مجلة الدراسات التربوية والعلمية - كلية التربية - الجامعة العراقية
العدد الثاني والعشرون - المجلد الثالث - علوم الكيمياء - أيلول 2023 م
doi.org/10.52866/esj.2023.03.22.01

تحضير حلقات البايرازولين والايزوكسازولين المشتقة من الجالكونات واختبار فعاليتها المضادة للبكتريا

احمد محمد سليمان* ، مها صالح حسين**
جامعة سامراء / كلية التربية - قسم الكيمياء
ahmed.m.sulaiman@gmail.com* , maha.s56@uosamarra.edu.iq**

مستخلص

يتضمن البحث تحضير عدد من مركبات الجالكونات As (1-4) ابتدائا من (2 - بيوتيل- 4 -كلورو - 5 - فورمل ايميدازول) مع (الأسيتوفينون، بارا- أمينو اسيتوفينون، ميتا- نيترو اسيتوفينون، بارا- برومو اسيتوفينون) تباعا ، بوجود هيدروكسيد الصوديوم ومن ثم حضرت حلقات البايرازولين المقابلة As (5-8) من تفاعل كل من الجالكونات As (2-3) مع الهيدرازين والفنيل هيدرازين على التوالي، ومن ثم حضرت حلقات الايزوكسازولين As (9-10) من تفاعل كل من الجالكونات As (2-3) مع هيدروكلوريد هيدروكسي الأمين بوجود NaOH 10٪. تم التحقق من الصيغ التركيبية للمركبات المحضرة طيفيا، باستخدام مطيافية الأشعة تحت الحمراء والرنين النووي المغناطيسي للبروتون والكاربون.

تم تقييم الفعالية البكتيرية لبعض المركبات المحضرة ضد المكورات العنقودية الذهبية *Staphylococcus aureus* والكلبسيلة الرئوية *Klebsiella.pneumoniae* وقد أظهرت فعالية تثبيطية متقاربة بالتراكيز mg /µl (3،5،10) هذا ما يجعلها مضادات بكتيرية جيدة.

الكلمات الدالة: 2 -بيوتيل- 5-كلورو - 4- فورمل ايميدازول، المكورات العنقودية الذهبية، الكلبسيلة الرئوية.

Preparation of pyrazoline and isoxazoline rings derived from chalcones and testing their antibacterial activity

Ahmed Mohammed Sulaiman , Maha Saleh Hussein
ahmed.m.sulaiman97@gmail.com maha.s56@uosamarra.edu.iq

Abstract

The research included the preparation of a number of chalcones As (1-4) starting from (2-butyl-5-chloro-4-formyl imidazole) with (acetophenone, para-amino-acetophenone, meta-nitro acetophenone, para bromo acetophenone) in the presence of hydroxide Sodium and then the corresponding pyrazoline rings As (8-5) were prepared from the reaction of each of the chalcones As (2-3) with hydrazine and phenyl hydrazine, respectively, and then the isoxazoline rings As (9-10) were prepared from the reaction of each of the chalcones As(2-3) With hydroxylamine hydrochloride in the presence of 10% NaOH. The structural formulas of the prepared compounds were verified spectrophotometrically, using infrared spectroscopy and proton and carbon nuclear magnetic resonance. The antibacterial activity of some prepared compounds against Staphylococcus aureus and Klebsiella pneumoniae was evaluated, and they showed close inhibitory activity at concentrations of (3,5,10) mg/µl, which makes them good antibacterial.

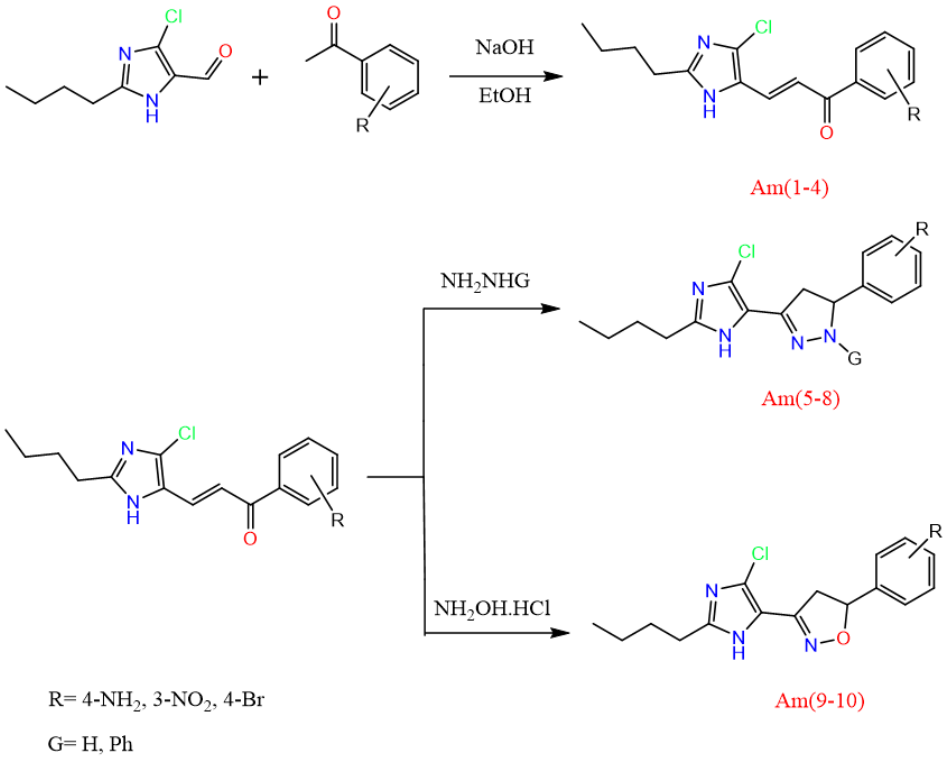
المقدمة

تمثل الجالكونات مركبات الكاربونيل الفا-بيتا غير المشبعة الكيتونية[1] وتعد ذات أهمية كبيرة [2] حيث تأتي أهميتها كمادة أولية رئيسية في العديد من التفاعلات لإعطاء نواتج مهمة على الصعيد الطبي والصناعي[3]. وهي مركبات بلورية صفراء تذوب في المذيبات العضوية[4]، ولكن لا تذوب في الماء وقد أظهرت هذه المركبات فعالية بيولوجية متنوعة[5] إذ إنها تعد مضادات للالتهابات والملاريا[6] واستخدمت عقارا مسكنا للآلام[7] وخافضا للحرارة[8] ومضاد للسكري[9] واستخدمت كعلاج لتصلب الشرايين[10] والأورام السرطانية[11] وكمضادات للفطريات[12] والبكتريا[13] والمايكروبات[14] وعوامل مضادة للأكسدة[15]. وعند مفاعلتها مع الهيدرازينات تعطي مركبات البايرازولينات[16] وعند تفاعلها مع هيدروكلوريد هيدروكسيل امين بوجود هيدروكسيد الصوديوم تعطي الايزوكسازولين[17].

يعرف البايرازولين بانه عبارة عن مركب حلقي غير متجانس يتكون من حلقة خماسية غير مشبعة والتي تحتوي على ثلاث ذرات كاربون وذرتين نيتروجين[18]. ويعد وجود هذا الهيكل مهمًا جدًا في العقاقير الكيميائية الدوائية لأن بنية حلقة البايرازول لها جزء نشط يمكن أن يوفر العديد من الأنشطة البيولوجية المختلفة[19].

أما حلقة الايزوكسازولين هي حلقه خماسية غير متجانسة تحتوي على على ثلاث ذرات كاربون وذرة أوكسجين وذرة نيتروجين[20] ولها فعالية بايلوجية واسعة[21].

استنادا لأهمية هذه المركبات وتواصلا لتحضير الجديد من الحلقات غير المتجانسة الخماسية الحاوية على حلقة البايرازولين [22،23] والايزوكسازولين هدف البحث لتحضير عدد منها وكما في المخطط 1 :



المخطط 1: سير التفاعلات لتحضير مركبات الجالكونات والبايرازولين والايزوكسازولين **As** (1-10)

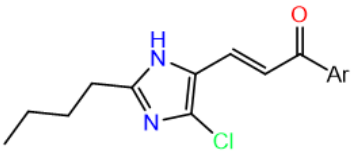
الجزء العملي

الأجهزة المستخدمة

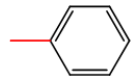
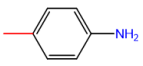
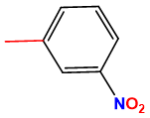
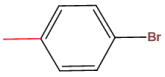
سجلت أطياف الأشعة تحت الحمراء باستعمال جهاز من نوع Fourier Transform Infrared spectrophotometer (FTIR-8400S) وباستخدام اقراص بروميد البوتاسيوم KBr . وتم قياس أطياف الرنين النووي المغناطيسي (^1H، ^{13}C-NMR) باستخدام مذيب DMSO-d6 وباستخدام جهاز Bruker Unity Spectrometer 400 MHZ. وتم قياس درجات الانصهار بالطريقة الاعتيادية باستخدام جهاز Drawell Scientific Instrument .

تحضير الجالكونات As (1-4)

مزج 0.006 مول من 2-بيوتيل-4-كلورو-5-فورمل ايميدازول مع 0.006 مول من معوضات الأسيتوفينون في 20 مل من الإيثانول كمذيب بوجود NaOH 20٪ في بيكر سعته 100 مل مزود بمحرك مغناطيسي، حرك المزيج لمدة 16 ساعة، لوحظ تكون راسب، رشح الناتج وتم تجفيفه وإعادة بلورته بالإيثانول. والجدول 1 يوضح الصفات الفيزيائية ونسب المنتوج للمركبات As (1-4).

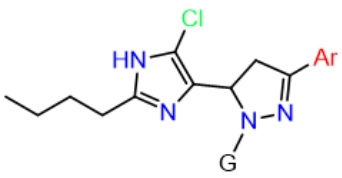


جدول (1) الصفات الفيزيائية ونسب المنتوج للمركبات As (1-4)

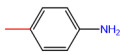
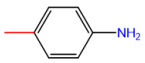
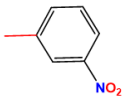
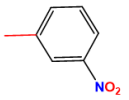
Comp no	Ar-	M.wt (g/mol)	Molecular formula	m.p °C	Color	Yield
As1		289	$C_{17}H_{19}ClN_2O$	80-77	orang	66%
As2		304	$C_{16}H_{18}ClN_3O$	6668-	yellow	74%
As3		334	$C_{16}H_{16}ClN_3O_3$	5458-	brown	62%
As4		368	$C_{16}H_{16}BrClN_2O$	6265-	light yellow	53%

تحضير البايرازولينات As (5-8)

تم مزج 0.0008 مول من الجالكونات (2-3) As في 10 مل من الإيثانول في دورق دائري سعته 50 مل مزود بمحرك مغناطيسي وأضيف له 0.0008 مول من الهيدازين، والفينيل هيدرازين وصعد المزيج لمدة 5 ساعات. بعدها برد وتم ترشيح الراسب وتمت إعادة بلورته بالإيثانول ثم قيست درجة الانصهار. الجدول 2 يوضح الصفات الفيزيائية ونسب المنتوج للمركبات As (5-8) .

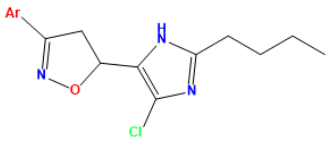


جدول (2) الصفات الفيزيائية ونسب المنتوج للمركبات As (8-5)

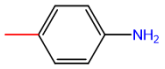
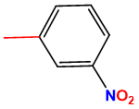
Comp no.	Ar	G	M.wt g /) (mol	Molecular formula	m.p °C	Color	Yield
As5		H-	318	$C_{16}H_{20}ClN_5$	-	yellow	81٪
As 6			394	$C_{22}H_{24}ClN_5$	78-75	red	78٪
As 7		H	347	$C_{16}H_{18}ClN_5O_2$	-	yellow	85٪
As 8			423	$C_{22}H_{22}ClN_5O_2$	-	red	80٪

تحضير الايزوكسازولينات As (9 - 10)

في دورق دائري سعته 50 مل ذوب 0.0006 مول من الجالكونات (2 - 3) Am في 10 مل من الإيثانول وأضيف له 0.0006 مول من هيدروكسيل أمين هيدروكلوريد وأضيف له 5 مل من محلول NaOH (10٪) وصعد المزيج لمدة 6 ساعات. ثم يبرد الناتج ويرشح الراسب المتكون ويغسل بالماء الى ان يتعادل ويجفف ويتم إعادة بلورته بالإيثانول. الخواص الفيزيائية للمركبات As (9 - 10) موضحة كما في جدول (3).



جدول (3) الصفات الفيزيائية ونسب المنتوج للمركبات As (10-9)

Comp no	Ar	M.wt (g /mol)	Molecular formula	m.p °C	Color	Yield ٪
As9		317	$C_{16}H_{17}ClN_4O$	171174-	Orang	86٪
As10		347	$C_{16}H_{15}ClN_4O_3$	183185-	Orang	79٪

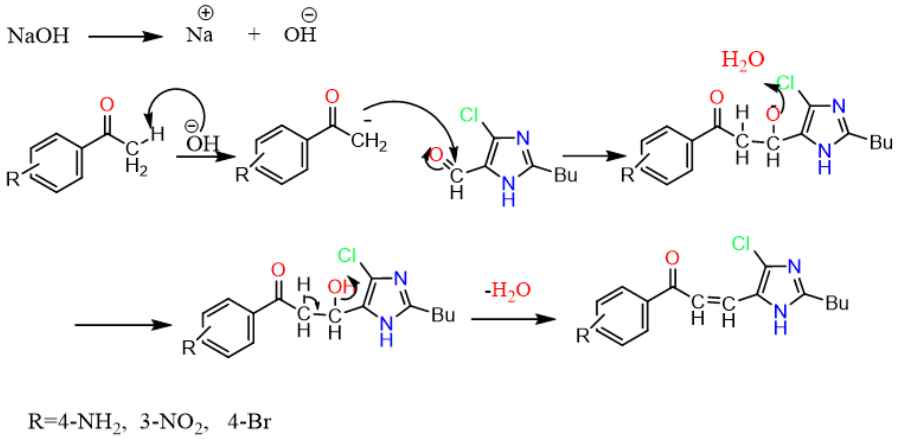
اختبار حساسية البكتريا للمركبات المحضرة

تم اختبار الفعالية البيولوجية لبعض المركبات المحضرة بطريقة الانتشار في الحفر agar-well diffusion method على نوعين من البكتريا *Staphylococcus aureus* و *Klebsiella pneumoniae* إذ تم وضع 1.5 ml من العزلات البكتيرية المستخدمة في الوسط الزرعي في دورق مخروطي يحتوي 250 ml من الوسط الزرعي عند درجة حرارة 40 °C مع التحريك المستمر وذلك لضمان التلويث بشكل كامل وصب في أطباق بترية بحدود 18ml لكل طبق، وتم تركة ليتصلب

عند درجة حرارة الغرفة وعلى وفق دستور الادوية الأمريكي USP 35 تم عمل حفر في الأطباق بطريقة Cylinder metric method بواسطة الثاقب الفليني Cork borer إذ تم وضع 80µl من المركبات المحضرة وبثلاث تراكيز مختلفة وهي 3 ، 5 (10 mg / µl) كذلك بعد ذلك تم وضع الأطباق في الحاضنة عند درجة حرارة 37 °C ولمدة 24 ساعة وتم قياس قطر مناطق التثبيط في الأطباق حيث ان الزيادة في التثبيط يعني الزيادة في الفعالية الحيوية للمركبات التي تم تحضيرها.

النتائج والمناقشة

حضرت عدد من المركبات الحلقية غير المتجانسة الخماسية (البايرازولينات، الايزوكسازولينات) من الجالكونات الحاوية على حلق الايميدازول حيث تم تحضير الجالكونات As (4 – 1) من تفاعل مولات مكافئة من معوضات الاسيتوفينون مع 2-بيوتيل-4-كلورو- 5 - فورمل ايميدازول متبعا ميكانيكية تكوين أيون الكاربانيون نتيجة لسحب ذرة الهيدروجين الحامضية من مجموعة المثيل في الاسيتوفينون بواسطة القاعدة ثم حدوث هجوم نيوكليوفيلي للكاربانيون على مجموعة C=O للالديهايد وكما في المخطط 2:

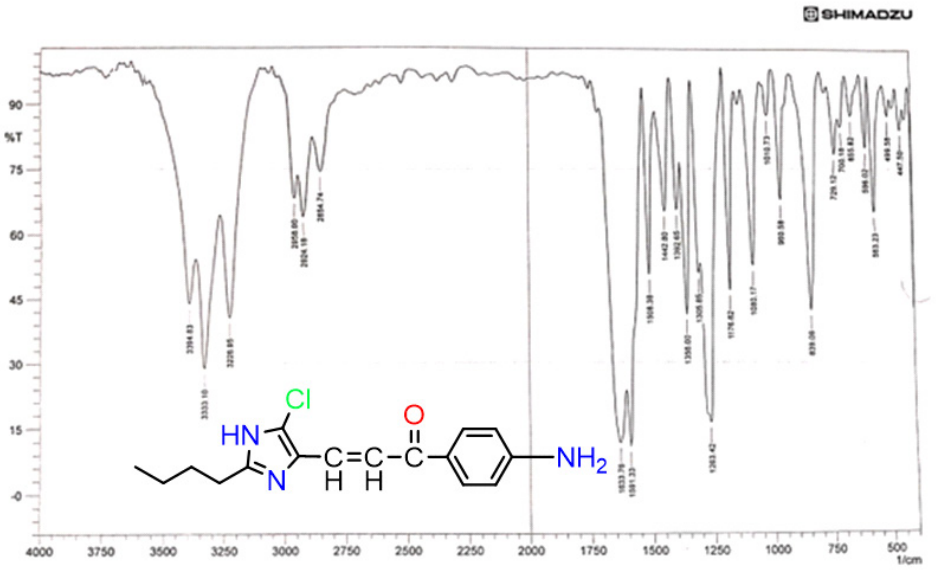


مخطط 2-: ميكانيكية تحضير الجالكونات As (4-1)

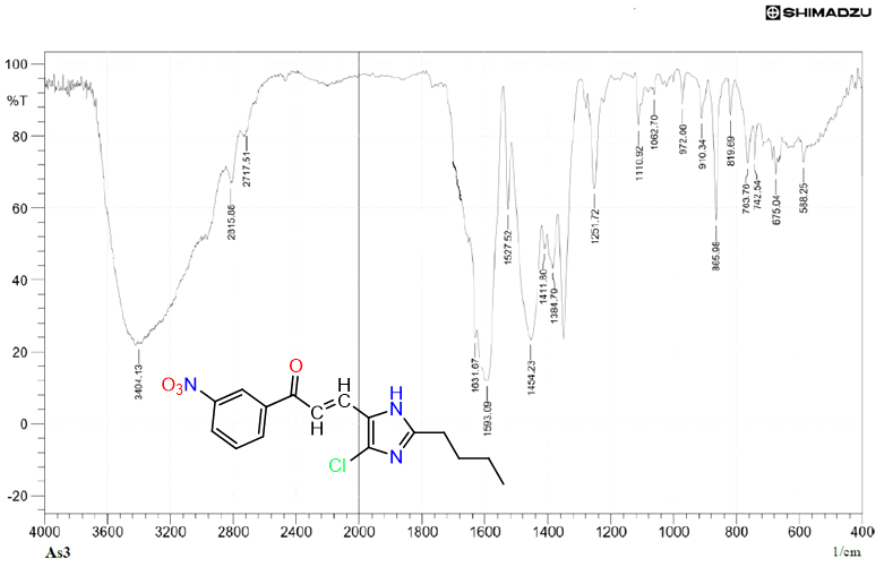
تم التأكد من صحة المركبات As (4-1) من خلال قيم ترددات الـ (IR) حيث أظهرت حزمة تتراوح من (1628-1550) سم$^{-1}$ تعود لمط C=C وحزمة من (1673-1630) سم$^{-1}$ تعود لمط C=O وحزمتين (2971-2923) سم$^{-1}$ و(3070-3030) سم$^{-1}$ تعود لمط C-H الاليفاتية والأروماتية على التوالي. والجدول 4- يوضح قيم امتصاص الأشعة تحت الحمراء لمركبات الجالكونات المحضرة (4-1).

جدول (4) قيم امتصاص طيف الاشعة تحت الحمراء للمركبات As (4-1)

Comp. No	N-H imidazole	=C-H Olefin	C-H Aliph	C=C C=N	C=O
As1	3330	3065	2989	1590 1650	1634
As2	3339	3228	2958	1591 1633	1630
As3	3455	3159	2962	1558 1658	1689
As4	3288	3117	2958	1552 1604	1639

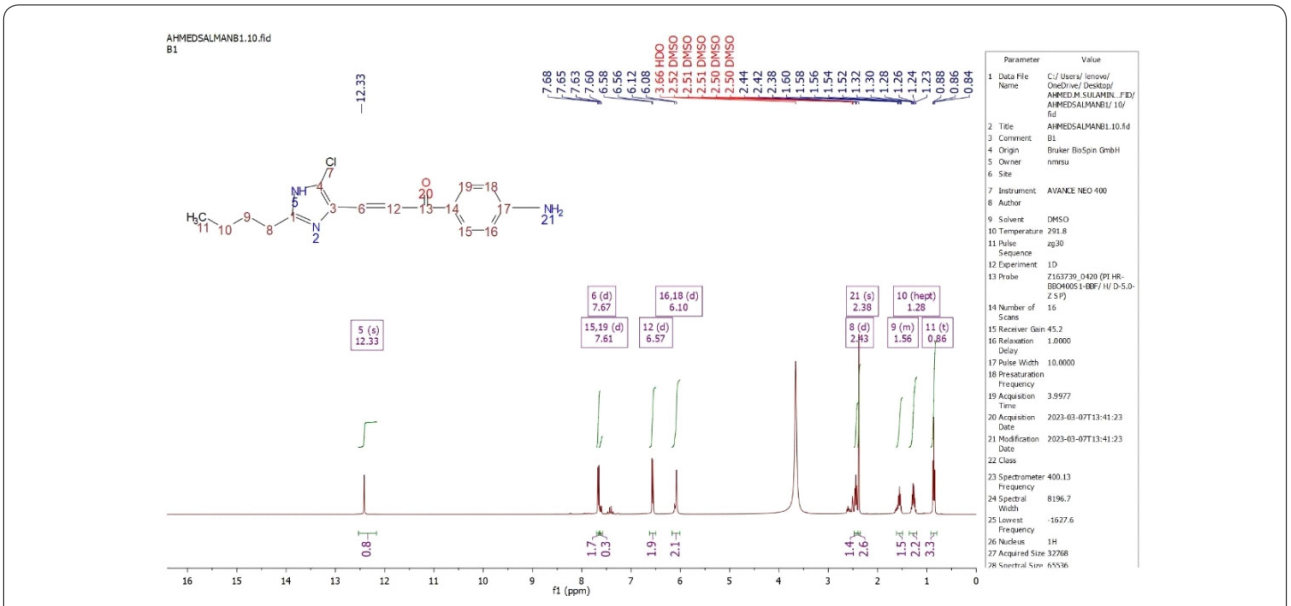


الشكل 1-: طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب As2



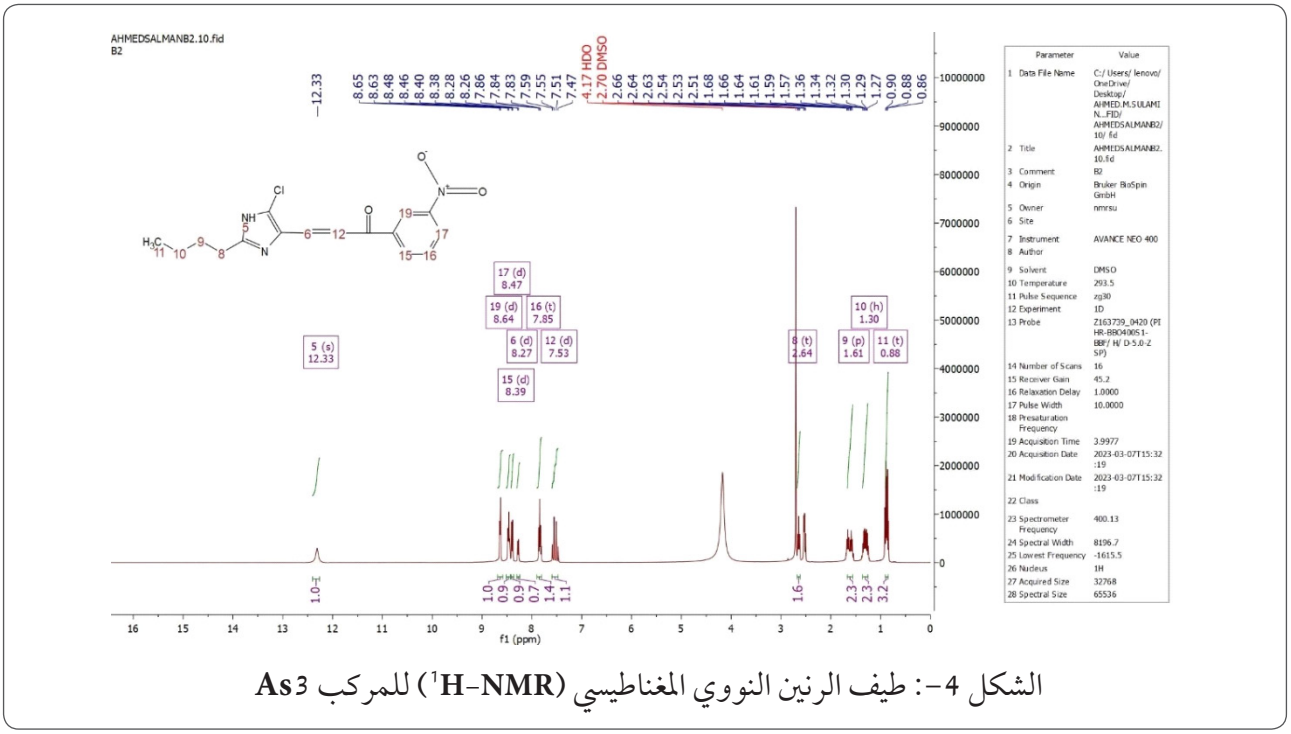
الشكل 2-: طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب As3

شخص المركب As2 باستخدام طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون حيث ظهرت إشارة للبروتون (21) أحادية عند 2.38 ppm العائدة لبروتونات مجموعة NH_2 وظهرت إشارة للبروتون (16،18) ثنائية عند 6.10 ppm العائدة لبروتونات حلقة الفينيل وإشارة لبروتون (12) ثنائية عند 6.57 ppm العائدة لبروتون الأصرة المزدوجة وإشارة لبروتون (15،19) ثنائية عند 7.61 ppm العائدة لبروتونات حلقة الفينيل وإشارة لبروتون (6) ثنائية عند 7.67 ppm وإشارة لبروتون (5) أحادية عند 12.33 ppm العائد الى N-H الايميدازول، كما ظهرت إشارة بروتونات المذيب DMSO عند 2.50 ppm وظهرت إشارة HDO عند 3.66 ppm.



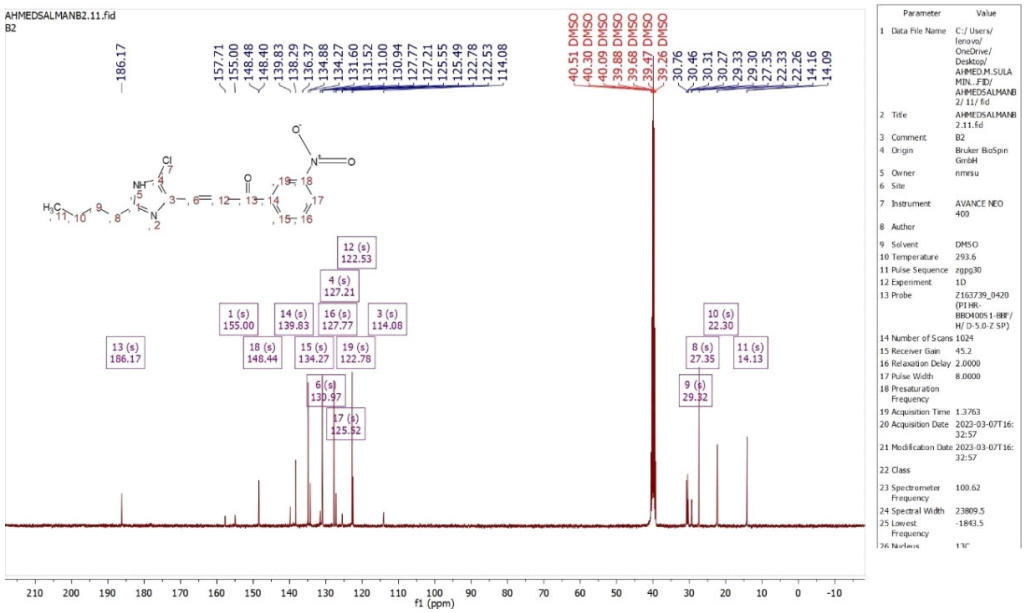
الشكل 3-: طيف الرنين النووي المغناطيسي (^{1}H-NMR) للمركب As2

وتم تشخيص المركب As3 باستخدام طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون فقد اظهر إشارة للبروتون (12) ثنائية عند 7.53 ppm العائدة لبروتون الأصرة المزدوجة وإشارة للبروتون (16) ثلاثية عند 7.85 ppm العائدة لبروتون حلقة الفنيل وإشارة للبروتون (6) ثنائية عند 8.27 ppm العائدة لبروتون الأصرة المزدوجة وإشارة للبروتون (15) ثنائية عند 8.39 ppm وإشارة للبروتون (17) ثنائية عند 8.47 ppm وإشارة للبروتون (19) أحادية عند 8.64 ppm وإشارة للبروتون (5) أحادية عند 12.33 ppm العائد لبروتون N-H الايميدازول. والشكل (4) يوضح طيف ^{1}H-NMR لمركب As3.



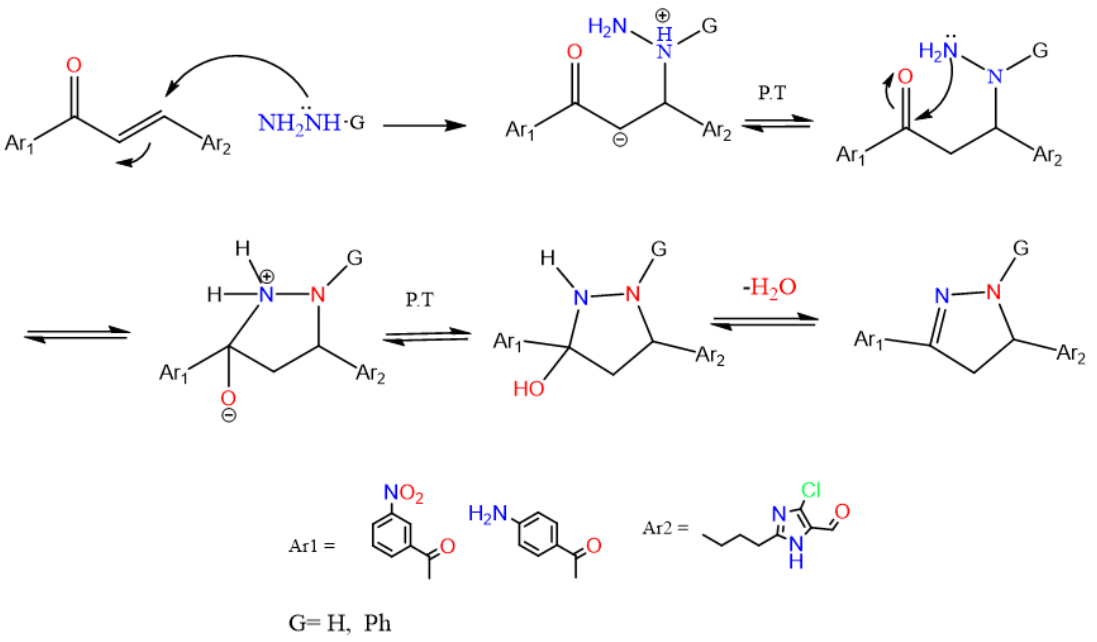
الشكل 4-: طيف الرنين النووي المغناطيسي (^{1}H-NMR) للمركب As3

واظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي ^{13}C-NMR ستة عشر إشارة للمركب As3 باستخدام مذيب DMSO-d6 إذ ظهرت إشارة لكاربون (12) عند 122.53 ppm ، وإشارة لكاربون (19) عند 122.78 ppm ، وإشارة لكاربون (17) عند 125.52 ppm العائدة لحلقة الفينيل، وإشارة لكاربون (8) عند 127.52 ppm العائدة الى ذرة كاربون C-Cl ، وإشارة لكاربون (16) عند 127.77 ppm العائدة لحلقة الفينيل وإشارة لكاربون (6) عند 130.97 ppm العائدة الى الأصرة المزدوجة، وإشارة لكاربون (15) عند 134.27 ppm العائدة لحلقة الفينيل ، وإشارة لكاربون (14) عند 139.84 ppm العائدة لذرة كاربون حلقة الفينيل =C-C=O ، وإشارة لكاربون (18) عند 148.44 ppm العائدة لحلقة الفينيل =C-NO2 ، وإشارة لكاربون (1) عند 150.00 ppm العائدة لذرة كاربون حلقة الايميدازول ، وإشارة لكاربون (13) عند 186.17 ppm العائدة لذرة كاربون مجموعة الكاربونيل C=O.(126) والشكل (5) يبين طيف C-NMR13 للمركب As3 .



الشكل 5-: طيف الرنين النووي المغناطيسي (**^{13}C-NMR**) للمركب **As3**

تم تحضير حلقات البايرازولينات من تفاعل الجالكونات (As (3-2 مع الهيدرازين والفينيل هيدرازين بالتصعيد ولمدة 6 ساعات وباستخدام الإيثانول كمذيب والميكانيكية المتوقعة للتفاعل تتبع الهجوم النيوكليوفيلي للمزدوج الالكتروني للنتروجين غير المشتركة للهيدرازين أو معوضاته علي ذرة كاربون بيتا حسب إضافة مايكل (1-4) ومن بعدها يحصل الغلق الحلقي من خلال هجوم المزدوج الأخر لذرة النتروجين الأخر للهيدرازين علي الكاربونيل حسب إضافة (2،1) وأخيراً فقدان جزيئة ماء لتنتج حلقة البايرازولين والمخطط - 3 يوضح الميكانيكية العامة المقترحة لتحضير حلقات البايرازولينات للمركبات As (8-5).

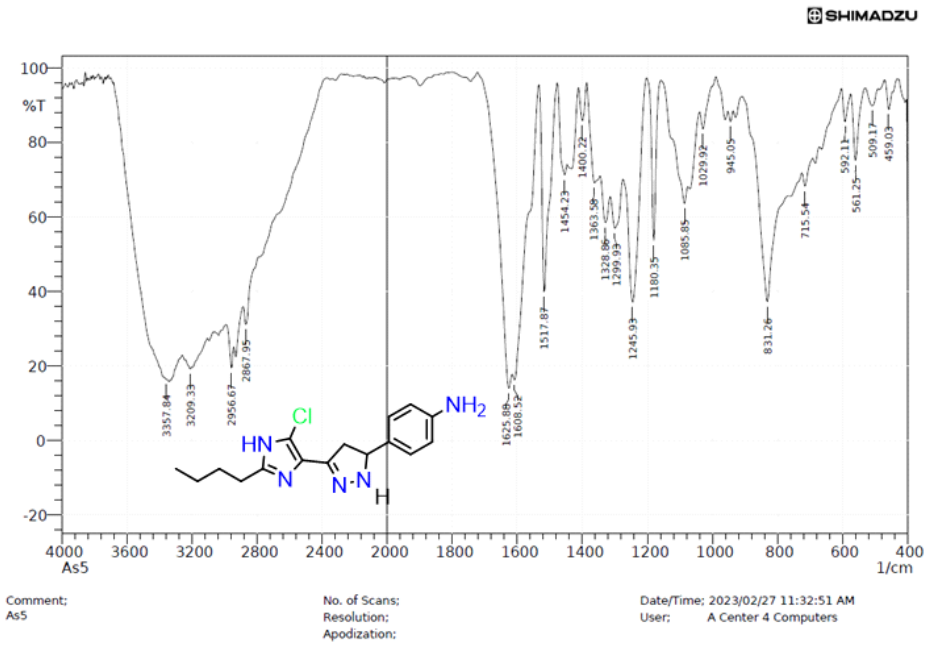


مخطط 3-: ميكانيكية تحضير البايرازولين **As** (8-5)

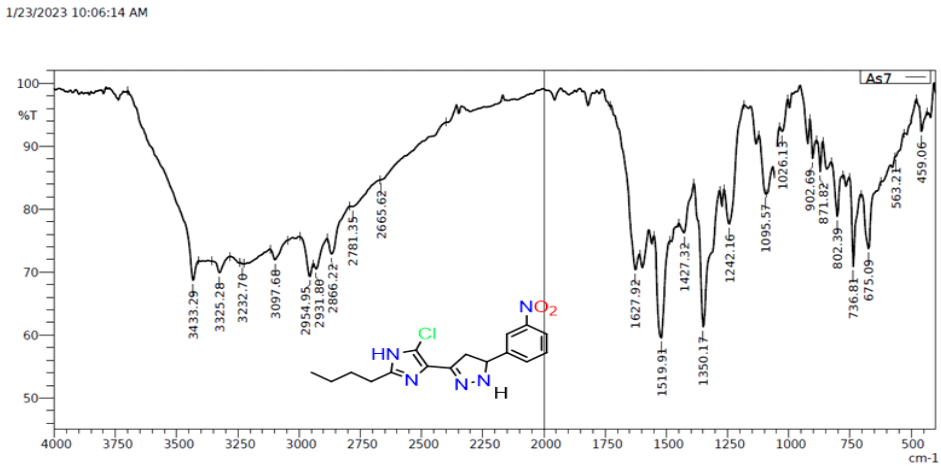
شخصت المركبات بطيف FTIR أوضح الطيف اختفاء حزم مجموعة الكاربونيل وظهور حزم مط الأصرة (N-H) و (C=N) لحلقة البايرازولين دليل حدوث وتكون الناتج. كما في الجدول- 5 .

جدول (5) قيم امتصاص طيف الاشعة تحت الحمراء للمركبات **As** (8-5)

Comp. No	IR (KBr) cm^{-1}		
	v (NH) pyrazoline	v(C-H) Aroma& Aliph	v(C=N) v(C=C)
As5	3209	3025 2956	1625 1600
As6	–	3051 2972	1600 1575
As7	3232	3097 2954	1627 1596
As8	–	3086 2958	1629 1597

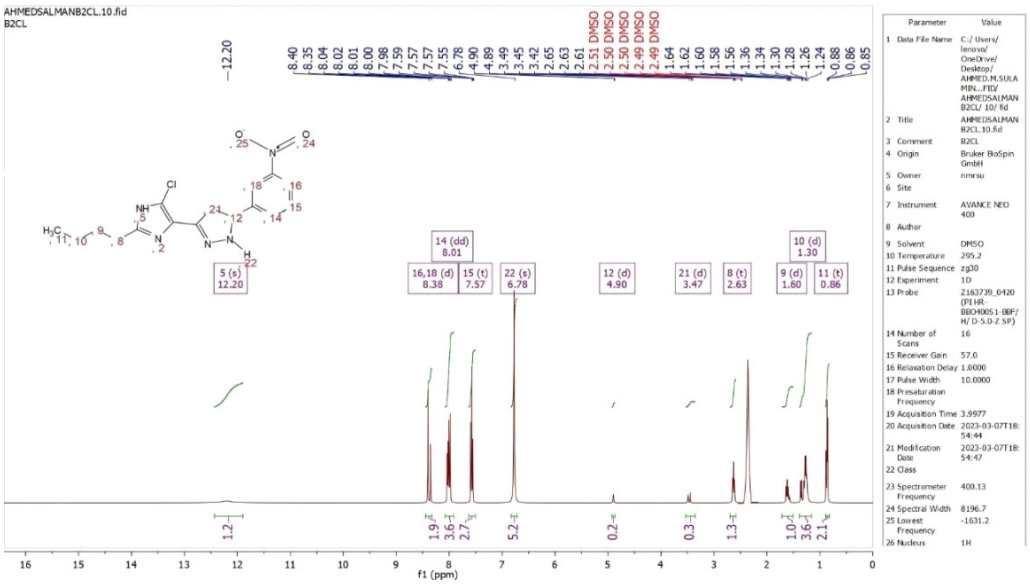


الشكل 6-: طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب **As5**



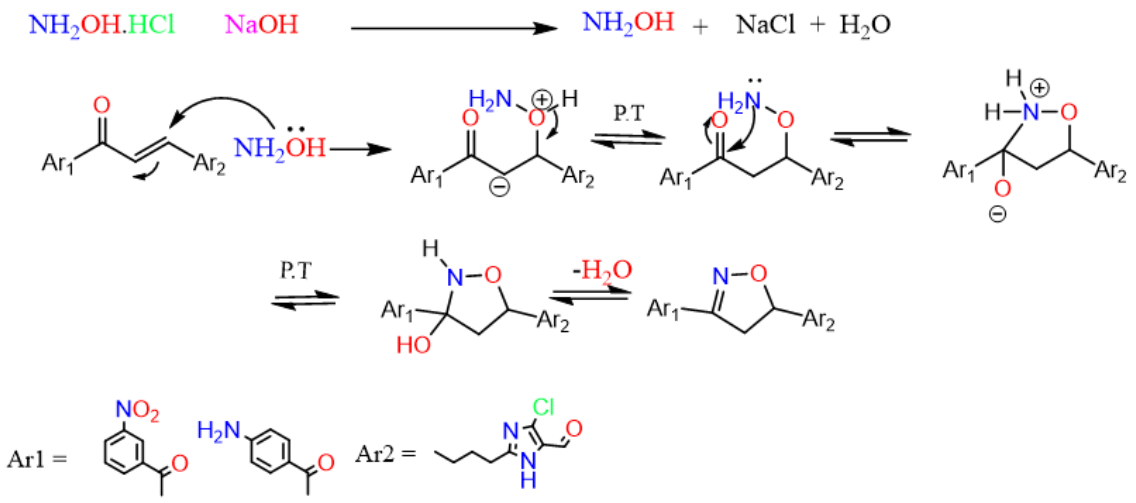
الشكل 7-: طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب **As7**

واظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون لمركب As7 إشارة لبروتون (21) ثلاثية عند 3.45 ppm العائدة لبروتون حلقة البايرازولين، وإشارة للبروتون (12) ثنائية عند 4.90 ppm العائدة لبروتون حلقة البايرازولين، وإشارة للبروتون (22) احادية عند 6.78 ppm العائدة لبروتون N-H حلقة البايرازولين، وإشارة للبروتون (15) ثلاثية عند 7.57 ppm وإشارة للبروتون (14) ثنائية عند 8.01 ppm وإشارة للبروتون (16، 18) ثنائية عند 8.38 ppm وإشارة لبروتون (5) أحادية عند 12.20 ppm العائد لبروتون N-H . والشكل (8) يوضح طيف ^{1}H-NMR لمركب As7.



الشكل 8-: طيف الرنين النووي المغناطيسي (^{1}H-NMR) للمركب As7

تم تحضير حلقات الايزوكسازولين من تفاعل مولات متكافئة من الجالكونيين As (2-3) مع هيدروكلوريد هيدروكسي الأمين بوجود قاعدة NaOH وباستخدام الإيثانول كمذيب وصعد الخليط لمدة 6 ساعات والميكانيكية المتوقعة للتفاعل تتبع الهجوم النيكلوفيلي للمزدوج الإلكتروني للأوكسجين غير المشترك للهيدروكسي امين على ذرة كاربون بيتا حسب إضافة مايكل (1-4) ومن بعدها يحصل الغلق الحلقي من خلال هجوم المزدوج الأخر لذرة النتروجين للهيدروكسي امين على الكاربونيل حسب إضافة (1-2) وفي الخطورة الأخيرة فقدان جزيئة ماء لتنتج حلقة الايزوكسازولين والمخطط - 4 يوضح الميكانيكية المقترحة لتحضير حلقات الايزوكسازولين للمركبات As (9-10).

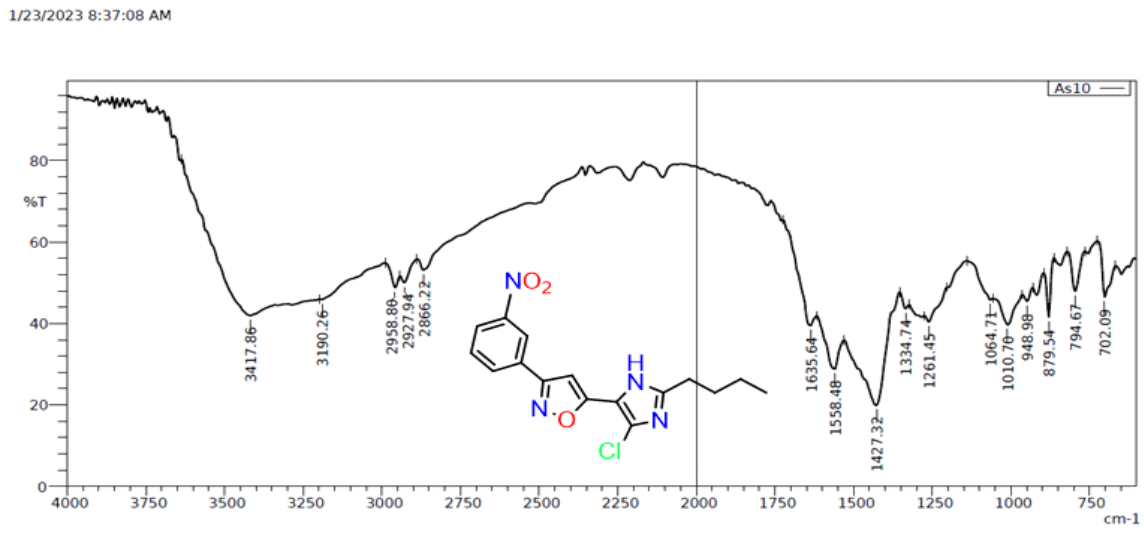


مخطط 4-: ميكانيكية تحضير الايزوكسازولين As (9-10)

شخصت المركبات بطيف FTIR أوضح الطيف اختفاء حزم مجموعة الكاربونيل وظهور حزم مط الأصرة (N-O) و (C=N) لحلقة الايزوكسازولين دليل حدوث وتكون الناتج.

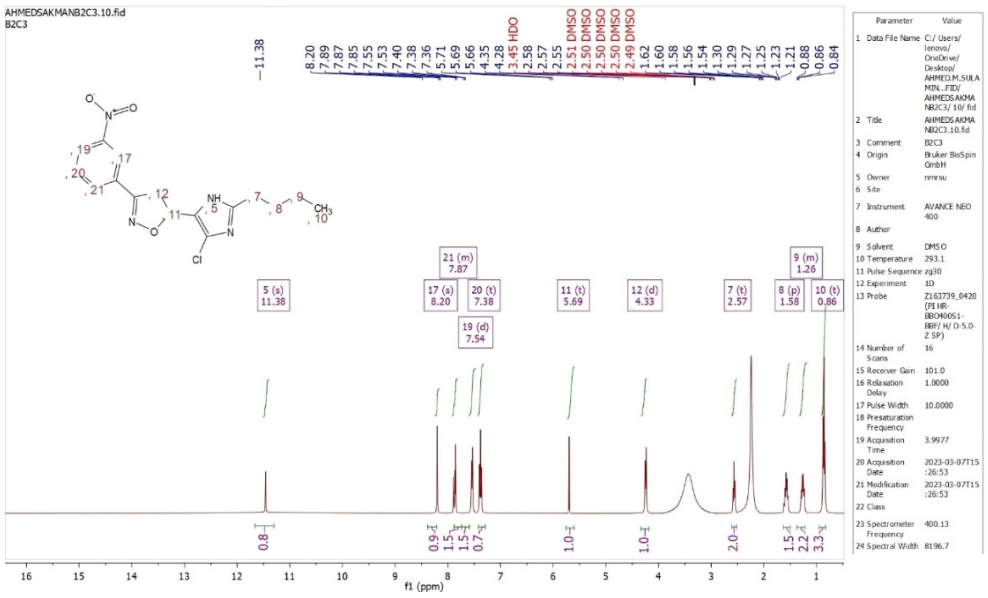
جدول (6) قيم امتصاص طيف الاشعة تحت الحمراء للمركبات **As** (9-10)

Comp.No	IR (KBr) cm^{-1}			
	v (N-H)	v(C-H) Aroma& Aliph	v(C=N) v(C=C)	v(N-O)
As9	3417	3190 2958	1635 1558	789
As10	3367	3089 2963	1628 1563	792



الشكل 9-: طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب As10

واظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون لمركب As10 إشارة لبروتون (12) ثنائية عند ppm 4.33 العائدة لبروتون حلقة الايزوكسازولين، وإشارة لبروتون (11) احادية عند 5.69 ppm العائدة لبروتون C-H حلقة الايزوكسازولين، وإشارة لبروتون (20) ثلاثية عند 7.38 ppm وإشارة لبروتون (19) ثنائية عند 7.54 ppm وإشارة لبروتون (21) ثنائية عند 7.87 ppm وإشارة لبروتون (17) أحادية عند 8.20 ppm العائدة الى بروتونات حلقة الفينيل. وإشارة أحادية لبروتون (5) عند 13.9 ppm العائد لبروتون N-H حلقة الايميدازول.



الشكل 10–: طيف الرنين النووي المغناطيسي (^{1}H-NMR) للمركب As10

تقييم الفعالية الحيوية للمركبات المحضرة

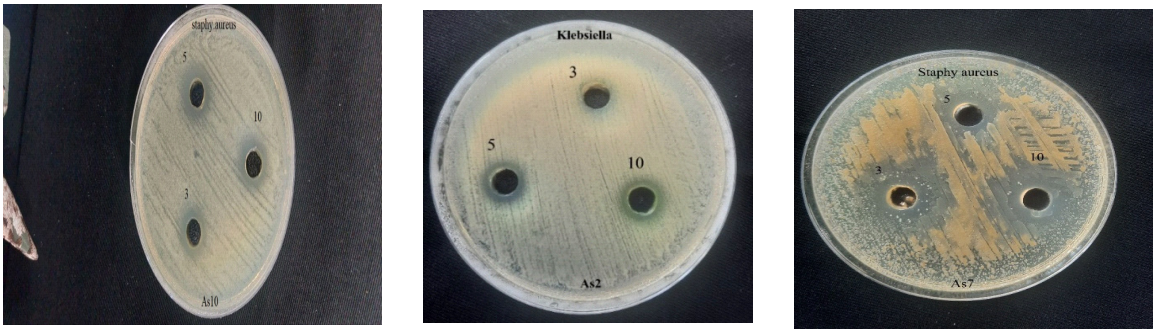
تم تقييم الفعالية البايولوجية لبعض المركبات المحضرة على نوعين من البكتيريا الموجبة والسالبة لصبغة كرام وهي المكورات العنقودية الذهبية *Staphylococcus aureus* والكلبسيلة الرئوية *Klebsiella.pneumoniae* وقد تم اختيار هذه البكتيريا لأهميتها الطبية إذ تسبب الكثير من الأمراض، حيث أظهرت هذه المركبات فعالية مضادة للبكتريا جيدة بالتراكيز الثلاثة حيث كانت قوة التثبيط متقاربة ضد هذه الأنواع من البكتريا وهذا ما يجعلها مضادات بكتيرية واعدة ،الجدول – 7 يبين الفعالية البايولوجية المضادة للبكتيريا للمركبات المحضرة في نمو البكتيريا الموجبة *staphylococcus aureus* والجدول– 8 يبين قيم الفعالية التثبيطية لبعض المركبات المحضرة المضادة للبكتيريا السالبة *Klebsiella.pneumoniae* والشكل 11 يوضح صور الاطباق التثبيطية للبكتريا :

الجدول (7) الفعالية البيولوجية المضادة للبكتيريا للمركبات المحضرة
في نمو البكتيريا الموجبة *Staphylococcus aureus*

Comp.No	3 mg / µl	5 mg / µl	10 mg / µl
As2	10	11	12
As7	13	14	16
As10	13	14	15

الجدول (7) الفعالية البيولوجية المضادة للبكتيريا للمركبات المحضرة
في نمو البكتيريا السالبة *Klebsiella pneumoniae*

Comp.No	3 mg /µl	5 mg /µl	10 mg /µl
As2	12	13	14
As7	12	13	14
As10	11	12	13



الشكل 11- صور الأطباق ضد البكتريا لبعض المركبات المحضرة

الاستنتاجات

من خلال النتائج التي تم الحصول عليها تم تحضير سلسلة من الجالكونات بنسبة منتوج جيدة وتحضير عدد من حلقات البايرازولينات والايزوكسازولين المقابلة وقد أعطت تثبيط جيد ضد البكتريا قيد الدراسة مما يجعلها مضادات بكتيرية واعدة.

المصادر

1. Rudrapal M, Khan J, Dukhyil AA Bin, Alarousy RMII, Attah EI, Sharma T, et al. Chalcone scaffolds, bioprecursors of flavonoids: Chemistry, bioactivities, and pharmacokinetics. Molecules. 2021;26(23):7177.
2. Zhuang C, Zhang W, Sheng C, Zhang W, Xing C, Miao Z. Chalcone: a privileged structure in medicinal chemistry. Chem Rev. 2017;117(12):7762–810.
3. Polo E, Ibarra-Arellano N, Prent-Peñaloza L, Morales-Bayuelo A, Henao J, Galdámez A, et al. Ultrasound-assisted synthesis of novel chalcone, heterochalcone and bis-chalcone derivatives and the evaluation of their antioxidant properties and as acetylcholinesterase inhibitors. Bioorg Chem. 2019;90:103034.
4. Rosa GP, Seca AML, Barreto M do C, Pinto DCGA. Chalcone: a valuable scaffold upgrading by green methods. ACS Sustain Chem Eng. 2017;5(9):7467–80.
5. Yazdan SK, Sagar DV, Shaik AB. Chemical and Biological Potentials of Chalcones A Review. Org Med Chem Int J. 2015;1(1):20–8.
6. Yadav P, Lal K, Kumar L, Kumar A, Kumar A, Paul AK, et al. Synthesis, crystal structure and antimicrobial potential of some fluorinated chalcone-1, 2, 3-triazole conjugates. Eur J Med Chem. 2018;155:263–74.
7. Higgs J, Wasowski C, Marcos A, Jukič M, Pavan CH, Gobec S, et al. Chalcone derivatives: synthesis, in vitro and in vivo evaluation of their anti-anxiety, anti-depression and analgesic effects. Heliyon. 2019;5(3):e01376.
8. Rammohan A, Reddy JS, Sravya G, Rao CN, Zyryanov G V. Chalcone synthesis, properties and medicinal applications: a review. Environ Chem Lett. 2020;18(2):433–58.
9. Tajammal A, Batool M, Ramzan A, Samra MM, Mahnoor I, Verpoort F, et al. Synthesis, antihyperglycemic activity and computational studies of antioxidant chalcones and flavanones derived from 2, 5 dihydroxyacetophenone. J Mol Struct. 2017;1148:512–20.
10. Mahapatra DK, Bharti SK. Therapeutic potential of chalcones as cardiovascular agents. Life Sci. 2016;148:154–72.
11. Constantinescu T, Lungu CN. Anticancer activity of natural and synthetic chalcones. Int J Mol Sci. 2021;22(21):11306.
12. Lahtchev KL, Batovska DI, St P P, Ubiyvovk VM, Sibirny AA. Antifungal activity of chalcones: A mechanistic study using various yeast strains. Eur J Med Chem. 2008;43(10):2220–8.
13. Prasad YR, Rao AL, Rambabu R. Synthesis and antimicrobial activity of some chalcone derivatives. E-Journal Chem. 2008;5(3):461–6.
14. Tiwari B, Pratapwar AS, Tapas AR, Butle SR, Vatkar BS. Synthesis and antimicrobial activity of some chalcone derivatives. Int J ChemTech Res.

2010;2(1):499–503.

15. Lahsasni SA, Korbi A, Hamad F, Aljaber NA-A. Synthesis, characterization and evaluation of antioxidant activities of some novel chalcones analogues. Chem Cent J. 2014;8(1):1–10.
16. Shinkar SA, Shetty VJ, Jagdale DM. A review on synthetic approaches of pyrazolines derivatives, World J. Pharm Pharm Sci. 2015;4(11):505–14.
17. Ajay Kumar K, Govindaraju M, Renuka N, Vasanth G. Isoxazolines: An insight to their synthesis and diverse applications. J Chem Pharm Res. 2015;7(3):250–7.
18. Pandya M, Kapadiya K, Pandit C, Purohit D. Synthesis of halogenated chalcones, pyrazolines and microbial evaluation of derived scaffolds. 2017;
19. Alidmat MM, Khairuddean M, Norman NM, Asri ANM, Suhaimi MHM, Sharma G. Synthesis, characterization, docking study and biological evaluation of new chalcone, pyrazoline, and pyrimidine derivatives as potent antimalarial compounds. Arab J Chem. 2021;14(9):103304.
20. Prajapati TR, Pandey DP, Gupta V, Joshi B, Dhingra GK. Synthesis and anti-inflammatory activity of some newer potential isoxazoline derivatives of indole. Essence Int J Env Rehab Conserv IX. 2018;87–93.
21. Shaik A, Bhandare RR, Palleapati K, Nissankararao S, Kancharlapalli V, Shaik S. Antimicrobial, antioxidant, and anticancer activities of some novel isoxazole ring containing chalcone and dihydropyrazole derivatives. Molecules. 2020;25(5):1047.
22. Mohamed SA, Huseen MS, Al-Badrany KA. تحضير وتشخيص مشتقات البيرازولين والأوكسازابين باستخدام الجالكون كسلائف وتقييم نشاطها البيولوجي. Samarra J Pure Appl Sci. 2022;4(4):17–31.
23. Hussein MS, Khalaf MM. تحضير الجالكونات الثنائية وبعض حلقات البايرازولينات مع تقييم الفعالية الحيوية للبعض منها. Samarra J Pure Appl Sci. 2022;4(3):46–60.