مجلة الدراسات التربوية والعلمية - كلية التربية - الجامعة العراقية
العدد العشرون - المجلد الثاني - الكيمياء - تشرين ثاني 2022 م
doi.org/10.52866/esj.2022.02.20.04

تحضير عدد من معوضات البايرازولين المشتقة من اسيتايل نفثالين ودراسة فعاليتها على ذكور الجرذان المصابة بالكرب التأكسدي

سيف محمد عيسى السبعاوي ، أ.د. خالد عبد العزيز عطية ، أ.د. شهاب احمد يوسف
جامعة تكريت جامعة تكريت الجامعة التقنية الشمالية
كلية التربية للعلوم الصرفة كلية التربية للعلوم الصرفة المعهد التقني الموصل
قسم الكيمياء قسم الكيمياء قسم المختبرات الطبية

الخلاصة: -

تضمن هذا البحث تحضير البايرازولين من تفاعل الجالكونات المحضرة (من تفاعل الالديهايدات الآروماتية مع اسيتايل نفثالين في وسط قاعدي) للحصول على المركبات (A1,A2,A3,A4,A5) ومن ثم تحضير مركبات البايرازولين (A26,A27,A28,A29,A30) ومن ثم دراسة تأثيراتها على المقاطع النسيجية الكبدية لذكور الجرذان المصابة بالكرب التأكسدي.

Synthesis some derivatives of pyrazoline derived from acetyl naphthalene and study their biological activity on male rats affected by oxidative stress.

Saif Mohammed Issa Alsabawy , **Khalid Abd ul Aziz Atya** , **Shihab AhmedYousif**
Tikrit University Tikrit University Northern Technical University
College of Education for Pure Sciences College of Education for Pure Sciences Mosul Technical Institute
Chemistry deparment Chemistry deparment Medical Laboratories
Email: SaifMohammed Alsabawy@gmail.com

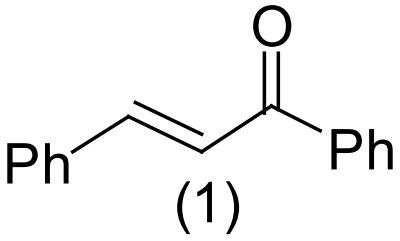
Abstract:

This research included the preparation pyrazoline from the reaction of chalcone (from the reaction of the aromatic aldehydes with acetyl naphthalene in an alkaline medium) compounds (A1, A2, A3, A4, A5) the preparation of the pyrazoline compounds (A26, A27, A28, A29, A30) its effects on hepatic sections of male rat affected by oxidative stress.

المقدمة:

الجالكونات Chalcones :

أكتشف مصطلح الجالكون أول مرة من قبل العالم (Kastanecki) عام 1899 الذي اجرى تجارب أولية في تحضير مركبات ملونة طبيعية[1]، والجالكونات تعد نموذجا لمركبات β ، α - الكيتونية غير المشبعة التي تعاني من التفاعلات اضافة الكتروفيلية والنيوكلوفيلية وهي تمثل مركبات بلورية ملونة لا تذوب في المذيبات العضوية .

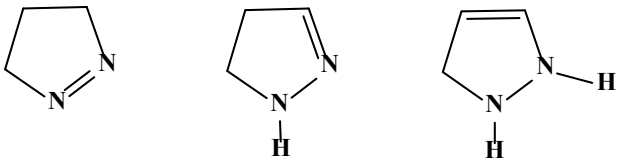


(1)

تعد الجالكونات مواد أولية رئيسة في عدد من التفاعلات، وهي ذات أهمية كبيرة للحصول على نواتج مهمة على الصعيد الطبي والصناعي[2]. وتمتلك الجالكونات طيفاً واسعاً من الفعالية الحيوية كونها مضادة للفطريات ومبيد للحشرات ومسكن ومضادة للفيروسات ومضادة للسرطان، وتأتي أهمية الجالكونات لتشابه تراكيبها مع النواتج الطبيعية مثل الفلافونات والفلافونولات، التي تكون فيها مجموعة الكاربونيل والآصرة المزدوجة في حالة تعاقب [3].

البايرازولين: Pyrozoline

مركبات عضوية حلقية غير متجانسة تحتوي في تركيبها على ثلاث ذرات كاربون وذرتي نيتروجين، تمتلك آصرة مزدوجة واحدة فقط [4]، والبايرازولين يمتلك ثلاثة أشكال ايزومرية (25) و(26) و(27) تختلف في موقع الآصرة المزدوجة



(2) (3) (4)

يعد الشكل (3) الذي يمتلك مجموعة أمينو (NH-) واحدة من أكثر الوضعيات إستقراراً.

تأثير بيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2) في الكبد:

Effect of Hydrogen Peroxide on the liver

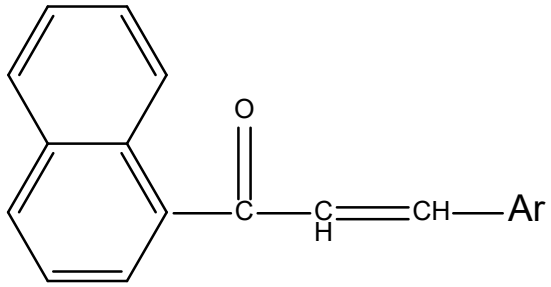
يعتبر الكبد اكبر عضو في الجسم والذي يقع بين القناة الهضمية والقلب كما ويعتبر الموقع الاساسي لكيمياء الجسم وتفاعلاته وهو المسؤول عن خزن السكر الزائد عن حاجة الجسم بشكل كلايكوجين، والتخلص من السموم، وتنظيم مستوى سكر الدم وتصنيع الكولسترول والصفراء والدهون الثلاثية التي تستخدم من قبل الجسم عند الحاجة، علماً ان خلايا كوفر Kuffer Cell الموجودة في الكبد تقوم بالتخلص من كريات الدم الحمراء الهرمة ويحتوي الكبد ايضاً على الخلايا القاتلة الذاتية Natureal Killer Cells حيث تقوم هذه الخلايا بالتخلص من الخلايا الهرمة الميتة الموجودة في نفس النسيج وإعادة تركيب وتنظيم النسيج[5]، كذلك لها أهمية في تكوين البروتينات من الاحماض الامينية وبالأخص الانزيمات التي تسمى بانزيمات الكبد وتشمل الاسبارتيت ترانس امينيز، وانزيم الفوسفاتيز القاعدي، والالنين ترانس امينيز[6] [7]، وتوصلت الدراسات الى ان بيروكسيد الهيدروجين يزيد من الاجهاد التأكسدي داخل الخلايا وخاصة خلايا الكبد من يسبب خللاً في انزيمي كل من الاسبارتيت ترانس امينيز، والالنين ترانس امينيز بسبب تأثيره على الاغشية الدهنية للخلايا حيث يؤكسد بيروكسيد

الهيدروجين الدهون الثنائية التي تكون اغشية الخلايا مما يؤدي الى زيادة نفاذيتها للمواد، وبهذا تتسرب الانزيمات الى مصل الدم حيث ان بيروكسيد الهيدروجين يتلف الخلايا الكبدية إذ يزيد من انتاج الجذور الحرة التي تسبب تغيرات نسيجية ملحوظة في خلايا الكبد.[8]

المواد وطرائق العمل
Materials and methods

تحضير مشتقات الجالكونات:

أذيب (0.005 مول، 1غم) من 1- استايل نفثالين في 5 مل من هيدروكسيد الصوديوم ٪10 في حمام ثلجي و5 مل من الأيثانول مع التحريك حتى الاذابة، وفي دورق آخر اذيب (0.005 مول) من احدى معوضات الالديهايدات في 10 مل من الايثانول، واضيفت بالتدريج الى المحلول الذي تم تحضيره في الخطوة الأولى يحرك المزيج عند درجة حرارة (40 – 60) درجة سيليزية ولمدة ثلاثة ساعات وفي حمام مائي ثم يترك المزيج لمدة 24 ساعة وفي درجة حرارة منخفضة جداً، ثم يضاف المزيج الى مجروش الثلج ويترك ليذوب ثم يرشح للحصول على راسب ويتم تجفيف الراسب بعدها[9]، الصفات الفيزيائية والنسب المئوية للمركبات في الجدول (1) .

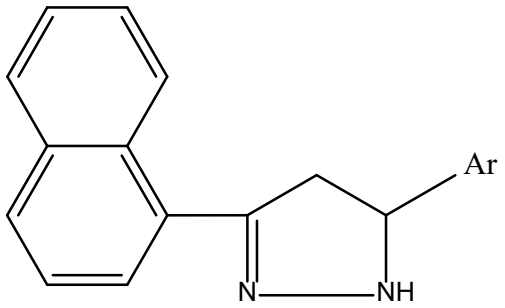


الجدول (1) بعض القيم الفيزيائية والنسبة المئوية لمركبات(A_{1-5})

Comp. No.	Ar	M.P. (°C)	Yield (%)	Color	Molecular Formula
A_1	2-CL	94-96	70	Yellow	$C_{16}H_{13}OCL$
A_2	2,3$(CL)_2$	85-88	85	Yellow	$C_{16}H_{12}OCL_2$
A_3	Ar	74-78	55	Brown	$C_{23}H_{16}O$
A_4	4-NO_2	160-165	80	Brown	$C_{19}H_{13}NO_3$
A_5	3-NO_2	130-135	85	Orange	$C_{19}H_{13}NO_3$

تحضير البايروزولينات(A_{26-30}):

تم اذابة 0.0008 مول من احد مشتقات الجالكون **A1-5** في 10 مل من الايثانول في بيكر زجاجي، وفي بيكر آخر تم اذابة 0.0008 مول من الهيدرازين في 10 مل من الايثانول و5 مل من محلول هيدروكسيد الصوديوم ٪10، ثم تمت عملية اضافته الى المحلول الأول بالتدريج وصعد المزيج لمدة ستة ساعات وبعد عملية التصعيد تم تركيز المحلول الى النصف بواسطة التسخين، ثم أضيفت محتويات هذا الدورق الى بيكر يحتوي على ماء مقطر ومجروش الثلج ثم تمت عملية الترشيح للحصول على راسب وتركه ليجف، وفي حالة عدم تكون راسب يضاف الى المحلول قطرات من حامض الهيدروكلوريك المركز لمعادلة القاعدة ثم يترك ليستقر ومن ثم يرشح ويترك ليجف.[10]



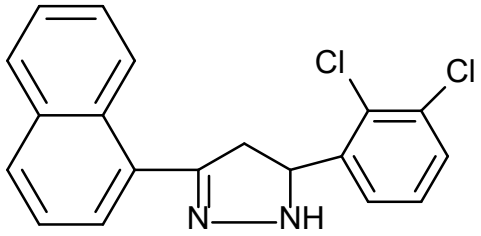
(5)

جدول (2) بعض القيم الفيزيائية والنسبة المئوية لمركبات (A_{26-30})

Comp. No.	Ar	M.P. (˚C)	Yield (%)	Color	Molecular Formula
A_{26}	2-CL	40-42	55	Brown	$C_{19}H_{13}CLN_2$
A_{27}	2,3$(CL)_2$	65-70	70	Yellow	$C_{19}H_{12}CL_2N_2$
A_{28}	Ar	86-91	80	Yellow	$C_{23}H_{17}N_2$
A_{29}	4-NO_2	191-197	70	Black	$C_{19}H_{13}N_3O$
A_{30}	3-NO_2	215-221	75	Brown	$C_{19}H_{13}N_3O$

الجزء الحياتي والمواد المختبرية المستخدمة:

المركب العضوي الذي تم تحضيره واختياره في الدراسة الكيموحيوية:

رمز المركب	الاسم العلمي + الصيغة الكيميائية	الصيغة الجزيئية
A27	 5-(2,3-dichlorophenyl)-3-(naphthalen-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole	$C_{19}H_{14}CL_2N_2$

الدراسة النسيجية:

الحيوانات المستخدمة في هذه الدراسة:

استُخدم هذه الدراسة (15) من ذكور الجرذان البيض الفرنسية والتي تراوحت اعمارها مابين شهرين إلى ثلاثة أشهر واوزانها (140 - 160) غرام تم تربيتها في المختبرات التابعة للبيت الحيواني لكلية الطب البيطري/ جامعة الموصل، تم وضع هذه الجرذان في أقفاص بلاستيكية مغطّاة بأغطية معدنية ابعاده (13×44×27) سم ، ذات أرضية مفروشة بنشارة الخشب، وروعي جانب النظافة لأقفاص الجرذان من حيث تعقيمها بالمطهرات الخاصة وتبديل نشارة الخشب مرتين إلى ثلاثة خلال الأسبوع، وتمّ ايضاً مراعاة الجانب الصحي لهذه الجرذان من حيث سلامتها وخلوها من الامراض، وخضعت هذه الجرذان للظروف المختبرية الطبيعية من حيث الظلام والضوء (12 ساعه في الضوء، 12 ساعه في الظلام) ودرجات حرارة البيت الحيواني تتراوح بين (25 - 30) م^{0}، وزودت بالغذاء والماء الخاص بشكل مستمر وكافي خلال فترة التجربة.

تصميم التجربة:

التجربة تم تقسيمها إلى ثلاث مجاميع حيث أحتوت كلٌّ مجموعة على خمسة حيوانات وبأوزان متقاربة وكمايلي:

المجموعة الاولى: سُمّيت بـ (السيطرة)، وأعطيت العلف الحيواني والماء بشكل طبيعي ولمدة 30 يوماً.

المجموعة الثانية: سُمّيت هذه المجموعة بمجموعة المرض وعوملت هذه المجموعة بـ 0.5 ٪من بيروكسيد الهيدروجين ولمدة شهر كامل دون اللجوء الى المعالجة بالمركبات المُحضّرة والمُستخلصة.

المجموعة الثالثة: تم معاملة هذه المجاميع بمادة بيروكسيد الهيدروجين 0.5 ٪ لمدة 30 يوم، بعدها تمت معاملة الجرذان المركبات العضوية المحضرة بحقن (20 ملي غرام/ كغم) من وزن الحيوان بواسطة محاقن خاصة ولمدة 15 يوم مع الاستمرار بأعطاء بيروكسيد الهيدروجين مع هذه المركبات [11].

جمع الأعضاء وتحضيرها:

جُوّعت الجرذان المختبرية لمدة 24 ساعة في نهاية التجربة التي استغرقت 30 يوماً ثم خُـدرت باستخدام مادة الكلوروفورم بوضعه داخل وعاء زجاجي ذي غطاء محكم الغلق، بعد عملية التخدير تم نقل الحيوان إلى التشريح حيث تثبّت الأطراف الخلفية والأمامية للجرذان بالدبابيس، ثم عُمِلَت فتحة في البطن بواسطة المقص وأكملت هذه الفتحة إلى عظم القص ثم تم رفع جدار البطن إلى الجانب وتم استخراج الأعضاء المطلوبة ووضعها في علب خاصة تحتوي على الفورمالين٪10 للاحتفاظ بها لحين الاستخدام.

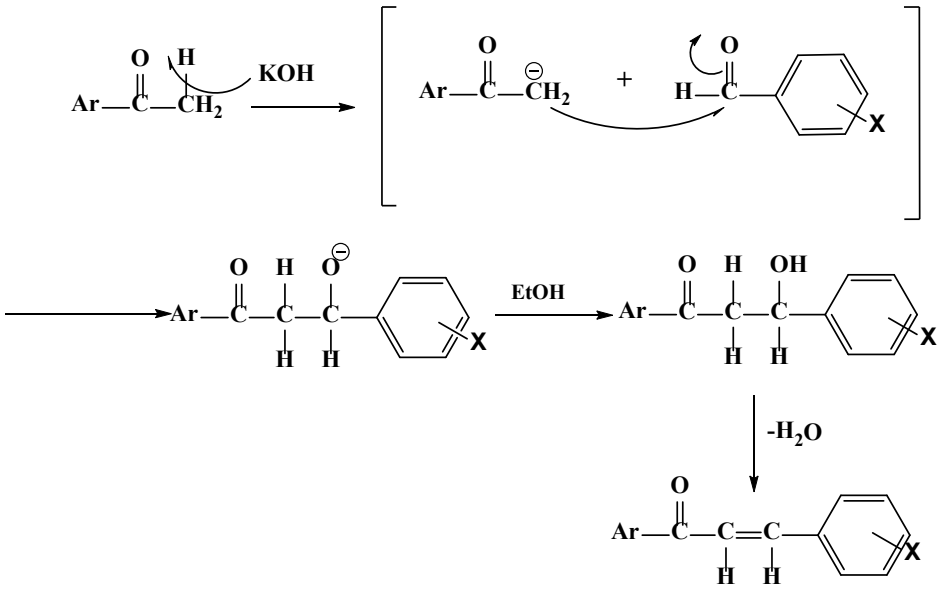
النتائج والمناقشة:

تعد المركبات الحلقية غير المتجانسة ذات أهمية في المجال الطبي، والصناعي، والزراعي ومن ضمنها مركبات الجالكون، الذي أستعمل كنواة أساسية في تحضير عدد من المركبات الحلقية غير المتجانسة الخماسية.

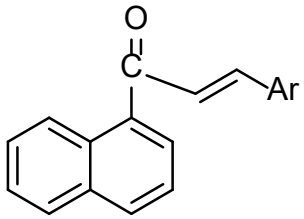
استخدم في هذا البحث (1- Acetyl Naphtha- lene) كنواة في تحضير مركبات α-β غير المشبعة. وحضر منها مركبات حلقية غير متجانسة وقواعد شف.

تحضير وتشخيص الجالكون($\mathbf{A_1}$-$_5$):

حضُرت الجالكونات (A_1-$_5$) بإستخدام عدد مولات متساوية من اسيتايل نفثالين وبعض من معوضات الالديهايدات الاروماتية بوجود (NaOH ٪10) والميكانكية المقترحة لهذه التفاعلات[12]. كما موضح ادناه:

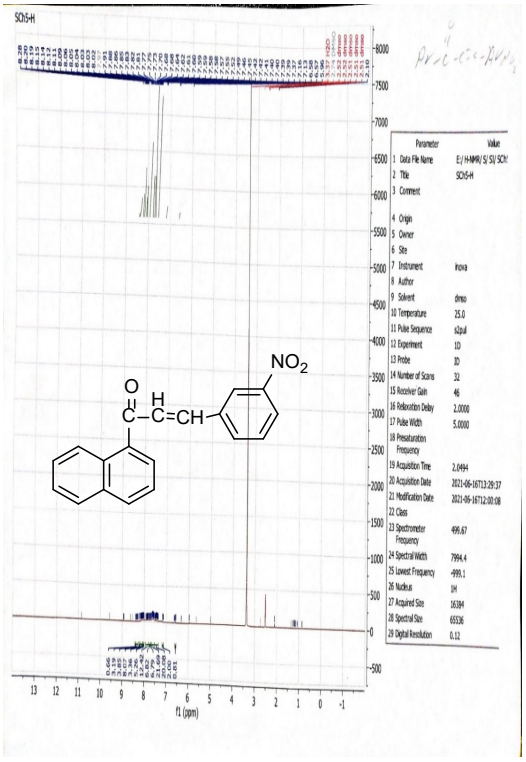


شُخصت المركبات المحضرة باستخدام الطرق الطيفية، حيث اظهر طيف الاشعة تحت الحمراء حزمة لدى التردد (1510–1515) العائدة الى مط مجموعة (C=C) وحزمة عند التردد(1600–1595) تعود الى مط مجمموعة (C=O) فضلاً عن ظهور حزمة أخرى مميزة عند التردد(2842–2808) تعزى الى مط مجموعة (Ar-H)، وعند دراسة طيف الرنين النووي المغناطيسي (^{1}HNMR) للمركب المحضر (A_5)، وجد ان هنالك أشارة ثنائية عند تردد(δ=8.3 ppm) و (δ=7.9 ppm) تعود الى بروتونات مجموعة(H=CH) الغير متناظرة، واشارات متعددة تتراوح عند تردد (δ= 6.7-8.4 ppm) تعود الى الحلقات الاروماتية.

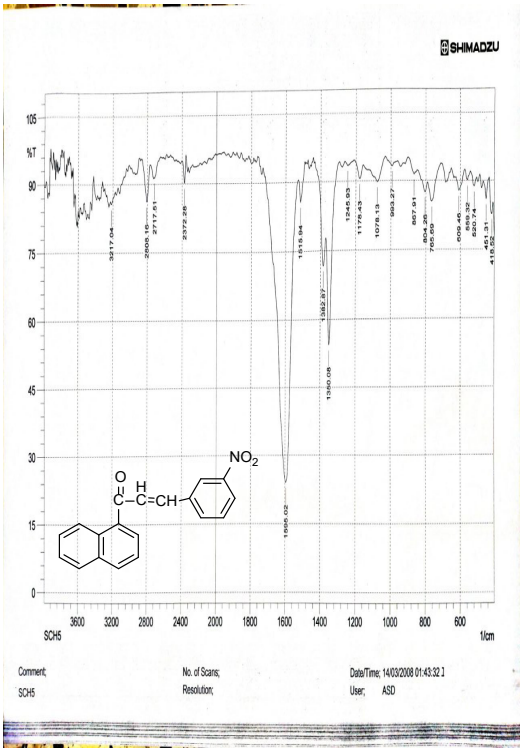


جدول (3) قيم طيف الأشعة تحت الحمراء I.R لمركبات الجالكونات (A_{1-5})

NO.	Ar	C=C	C=O	υ (Ar-H)	Others
A_1	-Cl	2842	1560	2848	765 υ (C-Cl)
A_2	-Cl	2840	1598	2839	766 υ (C-Cl)
A_3	-Ar	2830	1599	2830	
A_4	NO_2-	2808	1595	2808	1349 υ (N-O)
A_5	NO2-	2810	1596	2810	1350 υ (N-O)

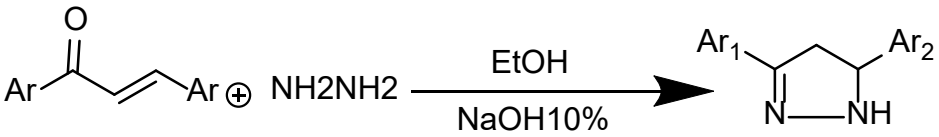


طيف ^{1}HMNR للمركب A_5



طيف FT.IR للمركب A_5

تحضير وتشخيص معوضات البايرازولين(A_{26-30}): تم تحضير معوضات البايرازولين عن طريق مفاعلة أحد معوضات الجالكون(A_{1-5}) مع الهيدرازين لتكوين الحلقة الخماسية وكما في المعادلة الآتية:

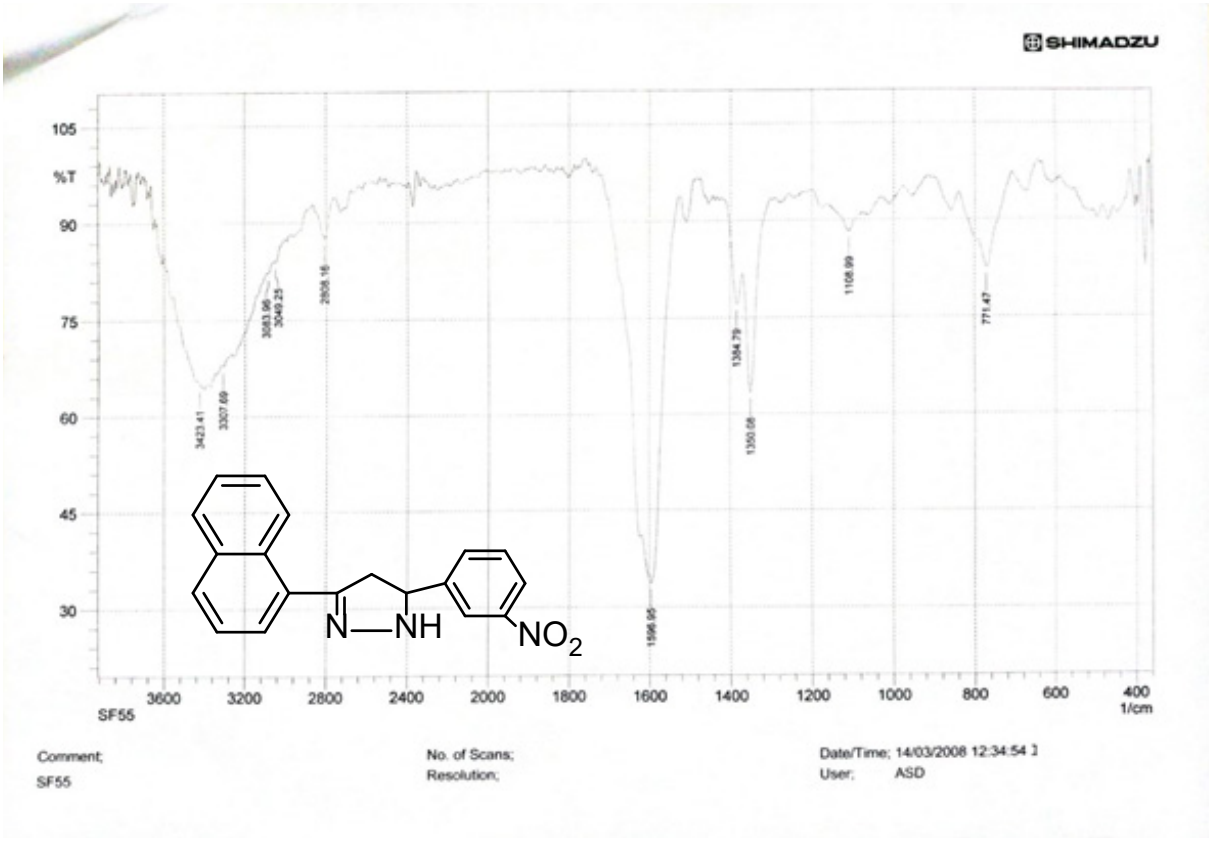


شُخصت هذه المركبات (A_{26-30}) باستخدام طيف الاشعة تحت الحمراء، إذ ظهرت حزمة لدى التردد (3328–3442) سم$^{-1}$ والتي تعزى الى مط (N-H)، وحزمة أخرى لدى التردد (1592–1596) سم$^{-1}$ العائدة الى مط الآصرة (C=N) لحلقة البايروزولين، وحزمة عند التردد (2923–3136) سم$^{-1}$ تعزى لمط الآصرة (Ar-H) الاروماتية، وحزمة عند التردد (1350–1357) سم$^{-1}$ العائدة الى مط الآصرة (C-N) لحلقة البايروزولين وهذه الحزم تدل على تكوين الحلقة الخماسية.

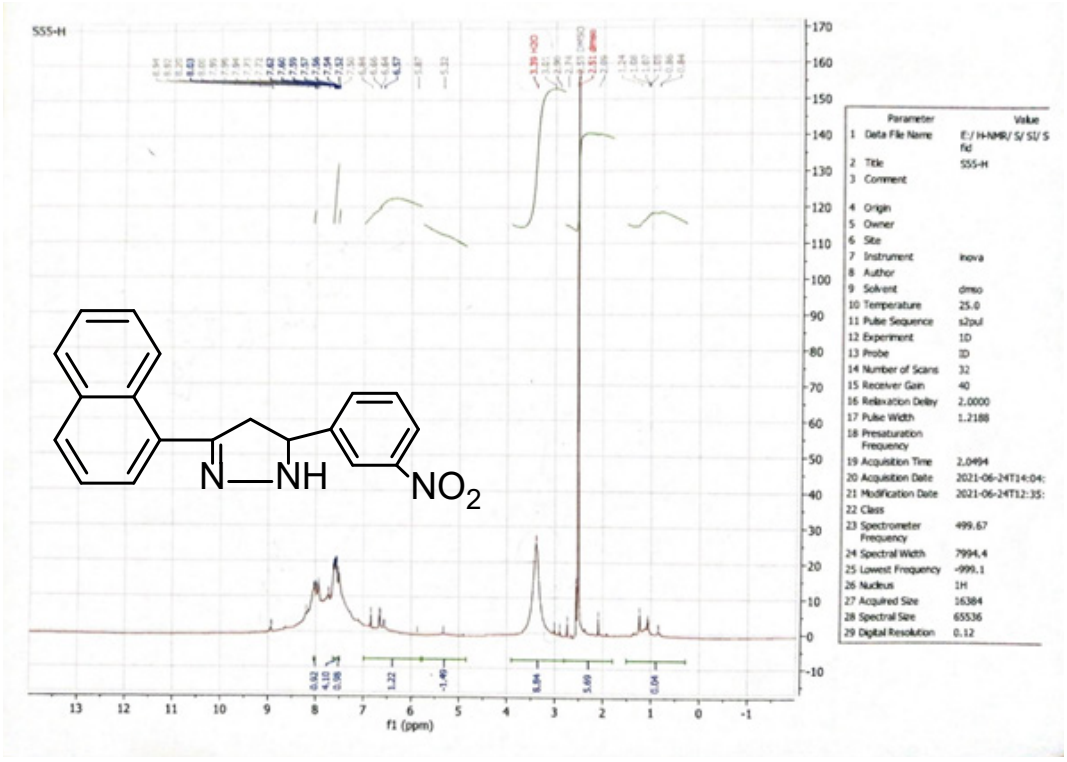
تم تشخيص المركب (A29) بالرنين النووي المغناطيسي وقد اظهر إشارة لدى التردد (δ8.9 PPM) تعزى الى بروتونات (H,NH) للحلقة الخماسية، وكذلك اظهر هذا الطيف إشارة عند التردد (δ3.1 PPM) تعزى الى بروتونات مجموعة المثلين($6H,CH_2$)، فضلاً عن ظهور عدة إشارات أخرى عند المدى (δ7.6-8.1 PPM) العائدة الى بروتونات الحلقة الاروماتية، وهذه الإشارات تدل على تكوين الحلقة الخماسية(البايروزولين).

جدول (4) قيم طيف I.R للمركبات (A_{26-30})

NO.	Ar	FT.IR cm^{-1} (KBr)				
		υ (N-H)	υ (C=N)	υ (Ar-H)	υ (C-N)	Others
A_{26}	2-Cl	3440	1590	3083	1346	υ (Cl) 760
A_{27}	,3-Cl2	3450	1597	3070	1345	υ (Cl) 761
A_{28}	Ar	3448	1593	2965	1347	
A_{29}	NO_2	3451	1592	2930	1355	υ (N-O) 1380
A_{30}	3-NO_2	3442	1599	2923	1350	υ (N-O) 1382



طيف FT.IR للمركب A_{30}



طيف HMNR[1] للمركب A_{30}

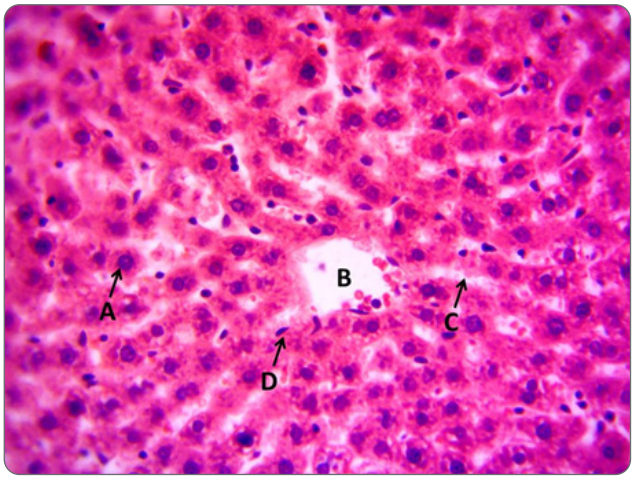
تأثير المركب (A_{27}) المحضر على الجرذان المصابة:

يؤثر بيروكسيد الهيدروجين بشكل مباشر على الكبد لأنه يعمل على زيادة الاجهاد التأكسدي داخل خلايا الكبد ويؤثر على جميع الانزيمات ويُحدث فيها خللاً وظيفياً ويؤثر أيضا على الأغشية الدهنية لخلايا الكبد حيث انه يؤكسد الدهون الثنائية والتي هي من أجزاء اغشية الخلايا الكبدية مما يزيد من نفاذية هذه الخلايا للمواد مما يؤدي إلى تسرب الأنزيمات إلى الدم وأظهرت نتائج الفحص للمقاطع النسيجية للجرذان المعاملة بهادة بيروكسيد الهيدروجين (المُصابة) وجود اضرار في انسجة هذه الجرذان إذ اظهر الشكل (2) توسع واضح في الجيبانيات وتنخر شديد وتورم خلوي بالإضافة إلى التجلطات في انسجة هذه المجموعة مقارنةً مع المقاطع النسيجية لمجموعة الجرذان (السليمة) كما أشارت الطائي (2015) كما في شكل (1) الذي يظهر معالم النسيج السوي وخلاياه السليمة وهذا يدل على حجم الضرر الذي سببه بيروكسيد الهيدروجين في خلايا انسجة الجرذان المصابة التي جُرعت فموياً بهذه المادة لمدة 30 يوماً واظهر الفحص المجهري أيضاً لجرذان المجاميع المعاملة بالمركب المحضر (A_{27}) وجود احتقان وتضيق في الجيبينات وتنكس(تورم خلوي) طفيف في بعض الخلايا الكبدية ووجود احتقان في ألجيبانيات .

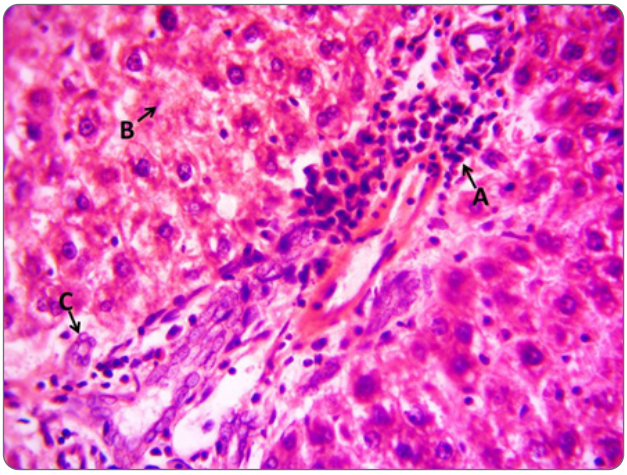
كما وبينَت نتائج هذه الدراسة قدرة المركب المحضر في أعطاء فعل مضاد للتنخر والتجلط في خلايا الكبد بدلالة التنخر الشديد في خلايا الجرذان المصابة (Dis-eased) فقد يكون السبب في هذا التشبيط مباشراً وذلك لأمتلاك المركب الفعال ألية لحث الموت الخلوي المبرمج في هذه الخلايا [13].

كما وأثبتت هذه الدراسة تأثير المركب المحضر A_{27} على انسجة الكبد حيث لوحظ بالمقاطع النسيجية

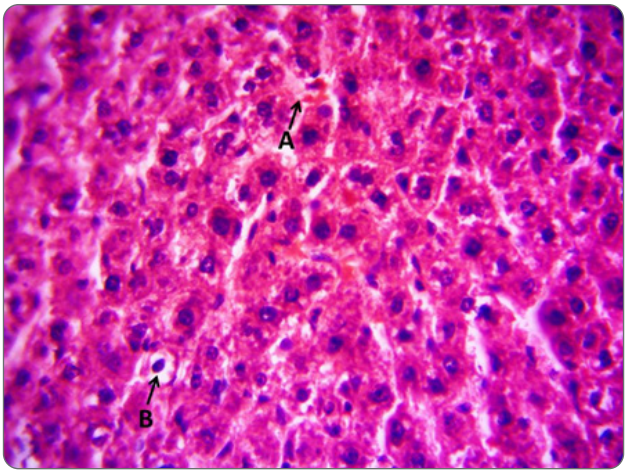
لمجاميع الجرذان المعاملة بهذا المركب وجود تنكس في الخلايا الكبدية بشكل اقل مما هو عليه في المجاميع المصابة (Diseased) مع تضيق في الجيبينات بعد ان كانت تعاني من التوسع نتيجة الاحتقان واختزال في القنيوات الصفراوية التي تكاثرت بشكل واضح كما في الشكل (3) إن هذا التأثير لهذه المركب على مجاميع الجرذان قد يعود سببه إلى امتلاك هذه المركب الحلقي غير المتجانس المشتق من الجالكونات تركيباً يشابه تركيب المواد الفعالة الموجودة في النباتات مثل الفلافونات والفلافونولات والتي من مميزاتها انها تعمل كمضادات اكسده كما أشار اليها وسام (2017) وبهذا فان المركب هذه سوف يحارب الجذور الحرة وتطرحها خارج الجسم مع المواد السُمية الأخرى كما وأصبح لهذه المجاميع المعالجة بهذا المركب نشاط اكبر وطبيعي إلى حدٍ ما وأصبح أستهلاكها للأعلاف أكثر من السابق عندما كانت تحقن ببيروكسيد الهيدروجين فقط إن السبب في هذا النشاط قد يعزى الى تثبيط بيروكسيد الهيدروجين الذي من قبل المركب المحضر والتي ساهمت بشكلٍ كبير الى تحسن ملحوظ لهذه المجاميع، إن هذه الدراسة أثبتت أن للمركب المحضر تأثير في الحد من التشوهات النسيجية التي اصابت الكبد حيث ساهم في تنظيم العمل للجهاز المناعي(Immunomodulator activ-ity) كما أشار اليها[14] ،والرفع من معدل كريات الدم الحمراء أضافة إلى الزيادة في أنزيم الفوسفتيز الحامضي وبالتالي فأن هذه العوامل قد تساهم وتجعل الحيوان أكثر مقاومة للأجهاد والخمول الذي أصابه بفعل بيروكسيد الهيدروجين وبالتالي فأن هذا يؤدي إلى أطاله عمر البقاء للحيوان[15]. وبموازنة استنتاجات الدراسة الحالية مع نتائج الدراسة التي اجراها البجاري[16] (2019) على الحيوانات المصابة بالكرب التأكسدي وعلاجها بمستخلصات بذور العنب بنسبة تثبيطية عالية ولفترة علاجية استغرقت 30 يوماً والمركب العضوي المُحضر تأثير علاجي واضح وفعال أكثر من بذور العنب والسبب قد يرجع إلى احتواء المركب العضوي المحضر على تركيز أعلى من المواد الفعالة المحاربة للكرب التأكسدي والتشوه النسيجي أو احتواء المركب العضوي على محتويات كيميائية معالجة غير موجودة في مستخلصات بذور العنب كما ويعتبر المركب المحضر (A_{27}) مركب وقائي وذلك لأنه يعمل على التقليل من الكرب التأكسدي والجذور الحرة وطرحها خارج الجسم من خلال تنظيم عمل الأنزيمات المسؤولة عن ايض المواد الداخلة للجسم ورفع مستوى عديد البروتينات المضادة للأكسدة في الكبد وأزاله السمية والجذور وطرحها خارج جسم الكائن الحي كما بين[17].



الشكل (1):
مقطع نسجي لكبد جرذ من مجموعة السيطرة:
يُظهر المعالم النسيجية الطبيعية لنسيج الكبد متمثلا بالخلايا الكبدية (A) و الوريد المركزي (B) و الجيبانيات C)) وخلايا كوفر (D) Kupffer cells . صبغة الهيماتوكسيلين و الأيوسين. X400



الشكل (2):
مقطع نسجي لكبد جرذ من المجموعة الممرضة :(Diseased)
يُظهر وجود ارتشاح كثيف للخلايا الالتهابية متعددة اشكال النوى ووحيدة النواة بالمنطقة البابية (A) و التنخر التجلطي للخلايا الكبدية (B) وتكاثر القنيوات الصفراوية (C). صبغة الهيماتوكسيلين و الأيوسين. X400



الشكل (3):
مقطع نسجي لكبد جرذ من المجموعة الخامسة
(المعاملة بمركب A_{27})
يُظهر وجود احتقان في الجيبانيات (A) والمظهر السوي للخلايا الكبدية مع تنكس طفيف في بعضها (B). صبغة الهيماتوكسيلين و الأيوسين. X400

الاستنتاجات: Conclusions

1. حُضرت المركّبات بطرائق سهلة وموادّ متوفرة ويمكن الحصول على العديد من المعوضات لمركبات الجالكون الجديدة.
2. أظهرت المركبات الحلقية غير المتجانسة المُحضرة فعالية حيوية على كبد الجرذان البيض المعرضة للكرب التأكسدي بواسطة بيروكسيد الهيدروجين من خلال دراسة المقاطع النسيجية وتحسنها مقارنةً مع مجموعه الجرذان المُمرضة.
3. تم التأكيد من تراكيب المركبات المحضرة بالطرق الطيفية IR , H^1NMR التي دعمت مسارات وميكانيكيات التفاعلات.

التوصيات:
Recommendations

1. الاستمرار بتحضير هذا النوع من المركبات وبمجاميع معوضه مختلفة ودراسة تأثير هذه المجاميع والفعالية البيولوجية لها.
2. استخدام كواشف جديدة وتقنيات حديثة مثل تقنية النانو وتقنية الموجات الدقيقة المايكروويف في تحضير مركبات حلقية غير متجانسة جديدة.
3. دراسة إمكانية تطبيق هذه المركبات المحضّرة في دراسات تطبيقية دوائية ودراسة تأثيرها على امراض الكبد والأورام الخبيثة، والسرطانية، وبعض أنواع الجراثيم الخطيرة المرتبطة بالإنسان، للحصول على دواء أكثر فعالية وسهل التحضير.

المصادر:

1. F. A. Carey and R. J. Sundberg ((Advanced Organic Chemistry Reactions and Synthesis)) 5th Ed., Springer Science and Business Media, LLC, pp.289-300, (2007).

2. نجاة علي نوري مصطفى الرشيدي، تحضير ودراسة بعض التفاعلات النيوكلوفيلية للجالكونات، كلية التربية للعلوم الصرفة، جامعة الموصل، العراق، (2102).

3. S. B. Zangade , A. Y. Vibhute , S. B. Chavan , Y. B. Vibhute , Scholars Res. Libr. Der Pharmacia Lettre, Vol.3(5) , p.p 20-27 , (2011).

4. Kharatmol, M. G., & Jagdale, D. M., Eco-Friendly Synthesis of Pyrazoline Derivatives. Int. J. Pharm.Clinic Res, 9, 302-308, (2017).

5. سارة عمران عيسى الطائي، دراسة فسلجية ونسجية لتأثير الكلوتاثيون والمستخلص المائي للحبة السوداء في ذكور الفئران المختبرية sulucsum suM المعاملة ببيروكسيد الهيدروجين، كلية التربية للعلوم الصرفة، جامعة ذي قار، العراق، (5102).

6. Hall, P, and Cash, J. What is the real function of the liver function tests? The Ulster medical journal.81(1) pp: 30-36. (2012).

7. Marshall, M, and Kaplan, M. Under stading liver function tests. Tufts university school of medicine, pp:1-9. (2007).

8. Malik, T., Pandey, D. and Dorag, N. Ameliorative potential of Aqueous Root Extract of Withamia sommifera Against Paracetamol Induced Liver Damage in Mice. Pharmacologia, 4(2) pp: 89-94. (2013).

9. Mohammed, Jalal Hasan. "Synthesis, characterization, and antibacterial activity of chalcones derivatives." RESEARCH JOURNAL OF PHARMACEUTICAL BIOLOGICAL AND CHEMICAL SCIENCES 8.3: 2474-2483. (2017).

10. Dizdaroglu, A.Yazgi, CananAlbay, Tayfun Arslan,Abdulilah Ece,Emir A.Turkoglu, Asiye Efe, Murat Senturk, Claudiu T.Supuran, and Deniz Ekinci. ''Design, synthesis and molecular modelling studies of some pyrazole deraivatives as carbonic anhydrase inhibitors.'' Journalof Enzyme inhibition and Medicinal Chemistry 35, no.1:289-297, (2020).

11. Buritis,C.A and Ashood,E.R. Tietz fundamentals of clinical Chemistry 4thed. ,W.B.Saunders Company,U.S.A, (1996).

12. D. Cantillo, B. Gutman , C.O. Kappe., J. Am .Chem .Soc. ,133, 4465-4475, (2011) .

13. Koneman, E.W.; Winn, W.C.; Allen, SD.; Procop, G, W., Schreckenberger,P.C.; Janda, W.M. and Woods, G.L.Koneman s Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology.(6th ed). Lippincott Williams& Wilkins.U.S.A. (2006).

14. Susanti S, Iwasaki H,Inafuku M, Taira N, 0Ku H. Mechanism of arenocarcinoma cell lines.Elsevier GmbH. All rights reserved21(1):39-46. (2013).

15. Vamne, Amrita,and Poornimadey Sark K. ''Serum Iron And Ferritin As Diagnostic Marker of Breast Canser.'' National Journal of Integrated Research in Medicine 9.1 (2018).

16. Sh.A. Albajari, M.A. Al Akash and H.Kh. Ismail.Experimental delection and atherogenic effects of grapes seeds extracts in rabbits. Iraqi Journal of Veterinary Sciences, Vol 33, No2, pp. 243- 249, (2019).

17. Jordan MA. Mechanism of action of antitumor drugs that interact with microtubules and tubulin. Curred Med Chem Anti-Agents;2(1):1-17. (2004).