

تشبيد بعض مشتقات البيرازول المحتوية على عدة مجاميع نشطة بتفاعلات الإضافة الحلقية- ٣,١ بغرض
تشبيد حلقات ملتصقة ومرابطة مع البيرازولات

حسن بن عبد القادر بن حسن البار

قسم الكيمياء- كلية العلوم- جامعة الملك عبد العزيز- ص. ب: ٩٠٢٨- جدة: ٢١٤١٣٠
المملكة العربية السعودية

(Received 1st Dec. 1998; Accepted 25th June 1999)

حضر العديد من مشتقات البيرازول ٣-٥، المحتوية على مجاميع نشطة وذلك بتفاعل كلوريدات الهيدرازونويل مع الإيثانيل أمينو أمينات ومالونونيتريل وبيتا- ثنائي الكيتون وبيتا- كيتو إستر. شيدت لرابازول- و٤-البيرازول وبيرازولوبيريدازين من تفاعل الإضافة الحلقية- ٣,١ كلوريد الهيدرازونويل مع البيرازولوبيريدازين. كما تم تصنيع ٤,٣- ذاي هيدرايدنسوزاويل (حضر بشحن ٤,٣- ذاي إيتوكسي كترينيل يوازل مع الهيدازين هيدرات) مع مشتقات الأيزوثيوريايد للحصول على السدياي سيمي كرابيدبيرازول الذي بدوره تم تسحيه في ٥% محلول هيدروكسيد الصوديوم للحصول على ٤,٣- ذاي تياربازولبيرازول ٣٣ و ٣٤.

A number of substituted pyrazoles 3-11, containing many different functional groups, have been prepared from hydrazonoyl chlorides and ethylaminoacetate, malononitrile, 1,3-diketones and β -ketoester, respectively. Some novel triazolo- and ditriazolopyrazolopyridazines were synthesised by 1,3-cycloaddition reaction of hydrazonoyl chloride 2 with pyrazolopyridazine. Furthermore, 3,4-dihydrazid pyrazole were refluxed with isothiocyanides to afford 3,4-dicemicarbazidepyrazole, the latter was refluxed in 5% sodium hydroxide solution to afford 3,4-dithiazolopyrazole derivatives 33 and 34.

مقدمة

استمراراً في المجال البحثي الخاص بدراسة
كيفية تشبيد مركبات البيرازول ودراسة
الانتخابية الموضعية والفراغية خلال تكوين هذه
المركبات عن طريق تفاعلات الإضافة الحلقية
[١-٤]، فلقد حضر بعض مركبات البيرازول
الجديدة المحتوية على اثنين إلى ثلاث مجاميع نشطة
بغرض تشبيد بعض المركبات غير المتخالسة

الملتصقة ١٩ و ٢٣ (مخطط ٢)، وكذلك حلقات
غير متخالسة متصلة ببعضها البعض ٣٣ و ٤٣
(مخطط ٤) قد يكون لها تأثيرات حيوية.

النتائج والمناقشة

تفاعل مشتقات كلوريدات الهيدرازونويل
مع مركبات β - ذاي كيتون غير المتماثل ينتج
عنه خليط من متشككين موضعيين تم فصلهما
والتعرف عليهما والفرقة بينهما باستخدام

بيرازولوبيريديازين-٣-أون-١٤، (مخطوط ١).
ويمكن استخدام البيرازولوبيريديازين ١٤ في تشييد
العديد من المركبات غير متجانسة الحلقات بنفس
الإستراتيجيات المستخدمة في المرجع [٤].

وجد من تفاعل كلوريد الهيدرازونويل 2a مع الماء
لونيوتيريل في إيثانول وإيثوكسيد الصوديوم أنه
يعطي ٣-إيثوكسي كربونيل-٤-ميتو-٥-
أمينو-١-فينيل بيرازول ٧، والذي عند غليه مع
الميثانيل هيدرازين أعطى الهيدرازيد ١٥، والذي
يظهر في طيف I R له امتصاص واضح
لمجموعة السيانيد عند ٢٢١٥ سم^{-١}. كما أن
غلي الهيدرازيد ١٥ بالتسخين الإرتدادي لمدة ٢٤
ساعة أدى إلى تحلل نتيجة الإضافة النيوكليوفيلية
الداخل جزئية لبعض المركب ١٦.

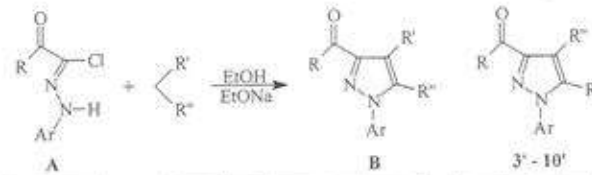
يمكن استخدام مشتقات البيرازولوبيريديازين
في تشييد العديد من مركبات ترايازول-والساي
ترايازول المنتحمة بالبيرازولوبيريديازين ١٩ و ٢٣
باستخدام تفاعلات الإضافة الحلقية - ٣،١
للهيدرازونويل كلوريد 2a و ٢٠ مع
البيرازولوبيريديازين، وذلك على نفس سياق
تفاعل داي فل نيتريلاميد مع ٣،٢- داي هيدرو
4,1-HI-دايازيبين الذي أعطى ناتج إضافة على
الجانبيين هو حلقتي ترايازول ملتحمتين مع
الدايازيبين [٨-١٠]، ولم يتم التعرف أو فصل

دراسات طيفية متقدمة وبعض التفاعلات
الكيميائية [٢٠١]. تفاعل مركبات α - β - داي
كينون المتماثلة مع مشتقات كلوريد الهيدرازونويل
1، 2a في وجود إيثوكسيد الصوديوم والإيثانول
المطلق أدى إلى تكون مشكل واحد هو مشتق
٤- أستابل بيرازول 3a، 4 وليس مشكل ٥-
أستابل بيرازول 3a*، 4* على التوالي [٢٠١]. تم
التأكد من التركيب البنائي لمتشكل البيرازول 3a،
4 بتفاعلها مع مشتقات هيدرازين هيدريت فتكون
البيرازولوبيريديازين ١٢، ١١ على التوالي [٢٠١]
(مخطوط ١)، باستخدام نفس ظروف التفاعلات
المثيلة المشورة [٧، ٥، ١]. كما أن مفاعلة كسل
من الإيثانيل أستوأسيتات وبيزوبيل أسيتات مع
C-أستابل N-فينيل هيدرازونويل كلوريد ١
تعطي مشتقات من البيرازول Sa, b. تم التأكد من
التركيب البنائي لها بتفاعلها مع مشتقات
هيدرازين تشييد بعض البيرازولوبيريديازين-٣-
أون 13a, b، (مخطوط ١).

أما تفاعل الإضافة الحلقية لكلوريد
الهيدرازونويل ١ مع الإيثانيل سيانوأسيتات فيعطي
مشتق ٤- إيثوكسي كربونيل-٥- أمينو بيرازول
٦. تم التأكد من التركيب البنائي له بطريقة
تكوين مركبات البيرازولوبيريديازين وذلك
بتفاعلها مع الميثانيل هيدرازين لتشيد ٢- أمينو-

تخليق بعض مشتقات البيرازول المحبوبة على عدة محاميع نشطة بتفاعلات الإضافة الحلقية- ٣،١ تعرض ٢١٥

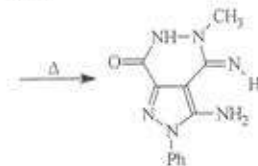
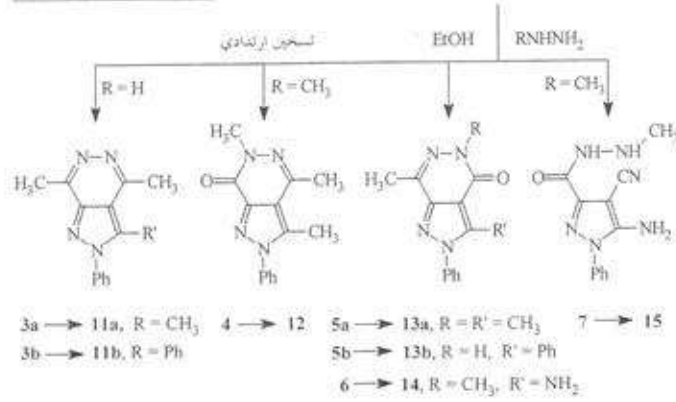
نتائج الإضافة على جانب واحد من الدايازولين هيدرو-٥،١-بيزودايازولين-٢-أون السدي
 أعطى مشتق الترايبازولوبيرودايازولين-٢-أون
 [١٠-٨]، وكذلك على نفس سياق تفاعل
 الدايم فليل نيتريلايميد مع ٤-ميشايل-٢،٣-داي [١١].



A	R	Ar
1	CH ₃	C ₆ H ₅
2a	EtO	C ₆ H ₅
2b	EtO	p-ClC ₆ H ₄

A	B	R'	R''
1	3a	COCH ₃	CH ₃
1	3b	COCH ₃	C ₆ H ₅
2a	4	COCH ₃	CH ₃
1	5a	EtOOC	CH ₃
1	5b	EtOOC	C ₆ H ₅
1	6	EtOOC	NH ₂

A	B	R'	R''
2a	7	CN	NH ₂
2a	8a	EtOOC	NH ₂
2b	8b	EtOOC	NH ₂
2a	9	EtOOC	CH ₃
2a	10a	EtOOC	C ₆ H ₅
2b	10b	EtOOC	C ₆ H ₅



مخطط ١

16

رئيتين متداخلة مع مجموعتي الميثايل في الإيثوكسي وإشارتين رباعيتين متداخلة مع بعضهما البعض واختفاء إشارات الرين الخاصة بالتركيبين ١٧ و ١٨. كما وجد أن تفاعل ٢ مول من الهيدازونويل كلوريد 2a مع مول واحد من 11b يعطي الناتج ١٩ بمحصلة ٥٨%. وأظهر تحليل الكتلة الدقيقة نتائج الإضافة الحلقية النهائي ١٩ أيونا حريزيا عند m/z 680.2859 والمتوافقة مع الصيغة الجزيئية $C_{39}H_{36}N_9O_4$ ووجدت متطابقة مع القيمة النظرية له 680.2860 كما يظهر في الجزء العملي.

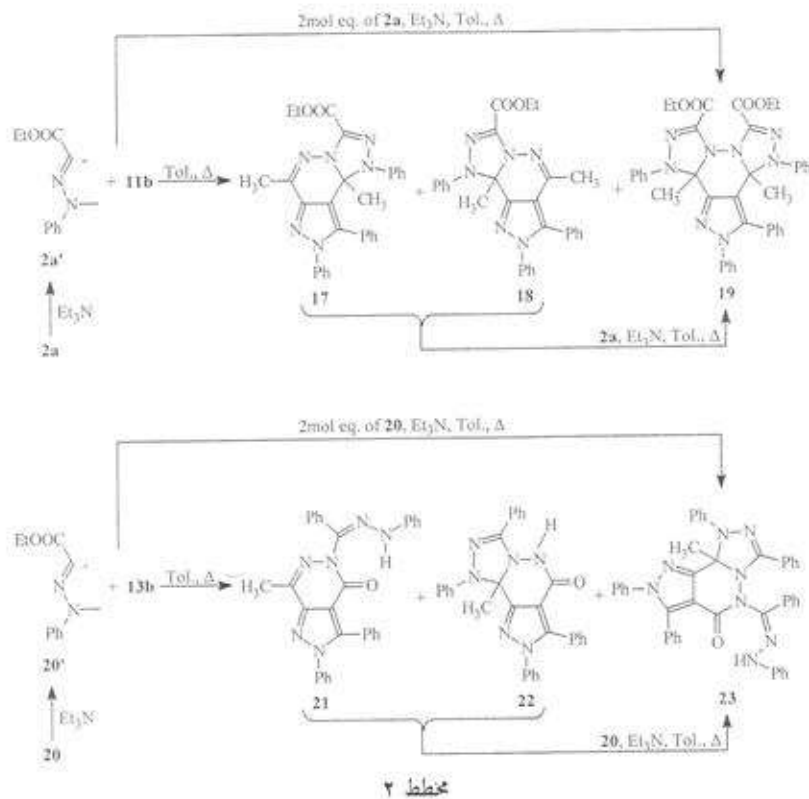
أما تفاعل البرازولوبيريدازين 13b مع داي فينيل كلوريد الهيدازونويل ٢٠ فقد أعطي خليط من ناتجين أساسيين الناتج الأول ٢١ (تكون نتيجة تفاعل الاستبدال على N-H في حلقة البريدازين) والناتج الثاني ٢٢ (تكون نتيجة تفاعل الإضافة الحلقية) بجانب ناتج ثانوي ٢٣ حسب نتيجة 2D-TLC، وتم التعرف على الناتج في خليط التفاعل من طيف الرين النووي المغناطيسي لهذا الخليط، ولم تتم محاولة فصل هذه الناتج أو تنقيتها، ولكن وجد عند معالجة خليط التفاعل مع مول مكافئ أحمر من كلوريد الهيدرازونويل ٢٠ أعطي الناتج ٢٣، الذي تم

لذا تم معالجة بعض مشتقات من البرازولوبيريدازين 11b و 13b مع الهيدازونويل كلوريد 2a و 20 على الترتيب. فوجد الناتج الأساس من تفاعل 11b (١ مول مكافئ) مع النيتريلاأميد 2a⁺ [الذي يتكون خلال تفاعل الإضافة الحلقية من تفاعل الهيدازونويل كلوريد 2a مع ثلاثي إيثايل أمين] هو السدي ترايازولوبيريدازين ١٩ الذي تم فصله باستخدام عمود الفصل الكروماتوجرافي بحساب فصل خليط من ناتجين ثانويين هما ترايازولوبيريدازين ١٧ و ١٨، وتم التعرف على وجودهما في خليط الناتج من طيف الرين النووي المغناطيسي، حيث كل منهما أظهر إشارتين رئيتين مجموعتي الميثايل أحدهما قريبة من نفس الإزاحة الكيميائية لمجموعي الميثايل (٨ & 2.96) في التفاعل البرازولوبيريدازين 11b والأخرى متداخلة مع مجاميع الميثايل في الإيثوكسي كربونيل. وعند معالجة هذا الخليط بمول مكافئ آخر من الهيدازونويل كلوريد 2a ووجد أن الناتجين ١٧ و ١٨ قد حدث عليهما تفاعل إضافة حلقية أخرى ليعطي كل منهما نفس الناتج الأساس ١٩ (مختلط ٤). حيث أظهرت طيف NMR للتركيب ١٩ إشارتين

تشبيد بعض مشتقات البورازول المفعولة على عدة مجاميع لشطة بتفاعلات الإضافة الحلقية - ٣,١ عرض ٢١٧

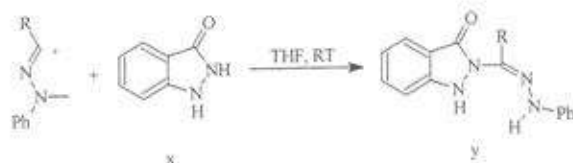
تفتتته بواسطة استخدام عمود الفصل الكروماتوجرافي. ووجدت نتيجة طيف الكتلة لأيون الوزن الجزيئي له m/z 690. وكذلك وجد أن تفاعل البورازولوبيريدينين ٢٠ (١ مول

مكافئ) مع كلوريد الهيدرازوتوبيل ٢٠ (٢ مول مكافئ) يعطي نفس الناتج ٢٣ (مخطوط ٢).



المتوفرة حتى الآن لصحة هذا النوع من الاستبدال هي الوزن الجزيئي لأيون المركب ٢٣ وقيمة الإزاحة الكيميائية 1.62 δ لمجموعة الميثايل في المركب ٢٣ تتقاربت مع مثيلاتها في المركب ٢١ و ٢٢ (أنظر التجارب ومخطط ٣).

عملية الاستبدال على NH المتصلة بمجموعة كربونيل النيتريلاמיד ٢٠ تعتبر الأولى من نوعها حين حسب علمنا من المسح الأدبي المتوفر لدينا لا يوجد مثال على هذا النوع من الاستبدال، إلا مثال واحد مشابه هو تفاعل ٣-إندازولون x مع النيتريلاמיד يعطي مشتقات الأמידرازون amidrazones [١٢]. حيث الأدلة



الهيدازونويل كلوريد ١ و 2a بأمل حدوث إضافة حلقية على الرابطة المزدوجة في حلقة البيرازولين في المتفاعل ٢٤ يعطي ناتج الإضافة المتوقع ٢٥ و ٢٦ (مخطط ٣). ولكن دلت الدراسات الطيفية على عدم حدوث الإضافة الحلقية بل حدث استبدال على الـ N-H في حلقة بيرازولين بمجموعة الهيدازونويل فقط ليصبح التركيب البنائي للناشرين هو ٢٧ و ٢٨ على التوالي (مخطط ٣). حيث عدم ظهور إشارة رنين لذرة كربون رباعية في طيف الرنين النووي المغناطيسي ¹³C NMR لكل من الناشرين المتوقع

لكن توجد أمثلة متعددة لاستبدال النيتريلاמיד على الـ NH في حلقة (وليس متصلة بمجموعة كربونيل) مثل الاستبدال على ٥-أميو-٤،٢،١-تترايسازول [١٣] و ٢-أمينوبيريدين [١٤] ومورفولين [١٥] وإندازول [١٦] و ٢ ميركبتوكوينسازولين-٤(1H)-أون [١٧].

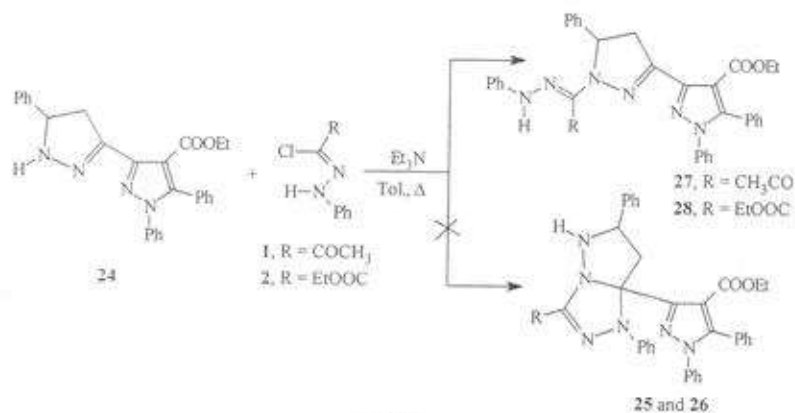
مثال آخر لتوضيح حدوث استبدال إلكتروفي لذرة الهيدروجين (المتصلة بالنيتروجين في حلقة غير متجانسة) بمجموعة الهيدازونويل، فقد تم مفاعلة البيرازولوبيرازولين ٢٤ [١٨] مع

تشبيد بعض مشتقات البيرازول المحتوية على عدة بمجموع نشطة بتفاعلات الإضافة الحلقية- ٣،١ بغرض ... ٢١٩

مستبدل-٥،٤- داي هيدرو- (1H)- البيرازول
 ٢٤ و ٢٧ و ٢٨ لمائل مشتقات ٥،٣،١- نبياي
 فينيل-٥،٤- داي هيدرو- (1H)- البيرازول
 باختلاف أن مجموعة الفينيل في الموقع ٣ مستبدلة
 في المركبات ٢٤ و ٢٧ و ٢٨ بحلقة بيرازول
 وقد يكون لها تأثير زيادة أو بتقليل تقييد أنزيمات
 مؤكسدات الأمينات مثل مشتقات ٥،٣،١-
 التراي فينيل بيرازول التي وجد لها تأثيرات منشطة
 على نشاط إنزيمات مؤكسدات الأمينات [١٩]
 وذلك بدراسة العلاقة بين التركيب والفعالية
 [١٨].

الحصول عليهما ٢٥ و ٢٦ وذلك بالمقارنة مع
 طيفي الـ DEPT يدل على عدم حدوث إضافة
 حلقية على المتفاعل ٢٤ بل استبدال علس N-H.
 ربما يعود السبب إلى الإعاقة الفراغية التي يعاني
 منها النيتريلايميد (الذي يتكون خلال التفاعل)
 عند اقترابه من هذه الرابطة المزدوجة. كما
 وحدت الطاقة الكلية هيئة المتفاعل ٢٤ هي أقل
 من الطاقات الكلية لاحتمالات ثلاثة عشر هيئة
 لهذا المتفاعل عند استخدام نظرية المدارات الجزيئية
 عليه [١٨].

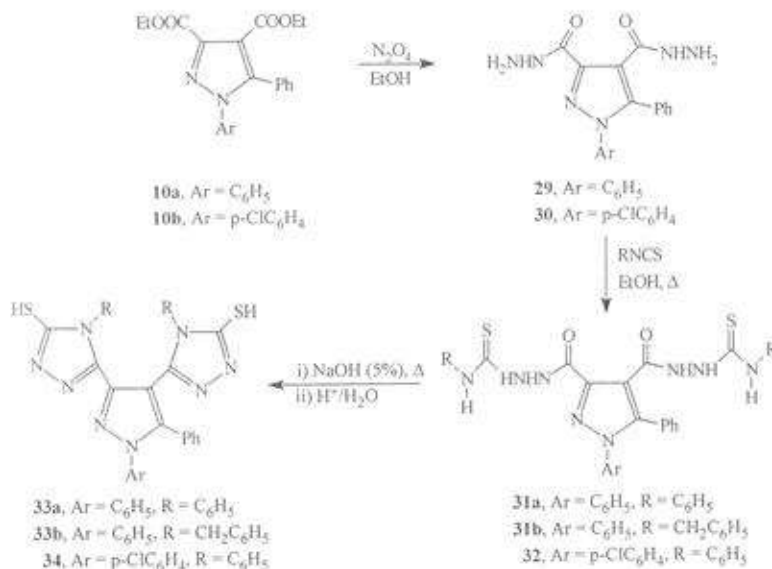
كما أن مشتقات ٣- (٥،٤،١)- نبياي
 مستبدل البيرازول-٣- (١H)- ٥- أرابيل-١-



مخطط ٣

NH يحدث لها تبادل النظير مع الماء الثقيل D_2O في طيف NMR للتواتج تدل على أنها عبارة عن مشتقات من ١,٣-داي هيدرازيدسوزول ٢٩ و ٣٠. وعند مفاعلتها مع مشتقات من الأيزوثيوسيانيت تعطي تواتج من السوزول المحتوية على مجموعتي ثيويمي كربازيد 31a و 32 (مخطط ٤).

بمفاعل ١,٣-ثاني الإيثوكسي كربونيل برزول 10a و 10b (مخطط ١) [أظهر تحليل الكتلة الدقيق [FAB] للمشتق 10b أيونا جزيئا H^+ عند 398.1034 والمتوافقة مع الصيغة الجزيئية $C_{21}H_{16}N_2O_4Cl$ ووحدة متطابقة مع القيمة النظري [298.1034] مع الهيدرازيدسوزول. هيدريت لبعض التواتج ٢٩ و ٣٠ على التوالي. احتفاء إشارات الرنين الخاصة بمجموعة الإيثوكسي وظهور إشارة رين عرضة لمجموعات



مخطط ٤

خاصة ب C=S في طيف ^{13}NMR تدل على أن الحلقة توجد في صورة ثايول وليس ثايون. تخليق مشتقات ٤،٣-الداي ٤،٢،١- ثيازولونوسيرازول ٣٣ و ٣٤ باستخدامها بنفس طريقة ما سبق تعميمه بالمراجع العلمية بأنه يمكن استخدام الصيغة العامة للثيوسيمي كربازيد RCONHNHC(=S)NHR في تخليق العديد من مشتقات ٤،٢،١- ثيازولون [٢٠]، والتي لها بعض التأثيرات البيولوجية والأدوية [٢١]. يستدل مما سبق إمكانية تعميم بعض الإستراتيجيات الأخرى التي تؤدي لتخليق العديد من الحلقات غير المتجانسة تكون متصلة بحلقة البيرازول مثل ٤،٣،١- الثيادايازولوسيرازول (بالتسخين الإرتدادي للثيوسيمي كربازيد بيرازول في حامض الكبريتيك) و ٤،٣،١- الأوكزادايازولوسيرازول (بالتسخين الإرتدادي للثيوسيمي كربازيد بيرازول مع أكسيد الزنك) وثيادايازول وميركتولرأيازول وذلك باستخدام الإستراتيجيات الموضحة بالمراجع [٢١-٢٣].

عدد على المركبات الأخرى، 31a,b و 32 في محلول ٥% هيدروكسيد الصوديوم بالتسخين الإرتدادي لمدة ساعتين تحدث عملية تحلل داخل حرارية مصاحبة لتزغ حزين ماء لكل من مجموعتي الثيوسيمي كربازيد لتكون المركبات 33a,b و 34 على التوالي والتي تحتوي على ثلاثة حلقات غير متجانسة مرتبطة بعضها البعض وهي مشتقات ٤،٣- داي [٥- ميركتولر ٤،٢،١- ثيازولون] بيرازول (المخطط ٤). تم التأكد من التركيب البنائي للنواتج المذكورة أعلاه باستخدام طيف الكتلة الدقيقة باستخدام تقنية الـ FAB للنتائج النهائي ٣٤ حيث وجد أن الوزن الجزيئي لأيونه $[M^+H^+]$ هو 605.1098 وتتمشى مع الصيغة الجزيئية $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_8\text{ClS}_2 + \text{H}^+$ التي تطابق الوزن الجزيئي النظري له 605.1098 . كما أن طيف جهاز الأشعة تحت الحمراء للمركب ٣٣ و ٣٤ ظهرت فيه امتصاص ٢٥٦٦-٢٥٦٦ سم^{-١} لتردد استطالة الرابطة S-H وعدم ظهور عصابة استطالة للرابطه N-H تدل على أن حلقة الثيازولون مرتبطة بمجموعة مركبات SH- وليست في صورة الثيوكينسو- HN-C(=S)-. كذلك عدم ظهور إشارة رنين

طرق تشييد مركبات البيرازول موضحة بالتفصيل في المرجع [١]. أسماء البيرازولات وأرقامهم (مخطط ١) والتقنيات التي استخدمت لمعرفة درجة نقاوتها والتأكد من التركيب البنائي هم هي كالتالي: (مركبات البيرازول التي تم تحضيرها ووحدت لها سائلة لم يتم تفتيتها، ولكن تم إجراء عليها بعض التفاسعات البسيطة للحصول على مشتقات منها في الصورة الصلبة للتأكد من تركيبها البنائي الصحيح. كما تم استخدامها دون أي معوقات لتشييد مشتقات البيرازولولوبيريدينين لأن نقاوة البيرازولات وحدت يساوي أو أكبر من ٩٥% من نتيجة جهاز (NMR).

- 3a: 3,4-Diacetyl-5-methyl-1-phenylpyrazole: prepared as in Ref. 1,2.
- 3b: 3,4-Diacetyl-1,5-diphenylpyrazole: prepared as in Ref.2.
- 4: 4-Acetyl-3-Ethoxycarbonyl-5-methyl-1-phenylpyrazole: mp 46 °C [mp Liquid in Ref. 2]; 4-acetyl-5-methyl-1-phenylpyrazolo-3-carboxylic acid: mp 173 °C; yield 87%; IR (Film) ν 3321-2430 (COOH), 1693 (COCH₃) cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.61 (COCH₃), 2.70 (CH₃), 7.43 (m, 2H, o-ArH), 7.52 (m, 3H, p- & m-ArH); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 14.4 (COCH₃), 30.4 (COCH₃), 160.6 (COOH), 197,8 (COCH₃).

الجزء العملي

تم التأكد من دقة قراءات جهاز قياس نقطة الإنصهار. تم استخدام الأجهزة التالية: جهاز الأشعة تحت الحمراء Perkin-Elmer 298 spectrophotometer (KBr) أو Nicolet a Magna 520 FT وجهاز الرنين النووي المغناطيسي Bruker 250MHz و DRX-400 و FT-NMR spectrometer وجهاز الكتلة Micromass 16B spectrometer أو Kratos 'concept' 1H (FAB) والمرنيط بتقنية الكتلة الدقيقة (Accurate mass) الموجود بجامعة ليستر. أما بالنسبة للمواد الأولية التي تم تحضيرها في هذا البحث هي مشتقات معروفة من الهيدرازولوبيل كلوريد ١ و 2a,b و 20 تحت نفس الظروف المدونة بالمراجع [٢٤-٢٧]، أما طريقة تحضيره البيرازولوبيرازولين ٢٤ مدرجة في المرجع [١٨]. المواد الأولية التي استخدمت أسيتايل أسيتون وبيزوايل أسيتون وإيثايل أسيتواستات وإيثايل بيروايل أسيتات وإيثايل سيانوأسيتات وما لونيتريل تم تأمينها من شركة الدريش للكيمياء.

تشييد مركبات البيرازول ٣-١٠:

NMR (CDCl₃) δ 1.50 (t, 3H, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 3.89 (t, 3H, OCH₃), 4.51 (q, 2H, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 6.98 (d, 2H, J = 6 Hz, ArH), 7.52 (m, 5H, Ph-H), 7.86 (d, 2H, J = 6 Hz, ArH), 9.10 (s, 1H, N=CH). 3-Ethoxycarbonyl-4-cyano-5-(N-acetylamino)-1-phenylpyrazole; mp 158 °C [Ethanol]; yield 87%; IR (Film) ν 3224 (NH), 2225 (CN), 1713 (COOEt), 1661 (NHCO)cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.52 (t, 3H, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 2.28 (s, 3H, HNC(=O)CH₃), 4.50 (q, 2H, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 5.49 (s, 1H, NH), 7.52 (m, 5H, Ar-H).

8a : 3,4-Diethoxycarbonyl-5-amino-1-phenylpyrazole; Liquid; yield 52%; IR (Film) ν 3370 and 3320 (NH₂), 1722 & 1711 (2x COOEt) cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.36 (t, 3H, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 1.42 (t, 3H, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 4.31 (q, 2H, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 4.40 (q, 2H, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 5.45 (s, 2H, NH₂), 7.38 (m, 5H, Ar-H).

8b : 3,4-Diethoxycarbonyl-5-amino-1-p-chlorophenylpyrazole; Liquid, yield 72%; IR (Film) ν 3368 and 3324 (NH₂), 1720 & 1709 (2x COOEt) cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.33 (t, 3H, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 1.40 (t, 3H, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 4.33 (q, 2H, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 4.41 (q, 2H, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 5.45 (s, 2H, NH₂), 7.48 (s, 4H, Ar-H); 3,4-Diethoxycarbonyl-5-(N-acetyl-amino)-1-p-chlorophenylpyrazole; yield 87%; IR (Film) ν 3238 (NH),

5a : 3-Acetyl-4-ethoxycarbonyl-5-methyl-1-phenylpyrazole; Liquid; yield 78%; IR (Film) ν 1723 (COOEt), 1693 (CO) cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃) δ 1.42 (t, 3H, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 2.61 (COCH₃), 2.70 (CH₃), 4.44 (q, 2H, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 7.43 (m, 2H, o-ArH), 7.52(m, 3H, p- & m-ArH).

5b : 3-Acetyl-4-ethoxycarbonyl-1,5-diphenylpyrazole : prepared as in Ref. 18.

6 : 3-Acetyl-4-ethoxycarbonyl-5-amino-1-phenylpyrazole; Liquid; yield 74%; IR (Film) ν 1674 (CO), 1711 (COOEt) cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.12 (t, 3H, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 2.64 (s, 3H, COCH₃), 4.38 (q, 2H, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 4.89 (Bs, 2H, NH₂), 7.36 (m, 5H, Ar-H).

7 : 3-Ethoxycarbonyl-4-cyano-5-amino-1-phenylpyrazole; mp 159 °C (ethanol); yield 47%; IR (Film) ν 3375, 3316 (NH₂), 2231 (CN), 1710 (COOEt) cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃) δ 1.42 (t, 3H, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 4.44 (q, 2H, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 4.89 (Bs, 2H, NH₂), 7.52 (m, 5H, Ar-H); MS (EI) m/z (%), 256 (M⁺, 65), 211 (17), 184 (100), 157 (8), 142 (9), 119 (39), 77 (76), 65 (11), 51(48). 3-Ethoxycarbonyl-4-cyano-5-(N-p-methoxybenzylidene)imino-1-phenylpyrazole; mp 173 °C [Ethanol]; yield 87%; IR (Film) ν 2225 (CN), 1713 (COOEt) cm⁻¹; ¹H

10b: 3,4-Diethoxycarbonyl-5-phenyl-1-p-chlorophenylpyrazole; mp 216 °C(ethanol); yield 74%; IR (Film) ν 1720 (2x COOEt) cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.12 (t, 3H, J = 7 Hz, OCH_2CH_3), 1.22 (t, 3H, J = 7 Hz, OCH_2CH_3), 4.24 (q, 2H, J = 7 Hz, OCH_2CH_3), 4.46 (q, 2H, J = 7 Hz, OCH_2CH_3), 7.46 (m, 5H, Ar-H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 14.3 & 14.6 (2 x $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 61.3 & 14.6 (2x $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$) and 162.3 & 163.1 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); MS (EI) m/z (%): 400 (M^+ , 36, [^{35}Cl]), 398 (M^+ , 100, [^{35}Cl]), 353 (64), 325 (51), 299 (8), 281 (17), 254 (27), 214 (68), 190 (8), 119 (54), 82 (39), 70(13); Acc. Mass (EI) Found 398.1034 Mol. Formula $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$ ^{35}Cl Calc. 398.10335.

تشييد مركبات البيرازولوبيريدازين ١١-١٦:

طريقة تشييد مشتقات البيرازولوبيريدازين موضحة بالتفصيل في المراجع [١]. أسماء البيرازولوبيريدازين وأرقامهم (مخطط ١) والتقنيات التي استخدمت لمعرفة درجة نقاءهم والتأكد من التركيب البنائي لهم هي كالتالي:

11a, 11b, 12 : prepared as in Ref.1,2.

13a: prepared as in Ref.1.

13b: prepared as in Ref.2. ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.61 (s, 3H, CH_3), 7.54 (m, 6H, ArH & NH). MS (EI) m/z (%): 302 (M^+ , 72), 272 (7), 256 (13), 233 (10), 200 (14), 180 (28), 149 (29), 129 (22), 105 (67), 77 (89).

1721 & 1714 (2x COOEt), 1664 (NHCO) cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.30 (t, 3H, J = 7 Hz, OCH_2CH_3), 1.47 (t, 3H, J = 7 Hz, OCH_2CH_3), 2.29 (s, 3H, HNCOCCH_3), 4.31 (q, 2H, J = 7 Hz, OCH_2CH_3), 4.44 (q, 2H, J = 7 Hz, OCH_2CH_3), 5.50 (s, 1H, NH), 7.47 (s, 4H, Ar-H); MS (EI) m/z (%): 381 (M^+ , 12, [^{35}Cl]), 379 (M^+ , 33, [^{35}Cl]), 337 (100), 291 (59), 265 (12), 245 (7), 219 (8), 193 (5), 153 (10), 119 (54), 82 (33), 70 (13), 51(95); Acc. Mass (EI) Found 379.0933 Mol. Formula $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ ^{35}Cl Calc. 379.0931. When the N acetylamino pyrazole refluxed in hydrazinehydrate for 48 hours afforded N-aminoquinazolinone, but this reaction still under investigation.

9 : 3,4-Diethoxycarbonyl-5-methyl-1-phenylpyrazole; Liquid; 54%; IR (Film) ν 1721 (2xCOOEt) cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.12 (t, 3H, J = 7 Hz, OCH_2CH_3), 1.27 (t, 3H, J = 7 Hz, OCH_2CH_3), 2.64 (s, 3H, CH_3), 4.23 (q, 2H, J = 7 Hz, OCH_2CH_3), 4.38 (q, 2H, J = 7 Hz, OCH_2CH_3), 7.36 (m, 5H, Ar-H).

10a: 3,4-Diethoxycarbonyl-1,5-diphenylpyrazole; mp 86 °C (ethanol); yield 64%; IR (Film) ν 1723 (2xCOOEt) cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.14 (t, 3H, J = 7 Hz, OCH_2CH_3), 1.25 (t, 3H, J = 7 Hz, OCH_2CH_3), 4.21 (q, 2H, J = 7 Hz, OCH_2CH_3), 4.48 (q, 2H, J = 7 Hz, OCH_2CH_3), 7.36 (m, 5H, Ar-H).

أوضحتها طيف جهاز الرنين النووي المغناطيسي يظهر ستة إشارات وبنين متداخلة لسته مجاميع متماثل. لم يتم فصلهم عن بعضهم البعض في صورة نقية باستخدام عمود الفصل الكروماتوغرافي، ولكن تمت مفاعلة هذا الخليط بمول مكافئ من الهيدرازونويل كلوريد **2a** والتراي إيثايل أمين في البنزين المقطر والجاف بالنسخين الإرتدادي حتى اختفاء جميع البقع إلا بقعة واحدة Ref. 31 وبقعة التنازين والتي تظهر دائماً عند Rf.88 في TLC باستخدام نفس نسبة المذيبين السابقين. واستخدمت نفس طريقة فصل النواتج من خليط التفاعل السابقة وأظهر طيف NMR إشارات رئيسية تؤكد تكون السدي تترازولوبيرازولوبيريدازين **20**، وتم فصله في صورة نقية باستخدام تقنية PTLC.

الطريقة الثانية:

إضافة التراي إيثايل أمين (٠,٠٠٤٤ مول) على خليط من الهيدرازونويل كلوريد **2a** (٠,٠٠٥٤ مول) والبيرازولوبيريدازين **11b** (٠,٠٠٢٢ مول) المذابين في البنزين المقطر والجاف (٢٠ مل) ثم تم على خليط التفاعل بالنسخين الإرتدادي حتى اختفاء بقعة البيرازولوبيريدازين من خليط التفاعل في TLC. ثم تم الحصول على الناتج بنفس

15 : mp 209 °C [Acetic acid]; yield 74%; IR (Film) v 3526, 3434, 3262 (NH's), 2215 (CN), 1661 (CONH) cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.51 (s, 3H, NCH₃), 5.02 (bs, 1H, NH), 6.80 (bs, 2H, NH₂), 9.77 (bs, 1H, NH), 7.54 (m, 5H, ArH).

16 : The cyano peak disappeared from the ir spectrum.

تفاعل الإضافة الحلقية ٣-١- C-إيثوكسي

كربونيل ٧- فيسيل هيدرازونويل كلوريد **2a**

مع البيرازولوبيريدازين **11b**:

الطريقة الأولى:

تم إضافة ثلاثي إيثايل أمين (٠,٠٠٣٣ مول) على خليط من الهيدرازونويل كلوريد **2a** (٠,٠٠٢٢ مول) والبيرازولوبيريدازين **11b** (٠,٠٠٢٢ مول) وبنزين مقطر وجاف (١٥ مل). ثم تم على خليط التفاعل بالنسخين الإرتدادي حتى اختفاء بقعة إحدى المتفاعلين تماماً في شويمة كروماتوغرافي الطبقة الرقيقة باستخدام خليط من التتروليم إيثر ٦٠/٤٠ ثم والإيثايل أسيتات بسية ٣:٧ (ح/ح). برد خليط التفاعل وتم فصل الملح بالترشيح وتم غسل الرشاحة بمحلول بيكرينات الصوديوم المشبعة وتم فصل الطبقة العضوية وتخفيفها بكربونات المغنسيوم الالامائية ثم تليز البنزين فحصلنا على خليط من النواتج ١٧-١٩

إضافة التراي إيثايل أمين (٠.٠٠٤٤ مول)

على خليط من *N,C*-داي فينيل الهيدرازونويسل

كلوريد ٢٠ (٠.٠٠٤ مول) والبيرازولوبيريدازين

13b (٠.٠٠٢ مول) المذابين في البترين المقطر

والخاف (٢٠ مل). ثم تم غلي خليط التفاعل

بالتشخين الإرتدادي حتى تم اختفاء بقعة

البيرازولوبيريدازين من خليط التفاعل في TLC.

ثم تم الحصول على الناتج ٢٣ بنفس الطريقة

السابقة، ووجدت نتائج تحليله كالتالي:

23 : mp 251 °C (ethanol); yield 53 % IR (KBr) ν 3176 (CONH), 1661 (CONH) cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}(\text{CHCl}_3)$ δ 1.62 (s, 3H, CH₃), 6.74-8.25 (m, 30H, ArH), 9.57 (NH); MS (FAB) m/z (%), 691 (M⁺ + H⁺, 17), 675 (589), 554 (18), 497 (25), 479 (29), 439 (5), 376 (17), 338 (77), 289 (16), 180 (25), 154 (100).

تفاعل الهيدازونويسل كلوريد 1 و 2a مع

بيرازولوبيرازولين ٢٤:

تمت تفاعل الهيدازونويسل كلوريد 1 و 2a (١

مول مكافئ) مع بيرازولوبيرازولين ٢٤ (١ مول

مكافئ) على التوالي في وجود تراي إيثايل أمين

(١.٢ مول مكافئ) تحت نفس ظروف التفاعل

السابق، ووجدت نتائج التحليل تتفق مع

التركيب البنائي للناجيين ٢٧ و ٢٨ وليس لناجي

الإضافة الحلقية ٢٥ و ٢٦ كالتالي:

الطريقة السابقة، ووجدت نتائج التحليل لهذا

الناتج ١٩ كالتالي:

19 : mp, 91 °C (ethanol); yield 58 %; IR (KBr) ν 1728 & 1713 (2xCOOEt) cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.16-1.48(2t, 2 x 3H, 2xCOCH₂CH₃), 1.26 & 1.71 (2s, 2x3H, 2xCH₃), 4.12 & 4.24 (2q, 2x2H, 2xCOCH₂CH₃), 7.19 (m, 20H, ArH); MS (FAB) m/z (%), 680 (M⁺, 100), 591 (9), 552 (10), 499 (12), 476 (54), 431 (37), 375 (14), 307 (13), 180 (35), 154 (96); Acc. Mass (FAB) Found 680.2859, Mol. Formula C₃₀H₂₆N₈O₄, Calc. 680.2860.

تفاعل الإضافة الحلقية ٣.١-*N,C*-داي فينيل

هيدرازونويسل كلوريد ٢٠ مع

البيرازولوبيريدازين 13b:

الطريقة الأولى:

تم مفاعلة ٢٠ مع 13b تحت نفس ظروف

التفاعل السابق ووجد أن الناتج عبارة عن خليط

من ناتج الإضافة ٢١ وناتج الاستبدال ٢٢

والناتج ٢٣ من نتيجة طيف NMR. لم نقوم

بمحاولة لفصل الناتجين ٢١ و ٢٢ عن بعضها

العض في صورة نقية، بل تم تفاعل هذا الخليط

مع مول مكافئ من الهيدرازونويسل كلوريد ٢٠

تحت نفس الظروف السابقة فوجد أن الناتج هو

٢٣ استناداً لنتائج التحليل الطيفية.

الطريقة الثانية:

إستراتيجية تشييد مركبات الـداي

لتحضير الميرازول:

أولاً - تخضير مشتقات الميرازول-٤,٣- داي

هيدرازيد ٢٩ و ٣٠:

تم تسخين ٤,٣- إيثوكسي كربونيل-٥-

فصل- ١- أرابيل ميرازول 10a و 10b (٥)

حرامات) في ١٠ مل هيدرازين هيدريت عند

درجة حرارة ٨٠°م لمدة ساعة. خلال الغلي تم

ملاحظة ذوبان الميرازول إذابة كاملة وبعدها

حدث ترسيب للناتج خلال التسخين قسم

ترشيحه تحت ضغط منخفض على المساحن.

وعند دراسة لنتائج التحليل أوضحت بأن الناتج

عبارة عن هيدرازيد، وهذه النتائج هي:

29 : mp > 320 °C; yield 74 %; IR (KBr) v complex - signal for NHs in range 3400-3150, 1662 (2xCONHNH₂) cm⁻¹; ¹H NMR (CHCl₃+ DMSO) δ 4.84 (bs, 2x3H, CONHNH₂), 7.39 (m, 10H, ArH); Found C, 60.57; H, 4.71; N, 24.84; Mol. Formula C₁₇H₁₆N₄O₂ Calc. C, 60.71; H, 4.80; N, 25.0.

30 : mp > 320 °C; yield 77 %; IR (KBr) v complex - signal for NHs in range 3400-3150, 1660 (2xCONHNH₂) cm⁻¹; ¹H NMR (CHCl₃+ DMSO) δ 4.96 (bs, 2x3H CONHNH₂), 7.29 (m, 9H, ArH).

27 : mp 191.8 °C; yield 69 %; IR (KBr) v 3196 (C=NNH), 1702 (COOEt), 1667 (COCH₃) cm⁻¹; ¹H NMR (CHCl₃+ DMSO) δ 0.99 (t, 3H, OCH₂CH₃), 2.21 (s, 3H, COCH₃), 3.31 & 3.88 (dd, 1H, J = 17.8, 12.6 Hz, HCH-CHPh) & dd, 1H, J = 17.8, 5.8 Hz, HCH-CHPh), 4.16 (q, 2H, OCH₂CH₃), 6.11 (dd, 1H, J = 12.6, 5.8 Hz, HCH-CHPh), 6.83 (t, 1H, J = 6.5 Hz, ArH), 7.29 (m, 19H, ArH), 10.74 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (CHCl₃+ DMSO) δ 13.5 (CH₃), 25.8 (COCH₃), 41.9 (CH₂CHPh), 60.5 (CH₂), 64.0 (CH₂CHPh), 163.3 (COOEt), 192.3 (COCH₃); Found C, 72.31; H, 5.51; N, 13.87; Mol. Formula C₂₆H₃₂N₄O₃; Calc. C, 72.47; H, 5.41; N, 14.08.

28 : mp 180 °C; yield 74 %; IR (KBr) v 3227 (C=NNH), 1708 (2xCOOEt) cm⁻¹; ¹H NMR (CHCl₃+ DMSO) δ 0.98 & 1.16 (2t, 2x3H, 2xOCH₂CH₃), 3.33 & 3.89 (dd, 1H, J = 17.8, 12.6 Hz, HCH-CHPh) & dd, 1H, J = 17.8, 5.8 Hz, HCH-CHPh), 4.14 (2q, 2x2H, 2xOCH₂CH₃), 6.04 (dd, 1H, J = 12.6, 5.8 Hz, HCH-CHPh), 6.87 (t, 1H, J = 6.5 Hz, ArH), 7.33 (m, 19H, ArH), 10.83 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (CHCl₃+ DMSO) δ 13.7 & 14.0 (2xCH₃), 42.2 (CH₂CHPh), 61.0 & 61.3 (2xCH₂), 64.8 (CH₂CHPh), 162.0 & 163.8 (2xCOOEt); Found C, 70.91; H, 5.23; N, 13.21; Mol. Formula C₃₇H₃₄N₄O₄; Calc. C, 70.92; H, 5.47; N, 13.41.

بيضاء حلامية الشكل. تم غسلها بالماء والإيثانول

عدة مرات. نتيجة تحاليل هذه النواتج كالتالي:

33a: mp: 198 °C; yield 77 %; IR (KBr) v 2560-2565 (2xS-H) cm⁻¹; ¹³C NMR (DMSO) δ no signal appeared for C=S; MS (EI) m/z (%), 570 (M⁺ + H⁺, 55), 501 (4), 473 (13), 333 (6), 249 (8), 218 (5), 177 (14), 176 (9), 164 (14), 163 (19), 150 (23), 149 (39), 135 (21), 109 (8), 104 (56), 84 (11), 77 (45), 71(28), 57 (26), 51(100); Found C, 60.57; H, 4.71; N, 24.84; Mol. Formula C₁₇H₁₆N₆O₂; Calc. C, 60.71; H, 4.80; N, 25.0.

33b: yield 77 %; IR (KBr) x 2561-2567 (2xS-H) cm⁻¹; ¹³C NMR (DMSO) δ no signal appeared for C=S; MS (EI) m/z (%), 598 (M⁺ + H⁺, 55), Found C, 60.57; H, 4.71; N, 24.84; Mol. Formula C₁₇H₁₆N₆O₂; Calc. C, 60.71; H, 4.80; N, 25.0.

34: mp 239 °C; yield 77 %; IR (KBr) v 2561-2566 (2xS-H) cm⁻¹; ¹³C NMR (DMSO) δ no signal appeared for C=S; MS (FAB) m/z (%), 605 (M⁺ + H⁺, 55), 573 (5), 531 (6), 455 (11), 307 (19), 242 (8), 154 (100); Acc. Mass (FAB) Found 605.1098. Mol. Formula + H⁺ [C₃₁H₂₁N₈³⁵ClS₂ + H⁺], Calc. 605.1097.

شكر

لنقدم شكرنا الجزيل لإدارة البحث العلمي (الملح الداخلي) للمساهمة في تدعيم هذا العمل البحثي

ثانياً- تحضير مشتقات البيرازول-٣،٤-داي

ثيوسيمي كبريتايد 31a, b و 32:

تم غلي خليط من الداى هيدرازيد ٢٩ و ٣٠ (١ مول مكافئ) مع مشتق الثيوايزوسيانيد (١ مول مكافئ) في الإيثانول ٢٠ مل بالتسخين الإرتدادي لمدة ساعتين. خلالها لوحظ ذوبان كامل للداى هيدرازيد وبعدها حدث ترسيب للناتج خلال التسخين الإرتدادي فتم ترشيحه تحت ضغط منخفض على الساحن. وجادت درجة إنصهار الناتج 31a-١٨٩ م ومحصاه ٥٨.٥%. لم يتم عمل أي تحاليل لنواتج هذه المرحلة، حيث تم استخدامها مباشرة في الخطوة الثالثة النهائية.

ثالثاً- تشييد مشتقات ٣،٤- داي

ثياترايازولوبيرازول 33a,b و 34:

تم غلي الداى ثيوسيمي كبريتايد 31a,b و 32 (١ جم) في ٣% محلول هيدروكسيد الصوديوم ١٥ مل بالتسخين الإرتدادي لمدة ساعتين. خلال التسخين لوحظ ذوبان المتفاعل إذابة كاملة. تم تبريد خليط التفاعل وإضافة ٥% محلول هيدروكلوريك على دفعات حتى تم تبيض الوسط باستخدام ورقة دوار الشمس، وخلال الإضافة ترسب الناتج على هيئة بلورات

- [11] H. Barisch and T. Erker, *Heterocycles*, **27**, 1461 (1988).
- [12] G. Cusinano, G. Macaluso, M. Gruttadauria and S. Busceini, *Heterocycles*, **29**, 2149 (1989).
- [13] H. Graf and G. Kiehe, *Chem. Ber.*, **120**, 965 (1987).
- [14] H.M. Hassaneen, A.S. Shawali, N.M. Elwan and N.M. Abunada, *Org. Prep. Proc. Int.*, **24**, 171 (1992).
- [15] H.M. Hassaneen, A.S. Shawali, N.M. Elwan and A. Ibrahim, *A. Arch. Pharm. Res.*, **14**, 266 (1991).
- [16] G. Cusmano, G. Macaluso, W. Hinz and S. Buscemi, *Heterocycles*, **26**, 1283 (1987).
- [17] G. Cusmano, G. Macaluso, *Heterocycles*, **29**, 339 (1989).
- [18] H.A. Albar, S.O. Basifi, S. Alasoly, M.A. Abdullah and Hassan M. Faidallah, unpublished results (1999).
- [19] F. Manna, F. Chimenti, A. Bolasco, B. Bizzarri, O. Befani, P. Pietrangeli, B. Mondovi and P. Turini, *J. Enzyme-Inhib.*, **13(3)**, 207 (1998).
- [20] H.M. Mokhtar and S.M. El-Khawass, *J. Chin. Chem. Soc.*, **35**, 57 (1988); *Egypt. J. Pharm. Sci.*, **33**, 1063 (1992) (CA, 121, 573989).
- [21] N. Gulerman, S. Rollas and M. Ulgen, *Boll. Chim. Fram.*, **137(5)**, 140 (1998).
- [22] C.S. Andotra and S.K. Sharma, *Indian J. Pharm. Sci.*, **51**, 107 (1989).
- [23] P.W. West and I. Warkentin, *J. Org. Chem.*, **33**, 2089 (1968).
- [24] A.R. Katritzky, H.M. Faidallah, H. Aghabozorg and G.I. Palenik, *Chemica Scripta*, **23**, 134 (1984).
- [25] W. Dickmann, O. Platz, *Chem. Ber.*, **38**, 2988 (1906).
- [26] A. S. Shawali, O. Osinan, *Tetrahedron*, **27**, 2517 (1971).
- [27] A.O. Fitton and R.K. Smally, "Practical Heterocyclic Chemistry"; Academic Press, New York, N. Y., 1968.

(مشروع رقم 418/158). نشكر الأستاذ هادي مرواي (معيد بقسم الكيمياء/ جامعة الملك عبد العزيز) والأستاذ زكي العمولي (مساعد باحث بمركز الملك عبد العزيز للبحوث الطبية) عن مساهمة في إجراء الجزء العملي من هذا البحث. كما نشكر الأستاذ محمد سرفراز الله لإجراء تحاليل ^{13}C NMR & DEPT90, 135 على جهاز NMR (400MHz) بجامعة الملك عبد العزيز.

المراجع

- [1] H.A. Albar, *J. Chem. Res. (S)*, 316 (1996); (M), 1756 (1996).
- [2] H.A. Albar, *J. Chem. Res. (S)*, **3**, 182 (1999); (M), ??? (1999).
- [3] H.A. Albar, M.S.I. Makki and H.M. Faidallah, *J. Chem. Res. (S)*, 40 (1997); (M), 336 (1997).
- [4] A.O. Abdelhainid, F.A. Khalifa, F.A. Attaby and F.H. El-shaty, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **72**, 135 (1992).
- [5] A.R. Katritzky and C.W. Rees, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Vol 5, p.326, Pergamon Press.
- [6] G. Bianchetti, D. Pocar and P.D. Croce, *Gazz. Chim. Ital.*, **94**, 340 (1964).
- [7] J.P. Marquet, I.D. Bourzat, I. Andre-Louisfert and E. Bisagni, *Tetrahedron*, **29**, 435 (1973).
- [8] R.N. Butler, E.P. Nibbradaigh and K.I. Fitzgerald, *J. Chem. Res. (S)*, 306 (1993); (M) 1948 (1993).
- [9] M.C. Aversa, P. Bonaccorsi, P. Gianetto and D.A.I. Leigh, *Heterocycl. Chem.*, **26**, 1619 (1989).
- [10] M.C. Aversa, A. Ferlazzo, P. Gianetto and F.H. Kohnke, *Synthesis*, 230 (1986).