

تحضير وتشخيص بعض قواعد شف

لمشتقات ثنائي هيدروبيريدين

ومشتقات نيتروأريل بايرازول في الوسط المائي

Synthesis and Characterization of Some Schiff-bases for DiHydroPyridine derivative and nitro aryl pyrazole derivatives in the Aqueous Medium

م.م. معاذ جبار طرفة

م.م. احمد خالد حسين

جامعة سامراء - كلية التربية - قسم الكيمياء

E-mail : muathjabbar@gmail.com

A.M. Muath Jabbar Tarfa

A.M. Ahmed Khaled Hussain

Chemistry Department – College of Education – University of Samarra

الخلاصة

تتضمن هذه الدراسة تحضير مشتق ثنائي هيدروبيريدين (1) (DHP) بواسطة تفاعل الغلق الحلقي للهكسامين مع الاستيل اسيتون بوسط مائي ، ومن ثم تحضير قواعد شف من التكاثف بينمشتق (DHP) المحضّر مع الهيدرازين المائي بنسب مولية مختلفة ، كذلك تحضير مركب ثنائي مثيل بايرازول بوسط مائي بواسطة تفاعل الغلق الحلقي للاستيل اسيتون مع الهيدرازين المائي ومن ثم تكاثف هذا المشتق مع معوضات نيتروفينيلبنزالديهايد لانتاج نيترواريلبايرازول متعدد التعويض. شخّصت المركبات المحضرة طيفياً باستخدام طيف الاشعة تحت الحمراء (FT-IR) وباستخدام طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون H^1 -NMR وللكاربون C^{13} -NMR.

الكلمات المفتاحية: ثنائي هيدروبيريدين (DHP) ، استيل اسيتون ، الغلق الحلقي ، هكسامين ، الوسط المائي ، قواعد شف ، نيتروبايرازول ، مشتقات البيرازول.

Abstract

The present study includes preparation of dihydropyridine derivative (DHP) (1) by the ring-closure reaction between acetylacetone and (hexamine) in aqueous medium, and then synthesis of some new Schiff-bases by the condensation reaction of DHP derivative with hydrazine hydrate with different molar ratios. And involves preparation of dimethylpyrazole in aqueous medium by the ring-closure reaction between acetylacetone and hydrazine hydrate and then condensation reaction of the synthesized pyrazole with nitro benzaldehydes to get nitroarylpyrazole-multisubstituents. These new synthesized derivatives were verified by (FT-IR, H^1 -NMR, C^{13} -NMR).

KeyWords : Dihydropyridine , Acetylacetone , Ring-Closure , Hexamine , Aqueous medium, Schiff bases, nitropyrazole, Pyrazole derivatives.

المعالجة الكيميائية لأمراض السرطان
المقاوم لعدة ادوية (multidrug-
resistance-reversing
agents) وكمضاد للتدرن البكتيري
وكمضاد للصرع [2] وكمضاد للالتهابات
[3] وكمهدئ للألم [4] وفي علاج
الذبحة الصدرية [5] الى جانب استخدام
مشتقاته كعوامل مختزلة ناجحة وفعالة
لكثير من مركبات الكيتو [6] وكمثبطات
P-glyco بروتينات [7].

حضرت مشتقات ثنائي هيدروبيريدينات
اول مرة بطريقة هانتزش بوجود حامض
الخليك او التصعيد بالأيثانول لفترة طويلة
معطية ناتجاً قليلاً [8] ، اجريت تحسينات
على طريقة تحضير هذه المشتقات مثل

١. المقدمة Introduction

يتكون مركب ٤،١-ثنائي هيدروبيريدين
من حلقة اروماتية سداسية تكون فيها ذرة
النتروجين واقعة في الموقع رقم (1)
وتكون مشبعة في الموقعين ٤،١ من الحلقة
ويشار لها اختصاراً (1,4-DHP)
وتتملك فعالية حيوية متنوعة [1] اذ تعد
هذه المشتقات الاكثر شهرة بسبب
امتلاكها مدى واسع من التأثير الحيوي
والعلاجي من بين الايزومرات الخمسة
الممكنة نظرياً لثنائي هيدروبيريديناتاذا
استخدمت كعامل منظم لقناة الكالسيوم
(calcium-channel
modulating agent) في معالجة
امراض القلب والاعوية الدموية وفي

تجاه مشتقات البايرازول المعوّضة بحلقات نتروأريل المتنوعة [39].

شمل التوجه المعاصر للكيمياء وللتطبيقات الكيميائية تطوير عمليات كيميائية حديثة وآمنة بيئياً اذ نال استخدام الماء كمذيب اهتماماً خاصاً لدى الباحثين في الكيمياء الخضراء كمذيب صديق للبيئة [40-46] و اسفر استخدامه بديلاً عن المذيبات العضوية الخطرة المعروفة عن فوائد متعددة مثل سهولة انجاز التجربة و رخص الكلفة وكفاءة عالية وفي كثير من التفاعلات العضوية المتضمنة متفاعلات ذائبة بالماء كما يوفر أمان من الحريق وتحسين الطرائق العامة للاصطناع المعتمد على توافر المواد الاولية في الوسط المائي [47-49] وسهولة عزل الناتج وزيادة انتقائية مدى واسع من التفاعلات العضوية وزيادة سرعة التفاعل [50].

تهدف هذه الدراسة الى تحضير بعض قواعد شف من تكاثف مجموعة الاستيل لمشتق ثنائي هيدروبيريدين مع مجموعة الامين للهيدرازين المائي بالتسخين لما لقواعد شف من اهمية و تطبيقات واسعة في المجال الحيوي كالبروتينات وفي بناء السكريات الالديهيدية المحفزة انزيمياً وفي تفاعلات حذف مجموعة

تكاثف الالديهيدات واملاح الامونيوم وبيتا-كيتواسترات بوجود احماض لويس [9,10] او احماض برونشتد [11-13] او الاحماض الصلبة [14] او القواعد [15,16] او العوامل المساعدة الحيوية [17,18] او العوامل المساعدة العضوية [19] او السوائل الايونية [20,21] كمعوامل مساعدة. وقد جذب استخدام الوسط المائي بغياب او بوجود العوامل المحفزة حديثاً اهتمام الباحثين كونه آمن بيئياً اذ يستمر البحث عن طرق تحضير كفوءة تحت ظروف لطيفة هدفاً منشوداً [22-25].

كما تعد مشتقات البايرازول صنف مهم من المركبات المستخدمة في صناعة الأدوية [26] وكمواد علاجية لأمراض متعددة كما استخدمت بنجاح في الأدوية المستخدمة تجارياً، وابدت مشتقات البايرازول متعدد التعويض الحاملة لمجموعة النترو كمعوض على حلقة الفني لترابط وثيق مع مستقبلات الاستروجين (ER) بنوعيه $ER\beta$, $ER\alpha$ [27]

بالأضافة الى فعاليات حيوية اخرى مهمة ومتنوعة [28-34] وأدى هذا الى زيادة الأبحاث في كيمياء الحلقات غير المتجانسة في السنوات الأخيرة المكرسة

NMR bruker 400 MHz
وباستعمال ثنائي مثيل سلفوكسايد
(DMSO) كمذيب . وقيست درجات
الانصهار باستخدام جهاز من نوع
Melting point SMP30)
(Stuart).

Methods of التحضير ٢,٣ synthesis

١,٣,٢ تحضير مشتق ثنائي

هيدروبيريدين-3,5(1)

diacetyl-1,4-dihydro-
2,6-dimethylpyridine
اضيف 5 g (0.05 mole) من الاستيل
استون تدريجياً بواسطة قمع فصل الى
محلول 0.0875 g (0.00625
mole) من الهكسامين المذاب في 25
mL من الماء المقطر مع رج حتى حصول
التجانس ، يكمل حجم المزيج الى 50
mL بالماء المقطر ويرج بلطف حتى
الحصول على محلول شفاف ، بعد ذلك
يحفظ المزيج عند درجة حرارة 3 ± 30
 $^{\circ}\text{C}$ لمدة ٣ ايام اذ تتكون بلورات ابرية
صفراء قصيرة التي تنتج عند اعادة بلورتها
من الايثانول بلورات ابرية صفراء متألقة
رقيقة بنسبة ناتج 53% تنصهر عند درجة
 $196-198$ c $^{\circ}$ مع تفكك [52].

٢,٣,٢ تحضير قاعدة شف-3(2)

Acetyl-5-hydrazonoethyl-

الكاربوكسيل [51] ولتحضير مشتقات نثرو
اريل بايرازول متعدد التعويض لما لهذه
المركبات من مدى واسع ومتنوع من
التطبيقات الدوائية والعلاجية.

٢. الجزء العملي Practical part

٢,١. المواد الكيميائية Chemicals

استعملت في هذه الدراسة مجموعة
من المواد الكيميائية ذات النقاوة
العالية وهي :-

Acetylacetone ، Hexamine
،Hydazine monohydrate

،Abs.Ethanol ،

Nitroaldehydes

جهزت جميعها من شركة

Santa cruz الامريكية .

٢,٢. الاجهزة Instruments

لتحديد صحة الصيغ الكيميائية

للمركبات المحضرة استعملت الاجهزة
التالية :-

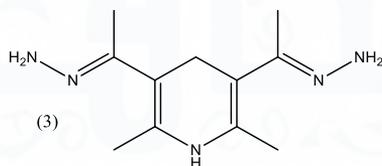
سجلت اطياف الاشعة تحت الحمراء
باستخدام جهاز من نوع (Shimadzu

Infrared
Spectrophotometer Fourier
Transform FTIR-8400S)

ضمن المدى (٤٠٠٠-٦٠٠) سم^{-١}
باستخدام اقراص KBr ، وسجلت اطياف
الرنين النووي المغناطيسي للبروتون
وللكاربون^{١٣} باستخدام جهاز من نوع

dihydro-2,6-dimethylpyridine

حُرْكُ مزيج من 0.001 g (0.36 mole) مشتق ثنائي هيدروبيريدين (1) مع 0.2 mL من الهيدرازين المائي 80% باستخدام محرك مغناطيسي لمدة ساعتين بدرجة حرارة الغرفة للحصول على بلورات صفراء لامعة تنصهر بدرجة $249-246\text{ c}^{\circ}$ بنسبة ناتج 40%.

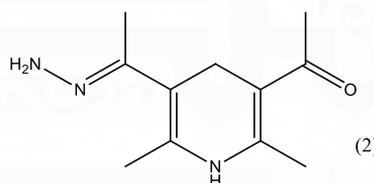


3,5-dihydrazoneoethyl-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridine

2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine

حُرْكُ مزيج من 0.001 g (0.36 mole) مشتق ثنائي هيدروبيريدين (1) مع 0.1 mL من الهيدرازين المائي 80% باستخدام محرك مغناطيسي لمدة نصف ساعة بدرجة حرارة الغرفة للحصول على بلورات صفراء تنصهر بدرجة $208-210\text{ c}^{\circ}$ بنسبة ناتج 61%.

٢،٣،٣ تحضير قاعدة شف -3,5 (3) dihydrazoneoethyl-1,4-



3-Acetyl-5-hydrazoneoethyl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine

رقم المركب	المعوض	الصيغة الكيميائية	اللون	درجة الانصهار $^{\circ}\text{م}$	المنتوج %
٢	3-hydrazoneoethyl	$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$	اصفر	208-210	61
٣	3,5-dihydrazoneoethyl	$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_5$	اصفر لامع	246-249	40

جدول (1): بعض الخصائص الفيزيائية لقواعد شف (2,3) المشتقة من ثنائي

هيدروبيريدين (1) المحضرة

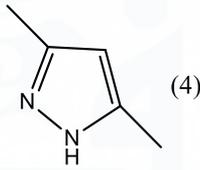
التجفيف تساوي 71% تنصهر عند درجة حرارة [52] 107-108 c°.

٢،٣،٥ تحضير مشتقات 2-) (nitrophenyl,hydroxyl)meth-4-yl 3,5dimethyl-1H-pyrazole (5-7) مَزَج (mmole) 3 (0.3168 g) من مشتق البايرازول (4) مع مولات متكافئة من نثروالديهايد (0.5 g) في دورق دائري ويذاب المزيج في 30mL من الايثانول ويجرى تصعيد لمدة ٣ ساعات بعد ذلك يبخر المذيب تحت الضغط المخلخل ويتم جمع الناتج المطلوب وغسله بالماء المقطّر وتعاد بلورته من الايثانول مع استخدام الفحم المنشط للحصول على مشتقات نثروأريلبايرازول (5-7).

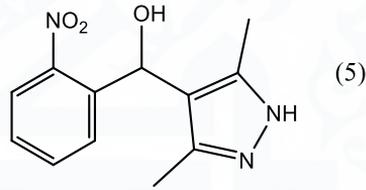
٢،٣،٤ تحضير المشتق ٣ و٥- ثنائي مثيل

1H-بايرازول (4)

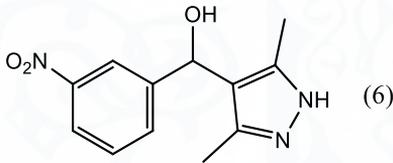
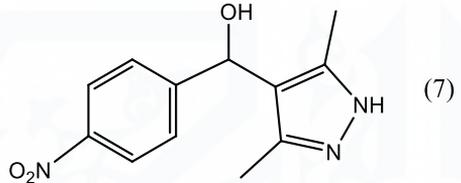
مَزَج الهيدرازين المائي (42.84%) 80% (mmole) في 40 mL من مزيج ١:١ ماء مقطّر: ميثانول واضيف الاستيل اسيتون 4.4 mL بنفس النسبة من المولات تدريجياً مع تحريك مغناطيسي ، تُرك المزيج لمدة نصف ساعة عند درجة حرارة الغرفة ثم وُضع في حمام ثلجي لمدة ٢٤ ساعة بعد ذلك يتكون راسب ابيض جُمع بالترشيح. يؤدي تخفيف المزيج الأصلي بأضافة 40 mL اخرى من الماء المقطّر للحصول على كمية اخرى من مشتق البايرازول المذكور. اعيدت البلورة بالماء المقطّر وكانت درجة انصهار البلورات اللامعة الابرية بعد



3,5-dimethyl-1H-pyrazole



2-(nitrophenyl,hydroxyl)meth-4-yl 3,5-dimethyl-1H-pyrazole

2-(nitrophenyl,hydroxyl)meth-4-yl
3,5-dimethyl-1H-pyrazole2-(nitrophenyl,hydroxyl)meth-4-yl
3,5-dimethyl-1H-pyrazole

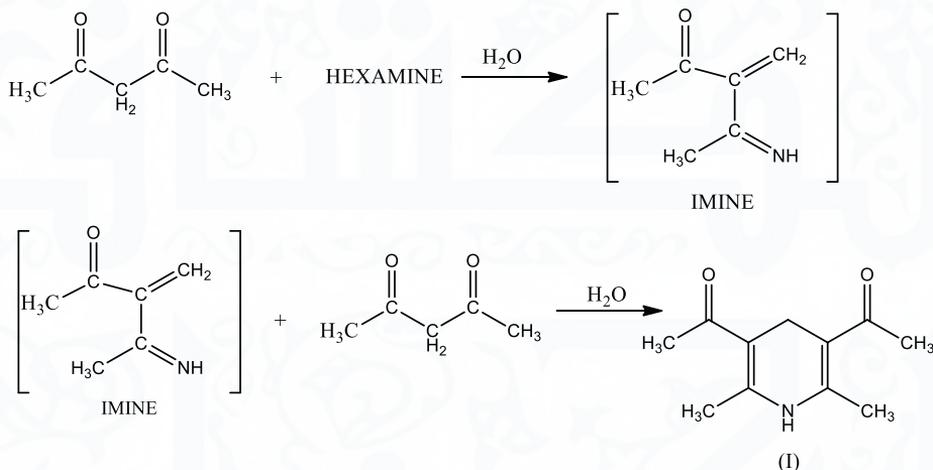
جدول (2): بعض الخصائص الفيزيائية لمشتقات البيرازول (5-7) المحضرة

رقم المركب	المعوض	الصيغة الكيميائية	اللون	درجة الانصهار °م	المنتوج %
5	-(nitrophenyl,hydroxyl)meth-4-yl	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₃	برتقالي فاتح	90-92	55
6	-(nitrophenyl,hydroxyl)meth-4-yl	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₃	اصفر - برتقالي	100-101	59
7	-(nitrophenyl,hydroxyl)meth-4-yl	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₃	برتقالي	107-110	62

٣. النتائج والمناقشة

تعاني مشتقات الاستيل من تفاعل تكاثف مع مشتقات الهيدرازين، وتتضمن ميكانيكية التفاعل هجوم باحث عن النواة لأحدى ذرتي نتروجين الهيدرازين على ذرة كربون مجموعة الكاربونيل متبوعة بحذف جزيئة ماء مؤدياً الى تكوين قواعد شف .

ويتوقع ان يتكون مشتق ثنائي هيدروبيريدين (I) حسب الميكانيكية الأتية [39]:-

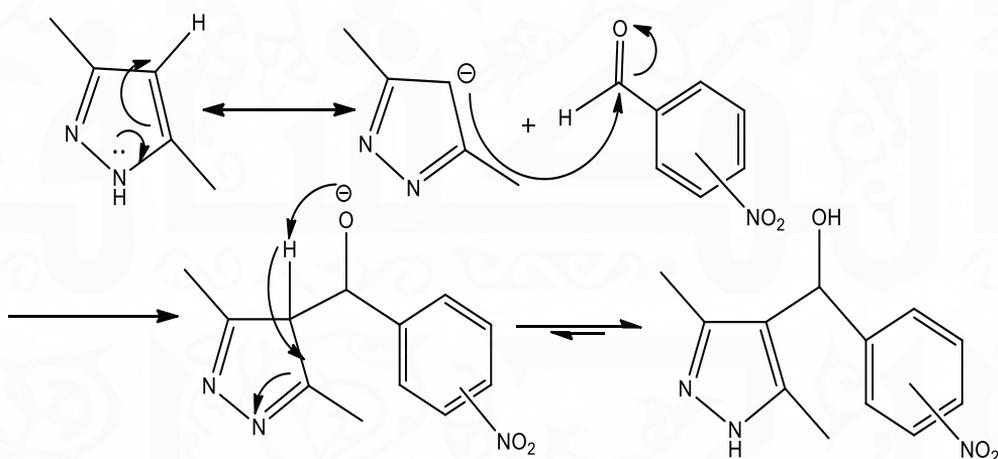


بالأستفادة من ذرة هيدروجين فعّالة على الموقع ٤ من حلقة البايرازول الأروماتية [54] كجزء باحث عن النواة للحصول على معوض انترواريلبايرازول (5-).

7)

يتوقع حصول التفاعل حسب الميكانيكية الآتية [54]:-

كما استخدمت مركبات 3,1-ثنائي كيتونات والهيدرازينات لتحضير مشتقات البايرازول [53] حيث انجز تحضير مشتق البايرازول في وسط مائي وتضمّن التحول تفاعل الاضافة الحلقية المباشرة 3,1-ثنائية القطب بدون عامل محفّز، بعد ذلك اجري تفاعل تكاثف لمشتق البايرازول (4) المحضّر مع نتروالديهايدات



المتجانسة ، كما ظهرت اشارة عند (8.282) جزء بالمليون تعزى لبروتوني مجموعة (NH₂) المجاورة لمجموعة الازو-ميثين (C=N) ، وظهرت اشارة عند (3.332) جزء بالمليون تعزى لبروتوني مجموعة (CH₂) في الحلقة غير المتجانسة ، وظهرت اشارة عند (3.261) جزء بالمليون تعزى لبروتونات مجموعتي الميثيل (CH₃) في موقع الفا بالنسبة لذرة نتروجين الحلقة غير المتجانسة، وظهرت اشارة عند (2.132) جزء بالمليون تعزى لبروتونات مجموعة الاستيل (COCH₃)، وكذلك ظهرت اشارة عند (2.099) جزء بالمليون تعزى لبروتونات مجموعة الميثيل المجاورة لذرة كربون مجموعة الازو-ميثين دلالة على تكوين المركب المحضر [55].

وقد أظهر طيف الاشعة تحت الحمراء لقاعدة شف (3) المحضرة الشكل (٤) وجود حزم امتصاص اصرة (C-H) الاليفاتية، مجموعة (C=N) ، مجموعة (C=C)، مجموعة (N-H) للحلقة غير المتجانسة ، حزمتي مجموعة (NH₂) عند مناطق ذبذبة (٢٩١٠) سم^{-١}، (١٦٧٠) سم^{-١}، (١٥٩١) سم^{-١} ، (٣٢٥٩)

تمت متابعة حصول التفاعلات من خلال مقارنة الخصائص الفيزيائية للمركبات واختبار كروموتوغرافيا الطبقة الرقيقة كما شخصت المركبات التي حضرت عن طريق اطياف الاشعة تحت الحمراء واطياف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون والكربون^{١٣}. وظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون لمشتق ثنائي هيدروبيريدين (1) الشكل (1) اشارة عند منطقة (8.285) جزء بالمليون تعزى لبروتون مجموعة (NH) في الحلقة غير المتجانسة، وظهرت اشارة عند (3.344) جزء بالمليون تعزى لبروتون مجموعة (CH₂) للحلقة غير المتجانسة ، و اشارة عند منطقة (3.259) جزء بالمليون تعزى لبروتونات مجموعتي الميثيل الواقعة على ذرة كربون الفا بالنسبة لذرة نتروجين الحلقة غير المتجانسة ، و اشارة عند منطقة (2.097) جزء بالمليون تعزى لبروتونات مجموعتي الاستيل دلالة على تكوين المركب المحضر [55].

واظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون لهذا المركب بالشكل (٣) اشارة عند منطقة (10.1) جزء بالمليون تعزى لبروتون مجموعة (NH) في الحلقة غير

واظهر طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب (4) الشكل (٦) ، وجود حزمة امتصاص عند منطقة تردد (٣٢٠١) سم^{-١} تعود الى تردد المط لآصرة (N—H) . وحزمة ضعيفة الشدة عند منطقة تردد (٣١٠٥) سم^{-١} تعود الى تردد مط الآصرة (C—H) . كذلك ظهور حزمة عند منطقة تردد حوالي (١٦٤٠) سم^{-١} عائدة الى تردد مط آصرة (C=N) . كما اظهر الطيف حزمة عند منطقة تردد (١٥٩٣) سم^{-١} تعود الى تردد المط لآصرة (C=C) دلالة على تكوين هذا المركب [55].

واظهر طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب (5) الشكل (٧) وجود حزم امتصاصا لآصرة

(N-H) ، آصرة (C=N) ، آصرة (C=C) للحلقة الاروماتية ، مجموعة NO₂ ، آصرة (C-H) اليفاتية عند مناطق ذبذبة ٣٢٠٠ سم^{-١} ، ١٦٠٦ سم^{-١} ، (١٥١٩ ، ١٤٦١) سم^{-١} ، (١٣٥٧ ، ١٥٥٠) سم^{-١} ، ٣٠٩١ سم^{-١} ، ٢٩٨٩ سم^{-١} على التوالي

دلالة على تكوين المركب المحضّر [55]. واظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركب (5) الشكل (٨) اشارة عند منطقة (10.2) جزء بالمليون تعزى

سم^{-١} ، (٣١٦٨) سم^{-١} على التوالي دلالة على تكوين المركب المحضّر [55]

كما اظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون للمركب (3) الشكل (٥) اشارة عند منطقة (196.602) جزء بالمليون تعزى لذرتي كاربون مجموعتي الازو- ميثين (C=N) ، و اشارة عند منطقة (145.203) جزء بالمليون تعزى لذرتي كاربون الواقعتين في موقع الفا بالنسبة لذرة نتروجين الحلقة غير المتجانسة ، و اشارة عند منطقة (107.586) جزء بالمليون تعزى لذرتي كاربون الواقعتين في موقع بيتا بالنسبة لذرة نتروجين الحلقة غير المتجانسة ، و اشارة عند منطقة (39.058) جزء بالمليون تعزى لذرة كاربون الواقعة في موقع كاما بالنسبة لذرة نتروجين الحلقة غير المتجانسة ، و اشارة عند منطقة (26.359) جزء بالمليون تعزى لذرتي كاربون مجموعتي المثيل المجاورة لمجموعتي الازو-ميثين ، و اشارة عند منطقة (18.645) جزء بالمليون تعزى لذرتي كاربون مجموعتي المثيل الواقعة في موقع الفا بالنسبة لذرة نتروجين الحلقة غير المتجانسة دلالة على تكوين المركب المحضّر [55].

جزء بالمليون تعزى لبروتون ذرة الكربون
 الرابطة بين الحلقتين ، اما اشارة بروتونات
 مجموعتي المثل للحلقة غير المتجانسة
 فظهرت عند منطقة (2.14) و (2.4)
 جزء بالمليون دلالة على تكوين المركب
 المحضر [55]

لبروتون مجموعة (NH) في الحلقة غير
 المتجانسة ، كما ظهرت اشارة عند منطقة
 (7.9) و (8.1) جزء بالمليون تعزى
 لبروتونات الحلقة غير المتجانسة ، وظهرت
 اشارة عند منطقة (5.7) جزء بالمليون
 تعزى لبروتون مجموعة الهيدروكسيل ،
 كما ظهرت اشارة عند منطقة (3.33)

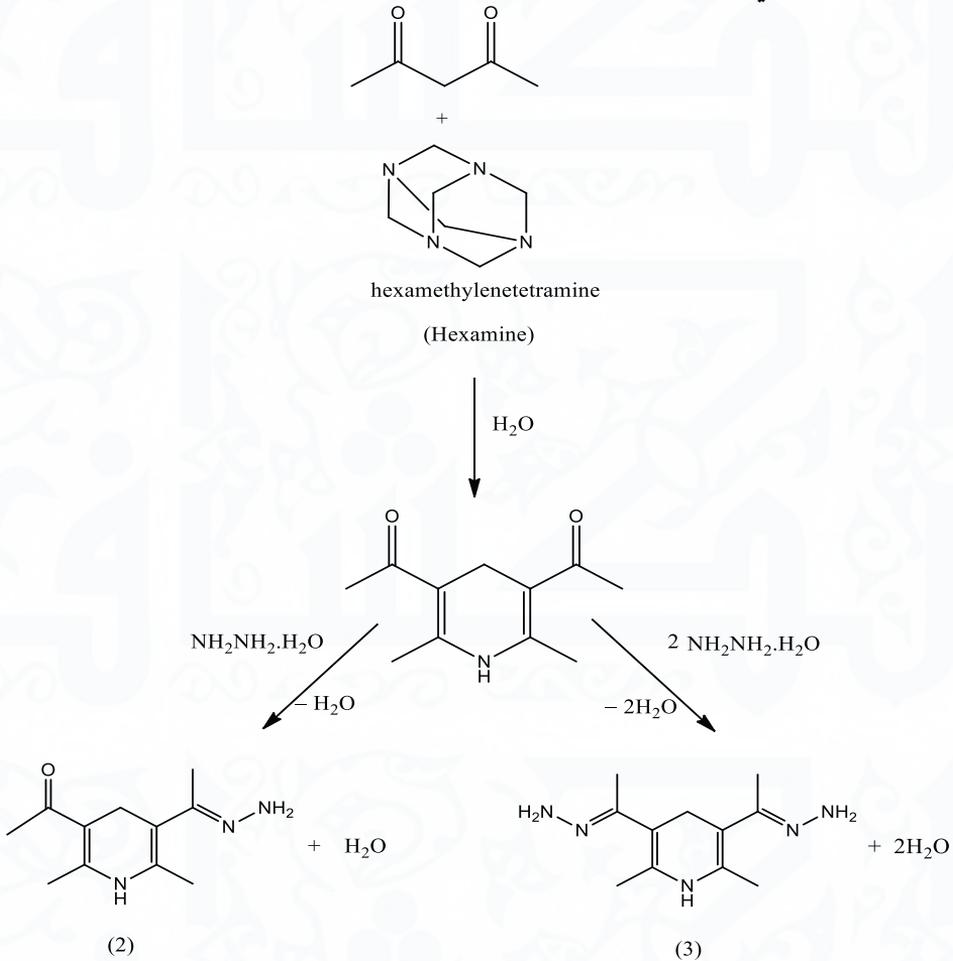
جدول (3) نتائج طيف الاشعة تحت الحمراء (سم⁻¹) لقاعدة شف (3,2) المحضرة

رقم المركب	IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$						
	Hetero ν NH	ν C=O	ν C=N	ν C=C Hetero	C- ν H	Aliphatic ν NH ₂	C- ν N
2	٣٣٨٨	١٧٤٥	١٦٧٠	١٥٩١	٢٩٢٧	٣١٩٣	١٠٠٨
3	٣٢٥٩	-----	١٦٧٠	١٥٩١	٢٩١٠	٣١٦٨	١٠١٠

جدول (4) نتائج طيف الاشعة تحت الحمراء (سم⁻¹) لمشتقات البايازول (5-7) المحضرة

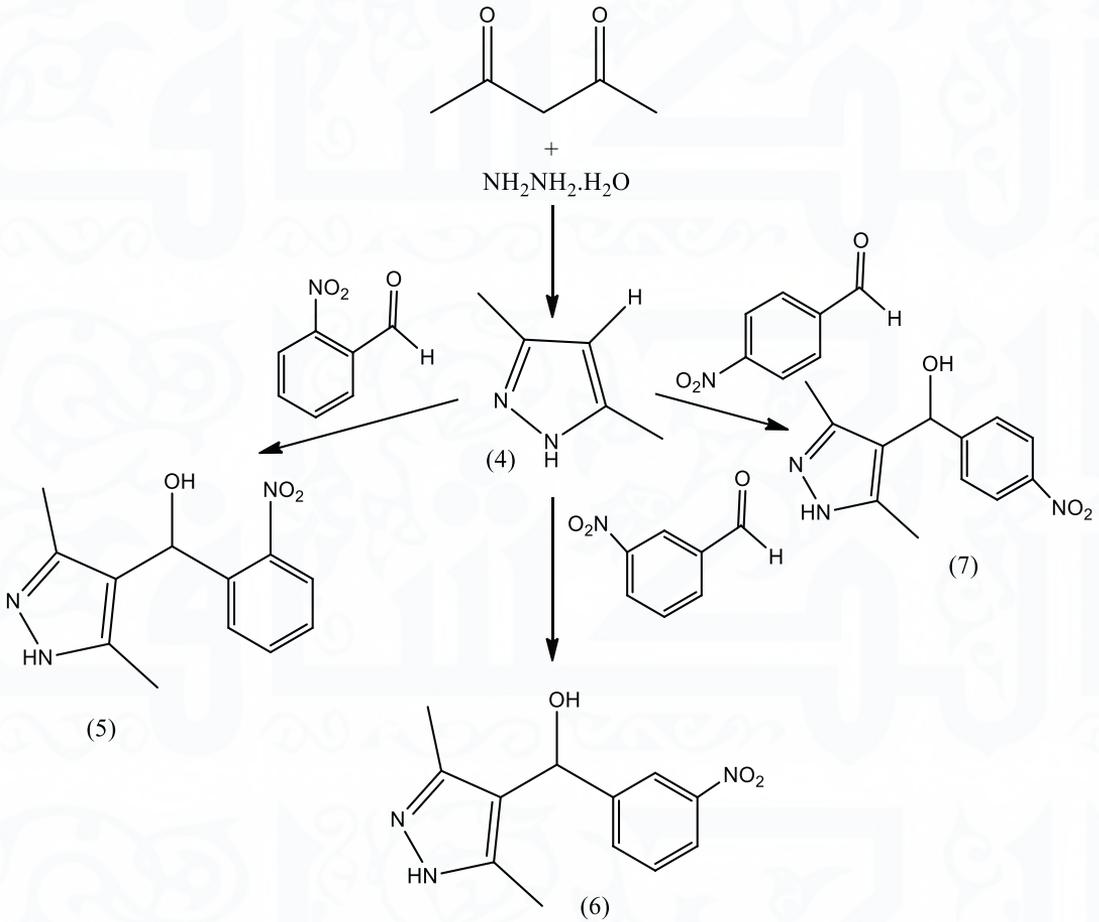
رقم المركب	IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$						
	Hetero ν NH	ν C-H Aromatic	ν C=N	ν C=C Hetero	ν C-H Aliphatic	ν NO ₂	ν OH
5	٣٢٠٠	٣٠٩١	١٦٠٦	1519	٢٩٨٩	١٣٥٧،١٥٥٠	3300
6	3240	3082	1615	1511	2990	1355- 1567	3310
7	3230	3089	1610	1525	2992	1359- 1566	3305

تحضير مشتقات ثنائي هيدروبيريدين (1-3)



شكل رقم (٦) يبين خطوات تحضير قواعد شف (2,3)

مخطط تحضير مشتقات البيرازول (5-7)

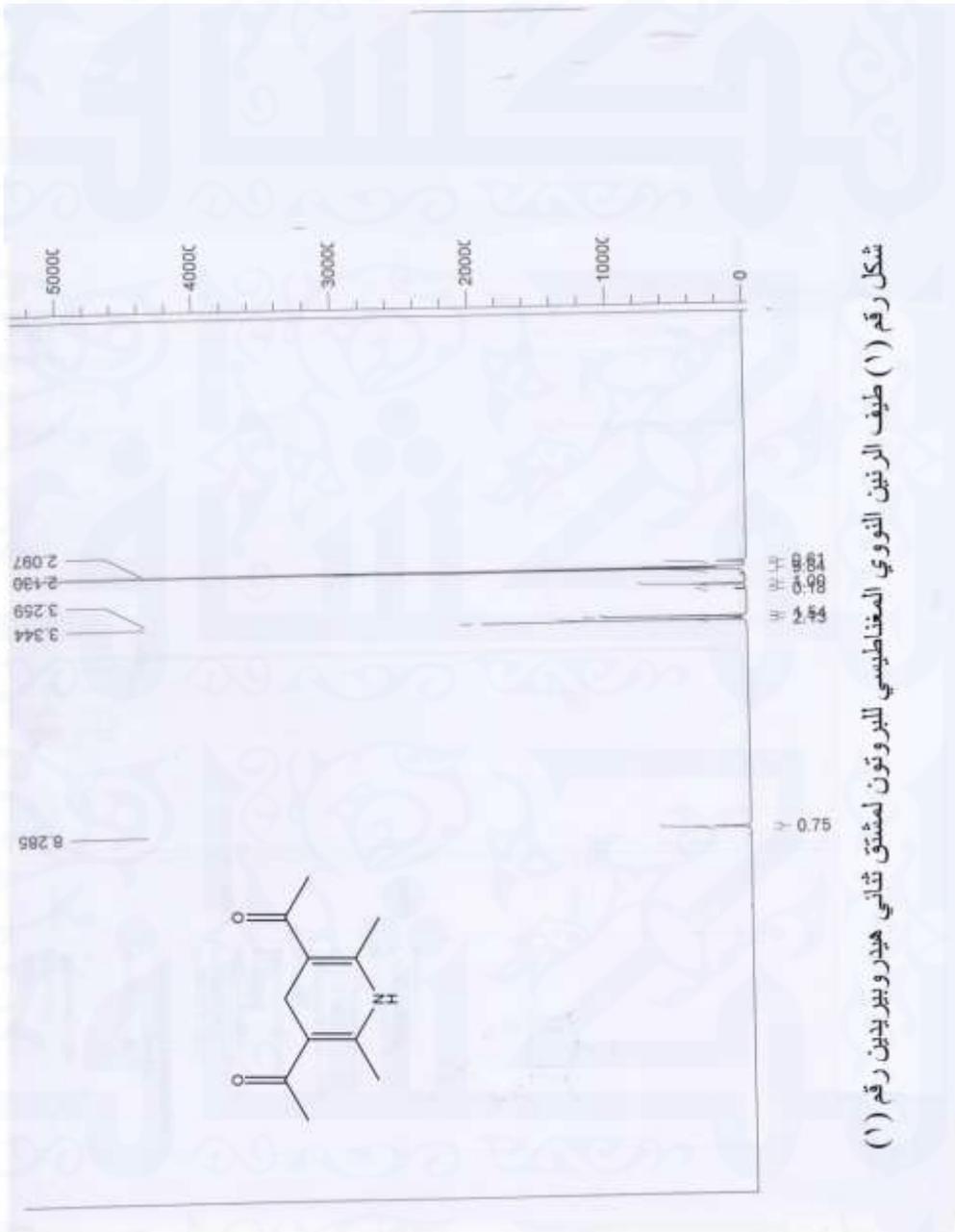


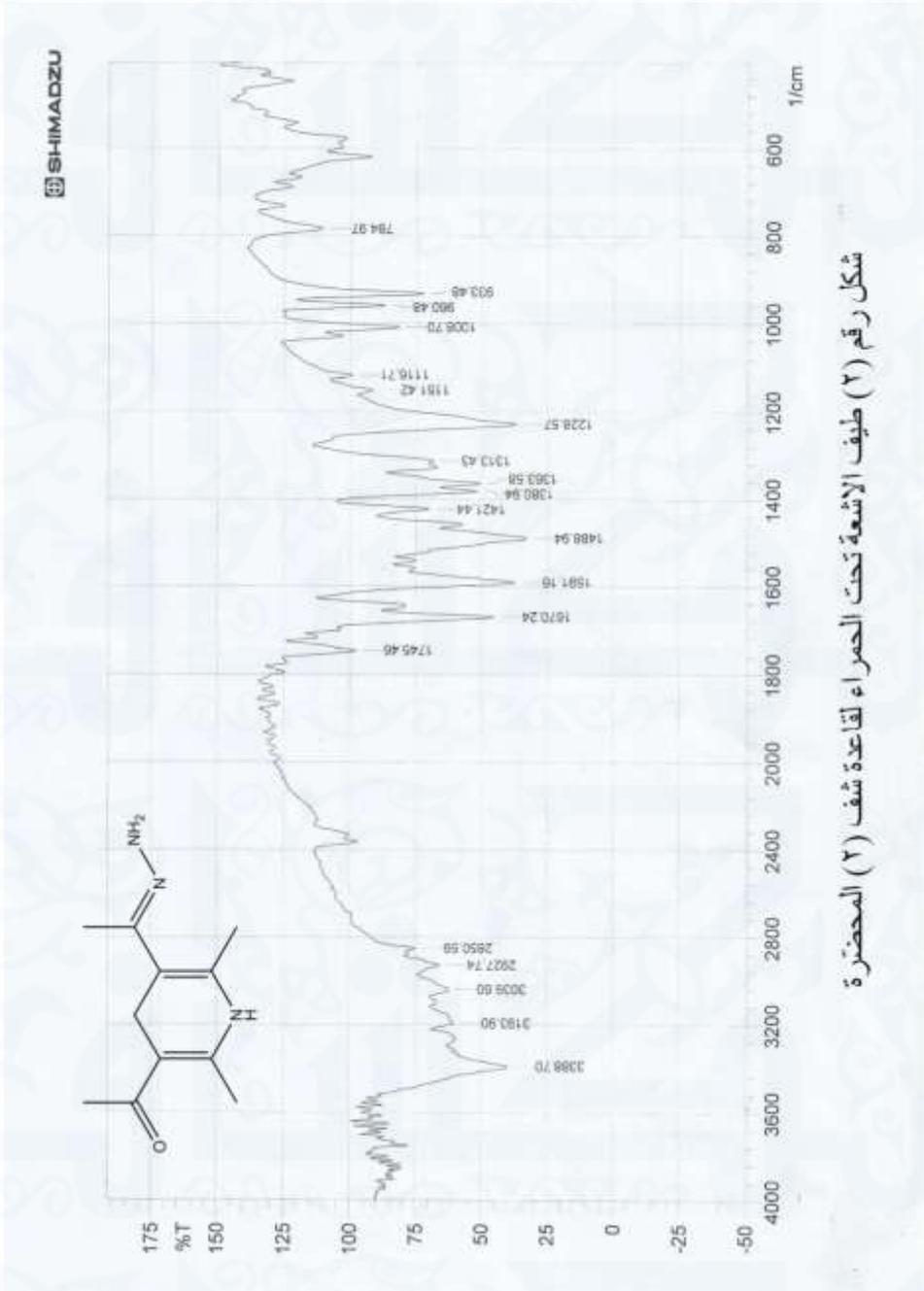
شكل رقم (7) يبين خطوات تحضير مشتقات البيرازول (4-7)

في وسط التفاعل المائي مع سهولة عزل الناتج المتكون واجراء ظروف تفاعل آمنة وبدون استخدام أي عامل محفز. كما ادى استخدام الماء كمذيب الى سهولة توفير ظروف التفاعل وسهولة اجراء التكاثر وسهولة عزل الناتج وزيادة الانتقائية وزيادة سرعة التفاعل .

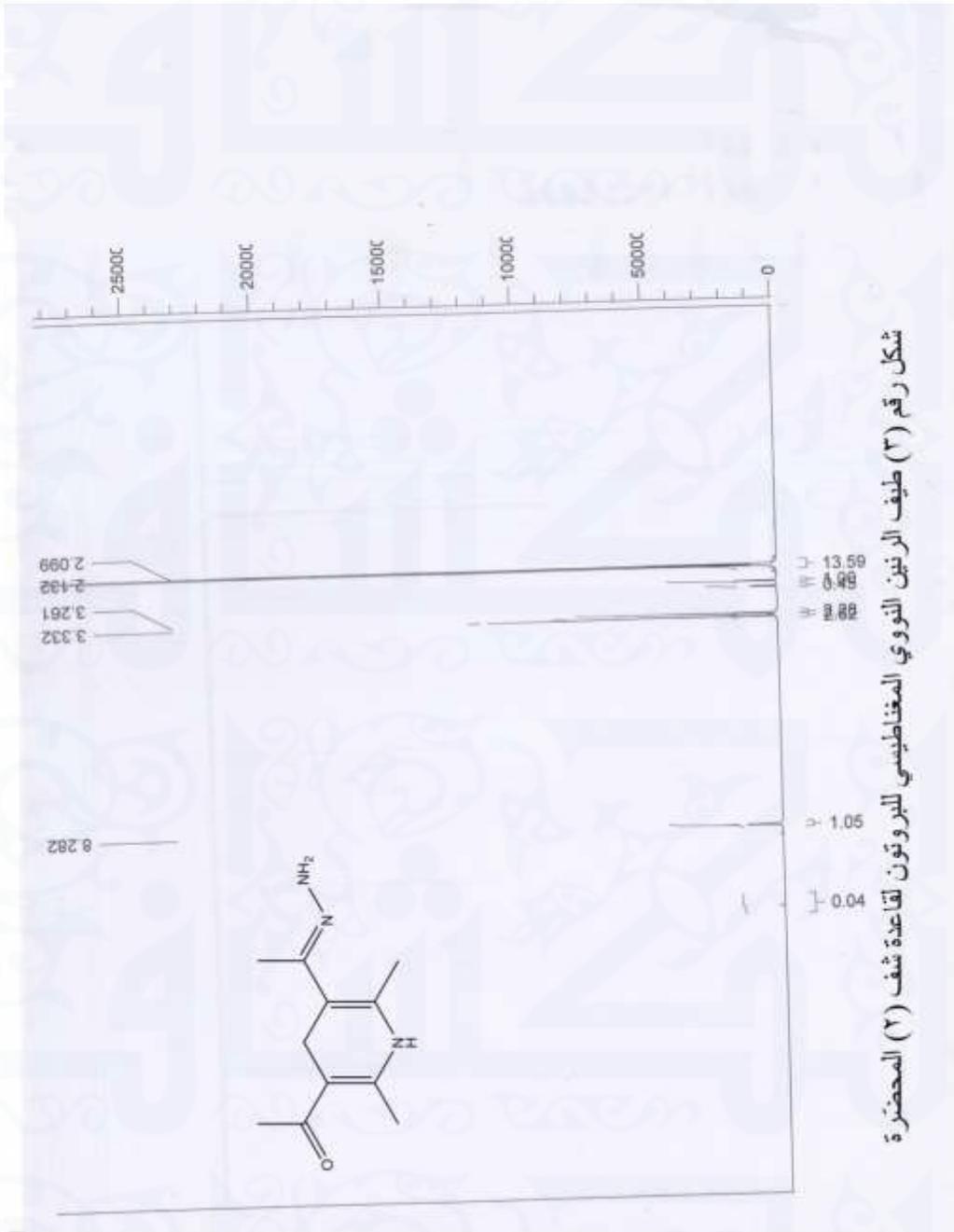
٤.٤ الاستنتاجات

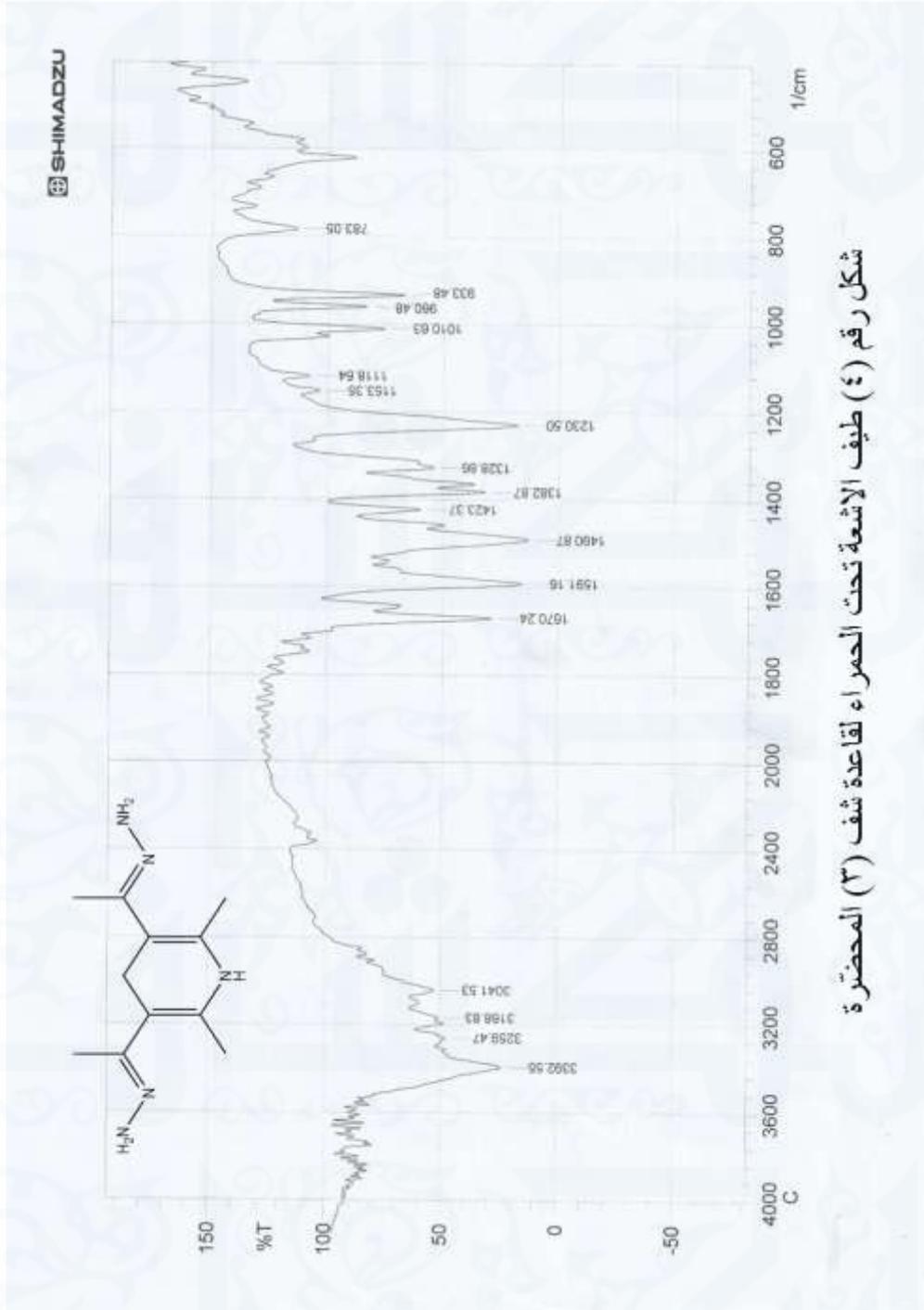
ان استخدام مركب سداسي مثيلين رباعي امين كمصدر ثنائي للامونيا والفورمالديهايد مع مشتق 1,3-ثنائي كيتون يقود لغلق ناجح وكفوء لينتج مشتقات ثنائي هيدروبيريدين عند منطقة متعادلة تقريباً للأس الهيدروجيني $\text{PH} = 7.1$ دونما توليد امونيا او فورمالديهايد حر

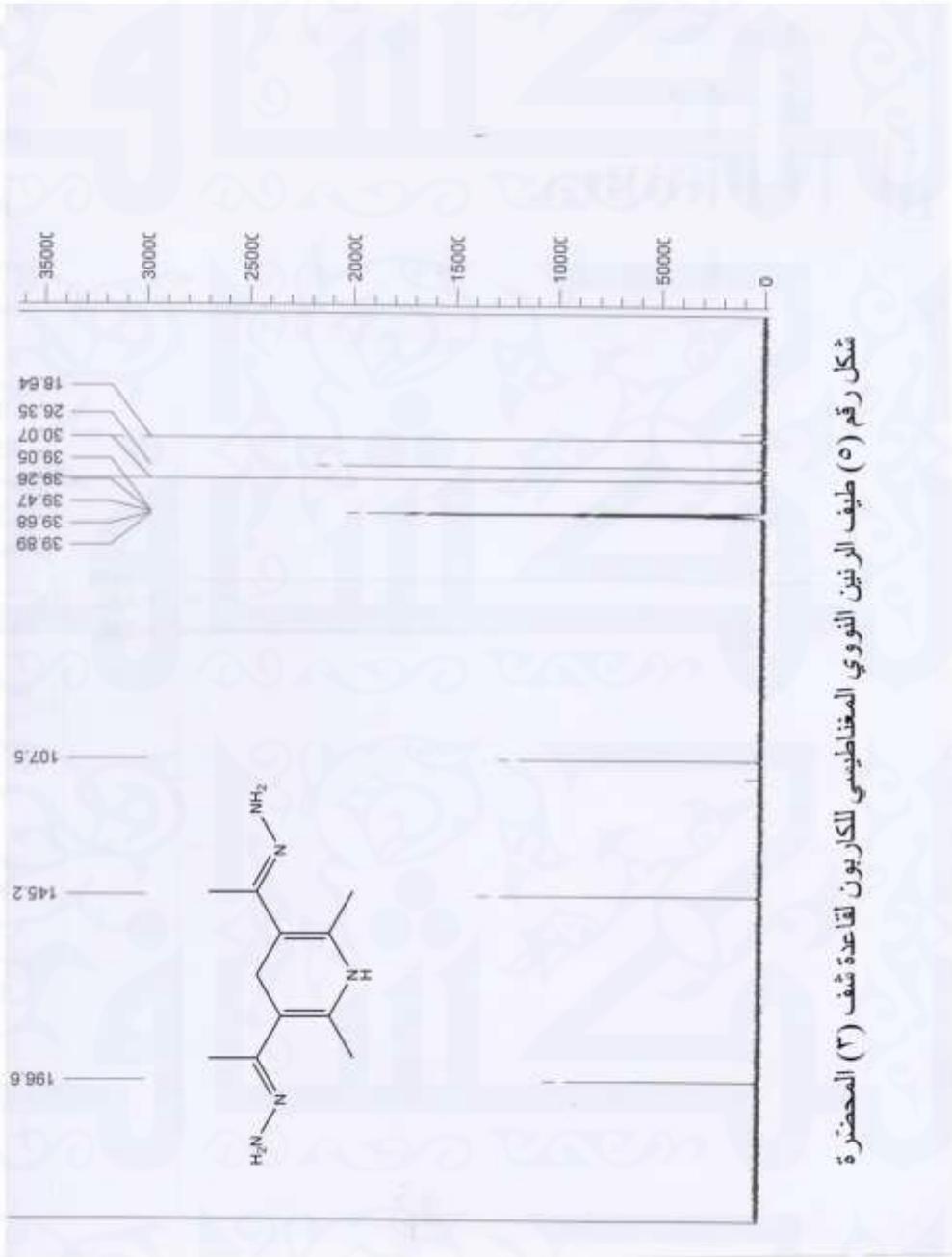




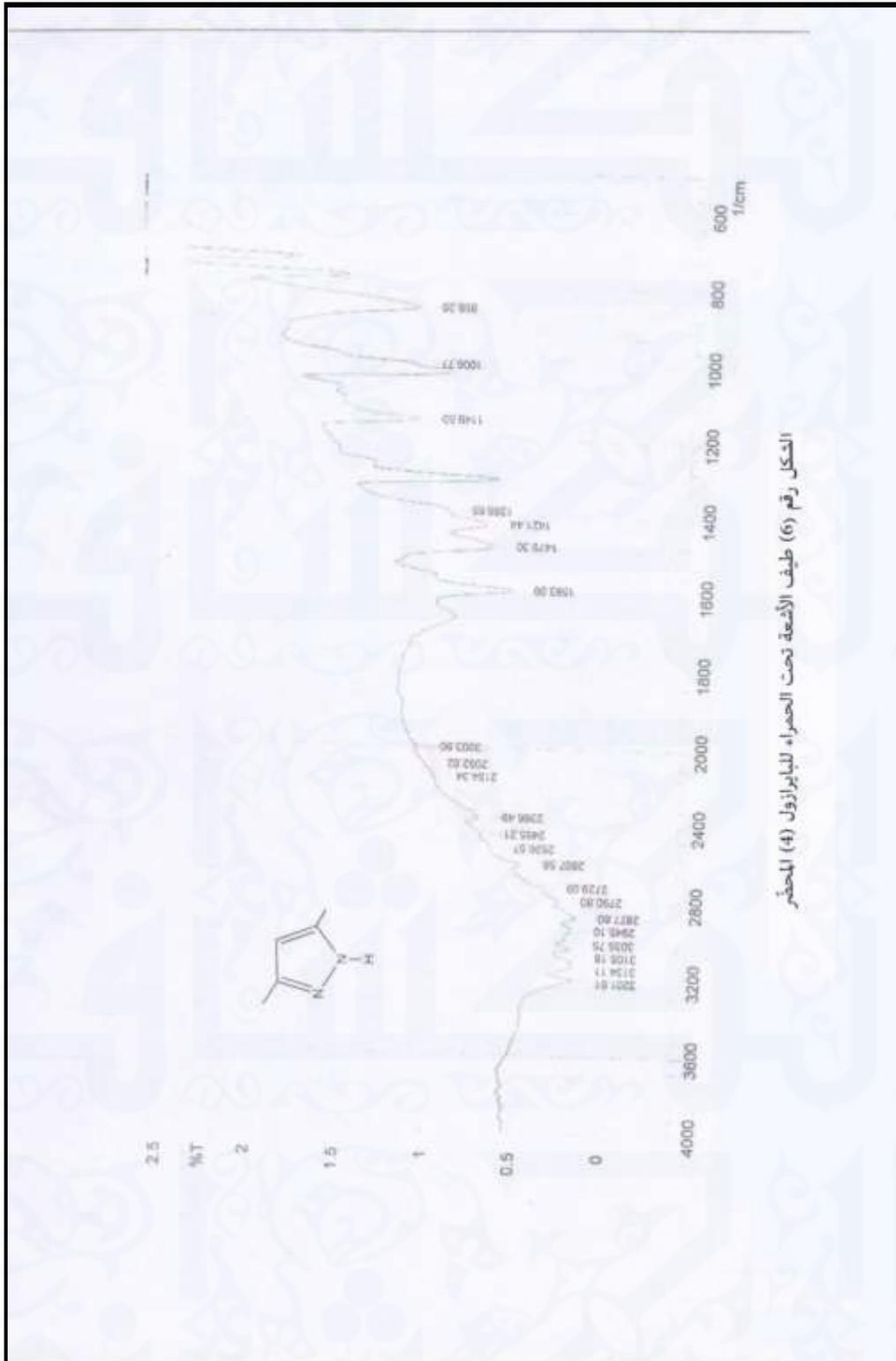
شكل رقم (٢) طيف الأشعة تحت الحمراء لتقاعدة شيف (٢) المحضرة

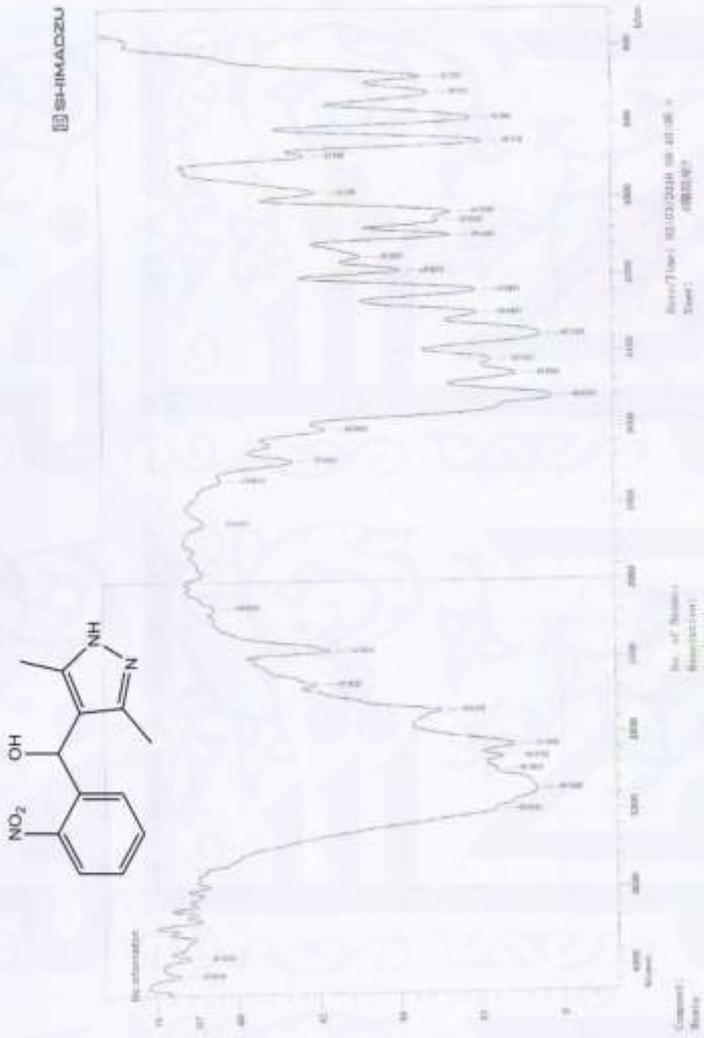






شكل رقم (٥) طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون لقاعدة شف (٣) المحضرة





الشكل رقم (7) طيف الأشعة تحت الحمراء لمشتق البيرازول (5) المحضّر

المصادر

- 1-G.Swarnalath,G. Prasanthi, 1,4-dihydropyridines: A Multifunctional Molecule-A Review. International journal of Chem Tech Research ,vol.3,No.1,pp75-89,2011.
- 2-Edraki,N.Mehdipour, A.R.;Khoshnevis. Drug Discovery Today ,pp,14,1058, 2009.
- 3-B.Sushilkumar,S.Dvanand, Synthesis and anti-inflammatory activity of 1,4-dihydropyridines.Acta pharmaceutica (Zagreb).pp52,281-287,2002.
- 4-S.Gullapall,P.Ramarao.L-type Ca²⁺ channel modulation by dihydropyridines potentiates-k-opioid receptor agonist induced acute analgesia and inhibits development of tolerance in rats. Neuropharmacology,pp,42,4 67-475,2002.
- 5-R.Peri,S.Padmanabhan, S.Singh,S.Rutledge.Permanently Charged Chiral 1,4-Dihydropyridines:Molecular Probes of L-Type Calcium Channels. Journal of Medicinal Chemistry,pp.43,2906-2914,2010.
- 6-A.Saini,S.Kumar,J.S. Sandhu.Hantzsch reactions: Recent advances in Hantzsch 1,4-dihydropyridines. Journal of scientific and Industrial Research.vol.67,pp,95-111,2008.
- 7-X.Zhou,L.Zhang,E.Tseng. New 4-Aryl-1,4-Dihydropyridines and 4-Arylpyridines as p-Glycoprotein Inhibitors Drug Metabolism and Disposition,pp.33,321-328,2005.
- 8-J. Yang,C.Jaing,D.Fang.A clean procedure for the synthesis of 1,4-dihydropyridines via Hantzsch reaction in water. Green Chemistry Letters and Reivews,No3,262-267,2013.
- 9-C.Reddy,M.Raghu. Facile ZrCl₄ promoted four-component coupling one-pot synthesis of polyhydroquinoline derivatives through unsymmetricHantzsch reaction. Indian J Chem B.P,1578-1582,2008.
- 10-K.S.Sastry,L.C.Yao. Molecular iodinecatalyzed one-pot synthesis of 4-substituted 1,4-dihydropyridine derivatives via Hantzschreaction.Tetrahydr on Lett.p,5771-5774, 2005.
- 11-M.Zolfigol,M.Safaiee. synthesis of 1,4-dihydropyridines under solvent-free conditions. Synlett,pp,5.827-829,2004.
- 12-G.Nandi, S.Samai, Singh MS. Biginelli and Hantzsch-type reactions leading to

- highly functionalized dihydropyrimidinone, thiocoumarin, and pyridopyrimidinone frameworks via ring annulation with β -oxodithioesters. *J Org Chem*.pp,75, 7785-7795,2010.
- 13-J-C, Liang, J-L.Yeh, C-S .Wang, S-F.Liou, C-H. Tsai. The new generation dihydropyridine type calcium blockers, bearing 4-phenyl oxypropanolamine, display α -/ β -Adrenoceptor antagonist and long-Acting antihypertensive activities. *Bioorg Med Chem*.pp, 10,719-730,2002.
- 14-E. Rafiee, S. Eavani, S. Rashidzadeh, M .Joshaghani. Silica supported 12-tungstophosphoric acid catalysts for synthesis of 1,4-dihydropyridines under solventfree conditions. *InorgChim Acta*.pp,362,3555-3562, 2009.
- 15-C .Antonyraj, S. Kannan. Hantzsch pyridine synthesis using hydrotalcites or hydrotalcite-like materials as solid base catalysts. *ApplCatal A: Gen*.pp 338:121-129,2008.
- 16-L. Shen, S. Cao, J. Wu, Li H, Zhang,. K₂CO₃-assisted one-pot sequential synthesis of 2-trifluoromethyl-6-difluoromethylpyridine-3,5-dicarboxylates under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett*.pp 51,4866-4869. 2010.
- 17-JH. Lee. Synthesis of Hantsch 1,4-dihydropyridines by fermenting bakers' yeast. *Tetrahedron Lett*.pp 46,7329-7330. 2005.
- 18-J-L.Wang, B-K.Liu, C. Yin, Q. Wu, X-F.Lin. Candida antarctica lipase B-catalyzed the unprecedented threecomponentHantzsch-type reaction of aldehyde with acetamide and 1,3-dicarbonyl compounds in nonaqueous solvent. *Tetrahedron*.pp,67,2689-2692.2011.
- 19-S. Baghbanian, S. Khaksar, S.Vahdat, M.Farhang. One-step, synthesis of Hantzsch esters and polyhydroquinoline derivatives using new organocatalyst *Chin Chem Lett*.pp,21,563-567. 2010.
- 20-K.Pajuste, A.Plotniece, K.Kore, L.Intenberga, B.Cekavicus, D.Kaldre. Use of pyridinium ionic liquids as catalysts for the synthesis of 3,5-bis(dodecyloxycarbonyl)-1,4-dihydropyridine derivative. *Cent Eur J Chem*.pp,9,143-148. 2011.
- 21-B. Reddy, K.Rajesh, V. Vijayakumar. Ionic liquid[tbmim]Cl₂/AlCl₃ under ultrasonic irradiation towards synthesis of 1,4-

- DHP's. Arab J Chem. doi.org/10.1016/j.arabjc.01.027,2011.
- 22-F.Tamaddon, Z.Razmi, A.Jafari. Synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones and 1,4-dihydropyridines using ammonium carbonate in water. Tetrahedron Lett. pp,51,1187-1189,2010.
- 23-G.Palmisano, F.Tibiletti, A.Penoni, F.Colombo, S.Tollari. Ultrasound-enhanced one-pot synthesis of 3-(Het) arylmethyl-4-hydroxycoumarins in water. Ultrason Sonochem, pp18,652-660,2011.
- 24-J.Safari, S.Banitaba, S.Khalili. Cellulose sulfuric acid catalyzed multicomponent reaction for efficient synthesis of 1,4-dihydropyridines via unsymmetrical Hantzsch reaction in aqueous media. J Mol Catal A: Chem.,p335,1-2,2011.
- 25-A.Kumar, S.Sharma. A grinding-induced catalyst- and solvent-free synthesis of highly functionalized 1,4-dihydropyridines via a domino multicomponent reaction. Green Chem.pp,13,2017-2020. 2011.
- 26-S. S. Chobe, G.Mandawad ,O. S.Yemul, S.S.Kinkar and B. S. Dawane. An efficient one-pot synthesis of substituted pyrazolo [3,4 b:4',3'e]pyridine derivatives via the Hantzsch three component condensation using bleaching earth catalyst and their invitro Antimicrobial evaluation. International Journal of ChemTech Research. Vol. 3, No.2, pp 938-943, 2011.
- 27-K. R. Jaisankar, K. Kumaran, S. Raja Mohamed Kamil.Synthesis of Novel Heterocyclic Pyrazole-3-carboxamides using Nitrilimines. International Journal of ChemTech Research Vol.5, No.1, pp 80-84, 2013.
- 28-V.Karthikeyan,R.Joel Karunakaran. Synthesis And Antimicrobial Activity Of Imidazolo-Pyrazole Compounds Using Silver Triflate As Catalyst. Int. J. ChemTech. Res, pp 1490-1496, 2012.
- 29-John, B.T.; David, J.T. Comprehensive Medicinal Chemistry II, Therapeutic Areas II: Cancer, Infectious Diseases, Inflammation and Immunology and Dermatology, Elsevier Science:Vol. 7, 2006.
- 30-O. Prakash, R. Pundeer, P. Ranjan, K.Pannu, Y. Dhingra and K. Aneja. Synthesis and antibacterial activity of 1,3-Diaryl-4-cyanopyrazoles” Ind. J. of Chem.,pp, 48B, 563-568. 2009.
- 31-A. K. Yadav, K. G.Baheti ,P. Rawat. Synthesis, Pharmacological Screening of Ethyl (5-Substitutedacetamido)-3-

- Methylthio-1-Phenyl-1h-Pyrazole-4-Carboxylate As Anti-Inflammatory And Analgesic Agents. International Journal of PharmTech Research. Vol.8, No.5, pp 828-835, 2015.
- 32-A.A.Mohamed, E.D.A. Gamal, R Abuo. and A.H. Alaa, Synthesis of novel pyrazole derivatives and evaluation of their antidepressant and anticonvulsant activities, European J. Med. Chem., pp , 44, 3480-3487, 2009.
- 33-W.H.Robert, The antiarrhythmic and antiinflammatory activity of a series of tricyclic pyrazoles, J. Heterocycl. Chem., pp13, 545-553,2009.
- 34-K Anandarajagopal, J. AnbuJebaSunilson, A. Illavarasu, N. Thangavelpandian and R.Kalirajan, Antiepileptic and antimicrobial activities of novel 1-(unsubstituted/substituted)-3,5-dimethyl-1H-pyrazole derivatives, Int. J. ChemTech. Res, 2(1), 45-49, 2010.
- 35-B. S. Dawane., S.G. Konda., B. M Shaikh., R. B. Bhosale. An improved procedure for synthesis of some new 1,3-diaryl-2-propen-1-ones using PEG-400 as solvent and their microbial activity; Acta Pharm. Vol,59,pp 473-482, 2009.
- 36-E. Nassar., Synthesis, (in vitro) Antitumor and Antimicrobial Activity of some Pyrazoline, Pyridine, and Pyrimidine Derivatives Linked to Indole Moiety. Journal of American science;pp6(8), 2010.
- 37-Kanagarajan et al. In vitro Microbiological evaluation of 1,1'-(5,5'-(1,phenylene)-bis(3-aryl-1H-pyrazole-5,1-(4H,5H)-diyl))diethanones, novel bisacetylatedpyrazoles. Organic and Medicinal chemistry letters, pp1:8, 2011.
- 38-P.Prasanna raja, M S.Riyazulah, and V.Sivakumar. Synthesis and Biological evaluation of some chalcone derivatives; Int..J. Chem. Tech Res,pp,2(4) 2010.
- 39-T. Thakor, J. Savjani. Synthesis and Cell line study of Pyrazole Substituted Coumarin Derivatives, International Journal of PharmTech Research. Vol.6, No.4, pp 1397-1406, 2014.
- 40-N.Aziz and M.R.Saidi, Highly chemo-selective addition of amines to epoxides in water.Organic Letters.vol.7.No.17,pp.3649-3651,2005.
- 41-L.Chao-Jun,Organic reactions in agutousmrda with a focus on carbon-carbon bond formation : A Decade Update,Chemical

- Reviews, vol.105, No.8, pp.30-95-3165, 2005.
- 42-M.A.Fernandez-Rodriguezs, Q.L.Shen and J.F.Hart-wig. A General and Long -Lived catalyst for the palladium-catalyzed coupling of Arylhalides with thio. Journal of the American Chemical Society, vol.128, No.7, pp.2180-2181, 2006.
- 43-R.N.Butler and A.G.Coyne. Water :Natural's Reactions Enforcer - Comparative Effects for Organic Synthesis in-Water and on-Water. Chemical Reviews, vol.110, No.10, pp.6302-6337, 2010.
- 44-Z.L.Shen, K.Kua Kiat Goh, H.-L.Cheong, C.H.A .Wong, Y.-C.Lai, Y.-S.Yang and T.-P.Loh. Synthesis of Water-Tolerant Indium Homo-Enolate in Aqueous Media and Its Application in the Synthesis of 1,4-Dicarbonyl Compounds via Palladium-Catalyzed Coupling with Acid Chloride. Journal of the American Chemical Society. vol.132, No.45, pp.15852-15855, 2010.
- 45-Lindstrom, U.M. Organic Reactions in Water :Principles Strategies and Applications. Blackwell, Oxford, (2007).
- 46-Shapiro.N. and Vigalok.A High Efficient Organic Reactions on Water "on Water", in Water", and Both. Angewandte Chemie, 1250, 2891-2894, (2008).
- 47-G.Evans, T.J.K.Gibbs, R.L.Zenckins, S.L.Coles, M.B.Hursthouse. Kinetics of Iminium Ion Catalysis. Angewandte Chemie International Edition, Vol.47, No.14, pp.2820-2823, 2008.
- 48-D.Zhu, L.Xu, F.Wu and B.Wan. A Mild and Efficient Copper-Catalyzed Coupling of Aryl Iodides and Thiols Using an Oximephosphine Oxide Ligand. Tetrahedron Letters, Vol.47, No.32, pp.5781-5784, 2006.
- 49-L.Rout, T.K.Sen and T. Punniyamurthy. Efficient Cu O- Nanoparticle catalyzed C-S Cross-Coupling of Thiols with Iodobenzene. Angewandte Chemie International Edition, Vol.46, No.29, pp.5583-5586, 2007.
- 50-Li, C.J. and Chan, T.H. Comprehensive Organic in Aqueous Media. Wiley and Sons, New York, (2007).
- 51-Z. S. AL-Garawi, I. Hameed, R. Ttomi , A.Hussein. Synthesis and Characterization of New Amino Acid-Schiff Bases and Studies their Effects on the Activity of ACP, PAP and NPA Enzymes (In Vitro). E-Journal of Chemistry, pp 9,962-969, 2012.

52-S.S.Ali.A SYSTEMATIC STUDY OF THE REACTIONS OF ETHYL ACETOACETATE AND OTHER β -KETO COMPOUNDS WITH AMINO COMPOUNDS.

ph.D.Thesis,University of the Punjab PAKISTAN (1994).

53-B. B.F.

Mirjalili,A.Bamoniri, M.A.Amrollahi, H. Emtiazi.Mg(ClO₄)₂: AN EFFICIENT CATALYST FOR THE SYNTHESIS OF. 1,3,5-TRISUBSTITUTED PYRAZOLES. Digest Journal of Nanomaterials

and Biostructures. Vol. 5, No 4, pp. 897-902, 2010. .

54-S.Amit, S.Waghmare, S. Pandit. DABCO catalyzed rapid one-pot synthesis of 1,4-dihydropyrano [2,3-c] pyrazole derivatives in aqueous media. Journal of Saudi Chemical Society. Pp,21, 286–290 , 2017.

55-M.Sliverstien and X.Webster, "Spectrometric Identification of Organic Compounds"6th ed John-Wiely and Sons,Inc. New Yourk,.108 (1998).