جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي
جامعة ميسان/ كلية العلوم
قسم الكيمياء

تحضير وتشخيص بعض مركبات DHPs من الامين الأروماتي

[Preparation and Identification of some DHPs compound from aromatic amine]

هذا البحث مقدم الى
كلية العلوم/ جامعة ميسان قسم الكيمياء كجزء من متطلبات نيل شهادة البكالوريوس في كلية العلوم

إعداد:

عباس سالم سمور زهراء علي حسين

المرحلة الرابعة / الدراسة المسائية

إشراف :

أ.م.د تحسين صدام فندي

2024AD. 1445AH

بسم الله الرحمن الرحيم

صدق الله العلي العظيم

سورة المجادلة الآية (11)

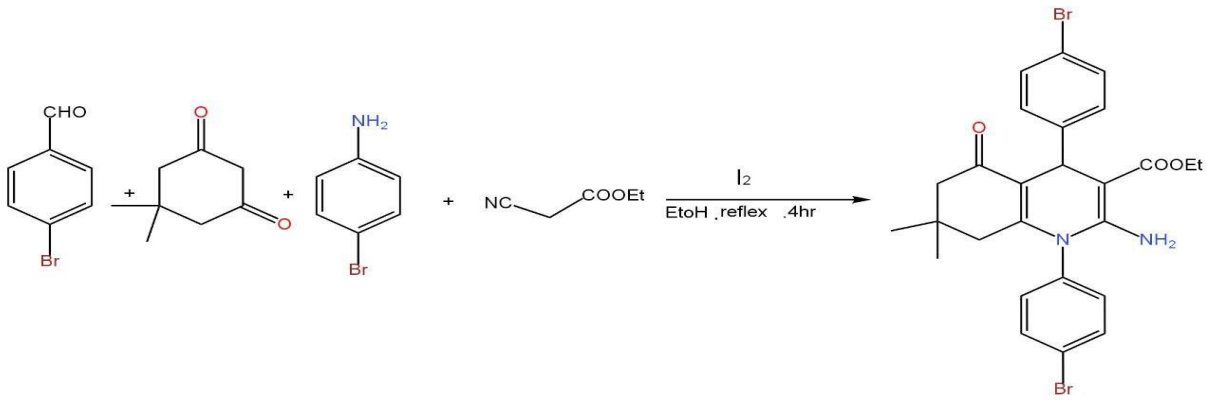
الإهـــــــداء

أهدي خُلاصة الجهد المتواصل والسهر الذي رافق عيني طويلا :
الى جامعتنا وجميع الأساتذة الافاضل على جهدهم المتواصل لإكمال هذا البحث وبالخصوص الدكتور الفاضل(أ.م.د تحسين صدام فندي)
- الى من حملا النور بكفيهما بعطاء مستمر و دعاءً لم ينقطع و ألهماني الحياة لأكون هنا اليوم (أمي وأبي). .
- الىٰ الخريطة التي أفاخر بها الجميع وضمتني بذارعيها رغم كل الجروح عراقي الشامخ. .
- الى من كانوا يساندونني بثبات و يوقون عزيمتي لأتقدم نحو المجد أكثر (أخوتي و أخواتي). .
- الى من علمني أن أقاوم لأثبت كل محاولاتي نجاحًا من خلالك استطعت الضفر بكل هذا .
- الى كل من علمني حرفًا وأعطاني علمًا إليكم جميعا أهدي هذا البحث المتواضع.

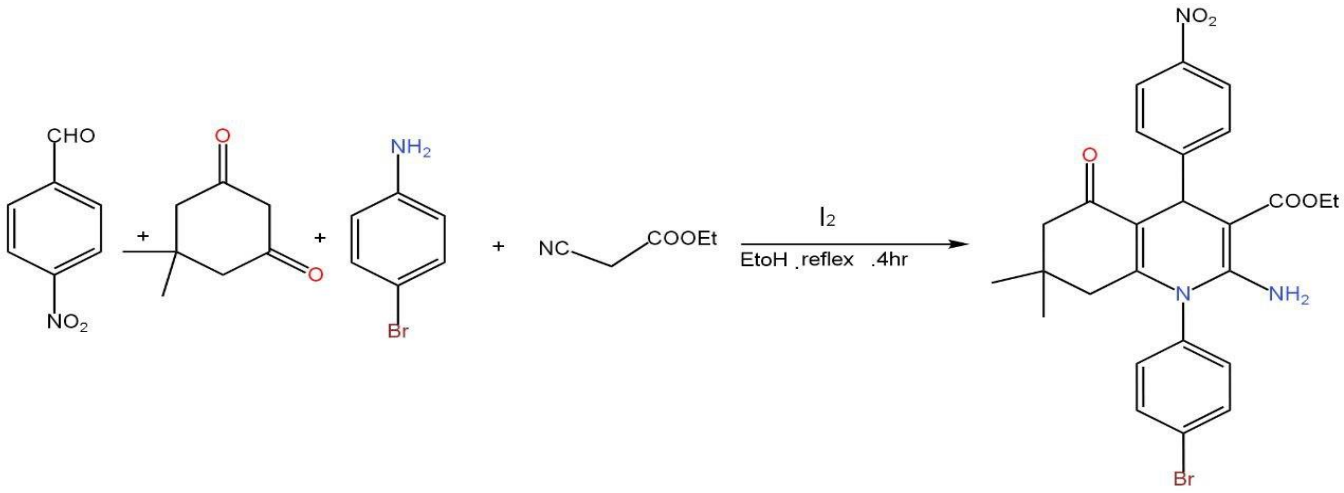
الخلاصة

تضمنت الدراسة تحضير بعض مركبات DHPs من الامين الاورماتي حيث تم تحضير خمس مركبات وكالاتي:

تحضير DHPs (MS3) من مفاعلة P-Bromo Aniline مع P-Bromo Benzal dehyde مع Ethyl Aceto Acetate و Dimedone وبوجود اليود وباستعمال Ethanol كمذيب بخطوه واحدة كما في المعادلة



وتحضير DHPs (MS5) من مفاعلة P-Bromo Aniline مع P-Nitro Benzal dehyde مع Ethyl Aceto Acetate وDimedone وبوجود اليود باستعمال Ethanol كمذيب بخطوه واحدة كما في المعادلة



وتم تشخيص هذه المركبات فقط بتقنيات H-NMR و C13-NMR و DEPT اما بقية المركبات فتم تحضيرها بنفس الطريقة ولكن لم يتم تشخيصها بهذه التقنيات

قائمة المحتويات

الرقم	العنوان	الصفحة
	موضوع البحث	1
	الآية القرآنية	2
	الشكر والاهداء	3
	ملخص البحث	4
1	**المبحث الاول : المقدمة**	6
1.1	المركبات الحلقية الغير متجانسة	7
1.2	ثنائي الهايدروبردين	8
1.2.1	تحضير مركبات ثنائي الهايدروبردين	9
1.2.2	الفعالية البايولوجية	14
2	**المبحث الثاني : الجزء العملي**	15
2.1	المواد الكيميائية والتقنيات	16
2.2	المواد الكيميائية المستخدمة	16
2.3	طريقة العمل	17
3	**المبحث الثالث : المناقشة**	19
3.1	طريقة التحضير	20
3.2	مناقشة الاطياف	21
	المصادر	27

المبحث الاول

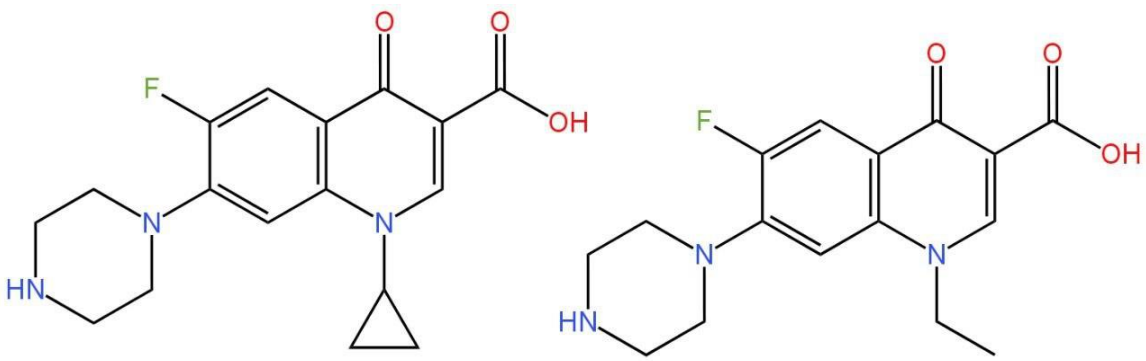
المقدمة

1.1المركبات الحلقية الغير متجانسة :heterocyclic compounds

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

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

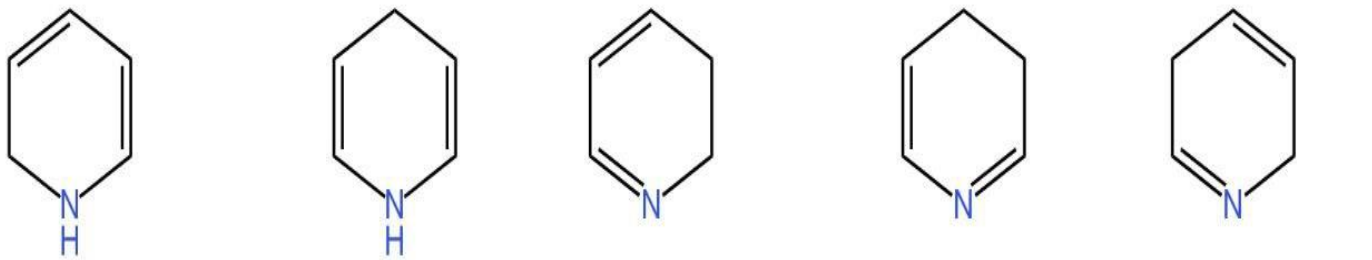
يمكن الاتفاق على أهمية المركبات الحلقية غير المتجانسة في النظم البيولوجية مثل الفيتامينات والإنزيمات والسيانوكوبالامين ، وهي عبارة عن أنزيمات مساعدة غير متجانسة تحتوي على المركبات النيتروجين والاحماض النووية البيورينات والبيريميدين) , ATP والسيروتونين [5] بعض المركبات الحلقية غير المتجانسة هي الأكثر شيوعًا للخلايا الحية والعمليات الكيميائية الحيوية [6].
تعتبر البريميدينات من أهم المركبات التي تظهر أنشطة دوائية ملحوظة، وهي مكونات أساسية لجميع الخلايا وبالتالي لجميع المواد الحية البيولوجية (7) ، وتحتوي أكثر من 90٪ من الأدوية الجديدة على جزء حلقي غير متجانس واحد على الأقل [8] مثل سيبروفلوكساسين [9]، نور فلوكساسين [10] .



Ciprofloxacine Norfloxacin

1.2 ثنائي هيدروبريدين : dihyro pyridine

ثنائي هايدرو بريدين صنف مهم من مركبات النتروجين الحلقية غير المتجانسة [11] التي تحتوي على ستة ذرات يتم فيها استبدال ذرة النيتروجين بأحد ذرات الكربون [12]. يعتمد التصنيف التركيبي لمشتقات ثنائي هايدرو بريدين على الانواع الخمسة من الايزومرات شكل (1.1) على الرغم أن جميع المركبات من 15 تمت دراستها نظريا الا ان المركب 1.4 هو الأيزو مر الأكثر استقرار (13).



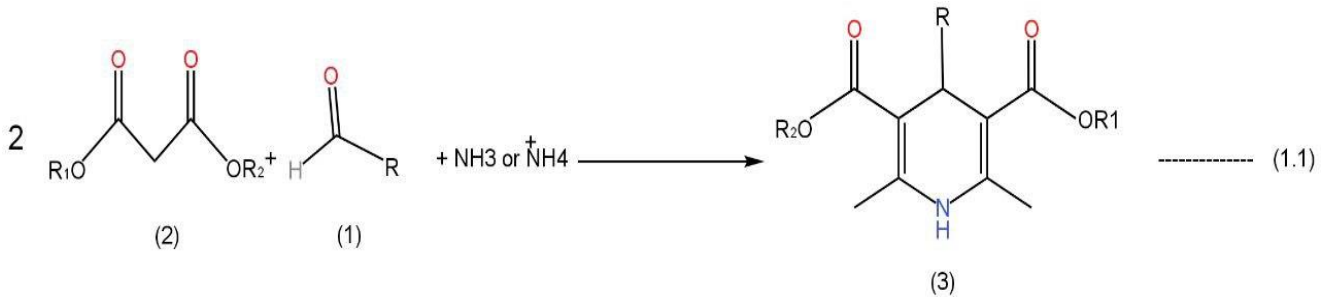
1.2 dihydro pyridine (1) | 1.4 dihdro pyridine (2) | 2.3 dihydro pyridine (3) | 3.4 di hydro pyridine (4) | 2.5 dihydro pyridine (5)

1.2.1تحضير مركبات ثنائي هيدروبيريدين : preparation of dihydro pyridine

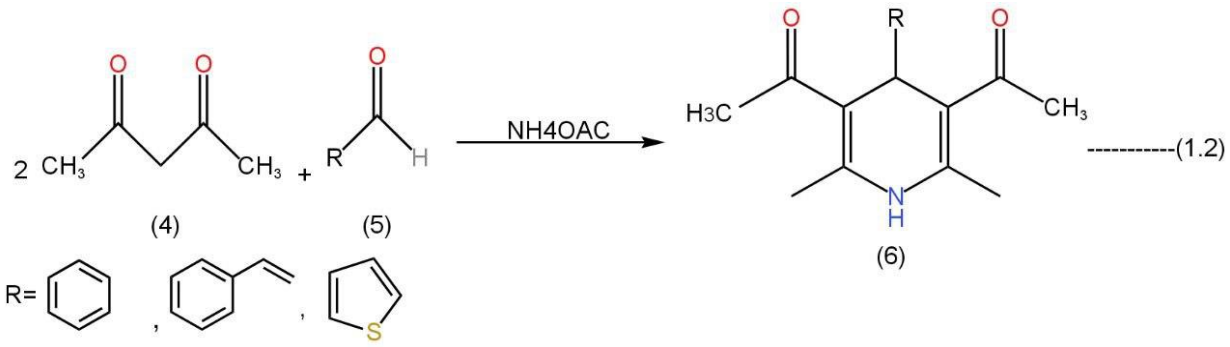
يتم تحضير العديد من مشتقات 1-4 DHPs بشكل متماثل من قبل Arthur Hantsch قبل اكثر من قرن اقترح تحضيرها بواسطة تفاعل (1)

B-keto aster (2) aldehyde, ammonia or ammonium salts بوجود

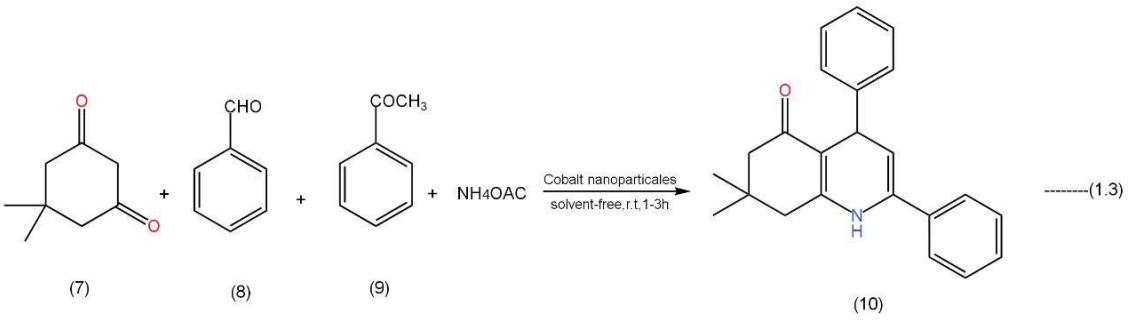
معادلة (1.1)



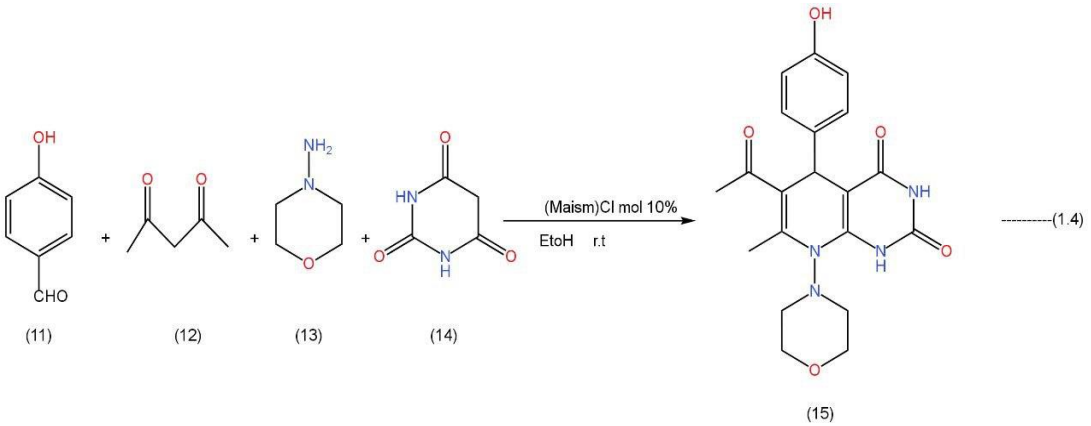
حضر الباحث ([15] Guoqiang Liu et.al) بعض مشتقات (6) 1,4 DHP من تفاعل مولات متكافئة ammonium acetate aldehyde(5) ومولين B-di Ketone(4)(4)
معادلة (1.2)



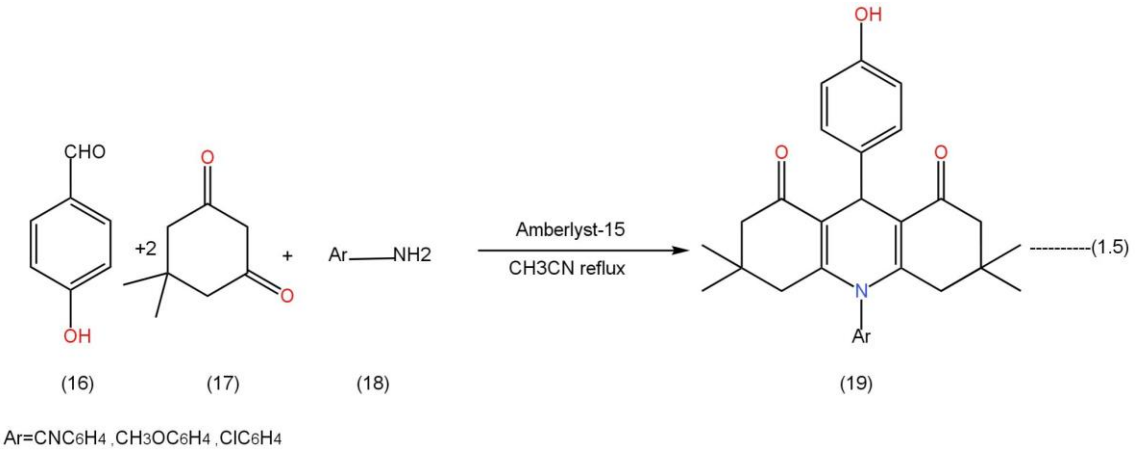
تمكن الباحث([16] Javad Safari et.al) بخطوة واحدة باستخدام جزيئات نانوية من CoNPs كعامل مساعد ولأربع مكونات (7) dimedon,(9)acetophenone,aldehydes(8) من تحضير 7,7dimethyl-2,4-diphenyl-4,6,7,8-tetrahydroquinolin-5,1H- one (10)في ظروف خالية من المذيبات وبدرجة حرارة الغرفة كما موضح في المعادلة (1.3).



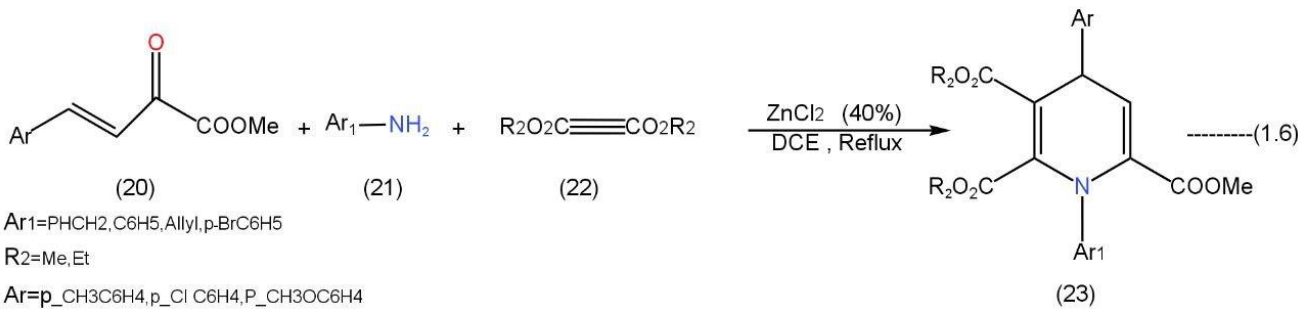
كذالك يمكن تحضير 4 DHPs (15) -1من تفاعل (11) 4- hydroxybenzaldehyde barbituric acide (14),4-aminomor-pholine (13), acetyl acetone)(12) Cl (EtOH, Msim) في درجة حرارة الغرفة بحصيلة 76% معادلة (1.4) (17)



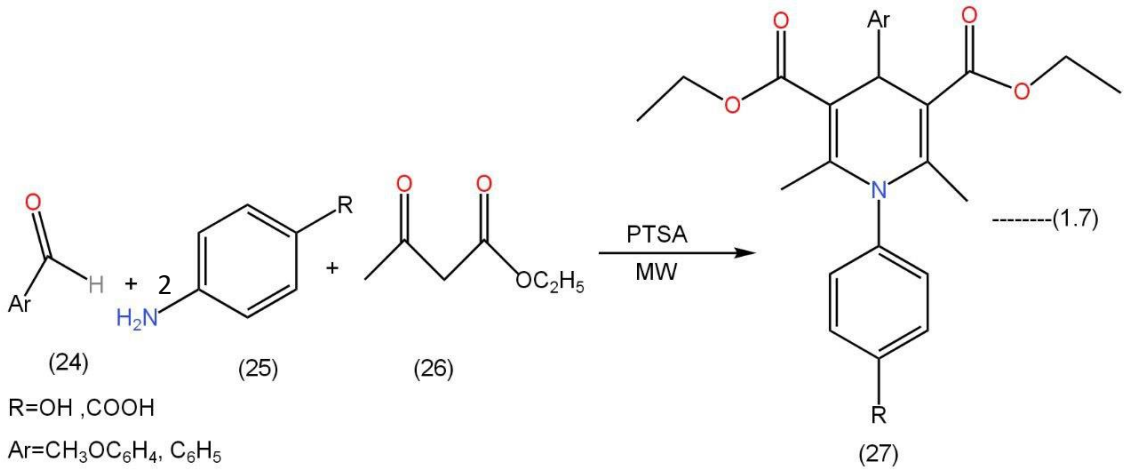
الأكريدينات هي مركبات متعددة الاستخدامات بايولوجيا لما تمتلك العديد من الأنشطة الدوائية ، حضرت مشتقات الاكردين من قبل الباحث (Kaya Muharrem [18] حيث فاعل بوجود16((dimedone(17), aromaticamine(18), P-Hydroxybenzaldehydes acetonitrile كمذيب معادلة (1.5).



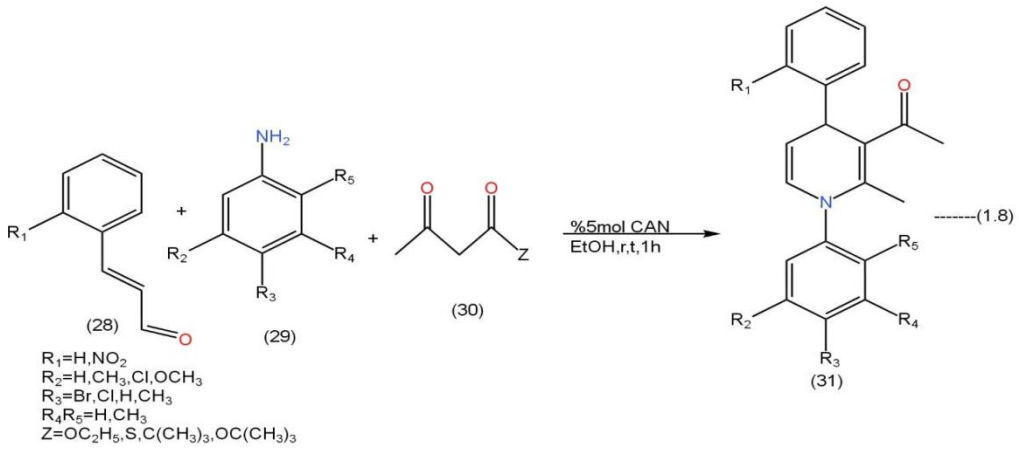
باستخدام حامض لويس ZnCl2 كعامل مساعد حضر الباحث((19) Balalaie et.al بعض بعض مركبات(23) 1,4 DHPs من تفاعل arylmethylide (20), primary amine, 21(dialkyl acetylen-dicarboxylate)22 بحصيلة تتراوح من (30%-60%) معادله (1.6)



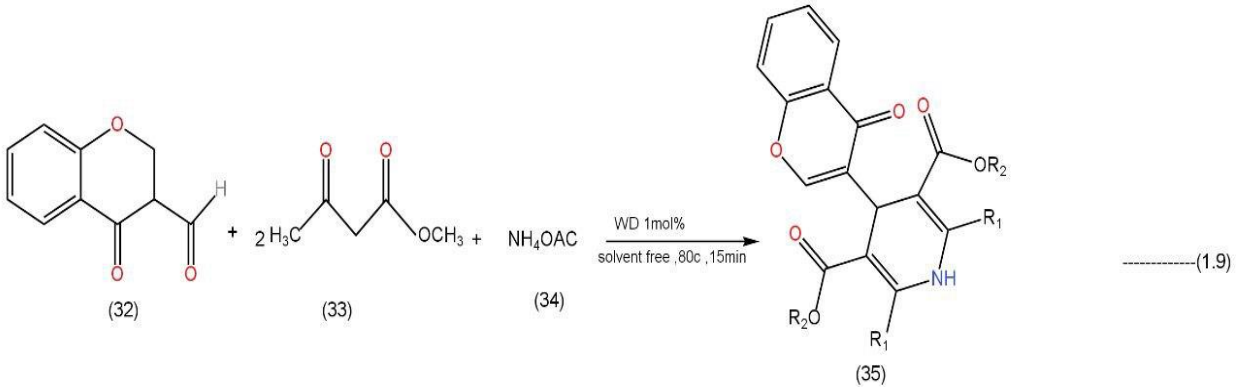
حضر الباحث (B. R Prashantha Kumar et.a) مركبات (27)1-4DHPsباستخدام الاشعة الميكروية MW وبوجود PTSA كعامل مساعد من تفاعل مولات متكافئة من ethyl acetoacetate (26) ومولين 2 من aryl amine, aryl aldehyde(24)(25) بخطوه واحد وبحصيلة (10-20) وفتره زمنية تتراوح من 10-12 min كما مبين في المعادله (1.7)



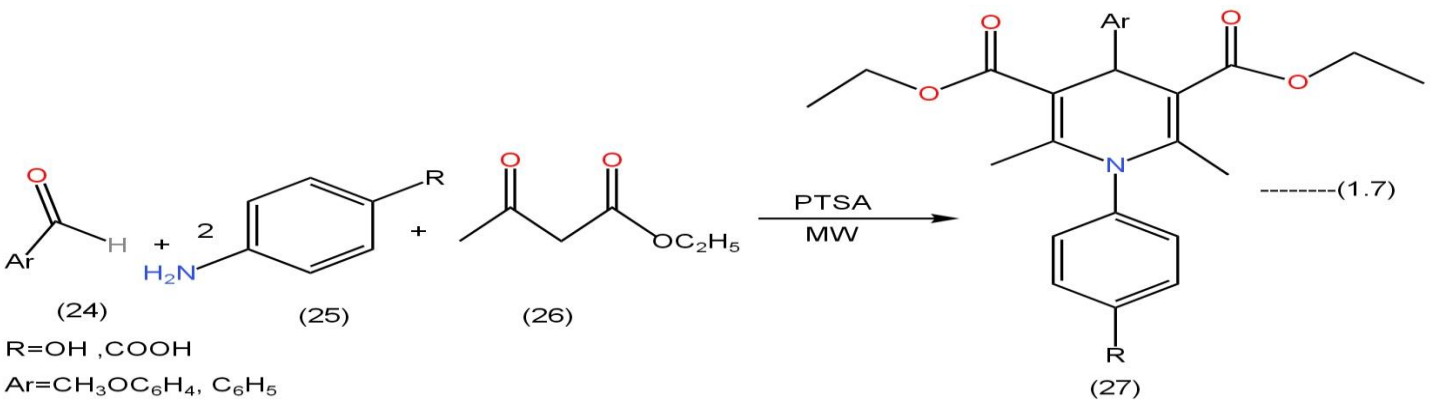
حضر الباحث)Vellaisamy Sridhara((21)عدد من مشتقات (31)1-4DHPsمن خلال تفاعل ثلاث مكونات وبخطوة واحدة Aromatic amine (29) to كعامل مساعد معادلة بوجود CAN ßunsaturated aldehydes(28) esters(30)معادله (1.8)



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



حضرت مشتقات Polyhydroquinoline (39) من تفاعل Hantzsch غير المتماثل من قبل الباحث (Ali Maleki et.al) من تفاعل تكثيف ethyl aromatic aldehyde (36) dimedone(37) acetoacetate ammonium acetate(38)(38) بوجود Fe2O4 كعامل مساعد معادلة (1.10)(23)



1.2.2 الفعالية البايولوجية للمركبات الدايهايدروبرودين
Biological activity of 1-4 diydro pyridine

تعتبر الحلقات التي تحتوي على ذرة النايتروجين غير المتجانسة التي حضرتها طريقة Hantzsch ذات أهمية كبيرة بسبب دورها في النظم البايولوجية (24) حيث تحتوي على مجموعة واسعة من الانشطة الصيدلانية مثل مضادات السرطان [25] ، ومضادات المايكروبات [26]، ومضادات للملاريا [27] ، ومضادات الأورام [28]، ومضادات الجراثيم [29]، ومضادات للالتهابات [30] ، ومضادات للتخثر [31] ، ومضادات للسل (32)، كذالك يتميز DHP 1.4 في التحولات الحيوية لنقل الهيدريد من انزيمات (NADH and NADPH) ومثيلاتها التي تتوسط تفاعل نقل الهيدروجين [33] ، يعتبر 1.4 أحد التراكيب المميزة في مجال اكتشاف الأدوية حيث تحتوي على مجموعة واسعة من الأنشطة الحيوية يتجلى ذلك في الأدوية المانعة لقنوات الكالسيوم (Calcium channel blocker) مثل فيلو ديبين (Felodipine) ونيكارديبين (Nicardipine) التي تستخدم لعلاج فرط التوتر والأوعية القلبية [34].

أهمية الدراسة:

دراسة عامة حول الداي هيدروبريدين DHP ومعرفه طريقه تحضيره وكذلك استخداماته واهميته في مجالات الحياه والعلاجات

المبحث الثاني

الجزء العملي

2 .المواد الكيميائية والتقنيات

2.1 المواد الكيميائية المستخدمة

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

جدول (2.1) المواد الكيميائية المستخدمة :

الشركات	المواد الكيميائية
Merck	**Ethyl Cyno acetate Dichloro methan** **Dimedone**
Thomas Baker	**Iodine, P-Bromo Aniline**
Scharlau	**Absolute ethanol, methanol**
Sigma-Ald rich	**P- Flouro Benzal dehyde** **P-Bromo Benzal dehyde** **P-Chloro Benzal dehyde** **P-Methoxy Benzal dehyde** **P-Nitro Benzal dehyde**

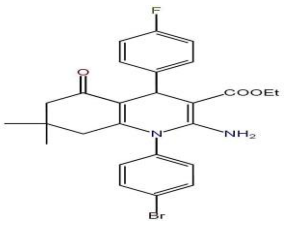
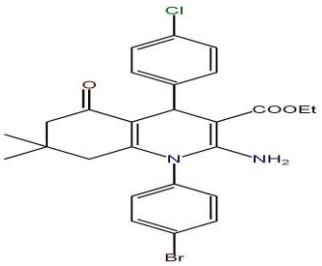
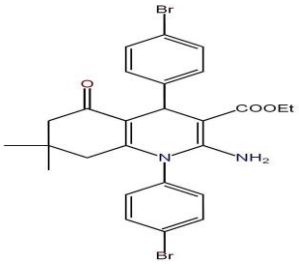
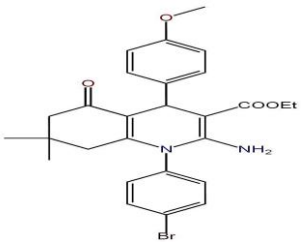
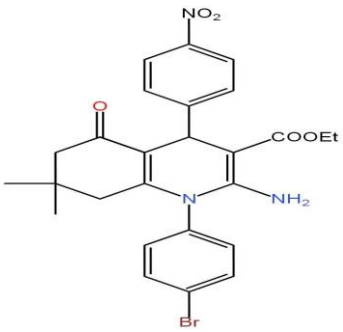
جدول (2-1)

2.2 طريقة العمل

Synthesis compound (MS1, MS2, MS3, MS4,MS5)

في دورق زجاجي مزج (0.001mol) من P-R_ Benzaldehyde مع (0.14g,0.001mol) dimedone واضافة (0.1ml ,0.001 mol)من (Ethyl Cyno acetate) واضافة (0.037gm 0.0015mol),من (Iodine) واضافه (0.17g ,0.001mol) p_Bromo aniline في 10ml من الايثانول (Ethanol) صعد المزيج ارجاعياً لمدة اربع ساعات (4hr) توبع التفاعل بواسطة (TLC) (DCM:MeOH, 1:4) حتى اكتمال التفاعل ترك المزيج ليبرد في درجة حرارة الغرفة وتم ترشيح الراسب وغسل الايثانول البارد وتجفف وتمت اعاده البلورة بالميثانول لأعطاء راسب اصفر الى اصفر فاتح وكانت درجة انصهاره حصيلته حسب الجدول شكل(2.2) [35]

R= F, Cl, Br ,NO_2, OCH_3

Camp no	Nomenclature	Structure formula	Molecular formula	Color	M.P.C	Yelid%
MS1	ethyl 2-amino-1-(4-bromophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-7,7-dimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate		C26H26 O3BrFN2	Yellow	200-202	20
MS2	ethyl 2-amino-1-(4-bromophenyl)-4-(4-chlorophenyl)-7,7-dimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate		C26H26 O3BrClN2	Yellow	130-132	67.1
MS3	ethyl 2-amino-1-(4-bromophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-7,7-dimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate		C26H26 O3Br2N2	Yellow	140-142	21.2
MS4	Ethyl2-amino-1-(4-bromophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-7,7-dimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate		C27H26 O4BrN2	Light Yellow	207-209	27.7
MS5	ethyl2-amino-1-(4-bromophenyl)-7,7-dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate		C26H26O5BrN3	Light Yellow	150-152	17.1

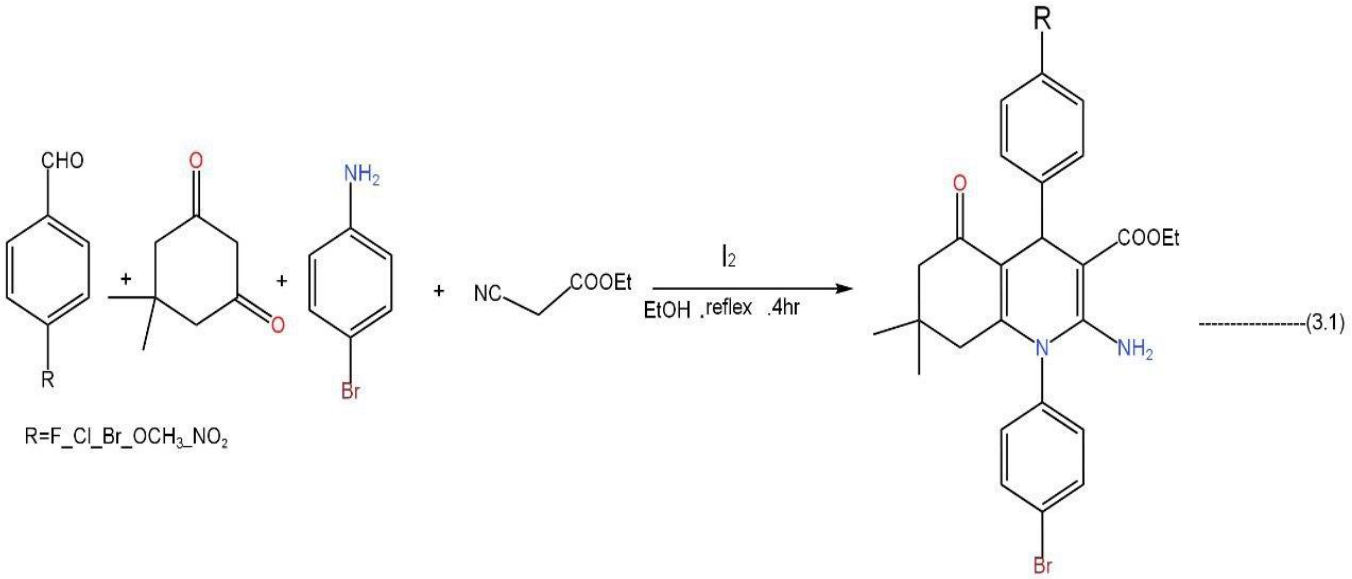
جدول (2-2)

المبحث الثالث

المناقشة

3.1 طريقة التحضير: MS1, MS2, MS3, MS4, MS5

حضرت مركبات حسب تفاعل (Hantzsch) من تكثيف أربع مواد مع بعضها في خطوة واحدة من تفاعل(P-R- Benzal dehyde) مول واحد مع مول واحد من (Dimedone) ومول واحد من (Ethyl Cyno acetate)مع مول واحد من(P-Bromo Aniline)بوجودI_2 كما موضح في المعادلة (3.1)[35]



شكل (3-1)

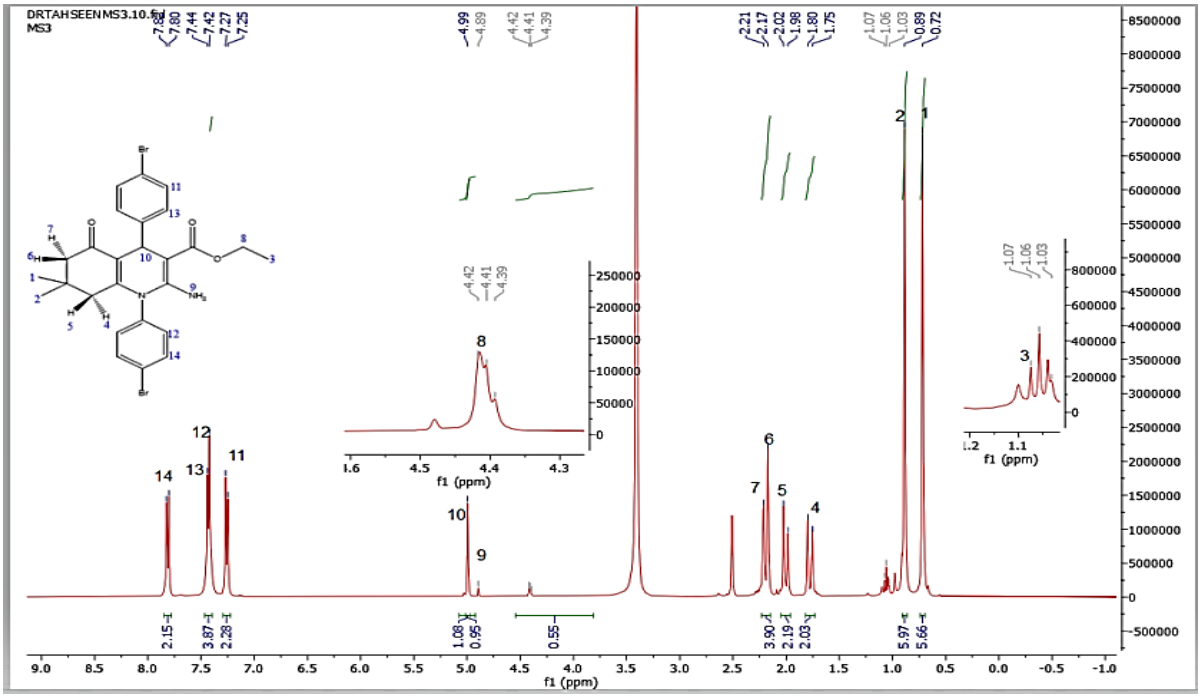
3.2 مناقشة الاطياف:

شخصت المركبات التاليه باستخدام تقنيه H_NMR و C^{13}_NMR و DEPT في جامعه البصره/كليه العلوم

3.2.1 تفسير الطيف للمركب MS3

3.2.1.1 تفسير طيف H-NMR للمركب MS3

أظهر طيف H-NMR للمركب MS3 شكل (3-2)الى وجود اشارة رنينة عند الازاحة (4.89ppm) تعود لمجموعة NH واربعه اشارات ثنائية عند الازاحة (7.80,7.44,7.42,7.27ppm) تعود البروتونات لـ حلقتين الاروماتيتين وأظهر اشارة احادية عندالازاحة (4.99ppm) وتعود الرنين البروتونC-H في حلقة (DHPS) في الموقع (4) كما اظهر الطيف اشارة ثلاثية عند الازاحة (1.07ppm) واشارات اخرى رباعية عند الازاحة (4.42ppm) تعودان إلى مجموعة (Ethyl) المرتبطه بالاوكسجين كما أظهر الطيف اشارات احادية عند الازاحة (0.89,0.72ppm) تعود لرنين بروتونات مجموعتي المثيل المرتبطة بحلقة الديميدون وكذلك اظهرت اشارات رنينيه عند الازاحة (1.75,1.98,2.17,2.21 ppm) تعود لمجموعتين CH2- الموجودة في حلقه الديميدون[35]

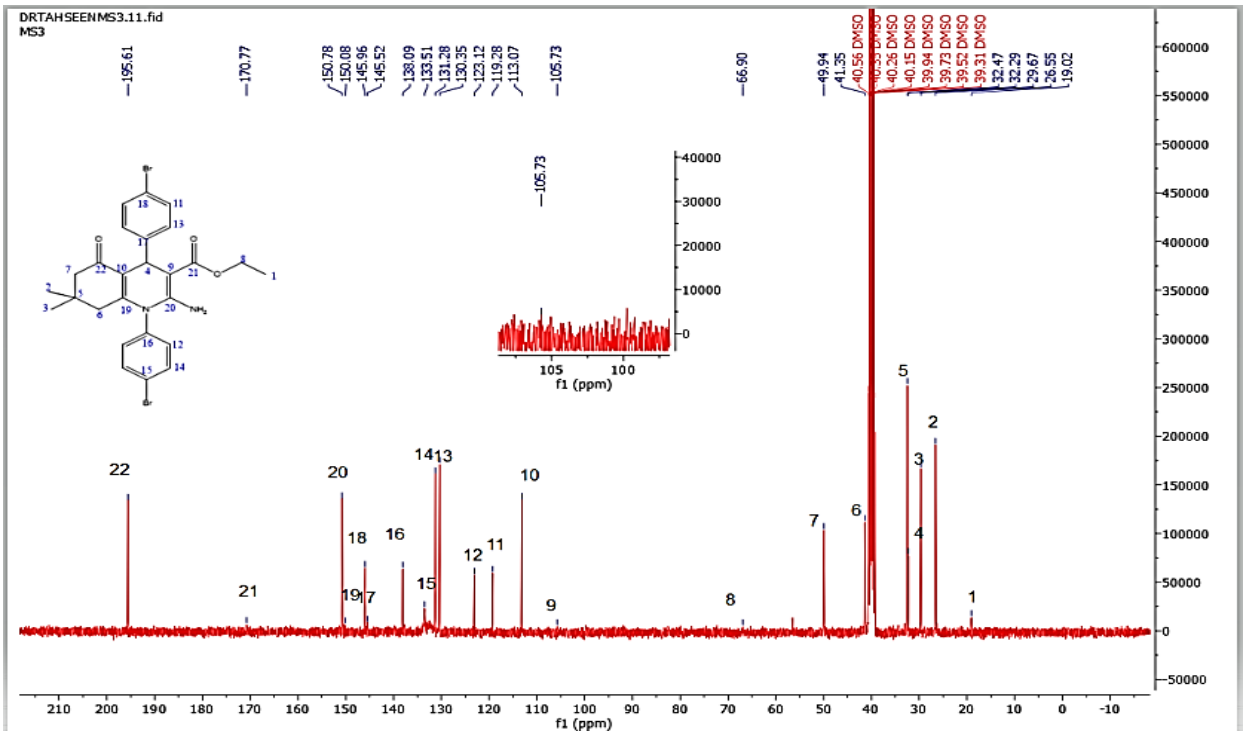


شكل (3-2)

3.2.1.2 تفسر طيف C13_NMR للمركب MS3

طيف C^{13}-NMR للمركب MS3شكل (3-3) أظهر مجموعة من الإشارات تمثل الهيكل الكاربوني بالاضافة الى اشارة المذيب DMSO عند (40.56 ppm) واظهر الطيف اشارتين تعود لذرة الكاربون لمجموعة الكاربونيل الكيتونيه في حلقة (dimedone) عند الازاحة الكيميائية (195.61 ppm) الأخرى لذرة الكاربون للكاربونيل الأسترية عند الازاحة (170.77ppm) ويبين الطيف ايضاً إشارة تعود الى ذرة الكاربون الرباعية في حلقة(DHPS) عند الازاحة (29.67ppm) وأظهر اشارة رنينية عند الازاحة (49.94,41.35ppm) تعود لمجموعتي CH3 المرتبطه في حلقة dimedone كما أظهر االطيف اشاره رنينيه(29.67,26.55ppm) تعود المجموعتي CH3 المرتبطة بحلقة (dimedane) كما أظهر اشارة رينيه عند الازاحة

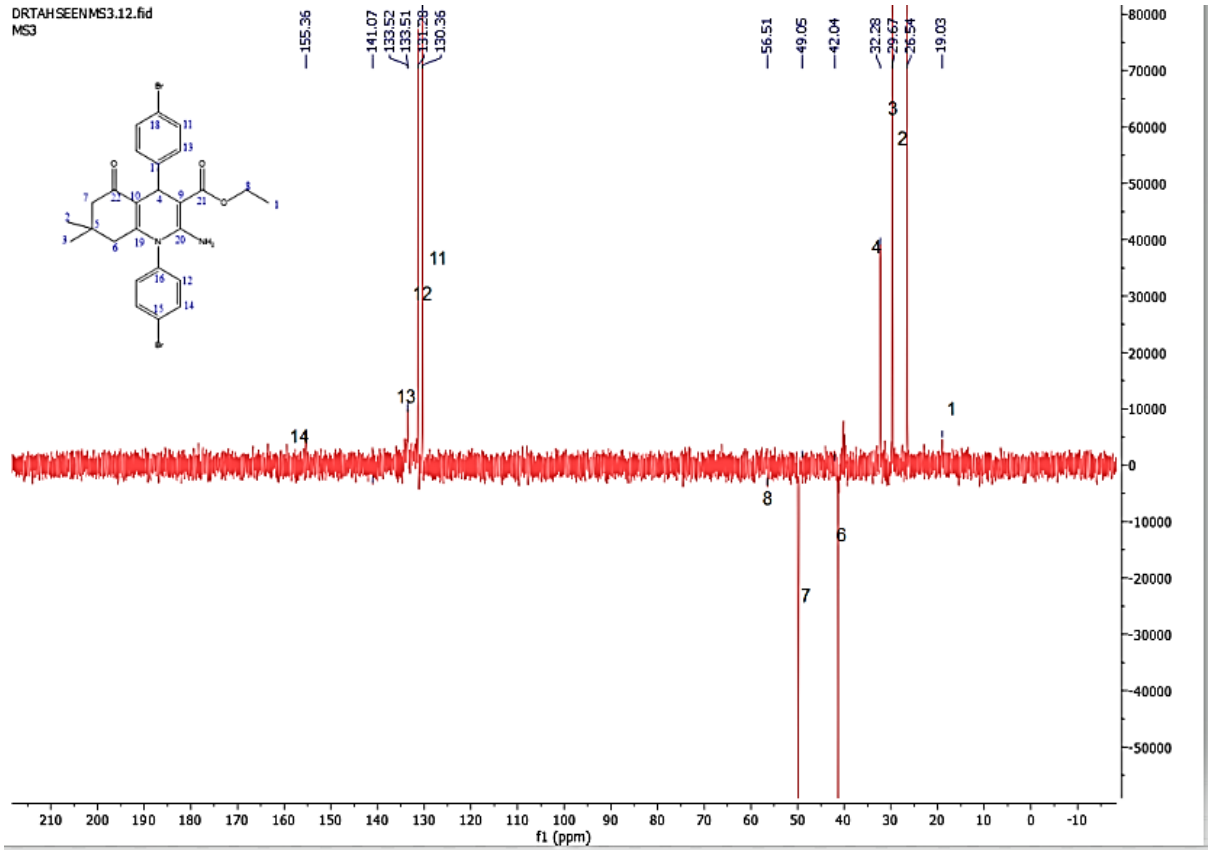
(138,133.5,131.2,130.35,132.12,119.28,113.07,145.52ppm) تعود للحلقين الاروماتية Ar-c وأظهر كذلك اشارة عند الازاحة (66.90,19.02ppm)تعود المجموعة (Ethyl) المرتبطة بالأوكسجين [35]



شكل (3-3)

3.2.2 تفسير طيف DEPT135C للمركب MS3

لوحظ من خلال طيف C_{13}-NMR اختفاء ذرات الكاربون الرباعيه وظهور اشارات مجموعه المثلين (CH_2) بازاحه سالبه نحو الاسفل عند المواقع (56.5PPM , 49.05 , 42.04) اما بقية الهيكل فان الازاحات الكيميائية مشابهه الى طيف الكاربون C_{13} – NMR الاعتيادي حسب الشكل (3-4) [35]

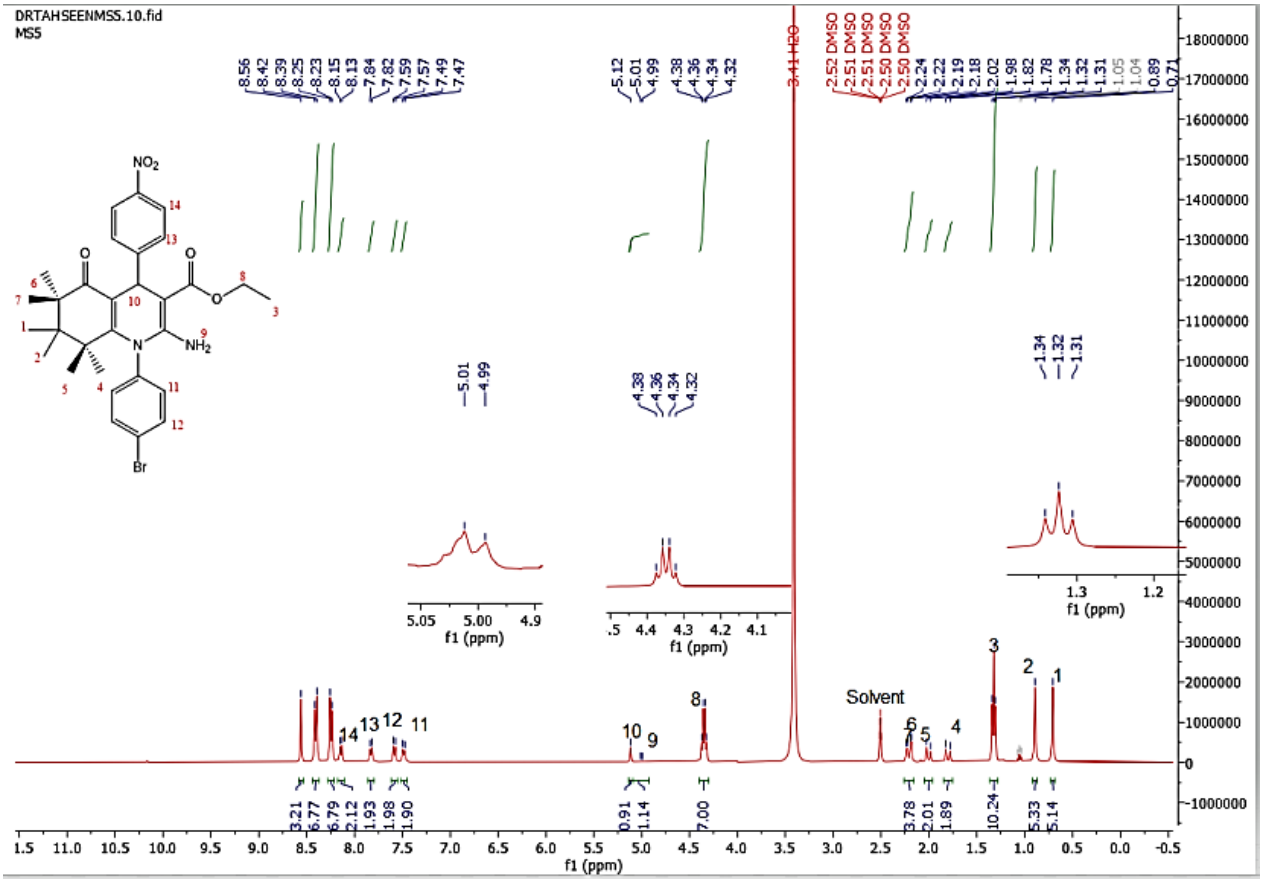


شكل (3-4)

3.2.2.1 تفسير الطيف للمركب MS5

3.2.2.2 تفسير طيف H-NMR للمركب MS5

أظهر طيف H-NMR للمركب MS5 شكل (3-5)الى وجود اشارة رنينة عند الازاحة(5.01ppm) تعود لمجموعة NH2 واربعه اشارات ثنائية عند الازاحة (8.13,7.8,7.57,7.4ppm) تعود البروتونات لـ حلقتين الاروماتيتين وظهر اشارة احادية عندالازاحة (5.12ppm) وتعود الرنين البروتونC-H في حلقة (DHPS) في الموقع (4) كما اظهر الطيف اشارة ثلاثية عند الازاحة (1.3 ppm) واشارات اخرى رباعية عند الازاحة (4.36ppm) تعودان إلى مجموعة (Ethyl) المرتبطه بالاوكسجين كما أظهر الطيف اشارات احادية عند الازاحة (0.71,0.89ppm) تعود لرنين بروتونات مجموعتي المثيل المرتبطة بحلقة الد يميدون وكذلك الظهر اشارات رنينيه عند الازاحة ,(2.24,2.2,2.01,1.6ppm)تعود لمجموعتين CH2- الموجودة في حلقة الديميدون.[35]

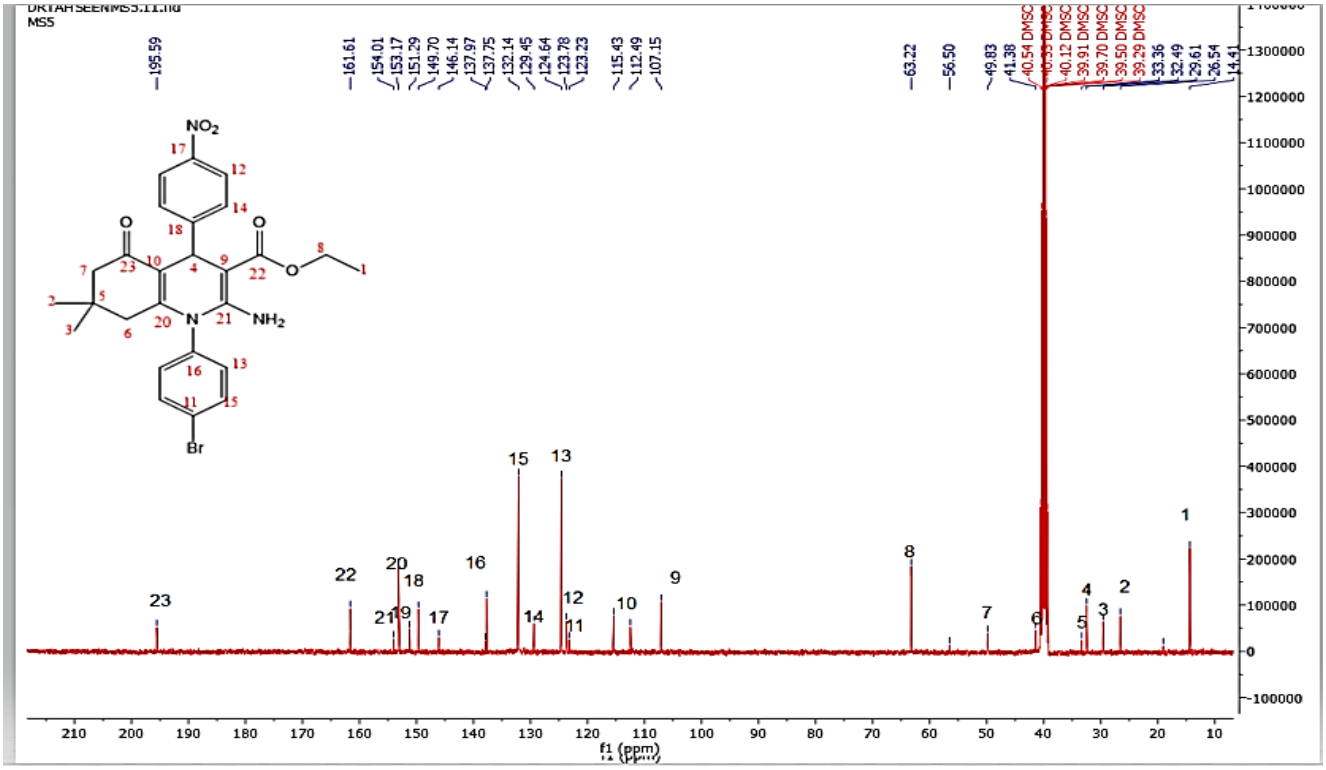


شكل (3-5)

3.2.3 تفسر طيف C^{13}-NMR للمركب MS5

طيف C^{13}-NMR للمركب MS5شكل (3.6) أظهر مجموعة من الإشارات تمثل الهيكل الكاربوني بالاضافة الى اشارة المذيب DMSO عند (40.54 ppm) واظهر الطيف اشارتين تعود لذرة الكاربون لمجموعة الكاربونيل الكيتونيه في حلقة (dimedone) عند الازاحة الكيميائية (195.59 ppm) الأخرى لذرة الكاربون للكاربونيل الأسترية عند الازاحة (161.6ppm) ويبين الطيف ايضاً إشارة تعود الى ذرة الكاربون الرباعية في حلقه (DHPS) عند الازاحة (41.388ppm) وأظهر اشارة رنينية عند الازاحة (49.83,41.88ppm) تعود لمجموعتي CH2 المرتبطه في حلقة dimedone كما أظهر االطيف اشاره رنينيه(29.61,26.54ppm) تعود الكاربون لمجموعتي CH3 المرتبطة بحلقة (dimedane) كما أظهر اشارة رينيه عند الازاحة

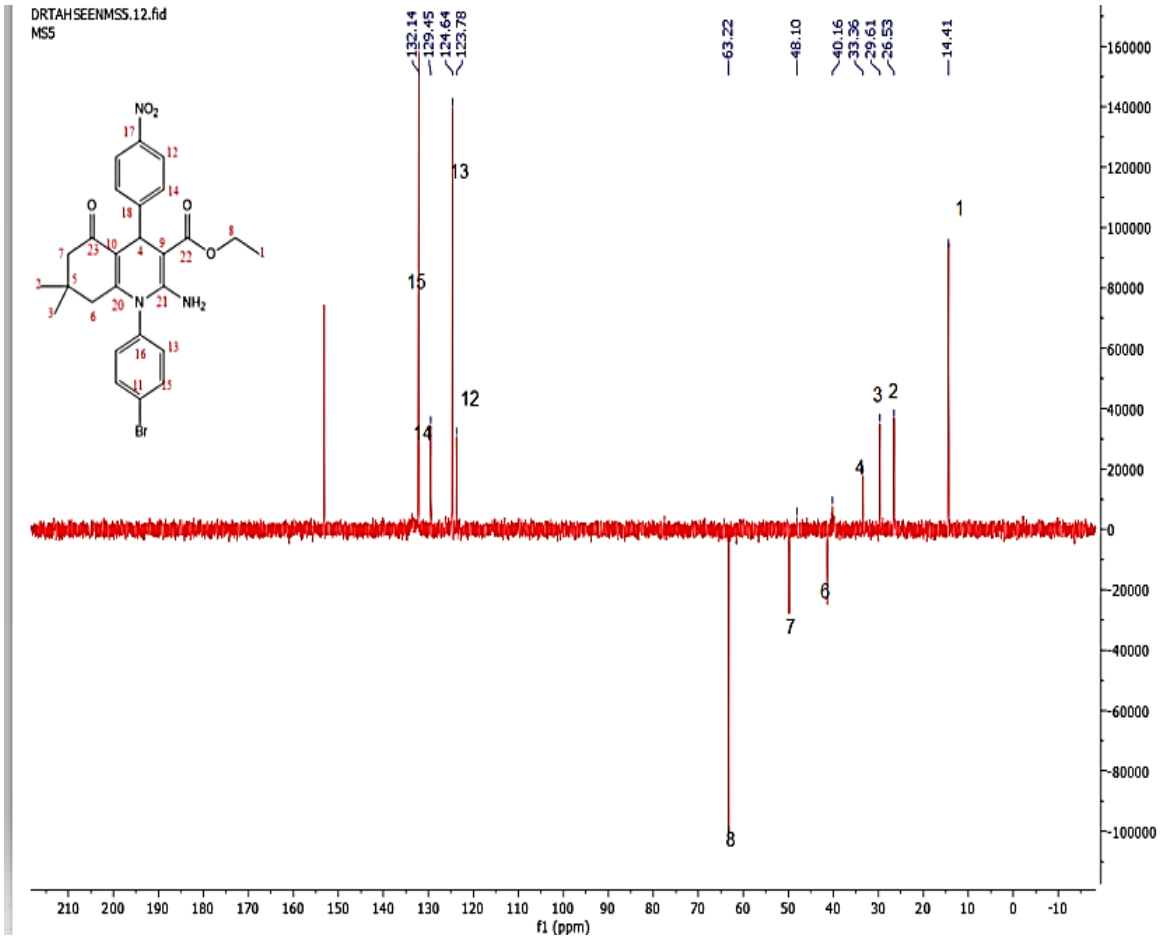
(132.2,146,129.5,125.7,139,123.8,132.14,124.6ppm) تعود للحلقتين الاروماتية Ar-c وأظهر كذلك اشارة عند الازاحة (66.90,19.02ppm)تعود المجموعة (Ethyl) المرتبطة بالأوكسجين [35]



شكل (3-6)

3.2.3.1 تفسير طيف DEPT135C للمركب MS5

لوحظ من خلال طيف C_{13}-NMR اختفاء ذرات الكاربون الرباعيه وظهور اشارات مجموعه المثلين (CH_2) بازاحه سالبه نحو الاسفل عند المواقع (63.22PPM , 1 48 , 40.16) اما بقية الهيكل فان الازاحات الكيميائية مشابهه الى طيف الكاربون C_{13} – NMR الاعتيادي حسب الشكل (3-7) [35]



شكل (3-7)

References

[1] B. Eftekhari-Sis, M. Zirak, and A. Akbari, "Arylglyoxals in synthesis of heterocyclic compounds," Chem. Rev., vol. 113, no. 5, pp. 2958-3043, 2013, doi: 10.1021/cr300176g.
[2] D. Pharma and A. Al-Mulla, "ISSN 0975-413X CODEN (USA): PCHHAX A Review: Biological Importance of Heterocyclic Compounds," vol. 9, no. 13, pp. 141-147, 2017.
[3] M. Bashir, A. Bano, A. S. Ijaz, and B. A. Chaudhary, "Recent developments and biological activities of n-substituted carbazole derivatives: A review," Molecules, vol. 20, no. 8, pp. 13496-13517, 2015, doi: 10.3390/molecules200813496.
[4] A. Ansari, A. Ali, M. Asif, and Shamsuzzaman, "Review: biologically active pyrazole derivatives," New J. Chem., vol. 41, no. 1, pp. 16-41, 2016, doi: 10.1039/c6nj03181a.
[5] P. K. Shukla, A. Verma, and P. Mishra, "Significance of nitrogen heterocyclic nuclei in the search of pharmacological active compounds," New Perspect. Agric. Hum. Heal., no. March, pp. 100-126, 2017, [Online]. Available: https://www .researchgate.net/profile/Parjanya Shukla2/publication/315686 285 Significance_of_Nitrogen_Heterocyclic Nuclei_in_the_Sea rch_of_Pharmacological_Active_Compounds/links/58db7b66ac a272d8011ddd23/Significance-of-Nitrogen-Heterocyclic-Nuclei- in-the-S
[6] M. Kaur, S. Garg, D. S. Malhi, and H. S. Sohal, "A Review on Synthesis, Reactions and Biological Properties of Seven Membered Heterocyclic Compounds: Azepine, Azepane, Azepinone," Curr. Org. Chem., vol. 25, no. 4, pp. 449-506, 2021, doi: 10.2174/1385272825999210104222338.
[7] E. Zarenezhad, M. Farjam, and A. Iraji, "Synthesis and biological activity of pyrimidines-containing hybrids: Focusing on pharmacological application," J. Mol. Struct., vol. 1230, p. 129833, 2021, doi: 10.1016/j.molstruc.2020.129833.
[8] R. Dalpozzo, N. Della Ca, B. Gabriele, and R. Mancuso, "Recent advances in the chemical fixation of carbon dioxide: A green route to carbonylated heterocycle synthesis," Catalysts, vol. 9, no. 6, 2019, doi: 10.3390/catal9060511.
[9] N. G. Bush, I. Diez-Santos, L. R. Abbott, and A. Maxwell, "Contributions to Antibiotic Resistance," Molecules, vol. 25, no. 23, p. 5662, 2020.

[10] K. J. Aldred, R. J. Kerns, and N. Osheroff, "Mechanism of quinolone action and resistance," Biochemistry, vol. 53, no. 10, pp. 1565-1574, 2014, doi: 10.1021/bi5000564.
[11] M. Nasr-Esfahani, Z. Rafiee, and H. Kashi, "Nanoparticles tungstophosphoric acid supported on polyamic acid: catalytic synthesis of 1,8-dioxo-decahydroacridines and bulky bis(1,8- dioxo-decahydroacridine)s," J. Iran. Chem. Soc., vol. 13, no. 8, pp. 1449-1461, 2016, doi: 10.1007/s13738-016-0860-8.
[12] C. Verma, K. Y. Rhee, M. A. Quraishi, and E. E. Ebenso, "Pyridine based N-heterocyclic compounds as aqueous phase corrosion inhibitors: A review," J. Taiwan Inst. Chem. Eng., vol. 117, no. 2, pp. 265-277, 2020, doi: 10.1016/j.jtice.2020.12.011.
[13] J. Kuthan and A. Kurfürst, "Development in Dihydropyridine Chemistry," Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev., vol. 21, no. 2, pp. 191-261, 1982, doi: 10.1021/i300006a012.
[14] V. Calvino-Casilda and R. M. Martín-Aranda, "Ordered mesoporous molecular sieves as active catalyts for the synthesis of 1,4-dihydropyridine derivatives," Catal. Today, vol. 354, pp. 44-50, 2020, doi: 10.1016/j.cattod.2019.06.046.
[15] G. Liu, R. Pan, Y. Wei, and L. Tao, "The Hantzsch Reaction in Polymer Chemistry: From Synthetic Methods to Applications," Macromol. Rapid Commun., vol. 42, no. 6, pp. 1-10, 2021, doi: 10.1002/marc.202000459.
[16] J. Safari, S. H. Banitaba, and S. Dehghan Khalili, "Cobalt nanoparticles promoted highly efficient one pot four-component synthesis of 1,4-dihydropyridines under solvent-free conditions ," Chinese J. Catal., vol. 32, no. 11-12, pp. 1850-1855, 2011, doi: 10.1016/S1872-2067(10)60295-1.
[17] A. M. Jassem, F. A. K. Almashal, M. Q. Mohammed, and H. A. S. Jabir, "A catalytic and green method for one-pot synthesis of new Hantzsch 1,4-dihydropyridines," SN Appl. Sci., vol. 2, no. 3, 2020, doi: 10.1007/s42452-020-2165-x.
[18] M. Kaya, "CHEMISTRY Synthesis and antimicrobial activities of novel," vol. 15, pp. 293–299, 2011, doi: 10.1007/s00044- 010-9321-6.
[19] S. Balalaie, L. Baoosi, F. Tahoori, F. Rominger, and H. R. Bijanzadeh, "Synthesis of polysubstituted 1,4-dihydropyridines via three-component reaction," Tetrahedron, vol. 69, no. 2, pp. 738-743, 2013, doi: 10.1016/j.tet.2012.10.082.
[20] J. Klenc et al., "Synthesis of 4-Substituted 2- (4- Methylpiperazino) pyrimidines and Quinazoline Analogs as Serotonin 5-HT 2A Receptor Ligands," J. Heterocycl. Chem.,
vol. 46, no. November, pp. 1259–1265, 2009, doi: 10.1002/jhet.

[21] V. Sridharan, P. T. Perumal, C. Avendaño, and J. C. Menéndez, "A new three-component domino synthesis of 1,4- dihydropyridines," Tetrahedron, vol. 63, no. 21, pp. 4407-4413, 2007, doi: 10.1016/j.tet.2007.03.092.
[22] L. M. Sanchez, Á. G. Sathicq, J. L. Jios, G. T. Baronetti, H. J. Thomas, and G. P. Romanelli, "Solvent-free synthesis of functionalized pyridine derivatives using Wells-Dawson heteropolyacid as catalyst," Tetrahedron Lett., vol. 52, no. 34, pp. 4412-4416, 2011, doi: 10.1016/j.tetlet.2011.06.048.
[23] A. Maleki, F. Hassanzadeh-Afruzi, Z. Varzi, and M. S. Esmaeili, "Magnetic dextrin nanobiomaterial: An organic-inorganic hybrid catalyst for the synthesis of biologically active polyhydro quinoline derivatives by asymmetric Hantzsch reaction," Mater. Sci. Eng. C, vol. 109, p. 110502, 2020, doi: 10.1016/j.msec. 2019.110502.
[24] A. M. Vijesh, A. M. Isloor, S. K. Peethambar, K. N. Shivananda, T. Arulmoli, and N. A. Isloor, "Hantzsch reaction: Synthesis and characterization of some new 1,4-dihydropyridine derivatives as potent antimicrobial and antioxidant agents," Eur. J. Med. Chem., vol. 46, no. 11, pp. 5591-5597, 2011, doi: 10.1016/j.ejmech.2011.09.026.
[25] N. S. Ibrahim, M. F. Mohamed, A. H. M. Elwahy, and I. A. Abdelhamid, "Biological Activities and Docking Studies on Novel Bis 1,4-DHPS Linked to Arene Core via Ether or Ester Linkage," Lett. Drug Des. Discov., vol. 15, no. 10, pp. 1036- 1045, 2018, doi: 10.2174/1570180815666180105162323.
[26] C. S. Bhaskar and B. N. Berad, "Synthesis and antimicrobial activity of substituted thiazolo-S-triazin," Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci., vol. 3, no. 4, pp. 231–238, 2012.
[27] K. Palani, P. Ambalavanan, M. N. Ponnuswamy, P. Murugan, and V. T. Ramakrishnan, "Crystal structures of two acridine dione derivatives," Cryst. Res. Technol., vol. 40, no. 3, pp. 277-282, 2005, doi: 10.1002/crat.200310339.
[28] S. Tu et al., "One-pot synthesis of novel N-cyclopropyl decahydroacridine-1,8-dione derivatives under microwave irradiation," J. Heterocycl. Chem., vol. 42, no. 6, pp. 1155-1159 , 2005, doi: 10.1002/jhet.5570420618.
[29] K. Palani, D. Thirumalai, P. Ambalavanan, M. N. Ponnuswamy, and V. T. Ramakrishnan, "Synthesis and characterization of 9- (4-nitrophenyl)-3,3,6,6-tetramethyl-3, 4,6,7,9,10-hexahydro-1,8 (2H,5H) acridinedione and its methoxyphenyl derivative," J. Chem. Crystallogr., vol. 35, no. 10, pp. 751-760, 2005, doi: 10.1007/s10870-005-3880-2.
[30] Y. L. N. Murthy, A. Rajack, M. Taraka Ramji, J. Jeson Babu, C. Praveen, and K. Aruna Lakshmi, "Design, solvent free synthesis, and antimicrobial evaluation of 1,4 dihydropyridines," Bioorganic Med. Chem. Lett., vol. 22, no. 18, pp. 6016-6023, 2012, doi: 10.1016/j.bmcl.2012.05.003.

[31] K. Cooper, M. J. Fray, M. J. Parry, K. Richardson, and J. Steele, "(+)-a (6," vol. 3129, no. 2, pp. 3115-3129, 1992.
[32] M. H. Gezginci, A. R. Martin, and S. G. Franzblau, "Antimycobacterial activity of substituted isosteres of pyridine- and pyrazinecarboxylic acids. 2," J. Med. Chem., vol. 44, no.10, pp. 1560-1563, 2001, doi: 10.1021/jm000350w.
[33] O. Aromatization, C. Bagley, and M. C. Lubinu, "Microwave- Assisted Oxidative Aromatization of Hantzsch 1, 4-Dihydro- pyridines using Manganese Dioxide," pp. 4-9, 2005, doi: 10.1055/s-2006-926407.
[34] T. R. Reddy et al., "Montmorillonite K-10 catalyzed green synthesis of 2,6-unsubstituted dihydropyridines as potential inhibitors of PDE4," Eur. J. Med. Chem., vol. 62, pp. 395-404, 2013, doi: 10.1016/j.ejmech.2012.12.052.
[35] I. A. Khodja, W. Ghalem, Z. I. Dehimat, R. Boulcina, B. Carboni, and A. Debache, "Solvent-free synthesis of dihydropyridines and acridinediones via a salicylic acid- catalyzed hantzsch multicomponent reaction," Synth. Commun., vol. 44, no. 7, pp. 959-967, 2014, doi: 10.1080/00397911.2013.838791.