وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة ميسان

كلية العلوم

قسم الكيمياء

تحضير وتشخيص بعض مركبات 1,4 -ثنائي هيدروبريدين الجديدة وتقييم فعاليتها البايولوجية

الرسالة

مقدمة الى جامعة ميسان كلية العلوم

لاستيفاء متطلبات الحصول على شهادة الماجستير في علوم

الكيمياء

من قبل الطالبة

ساجدة كريم حسين

بإشراف

أ.م. د. تحسين صدام فندي

1447هـ **2025م**

توصية الأستاذ المشرف

انا المشرف على الطالبة ساجدة كريم حسين ,اشهد ان الأطروحة (**تحضير وتشخيص بعض مركبات4,1-ثنائي هيدروبريدين الجديدة وتقييم فعاليتها البايولوجية)** تم كتابتها تحت اشرافي استيفاء لمتطلبات شهادة الماجستير في علوم الكيمياء**.**

التوقيع **.....**
أ.م. د. تحسين صدام فندي

كلية العلوم /جامعة ميسان

التاريخ : / / 2025

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

التوقيع **.....**
م. د. محمد عبد الرحيم سعيد
رئيس قسم الكيمياء

كلية العلوم /جامعة ميسان

التاريخ : / / 2025

بِسْمِ ٱللَّهِ ٱلرَّحْمَٰنِ ٱلرَّحِيمِ

(ومَا يُلَقَّاهَا إِلَّا الَّذِينَ صَبَرُوا
وَمَا يُلَقَّاهَا إِلَّا ذُو حَظٍّ عَظِيمٍ)

صدق الله العلي العظيم

فصلت الاية 35

الإهداء...

إلى والديّ، نبض العطاء وأصل الدعاء،

إلى زوجي، السند الهادئ والداعم في كل محطة،

وإلى روح طفلي الصغير،

الذي لم تطل إقامته في الدنيا

شكر وتقدير

الحمد الله والصلاة والسلام على الحبيب المصطفى صلوات الله وسلامه عليه وعلى آله اجمين. اتقدم بالشكر والتقدير الى الاستاذ المشرف **الدكتور تحسين صدام فندي** لما قدمه لي من توجيه طوال فترة البحث.

وشكر خاص الى **الدكتور كريم سالم والدكتور اسامه علي والدكتور عادل كريم** لمساعدتهم في انجاز البحث.

وخالص شكري وامتناني لعائلتي لمساعدتهم لي.

المحتويات

الموضوع	الصفحة
المحتويات	III
قائمة الجداول	V
قائمة الاشكال	VI
قائمة الاختصارات	IX
الخلاصة	XII
الفصل الأول – المقدمة	
1.1. المركبات الحلقية غير المتجانسة	1
2.1. مركبات ثنائي هايدروبريدين Dihydropyridines(DHPs)	2
1.2.1. تحضير مركبات ثنائي هايدروبريدين Dihydropyridines(DHPs)	3
2.2.1. الفعالية البايولوجية لمركبات ثنائي هايدروبريدين(Dihydropyridines(DHPs	15
3.1. الهدف من العمل	16
الفصل الثاني – الجزء العملي	
2. المواد الكيميائية والأجهزة	17
1.2. المواد الكيميائية	17
2.2. الأجهزة	18
1.2.2. درجة الانصهار Melting point	18
2.2.2. Thin Layer Chromatography	18

Fourier Transform Infrared Spectrophotometer.3.2.2	18
Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer.4.2.2	18
3.2. طرائق التحضير	18
1.3.2.تحضير المركبات(MA ,OMe,Cl,NO2,NN)	18
2.3.2. تحضير المركب(IO)	19
3.3.2 .تحضير المركبات(BNO_2, Br)	19
4.2. الفعالية البيولوجية	19
الفصل الثالث – المناقشة والنتائج	
1.1.3. تشخيص المركبات (MA ,OMe,Cl,NO_2,NN) والميكانيكية المقترحة للتفاعل	23
2.1.3. تشخيص المركب (IO) والميكانيكية المقترحة للتفاعل	55
3.1.3.تشخيص المركبات (BNO_2 ,Br) والميكانيكية المقترحة للتفاعل	61
2.3.الفعالية البايولوجية	81
3.3. الاستنتاجات	91
4.3. التوصيات	92
5.3.المصادر	93

قائمة الجداول

الجداول	الصفحة
2. 1.المواد الكيميائية المستخدمة والشركات المجهزة	17
2.2. بعض الخصائص الفيزيائية للمركبات المحضرة	21
3. 1.اهم الحزم الظاهرة في طيف الاشعة تحت الحمراء للمركبات المحضرة	77
3. 2.الازاحات الكيميائية لأطياف ^{1}H-NMR للمركبات المحضرة	78
3.3. الازاحات الكيميائية لأطياف^{13}C-NMR للمركبات المحضرة	80

قائمة الاشكال

الشكل	الصفحة
3. 1.طيف تحت الحمراء للمركب MA	27
3. 2.طيف ^{1}H-NMR للمركب MA	28
3.3. طيف ^{13}C-NMR للمركب MA	29
3. 4.طيف DEPT-135 للمركب MA	30
3. 5.طيف تحت الحمراء للمركب OMe	33
3. 6.طيف ^{1}H-NMR للمركب OMe	34
3. 7.طيف ^{13}C-NMR للمركب OMe	35
3. 8.طيف HQSCللمركبOMe	36
3. 9.طيف تحت الحمراء للمركب Cl	39
3. 10.طيف ^{1}H-NMR للمركب Cl	40
3. 11.طيف C^{13}-NMR للمركب Cl	41
3. 12.طيفHSQC للمركب Cl	42
3. 13.طيف تحت الحمراء للمركب NO_2	45
3. 14.طيف ^{1}H-NMR للمركب NO_2	46
3. 15.طيف ^{13}C-NMR للمركب NO_2	47

3. 16.طيف DEPT-135 للمركب NO_2	48
3. 17.طيف تحت الحمراء للمركب NN	51
3. 18. طيف ^{1}H-NMR للمركب NN	52
3. 19.طيف ^{13}C-NMR للمركب NN	53
20.3.طيف DPET -135 للمركب NN	54
3. 21.طيف تحت الحمراء للمركب IO	58
3. 22.طيف ^{1}H-NMR للمركب IO	59
3. 23.طيف ^{13}C-NMR للمركب IO	60
3. 24.طيف تحت الحمراء للمركب BNO_2	65
3. 25.طيف ^{1}H-NMR للمركب BNO_2	66
3. 26.طيف ^{13}C-NMR للمركب BNO_2	67
27.3. طيف DEPT-135 للمركب BNO_2	68
28.3. طيف HSQC للمركب BNO_2	69
29.3. طيف تحت الحمراء للمركب Br	72
30.3. طيف C^{13}-NMR للمركب Br	73
31.3. طيف ^{1}H-NMR للمركب Br	74
32.3. طيف DEPT-135 للمركب Br	75
33.3. طيفHSQC للمركب Br	76

34.3.قيم IC_{50} للمركبات مقابل خط خلايا MCF-7, MDA-MB-231	84
35.3. خط خلية MDA-MB-231, MCF-7 تحت الفحص المجهري للمركبات بتركيز 200µg/ml	87
36.3.قيم IC50 للمركبات (IO,Br,BNO_2,Cl)مقابل خط الخلية MCF-7	88
37.3. قيم IC50 للمركبات (OH,NO_2,NN,OMe)مقابل خط الخلية MDA-MB-231	88
38.3.قيم IC50 للمركبات (IO,Br)مقابل النشاط المضاد للاكسدة DPPH	90

قائمة الاختصارات

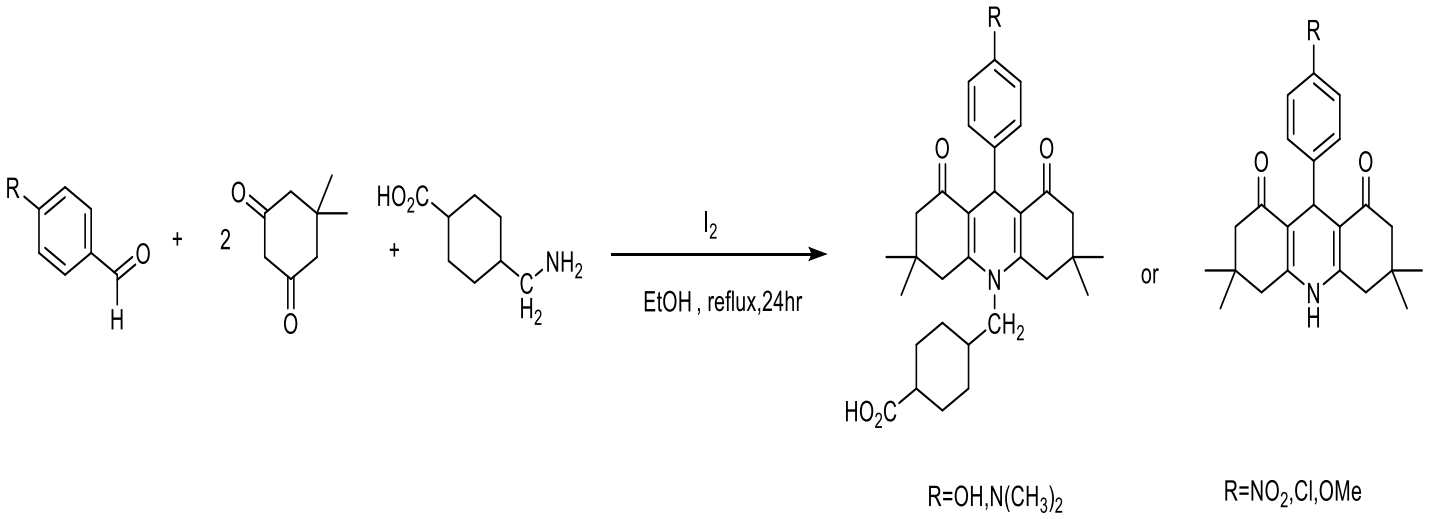
Symbol	Definition
DHPs	Dihydropyridines
EtOH	Ethanol
MeOH	Methanol
DCM	Dichloromethane
DMF	N,N-Dimethylformamide
DMSO-	Dimethyl sulfoxide
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
IC_{50}	Maximum Inhibitory halt concentration
MTT	3-(4,5-dimethylthylthiazol-2-yl)-2-5di phenyl tetrazolium bromide
WD	Wells Dawson acid
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	Transfer Distribution Enhancement Polarization
HSQC	Heteronuclear single quantum coherence spectroscopy
σ	Chemical shift
ppm	Part per million
cm^{-1}	Unit of wave number
min	Minute
g	Gram
h	Hour
^{0}C	Degrees Celsius
Ml	Milliliter
r.t	Room temperature
J	Coupling constant
Hz	Hertz
S	Singlet
T	Triplet
d	Doublet
q	Quartet

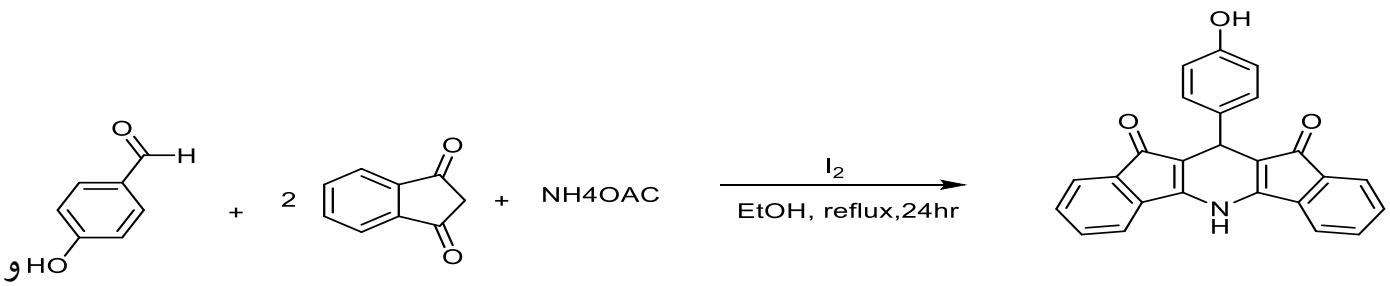
dd	Doublet of doublet
M	Multiple
DPPH	1, 1-diphenyl-2-picrylhydrazine
NMSM	2-amino-4-nitrothiazole
PBS	Phosphate –buffered saline
MTT	3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetazolium bromide

الخلاصة

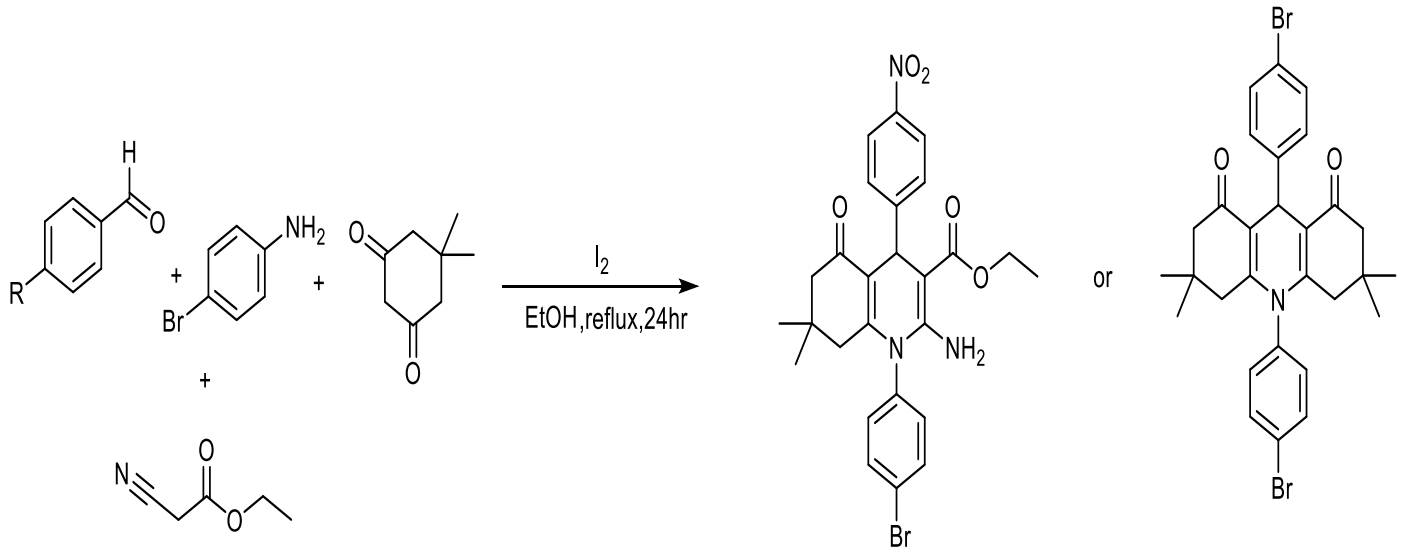
تضمنت الدراسة تحضير سلسلة من مركبات 1,4 - ثنائي هايد وبريدين حيث حضرت هذه المركبات حسب تفاعل Hantzsch من تكثيف ثلاث مواد مع بعضها في خطوه واحدة بتفاعل مول واحد من p-substituted benzaldehyde مع مول واحد من trans-4-(amino methyl)cyclohexane carboxylic acid ومولين من dimedone بوجود I_2 و الايثانول كمذيب كما في المعادلة :



كما تم تحضير مركب 1,4-DHP من تكثيف ثلاث مواد مع بعضها في خطوه واحدة بتفاعل مول واحد من P- Hydroxybenzaldehyd مع زياده من Ammonium acetate ومولين من 1,3- Indandion بوجود I_2 والايثانول كمذيب كما في المعادلة:



تم تحضيرمركب DPH 1,4- من تكثيف المواد المتفاعلة مع بعضها في خطوه واحدة بتفاعل مول واحد من P- substituted benzaldehyde مع مول واحد من p-Bromoaniline ومول واحد من dimedone ومول واحد من Ethyl cyanoacetate بوجود I_2 والايثانول كما في المعادلة:



$R=NO_2,Br$

شخصت المركبات المحضرة بالطرق الطيفية مثل تقنية الاشعة الحمراء FTIR وتقنية الرنين النووي المغناطيسي HSQC H-NMR ,C-NMR, DEPT-135 , . في هذه الدراسة تم تقدير النشاط البايولوجي لهذه المركبات ، بما في ذلك النشاط المضاد للأورام حيث تم استخدام خط الخلايا MDA-MB-231 لفحص النشاط المضاد للتكاثر للمركبات (OH,OMe,Cl,NO_2,NN)حيث كان المركب Cl هو الأكثر فعالية في هذه المجموعة بقيمة IC_{50} 435.83µg/ml والمركب OMe هو الأقل فاعلية مع قيمة IC_{50} البالغة 2229.53 µg/ml وتم أيضا استخدام خط خلايا MCF-7 للمركبات(IO ,BNO_2,Br) وكان المركب Br هو الأكثر فعالية في هذه المجموعة بقيمة IC_{50} 22.93µg/ml والمركب BNO_2 هو الأقل فاعلية مع قيمة IC_{50} البالغة 148.10 µg/ml. كذلك تم قياس النشاط المضاد للاكسدة بواسطة DPPH للمركبات (IO , Br) حيث كان المركب IOبقيمة IC_{50} 95.087µg/ml الأكثر فعالية والمركب Br قيمة IC_{50} البالغة 107.17 µg/ml الأقل فعالية .

الفصل الاول

المقدمة

The Introduction

1.1.المركبات الحلقية غير المتجانسة

تعد المركبات الحلقية غير المتجانسة (Heterocyclic Compounds) من الفئات الرئيسة في الكيمياء العضوية، وتمتاز باحتوائها على حلقات تحتوي على ذرة واحدة أو أكثر من عناصر غير الكربون، مثل النيتروجين أو الأكسجين أو الكبريت. يُطلق مصطلح "غير المتجانسة" تحديدًا على هذه الذرات غير الكربونية الموجودة ضمن الحلقة [1] . تشترك المركبات الحلقية غير المتجانسة مع المركبات الحلقية الكربونية في البنية العامة، لكنها تختلف عنها في الخصائص الفيزيائية والكيميائية بسبب وجود الذرات غير المتجانسة، ما يمنحها سلوكًا كيميائيًا مميزًا واستعمالات متعددة، خصوصًا في المجالات الدوائية والبيولوجية [2]. حيث توجد المركبات الحلقيه غير المتجانسة بشكل شائع في مجموعة واسعة من الجزيئات العضوية التي تمثل أكثر من 60% من المستحضرات الصيدلانية والكيماويات الزراعية الموجودة في السوق أو قيد التطوير.[3]

إن استبدال ذرة واحدة أو أكثر من ذرات الكربون الحلقية بعنصر مختلف (مثل النيتروجين والكبريت والأكسجين) حيث يؤدي الى انتاج مجموعة من نظائرها الحلقية غير المتجانسة حيث تشكل الحلقات غير المتجانسة أكثر من نصف المركبات العضوية المعروفة. [4] وتوجد في مجموعة واسعة من الأدوية، ومعظم الفيتامينات، والعديد من المنتجات الطبيعية، والجزيئات الحيوية، والمركبات النشطة بايولوجيًا، بما في ذلك مضادات الأورام، والمضادات الحيوية، ومضادات الاكتئاب، ومضادات فيروس نقص المناعة البشرية، ومضادات البكتيريا[5].

ومن بين أشهر الأمثلة على هذه المركبات هو الببريدين، وهو مركب عطري يحتوي على حلقة سداسية تضم خمس ذرات كربون وذرة نيتروجين واحدة. يُعد البيريدين نموذجًا مهمًا لفهم سلوك المركبات الحلقية غير المتجانسة، إذ يُستخدم على نطاق واسع في الصناعة الكيميائية ويتم تحضيره غالبًا عبر تفاعلات اصطناعية متقدمة. [6] تمارس حلقات البيريدين دورًا رئيسيا في تركيب العديد من المركبات الحيوية، كما يُمكن أن تتحرر كميات صغيرة من البيريدين عند تسخين بعض المواد العضوية ذات الأصل البايولوجي . [7]

في تقرير حديث صادر عن إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) الى أن نحو 59% من الأدوية المعتمدة تحتوي في تركيبها على جزيئات عضوية صغيرة تتضمن حلقات غير متجانسة نيتروجينية (N-heterocycles)، وهذا يؤكد أهمية هذه المركبات في الصناعة الدوائية الحديثة. تُعد الحلقات النيتروجينية غير المتجانسة من المكونات الرئيسة في العديد من العقاقير نظرًا لقدرتها على التفاعل الحيوي الفعّال، ومن أبرز أمثلتها مركبات الهيدروبيريدين، التي أظهرت خصائص دوائية متميزة، خصوصًا في مجال أدوية القلب والأوعية الدموية ومضادات الالتهاب. [8]

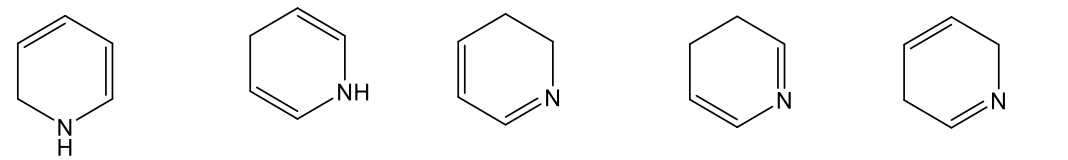
تُعد حلقة البيريدين من أكثر البنى غير المتجانسة شيوعًا في المركبات ذات الأهمية الدوائية والكيميائية. تتميز البيريدينات بإمكانية استخدامها كنواة أولية لتطوير طيف واسع من المشتقات الحلقية، مثل 1,4-ثنائي هيدرو بيريدين(1,4-DHPs) ، ورباعي هيدرو بيريدين(THPs) ، بالإضافة إلى البيبريدينات، تستخدم أيضا في تخليق القلويدات الطبيعية ومشتقاتها الحيوية.[9] ومن الناحية التركيبية، يمكن تحويل مركبات ثنائي هيدرو بيريدين بسهولة إلى البيريدينات مستبدلة عبر عمليات أكسدة معتدلة، مما يؤدي الى تحضير مركبات ذات أهمية في اكتشاف الأدوية. كما أن دمج الحلقة النيتروجينية في هذه المركبات يعزز من تفاعلها مع الأهداف الحيوية من خلال تشكيل روابط هيدروجينية أو روابط π-π، وهذا يفسر انتشارها في التراكيب الجزيئية للأدوية الحديثة المعتمدة. [10]

2.1. مركبات ثنائي هايدروبريدين (dihydro pyridines (DHPs

إن 4,1-ديهيدروبيريدين هو جزيء حلقي غير متجانس سداسي الحلقة مكون من خمس ذرات كاربون اضافة الى ذرة نتروجين وهو جزء قيم في الطب.[11]

هو احدى اصناف مركبات النتروجين الحلقيه غير المتجانسه ، توجد خمسة أنواع من الايزومرات لهذا المركب، وهي(2,1 و4,1 و 5,2 و 2,5 و3,4)- ثنائي هيدرو البيريدين كما في الشكل (1.1) ويمكن الافتراض بشكل عام أن العدد السائد من مشتقات ثنائي هيدرو البيريدين المعروفة لا يزال 2,1 و4,1 والايزومر 4,1 هو الاكثر استقرار . [12]

ان كيمياء ديهيدروبيريدين ذات أهمية بسبب توسيع التطبيقات العملية لمشتقات ثنائي هيدرو البيريدين حيث تدخل كيمياء ثنائي هيدرو البيريدين في جميع الكائنات الحية في العمليات الكيميائية الحيوية الأساسية. و ان بعض مشتقات ثنائي هيدرو البيريدين تكون فعالة و مهمة في تخليق مشتقات الآزوسين والسيفالوسبورين و قلويدات الإندول . [13]



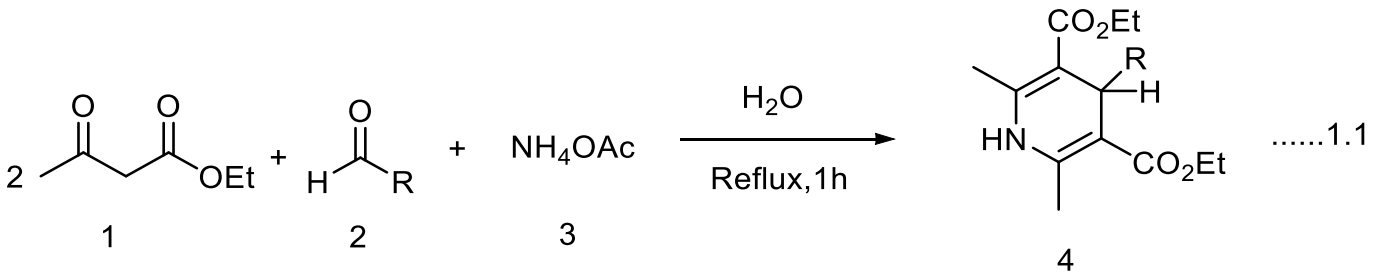
1,2 dihydro pyridine (1) | 1,4 dihydro pyridine (2) | 2,3 dihydro pyridine (3) | 3,4 dihydro pyridine (4) | 2,5 dihydro pyridine (5)

الشكل (1.1) ايزومرات ثنائي هايدرو بريدين

إن حلقات DHPs تدعم العديد من الأدوية المعتمدة، مما يسلط الضوء على أهميته لتصميم الجزيئات النشطة بيولوجيا. [14]الهيدروبيريدينات المصنعة تستخدم كوسائط لتخليق المنتجات النيتروجينية الطبيعية المعقدة .[15]لقد اهتم العالم Hantzsch كثيرا لتخليق 1،4-ثنائي هيدروبيريدين (DHPs-1،4) بسبب أهميته البيولوجية والخصائص الدوائية. [16]

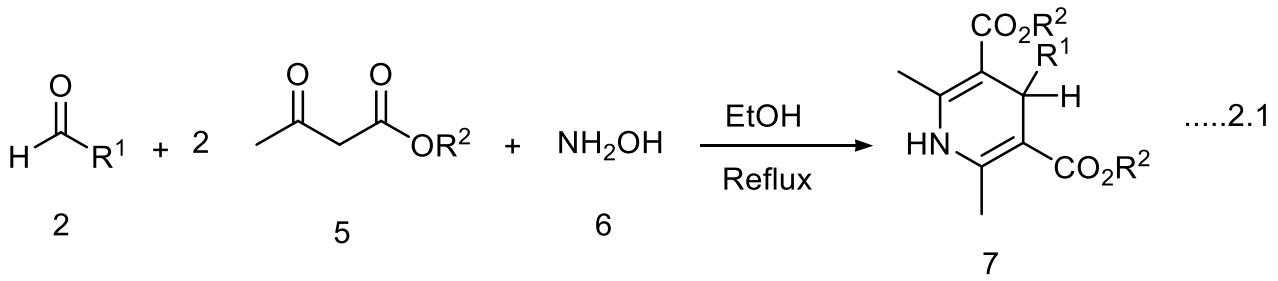
1.2.1.تحضير مركبات ثنائي هايدرو بريدين dihydropyridine (DHPs)

طوّر Arthur Hantzsch تفاعلًا متعدد المكونات لتحضير مركبات 1,4-ديهيدروبيريدين، وذلك من خلال تكاثف مولين من إيثيل أسيتوأسيتات مع مركب كربونيل ومصدر نيتروجين مثل الأمونيا أو خلات الأمونيوم. حيث استمر التفاعل عبر تكوين وسائط مثل enamine وchalcone ، وتليها إضافة مايكل وغلق حلقي لتكوين 1,4-DHPs كما في المعادلة (1.1) وقد أظهرت الدراسات الحديثة، ومنها ما نُشر في بحث Mocan وآخرين ، أهمية هذا التفاعل في تخليق مركبات فعالة دوائيًا. [17]



R=H, 4-NO_2, 4-Cl, 4-OMe ,4-OH

حضر Hantzsch مشتقات DHPs -4,1 من تفاعل (الألدهيد2)، و(بيتا-كيتوستر5)، و(هيدروكسيد الأمونيوم المائي6) في الإيثانول. حيث يوفر هذا التفاعل حصيلة جيدة وتبقى هذه الطريقة التجريبية هي البروتوكول الأكثر استخدامًا لتحضير (1,4-DHPالمعوض بشكل مختلف في الموقع 4 كما في المعادلة (2.1) . [18]



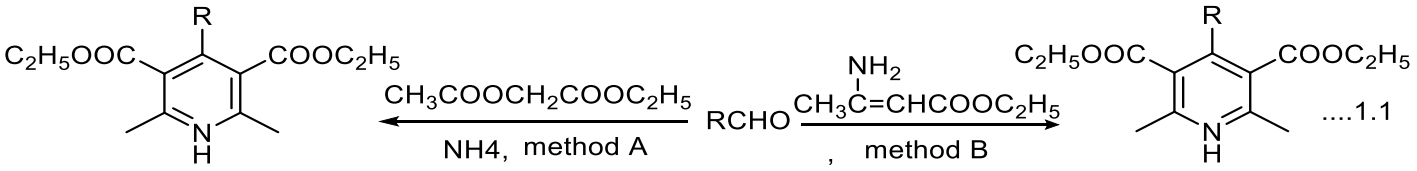
2 5 6 7

R1=H, 4-NO_2, 4-Cl, 4-OMe ,4-OH

R2 =Et ,Me

إن طريقة Hantzsch الكلاسيكية بشكل عام يتم تنفيذها في حامض الأسيتيك أو في الإيثانول بوساطة التصعيد الارجاعي [19] من خلال تكثيف الألدهيدات، مع أملاح الأمونيوم اوβ-ketoester اوفي وجود حامض برونستد [20] او حامض لويس[21] او المحفزات الحيوية [22] او القاعدة او المحفزات العضوية اوالسوائل الأيونية كمحفزا . [23-25]

يتضمن تفاعل Hantzsch التفاعل المتزامن للألدهيد وإستر الأسيتو أسيتيك وهيدروكسيد الأمونيوم الطريقة (A) تفاعل بسيط ويمكن فيه عزل الناتج الوسيط . أما الإجراء الذي طوره Collielo الطريقة (B) يتضمن تكوين الأمينوكروتونيك والناتج الوسيط المفترض هو الإستر ويتفاعل مع الألدهيد (2) تحت شروط حامضية هذه الطريقة هي الأكثر فائدة لتحضير 3,5- dicyanodihydropyridin(10) كما في المخطط (1.1). [26]



10 2 10

R1=H, 4-NO_2, 4-Cl, 4-OMe ,4-OH

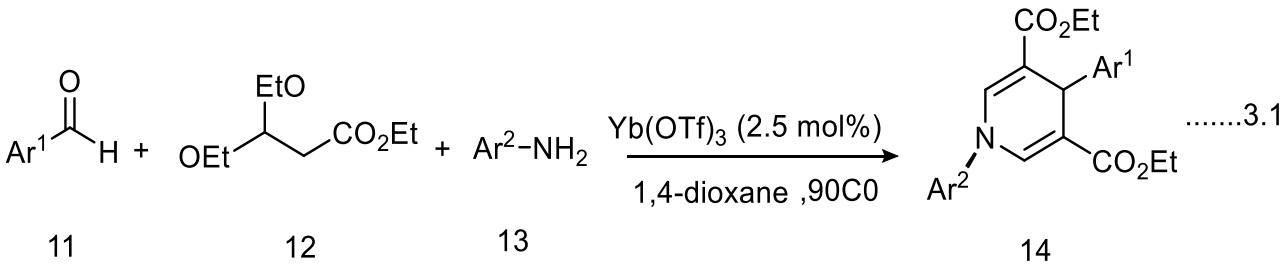
المخطط (1.1)

تم تطبيق تفاعل Hantzsch لتحضير مركبات 1,4-DHP تحت إشعاع الميكروويف، حيث يعمل على تسريع التفاعل وتحسين الحصيلة. وتم استخدام مكونات مشابهة لتلك التي استخدمها Hantzsch في عام 1882، بما في ذلك الألدهيد، بيتا كيتوإستر، وهيدروكسيد الأمونيوم المائي في الإيثانول. أظهرت النتائج أن إشعاع الميكروويف يساهم في تحسين كفاءة التفاعل، مما يجعل هذه الطريقة أكثر فعالية مقارنة بالطرق التقليدية . [27]

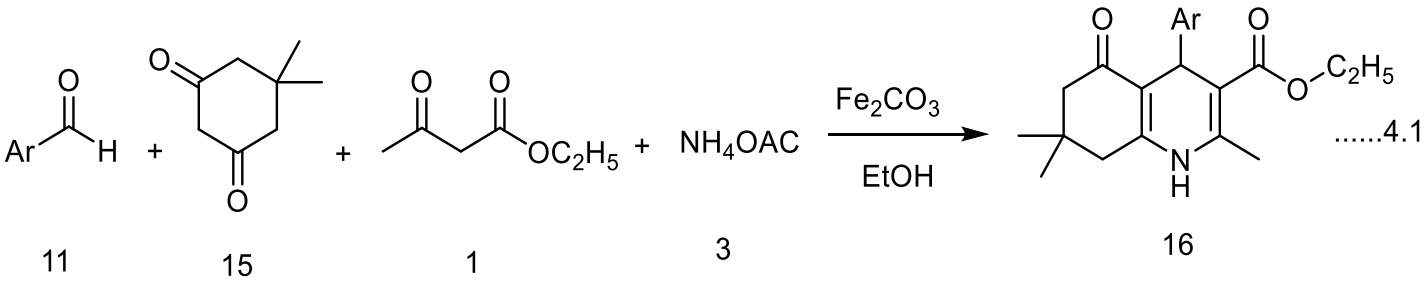
كذلك تم استخدام الطرق الحديثة في تحضير مشتقات1,4-DHP والأنظمة الحلقية المندمجة عبر تفاعل Hantzsch باستخدام المحفزات النانوية.

حيث أن استخدام المحفزات النانوية مثل الجسيمات المغناطيسية وأكاسيد المعادن يعزز من كفاءة التفاعل وانتقائيته، مما يجعل الحصيلة جيدة وتقليل التأثيرات البيئية. تُعتبر هذه الطرق أكثر استدامة مقارنة بالطرق التقليدية . [28]

تم تطوير التفاعل الذي قام به العالم Hantzsch بواسطة وان وزملاؤه بأستخدام المحفز Yb (OTf) 3 [29] من خلال تفاعل aldehydes (11) مع(ethyl 3,3-diethoxypropionate (12 ، والأنيلين (13) anilines في وجود Yb(OTf)3 في 1,4-dioxane وتحت ظروف تفاعل معتدلة لإعطاء dihydropyridins(14) كما في المعادلة (3.1). [30]



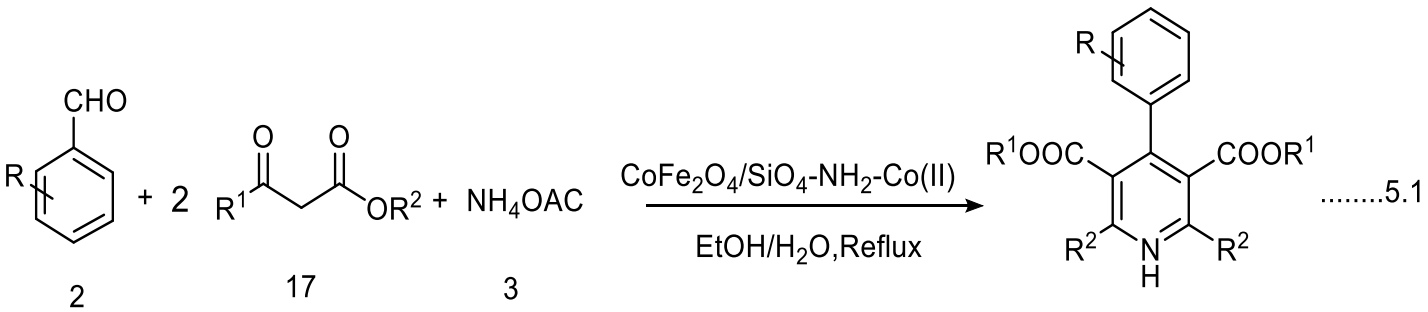
حضرت مشتقات Polyhydroquinoline(16) من تفاعل Hantzsch غير المتماثل من قبل الباحث (Ali Maleki et.al) من تفاعل تكثيف aromatic aldehyde(11)،ethyl acetoacetate (1)،dimedone(15)، (3) ammonium acetate بوجود Fe_3O_4 كعامل مساعد كما في المعادلـة(4.1) . [31]



11 15 1 3 16 .....4.1

Ar= C_6H_5, 3-OMe-C_6H_4,3-NO_2-C_6H_4

صمّم Allahresani وآخرون محفزًا نانويًا مغناطيسيًا فعالًا عبر تثبيت أيونات Co(II) على سطح جسيمات $CoFe_2O_4/SiO_2$ باستخدام تقنيات تحليلية طيفية مختلفة ، وأُثبتت كفاءته في هذا التفاعل ، باستخدام الألدهيدات(2)، وخلات إيثيل (17)، وخلات الأمونيوم (3)، حيث اسهم المحفز في تسريع التفاعل عبر آلية تتضمن تكاثف Knoevenagel تليه إضافة Michael، لإنتاج مشتقات مختلفة من 1,4-ديهيدروبيريدين(18) معززًا بذلك من كفاءة التفاعل واستدامته كما في المعادلة(5.1). [32]

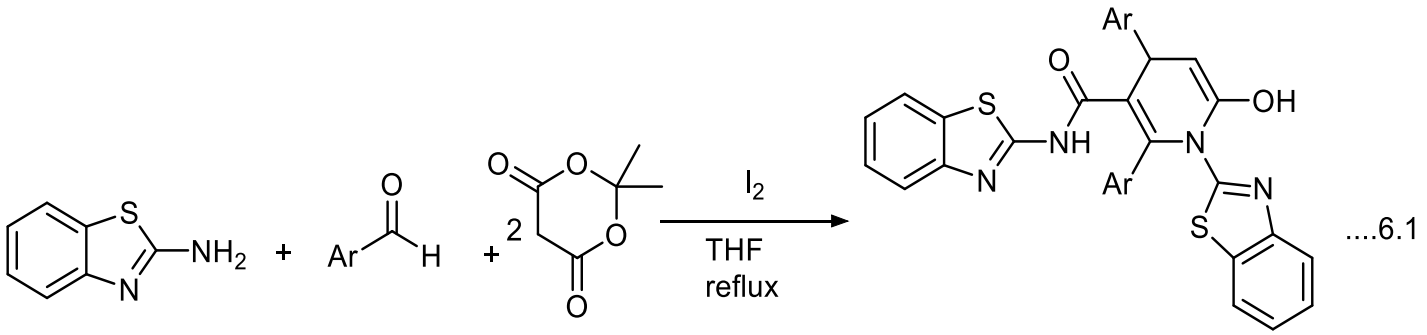


2 17 3 18 .....5.1

R=H, 4-NO_2, 4-Cl, 4-OMe ,4-OH

R^1=Me ,R^2 =Et ,Me

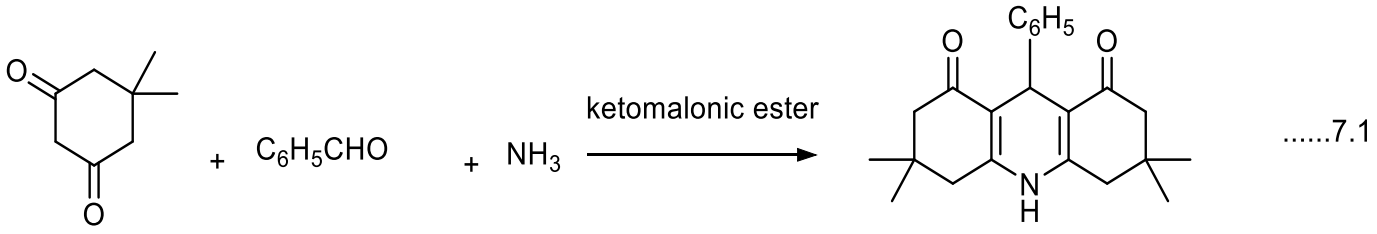
كذلك هنالك طريقة فعالة وبسيطة في ظروف معتدلة لتخليق 1,4-ديهيدروبيريدين (21) من تفاعل 2-أمينوبنزوثيازول(19) وألدهيدات الأريل (11) وحامض Meldrum's(20) في وجود اليود عن طريق تفاعل ديلز ألدر (الإضافة الحلقية) كما في المعادلة (6.1). [33]



....6.1

19 11 20 21

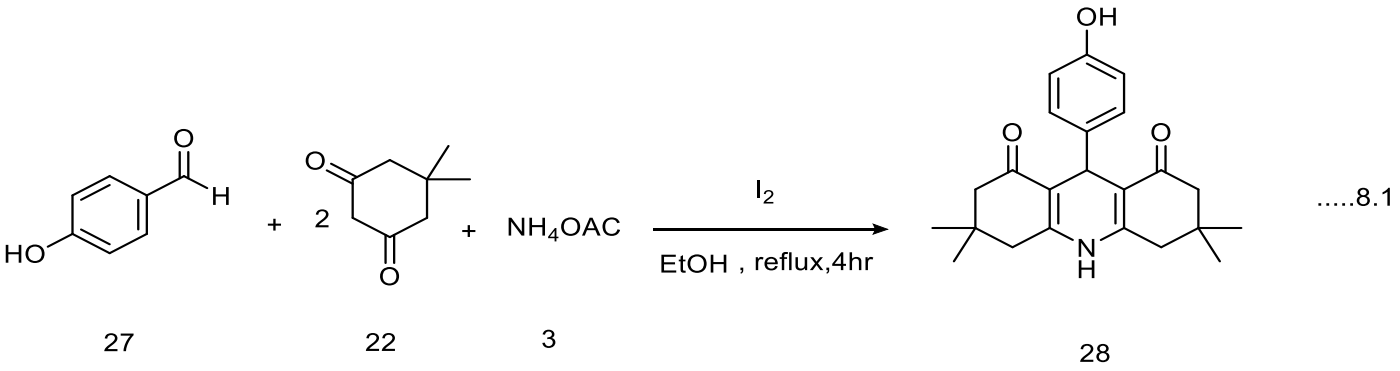
ظهرت معظم ألدهيدات الأريل كفاءة جيدة في تفاعل Hantzsch بينما أدّت المعوضات في الموقع ortho إلى انخفاض ملحوظ في الحصيلة نتيجة الإعاقة الفراغية. وقد تم الحصول على نواتج منخفضة عند استخدام 2,6-dichlorobenzaldehyde و 2,4-trimethylbenzaldehyde كما تم تحضير مشتق ثلاثي الحلقات (25) من تفاعل benzaldehyde (22) مع dimedone (23)، وammonia (24)، و ketomalonic ester ككاشف كما في المعادلة (7.1) . [34]



.....7.1

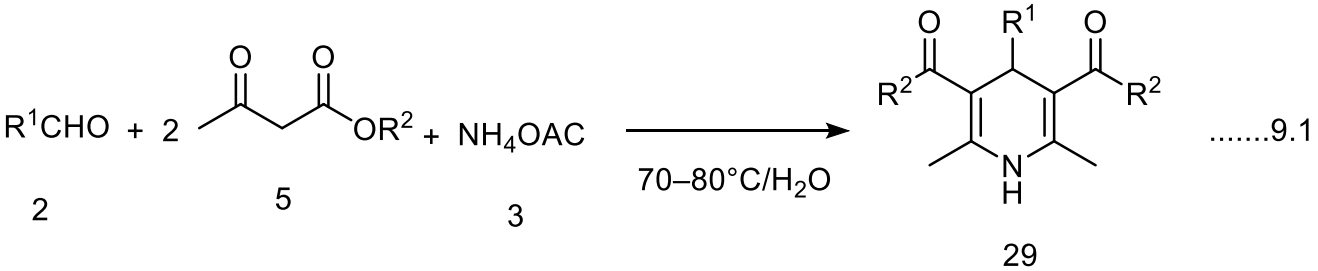
22 23 24 25

حضرت أيضا مشتقات 1,4- DHPs حسب تفاعل Hantzsch من تكثيف ثلاث مواد مع بعضها في خطوه واحدة بتفاعل مول واحد من(26) p-Hydroxybenzaldehyde ومولين من(22) dimedone, مع زيادة من (3) ammonium acetate بوجود I_2 كمحفز في الايثانول المطلق صعد المزيج ارجاعيا لمدة 4 ساعات لتعطي (27) 1,4- DHPs كما في المعادلة(8.1). [35]



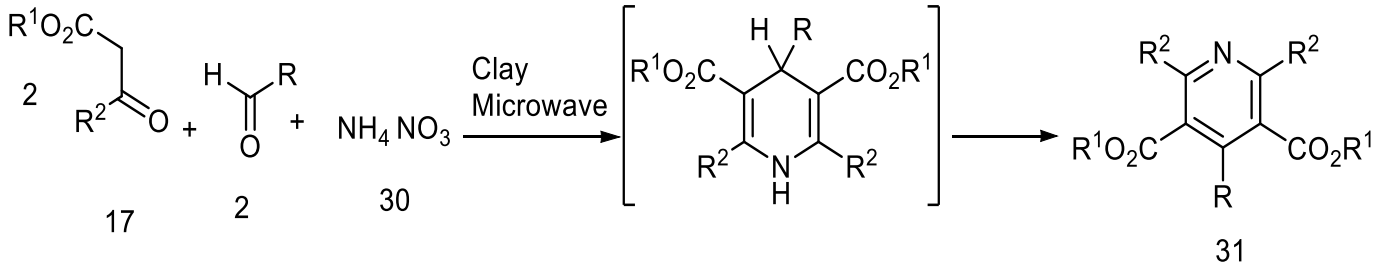
في الآونة الأخيرة، تم تعديل تفاعلات Hantzsch في الوسط المائي أو الخالي من المذيبات أو المحفزات وهذه التفاعلات لقد جذبت انتباه الكيميائيين لأنها صديقة للبيئة . [36]

يُجرى تفاعل Hantzsch في وسط مائي داخل مفاعل أنبوبي محكم الإغلاق، حيث تُستخدم مولات متكافئة من الألدهيد (2) بمقدار1mmol و (5) β-keto ester بكمية2mmol ، إلى جانب 1 mmol من ملح الأمونيوم (3) تُضاف كمية من الماء تتراوح بين2–3 mL ، بينما يُملأ الفراغ المتبقي في المفاعل ببخار الماء أو الهواء أو غاز النيتروجين. يُغلق المفاعل بسرعة ويُحرّك المحتوى عند درجة حرارة تتراوح بين70–75 °C لمدة زمنية محددة، مما يؤدي إلى تكوين ناتج التفاعل 1,4-DHPs (29) كما موضح في المعادلة (9.1) . [37]



R^1= H, 4-NO_2, 4-Cl, 4-OMe ,4-OH
R^2 =Et ,Me

تم تحضير مركبات DHPs من خلال تفاعل β-keto ester وaldehyde، مع استخدام NH_4NO_3 كمصدر للأمونيا وكعامل مؤكسد، تحت تأثير إشعاع الميكروويف وبدون استخدام مذيب.عند استخدام 20 mmol من aldehyde (2) ، و 40 mmol منketo ester (17) ، و 20 mmol من NH_4NO_3 (30) ، يتم الحصول على المركب الألكيلي للبيريدين 4-substituted pyridine(31) بحصيلة مرتفعة. وعند استخدام ألدهايدات مثل n-butyraldehyde أو benzaldehyde، لوحظ انخفاض ملحوظ في الحصيلة كما في المخطط (2.1). [18]

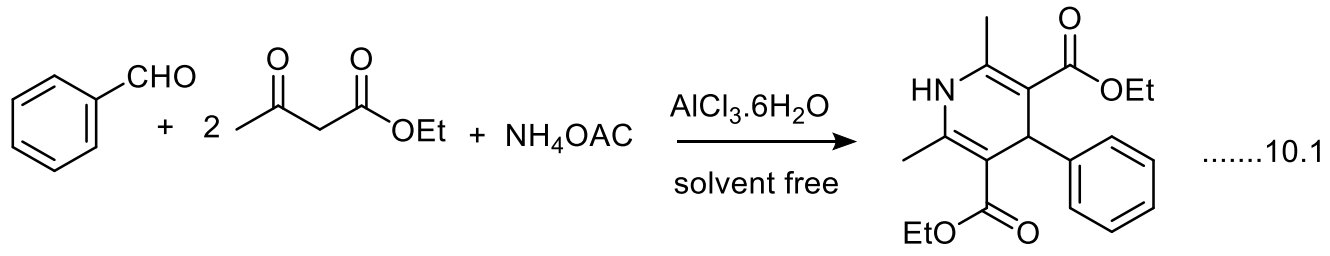


R=H, 4-NO_2, 4-Cl, 4-OMe ,4-OH

R^1=Me ,R^2 =Et ,Me

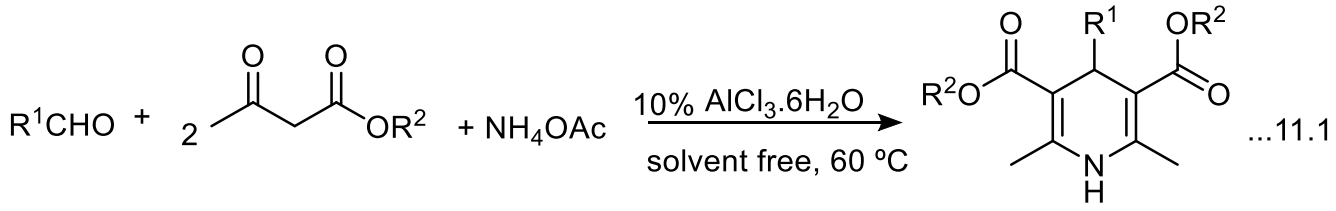
مخطط(2.1)

تم تطوير طريقة صديقة للبيئة لتحضير مركبات DHPs باستخدام $AlCl_3{\cdot}6H_2O$ كمحفز، من خلال تفاعل (32) Benzaldehyde مع Ethyl acetoacetate(1) و Ammonium acetate(2) في وسط خالٍ من المذيبات. أُجري التفاعل بدرجة حرارة الغرفة وأعطى الناتج الرئيسي 1,4-DPH (33) ولكن بحصيلة منخفضة وعند رفع درجة الحرارة إلى $60\ C^0$ واستخدام 10%mmol من $AlCl_3{\cdot}6H_2O$، أدى الى ارتفاع الحصيلة بشكل ملحوظ، في حين أن زيادة كمية المحفز أدت الى تقليل الناتج . وقد أثبتت الشروط المحسّنة كفاءتها عند تطبيقها على ألدهيدات مختلفة حيث تم الحصول على مشتقات DHPs (34) بحصيلة عالية كما في المعادلات(10.1) (11.1) . [38]



.....10.1

31 1 3 33



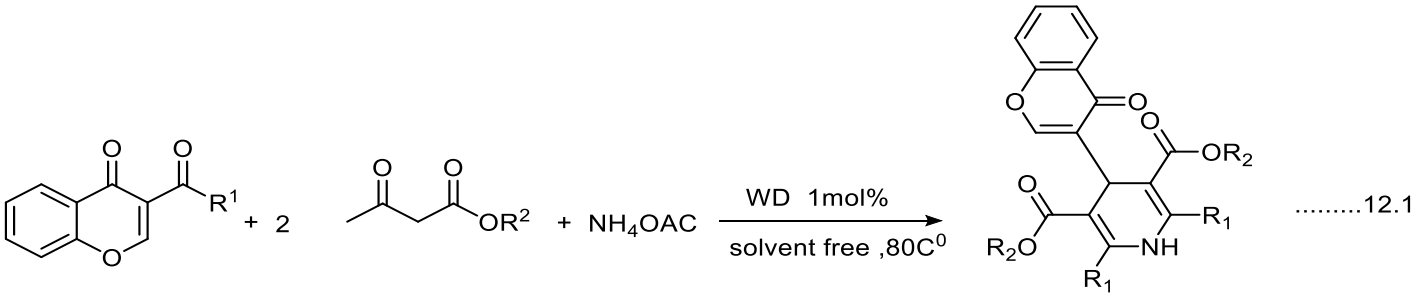
...11.1

2 5 3 34

R^1= H, 4-NO_2, 4-Cl, 4-OMe ,4-OH

R^2 =Et ,Me

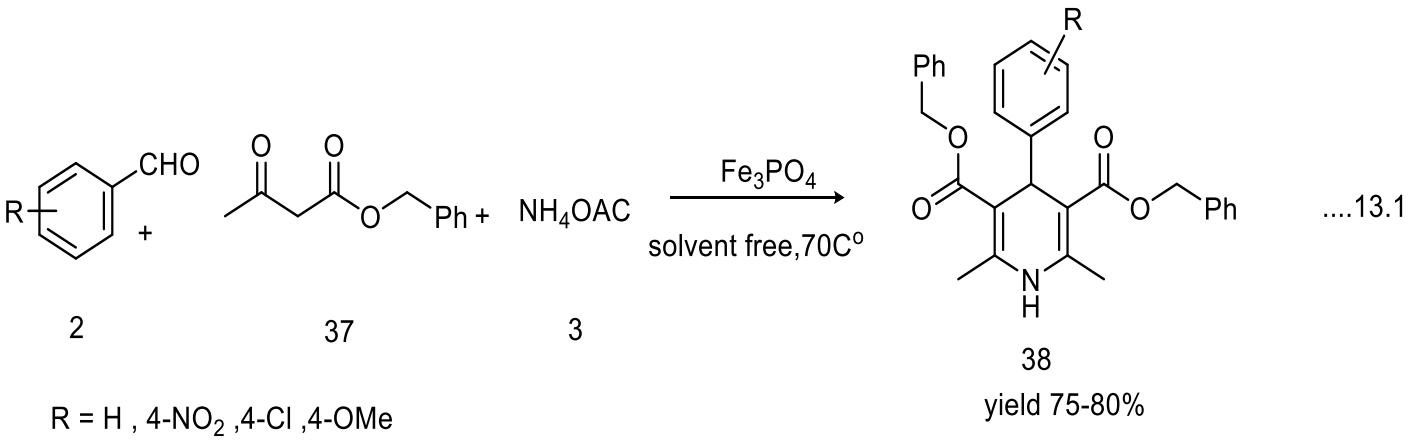
كذلك حضرالباحث (Laura M.Sanchez et.al.) (36) 1,4-DHPs بوجود Wells Dawson hetropoly acid كـعامل مسـاعد من تفاعل (35) 3-formyl chromon و(5) methyl acetoacetate و(3) ammonium , acetate بنسبه مولية 1:2:1 بدون استخدام مذيب خلال 15min وبدرجة حرارة C^0 80 كما في المعادلة (12.1). [30]



35 5 3 36 .....12.1

R^1= H, 4-NO_2, 4-Cl, 4-OMe ,4-OH
R^2 =Et ,Me

Behbahani وزملاؤه حضر1,4-DHPs بطريقة تركيبية خالية من المذيبات باستخدام فوسفات الحديد (III) تم استخدام أنواع مختلفة من الألدهيدات مع أسيتواسيتات البنزيل وخلات الأمونيوم تحت تأثير المحفز (Fe_3PO_4). حيث يستمر التفاعل عن طريق تنشيط مجموعة الكربونيل من الألدهيد التي يدعمها Fe_3PO_4، والتي تعمل كحامض لويس، عند استخدام 10%mole من المحفز للحصول على كمية مناسبة من الناتج. يشتمل التفاعل مبدئيًا على Benzaldehyde (2) Ammonium acetate (3), Benzyl acetoacetate (37), عند درجة حرارة مثالية تبلغ 70 درجة مئوية. تمت ملاحظة الألدهيدات مع المجاميع المعوضه مثل -NO_2، -OCH_3، -$CH=CH_2$ للحصول على حصيلة أفضل بنسبة 80% خلال تفاعل يستغرق 50 دقيقة باستخدام 5% mole من المحفز كما في المعادلة (13.1) . [39]



2 37 3 38

R = H , 4-NO_2 ,4-Cl ,4-OMe

yield 75-80%

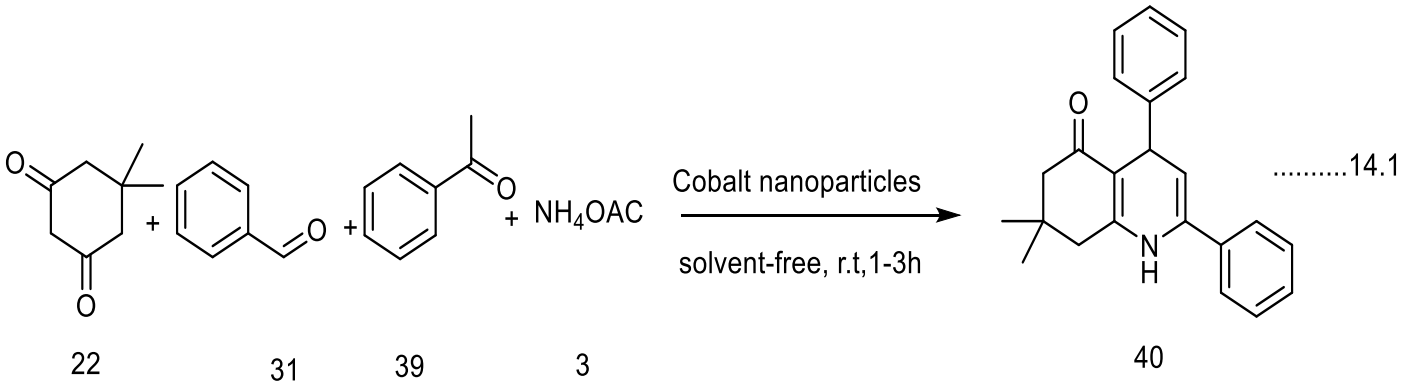
....13.1

يُعد تطوير مواد اصطناعية جديدة، خضراء، ومستدامة من المواضيع التي حظيت باهتمام متزايد، وذلك بسبب تفاقم التلوث البيئي وتأثيره الكبير على حياة الإنسان. ومن هذا المنطلق، أصبح تصميم بروتوكولات اصطناعية تُنفذ في ظروف خالية من المحفزات والمذيبات، بالاعتماد على تقنية الموجات الدقيقة واستراتيجية التفاعل متعدد المكونات، موضوعًا أساسيًا في تطور مفاهيم الكيمياء الخضراء . [40,41]

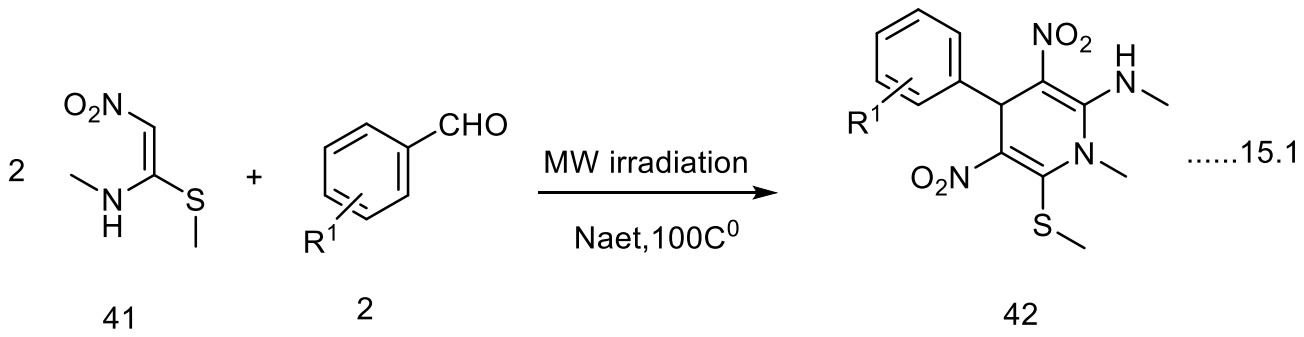
تُعرف تفاعلات المتعددة المكونات بأنها عمليات تتم في خطوة واحدة حيث يتم تكوين روابط متعددة، و إنتاج مركب واحد من ثلاثة مركبات أو أكثر بكفاءة عالية. وقد استُخدمت هذه الاستراتيجية بنجاح في تحضير العديد من الحلقات غير المتجانسة التي تشمل مركبات طبيعية وأخرى مصنّعة. [42,43]

واستمرارًا للاهتمام البحثي في تطوير منهجيات اصطناعية أكثر توافقًا مع البيئة، فقد تم اعتماد طريقة خضراء ومستدامة لتخليق مركباتDHPs -1,4 باستخدام إشعاع الميكروويف، دون استخدام محفز أو مذيب . [44]

تمكن الباحث (Javad Safari et.al) من تحضير1,4-DHP بخطوة واحدة باستخدام جزيئات نانوية CoNPs كعامل مساعد من خلال تفاعل (22) demidone و(39) Ketone و (31) aldehydes و (3)ammonium acetate في ظروف خالية من المذيبات وبدرجة حرارة الغرفة كما موضح في المعادلة (14.1) . [45]

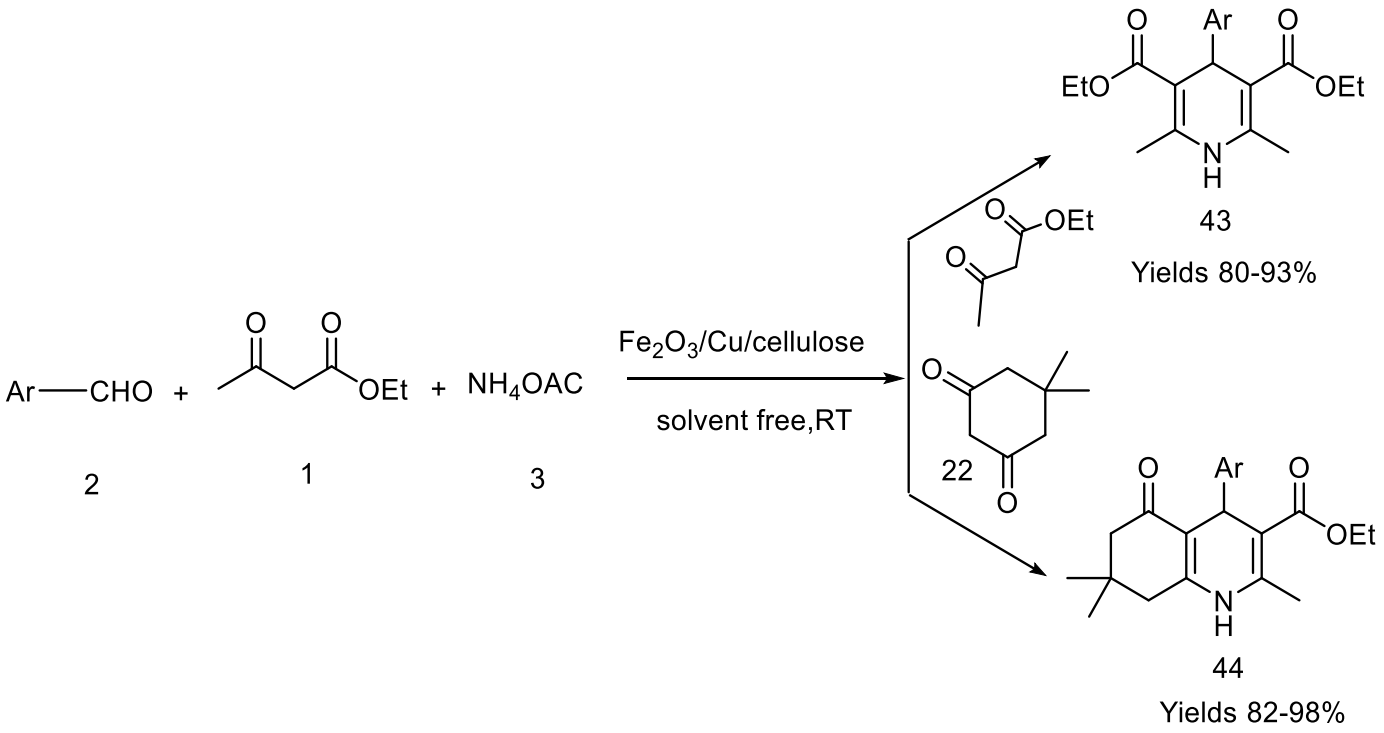


تخليق (42) 4H-chromen-5-ones باستخدام مولين من N-methyl -1-(methylthio) -2-nitro ethenamine NMSM(41) و مول واحد من الألدهيدات العطرية (2) في ظل ظروف خالية من المحفزات والمذيبات كما موضح في المعادلة (15.1) . [46]كما طورت طريقة تخليق الحلقات غير المتجانسة النشطة بيولوجيًا. مثل N-1,4- dihydropyridines، و1,4- dihydropyridines و tetrahydropyridines [47]



R^1= H, 4-NO_2, 4-Cl, 4-OMe ,4-OH

قام (Maleki et al .2019) بتصميم مركب نانوي حيوي مغناطيسي باستخدام جسيمات نانوية من النحاس مضمنة في مصفوفة السليلوز(γ-Fe2O3/Cu/cellulose) ، والتي أظهرت كفاءة تحفيزية رائعة أثناء تفاعل Hantzsch لقد أظهر نشاطًا تفاعليًا بحصيلة مرتفعة في غضون وقت تفاعل قصير من 15 إلى 20 دقيقة في بيئة خالية من المذيبات وتم ملاحظة إنتاجية عالية من 1,4 -ثنائي هيدروبيريدين المتماثل من تفاعل 1mole من الالدهايدات الاروماتيه (2) و 2 mole من (1) ethyl acetoacetate و1 mole من (3) Ammonium acetate بوجود γ- Fe_2O_3/Cu/cellulose . و تفاعل اخر يشمل 1mole من الالدهايدات الاروماتيه (2) و 1 mole من (1) ethyl acetoacetate و1 mole من (3) Ammonium acetate و 1mole من (22) dimedone بوجود γ- Fe_2O_3/Cu/cellulose ليعطي 1,4 -ثنائي هيدروبيريدين غير المتماثل كما مبين في المخطط (3.1). [48]



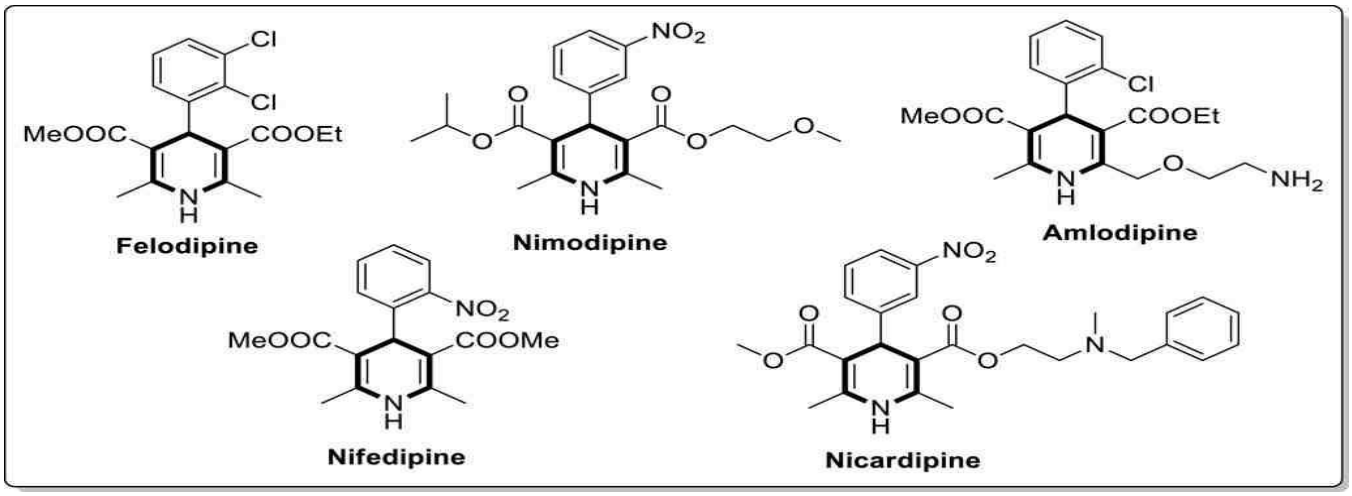
مخطط (3.1)

2.2.1. الفعالية البايولوجية لمركبات ثنائي هايدروبريدين (DHPs) dihydropyridine

الحلقات غير المتجانسة تُعَد مكونات أساسية في الصناعة الدوائية لما تتميز به من تأثير مباشر في الخصائص الدوائية، بالإضافة إلى دورها في الحركية الدوائية والسمية. وتشير الدراسات إلى أن أكثر من 90% من الأدوية الحديثة تحتوي في بنيتها على حلقات غير متجانسة، وخصوصًا الحلقات المحتوية على ذرات النيتروجين، التي تُعد وحدات بنائية رئيسية في العديد من المركبات ذات النشاط البايولوجي.[49-56]

ويُعَد البيريدين من أهم المركبات غير المتجانسة منذ اكتشافه، نظرًا لتنوع تطبيقاته في مجالات متعددة مثل الطب . وتعود أهميته إلى احتوائه على روابط مزدوجة غير مشبعة، مما يمنحه القدرة على الدخول في مجموعة واسعة من التفاعلات الكيميائية التي تسفر عن تكوين مركبات جديدة تبعًا لدرجة إشباع تلك الروابط . [57–58]

كما تُعَد مركبات 1,4-ديهيدروبريدين من الهياكل الأساسية في مجال اكتشاف الأدوية، إذ تحظى باهتمام واسع لدى الباحثين في الكيمياء الطبية لما تمتاز به من فعالية علاجية كبيرة . [59-61] وتشمل هذه الفئة عددًا من الأدوية المهمة مثل (أملوديبين ، فيلوديبين إسراديبين ، لاسيديبين ، نيكارديبين ، نيفيديبين ، نيموديبين) كما مبين في الشكل (1.1) حيث يرتبط نجاحها بفعاليتها في الارتباط بقنوات الكالسيوم وبالتالي تقليل مرورها في تيار الكالسيوم الغشائي العابر، المرتبط بالعضلات الملساء مع استرخاء طويل الأمد وفي عضلة القلب مع انخفاض في الانقباض في جميع أنحاء القلب . [62]



الشكل(1.1)

أظهرت الدراسات أن مركبات 1,4 (1,4-DHPs) لا تقتصر أهميتها على تثبيط قنوات الكالسيوم فحسب، بل تمتلك أيضًا العديد من التطبيقات الطبية الأخرى، مثل: حماية الأعصاب، وحماية الصفائح الدموية ، إضافةً إلى دورها كعوامل مضادة لنقص تروية الدماغ، وهذا يجعلها تستخدم في علاج مرض الزهايمر[63]. كما تم الاستفادة منها كمضادات للأورام وأدوية لعلاج عدد من الأمراض الأخرى . [64–66]

أيضا تمتلك مركبات (1,4-DHPs) فعالية مضادة للميكروبات ومضادات السرطان.حيث ازداد الاهتمام بخصائصها المضادة للسرطان نظرًا لقدرتها على عكس المقاومة الدوائية في الخلايا السرطانية، وتعزيز الفعالية المضادة لبعض الأدوية السامة للخلايا.حيث تم استخدام بعض مشتقاتها في الادوية مثل أملوديبين لعلاج ارتفاع ضغط الدم والذبحة الصدرية، ونيفيديبين ونيكارديبين كحاصرات لقنوات الكالسيوم، خفض ضغط الدم وتحسين الدورة الدموية. [67]

أن الأدوية المتوفرة لعلاج داء الليشمانيات مثل الأمفوتيريسين، والبنتاميدين، والميلتفوسين، والبارامومايسين، تسبب ارتفاع السمية، وارتفاع التكلفة، وظهور المقاومة الطفيلية، إلا أن العديد من المركبات الحاوية على نواة (1,4-DHPs) أظهرت أنشطة دوائية وتشمل هذه الأنشطة: موسعات الشعب الهوائية، مضادات الاختلاج، خافضات ضغط الدم، إضافةً إلى قدرتها على عكس مقاومة الأدوية المتعددة كما أظهرت هذه المركبات نشاطًا واضحًا ضد البكتيريا والطفيليات. [68-76]

3.1. الهدف من العمل

1. تحضير بعض مركبات ثنائي هيدروبريدين المعوضة الجديدة .

2. تشخيص جميع المركبات المحضرة باستخدام تقنيات التحليل الطيفي FTIR,^{1}H-NMR,^{13}C-NMR,DEPT-135,HSQC

3. تقييم الفعالية البيولوجية ضد خلايا سرطان الثدي البشري للمركبات المحضرة.

الفصل الثاني

الجزء العملي

The experimental

1 .المواد الكيميائية والاجهزة

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

المواد الكيميائية	الشركات
Ethyl acetate,Dimedone ,Chloroform,ethylcyanoacetate	Merck
Iodine ,Ammonium acetate	Thomas Baker
Ethanol	Scharlau
P-Hydroxybenzaldehyde, *p*-nitro benzaldehyde, *p*-chloro benzaldehyde, p- Dimethyl amino benzaldehyd, *p*- methoxy benzaldehyde,p-Bromoaniline,1,3-Indandion, 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide, 1, 1-diphenyl-2-picrylhydrazine	Sigma-Aldrich
Petroleum ether 40-60	SDFCL
Dimethylsolfuxide	Fisher
p- bromo benzaldehyde, trans-4-(amino methyl)cyclohexane carboxylic acid)	BLDpharm

2.2. الأجهزة

1.2.2. درجة الانصهار Melting.Point

جميع نقاط الانصهار غير مصححة ويتم التعبير عنها بالدرجة المئوية (^{0}C) تم قياسها في قسم الكيمياء ,كلية العلوم, جامعة ميسان, باستخدام جهاز Stuart SMP11 melting point apparatus.

Fourier Transform Infrared Spectrophotometer.2.2.2

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

Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer.3.2.2

تم تسجيل جميع اطياف ^{1}H-NMR و ^{13}C-NMR و DEPT-135 , HSQC للمركبات المحضرة في قسم الكيمياء –كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة البصرة ، العراق باستخدام مطياف Bruker -400 (ألمانيا) وبوحدة جزء لكل مليون (δ). تم استخدام كمذيب $CDCl_3$ و DMSO-d^6 ، وTMS كمعيار داخلي.

3.2.طرائق التحضير

1.3.2. تحضير المركبات (MA,OMe,Cl, NO_2,NN)

من خلال تفاعل (0.001mol) p-substituted benzaldehyde و (0.84 gm , 0.002mol) dimedone مع(0.001mol ,0.471gm) trans-4-(amino methyl)cyclohexane carboxylic acid و(0.00015mol, 0.111g) من I_2 في 10ml من الايثانول المطلق صعد المزيج ارجاعيا لمدة 6 ساعة و توبع التفاعل بواسطة TLC(petroleum ether:ethyl acetate) (7.5:2.5) حتى اكتمال التفاعل وبعد اكتمال التفاعل ترك المزيج ليبرد في درجة حرارة الغرفة, ثم رشح المزيج وتم غسل الراسب بالإيثانول البارد وجفف. وبعد ذلك تمت اعادة البلورة مرتين مرة بالايثانول ومرة أخرى بالماء المقطر لاعطاء راسب و حصيلة ودرجة انصهار حسب الجدول (2.2) . [77]

2.3.2. تحضير المركب IO

تم مزج (0.366gm, 0.001mol) *p*- Hydroxy benzaldehyde و (0.002 mol, 0.88 gm) من 1,3-Indandion و (0.924 gm ,0.004mol) من Ammonium acetate و(0.111g,0.00015mol) من I_2 في 10ml من الايثانول المطلق صعد المزيج ارجاعيا لمدة 12 ساعة و توبع التفاعل بواسطة TLC(ethyl petroleum ether:acetate) (5:1) حتى اكتمال التفاعل وبعد اكتمال التفاعل ترك المزيج ليبرد في درجة حرارة الغرفة و ثم تم تبخير المذيب تحت ضغط منخفض باستخدام مبخر دوار (Rotary evaporator) , تم استخلاص الناتج بقمع الفصل ثلاث مرات باستخدام الكلوروفورم والماء المقطر ثم تم فصل الطبقة العضوية و تبخيرها من المذيب تحت ضغط منخفض بأستخدام المبخر الدوار. وبعد ذلك تمت اعادة البلورة بالايثانول لاعطاء راسب اسود درجة انصهاره^{0}C <300 و بحصيلة 50% .[77]

3.2.3. تحضير المركبات (BNO_2,Br)

باستخدام مولات متكافئة مزج (0.001mol) من p-substituted benzaldehyde (0.001mol, 0.42 gm) dimedone (0.001mol, 0.319 ml) من ethylcyanoacetate و (0.001mol , 0.516 gm) من p-Bromoaniline و(0.111g,0.00015mol) من I_2 في 10ml من الايثانول المطلق صعد المزيج ارجاعيا لمدة 12 ساعة و توبع التفاعل بواسطة TLC(petroleum ether:ethyl acetate) (8:2) حتى اكتمال التفاعل وبعد اكتمال التفاعل يترك المزيج ليبرد في درجة حرارة الغرفة , ثم رشح المزيج وتم غسل الراسب بالإيثانول البارد وجفف. وبعد ذلك تمت اعادة البلورة بالايثانول لاعطاء راسب و درجة انصهاره وحصيلة حسب الجدول (2.2).[78]

4.2. الفعالية البايولوجية

1.4.2. زراعة الخلايا وخط الخلايا

تم الحصول على خط خلايا سرطان الثدي البشري MDA-MB-231 , MCF-7 من البنك الوطني للخلايا في إيران (معهد باستور – إيران). زُرعت الخلايا في وسط RPMI-1640 (Gibco) مضافًا إليه مضادات حيوية 10 % FBS (Gibco)، (100 µg /ml penicillin) (100µg/ml streptomycin) وتمت المحافظة على الخلايا في حاضنة عند درجة حرارة 37°C في جو رطب يحتوي على CO_2 5% وتم تمرير الخلايا بأستُخدم محلول trypsin-EDTA، وغسلها باستخدام محلولPBS .

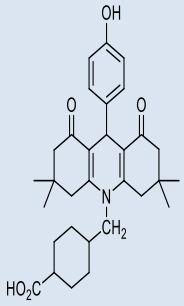
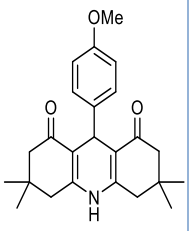
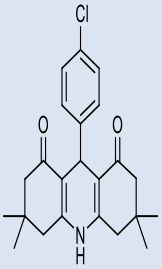
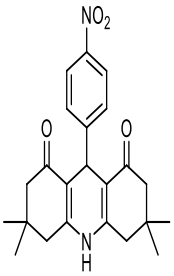
2.4.2.اختبار MTT لتقييم الحيوية الخلوية

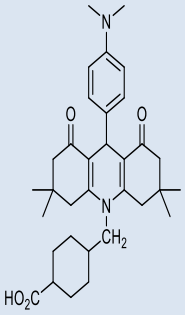
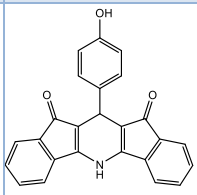
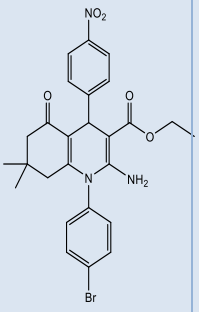
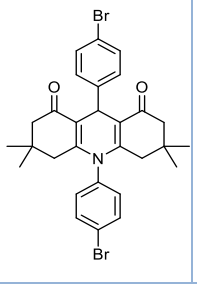
تم تقييم نمو الخلايا وحيويتها باستخدام اختبار MTT -3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5- diphenyltetrazolium bromide (Sigma-Aldrich) . حيث تم هضم الخلايا مع التربسين cells/well 1.4×10^{-4} ثم ضبطها الى كثافة مليئة ب 96-well plates وزرعت الى 200 µl من الوسط الطازج لكل وعاء ثم حُضنت لمدة 24 ساعة لتكوين طبقة خلوية متراصة.بعدها، عُولجت الخلايا بتراكيز من المركبات تراوحت بين 7.4 إلى600 µg/ml لمدة 24 ساعة عند37°C في حاضنة تحتوي على 5% CO_2 وفي نهاية فترة العلاج، تم إزالة الوسط دون التأثير على الطبقة الخلوية، وأضيف 200 µl MTT من محلول (PBS 0.5 mg/ml)في كل وعاء، ثم حُضنت الأطباق لمدة 4 ساعات إضافية.بعد ذلك، أُزيل محلول MTT وأُضيف 100 µl DMSO إلى كل وعاء ، وتم وضع الأطباق على shaker عند 37°C حتى ذوبان البلورات بالكامل.تم قياس الامتصاصية عند الطول الموجي 570nm باستخدام قارئ ELISA reader (Model wave xs2, BioTek, USA) وتم تحديد التركيز الذي سبب 50% من موت الخلايا (IC_{50}) باستخدام منحنيات الجرعة-الاستجابة المناسبة. [79]

3.4.2.اختبار DPPH لتقييم النشاط المضاد للاكسدة

تم تقييم النشاط المضاد للاكسدة للمركبات باستخدام اختبار(DPPH) 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazine حيث تم تحضير 6 عينات مخففة من كل عينة باستخدام 100 ميكرولتر من الميثانول بتراكيز نهائية تتراوح بين 500 و15.62 ميكروغرام/مل . وتم توزيع العينات المحضرة في وعاء صفيحة ميكروية مكونة من 96 وعاء بتكرارين لكل تركيز ثم أُضيف إلى كل بئر 100 ميكرولتر من محلول DPPH بتركيز 0.2 مليمول/لتر مذاب في الميثانول ثم تم احتضان الصفائح في الظلام لمدة 30 دقيقة في درجة حرارة الغرفة وبعد ذلك تم قياس الامتصاصية عند الطول الموجي 570 نانومتر باستخدام قارئ صفائح ميكروية (reader spectrophotometer)و تم تحديد قيمة IC_{50}، وهي التركيز اللازم للعينة من أجل تثبيط 50% من الجذور الحرة DPPH، من خلال رسم العلاقة البيانية بين تركيز العينة والنسبة المئوية للنشاط المضاد للأكسدة المحسوبة.[80]

جدول (2.2) بعض الخصائص الفيزيائية للمركبات المحضرة

Comp No	Nomenclature	Structure formula	Molecular Formula	Color	M.P. ^0C	Yelid %
1 MA	4 -(9-(4-hydroxyphenyl))-3,3,6,6-tetramethyl-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahydroacridin-10(1H)-yl(methyl)cyclohexane-1-carboxylic acid		$C_{31}H_{39}NO_5$	Bright white	>300	30%
2 OMe	9 -(4-methoxyphenyl)-3,3,6,6-tetramethyl-3,4,6,7,9,10-hexahydroacridine-1,8(2H,5H)-dione		$C_{24}H_{29}NO_3$	white	238/ 240	29%
3 Cl	9 -(4-chlorophenyl)-3,3,6,6-tetramethyl-3,4,6,7,9,10-hexahydroacridine-1,8(2H,5H)-dione		$C_{23}H_{26}ClNO_2$	white	238/ 240	20%
4 NO_2	3,3,6,6 -tetramethyl-9-(4-nitrophenyl)-3,4,6,7,9,10-hexahydroacridine-1,8(2H,5H)-dione		$C_{23}H_{26}N_2O_4$	white	300	**23%**

5 NN	4- (9-(4-(dimethylamino)phenyl))-3,3,6,6-tetramethyl-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahydroacridin-10(1H)-yl(methyl)cyclohexane-1-carboxylic acid		$C_{33}H_{44}N_2O_4$	White	>300	17%
6 IO	11- (4-hydroxyphenyl)-5,11-dihydrodiindeno[1,2-b:2',1'-e]pyridine-10,12-dione		$C_{25}H_{15}NO_3$	Black	>300	50%
7 BNO_2	ethyl 2-amino-1-(4-bromophenyl)-7,7-dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate		$C_{26}H_{26}BrN_3O_5$	Light yellow	244-246	22%
8 Br	9,10-bis(4-bromophenyl)-3,3,6,6-tetramethyl-3,4,6,7,9,10-hexahydroacridine-1,8(2H,5H)-dione		$C_{29}H_{29}Br_2NO_2$	yellow	222-220	26%

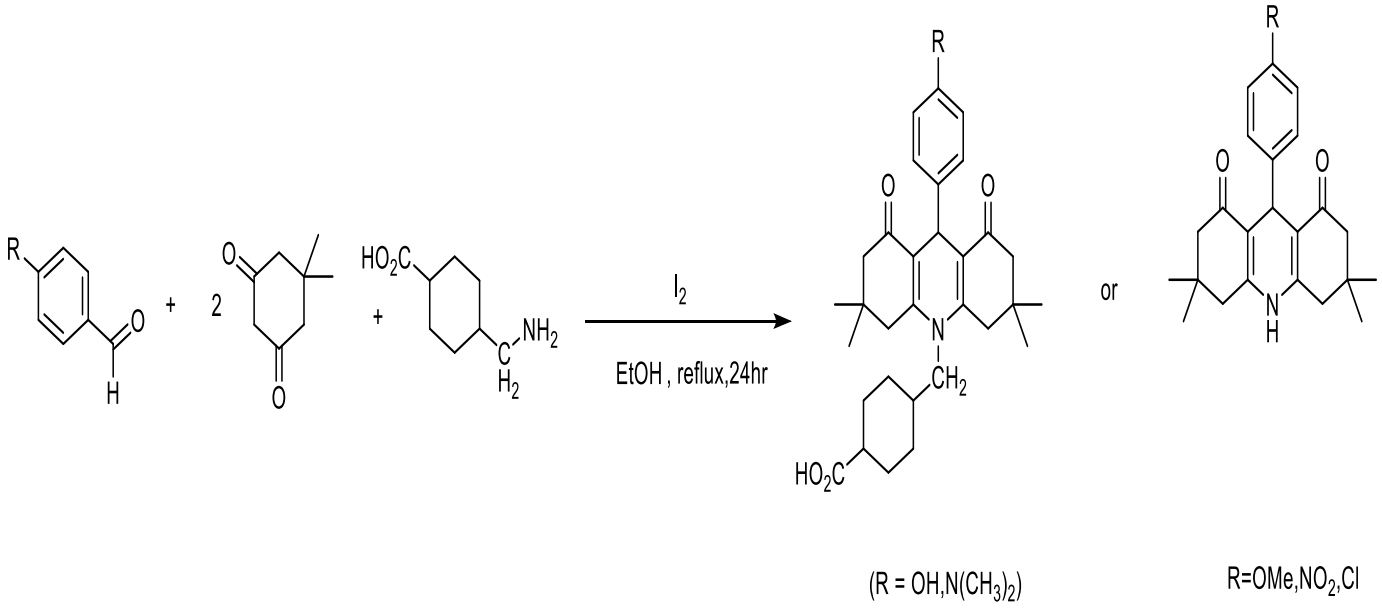
الفصل الثالث

النتائج والمناقشة

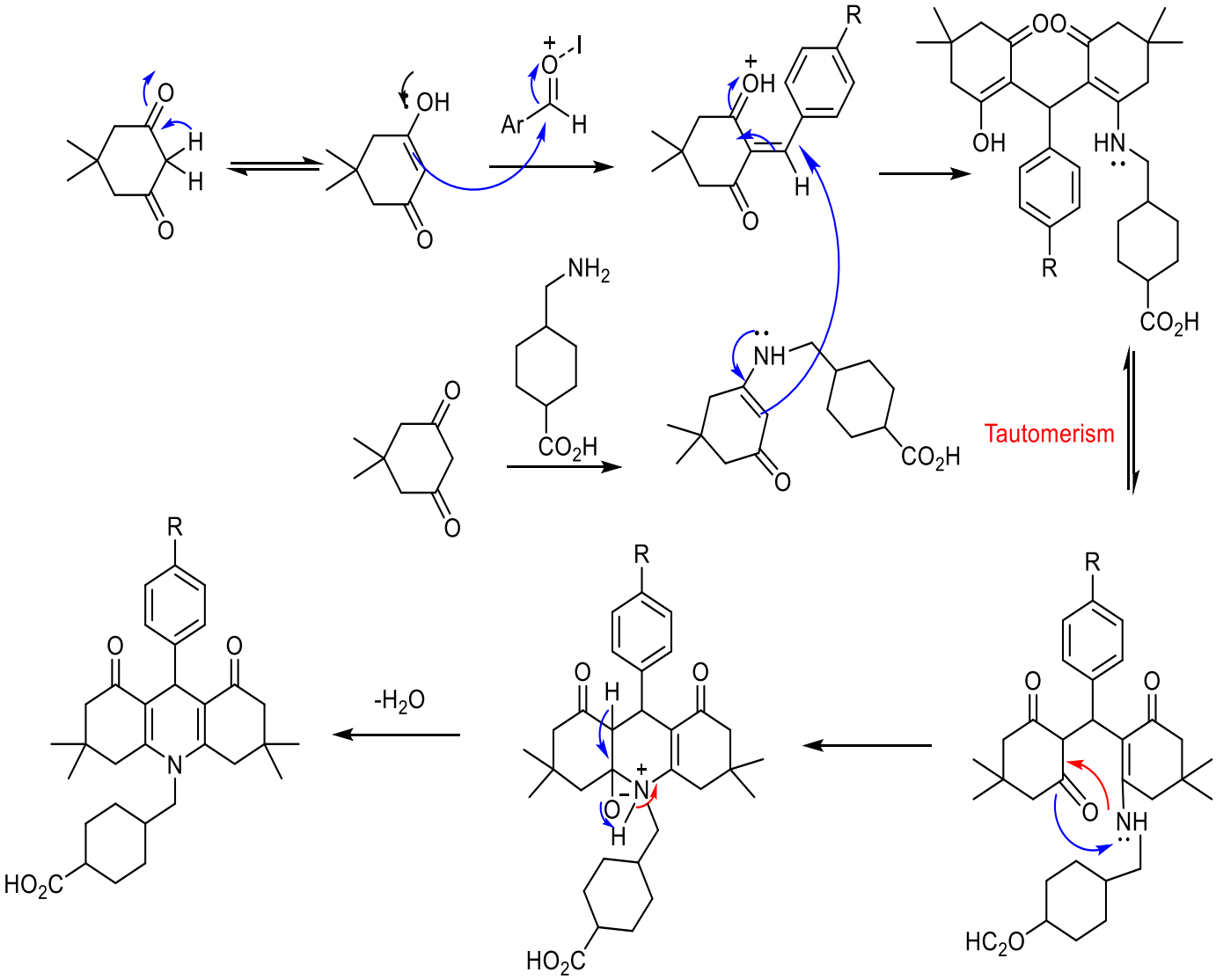
The results and discussion

3.1. تشخيص المركبات (MA,OMe,Cl,NO_2,NN)

حضرت المركبات حسب تفاعل Hantzsch من تكثيف ثلاث مواد مع بعضها في خطوه واحدة بتفاعل مول واحد من p-substituted benzaldehyde مع مول واحد من trans-4-(amino methyl)cyclohexane carboxylic acid ومولين من dimedone بوجود I_2 كما في المعادلة(1.3) وميكانيكية التفاعل المقترحة الموضحة في المخطط (1.3).



معادلة (1.3) تحضير المركبات (MA,OMe,Cl,NO_2,NN)



مخطط (1.3) الميكانيكة المقترحة لتحضير المركبات (MA,OMe,Cl,NO_2,NN)

1.1.3. تفسير الاطياف للمركب MA

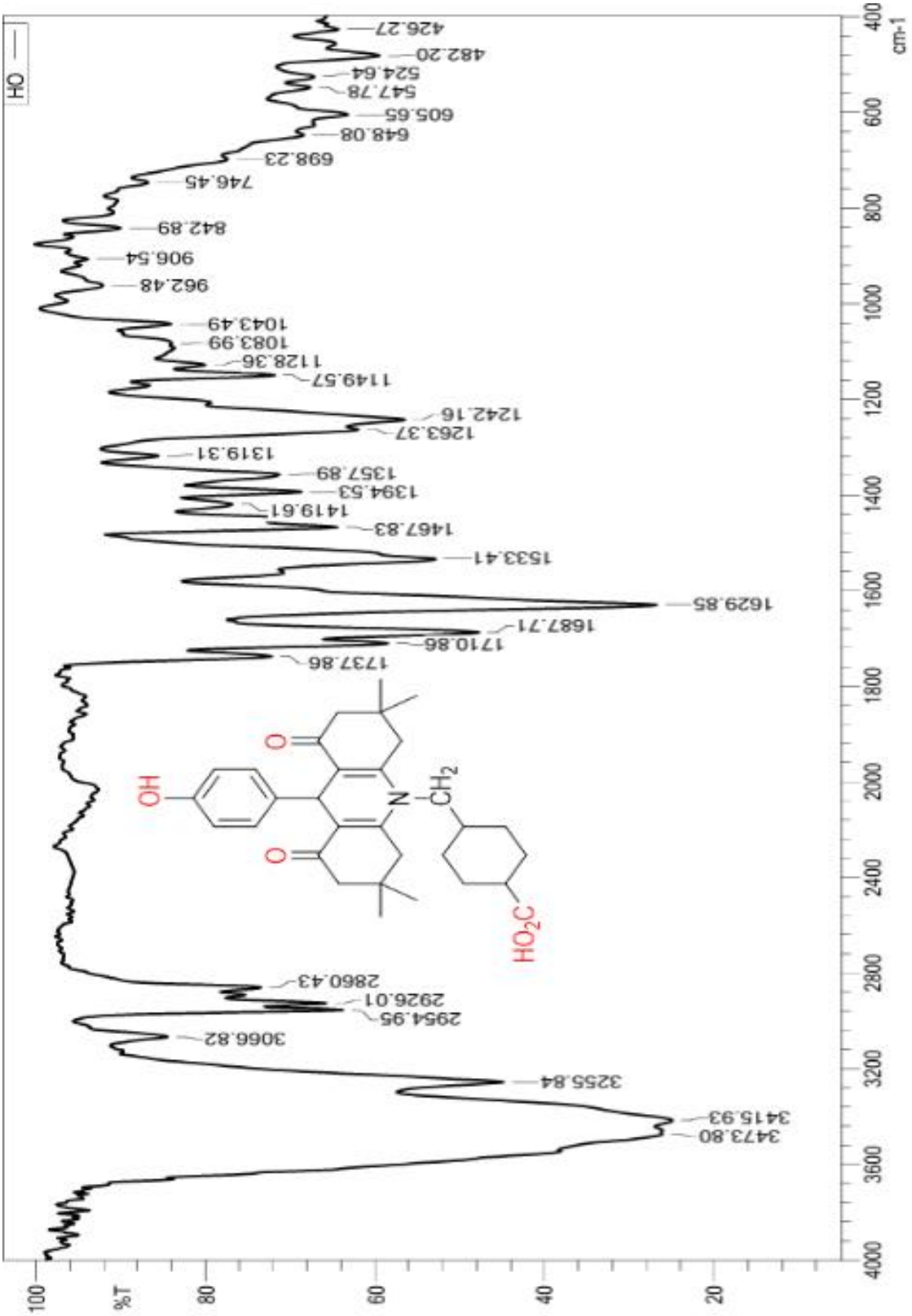
اظهر طيف الاشعة الحمراء للمركب MA الشكل (1.3) حزمة امتصاص قوية وعريضة في المنطقة–3473 3415 cm^{-1} تعود إلى الاهتزاز التمددي لمجموعة الهيدوكسيل O-H المرتبطة بروابط هيدروجينية التي تعود للفينول و حزمة عند المنطقة $3255\ cm^{-1}$ تعود إلى مجموعة O– H الخاصة بالحامض الكاربوكسيلي كما تظهر حزمة عند $3066\ cm^{-1}$ تمثل الاهتزاز التمددي لرابطة C–H في الحلقات الأروماتي و الحزمة الخاصة برابطة C=O الكاربوكسيلية عند $1737\ cm^{-1}$ ، في حين تظهر رابطة C=O الكيتونية عند $1629\ cm^{-1}$ وحزمة عند 1533 cm^{-1}تمثل الاهتزاز التمددي لرابطة C=C في حلقةDHP ، وحزمة أخرى عند $1467\ cm^{-1}$ تعود إلى رابطة C=C في الحلقات الأروماتية أما الحزمة عند $1242\ cm^{-1}$ فتمثل رابطة C–N، وحزمة عند $1149\ cm^{-1}$ تعود إلى رابطة C-O.

طيف ^{1}H-NMR للمركب MA شكل (2.3) يظهر اشارة احادية حادة عند 9.49ppm تعود لمجموعة الهيروكسيل OH للفينول وتظهر اشارات ثنائية –ثنائية عند الازاحات(6.65 ppm الى 7.04) وبثابت ازدوادج (J=8)تعود لبروتونات الحلقة الأروماتية $Ar\text{-}H_4$ وظهور اشارة احادية عند الازاحة 4.6ppm تعود لرنين بروتون C-H حلقة الدايهيدروبيريدين DHPs وظهور إشارة ثنائية تعود لبروتونات CH_2 الاليفاتية المرتبطة بالنتروجين في الموقع 11 عند الازاحات 3.5ppm و3.6ppm و نلاحظ في الطيف ظهور إشارات متعددة عند الازاحات (2.05,2.09,2.11,2.15) تعود للبروتون الاليفاتي المرتبط بمجموعة الكاربوكسيل في الموقع 4 وظهور إشارة ثنائية عند الازاحة (2.38,2.42) تعود لمجموعتي CH_2 المرتبطة بالحلقة الاليفاتية للحامض في الموقع 5و 6 واظهر الطيف اشارات ثنائية –ثنائية عند الازاحات (2.51,2.58,2.65,2.69) تعود لمجموعتي CH_2 المرتبطة بالديميدون بثابت ازدواج (J_1 =16,J_2 =28 عند الأزاحات 0.68 ppm , 1.07ppmتعود لرنين بروتونات مجموعتي المثيل المرتبطة بحلقة الديميدون .[81]

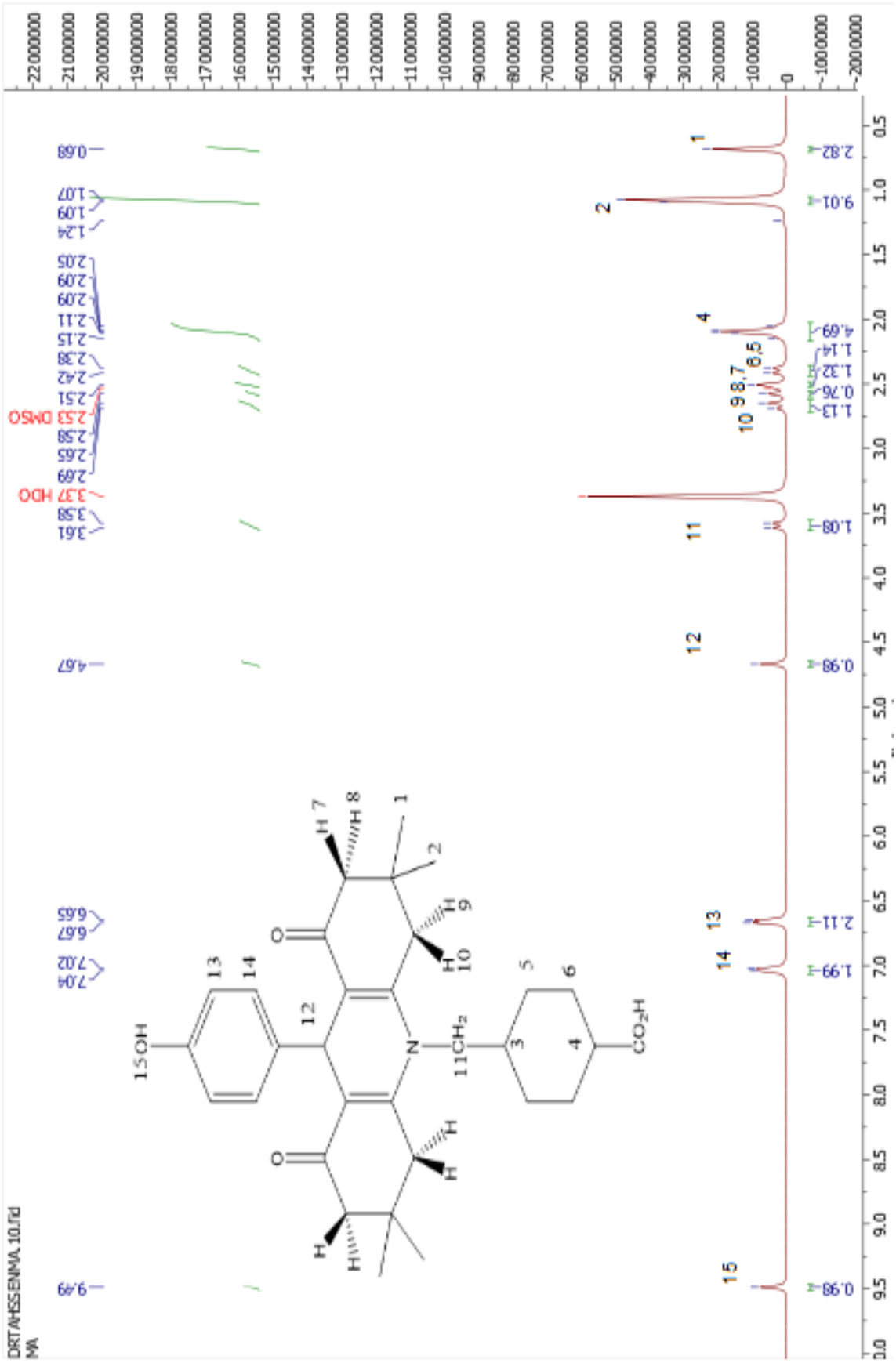
طيف ^{13}C-NMR للمركب (MA) شكل (3.3) يظهر مجموعة من الاشارات تمثل الهيكل الكاربوني بالإضافة الى اشارة المذيب DMSO-d^6 عند الازاحة 39.3 ppm وقد اظهر الطيف اشارتين تعود لذرة الكاربون الرباعية الاولى لمجموعة الكاربونيل الكيتونية C=O في حلقة demidone عند الازاحة الكيميائية 200 ppm والأخرى لذرة الكاربون الرباعية الكاربوكسيلية C=O المرتبطة بالحلقة الاليفاتية للحامض عند الازاحة الكيميائية 192.7 ppm وظهور إشارة تعود لذرة الكاربون المتصلة بمجموعة الهيدوكسيل OH للفينول عند الازاحة 5 .176 وبين الطيف ايضا اشارة تعود الى ذرتي الكاربون الرباعية C=C في حلقة الدايهيدروبيريدين DHPS عند الازاحة 55ppm 133.4 ppm, 157.5 واظهر الطيف اشارة عند الازاحة ppm(5. 115 , 2. 127, 3 .130) تعود الى Ar-C .

كما تظهر في الطيف اشارة عند الازاحة 53.5ppm تعود لرنين ذرة الكاربون CH_2 الاليفاتية المرتبطة بالنتروجين والعائدة لحلقة الحامض كما اظهر طيف MA إشارة أحادية عند الازاحة 52.8 ppm تعود لذرة الكاربون في الموقع 10 المرتبطه بمجموعة الكاربوكسيل وظهور اشارات اخرى عند الازاحات ppm (49.7 , 51) تعود لمجموعتي (CH_2) في حلقة dimedone واشارات عند الازاحات ppm (36.8 , 34.3) تعود لرنين ذرات الكاربون CH_2 الاليفاتية في حلقة الحامض وظهور إشارتين عند الازاحات ppm(26.4,28.3) تعود لرنين مجموعتي ذرات الكاربون في مجموعتي المثيل في حلقة dimedone.

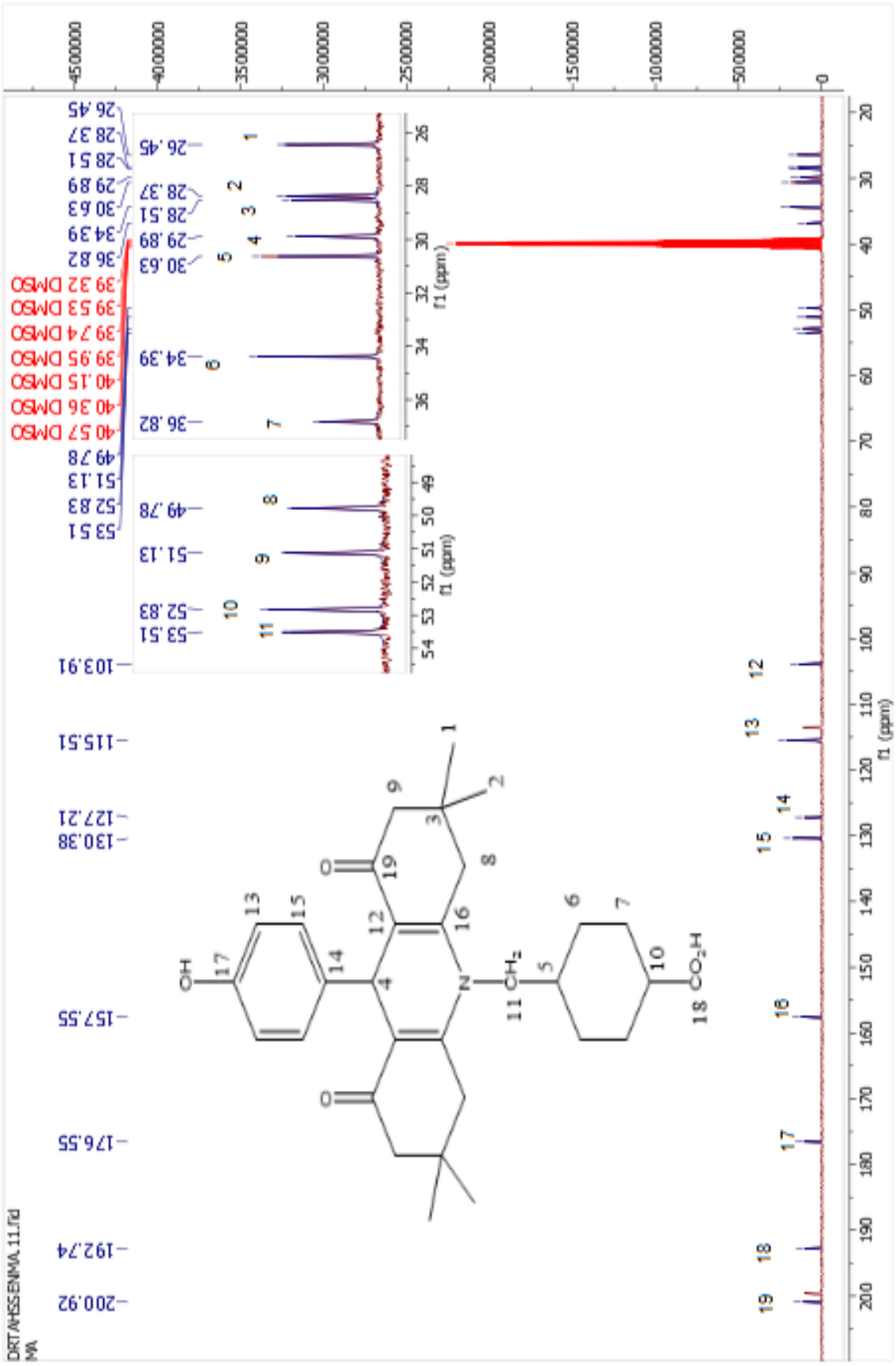
ويعزز ذلك طيف DEPT-135 شكل (4.3)حيث نلاحظ اختفاء ذرات الكاربون الرباعية جميعا المتمثلة بذرة الكاربون التابعة لمجموعة الكاربونيل الكيتونية C=O في حلقة demidone و ذرة الكاربون الرباعية الكاربوكسيلية C=O المرتبطة بالحلقة الاليفاتية للحامض و ذرتي الكاربون الرباعية C=C في حلقة الدايهيدروبيريدين و ذرة الكاربون الاروماتية المتصلة بمجموعة الهيدوكسيل OH للفينول في الموقع 13 وذرة الكاربون الاروماتية المتصلة بحلقة الدايهيدروبيريدين في الموقع 14 و وذرة الكاربون الرباعية المتصلة بحلقة الديميدون في الموقع 3. وبقاء اشارات CH,CH_3 الى الاعلى عند إزاحتها الكيميائية ppm (130.3,115.1, 52.8,29.8,28.5,28.3,26.4) وضهور اشارات CH_2 الى الاسفل عند الأزاحات الكيميائيةppm (52.8,49.7,36.8,34.3).



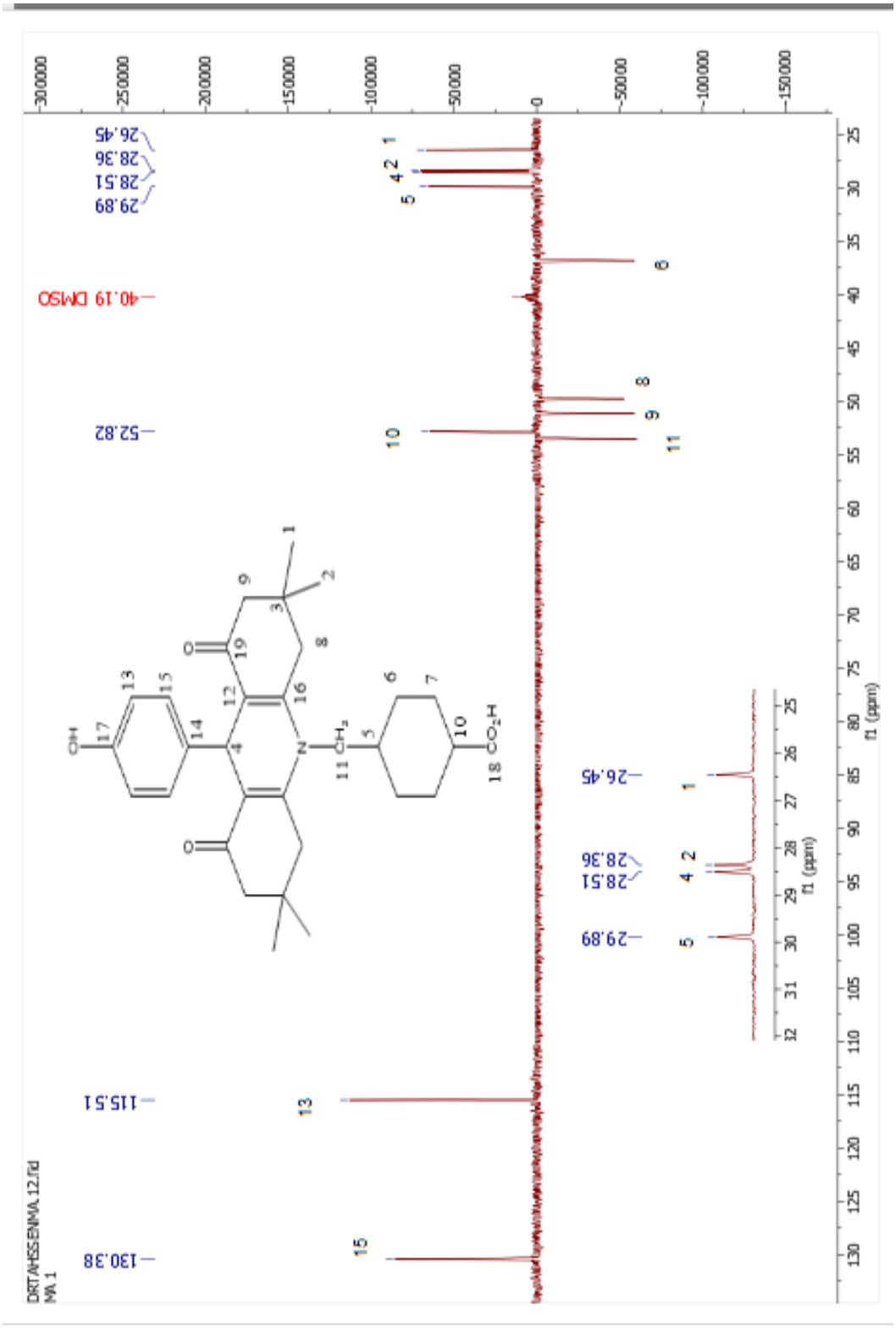
الشكل(1.3)طيف IR للمركب MA



الشكل (2.3)طيفHNMR للمركب MA



الشكل (3.3)طيف $c^{13}NMR$ للمركب MA



الشكل (3.4)طيف DEPT-135 للمركب MA

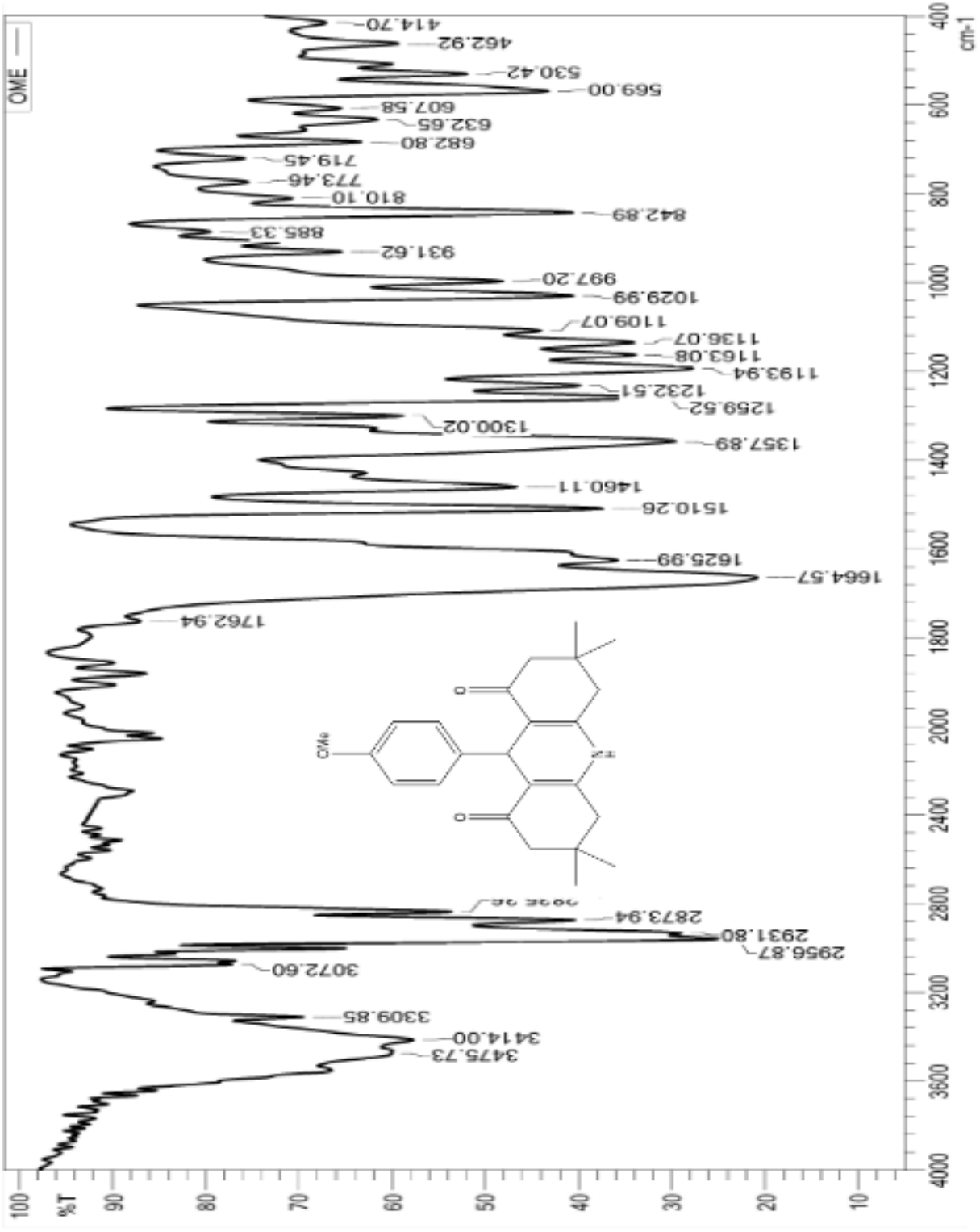
1.3. 2.تفسير الاطياف للمركب OMe

حيث اظهر طيف الاشعة الحمراء للمركب OMe الشكل (3.5) حزمة في المنطقة $3072\ cm^{-1}$ تعود الى التذبذب الاتساع لمجموعة C-H الحلقة الأروماتية بالإضافة الى حزمة تعود للتذبذب الاتساع غير المتماثل C-H الاليفاتية عند ($2931\text{-}2835\ cm^{-1}$) وكذلك يبين الطيف حزم قوية ومتوسطة الشدة عند $1762cm^{-1}$ تعود لمجموعة C=Oالكاربوكسيلية و $1664\ cm^{-1}$ تعود لمجموعة C=O الكيتونية و $1625cm^{-1}$ تعود للتذبذب الاتساعي لمجموعة C=C و $1259\ cm^{-1}$ و $1193\ cm^{-1}$تعود لمجموعة C-N و C-O على التوالي .

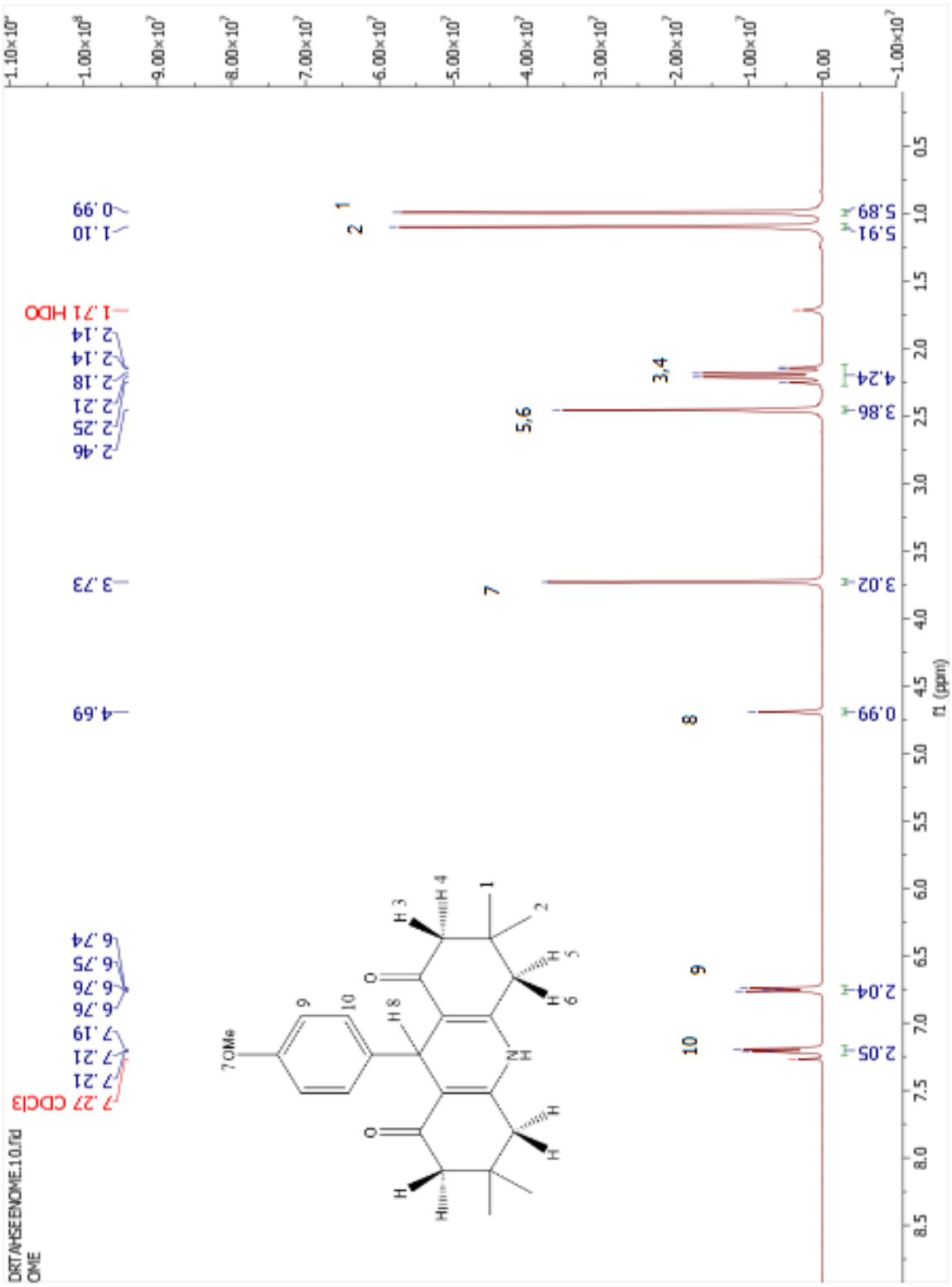
اظهر طيف ^{1}H-NMR للمركب OMe شكل (3.6) اشارتين ثنائية كل منهما عند الازاحات الكيميائية (من 7.2ppm الى 6.7ppm) بثابت ازدواج (J=8) تعود لبروتونات الحلقة الأروماتية $Ar\text{-}H_4$ وظهور اشارة احادية عند الازاحة 4.69ppm تعود لرنين بروتون C-H حلقة DHPs ونلاحظ وجود إشارة أحادية عند الازاحة 3.73ppm تعود لرنين بروتونات المجموعة OMe وأيضا وجود إشارات رباعية عند الازاحات ppm(,2.14, 2.18,2.21,2.25) تعود لمجموعتي CH_2 المرتبطة بالديميدون [82]واظهر الطيف اشاره عند الازاحة 1.24 تعود للبروتون التابع لحلقة الديميدون في الموقع 3 وظهور اشارات ثنائية عند الأزاحات 0.68 ppm , 1.07 ppm تعود لرنين بروتونات مجموعتي المثيل المرتبطة بحلقة الديميدون.

طيف ^{13}C-NMR للمركب(OMe) شكل (3.7) اظهر مجموعة من الاشارات تمثل الهيكل الكاربوني بالإضافة الى اشارة المذيب$CDCl_3$ عند الازاحة 77.39 ppm وقد اظهر الطيف إشارة تعود لذرة الكاربون الرباعية لمجموعة الكاربونيل الكيتونية في حلقة demidone عند الازاحة الكيميائية 206.6 ppm وظهور إشارة تعود لذرة الكاربون الاروماتية المتصلة بمجموعة Omeعند الازاحة 162ppm وبين الطيف ايضا اشارة تعود الى ذرتي الكاربون الرباعية في حلقة DHPs عند الازاحات 157.8ppm,113.4ppm واشارة عند الازاحات ppm(115.78,129.32,136.5) تعود الى Ar-C .كما تظهر في الطيف اشارة عند الازاحة 55.1 ppm تعود لرنين ذرة الكاربون OCH_3 المتصلة بالحلقة الاروماتية وظهور اشارات اخرى عند الازاحات ppm (45.1,47.1,38.5,40.8) تعود لمجموعتي (CH_2) في حلقة dimedone في المواقع (8,9) كذلك اظهر الطيف اشارة عند الازاحة 30.9ppm تعود لذرة الكاربون في الموقع 3 وظهور إشارتين عند الازاحات ppm(27.3,29.3) تعود لرنين مجموعتي ذرات الكاربون في مجموعتي المثيل في حلقة dimedone.

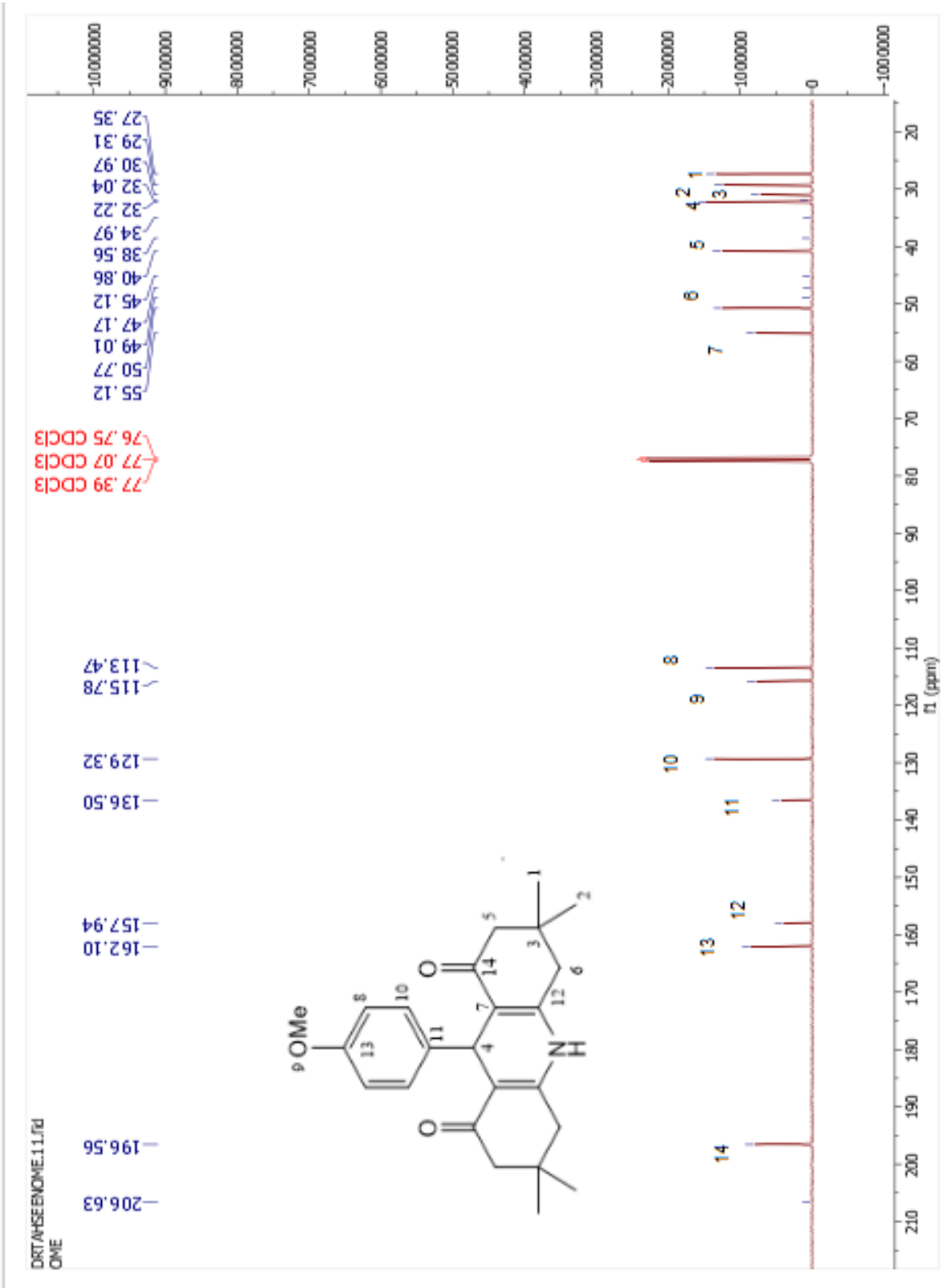
من خلال تقنية HSQC الشكل (8.3) وضح لنا الطيف الارتباط بين ذرات الكاربون والهيدروجين المحمولة عليها حيث نلاحظ اختفاء جميع ذرات الكاربون الرباعيه المتمثلة بذرة الكاربون التابعة لمجموعة الكاربونيل الكيتونية C=O في حلقة demidone و ذرتي الكاربون الرباعية C=C في حلقة الدايهيدروبيريدين و ذرة الكاربون الاروماتية المتصلة بمجموعة OMe وذرة الكاربون الاروماتية المتصلة بحلقة الدايهيدروبيريدين في الموقع و وذرة الكاربون الرباعية المتصلة بحلقة الديميدون في الموقع 3 . مع إبقاء ذرات الكاربون الحاملة للهيدروجين .



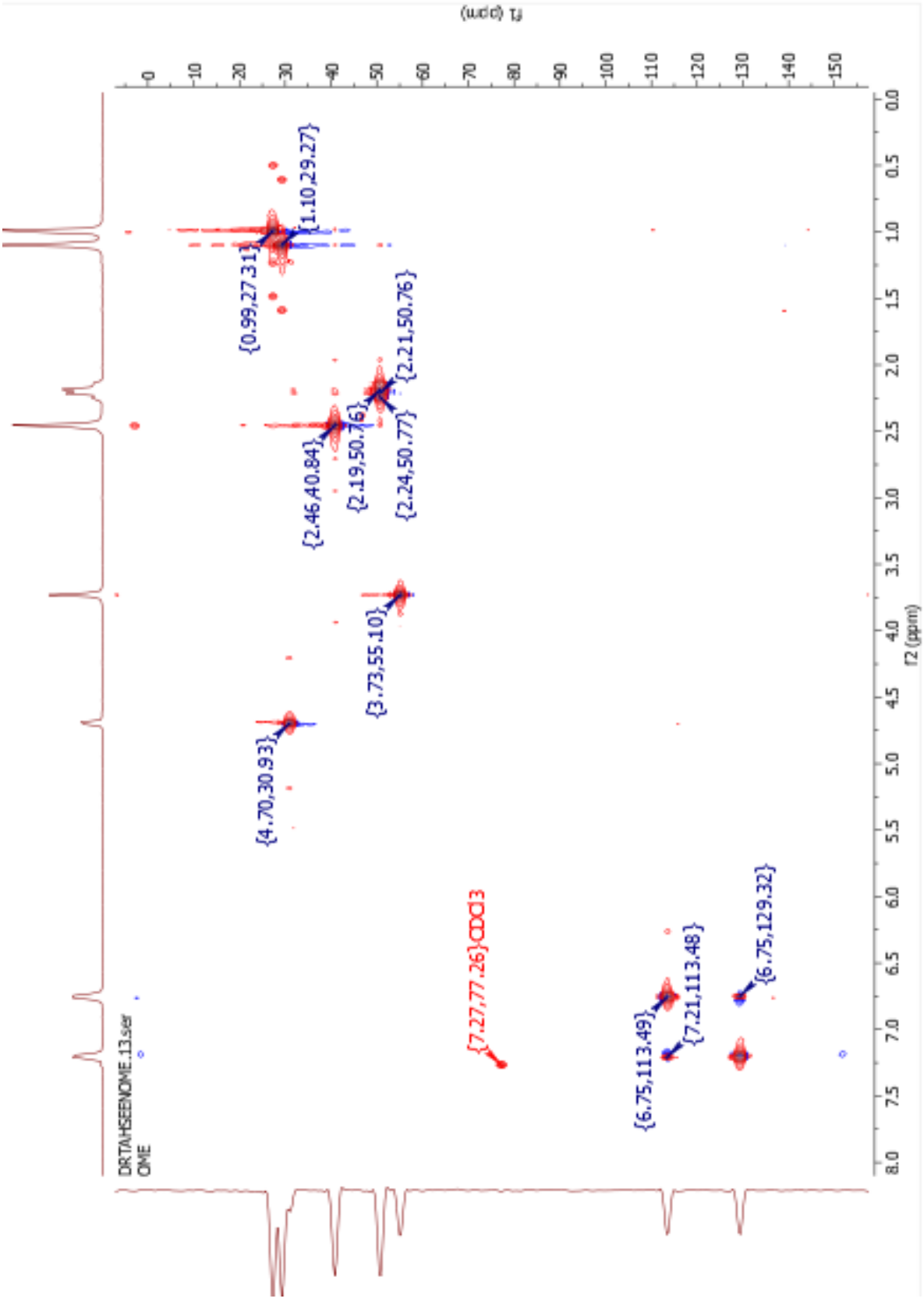
الشكل (5.3)طيف IR للمركب OMe



الشكل (6.3)طيف HNMR للمركب OMe



الشكل (7.3)طيف $C^{13}NMR$ للمركب OMe



الشكل(8.3) طيف HSQC للمركب OMe

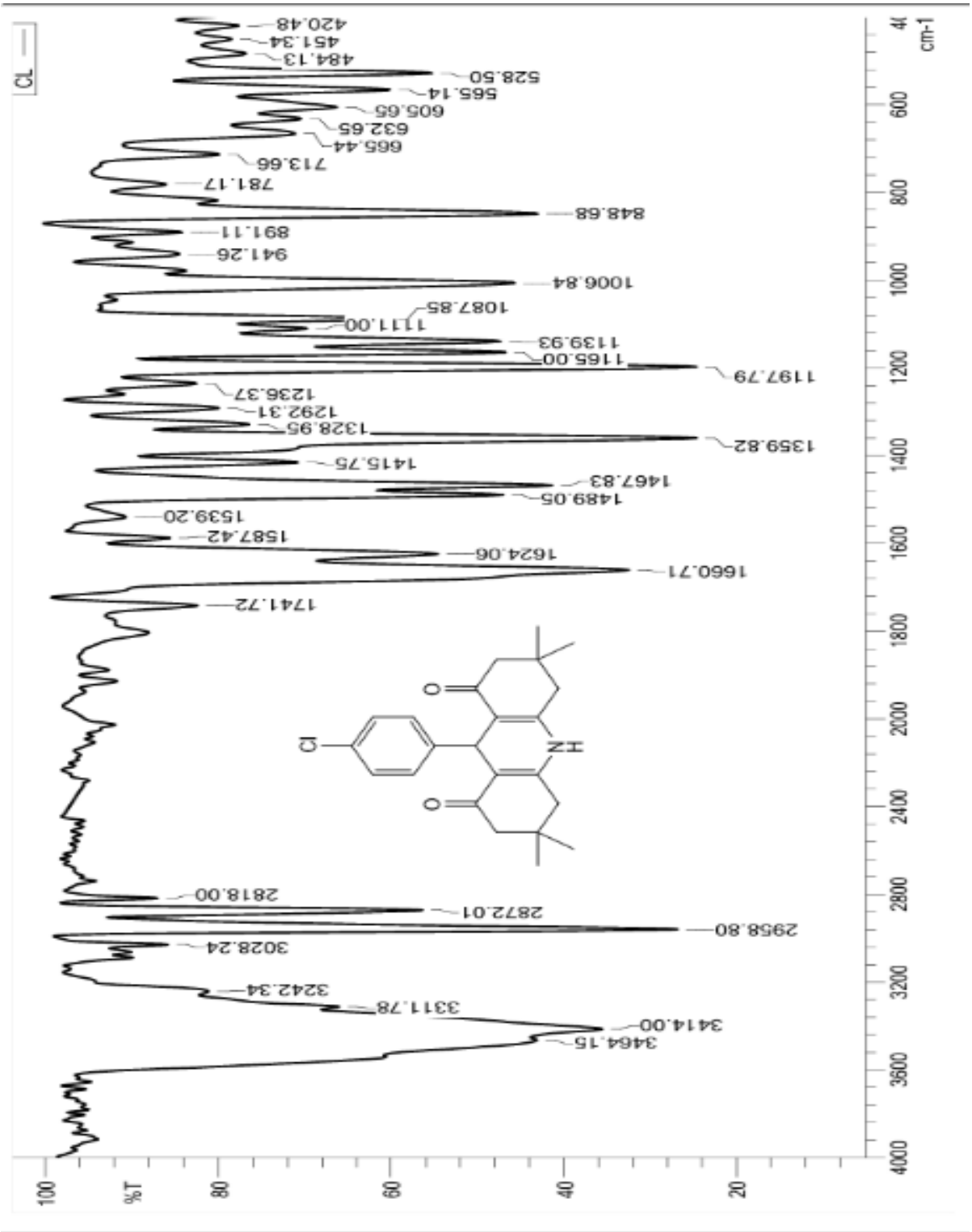
3.1.3. تفسير الاطياف للمركب Cl

حيث اظهر طيف الاشعة الحمراء للمركب Cl الشكل (9.3) الحزمة في المنطقة $3028\ cm^{-1}$ تعود الى التذبذب الاتساع لمجموعة C-H الحلقة الأروماتية بالإضافة الى حزمة تعود للتذبذب الاتساع غير المتماثل C-H الاليفاتية عند ($2958\text{-}2872\ cm^{-1}$) وكذلك يبين الطيف حزم قوية ومتوسطة الشدة عند $1741cm^{-1}$ تعود لمجموعة C=Oالكاربوكسيلية و $1660\ cm^{-1}$ تعود لمجموعة C=O الكيتونية و $1624\ cm^{-1}$ تعود للتذبذب الاتساعي لمجموعة C=C و $1292\ cm^{-1}$و $1197\ cm^{-1}$ تعود لمجموعة C-N و C-O على التوالي .

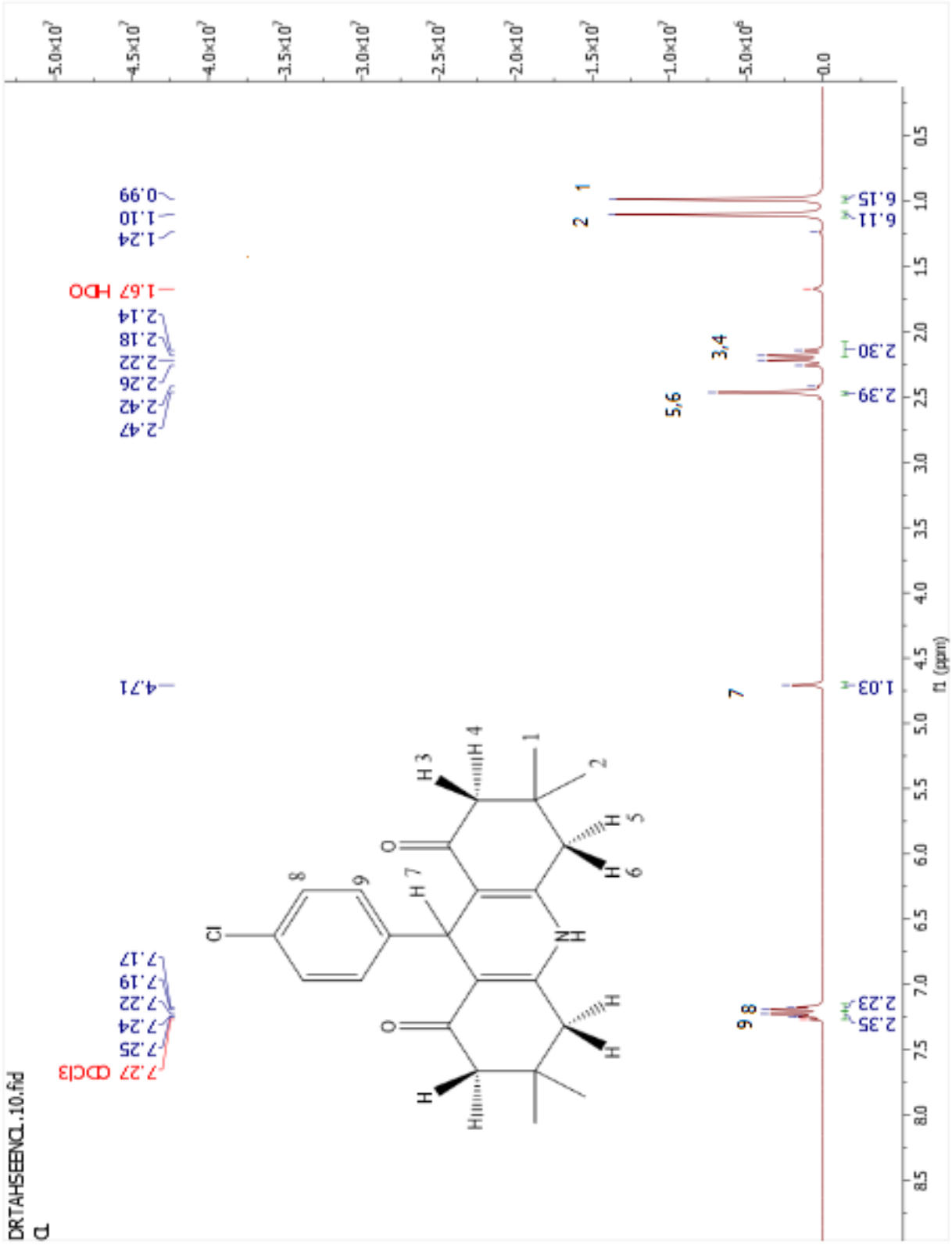
اظهر طيف ^{1}H-NMR للمركب Cl شكل (10.3) إشارات عند الازاحات الكيميائية (7.17,7.19,7.22,7.24,7.25ppm) وبثابت ازدواج (J=8) تعود لبروتونات الحلقة الأروماتية $Ar\text{-}H_4$ وظهور اشارة احادية عند الازاحة 4.71ppm تعود لرنين بروتون C-H حلقة DHPs وظهور إشارة رباعية عند الازاحات ppm(2.14, 2.18,2.22,2.26) تعود لمجموعتي CH_2 المرتبطة بالديميدون وظهور اشارات ثنائية عند الأزاحات 0.99 ppm , 1.1 ppm تعود لرنين بروتونات مجموعتي المثيل المرتبطة بحلقة الديميدون.

طيف ^{13}C-NMR للمركب(Cl) شكل (11.3) اظهر مجموعة من الاشارات تمثل الهيكل الكاربوني بالإضافة الى اشارة المذيب $CDCl_3$ عند الازاحة 77.3 ppm وقد اظهر الطيف إشارة تعود لذرة الكاربون الرباعية لمجموعة الكاربونيل الكيتونية في حلقة demidone عند الازاحة الكيميائية 196.4ppm وظهور إشارة تعود لذرة الكاربون الاروماتية المتصلة بمجموعة Cl عند الازاحة 162.4 ppm وبين الطيف ايضا اشارة تعود الى ذرتي الكاربون الرباعية في حلقة DHPs عند الازاحات 142.7ppm,115.2ppm كما اظهر الطيف إشارات عند الازاحات ppm(132,129.7,128.2) تعود الى Ar-C وظهور اشارتين عند الازاحات ppm (47, 49) تعود لمجموعتي ($_2$ CH) في حلقة dimedone في الموقع 8 و9 وظهور إشارتين اخرى عند الازاحات ppm(27.3 ,29.3) تعود لرنين ذرات الكاربون لمجموعتي المثيل في حلقة dimedone.

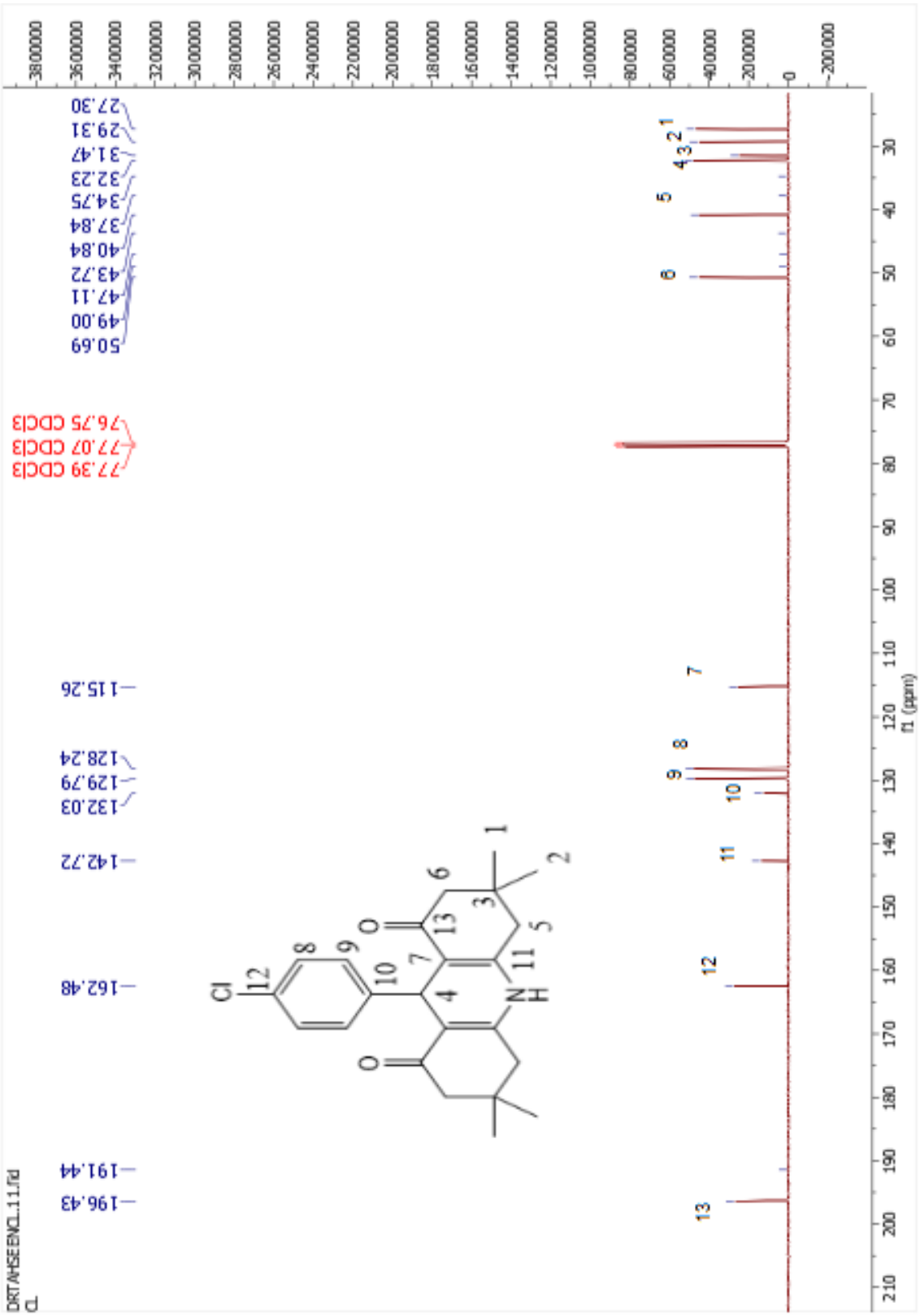
من خلال تقنية HSQC الشكل (12.3) وضح لنا الطيف الارتباط بين ذرات الكاربون والهيدروجين المحمولة عليها حيث نلاحظ اختفاء جميع ذرات الكاربون الرباعيه المتمثلة بذرة الكاربون التابعة لمجموعة الكاربونيل الكيتونية C=O في حلقة demidone و ذرتي الكاربون الرباعية C=C في حلقة الدايهيدروبيريدين و ذرة الكاربون الاروماتية المتصلة بمجموعة Cl وذرة الكاربون الاروماتية المتصلة بحلقة الدايهيدروبيريدين في الموقع وذرة الكاربون الرباعية المتصلة بحلقة الديميدون في الموقع 3 مع إبقاء ذرات الكاربون الحاملة للهيدروجين المتمثلة ب (CH,CH_2CH_3) .



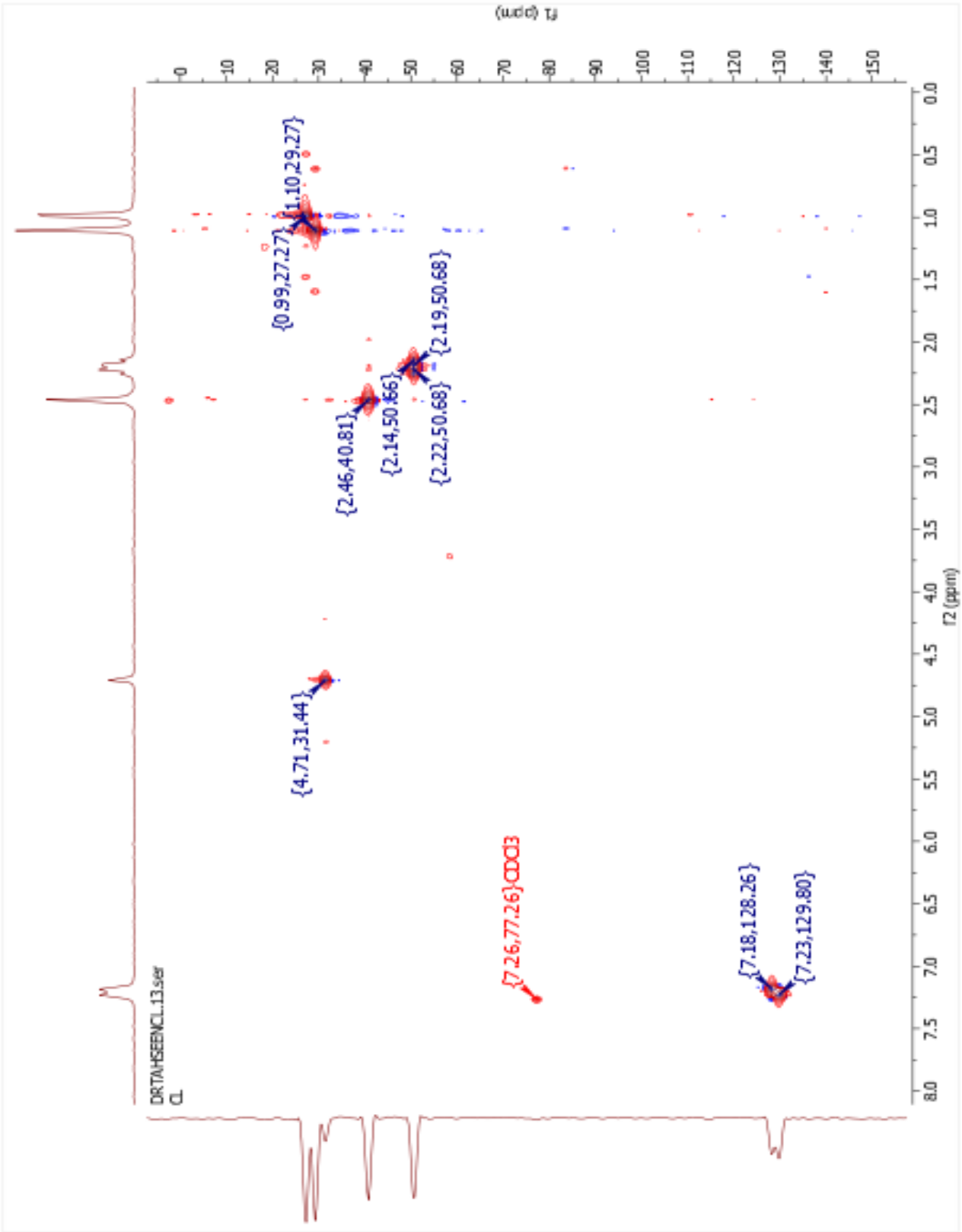
الشكل (3.10)طيف IR للمركب Cl



الشكل (3.11) طيف HNMR للمركب Cl



الشكل (12.3) طيف C^{13} NMR للمركب Cl



الشكل(13.3)طيف HSQC للمركب Cl

3. 4.1.تفسير الاطياف للمركب NO_2

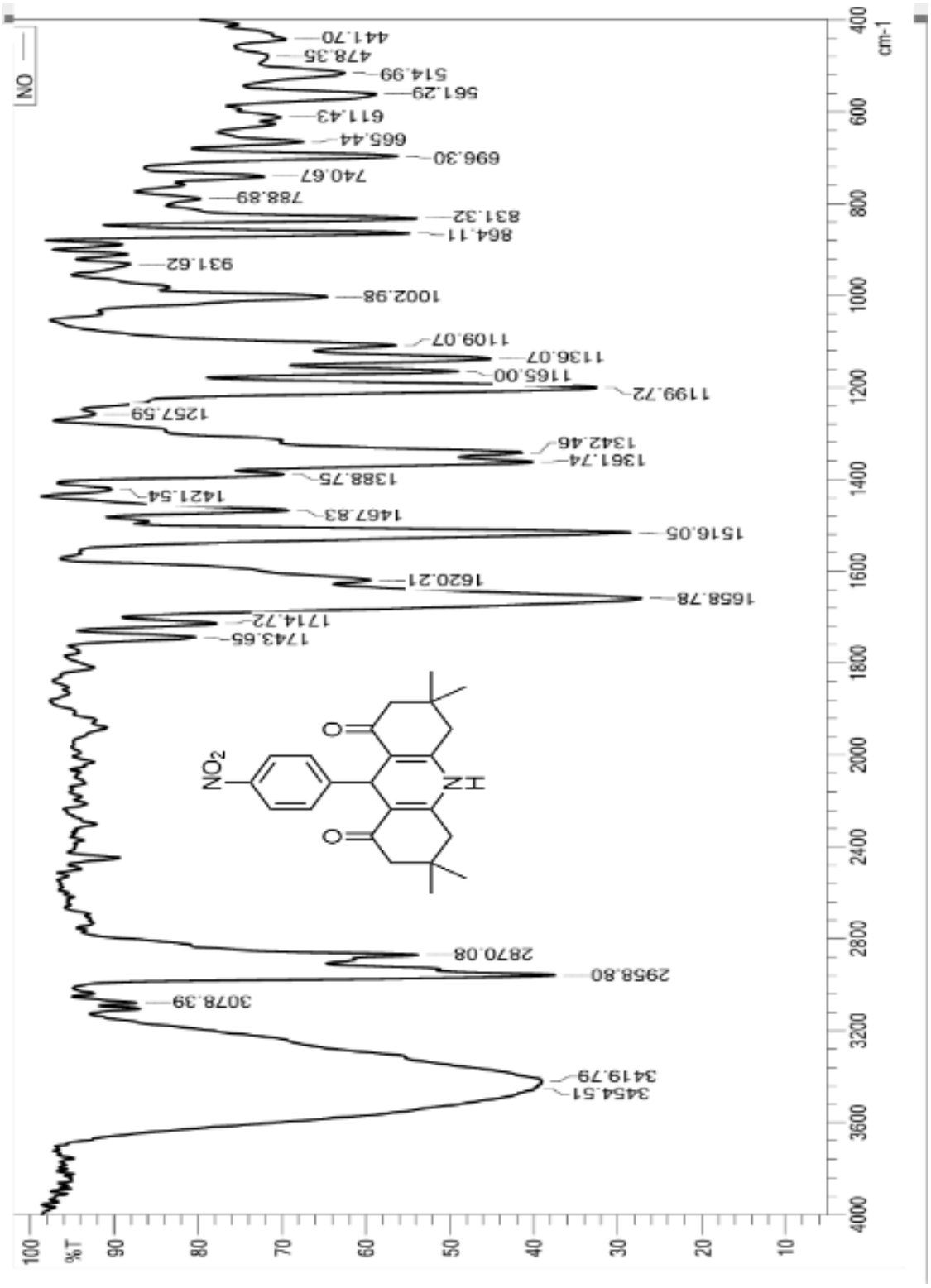
حيث اظهر طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب NO_2 الشكل (14.3) الحزمة في المنطقة cm^{-1}(3419, 3454)تكون عريضة ومميزه تعود الى الحامض الكاربوكسيلي والحزمة في المنطقة $3087\ cm^{-1}$ تعود الى التذبذب الاتساع لمجموعة C-H الحلقة الأروماتية بالإضافة الى حزمة تعود للتذبذب الاتساع غير المتماثل C-H الاليفاتية عند cm^{-1} (2958-2870) وكذلك يبين الطيف حزم قوية ومتوسطة الشدة عند $1714cm^{-1}$ و $1658\ cm^{-1}$ تعود لمجموعة C=O الكيتونية و $1516cm^{-1}$ تعود للتذبذب الاتساعي لمجموعة C=C و $1257\ cm^{-1}$و $1199\ cm^{-1}$ تعود لمجموعة C-N و C-O على التوالي .

اظهر طيف ^{1}H-NMR للمركب NO_2 شكل (15.3) اشارتين ثنائية كل منهما عند الازاحات الكيميائية ppm(7.42,7.40) ,ppm(8.01,8.03)) وبثابت ازدواج (J=8) تعود لبروتونات الحلقة الأروماتية $Ar\text{-}H_4$ وظهور اشارة احادية عند الازاحة 4.75ppm تعود لرنين بروتون C-H حلقة DHPs حيث نلاحظ في الطيف ظهور إشارة رباعية ppm(2.07, 2.09,2.11,2.15,2.17,2.21) تعود لمجموعتي CH_2 المرتبطة بالديميدون في المواقع(9,8,7,6)وظهور اشارات ثنائية عند الأزاحات 1.07ppm, 0.68 ppmتعود لرنين بروتونات مجموعتي المثيل المرتبطة بحلقة الديميدون.

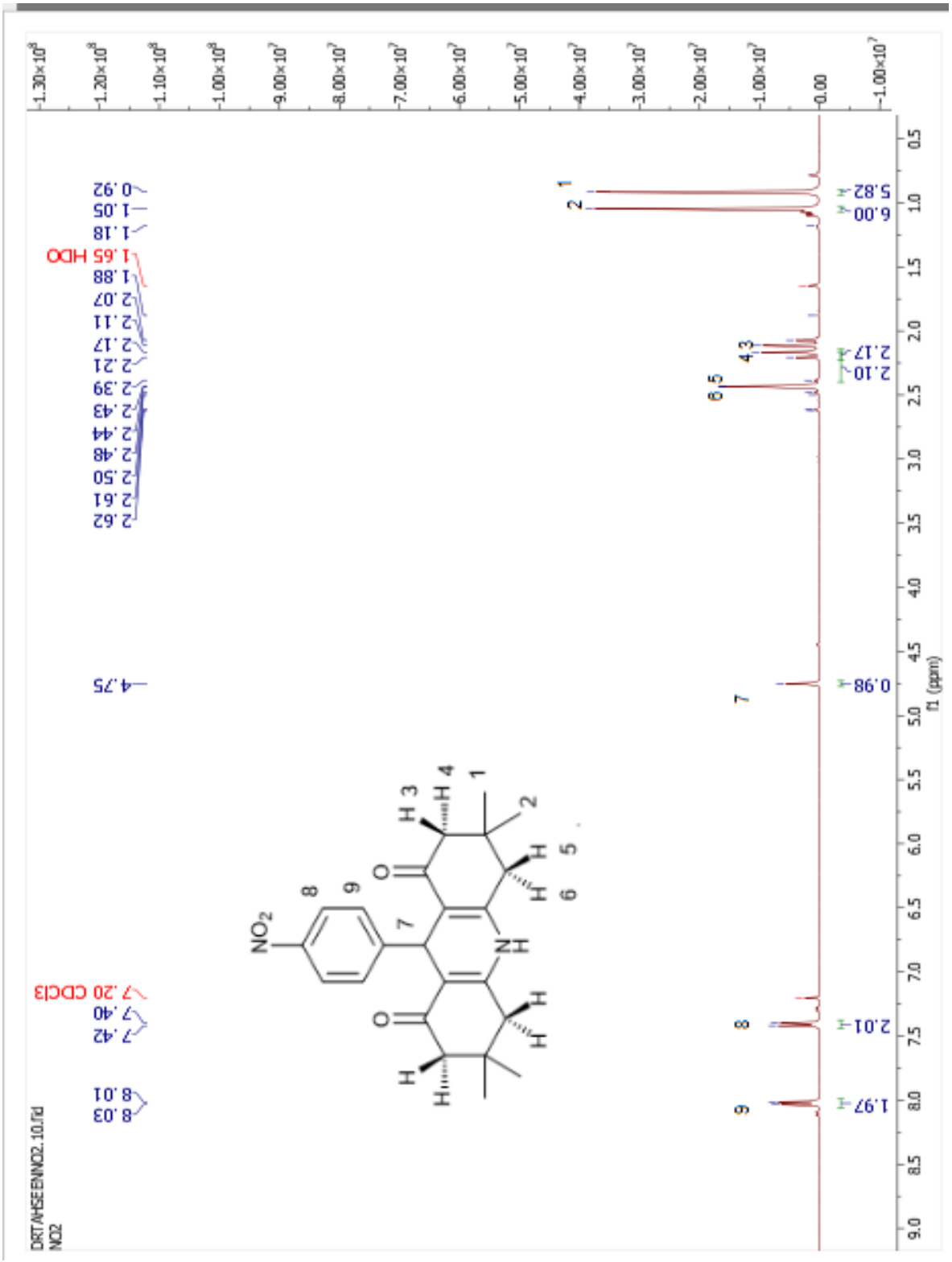
طيف ^{13}C-NMR للمركب (NO_2) شكل (16.3) اظهر مجموعة من الاشارات تمثل الهيكل الكاربوني بالإضافة الى اشارة المذيب $CDCl_3$عند الازاحة 77.6 ppm وقد اظهر الطيف اشارتين تعود لذرة الكاربون الرباعية الاولى لمجموعة الكاربونيل الكيتونية في حلقة demidone عند الازاحة الكيميائية 198.4 ppm وظهور إشارة تعود لذرة الكاربون الاروماتية المتصلة بمجموعة NO_2عند الازاحة 177.3ppm وبين الطيف ايضا اشارات تعود الى ذرتي الكاربون الرباعية في حلقة DHPs عند الازاحات 129.5ppm, 163ppm واظهر الطيف إشارات عند الازاحات ppm(151.5,147.8,146.4,143.4) تعود الى Ar-C كما اظهر الطيف اشارات اخرى عند الازاحات

ppm(40.8,30.7) تعود لرنين ذرات الكاربون (CH_2) في حلقة dimedone واشارة عند الازاحة 50.6 ppm تعود لذرة الكاربون في الموقع 3 والتابعة لحلقة الديميدون وظهور إشارتين عند الازاحات ppm (26.1,28.3) تعود لرنين مجموعتي ذرات الكاربون في مجموعتي المثيل في حلقة dimedone.

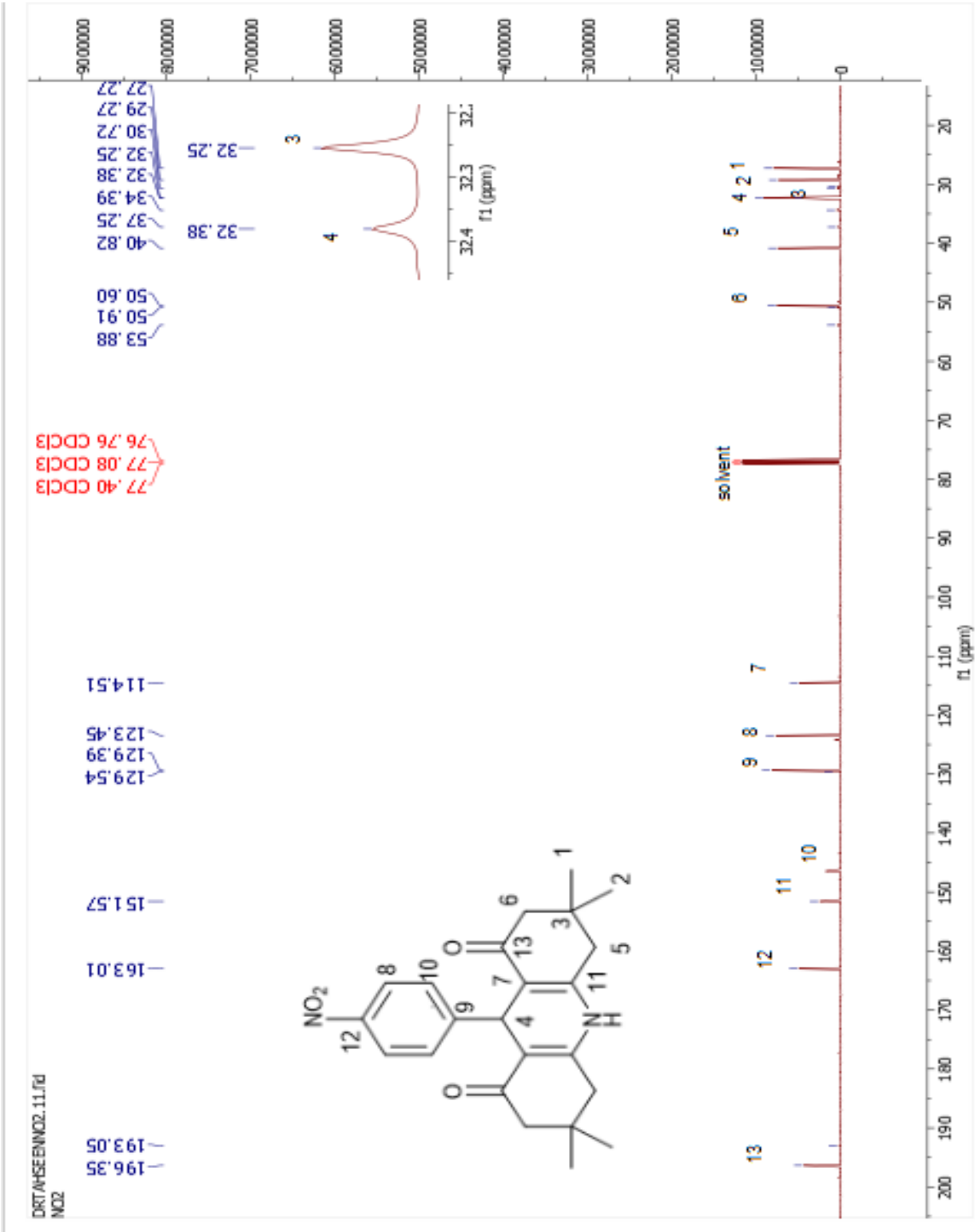
ويعزز ذلك طيف DEPT-135 شكل (17.3)حيث نلاحظ اختفاء ذرات الكاربون الرباعية جميعا المتمثلة بذرة الكاربون التابعة لمجموعة الكاربونيل الكيتونية C=O في حلقة demidone و ذرة الكاربون الرباعية الكاربوكسيلية C=O المرتبطة بالحلقة الاليفاتية للحامض و ذرتي الكاربون الرباعية C=C في حلقة الدايهيدروبيريدين و ذرة الكاربون الاروماتية المتصلة بمجموعة NO2 وذرة الكاربون الاروماتية المتصلة بحلقة الدايهيدروبيريدين وذرة الكاربون الرباعية المتصلة بحلقة الديميدون في الموقع 3 مع بقاء اشارات CH,CH_3 الى الاعلى عند إزاحتها الكيميائية ppm (26.1,28.4,29.2,32.2,53.9,123.4,129.3) ظهور اشارات CH_2 الى الاسفل عند الأزاحات الكيميائيةppm (50.6,50.9).



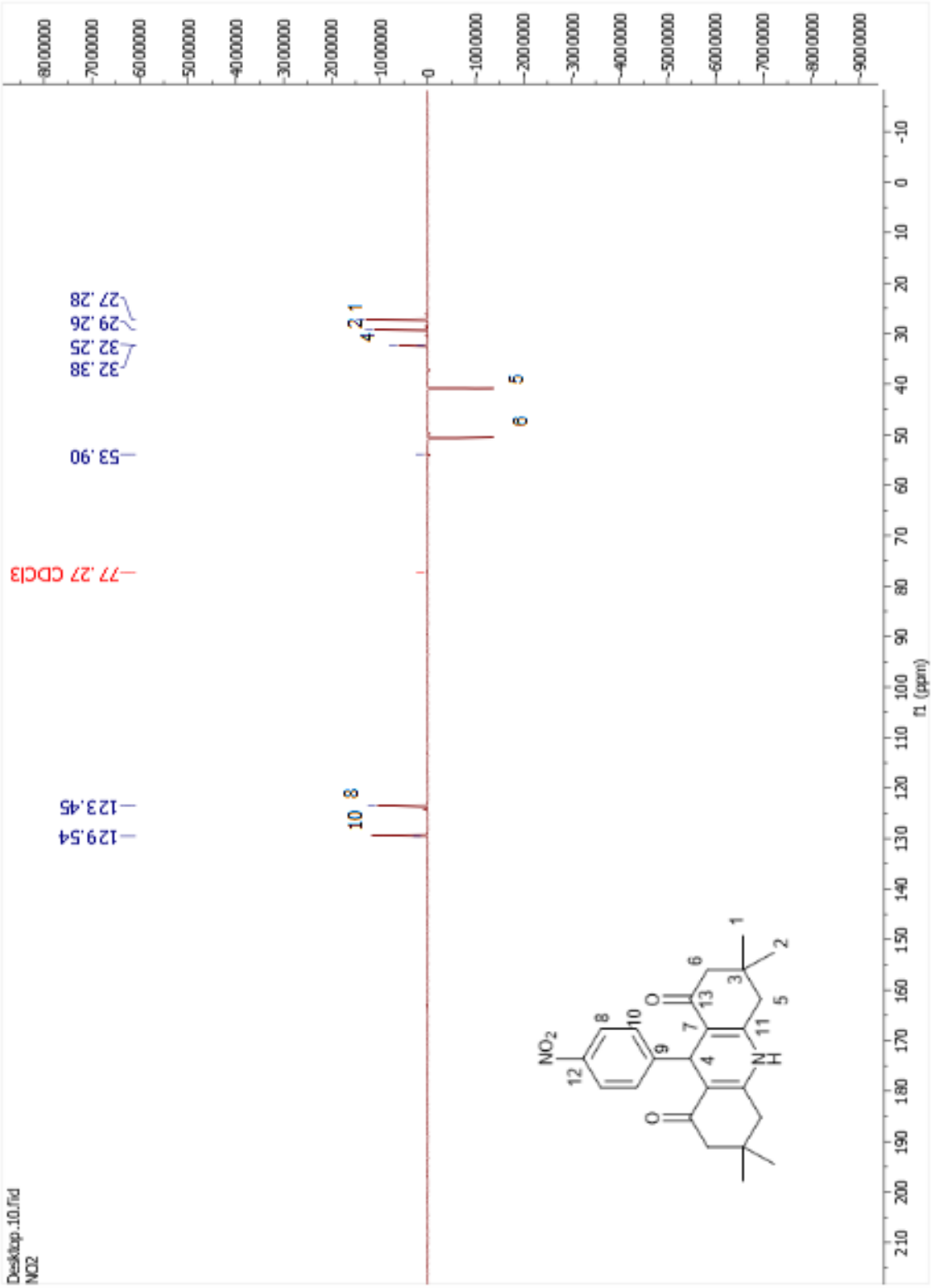
الشكل (14.3) طيف IR للمركب NO_2



طيف HNMR للمركب NO2 (15.3)



الشكل (16.3) طيف $C^{13}NMR$ للمركب NO_2



الشكل (17.3) طيف DEPT-135 للمركب NO_2

5.1.3. تفسير الاطياف للمركب NN

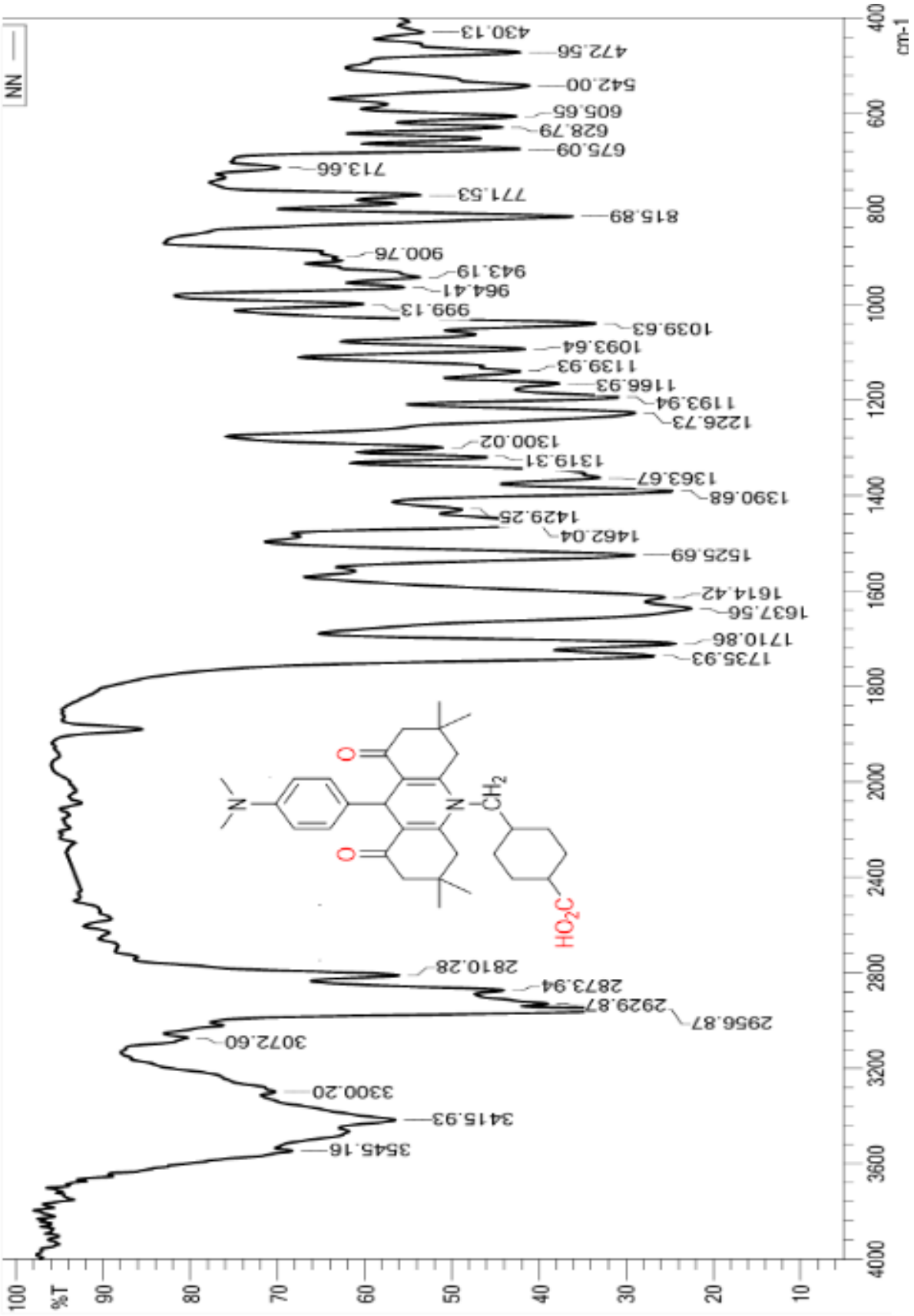
حيث اظهر طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب NN الشكل (18.3) الحزمة في المنطقة cm^{-1}(3300 -3545) تكون عريضة ومميزه تعود الى الحامض الكاربوكسيلي والحزمة في المنطقةcm^{-1}3072 تعود الى التذبذب الاتساع لمجموعة C-H الحلقة الأروماتية بالإضافةالى حزمة تعود للتذبذب الاتساع غير المتماثل C-H الاليفاتية عند (2810, cm^{-1} 2956) وكذلك يبين الطيف حزم قوية ومتوسطة الشدة عند cm^{-1} 1710, cm^{-1} 1735 تعود لمجموعة C=O الكاربوكسيلية و مجموعة C=O الكيتونية و cm^{-1} 1637تعود للتذبذب الاتساعي لمجموعة C=C وcm^{-1} 1226 و cm^{-1} 1193 تعود لمجموعة C-N و C-O على التوالي .

اظهر طيف ^{1}H-NMR للمركب NN شكل (19.3) اشارتين ثنائية كل منهما عند الازاحة الكيميائية7ppm,6.6ppm تعود لبروتونات الحلقة الأروماتية $Ar-H_4$ وظهور اشارة احادية عند الازاحة 4.4ppm تعود لرنين بروتون C-H حلقة DHPs وظهور إشارة ثنائية تعود لبروتونات CH_2 المرتبطة بالنتروجين والعائدة لحلقة الحامض عند الازاحات ppm (3.06,3.11) وظهور إشارة أحادية تعود لبروتونات $_2$ (CH_3) N المرتبطة بالحلقة الاروماتية عند الازاحة 2.94ppm ونلاحظ في الطيف ظهور إشارة عند الازاحة ppm(2.21) تعود للبروتون الاليفاتي المرتبط بمجموعة الكاربوكسيل في الموقع 11 وظهور إشارات متعددة عند الازاحات ppm(2.09,2.14,2.15,2.18,2.19,2.21)تعود لمجموعتي CH_2 المرتبطة بالحلقة الاليفاتية للحامض في الموقع 4,5 وكذلك تعود لمجموعتي CH_2 المرتبطة بالديميدون و اظهر الطيف إشارات متعددة عند الازاحات 1.24 ppm تعود للبروتون الاليفاتي في الموقع 3 التابع لحلقة الديميدون وظهور اشارات ثنائية عند الأزاحات ppm 0.85 , 1.17ppm تعود لرنين بروتونات مجموعتي المثيل المرتبطة بحلقة الديميدون.

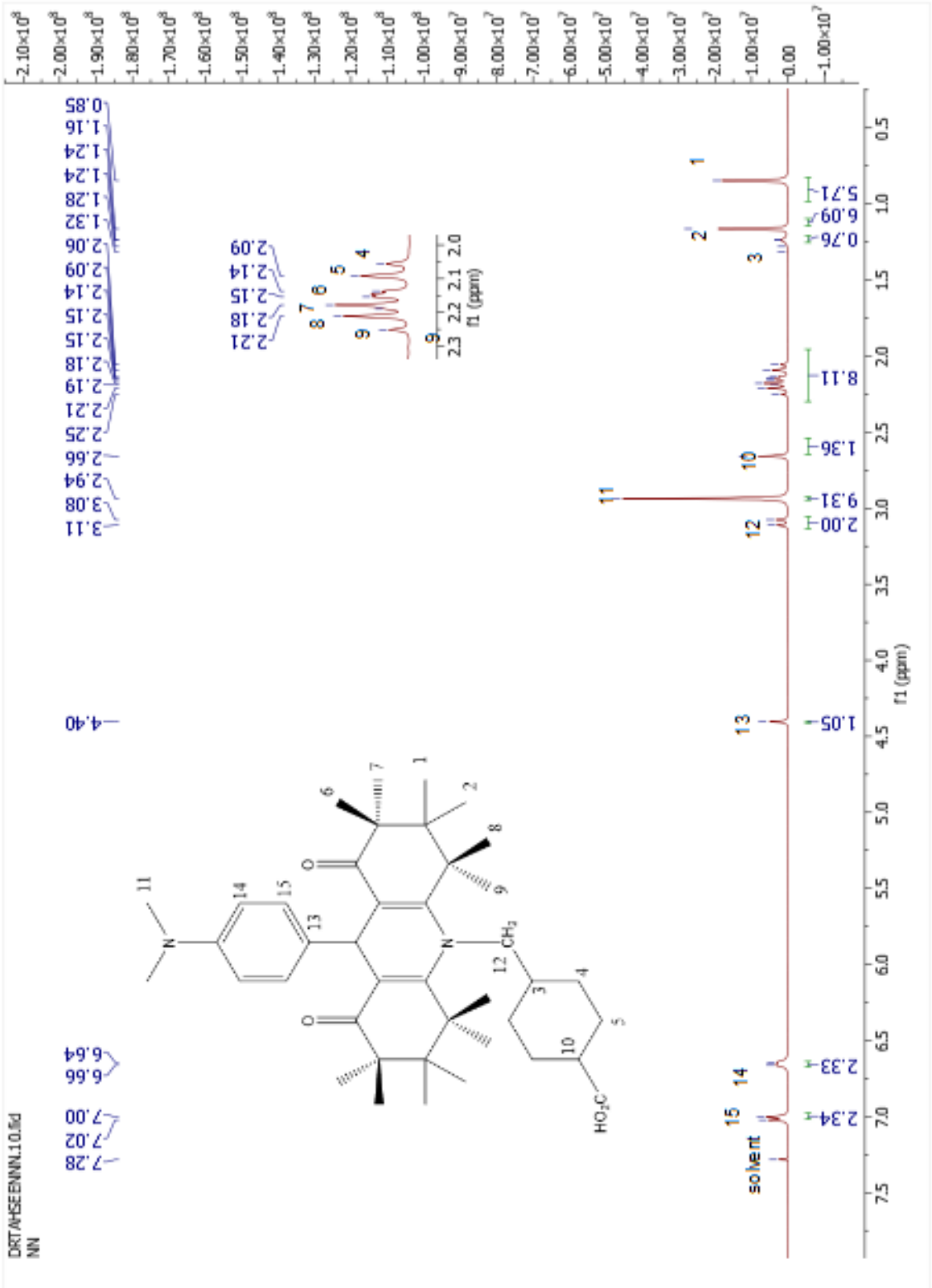
طيف ^{13}C-NMR للمركب (NN) شكل (20.3) اظهر مجموعة من الاشارات تمثل الهيكل الكاربوني بالإضافة الى اشارة المذيب $CDCl_3$عند الازاحة 77.7 ppm وقد اظهر الطيف اشارتين تعود لذرة الكاربون الرباعية الاولى لمجموعة الكاربونيل الكيتونية في حلقة demidone عند الازاحة الكيميائية 199.7 ppm والأخرى لذرة الكاربون الرباعية الكاربوكسيلية المرتبطة بالحامض الاليفاتي عند الازاحة الكيميائية 199.4 ppm وظهور إشارة تعود لذرة الكاربون الاروماتية المتصلة بمجموعة$_2$N(CH_3)عند الازاحة 199.3 ppmوبين الطيف ايضا اشارة تعود الى ذرتي الكاربون الرباعية في حلقة DHPs عند الازاحةppm103, 176pmm.

واظهر الطيف إشارات عند الازاحات ppm(103.9,113.7,129.2) تعود الى Ar-C كما تظهر في الطيف اشارة عند الازاحة 54.8 ppm تعود لرنين ذرة الكاربون CH_2 المرتبطة بالنتروجين والعائدة لحلقة الحامض. كما اظهر الطيف إشارة عند الازاحة 53.5ppm تعود لرنين ذرة الكاربون CH_3 المرتبطة بالمجموعة $N(CH_3)_2$ وظهور إشارة أحادية تعود لذرة الكاربون المرتبطة بمجموعة الكاربوكسيل في الموقع 10 واشارات اخرى عند الازاحات ppm(28.97,29.76,30.52,30.57,31.37,46.42,50.09) تعود لذرتي الكاربون في مجموعتي CH_2 الاليفاتية في حلقة الحامض ومجموعتي (CH_2) في حلقة dimedone وظهور إشارتين عند الازاحات ppm(26.4, 28.4) تعود لرنين مجموعتي ذرات الكاربون في مجموعتي المثيل في حلقة dimedone.

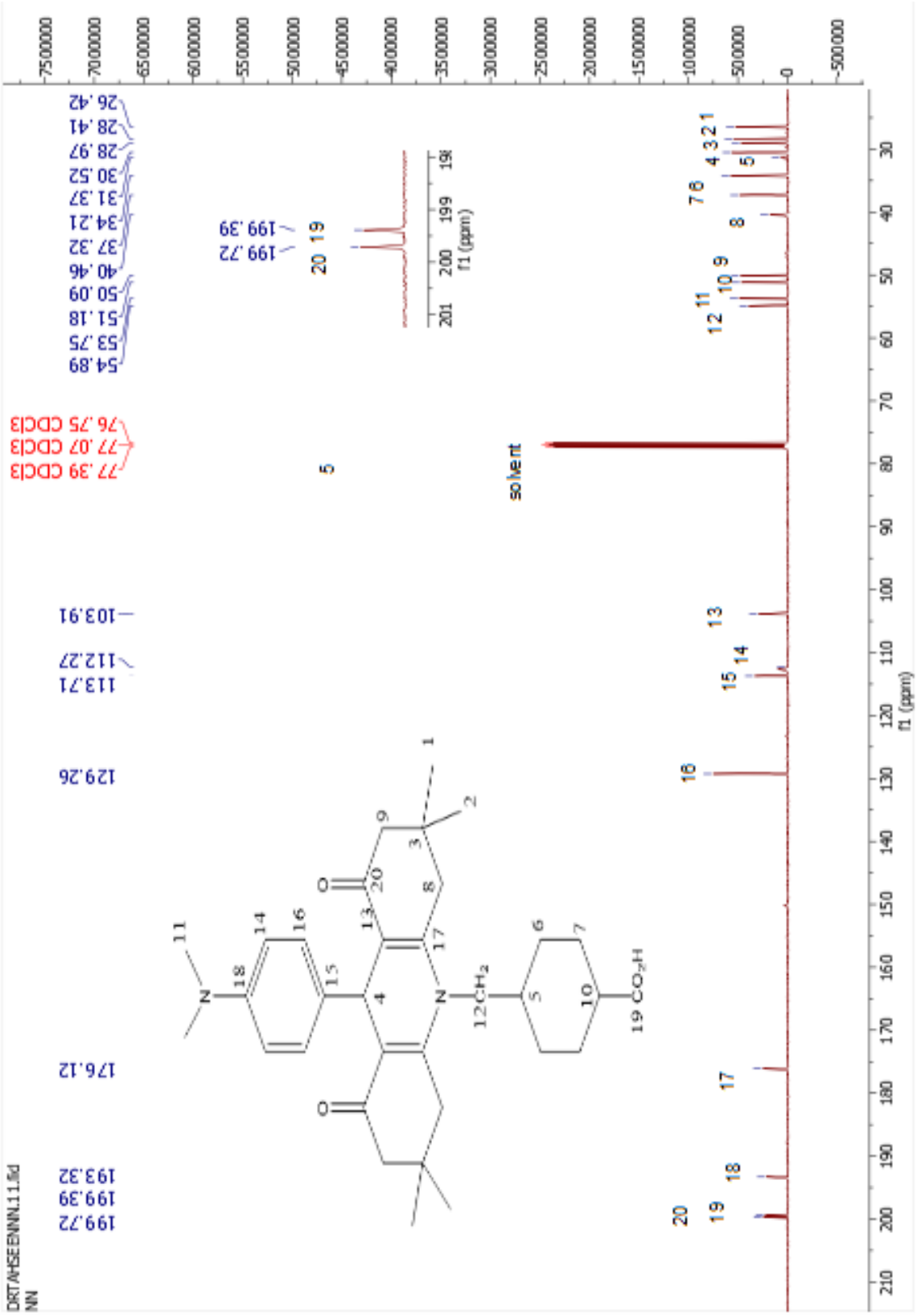
ويعزز ذلك طيف DEPT-135 شكل (21.3)حيث نلاحظ اختفاء ذرات الكاربون الرباعية جميعا المتمثلة بذرة الكاربون التابعة لمجموعة الكاربونيل الكيتونية C=Oفي حلقة demidone و ذرة الكاربون الرباعية الكاربوكسيلية C=O المرتبطة بالحلقة الاليفاتية للحامض و ذرتي الكاربون الرباعية C=C في حلقة الدايهيدروبيريدين و ذرة الكاربون الاروماتية المتصلة بمجموعة $N(CH_3)_2$ في الموقع 18 وذرة الكاربون الاروماتية المتصلة بحلقة الدايهيدروبيريدين في الموقع 15 و وذرة الكاربون الرباعية المتصلة بحلقة الديميدون في الموقع 3 مع بقاء اشارات CH,CH_3 الى الاعلى عند إزاحتها الكيميائية ppm (26.38,28.4,28.94,30.54,54.6,129.57)وضهور اشارات CH_2 الى الاسفل عند الأزاحات الكيميائية ppm (37.32, 50.09,,51.18,53.75).



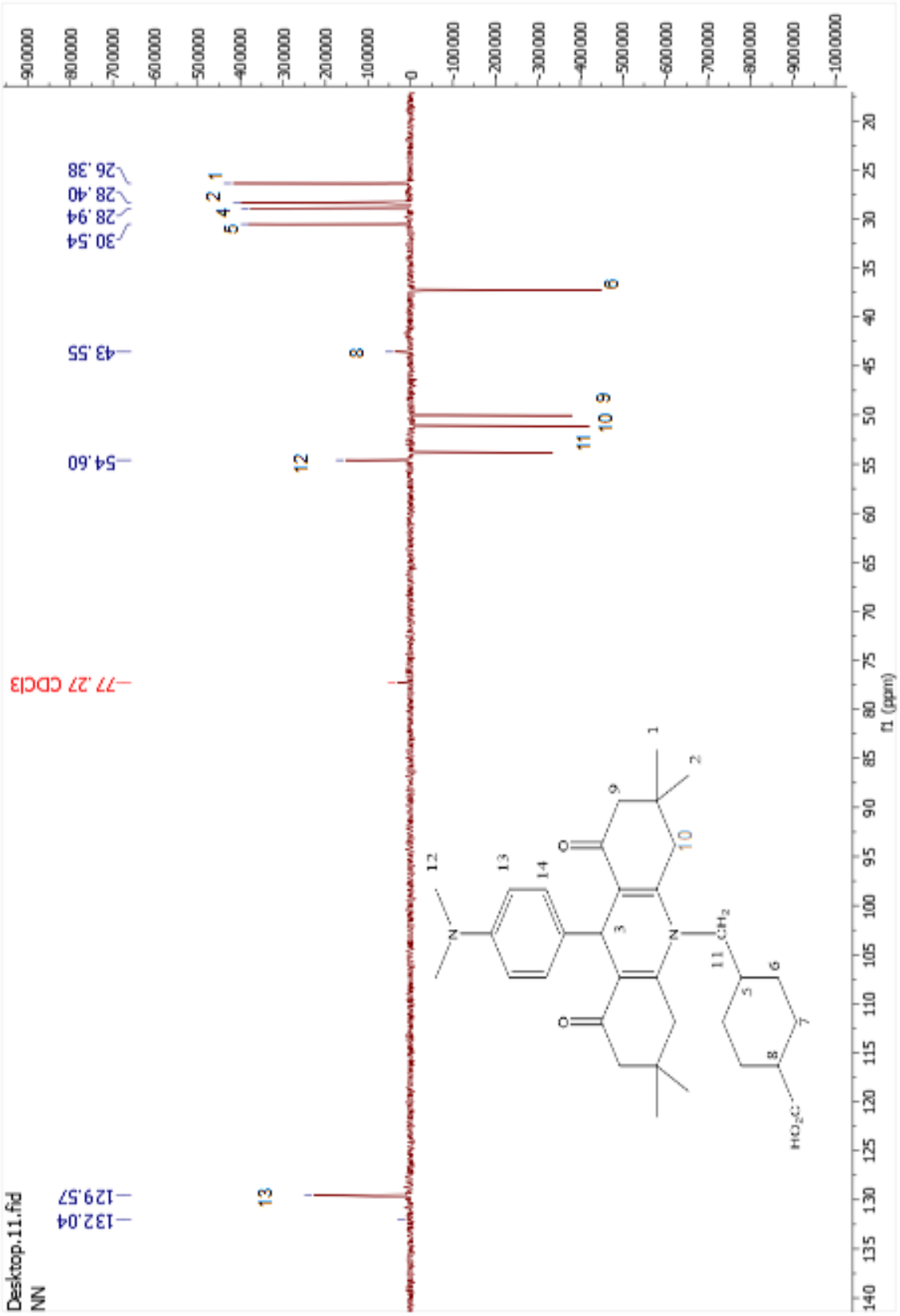
شكل (18.3) طيف IR للمركب NN



الشكل (19.3)طيف HNMR للمركب NN



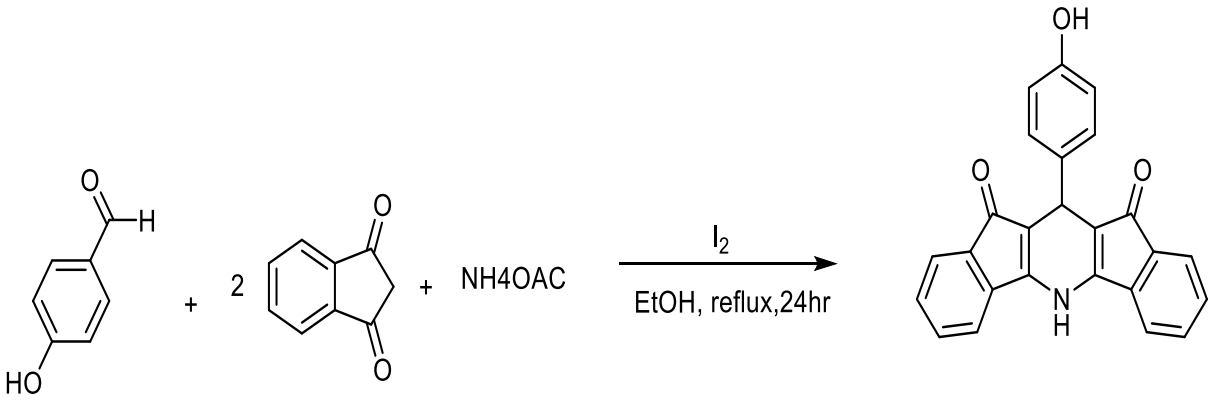
الشكل (20.3)طيف $C^{13}NMR$ للمركب NN



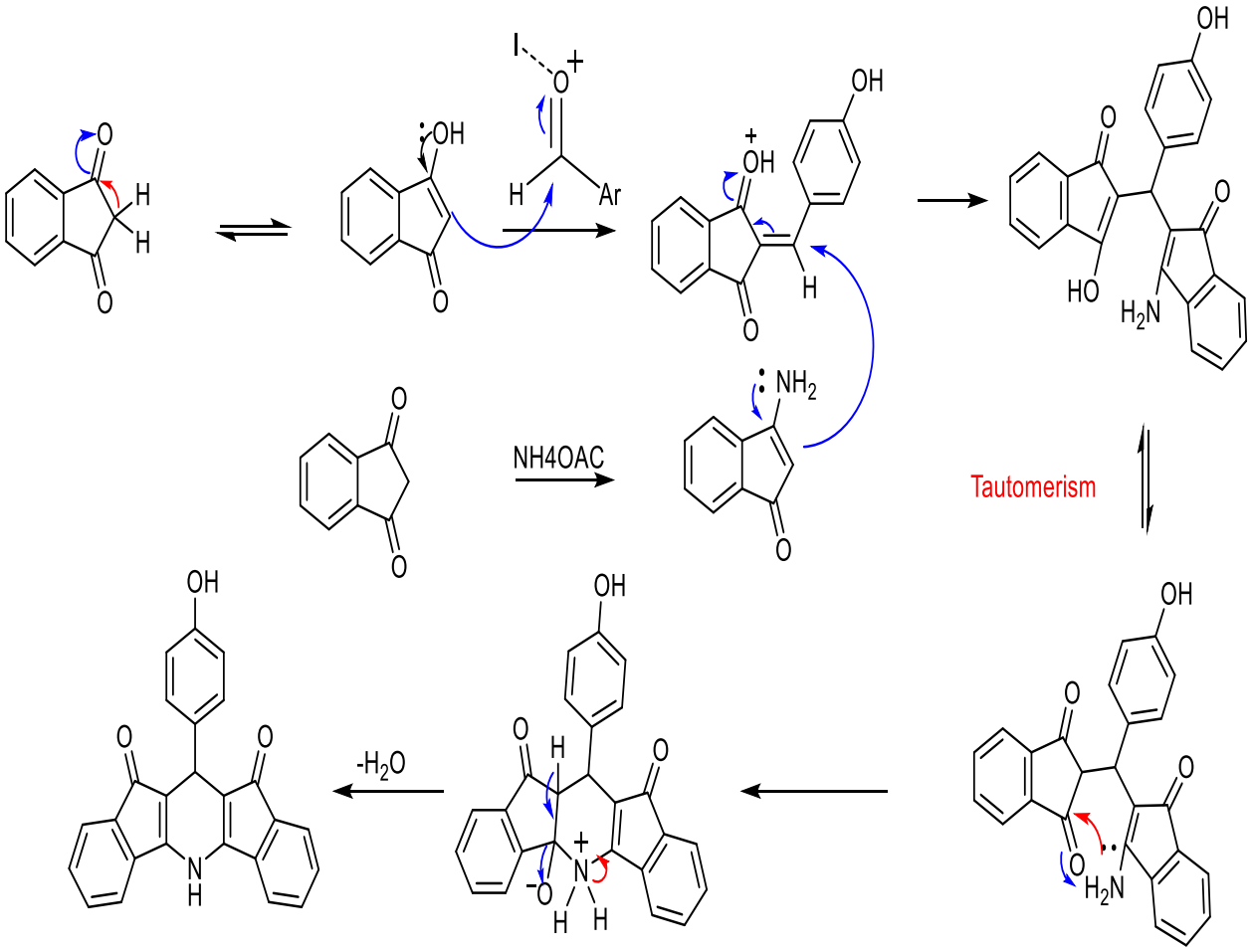
الشكل (21.3)طيف DEPT-135 للمركب NN

2.3.تشخيص المركب IO

حضرالمركب حسب تفاعل Hantzsch من تكثيف ثلاث مواد مع بعضها في خطوه واحدة بتفاعل مول واحد من p-Hydroxybenzaldehydeمع زياده من Ammonium acetate ومولين من 1,3-Indandion بوجود I_2 كما في المعادلة (2. 3) والميكانيكية المقترحة للتفاعل الموضحة في المخطط (2.3).



معادلة (2.3) تحضير المركب IO

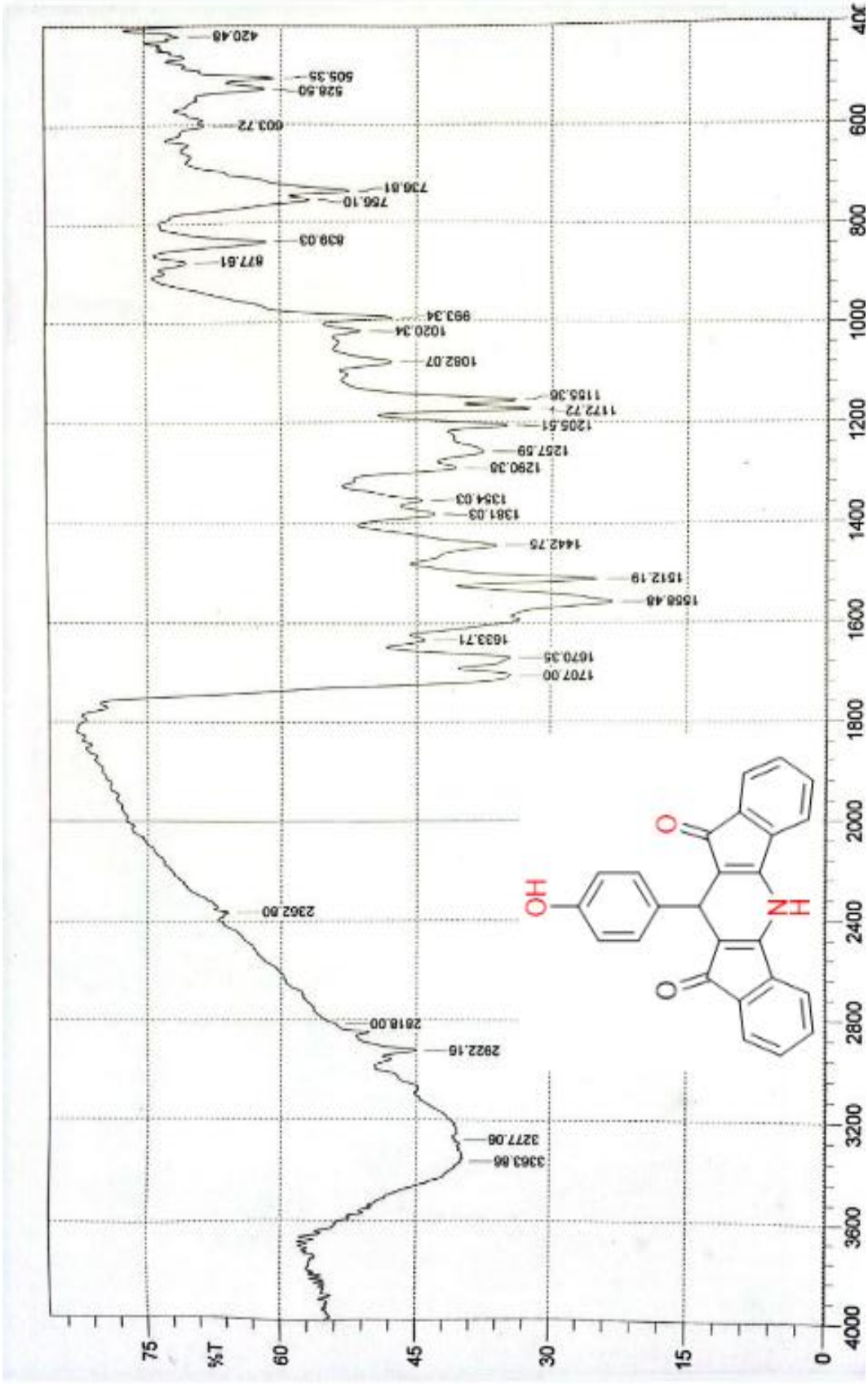


مخطط (2.3) الميكانيكية المقترحة لتحضير المركب

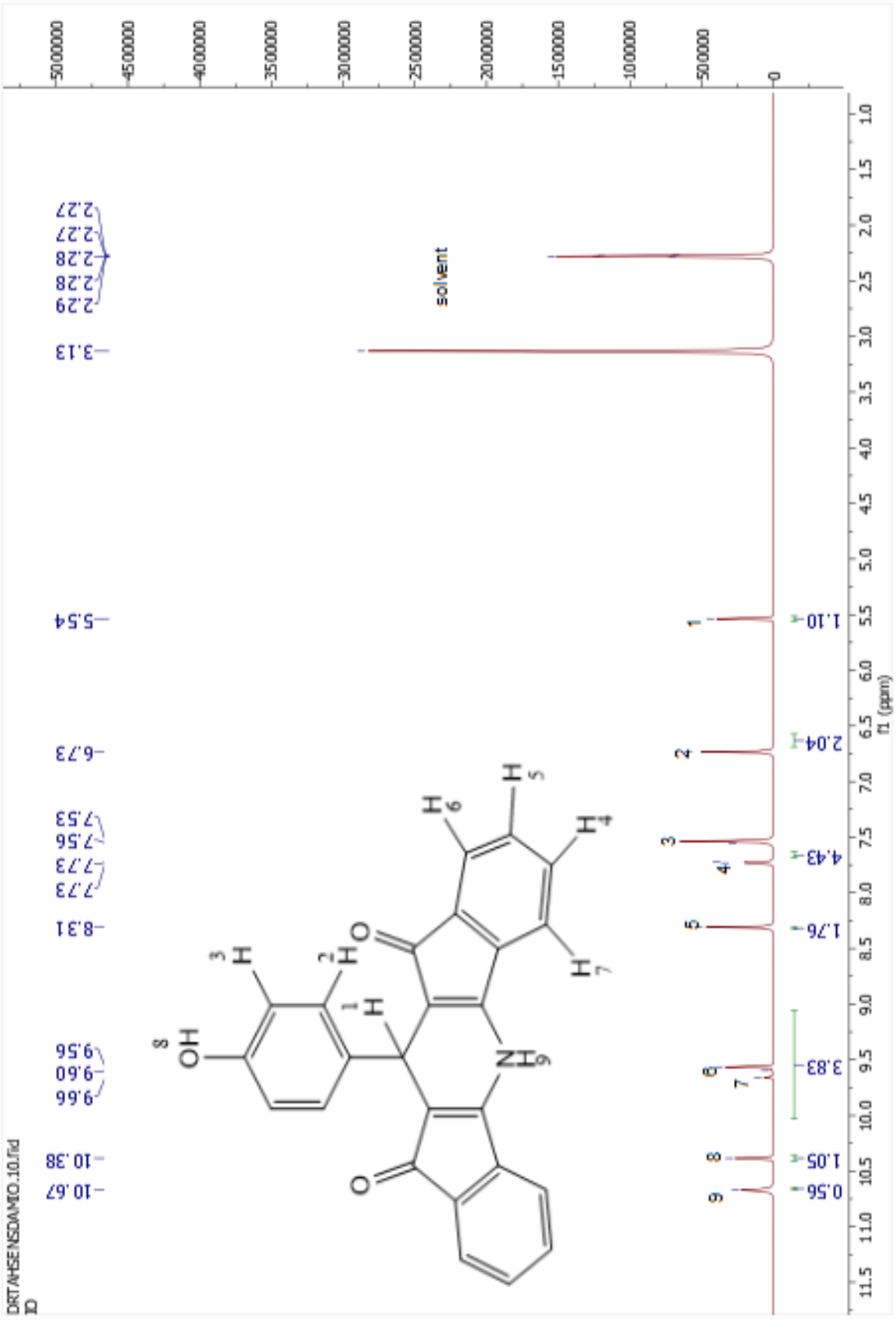
حيث اظهر طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب IO الشكل (22.3) الحزمة في المنطقة cm^{-1} 3363 تعود الى التذبذب الاتساع لمجموعة OH و الحزمة في المنطقة cm^{-1} 3277 تعود الى مجموعة N-H والحزمة في المنطقة(cm^{-1} 2818, 2922) تعود الى C-H الأروماتية وكذلك يبين الطيف حزم عند cm^{-1} 1639تعود لمجموعة C=O الكيتونية و cm^{-1} 1579,1527 تعود للتذبذب الاتساعي لمجموعة C=C وcm^{-1} 1361 و cm^{-1} 1220 تعود لمجموعة C-N و C-O على التوالي .

طيف ^{1}H-NMR للمركب IO شكل (23.3) يظهر اشارة أحادية عند الازاحة الكيميائية 10.6ppm تعود لبروتون N-H وظهور اشارة احادية مفردة عند الازاحة 10.3 ppm تعود لرنين بروتون O-H وظهور إشارت متعددة عند الازاحات ppm (9.66,9.60,9.56,8.31,7.73, 7.56,7.53,6.73) تعود لرنين البروتونات الاروماتية حيث نلاحظ في الطيف ظهور إشارة أحادية عند الازاحة 5.54 ppm تعود لرنين بروتون C-H حلقة الدايهيدروبيريدين DHPs و الإشارات عند الازاحات ppm (2.29,2.28,2.27 , 3.13) تعود للمذيب (DMSO ,HDO).

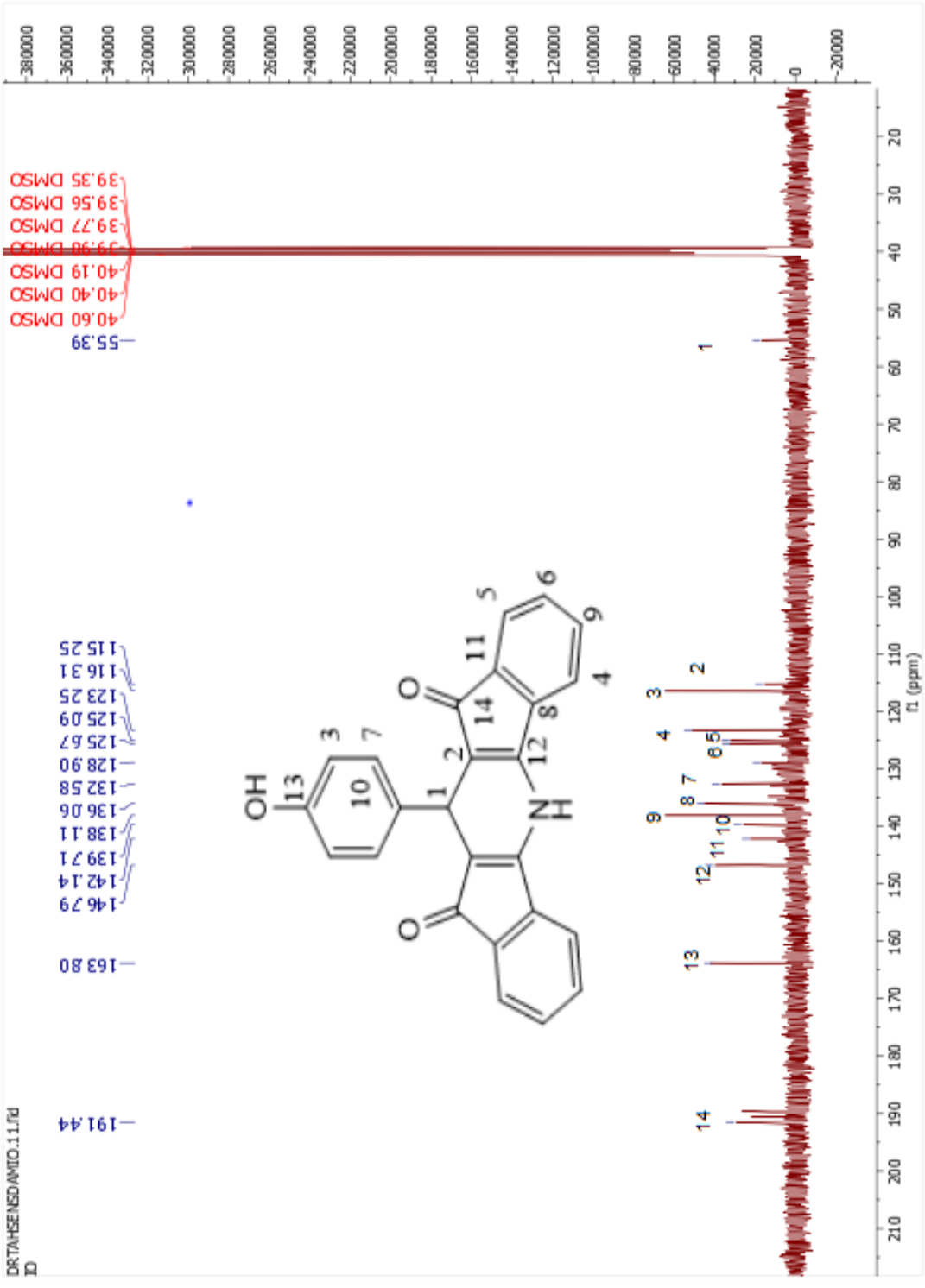
طيف ^{13}C-NMR للمركب (IO) شكل (24.3) اظهر الطيف اشارة المذيب DMSO عند الازاحة 40.40 ppmووجود إشارة تعود لذرة الكاربون الرباعية لمجموعة الكاربونيل الكيتونية في حلقة 1,3-Indandion عند الازاحة الكيميائية 191.44 ppm وظهور إشارة تعود لذرة الكاربون الاروماتية المتصلة بمجموعة OH عند الازاحة 163.8ppmوبين الطيف ايضا اشارة تعود الى ذرتي الكاربون الرباعية في حلقة DHPs عند الازاحة 146.79 ppm, 115.25 pmmواظهر الطيف إشارات عند الازاحات (138.11,128.9,116.31)ppm تعود الى Ar-C والاشارات عند الازاحات pmm (123.25 125.09, 125.67, 132.58, 136.06, 139.71, 142.14) تعود الى ذرات الكاربون في حلقة 1,3-Indandion وبين الطيف ايضا اشارة تعود الى ذرة الكاربون في حلقة DHPs في الموقع 1عند الازاحة 55.39 ppm.



شكل(3. 22) طيف IR للمركب IO



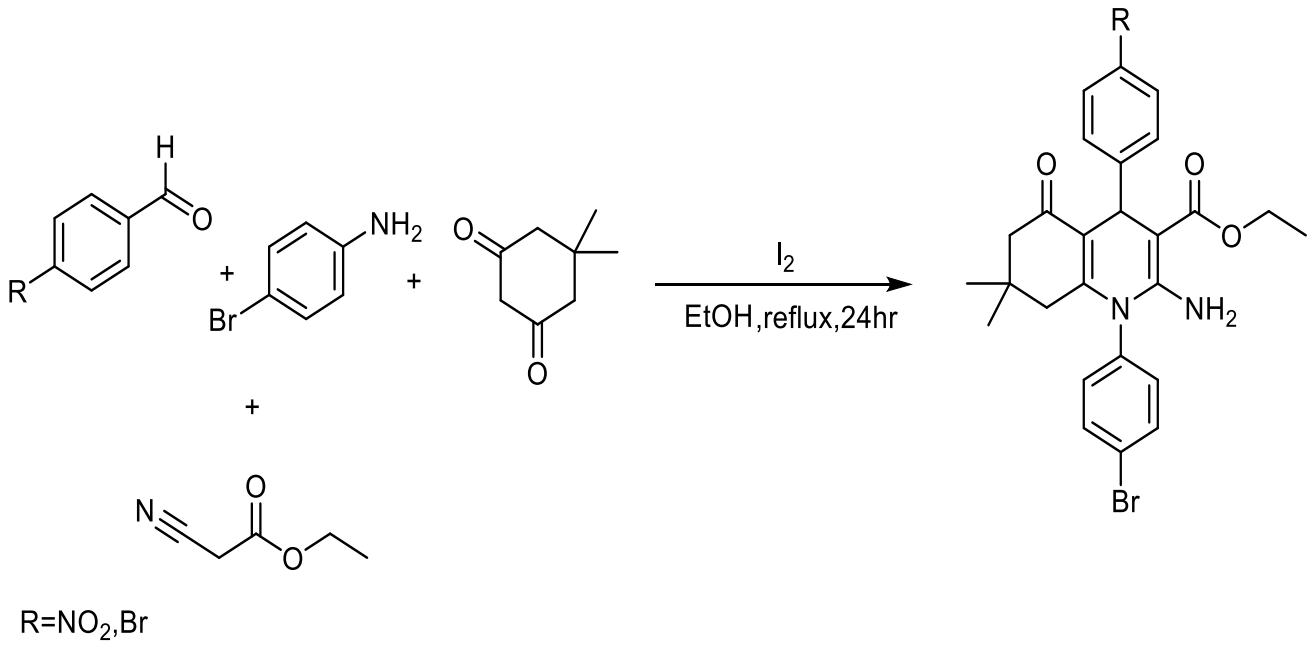
شكل (23.3) طيف HNMR للمركب IO



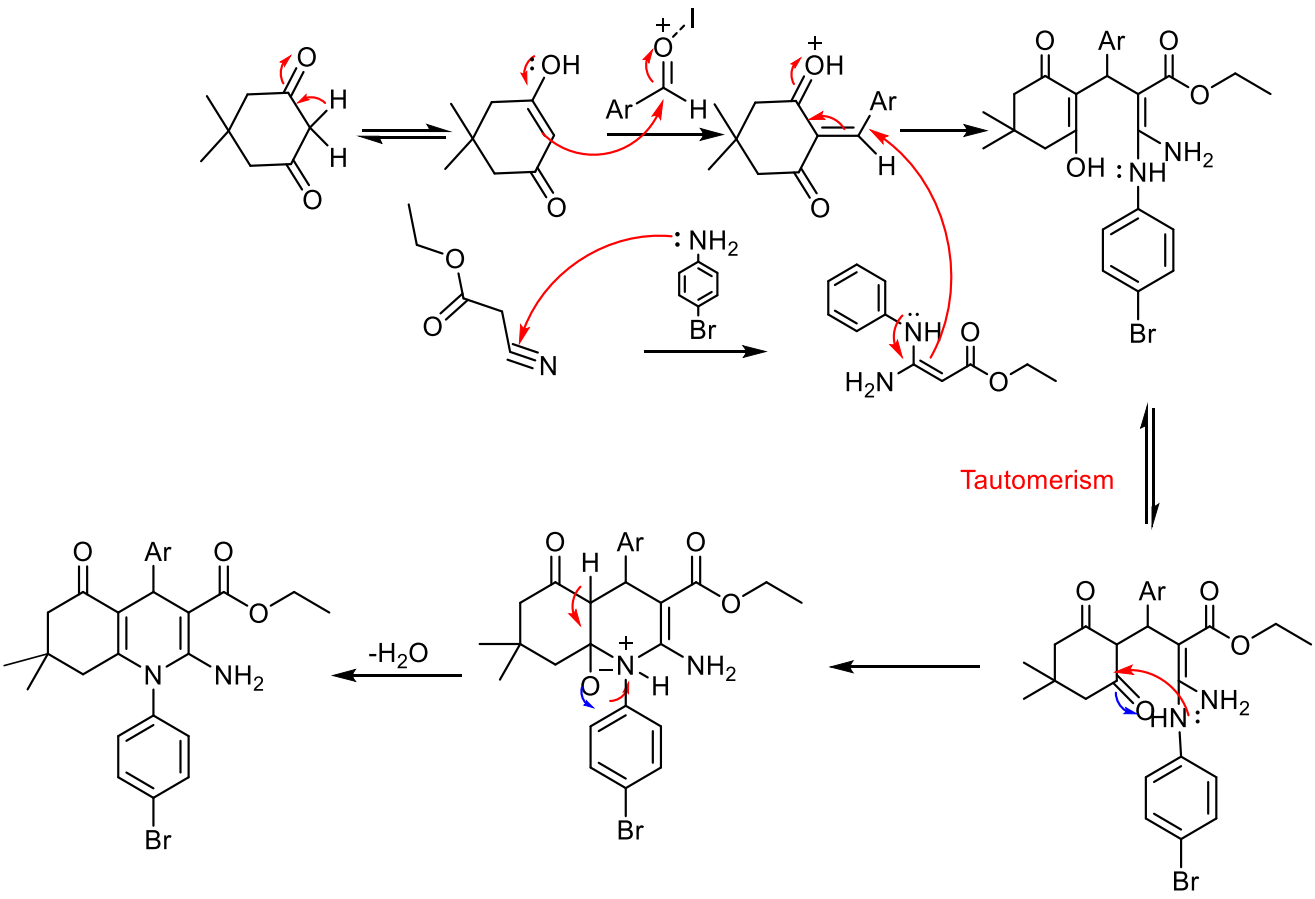
شكل(24.3) طيف C^{13}NMR للمركب IO

3.3. تشخيص المركبات (BNO_2,Br)

حضرت المركبات حسب تفاعل Hantzsch من تكثيف المواد المتفاعلة مع بعضها في خطوه واحدة بتفاعل مول واحد من P- substituted benzaldehyde مع مول واحد من P- Bromoaniline ومول واحد من dimedone ومول واحد من Ethyl cyanoacetate بوجود I_2 كما في المعادلة (3.3) وميكانيكية التفاعل المقترحة في المخطط (3.3).



معادلة (3.3) تحضير المركب (BNO_2,Br)



مخطط (3.3) االميكانيكية المقترحة لتحضير المركبات (BNO_2,Br)

1.3.3. تفسير الاطياف للمركب (BNO_2)

اظهر طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب BNO_2 الشكل (24.3) الحزمة في المنطقة $3469cm^{-1}$ تعود الى التذبذب الاتساع لمجموعة N-H والحزمة في المنطقة cm^{-1} 3026 تعود الى مجموعة C-H الاروماتية و الحزمة في المنطقة cm^{-1} 2872 - 2958 تعود الى مجموعة C-H الاليفاتية وكذلك يبين الطيف حزم عند المنطقة cm^{-1} 1722 تعود لمجموعة C=O الاسترية و 1633 تعود لمجموعة C=O الكيتونية و cm^{-1} (1577,1517)تعود للتذبذب الاتساعي لمجموعة C=C و cm^{-1} 1363 تعود لمجموعة C-N و cm^{-1} 1222 تعود لمجموعة C-O

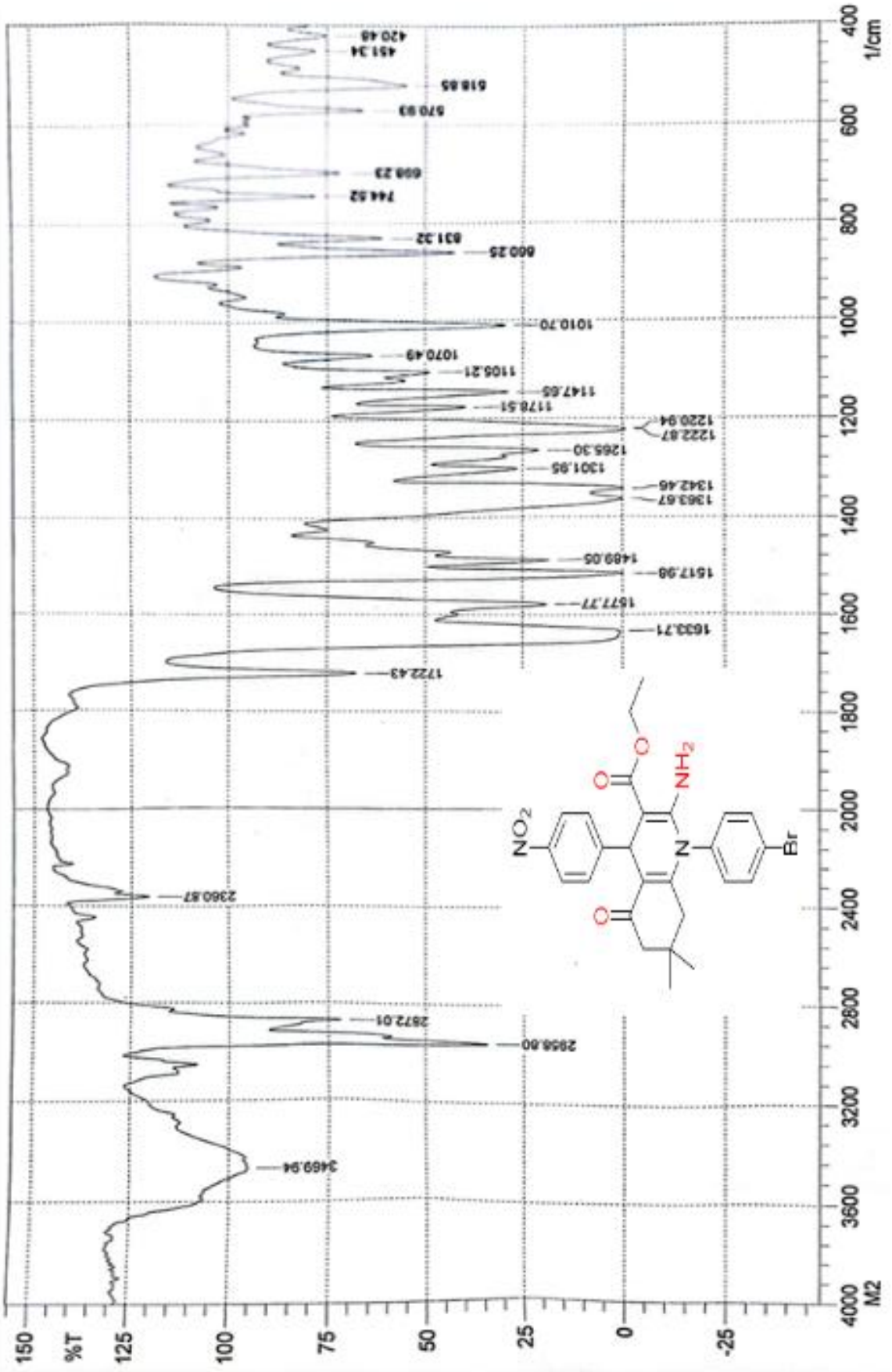
طيف ^{1}H-NMR للمركب BNO_2 شكل (25.3) اظهر اربع إشارات ثنائية عند الازاحات (8.15, 8.13,7.84,7.82,7.59,7.57,7.49,7.47) وبثابت ازدواج (J=8)تعود لبروتونات الحلقة الأروماتية وظهور إشارة أحادية عند الازاحة 5.12 ppm تعود لبروتون واحد C-H لحلقة الدايهيدروبيريدين DHPs وظهور إشارة ثنائية عند الازاحات (5.01ppm,4.99ppm)تعود لبروتونات NH_2 كذلك يظهر الطيف اشارة رباعية عند الازاحات (4.38,4.36,4.34,4.32ppm) وبثابت ازدواج (J=8) تعود لرنين مجموعة $O-C\underline{H}_2-CH_3$ و ظهور اربع اشارات ثنائية عند الازاحات ppm(2.24,2.22,2.18,2.02,1.98,1.82,1.78) تعود لبروتونات مجموعتي CH_2لحلقة الديميدون واظهر الطيف اشارة ثلاثية عند الازاحة 1.34,1.32 ppm تعود لبروتونات مجموعة المثيل $OCH_2C\underline{H}_3$ [83]ووجود اشارتين عند الأزا حات (0.89ppm, 0.71ppm) تعود لرنين مجموعتي المثيل لحلقة الديميدون.

طيف ^{13}C-NMR للمركب(BNO_2) شكل(26.3) اظهر الطيف إشارة تعود لذرة الكاربون الرباعية لمجموعة الكاربونيل الكيتونية في حلقة demidone عند الازاحة الكيميائية 195 ppm والأخرى لذرة الكاربون الرباعية الاسترية عند الازاحة الكيميائية 161 ppm وبين الطيف اربع اشارات تعود الى ذرت الكاربون الرباعية في حلقة الدايهيدروبيريدين عند الازاحات الكيميائية ppm(151,112,107, 153) ظهور إشارات تعود لذرات الكاربون الاروماتية عند الازاحات الكيميائيةppm (149.7,146.1,137.9,137.7,132.1,129.5,124.6,123.7,115.4) واظهر الطيف اشاره عند الازاحة 63.2 ppm تعود الى $O-\underline{C}H_2-CH_3$ واشارة اخرى عند الازاحة 14.4 ppm تعود الى $O-CH_2-\underline{C}H_3$.

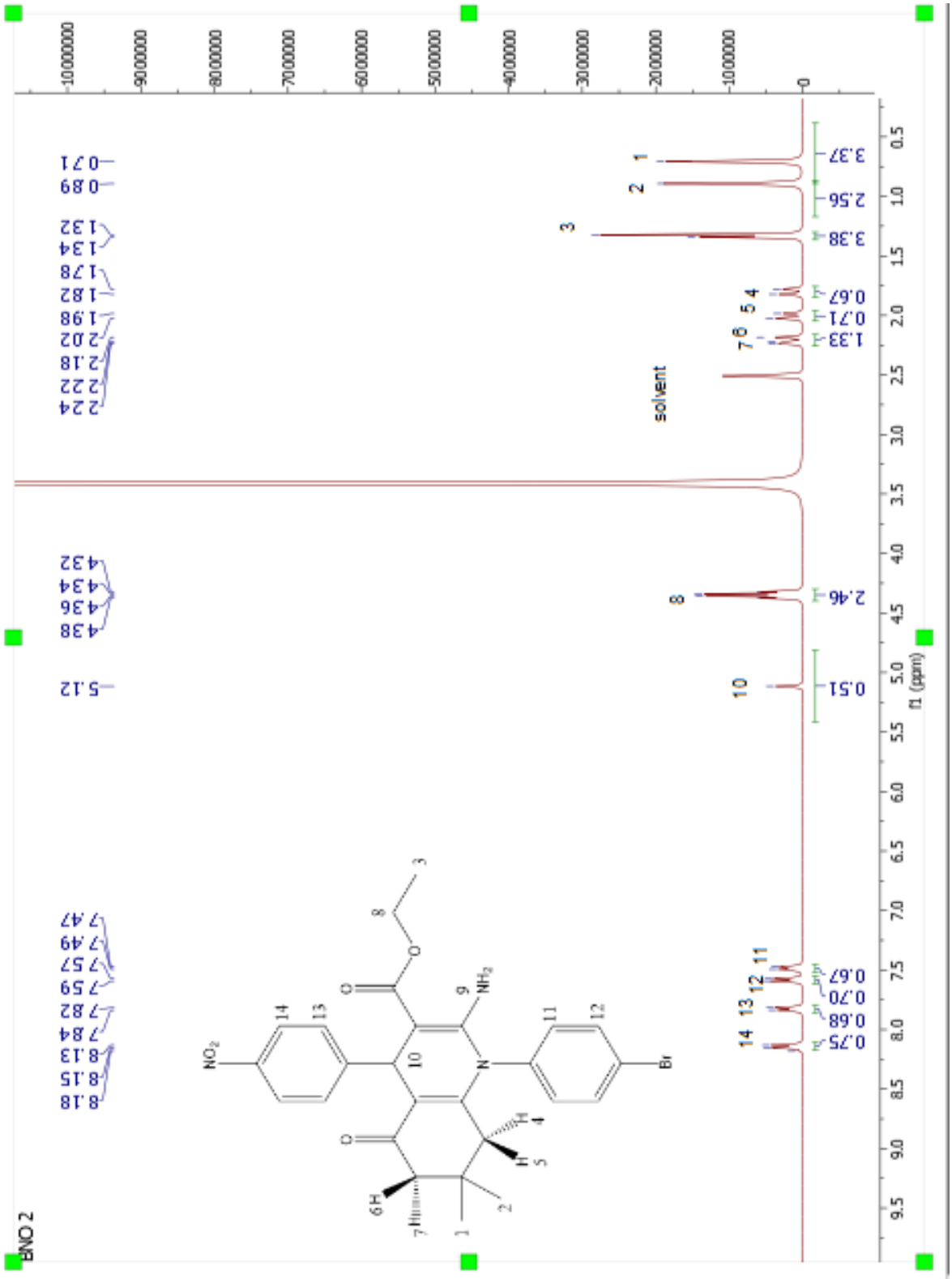
وظهور اشاره عند الازاحات ppm 41.3 , 49.8 تعود لذرة الكاربون في مجموعتي (CH_2) في حلقة dimedone وكذلك اظهر الطيف إشارة عند الازاحة 33.3 ppm تعود لذرة الكاربون التابعة لحلقة الديميدون في الموقع 5 وإشارة عند الازاحة 32.4ppm تعود لذرة الكاربون التابعة لحلقة الدايهدروبيريدين C-H في الموقع 4 وظهور إشارات اخرى عند الازاحات ppm(29.6 ,26.5) تعود لرنين ذرات الكاربون لمجموعتي المثيل CH_3 في حلقة dimedone.

طيف DEPT-135 شكل (27.3) يوضح اختفاء ذرات الكاربون الرباعية جميعا المتمثلة بذرة الكاربون التابعة لمجموعة الكاربونيل الكيتونية C=O في حلقة demidone و ذرة الكاربون الرباعية الاسترية C=O و ذرتي الكاربون الرباعية C=C في حلقة الدايهيدروبيريدين و ذرة الكاربون الاروماتية المتصلة بمجموعة NO_2 في الموقع الدايهيدروبيريدين و ذرة الكاربون الاروماتية المتصلة بمجموعة Br وذرة الكاربون الاروماتية المتصلة بحلقة الدايهيدروبيريدين وذرة الكاربون الرباعية المتصلة بحلقة الديميدون وابقاء اشارات CH,CH_3 الى الاعلى عند إزاحتها الكيميائية ppm (132.14,129.45,124.64,123.78) وظهور اشارات CH_2 الى الاسفل عند الأزا حات الكيميائية ppm (63.45,50.19,41.66).

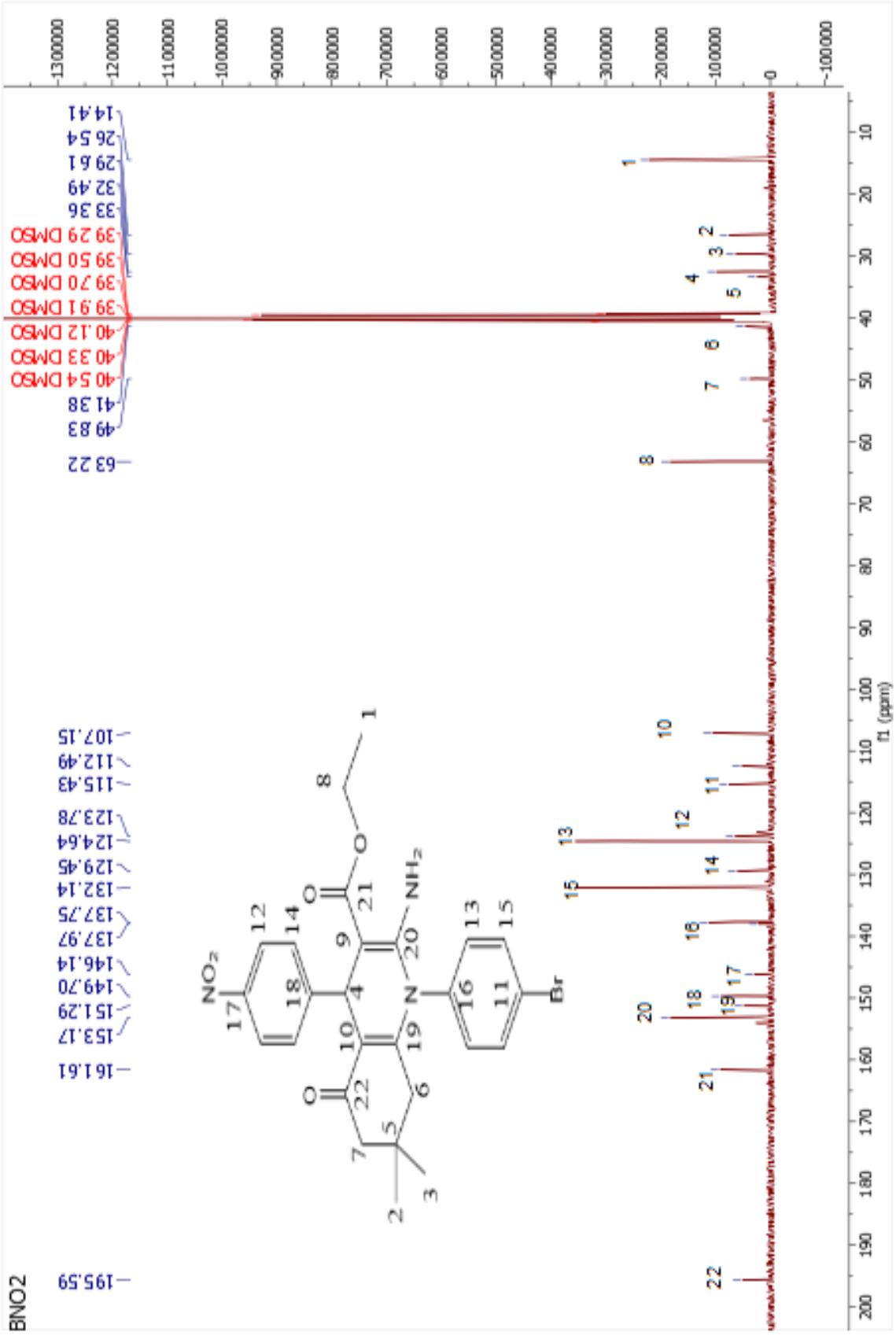
طيف HSQC الشكل (28.3) وضح لنا الارتباط بين ذرات الكاربون والهيدروجين المحمولة عليها حيث اختفت جميع ذرات الكاربون الرباعية المتمثلة بذرة الكاربون التابعة لمجموعة الكاربونيل الكيتونية C=O في حلقة demidone و ذرة الكاربون الرباعية الاسترية C=O و ذرتي الكاربون الرباعية C=C في حلقة الدايهيدروبيريدين و ذرة الكاربون الاروماتية المتصلة بمجموعة NO_2 الدايهيدروبيريدين و ذرة الكاربون الاروماتية المتصلة بمجموعة Br وذرة الكاربون الاروماتية المتصلة بحلقة الدايهيدروبيريدين وذرة الكاربون الرباعية المتصلة بحلقة الديميدون مع إبقاء ذرات الكاربون الحامله للهيدروجين المتمثلة ب (CH,CH_2,CH_3).



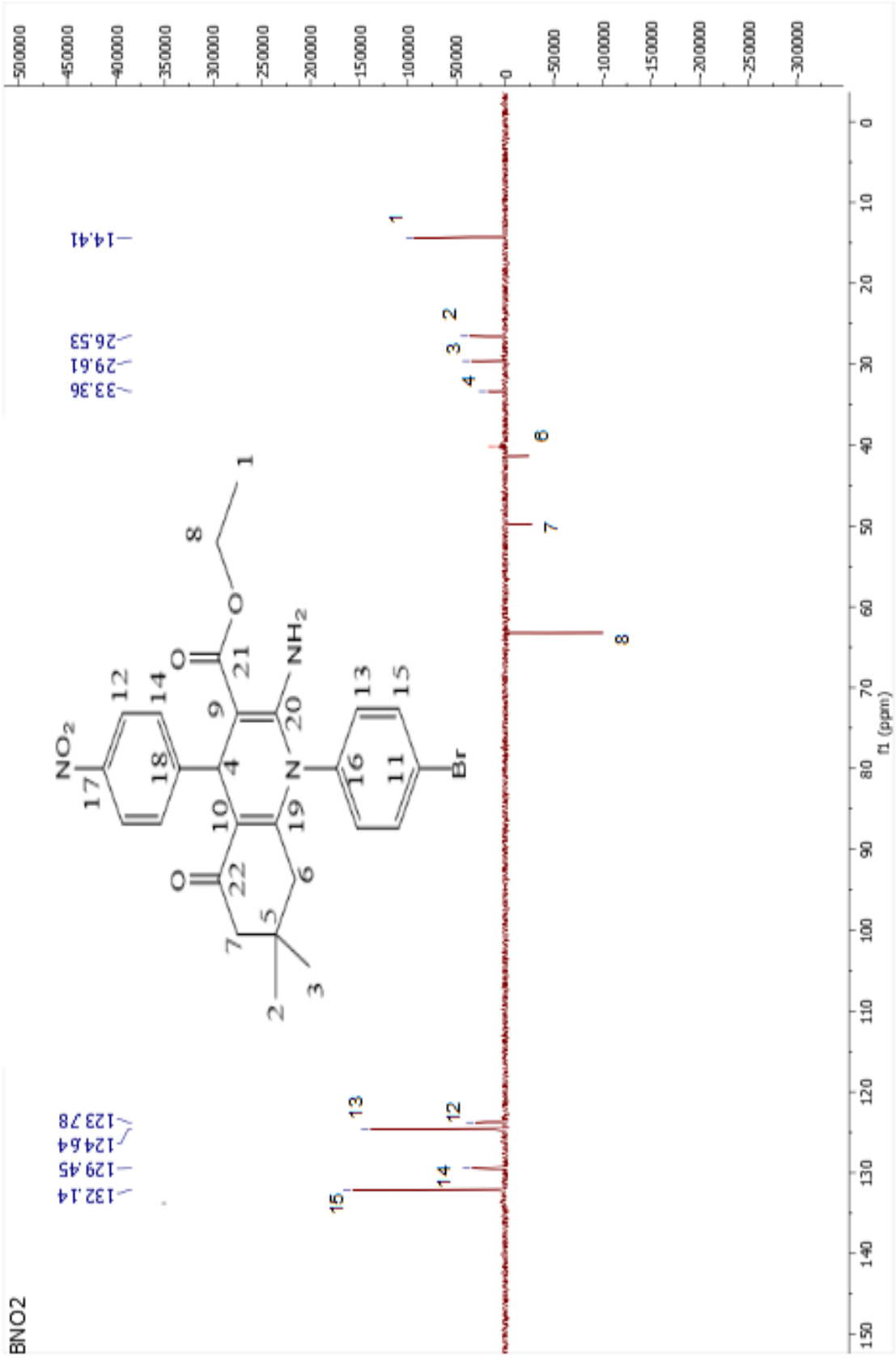
شكل (3.24) طيف IR للمركب BNO_2



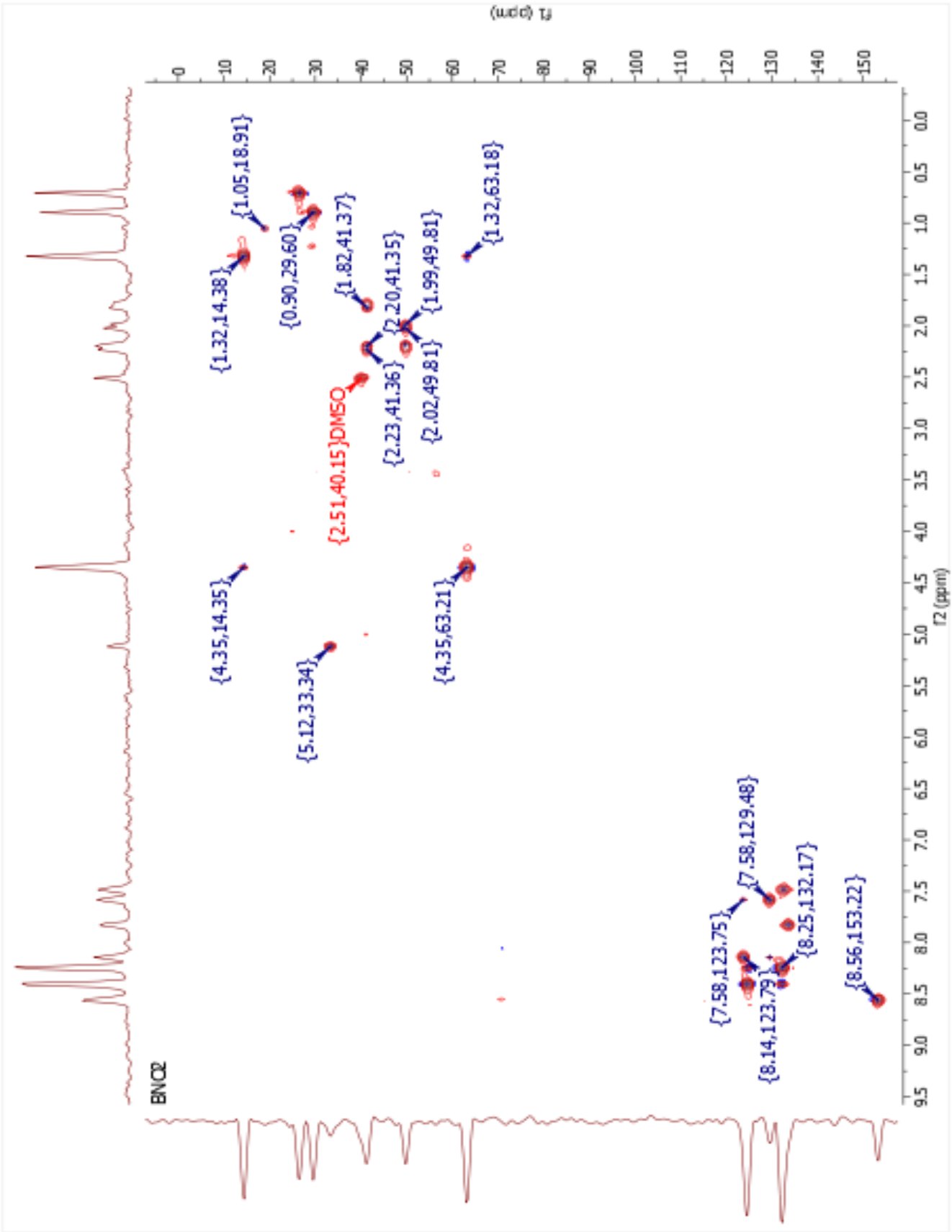
شكل (3.25) طيف HNMR للمركب BNO_2



شكل(26.3) طيف $C^{13}NMR$ للمركب BNO2



شكل (27.3) طيف DEPT-135 للمركب BNO_2



شكل (28.3) طيف HSCQ للمركب BNO_2

2.3.3. تفسير الاطياف للمركب (Br)

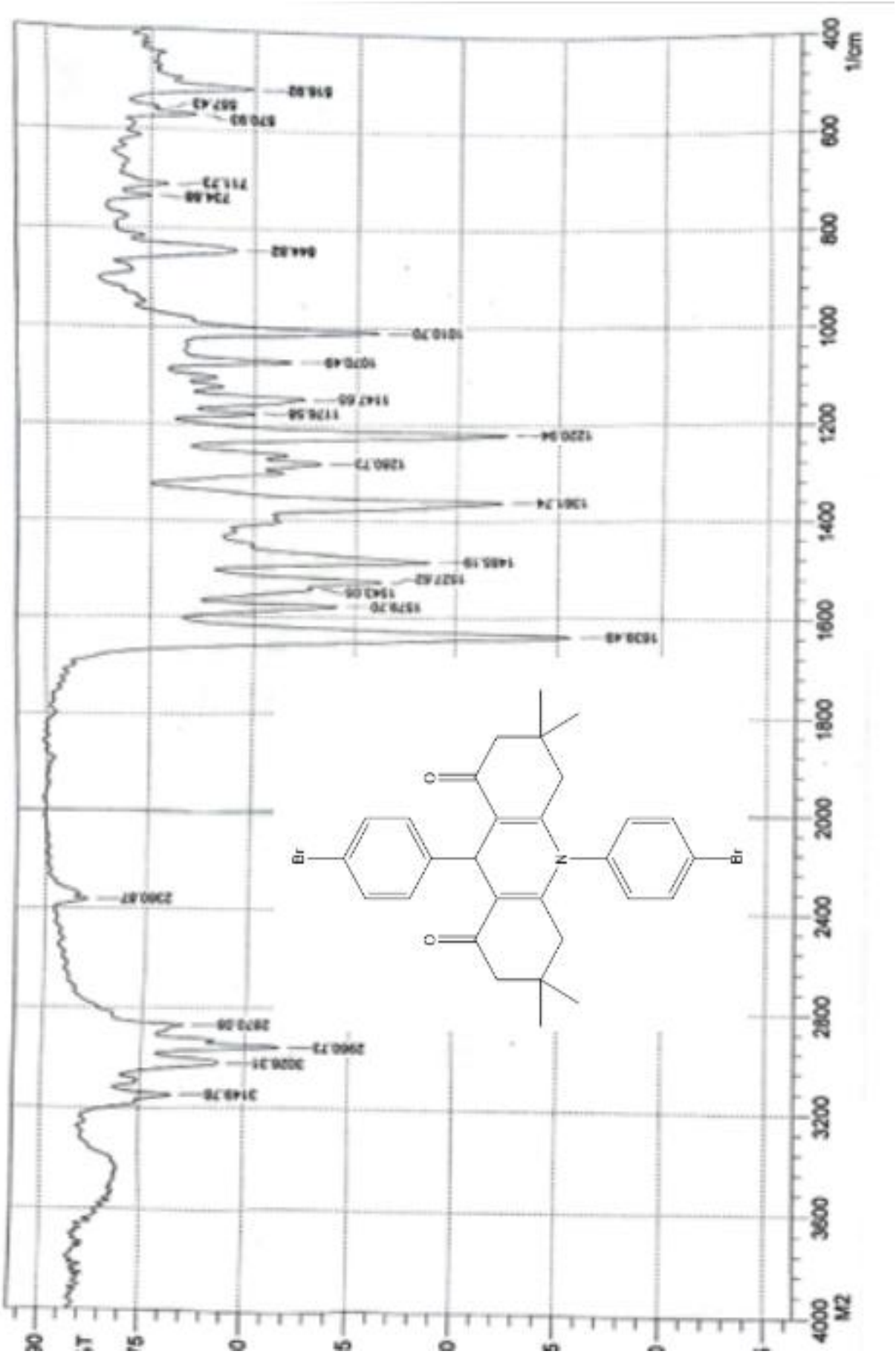
اظهر طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب Br الشكل (29.3) الحزمة في المنطقة $3149\ cm^{-1}$ تعود الى مجموعة C-Hالاروماتية و الحزمة في المنطقة $2870 - 2960\ cm^{-1}$ تعود الى مجوعة C-Hالاليفاتية وكذلك يبين الطيف حزم عند المنطقة $1639\ cm^{-1}$ تعود لمجموعة C=O الكيتونية و cm^{-1} (1543,1527) تعود للتذبذب الاتساعي لمجموعة C=C و $1361\ cm^{-1}$ تعود لمجموعة C-N و $1220\ cm^{-1}$ تعود لمجموعة C-O .

طيف ^{1}H-NMR للمركب Br شكل (30.3) اظهر إشارات ثنائية عند الازاحات الكيميائية ppm(7.75,7.73,7.35,7,21,7.20) تعود لبروتونات الحلقة الأروماتية وظهور إشارة أحادية عند الازاحة ppm 4.92 تعود لبروتون واحد C-H لحلقة DHPs وظهور اشارات ثنائية –ثنائية عند الازاحات ppm (2.18,2.10,1.96,1.92,1.69,1.65) تعود لبروتونات مجموعتي CH2 لحلقة الديميدون واظهر الطيف اشارتين عند الأزا حات (0.82ppm, 0.65ppm) تعود لرنين مجموعتي المثيل لحلقة الديميدون.

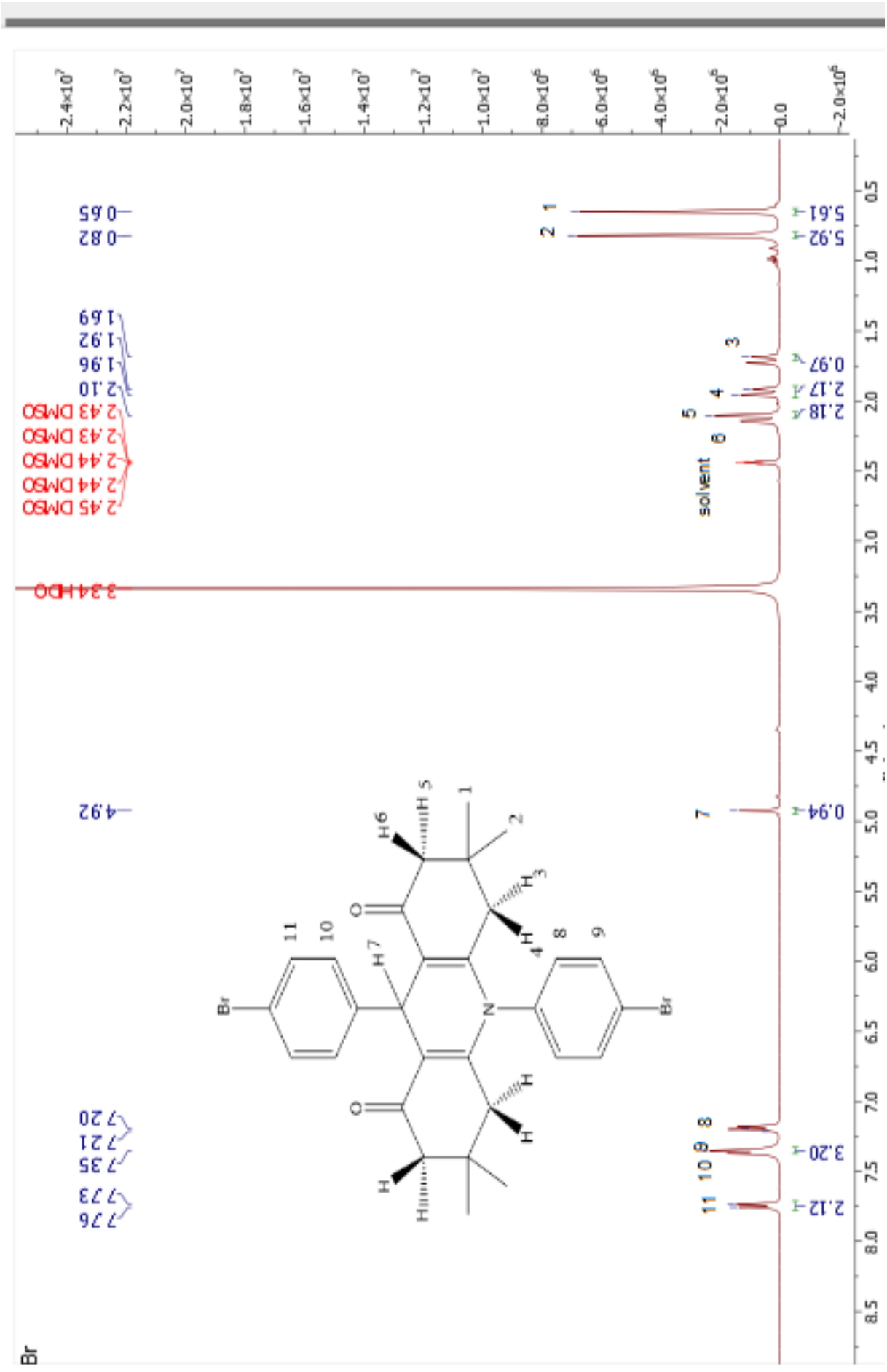
طيف ^{13}C-NMR للمركب(Br) شكل(31.3) اظهر إشارة تعود لذرة الكاربون الرباعية لمجموعة الكاربونيل الكيتونية في حلقة demidone عند الازاحة الكيميائية 195.8 ppm وبين الطيف اربع اشارات تعود الى ذرت الكاربون الرباعية في حلقة DHPs عند الازاحات الكيميائية ppm (100 ,148.9,146.2,113.3) ظهور إشارات تعود لذرات الكاربون الاروماتية عند الازاحات الكيميائية ppm(145.80,140.08,138.37,133.92,131.56,130.63,123.40,119.56).وكذلك ظهور إشارتين عند الازاحات 50.2,41.6ppm تعود لذرتي الكاربون في مجموعتي (CH_2) في حلقة dimedone واظهر الطيف إشارة أحادية عند الازاحة 32.7ppm تعود لذرة الكاربون الرباعية في الموقع 5 التابعة لحلقة الديميدون وكذلك يظهر الطيف إشارة أحادية عند الازاحة 32.5ppm تعود لذرة الكاربون C-H في الموقع 4 التابعة لحلقة الدايهيدروبيريدين وظهور إشارتين اخرى عند الازاحات ppm(29.9 ,26.8) تعود لرنين ذرتي الكاربون لمجموعتي المثيل CH_3 في حلقة dimedone.

طيف DEPT-135 شكل (32.3) يوضح اختفاء ذرات الكاربون الرباعية جميعا المتمثلة بذرة الكاربون التابعة لمجموعة الكاربونيل الكيتونية C=O في حلقة demidone و ذرتي الكاربون الرباعية C=C في حلقة الدايهيدروبيريدين و ذرتي الكاربون الاروماتية المتصلة بمجموعة Br وذرة الكاربون الاروماتية المتصلة بحلقة الدايهيدروبيريدين وذرة الكاربون الرباعية المتصلة بحلقة الديميدون مع بقاء اشارات CH,CH_3 الى الاعلى عند إزاحتها الكيميائية ppm (155.3,133.6,131.2,130.3,32.2,29.6,26.5,19)وضهور اشارات CH_2 الى الاسفل عند الأزا حات الكيميائية ppm (56.5,50.1,41.3).

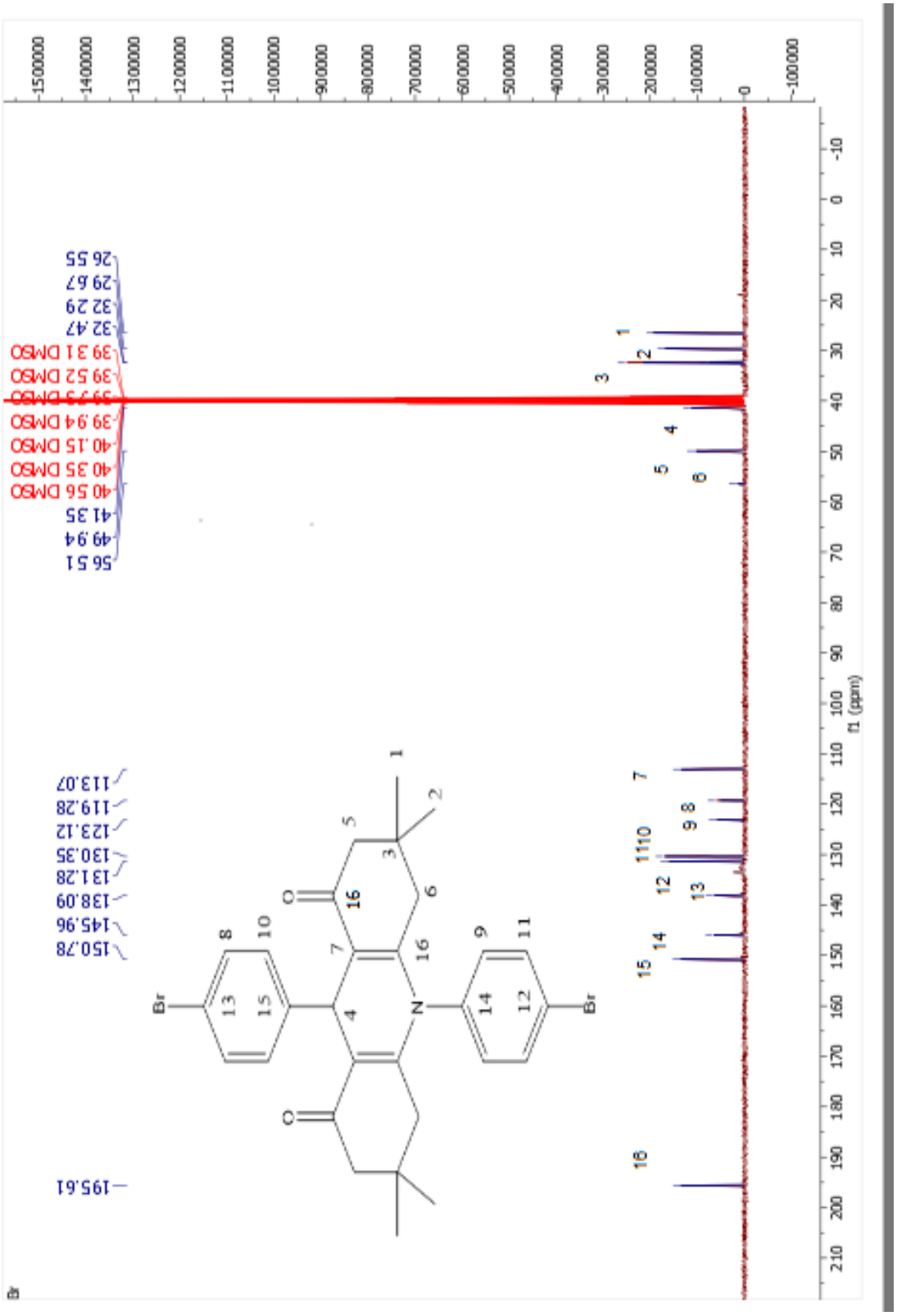
طيف HSQC الشكل (33.3) وضح لنا الارتباط بين ذرات الكاربون والهيدروجين المحمولة عليها حيث نلاحظ اختفاء جميع ذرات الكاربون الرباعية المتمثلة بذرة الكاربون التابعة لمجموعة الكاربونيل الكيتونية C=Oفي حلقة demidone و ذرتي الكاربون الرباعية C=C في حلقة الدايهيدروبيريدين و ذرتي الكاربون الاروماتية المتصلة بمجموعة Br في المواقع 16,15 وذرة الكاربون الاروماتية المتصلة بحلقة الدايهيدروبيريدين في الموقع 18 و وذرة الكاربون الرباعية المتصلة بحلقة الديميدون في الموقع 5 مع إبقاء ذرات الكاربون الحامله للهيدروجين المتمثلة ب (CH,CH_2,CH_3).



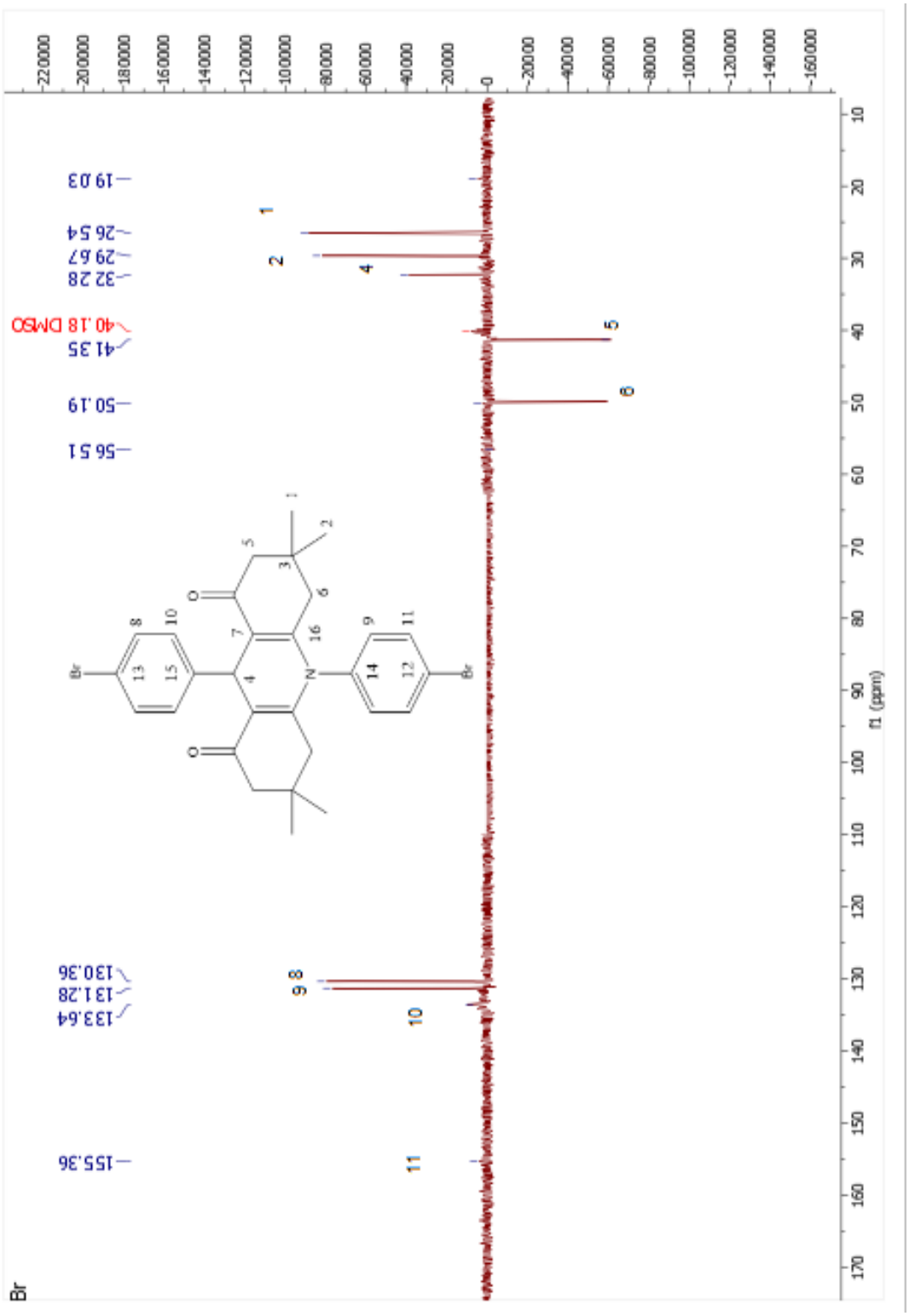
شكل (3.28) طيف IR للمركب Br



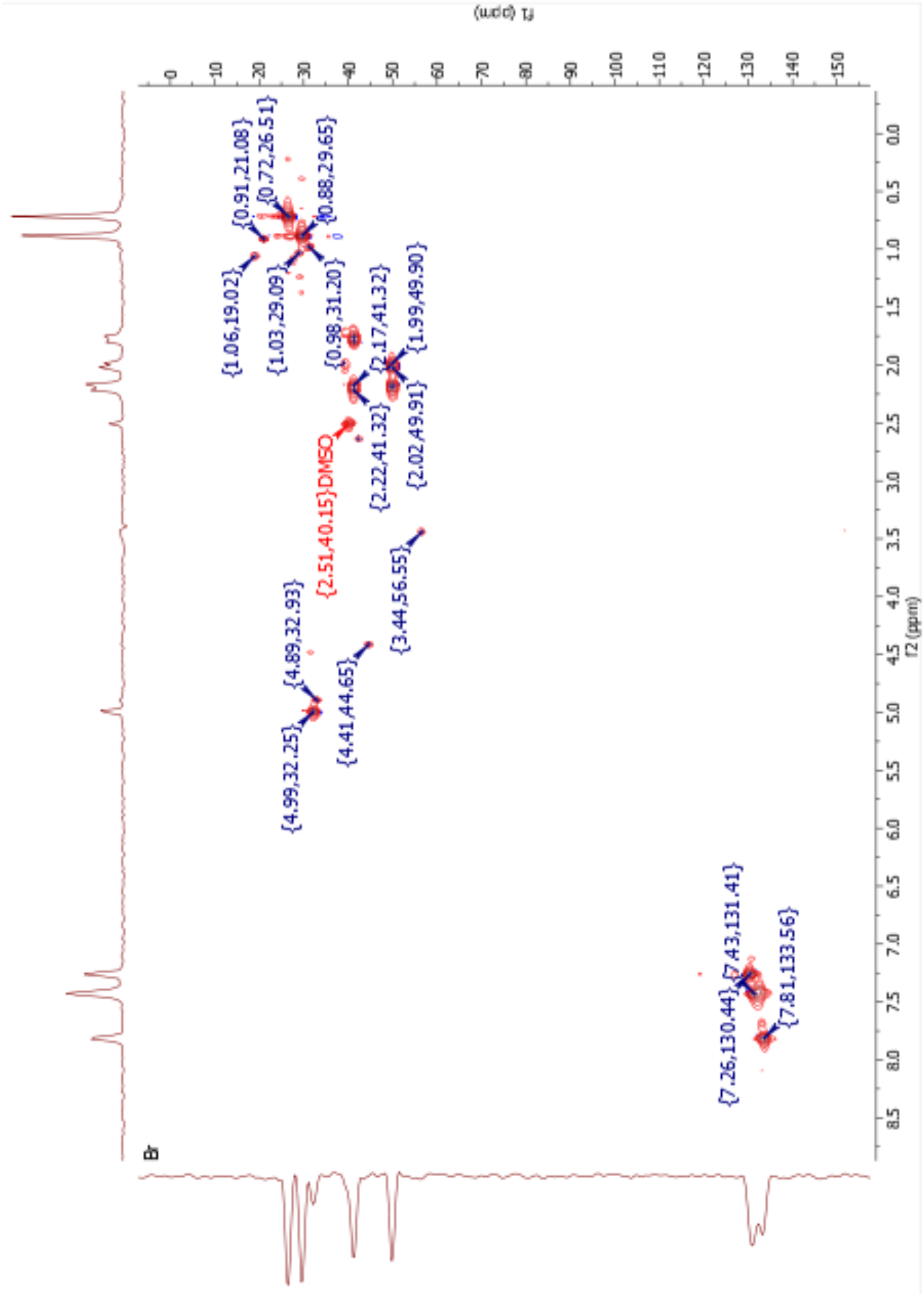
شكل (3.29) طيف HNMR للمركب Br



شكل (3.30) طيف $C^{13}NMR$ للمركب Br



شكل (3.31) طيف DEPT-135 للمركب Br

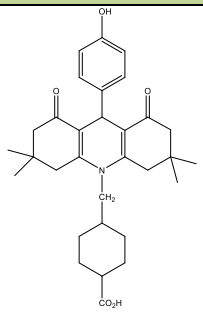
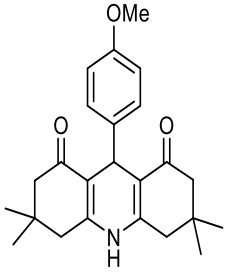
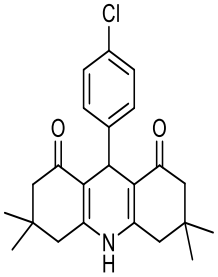
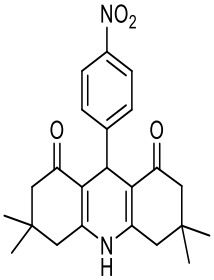
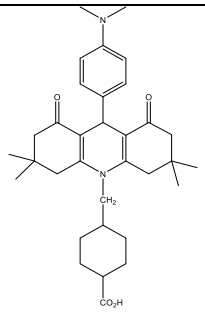


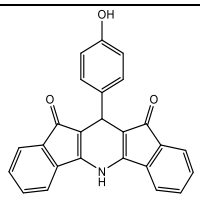
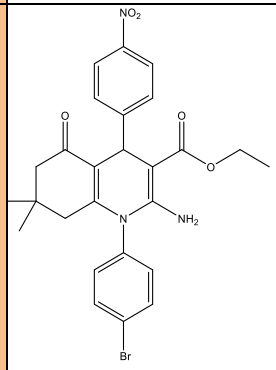
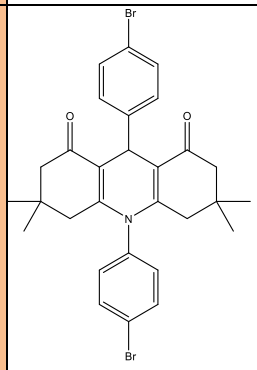
شكل (3.32) طيف HSQC للمركب Br

جدول (1.3) الحزم الظاهرة في طيف الاشعة الحمراء للمركبات المحضرة بوحدة cm^{-1}

Camp	OH,NH	Ar-H Str(w)	C-H Str	C=O Str (S)	C=C Str(w)	C-N Str(w)	C-O Str(w)
MA	3473 carboxylic 3415 Phenol	3066	2954-2860	1687 carboxylic 1629 ketone	1533	1242	1149
OMe	3475-3309	3072	2835-2931	1625 ketone	1625	1259	1193
Cl	3464-3311	3028	2872-2958	1660 ketone	1624	1292	1197
NO_2	3454-3419	3087	2870-2954	1714 carboxylic 1658 ketone	1516	1257	1199
NN	3300-3545	3072	2873-2956	1710 carboxylic 1637 ketone	1637	1226	1193
IO	3363	3277	2922-2818	ketone 1639	1579	1361	1220
BNO_2	3469 NH	3026	2958 2872	1722	1577	1363	1222
Br	3149 NH	3026	2960 2870	1639	1543	1361	1220

جدول (2.3) الازاحة الكيميائية ^{1}H-NMR للمركبات المحضرة

Comp.No	Structure	Chemical shift ppm DMSO-d^6,$CHCl_3$
AM		9.49(S,1H,OH),6.6(d,2H,J=8Hz,CH),7.02 (d,2H,J=8Hz,C<u>H</u>),4.6(S,1H,C<u>H</u>),3.5(d,2H,C<u>H</u>$_2$),2.05 ,2.09,2.11,2.15 (d,8H,C<u>H</u>$_2$),0.68,1.07(S,12H,C<u>H</u>$_3$).
OMe		7.21(d,2H,J=8Hz,CH),6.76(d,2H,J=8Hz,C<u>H</u>),4.69(S,1H,C <u>H</u>), 3.73(s,3H, OC<u>H</u>$_3$) ,3.5(d,2H,C<u>H</u>$_2$), ,2.14,2.18,2.21,2.25 (d,8H,C<u>H</u>$_2$),0.68,1.07(S,12H,C<u>H</u>$_3$).
Cl		7.21(d,2H,J=8Hz,CH),6.76(d,2H,J=8Hz,C<u>H</u>),4.71(S,1H,C <u>H</u>),3.7(d,2H,C<u>H</u>$_2$), ,2.14,2.18,2.22,2.26(d,8H,C<u>H</u>$_2$),0.99,1.1(S,12H,C<u>H</u>$_3$).
NO_2		8(d,2H,J=8Hz,CH),7.2(d,2H,J=8Hz,C<u>H</u>),4.75(S,1H,C<u>H</u>), 2.5(d,2H,C<u>H</u>$_2$), 2.07,2.09,2.11,2.15,2.17,2.21(d,8H,C<u>H</u>$_2$),0.68,1.07(S,1 2H,C<u>H</u>$_3$).
NN		7.21(d,2H,J=8Hz,CH),6.76(d,2H,J=8Hz,C<u>H</u>),4.69(S,1H,C <u>H</u>), 3.11(d,2H,C<u>H</u>$_2$), 2.94(s,3H, C<u>H</u>$_3$) , ,2.O9,2.14,2.15,2.18,2.19,2.21 (d,8H,C<u>H</u>$_2$),0.8,1.17(S,12H,C<u>H</u>$_3$).

IO		1O.6(S,1H,NH),10.3(S,1H,OH), 9.66 ,9.56,8.31,7.73, 7.56,7.53,6.73 (m,12H) , 5.54(S,1H,CH)
BNO_2		(8.15, 8.13,7.84,7.82,7.59,7.57,7.49,7.47) (d,8H,J=8Hz,CH) ,5.12(S,1H,CH),) 2.24,2.22,1.98,1.82,1.78 (d,4H, J=8Hz ,CH_2), 0.89,0.71(s,3H,CH_3)
Br		(d,8H,J=8Hz,CH) (7.75,7.73,7.35,7,21,7.20) , 4.92(S,1H,CH),), 4.35,4.34,4.32 (q,2H,O CH_2 CH_3) 22.18,2.10,1.96,1.92,1.69,1.65 (d,4H, J=8Hz ,CH_2), 1.01,0.99,0.97 (,0.82,0.65(s,3H,CH_3)

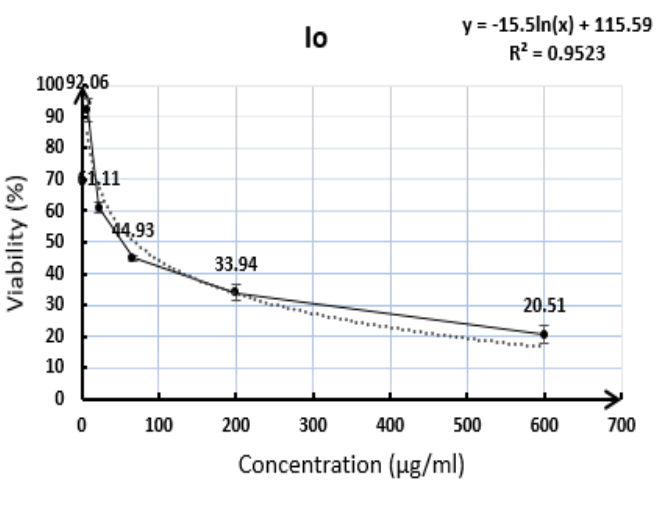
جدول (3.3) الازاحة الكيميائية ^{13}C-NMR للمركبات المحضرة Chemical shift ppm DMSO-d_6

Comp	C=O	Ar-C	C=C	Other	CH	CH_2	CH_3
MA	200.92, 192.74	176.55 130.38 127.21 115.51	133.46 157.55		32.04	53.51	26.45 28.37
OMe	206.63 196.56	162.1 115.78, 129.32, 136.5	157.84, 113.47	55.12 OCH3	32.04	50.77	27.35, 29.31
Cl	196.43 191.44	162.48 132.03, 129.79, 128.24	142.72, 115.26		32.23	50.69	29.31, 27.3
NO_2	198.43 3.05 19	177.36 151.57, 147.88, 146.45, 143.46	163.01 ,129.54		32.25	53.88	28.39 26.17
NN	199.72 9.39 19	199.32 103.91, 113.71, 129.26		53.57 $N(CH_3)_2$	29.76	54.89	.4226 28.41
IO	191.44	163.8 138.11, 128.9, 116.31	146.79 ,115.25		176.12, 103.91	55.39	
BNO_2	195.59 161.61	146.14 137.97, 124.64, 123.78, 115.43	153.17, 151.29, 112.49, 107.15			41.38 49.83	26.54, 29.61
Br	195.89 151.06	145.80, 140.08, 138.37	148.93,1 46.24,11 3.35 100.05		32.5	50.224 1.63	29.95 26.83,

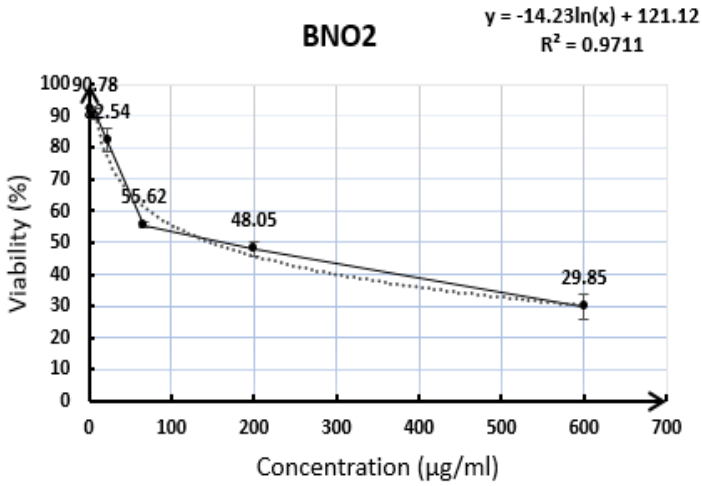
4.3.الفعالية البيولوجية

1.4.3النشاط السام لخلايا المركبات المحضرة ضد خط خلايا سرطان الثدي البشري (MDA-MB-231 وMCF-7).

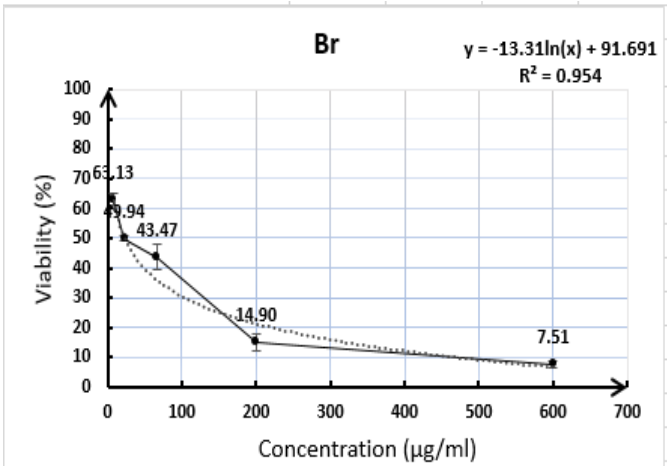
IC_{50} (Inhibitory Concentration 50%) هو اختصار لـ "التركيز المثبط للنصف"، ويُستخدم في التجارب البيولوجية والدوائية ليعبّر عن تركيز المادة (مثل دواء أو مركب كيميائي) اللازم لتثبيط نشاط بيولوجي أو تقليل نمو الخلايا بنسبة 50%. وتوضح قيمه التركيز المثبط المطلوب لخفض مادة بيولوجية معينة أو وظيفة كيميائية حيوية إلى النصف. تشير قيم IC_{50} العالية إلى نشاط تثبيط منخفض مع المادة على عكس المواد ذات قيم IC_{50} منخفضة.[84] في هذه الدراسة، تم استخدام خط الخلايا MDA-MB-231 لفحص النشاط المضاد للتكاثر للمركبات (OH,OMe,Cl,NO_2,NN)حيث كان المركب Cl هو الأكثر فعالية في هذه المجموعة بقيمة IC_{50} 435.83µg/ml والمركب OMe هو الأقل فاعلية مع قيمة IC_{50} البالغة 2229.53 µg/ml وتم أيضا استخدام خط خلايا MCF-7 للمركبات(IO ,BNO_2,Br) وكان المركب Br هو الأكثر فعالية في هذه المجموعة بقيمة IC_{50} 22.93µg/ml والمركب BNO_2 هو الأقل فاعلية مع قيمة IC_{50} البالغة 148.10 µg/ml.



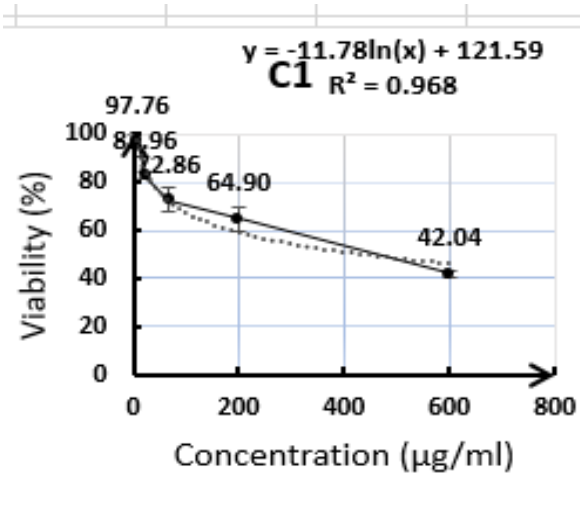
IC50	68.83 µg/ml
a	-15.5
b	115.59



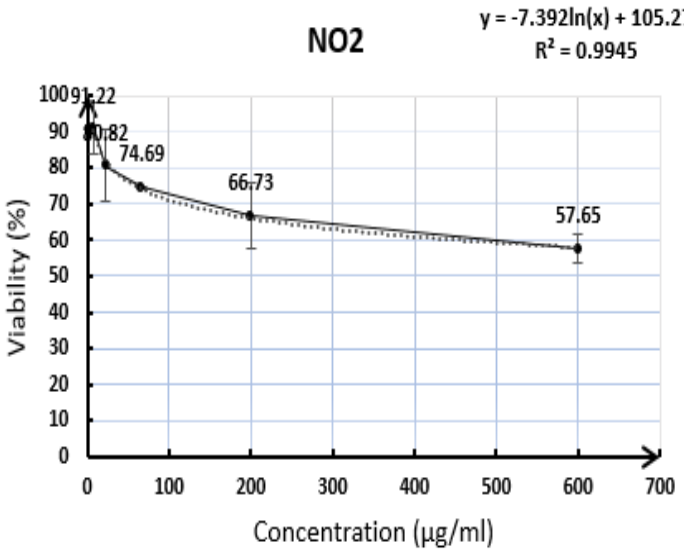
IC50	148.10 µg/ml
a	-14.23
b	121.12



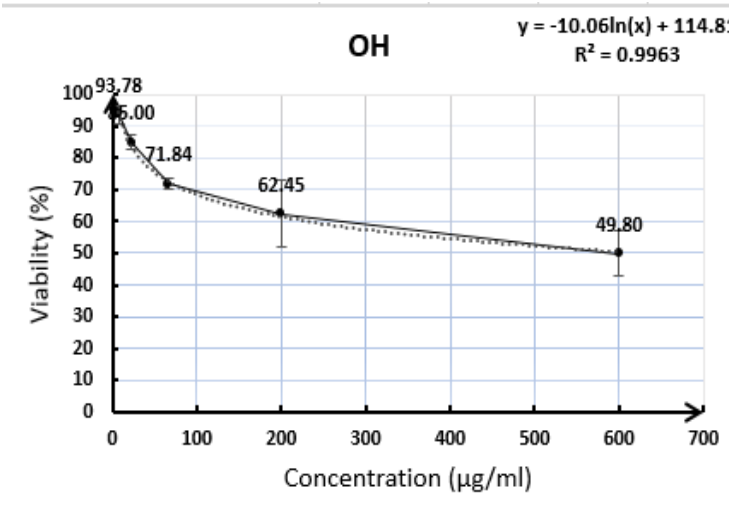
IC50	22.93 µg/ml
a	-13.31
b	91.691



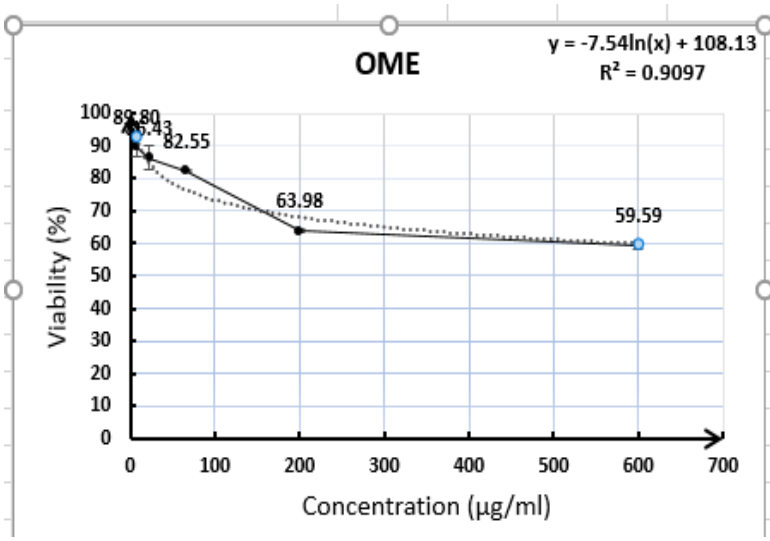
IC50	435.83 µg/ml
a	-11.78
b	121.59



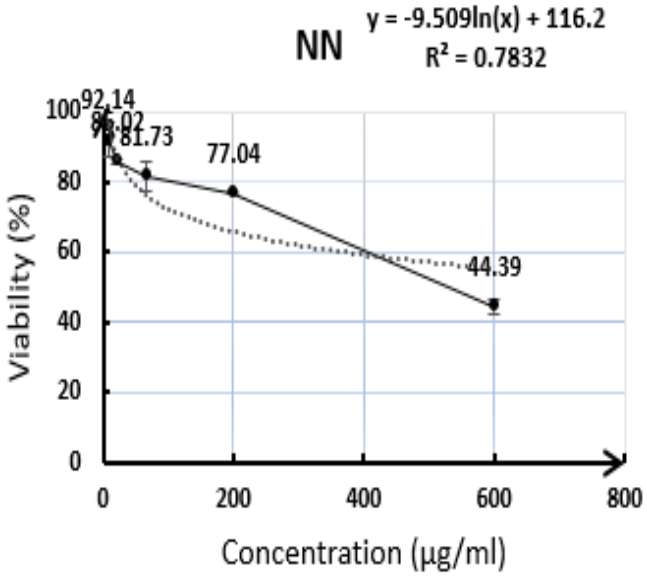
IC50	1766.93 µg/ml
a	-7.392
b	105.27



IC50	627.88 µg/ml
a	-10.06
b	114.81



IC50	2229.53 µg/ml
a	-7.54
b	108.13



IC50	1055.55 µg/ml
a	-9.509
b	116.2

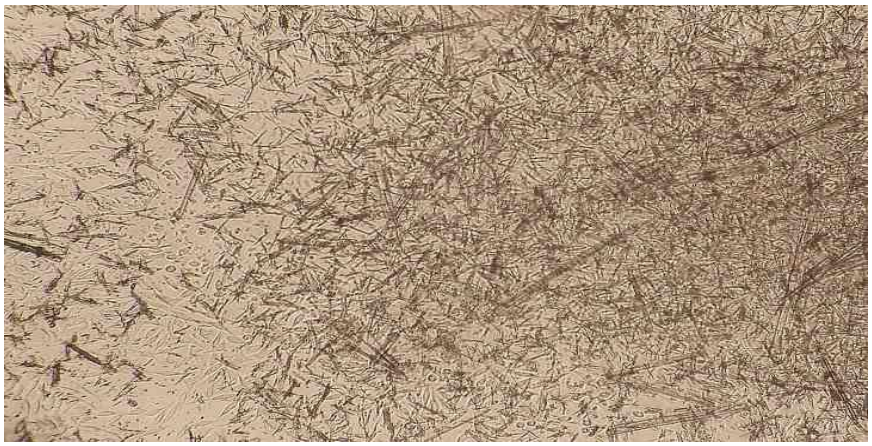
شكل (3.33) قيم IC_{50} للمركبات مقابل خط خلايا MCF-7 , MDA-MB-23

BNO_2

Br

IO

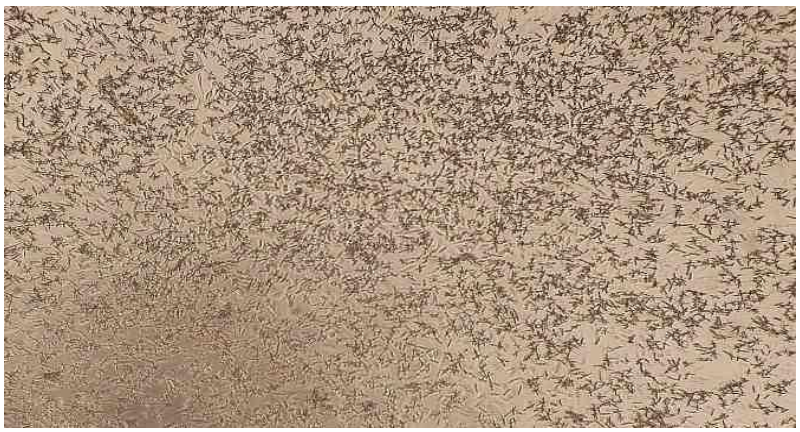
(MCF-7) untreated control



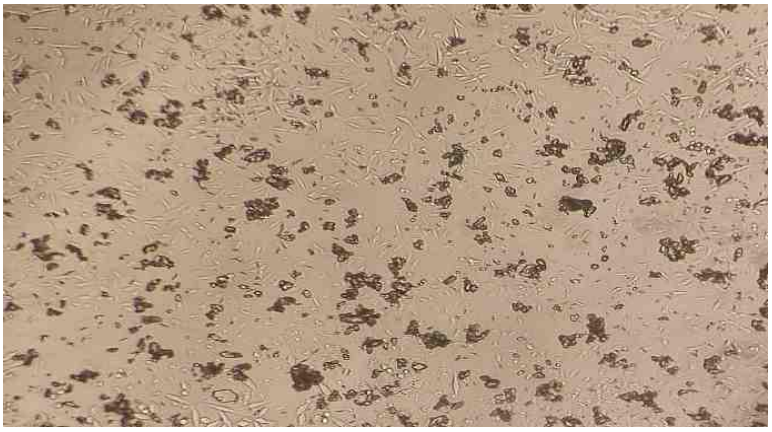
Cl

NN

NO_2

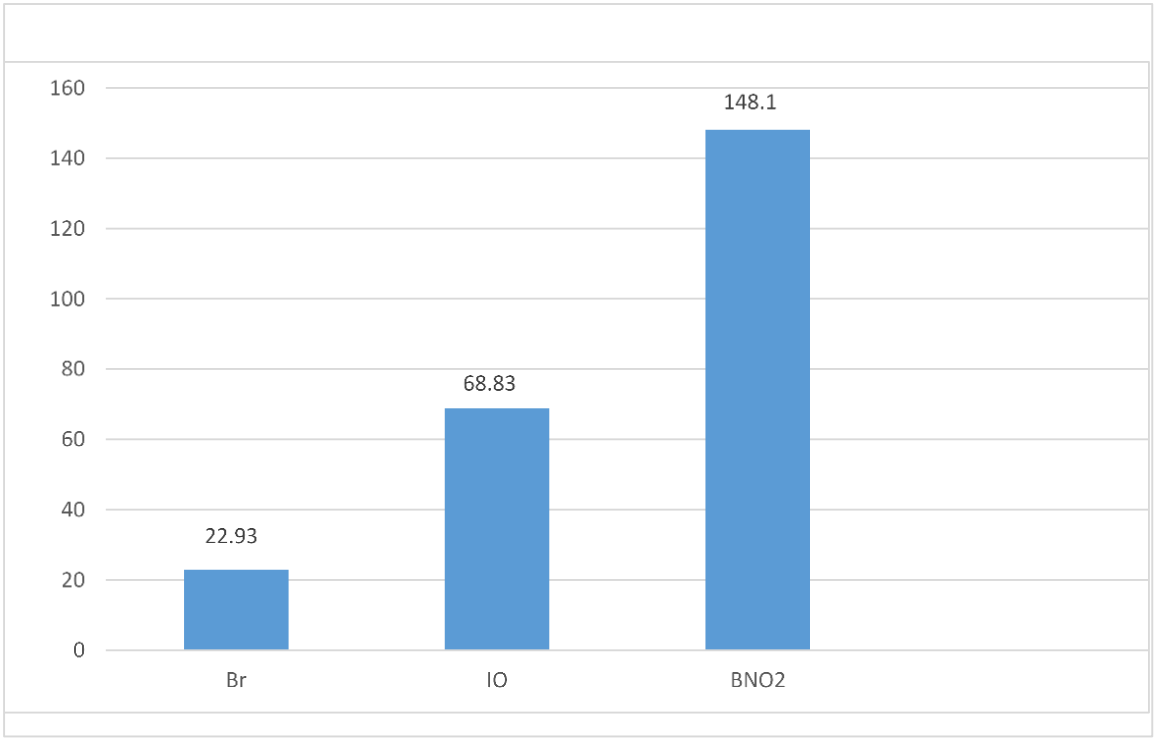


OH

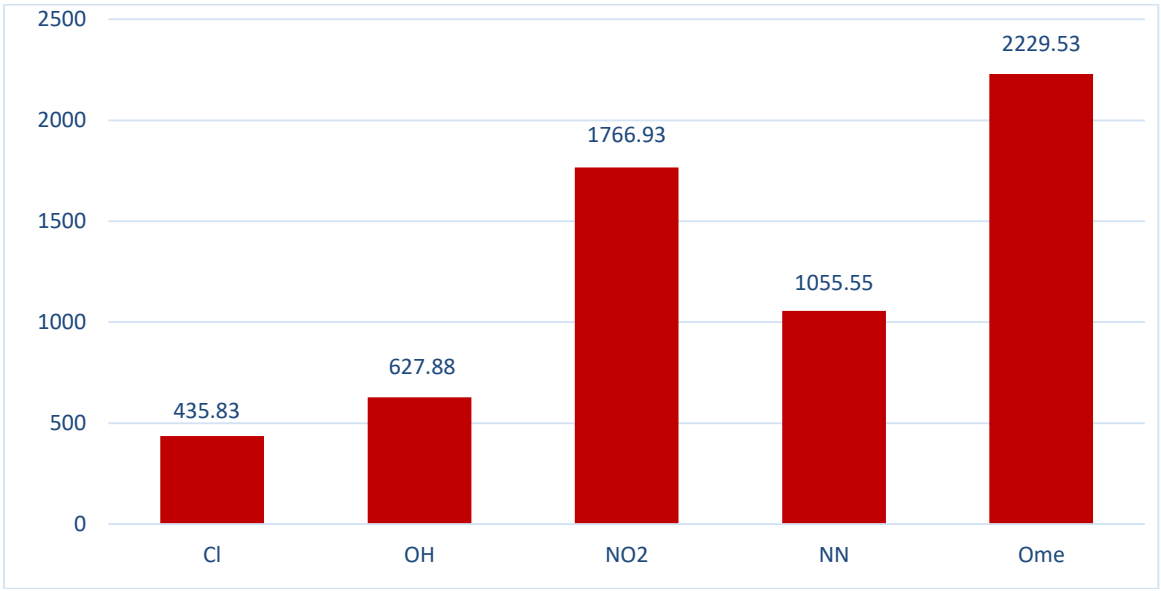


OMe

شكل (3.34) خط الخلايا MCF-7, MDA-MB-231 تحت الفحص المجهري للمركبات بتركيز 200µg/ml



شكل (3.35) قيم IC_{50} للمركبات (IO,Br,BNO_2)مقابل خط الخلية MCF-7

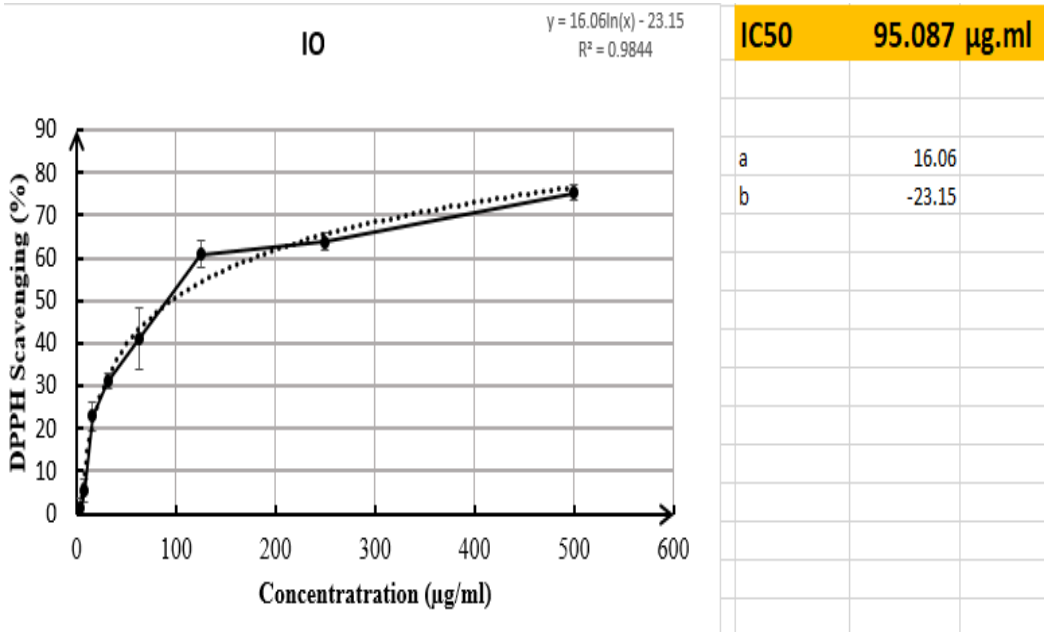


شكل (3.36) قيم IC_{50} للمركبات (OH,NO_2,NN,OMe,Cl)مقابل خط الخلية MDA-MB-231

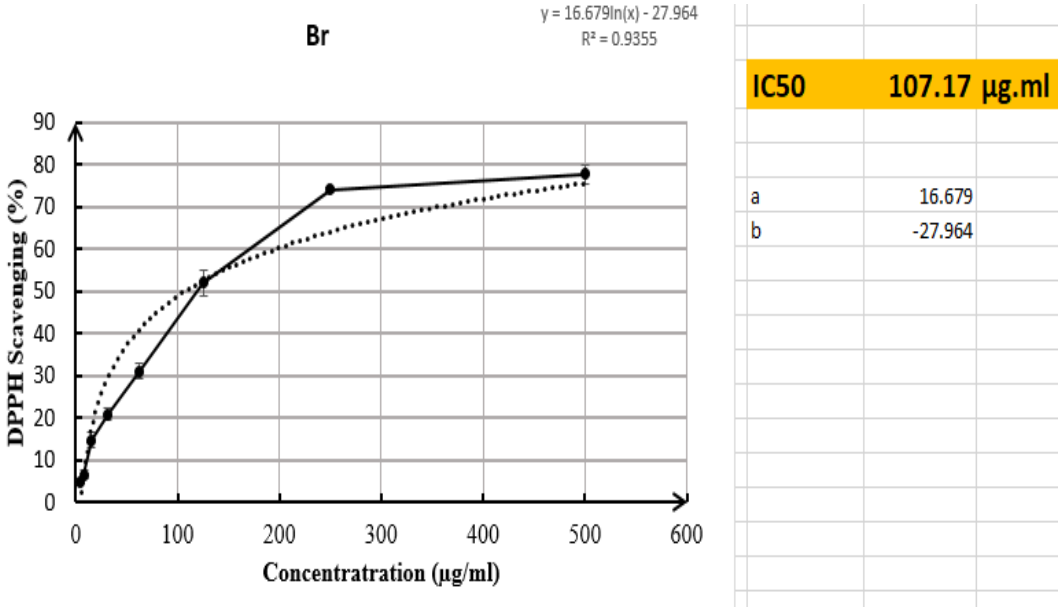
2.4.3.النشاط المضاد للأكسدة DPPH

يمكن تقييم النشاط المضاد للأكسدة للمركبات من خلال قياس الانخفاض في الامتصاصية عند الطول الموجي 515 نانومتر للمركب الجذري الثابت DPPH يتفاعل الجذر البنفسجي اللون مع المادة (المضادة للأكسدة) ليُنتج مركباً عديم اللون او اصفر .

DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) هي مادة كيميائية لونها بنفسجي داكن وعند إضافة مادة مضادة للأكسدة تقوم هذه المادة بمنح إلكترون أو بروتون لجذر DPPH الحر و هذا التفاعل يؤدي إلى تغير اللون من البنفسجي إلى الأصفر أو عديم اللون و يمكن قياس هذا التغير في الامتصاص الضوئي باستخدام جهاز UV-Vis Spectrophotometerعند طول موجي حوالي 515 أو 517 نانومتر حيث كلما زاد انخفاض الامتصاص، دلّ ذلك على زيادة النشاط المضاد للأكسدة للعينة .[85] تم قياس النشاط المضاد للأكسدة بواسطة DPPH للمركبات المحضرة (IO , Br) حيث كان المركب IO بقيمة IC_{50} 95.087µg/ml والمركب Br قيمة IC_{50} البالغة µg/ml 107.17 كما موضح أدناه .



IC50	95.087 µg.ml
a	16.06
b	-23.15



IC50	107.17 µg.ml
a	16.679
b	-27.964

شكل (3.37) قيم IC_{50} للمركبات (IO,Br) مقابل النشاط المضاد للاكسدة DPPH

5.3.الاستنتاجات:

1-تحضير بعض مشتقات 1,4-ثنائي هيدروبيريدين الحاوية على معوضات جديدة .

2-اظهرت بعض المركبات المحضرة فعالية ضد خلايا سرطان الثدي مثل(Br,BNO2,IO) والمركبات (NN, NO2,Cl,OH,OMe) لم تظهر فعالية .

6.3.التوصيات:

1- يمكن دراسة الفعالية البيولوجية ضد الفيروسات .

2- يمكن استخدام مركبات DHPs المحضرة في تحضير مركبات أخرى .

3- تطبيق هذا الصنف من مشتقات DHPs على خلايا سرطانية من نوع اخر وملاحظة فعاليتها.

4- يمكن اجراء تفاعل على مجموعة OH المرتبطة بالمواقع(15,8).

5- يمكن اجراء تفاعل على مجموعة COOH.

6- يمكن تحضير DHPs باستخدام عوامل مساعدة اخرى لزيادة الحصيلة .

المصادر

The References

المصادر

1. Panda, S. S., Khatoon, S., Pathan, S. K., & Rao, C. V. (2022). Heterocyclic compounds: recent advances in synthesis and biological significance. Current Organic Chemistry, 26(2), 187-205.

2. Ghosh, A. K., & Brindisi, M. (2015). Organic heterocycles in drug discovery. Current Topics in Medicinal Chemistry, 15(23), 2136-2154.

3. Vitaku, E., Smith, D. T., & Njardarson, J. T. (2014). Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among US FDA approved pharmaceuticals. Journal of Medicinal Chemistry, 57(24), 10257-10274.

4. Shen, M., & Wang, Y. (2020). Structural diversity and pharmaceutical significance of heterocyclic compounds. European Journal of Medicinal Chemistry, 189, 112057.

5. Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2020). Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. Journal of Natural Products, 83(3), 770-803.

6. Yang, W. C., Chen, C. Y., Li, J. F., & Wang, Z. L. (2021). Radical denitrogenative transformations of polynitrogen heterocycles: Building C–N bonds and beyond. *Chinese Journal of Catalysis*, *42*(11), 1865-1875.

7. Buser, H. R., & Müller, M. D. (2019). Pyridine and alkylpyridines in smoke of heated tobacco products. Food and Chemical Toxicology, 132, 110681.

8. Food, U. S. (2023). Drug Administration (FDA): Novel drug approvals for 2022 . Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration; 2023.

9. Kumar, S., & Sharma, S. (2021). Pyridine and its derivatives: versatile scaffolds in drug development. European Journal of Medicinal Chemistry, 210, 112974.

10. Liu, Y. (2022). Recent advances in the synthesis and biological applications of substituted pyridines via oxidation of dihydropyridines. Chemistry – A European Journal, 28(15), e202104321.

11. Zhang, L., & Wang, J. (2020). Structural insights and stability analysis of dihydropyridine isomers: implications for drug design. Journal of Molecular Structure, 1210, 128035.

12. Gupta, A., & Singh, P. (2023). Dihydropyridines as key intermediates in natural product synthesis and pharmaceutical chemistry. Natural Product Reports, 40(5), 1345–1367.

13. Chen, X. (2021). Therapeutic potential of dihydropyridine derivatives: current status and future perspectives. Drug Discovery Today, 26(7), 1582–1594.

14. Singh, R., & Mehta, G. (2022). Hydro-pyridine intermediates in complex nitrogenous natural product synthesis. Tetrahedron Letters, 88, 153493.

15. Kim, H. J., & Lee, J. H. (2019). The Hantzsch reaction: recent advances and biomedical applications of 1,4-dihydropyridines. Chemical Reviews, 119(1), 103–129.

16. Mocan, A.(2020). Advances in microwave-assisted Hantzsch synthesis of 1,4-dihydropyridines: green chemistry approaches. Molecules, 25(18), 4190.

17. Zhang, Y., & Xu, S. (2023). Nanocatalysts for efficient and sustainable Hantzsch reaction in dihydropyridine synthesis. Catalysis Today, 420, 215–229.

18. Patel, K., & Shah, D. (2021). Standard protocols and improvements in classical Hantzsch synthesis of 1,4-dihydropyridines. Synthetic Communications, 51(10), 1530–1540.

19. Sharma, D., & Kaur, R. (2019). Hantzsch dihydropyridine synthesis: A classical reaction with modern relevance. Journal of Heterocyclic Chemistry, 56(6), 2939–2955.

20. Fu, N., & Shang, Y. (2020). Application of ammonium salts in multicomponent synthesis of dihydropyridines. Current Organic Chemistry, 24(17), 1874–1885.

21. Kumar, A., & Patel, M. (2021). Role of β-keto esters in green synthesis of heterocycles. Green Chemistry Letters and Reviews, 14(1), 32–45.

22. Li, J., & Wang, L. (2020). Brønsted acid catalyzed multicomponent synthesis of 1,4-dihydropyridines. Molecules, 25(6), Article 1450.

23. Zhang, Y., & Chen, X. (2021). Lewis acid catalyzed efficient synthesis of 1,4-DHP derivatives under mild conditions. Synthetic Communications, 51(3), 198–205.

24. Ramesh, C., & Rajagopal, R. (2022). Biocatalysis in the synthesis of nitrogen heterocycles: An eco-friendly approach. Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, 189, Article 112119.

25. Thirumalai, T., & Ganesan, S. (2021). Organic base-promoted synthesis of dihydropyridines: A comparative review. Tetrahedron Letters, 73, Article 153119.

26. Colliello, G., Romano, A., & De Luca, L. (2020). Multicomponent synthesis of dicyano-1,4-dihydropyridines under acid-catalyzed conditions: Reinvestigation of the Hantzsch reaction. Archiv der Pharmazie, 353(5), Article 1900375.

27. Zhao, H., & Liu, Y. (2021). Microwave-assisted synthesis of 1,4-dihydropyridines: An efficient green chemistry approach using β-keto esters and ammonium hydroxide. Synthetic Communications, 51(17), 2600–2610.

28. Bag, B. G., & Majee, D. (2022). Recent advances in nanocatalyzed Hantzsch reaction for the synthesis of dihydropyridines and their biological applications. Catalysis Surveys from Asia, 26(1), 1–15.

29. Wan, Y., Zhang, Y., & Li, Y. (2020). $Yb(OTf)_3$-catalyzed multicomponent synthesis of 1,4-dihydropyridines in 1,4-dioxane under mild conditions. Tetrahedron Letters, 61(45), 152710.

30. Maleki, A., Rahimi, J., & Ghotbi, M. (2021). Efficient synthesis of polyhydroquinoline derivatives via Hantzsch-type multicomponent reaction using Fe_3O_4 as a magnetic nanocatalyst. Polyhedron, 200, 115189.

31. Maleki, A., Alimardani, V., & Kamalzare, M. (2022). Fe_3O_4-catalyzed green synthesis of polyhydroquinolines under solvent-free conditions: A sustainable approach. Journal of Molecular Structure, 1249, 131683.

32. Allahresani, A., Naghdi, E., Nasseri, M. A., & Hemmat, K. (2020). Selective oxidation of alcohols and sulfides via O 2 using a Co (ii) salen complex catalyst immobilized on KCC-1: synthesis and kinetic study. *RSC advances*, *10*(62), 37974-37981.

33. Mehrabi, H., & Najafian-Ashrafi, F. (2022). Iodine-catalyzed synthesis of highly functionalized 1,4-dihydropyridines from 2-aminobenzothiazole, aryl aldehydes and Meldrum's acid via Diels-Alder [4+2] cycloaddition reaction. Polycyclic Aromatic Compounds, 42(10), 6883–6890.

34. Leonova, E., Ryabokon, N., Rostoka, E., et al. (2023). Genotoxic and genoprotective effects of 1,4-dihydropyridine derivatives: A brief review. Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju, 74(1), 1–7.

35. Ali, A. S., & Fandi Al-Mathkuri, T. S. (2023). Synthesis and study of the effect new pyrazoles and oxadiazole linked to the 1,4-dihydropyridine ring on breast cancer. Journal of Chemical Health Risks, 13(4).

36. Saha, M., Roy, S., Chaudhuri, S. K., & Bhar, S. (2008). Microwave-assisted ammonium formate-mediated synthesis of Hantzsch dihydropyridines under solvent-

free conditions - A green protocol. Green Chemistry Letters and Reviews, 1(2), 99–102.

37. Yang, J., Jiang, C., Yang, J., Qian, C., & Fang, D. (2013). A clean procedure for the synthesis of 1,4-dihydropyridines via Hantzsch reaction in water. Green Chemistry Letters and Reviews, 6(3), 262–267.

38. Das Sharma, S., Hazarika, P., & Konwar, D. (2008). A practical synthesis of 1,4-dihydropyridines under solvent-free conditions using reusable ionic liquid. Catalysis Communications, 9(5), 709–714.

39. Behbahani, F. K., & Yazdanparast, B. (2019). Iron (III) phosphate catalyzed synthesis of 1,4-dihydropyridines. Arabian Journal of Chemistry, 12(7), 1353–1357.

40. Heravi, M. M., & Zadsirjan, V. (2022). Construction and aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines under microwave irradiation: A green approach. ChemistrySelect, 7(3), e202104032.

41. de Graaff, C., Ruijter, E., & Orru, R. V. (2012). Recent developments in asymmetric multicomponent reactions. Chemical Society Reviews, 41(10), 3969–4009.

42. Zhang, Y., Wang, Y., & Zhu, J. (2020). Recent advances in isocyanide-based multicomponent reactions. Chemical Reviews, 120(13), 7154–7249.

43. Banfi, L., & Riva, R. (2018). Multicomponent reactions: Concepts and applications for green synthesis. In Green Synthetic Approaches for Biologically Relevant Heterocycles (Vol. 1, pp. 1–34). Elsevier.

44. Panda, S. S., Khatoon, S., Pathan, S. K., & Rao, C. V. (2022). Catalyst- and solvent-free green synthesis of bioactive 1,4-dihydropyridines via Hantzsch reaction under microwave irradiation. ACS Omega, 7(10), 8756–8764.

45. Safari, J., Zarnegar, Z., & Heydari, A. (2015). CoNPs as efficient nanocatalyst for one-pot synthesis of tetrahydroquinolines under solvent-free and room temperature conditions. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, 396, 357–364.

46. Khan, M. M., Saigal, N., Shareef, A., & Sahoo, S. C. (2018). Microwave irradiation: A green approach for the synthesis of functionalized N-methyl-4,5-dihydropyridines. RSC Advances, 8(71), 41892–41903.

47. Arora, A., Kumar, S., Maity, J., & Singh, B. K. (2024). Microwave-assisted synthesis of base-modified fluorescent 1,4-dihydropyridine nucleosides: Photophysical characterization and insights. RSC Advances, 14, 39833–39842.

48. Majhi, D., Bhoi, Y. P., Das, K., Pradhan, S., & Mishra, B. G. (2019). Sulfamic acid well dispersed in the micropores of Al-pillared α-ZrP as efficient heterogeneous catalyst for synthesis of structurally diverse 1,4-dihydropyridines under mild conditions. Journal of Porous Materials, 26, 1391–1405.

49. Bull, J. A., Mousseau, J. J., Pelletier, G., & Charette, A. B. (2012). Synthesis of pyridine and dihydropyridine derivatives by regio- and stereoselective addition to N-activated pyridines. Chemical Reviews, 112(5), 2642–2713.

50. Wang, S., Yuan, X. H., Wang, S. Q., Zhao, W., Chen, X. B., & Yu, B. (2021). FDA-approved pyrimidine-fused bicyclic heterocycles for cancer therapy: Synthesis and clinical application. European Journal of Medicinal Chemistry, 214, 113218.

51. Boström, J., Brown, D. G., Young, R. J., & Keserü, G. M. (2018). Expanding the medicinal chemistry synthetic toolbox. Nature Reviews Drug Discovery, 17(10), 709–727.

52. Wang, L., Kumar, R., Pavlov, P. F., & Winblad, B. (2021). Small molecule therapeutics for tauopathy in Alzheimer's disease: walking on the path of most resistance. European Journal of Medicinal Chemistry, 209, 112915.

53. Rashid, M., Khalid, M., Ashraf, A., Saleem, T., Shafiq, I., Shakil, M. A., & Shafiq, Z. (2023). Multicomponent synthesis of pyrido[2,3-b]pyrazine derivatives: Electrochemical DNA sensing, nonlinear optical properties and biological activity. RSC Advances, 13(46), 32160–32174.

54. Mammoliti, O., Palisse, A., Joannesse, C., El Bkassiny, S., Allart, B.,Jaunet, A., & Brys, R. (2021). Discovery of the S1P2 antagonist GLPG2938 (1-[2-Ethoxy-6-(trifluoromethyl)-4-pyridyl]-3-[[5-methyl-6-[1-methyl-3- (trifluoromethyl)pyrazol-4-yl]pyridazin-3-yl]methyl]urea),apreclinical candidate for the treatment of idiopathic

pulmonary fibrosis. Journal of Medicinal Chemistry, 64(9), 6037–6058.

55. Ran, K., Zeng, J., Wan, G., He, X., Feng, Z., Xiang, W., ... & Yu, L. (2021). Design,

synthesis and biological evaluations of a series of Pyrido[1,2-a]pyrimidinone derivatives as novel selective FGFR inhibitors. European Journal of Medicinal Chemistry, 220, 113499.

56. Ling, Y., Hao, Z. Y., Liang, D., Zhang, C. L., Liu, Y. F., & Wang, Y. (2021). The expanding role of pyridine and dihydropyridine scaffolds in drug design. Drug Design, Development and Therapy, 15, 4289–4338.

57. Khan, E. (2021). Pyridine derivatives as biologically active precursors; organics and selected coordination complexes. ChemistrySelect, 6(13), 3041–3064.

58. Sonali Anantha, I. S., Kerru, N., Maddila, S., & Jonnalagadda, S. B. (2021). Recent progresses in the multicomponent synthesis of dihydropyridines by applying sustainable catalysts under green conditions. Frontiers in Chemistry, 9, 800236.

59. Parthiban, A., & Makam, P. (2022). 1,4-Dihydropyridine: Synthetic advances, medicinal and insecticidal properties. RSC Advances, 12(45), 29253–29290..

60. Żorniak, M., Mitręga, K., & Krzemiński, T. F. (2011). Pochodne 1,4−dihydropirydyny jako „struktury uprzywilejowane" i ich potencjał farmakologiczny. Postępy Fitoterapii, 69, 100–103.

61. Sepehri, S., Sanchez, H. P., & Fassihi, A. (2015). Hantzsch-type dihydropyridines and Biginelli-type tetrahydropyrimidines: A review of their chemotherapeutic activities. Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences, 18(1), 1–52.

62. Kappe, C. O. (2000). Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type - A literature survey. European Journal of Medicinal Chemistry, 35(12), 1043–1052.

63. Elwahy, A. H., Abdelhamid, I. A., Sanad, S. M., & Kassab, R. M. (2016). Microwave assisted multi-component synthesis of novel bis(1,4-dihydropyridines) based arenes or heteroarenes. ChemInform, 47(36).

64. Abbas, H. A. S., El Sayed, W. A., & Fathy, N. M. (2010). Synthesis and antitumor activity of new dihydropyridine thioglycosides and their corresponding dehydrogenated forms. European Journal of Medicinal Chemistry, 45(3), 973–982.

65. Letelier, M. E., Entrala, P., Lopez-Alarcon, C., González-Lira, V., Molina-Berríos, A., Cortés-Troncoso, J., . & Nunez-Vergara, L. (2007). Nitroaryl-1,4-dihydropyridines as antioxidants against rat liver microsomes oxidation induced by iron/ascorbate, nitrofurantoin and naphthalene. Toxicology in Vitro, 21(8), 1610–1618.

66. Marco-Contelles, J., León, R., de Los Ríos, C., Guglietta, A., Terencio, J., López, M. G., & Villarroya, M. (2006). Novel multipotent tacrine−dihydropyridine hybrids with improved acetylcholinesterase inhibitory and neuroprotective activities as potential drugs for the treatment of Alzheimer's disease. Journal of Medicinal Chemistry, 49(26), 7607–7610.

67. Guda, M. R., Zyryanov, G. V., Dubey, A., Munagapati, V. S., & Wen, J. C. (2023). Cytotoxic and infection-controlled investigations of novel dihydropyridine hybrids: An efficient synthesis and molecular-docking studies. Pharmaceuticals, 16(8), 1159.

68. Oliveira, T. A., Silva, J. B., Silva, N. B., Félix, P. C., Dos Santos, D. A., de Oliveira, A. M., & Crotti, A. E. (2025). Antibacterial and antileishmanial activity of 1,4-dihydropyridine derivatives. Chemistry & Biodiversity, 22(1), e202401300.

69. Phumee, A., Jariyapan, N., Chusri, S., Hortiwakul, T., Mouri, O., Gay, F., & Siriyasatien, P. (2020). Determination of anti-leishmanial drugs efficacy against Leishmania martiniquensis using a colorimetric assay. Parasite Epidemiology and Control, 9, e00143.

70. Çetin, G., Çetin, B., Çolak, B., et al. (2022). A new perspective for biological activities of novel hexahydroq uinoline derivatives. Journal of Research in Pharmacy, 26(1), 219–230.

71. González, A., Casado, J., Gündüz, M. G., et al. (2022). 1,4-Dihydropyridine as a promising scaffold for novel antimicrobials against Helicobacter pylori. Frontiers in Microbiology, 13.

72. Ichie, S., & Soler, F. (2023). Magnetic nanoparticles functionalized with benzo[d]oxazole as an efficient and recyclable magnetic catalyst for the synthesis of 1,4-dihydropyridine derivatives from barbituric acid. Original Research Journal of Synthetic Chemistry Review, 10, 2023.

73. Palit, P., & Ali, N. (2008). Oral therapy with amlodipine and lacidipine, 1,4-dihydropyridine derivatives showing activity against experimental visceral leishmaniasis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 52(1), 374–377.

74. Reimão, J. Q., Scotti, M. T., & Tempone, A. G. (2010). Anti-leishmanial and anti-trypanosomal activities of 1,4-dihydropyridines: In vitro evaluation and structure–activity relationship study. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 18(22), 8044–8053.

75. Pollo, L. A., de Moraes, M. H., Cisilotto, J., Creczynski-Pasa, T. B., Biavatti, M. W., Steindel, M., & Sandjo, L. P. (2017). Synthesis and in vitro evaluation of Ca^{2+} channel blockers 1,4-dihydropyridines analogues against Trypanosoma cruzi and Leishmania amazonensis: SAR analysis. Parasitology International, 66(6), 789–797.

76. Pollo, L. A., de Moraes, M. H., Cisilotto, J., Creczynski-Pasa, T. B., Biavatti, M. W., Steindel, M., & Sandjo, L. P. (2017). Synthesis and in vitro evaluation of Ca^{2+} channel blockers 1,4-dihydropyridines analogues against Trypanosoma cruzi and Leishmania amazonensis: SAR analysis. Parasitology International, 66(6), 789–797.

77. Safari, J., Banitaba, S. H., & Dehghan Khalili, S. (2011). Cobalt nanoparticles promoted highly efficient one-pot four-component synthesis of 1,4-dihydropyridines under solvent-free conditions. Chinese Journal of Catalysis, 32(11–12), 1850–1855.

78. Ko, S., Sastry, M. N. V., Lin, C., & Yao, C. F. (2005). Molecular iodine-catalyzed one-pot synthesis of 4-substituted-1,4-dihydropyridine derivatives via Hantzsch reaction. Tetrahedron Letters, 46(34), 5771–5774.

79. Jassim Hussein, H. S., Abbas, K. S., & Abdul-Saheb, Y. S. (2023). Synthesis of some new aryl sulfonyl derivatives and study of their biological activity. Eurasian Chemical Communications, 5(5), 450–465.

80. Shimamura, T., Fujita, Y., Oda, Y., & Tsuboi, S. (2014). DPPH Antioxidant Assay Kit Manual (Product Code: D678). Dojindo Molecular Technologies, Inc.

81. Ko, S., Sastry, M. N. V., Lin, C., & Yao, C. F. (2005). Molecular iodine-catalyzed one-pot synthesis of 4-substituted-1,4-dihydropyridine derivatives via Hantzsch reaction. Tetrahedron Letters, 46(34), 5771–5774.

82. Yanaka, M., Enomoto, S., Inoue, Y., & Chûjô, R. (1981). Molecular conformations of 4-aminomethyl-1-cyclohexanecarboxylic acids in aqueous solution. Bulletin of the Chemical Society of Japan, 54(8), 2420–2426.

83. Khodja, I. A., Ghalem, W., Dehimat, Z. I., Boulcina, R., Carboni, B., & Debache, A. (2014). Solvent-free synthesis of dihydropyridines and acridinediones via a salicylic acid-catalyzed Hantzsch multicomponent reaction. Synthetic Communications, 44(7), 959–967.

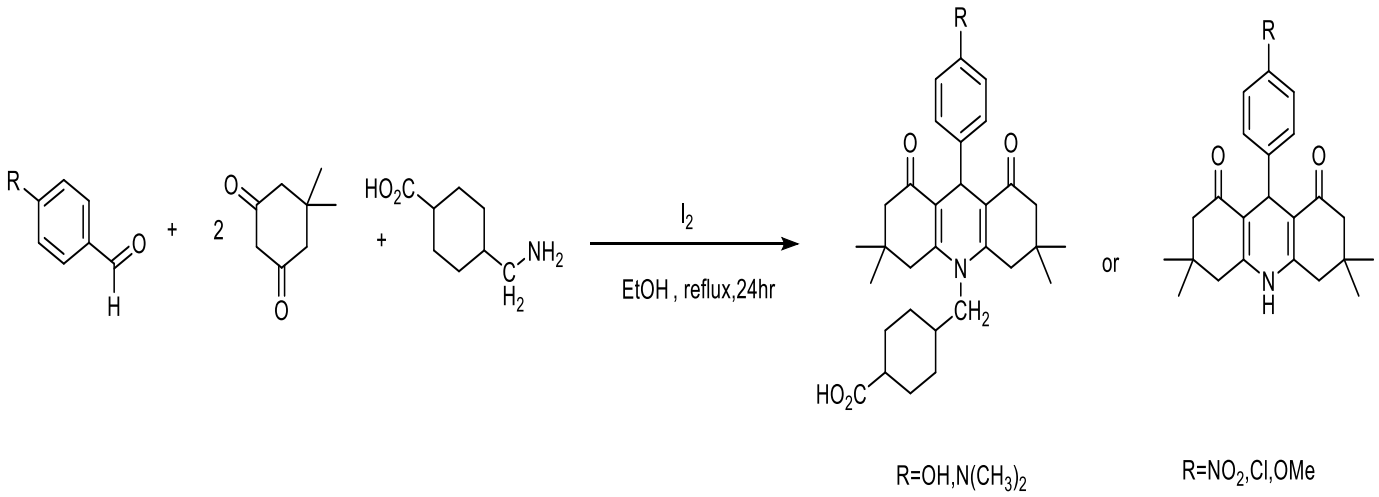
84. Van Liefde, T., & van Westen, G. J. P. (2024). Dose–response curves and the determination of IC_{50} and EC_{50}. Journal of Medicinal Chemistry.

85. Milanović, I., Gallardo, E., & Glamočlija, J. (2024). A rapid and simplified DPPH assay. [Journal name incomplete].

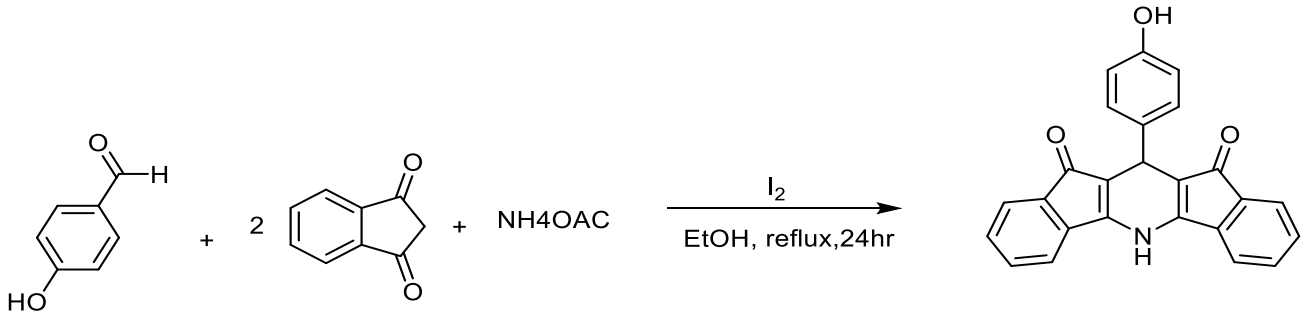
Summary

Summary

The study involved the synthesis of a series of 1,4-dihydropyridine compounds prepared via the Hantzsch reaction. These compounds were synthesized through a one-pot condensation reaction of three components: one mole of p-substituted benzaldehyde, one mole of trans-4-(aminomethyl)cyclohexane carboxylic acid, and two moles of dimedone in the presence of iodine (I_2) and ethanol as the solvent, as shown in the equation below:

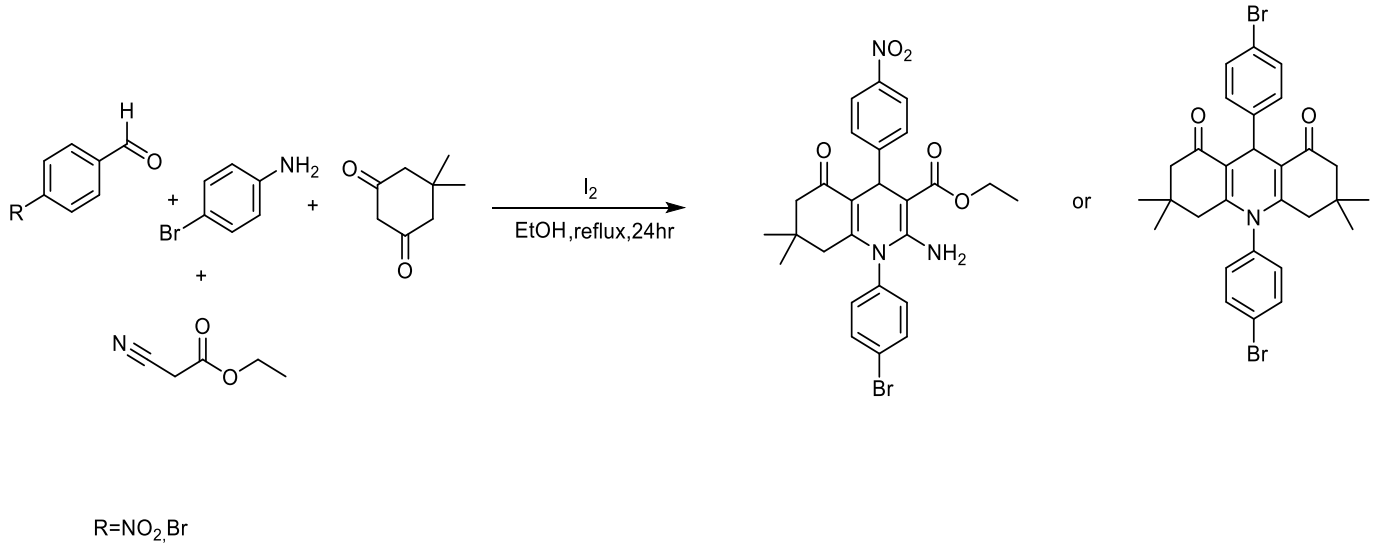


The compound 1,4-DPH was also synthesized through a one-pot condensation reaction of three components: one mole of p-hydroxybenzaldehyde, an excess of ammonium acetate, and two moles of 1,3-indandione in the presence of iodine (I_2) and ethanol as a solvent, as shown in the equation below:



Summary

The compound 1,4-DPH was synthesized through a one-pot condensation reaction involving one mole of p-substituted benzaldehyde, one mole of p-bromoaniline, one mole of dimedone, and one mole of ethyl cyanoacetate in the presence of iodine (I_2) and ethanol , as shown in the equation below :



R=NO_2, Br

The prepared compounds were characterized using spectroscopic methods such as FTIR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, DEPT-135, and HSQC. In this study, the biological activity of these compounds was evaluated, including the anticancer activity. The MDA-MB-231 cell line was used to examine the antiproliferative activity of the compounds (OH, OMe, Cl, NO_2, NN). Among this group, the Cl compound was the most active with an IC_{50} value of 435.83 µg/mL, while the OMe compound was the least active with an IC_{50} value of 2229.53 µg/mL.The MCF-7 cell line was also used for the compounds (IO, BNO_2, Br). The Br compound showed the highest activity with an IC_{50} value of 22.93 µg/mL, whereas the BNO_2 compound was the least active with the highest IC_{50} value. The antioxidant activity of the compounds (IO and Br) was measured using the DPPH method. The IO compound showed the highest activity with an IC_{50} value of 95.087 µg/ml, while the Br compound exhibited the lowest activity with an IC_{50} value of 107.17 µg/ml.

Republic of Iraq

Ministry Higher Education

And Scientific Research

University of Misan

College of Science

Department of Chemistry

preparation and Characterization of Novel 1,4-Dihydropyridine Derivatives and Evaluation of Their Biological Activities

A thesis

submitted to the University of Misan / College of Science

in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science

in Chemistry

By

Sajida Karim Hussein

Supervised by

Asst. Prof. Dr. Tahseen Saddam Fandi

2025 **1447**