

اصطناع مشتقات جديدة انطلاقاً من النهدرین والإيزوثيریوسیانات وتوصیفها مطیافیاً ودراسة تأثیرها الحیوی.

ضیاء الأسعد، د. أيهم الجندي، د. أحمد أبو حجر، د. عنبر عنبر

قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة إدلب

الملخص:

يهدف البحث إلى اصطناع وتوصیف بنی کیمیائیہ جدیدة ذات فعالیة حیویة انطلاقاً من النهدرین والإيزوثيریوسیانات، رُبّطت المرحلة الأولى من الاصطناع الإيزوثيریوسیانات مع الهیدرازین للحصول على مشتقات الهیدرازین ومن ثم مفاعلتها في المرحلة الثانية مع النهدرین والحصول على مشتقات جديدة لأسس شیف، وفي المرحلة الثالثة أُضییف دی متیل استیلین دی کربوکسیلات إلى أسس شیف المحضره والحصول على مشتقات الأوكسوثیازولیدین. وُصفت المركبات المصطنعة بالطرق المطیافية كاللطینن النووي المغناطیسي البروتونی HNMR وطیف الكتلة Mass والأشعة تحت الحمراء FT-IR، ومن ثم تمت دراسة الفعالیة الحیویة لهذه المركبات المصطنعة الجديدة وفق سلسلة من الترکیز المحضره من المركبات على جراثیم الإشريكیة القولونیة سلبیة غرام وجراثیم العنقودیة الذهبیة إيجابیة غرام بواسطة طریقة الانتشار وأظهرت هذه المركبات في المرحلة الثانية والثالثة فعالیة حیویة تتراوح بين متوسطة إلى جيدة على هذه الجراثیم.

الكلمات المفتاحیة: أسس شیف، الثیازوکسیلیدین-4-ون، ایزوثيریوسیانات، الإشريكیة القولونیة، العنقودیة الذهبیة.

Synthesis and characterization of New Derivatives from Ninhhydrin and Isothiocyanate and Study of their Biological Effect

Deaa Alasaad, Ayham Aljnde, Ahmad Abo Hajar & Anber M. Anber

Department of Chemistry, Faculty of Science, Idlib University

Abstract:

A chemical structure was obtained biologically effective from Ninhhydrin and Isothiocyanate derivatives. At the first stage of the synthesis, Isothiocyanate was combined with Hydrazine to obtain Hydrazine derivatives, and then its reactivity in the second stage with Ninhhydrin and obtaining new derivatives of the Schiff bases. At the third stage, Dimethylacetylene Dicarboxylate (DAMD)was added to the prepared Schiff bases and Oxothiazolidine derivatives were obtained. The prepared compounds were characterized using proton nuclear magnetic resonance (^1H NMR), Mass spectrometry, and infrared spectroscopy (FT-IR). The biological activity of these compounds also was studied at a series of concentrations against Gram- negative bacteria, Escherichia coli, and Gram- positive bacteria, Staphylococcus Aureus. Using the diffusion method, some compounds showed biological effect ranges from medium to good on these germs.

Keywords: Schiff base, Thiazolidine-4-one, Isothiocyanates, Escherichia coli, Staphylococcus aureus.

1. المقدمة:

تحظى مشتقات الننهدرين إضافة إلى أنس شيف وحلقي الثيازوليدين بتأثير حيوي كبير على الجراثيم والخلايا السرطانية (Aly *et al.*, 2019)

الننهدرين عبارة عن مادة صلبة بيضاء إلى صفراء فاتحة يمكن أن تذوب في العديد من المذيبات مثل الماء والإيثanol والأسيتون في درجة حرارة الغرفة ، ويمكن أن يتفاعل مع الأمونيا والأمينات الأولية والثانوية والببتيدات باستثناء الأمينات الثلاثية مكوناً منتجًا أرجوانيًا (Liang, 2018).

ويعد الننهدرين أحد المواد الكيميائية الأساسية المستعملة في مجال الطب الشرعي (Janssen-Bouwmeester *et al.*, 2020) استعمل الننهدرين على نطاق واسع في تصور بصمات الأصابع الكامنة (King *et al.*, 2023). الننهدرين مادة أولية مهمة في التركيب العضوي ويستعمل في تصميم وتركيب العديد من الهياكل العضوية وخاصة في تحضير المركبات الحلقة غير المتتجانسة (Das *et al.*, 2023)، ويعد بعض هذه المركبات مضادات محتلة للسرطان (Tseng *et al.*, 2016).

أطلق اسم أنس شيف Schiff base على المركبات العضوية التي تحتوي على مجموعة الایمين (Imine) أو ما يعرف بمجموعة الآزوميثين (Azomethine) (Al-(C=N) (Alwany, 2020)

أنس شيف مركبات عضوية باللغة الأهمية في الكيمياء العضوية وقد حضرت لأول مره من قبل الباحث (Botrus) في عام 1977 تتميز هذه المركبات بألوانها الجميلة والمميزة (Al-salami *et al.*, 2017) ، ويطلق اسم أنس شيف الكيتيمينات (Ketimines) عند تكافف الكيتونات مع الامينات الأولية (Mohammed & Jawad, 2022) وتسمى بالألديمينات (Aldimines) عند تكافف الألدهيد مع الامينات الأولية (Benzanils) وتسمى الأنيلات (Anils) (Al-salami *et al.*, 2017) عندما

تكون R1 حلقة بنزن متبادلة او غير متبادلة وتشتمي بالهيدرازونات (Hydrazonez) عند تفاعل الهيدرازيدات مع الألدهيدات والكيتونات (Shao & Aprahamian, 2020).

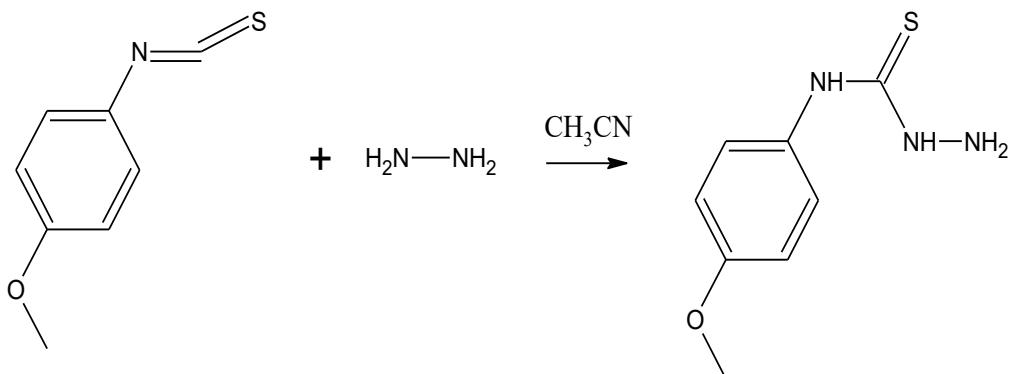
وتعد أصباغ الأزو والتي تحتوي على أنسس شيف من أهم مكونات صناعة الأصبغة (ŞENER & ÇAVUŞ, 2023) و تستعمل أصباغة الأزو في الصناعات النسيجية والورقية والغذائية كملون والمواد التجميلية وكمثبطات للتآكل في صناعات متعددة (A. Alamiery 2024). و تتميز أنسس شيف بتطبيقاتها في مجال التحليل الكيميائي(Alalam & Bashir, 2024) وفعاليتها الحيوية العالية ضد البكتيريا والفطريات ومضاد للفيروسات (Siddiqui *et al.*, 2006) وكمضاد للبكتيريا (Arif *et al.*, 2024) وبعضاها يستعمل في مجال تصنيع المبيدات الحشرية (Alkorbi *et al.*, 2024). واستخدمت قواعد شيف كمواد تركيبية في تحضير عدد من المركبات الصناعية والنشطة بيولوجياً مثل الفورمازانات، و4-ثيازوليدينين، والبنزوكسازينات، وما إلى ذلك، من خلال إغلاق الحلقة، بالإضافة الحلقية، وتفاعلات الاستبدال(Jarrahpour *et al.*, 2007).

2. مواد وطرائق العمل:

2.1. تفاعل مشتقات الايزوثيوسيانات مع الهيدرازين:

2.1.2. اصطناع 4-ميتوكسي فينيل -هيدرازين كربو ثيو أميد -N-(Methoxyphenyl) Hydrazine Carbothioamide

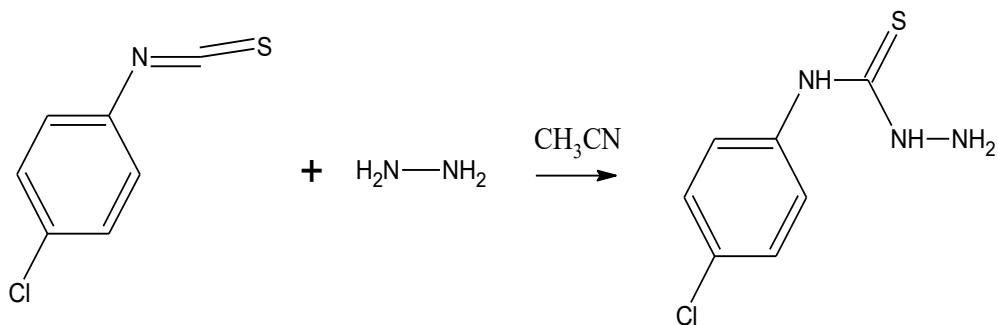
يُضاف (g) من 4-ميتوكسي فينيل إيزوثيوسيانات بالتنقيط إلى (g) من الهيدرازين في حوجلة موجودة ضمن حمام ثلجي وبوجود 15ml من الأسيتونتريل كمحذب، وأُضيفت ببطء مع التحريك لمدة 15 دقيقة وبعدها استمر التفاعل لمدة 3 ساعات في درجة حرارة الغرفة مع متابعة سير التفاعل بالـ TLC، وعند انتهاء التفاعل أُضيف 20ml من الماء المقطر إلى حوجلة التفاعل وبعدها رُشح الراسب وغسل بالماء المقطر وجُفف للحصول على المشتق N-(4-methoxyphenyl) hydrazine carbothioamide (M3) راسب أبيض بمدود 52% ودرجة انصهاره (-166 °C)، و يبين الشكل (1) التفاعل الحاصل.



الشكل (1): معادلة تفاعل الهيدرازين مع 4-ميتوکسی فینيل ایزوثیوسیانات

2.1.2. اصطناع 4-كلورو فينيل -هيدرازين كربوثيراميد :hydrazinecarbothioamide

أضيف (أ) من 4-كلورو فينيل إيزوثيراميد (3mmol; 0.5088g) إلى 15ml (3mmol; 0.1201g) من الهيدرازين في حوجلة موجودة ضمن حمام ثلجي وبوجود من الأسيتونتيل كمدبب وأضيفت ببطء لمدة 15 دقيقة واستمر التفاعل لمدة 3 ساعات بدرجة حرارة الغرفة مع التحريك المستمر وتمت متابعة سير التفاعل بالـ TLC وعند انتهاء التفاعل أضيف 20ml من الماء المقطر إلى حوجلة التفاعل ومن ثم الترشيح وغسل الراسب بالماء المقطر والتجفيف ل الحصول على المشتق N-(4-Chlorophenyl) Hydrazine (M4) راسب أبيض بمزدوج 76% ودرجة انصهاره °C (198-200) ، و يبين الشكل (2) التفاعل الحاصل.

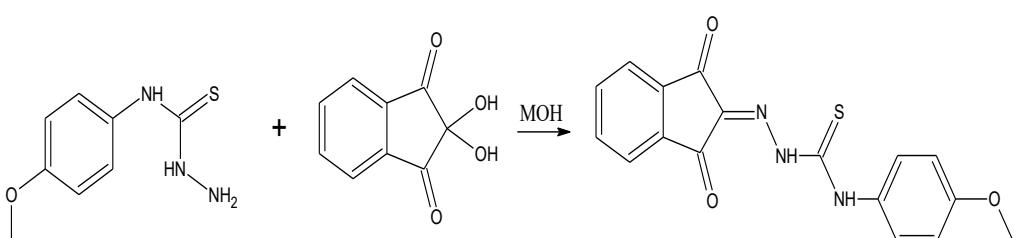


الشكل (2): معادلة تفاعل الهيدرازين مع 4-كلورو فينيل ايزوثيرسيانات

2. تحضير مشتقات النهيدرين:

2. 1. اصطناع 4-ميتوكسي فينيل -ثيوسيميكاربازون 1*H*-indene-1,2,3-trione 2-[*N*-(4-methoxyphenyl) thiosemicarbazone]

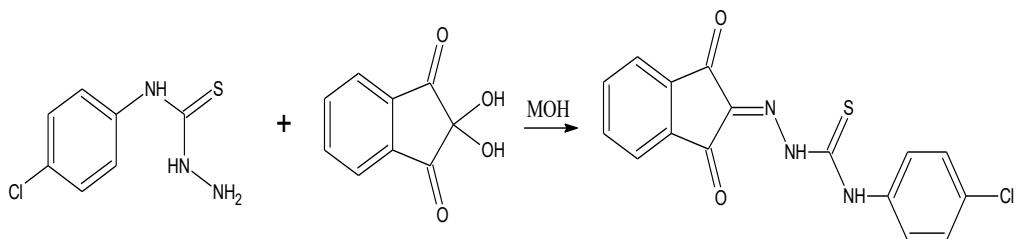
أخذ (2mmol;0.3562g) من M3 (2mmol;0.3945g) من النهيدرين إلى حوجلة مصنففة مجهزة بمبرد عكوس وسخان كهربائي مزود بمحرك مغناطيسي، وأضيف 10ml من الميتابول المطلق مذيباً، وغُلي المزيج لمدة 5 ساعات مع التحريك المستمر ومراقبة التفاعل بواسطة TLC وعند نهاية التفاعل تم بُرد الناتج ومن ثم رُشح وحُفف لنجعل على المشتق 1*H*-Indene-1,2,3-Trione 2-[*N*-(4-Methoxyphenyl) Thiosemicarbazone] -218°C (MD3) راسب أحمر بمزدوج 53% ودرجة انصهار °C 220.، ويبيّن الشكل (3) التفاعل الحاصل.



الشكل (3): معادلة تفاعل النهيدرين مع M3

2. 2. اصطناع 4-كلورو فينيل-ثيوسيميكاربازون 2-[N-(4-Chlorophenyl) Thiosemicarbazone]

أخذ (2mmol;0.3562g) من M4 (2mmol;0.360g) من النهيدرين إلى حوجلة مصنفة مجهزة بمبرد عكوس وسخان كهربائي مزود بمحرك مغناطيسي، وإضافة 10ml من الميتانول المطلق مذيباً، وغلي المزيج لمدة 5 ساعات مع التحريك المستمر ومراقبة التفاعل بواسطة TLC وعند نهاية التفاعل بُرِّد الناتج ومن ثم رُشح وجفف لنحصل على المشتق 2-[N-(4-Chlorophenyl) Thiosemicarbazone] %66 راسب أحمر بمقدار 66% ودرجة انصهار 212-214°C. ويبين الشكل (4) التفاعل الحاصل.

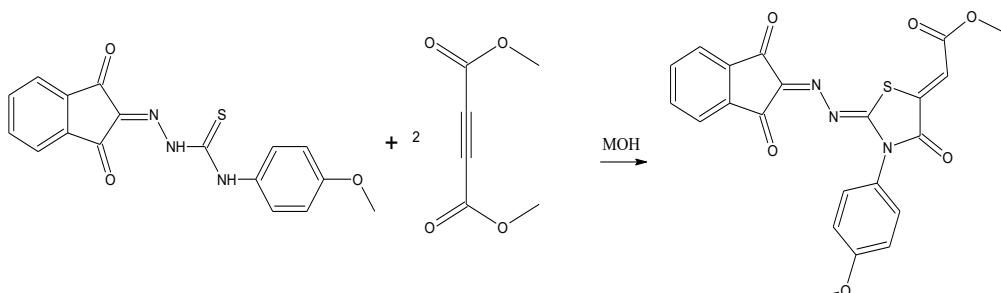


الشكل (4): معادلة تفاعل النهيدرين مع M4

2. 3. تحضير حلقة الثيازوليدين انطلاقاً من مشتق النهيدرين ودي متيل استيلين دي كربوكسيلات :DMAD

2. 3. 1. اصطناع 4-ميتوكسي فينيل-4-اوکسو-1,3-ثیازوليدين-5-یلیدین Acetate Methyl (2Z) -[(2Z) -2-[(1,3-Dioxo-1,3-Dihydro-2H-Inden-2-Ylidene) Hydrazono] -3-(4-Methoxyphenyl) -4-oxo-1,3-Thiazolidin-5-Ylidene] Acetate

أخذ (0.3393g) من المركب MD3 (2mmol;0.2842g) من دي متيل استيلين دي كربوكسيلات (DMAD) إلى حوجلة مصنفة مجهزة بمبرد عكوس وسخان كهربائي مزود بمحرك مغناطيسي، أضيف 10ml من الميتانول المطلق كمذيب، وغُلي المزيج لمدة 5 ساعات متواصلة مع التحريك المستمر ومتابعة التفاعل بواسطة TLC وعند انتهاء التفاعل بُرد ثم رُشح الراسب الناتج وجُفف للحصول على المشتق Methyl (2Z)-[2-[1,3-Dioxo-1,3-Dihydro-2H-Inden-2-Ylidene) Hydrazono]-3-(4-Methoxyphenyl)-4-oxo-1,3-Thiazolidin-5-Ylidene] Acetate وسُمي بالرمز (MDA3) راسب أحمر وبمددود 61% ودرجة انصهار °C -258. ويبيّن الشكل (5) التفاعل الحاصل.

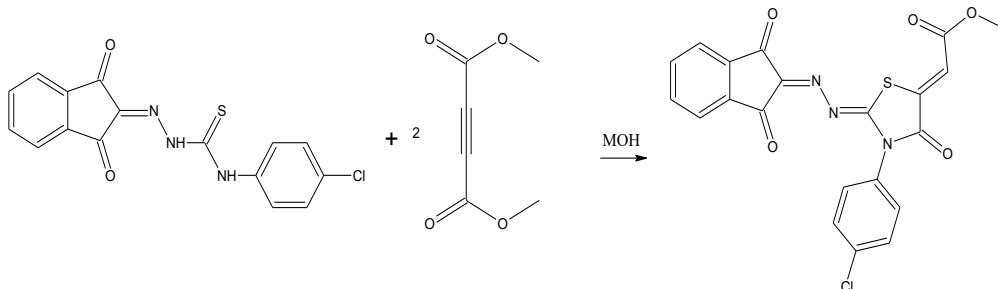


الشكل (5): معادلة تفاعل MD3 مع DMAD

.2 .3 .2. اصطناع 4-كلور فينيل-4-اوكسو-1,3-ثيازوليدين-5-يلدين أسيتات Methyl (2Z)-{(2Z)-3-(4-Chlorophenyl)-2-[(1,3-Dioxo-1,3-Dihydro-2H-Inden-2-Ylidene) Hydrazono]-4-Oxo-1,3-Thiazolidin-5-Ylidene}:Acetate

أخذ (0.3437g) من المركب MD4 (1mmol;0.2842g) من دي متيل استيلين دي كربوكسيلات (DMAD) إلى حوجلة مصنفة مجهزة بمبرد عكوس وسخان كهربائي مزود بمحرك مغناطيسي، وإضافة 10ml من الميتانول المطلق مذيباً، وغُلي المزيج لمدة 5 ساعات متواصلة مع التحريك المستمر ومتابعة التفاعل بواسطة TLC وعند انتهاء التفاعل بُرد الراسب الناتج ثم رُشح وجُفف للحصول على

المشتق-2 (2Z)-3-(4-chlorophenyl)-2-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-inden-2-ylidene)hydrazono]-4-oxo-1,3-thiazolidin-5-ylidene} acetate (MDA4) وسمّي بالرمز (6) راسب أصفر برتقالي وبمقدار 59% درجة انصهار °C (297-300). وبين الشكل (6) التفاعل الحاصل.



الشكل (6): معادلة تفاعل MD4 مع DMAD

2.4. دراسة الفعالية الحيوية لمشتقات الننهيدرين المحضر:

قيمت الفعالية الحيوية ضد كل من جراثيم الإشريكية القولونية *Escherichia coli* سلبية غرام والمكورات العنقودية الذهبية *Staphylococcus aureus* إيجابية غرام *Coli* بطريقة الانتشار على الأغار.

2.4.1. تحضير محليل المركبات المصنعة والمضاد الحيوي العياري:

حضرت عينات من المركبات المدرستة بأربعة تراكيز لكل مركب -10-15-20 μg/50μl باستخدام مذيب (DMSO)، إذ حضر محلول بتركيز 1 μg/50μl (20) بأخذ وزن من المركب المحضر 10mg وحلها بدورق سعة 25ml، ثم حضرت التراكيز -5-10-15 μg/50μl (20) بالاعتماد على انطلاقاً من محلول المحضر بتركيز 1 μg/50μl (20) بأخذ 2.5-5-7.50 ml منه على التوالي إلى دورق سعة 10ml والإتمام به DMSO. حضرت عينة من العياري (أمبسللين) بتركيز 10 μg/50μl وهو التركيز المثبط

الأدنى للأمبسلين وذلك بنفس المذيب إذ تؤكّد من عدم تأثيره على أيٍ من الجراثيم المدروسة.

2. 4. 2. تحضير أغار مولر هينتون:

حضر وسط مولر هينتون بأخذ وزن 38gr من مسحوق مولر هينتون، وحلت بـ 1Litter من الماء المقطر في دورق زجاجي وسُخن مع التحريك حتى الغليان، وعُقمت بجهاز الصاد الموصد عند درجة حرارة 120°C وضغط 15 بار لمدة 15 دقيقة، وتركت بعدها لتبرد، ثم صُبّت في أطباق بتري بمقدار 25 ml لكل طبق، وتركت للتصلب مع تعريضها للأشعة فوق البنفسجية مدة ساعة.

2. 4. 3. تحضير المعلقات الجرثومية:

استخدمت سلالات جرثومية عيارية حصل عليها من مخابر الرقابة والبحوث الدوائية في وزارة الصحة، وبناءً على توصيات معهد المعايير المخبرية الأمريكي (CLSI) وهذه السلالات هي:

- المكورات العنقودية الذهبية (*Staphylococcus Aureus* (ATCC 6538)
- عصيات الإشريكية القولونية (*Escherichia Coli* (ATCC 8739)

بواسطة أدوات معقمة أخذت كمية من المستعمرات الممزروعة على أغار مناسب بواسطة عروة معدنية عقيمة، ووضعت في أنبوب زجاجي عقيم يحتوي على 5 mL ماء مقطر عقيم ومزجت جيداً وقيست عكارتها بواسطة مقياس مكفرلاند إذ يجب أن تشير لعكاره تساوي 0.5 مكفرلاند، والتي تقدر بـ عدد جرثومي يساوي 1.5×10^8 .

2. 4. 4. الزرع الجرثومي:

ُغمست ماسحة معقمة في المعلق الجرثومي وفُرشت على سطح المستبب الزرعي المحضر، وتركت أطباق بتري مدة 30 دقيقة لامتصاص المعلق ثم أجريت حفر في المستبب بواسطة جهاز حفر الآغار، ووضع $1\text{m}\mu$ 50 من محاليل المركبات المدروسة بالتراكيز المحضرة في الحفر، ثم وضع في الحاضنة بدرجة حرارة 37°C مدة (20) ساعة واستخدم المضاد الحيوي الأمبسللين للمقارنة في هذا الاختبار، إذ حصل على نتائج الفعالية وذلك بقياس قطرات تبيين النمو الجرثومي حول الحفر المحدثة بواسطة مسطرة مدرجة وسُجلت هذه الاقطرار في النتائج والمناقشة.

3. النتائج والمناقشة:

3. 1. - توصيف مشتقات الهيدرازين الناتجة:

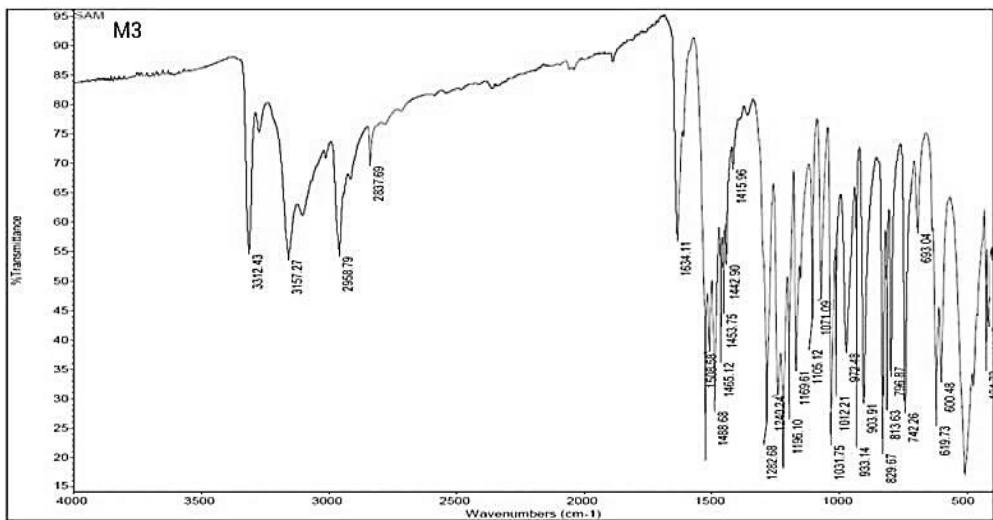
سُجلت بعض الصفات الفيزيائية لمشتقات الهيدرازين المصنعة في الجدول (1):

الجدول (1): بعض الخصائص الفيزيائية لمشتقات الهيدرازين المصطنعة

المشتقة	الصيغة العامة	الوزن الجزيئي	اللون	المردود (%)	درجة الانصهار $^{\circ}\text{C}$
M3	$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$	197.26	أبيض	52%	164-166
M4	$\text{C}_7\text{H}_8\text{ClN}_3\text{S}$	180.21	أبيض	76%	198-200

3. 1. 1. توصيف المثبت M3:

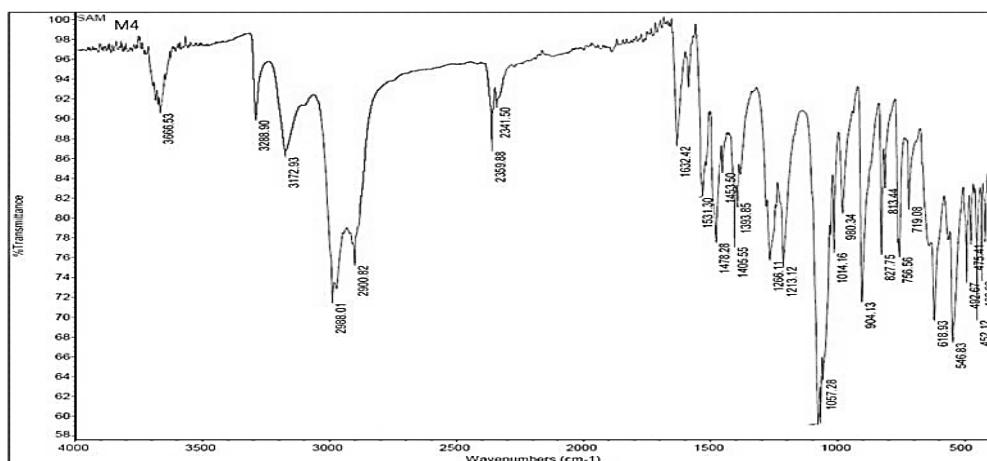
أعطي طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب M3 كما في الشكل (7) حزمة امتصاص متوسطة عند cm^{-1} 3312 (3312) تعود إلى مجموعة (NH_2) وحزمة امتصاص متوسطة عند cm^{-1} 3157 (3157) تعود إلى مجموعة $(\text{N}-\text{H})$ وحزمة امتصاص عند cm^{-1} 2958 (2958) تعود إلى مجموعة $(\text{C}-\text{H})$ أليفاتية وحزمة امتصاص عند cm^{-1} 3090 (3090) تعود إلى مجموعة $(\text{C}-\text{H})$ أروماتية.



الشكل (7) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمشتقة M3

1.2. توصيف المشتق M4:

اعطى طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب M4 كما في الشكل (8) حرمة امتصاص متوسطة عند 3666 cm^{-1} تعود إلى مجموعة (NH_2) وحرمة امتصاص متوسطة عند 3288 cm^{-1} تعود إلى مجموعة (N-H) وحرمة امتصاص عند 3172 cm^{-1} تعود إلى مجموعة (C-H) أرomaticية.



الشكل (8) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمشتقة M4

من خلال أطيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR لمشتقات الهيدرازين (M) نلاحظ وجود زمرة NH وهي الزمرة الدلة على تشكّل ناتج التفاعل فهي تظهر في المشتقات المحضررة وغير موجودة في المواد الداخلة في التفاعل.

3.2. توصيف مشتقات النهيرين الناتجة:

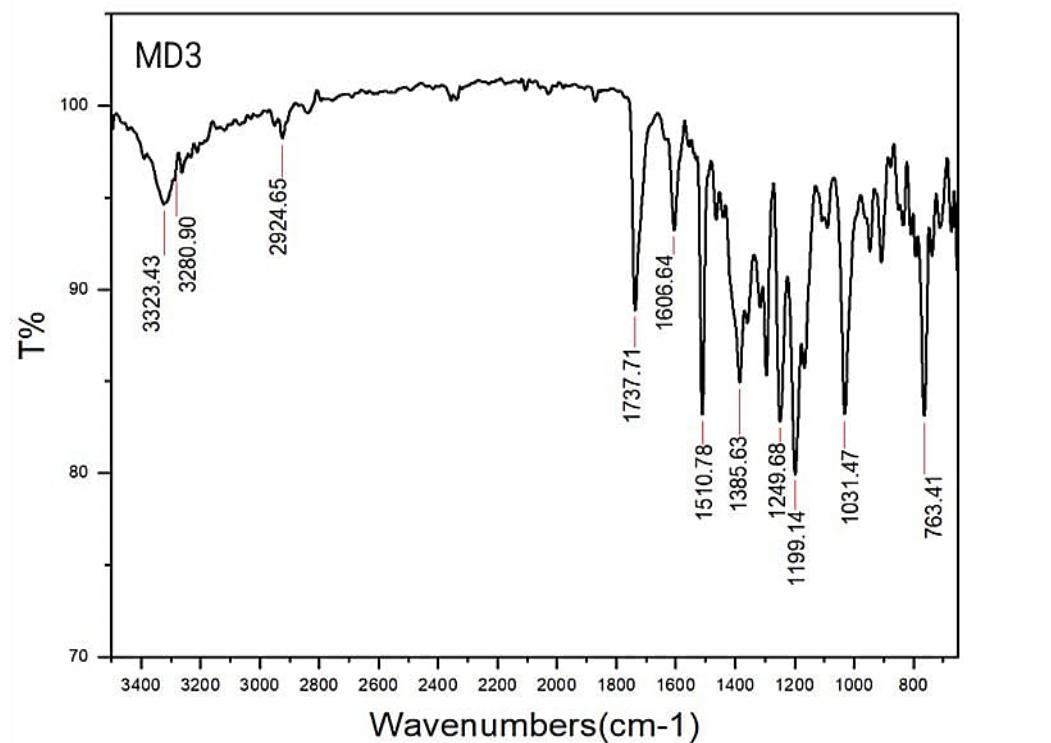
سُجلت بعض الصفات الفيزيائية لمشتقات النهيرين المصنعة في الجدول (2):

الجدول (2): بعض الخصائص الفيزيائية لمشتقات النهيرين المصطنعة:

المشتق	الصيغة العامة	الوزن الجزيئي	اللون	المردود	درجة الانصهار °C
MD3	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	339.3695	أحمر	53%	218-220
MD4	C ₁₆ H ₁₀ ClN ₃ O ₂ S	343.7883	أحمر	66%	212-214

3.2.1. توصيف المشتق MD3

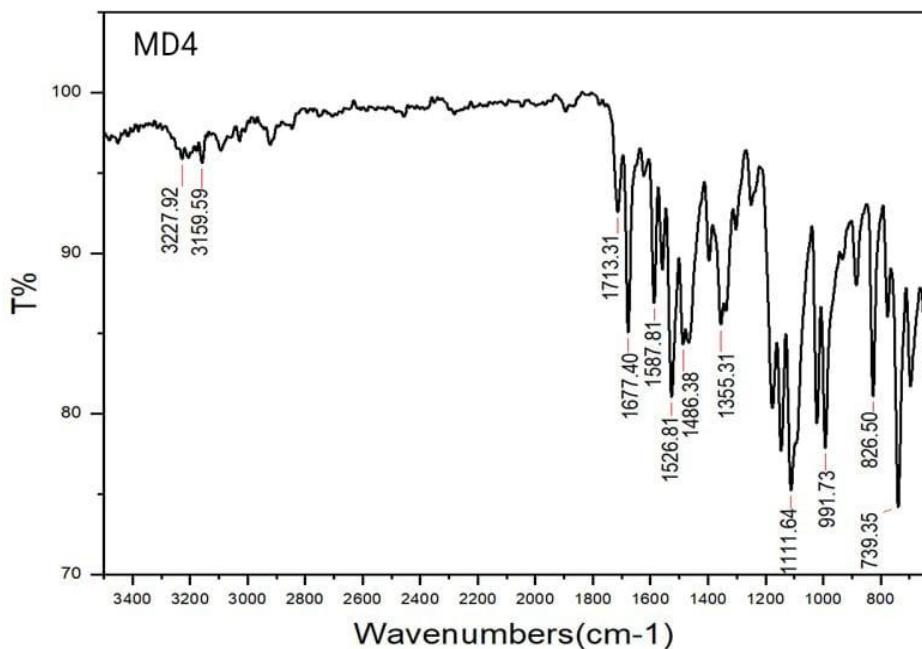
أعطي طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب MD3 كما في الشكل (9) حزمتي امتصاص عريضة ومتوسطة عند cm⁻¹ (3280-3323) تعود إلى مجموعة (N-H) وحزمة امتصاص ضعيفة عدد cm⁻¹ (2924) تعود إلى مجموعة (C-H) أليفاتية وحزمة امتصاص شديدة وضيقة عند cm⁻¹ (1737) تعود إلى مجموعة (C=O).



الشكل (9) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمشتقة MD3

3.2.2. توصيف المثبت MD4

أعطي طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب MD4 كما في الشكل (10) حزمة امتصاص ضعيفة عند 3159 cm^{-1} تعود إلى مجموعة (C-H) أروماتية وحزمة امتصاص ضعيفة وعريضة عند 3227 cm^{-1} تعود إلى مجموعة (N-H) وحزمة امتصاص متوسطة وضيقة عند 1713 cm^{-1} تعود إلى مجموعة (C=O).



الشكل (10) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمشتقة MD4

بمقارنة أطيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمشتقات MD المصطنعة مع أطيف المنشتقات M نلاحظ اختفاء زمرة NH_2 فهي غير موجودة في مشتقات النهيدرين الناتجة عن التفاعل بينما كانت موجودة في مشتقات الهيدرازين الداخلة في التفاعل فهو دليل تشكيل المشتقات MD.

3.3. توصيف مشتقات النهيدرين الحاوية على حلقة الثيازوليدين:

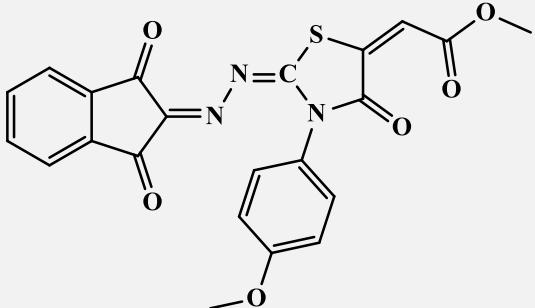
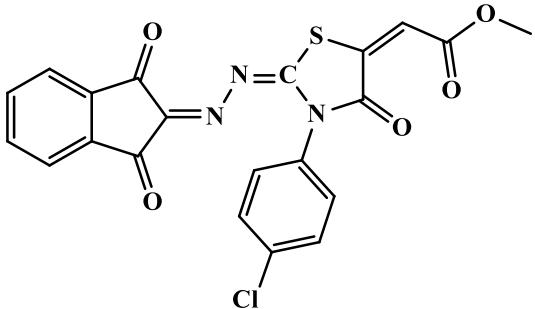
سُجلت بعض الصفات الفيزيائية للمركبات المصصنعة في الجدول (3):

الجدول (3): بعض الخصائص الفيزيائية للمشتقات المصطنعة الحاوية على حلقة الثيازوليدين:

المشتقة	الصيغة العامة	اللون	المردود	درجة الانصهار °C
MDA3	$\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$	أحمر	%61	255-258
MDA4	$\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$	أصفر برتقالي	%59	297-300

أخذ طيف الكتلة للمشتقات MDA المحضرة وسجلت النتائج في الجدول (4):

الجدول (4): الصيغ المجملة والمنشورة للمركبات MDA المتوقعة حسب نتائج طيف الكتلة.

كود	المجملة	Mw	المنشورة
3	C ₂₂ H ₁₅ N ₃ O ₆ S	449.43600	
4	C ₂₁ H ₁₂ ClN ₃ O ₅ S	453.85508	

3. 3. 1. توصيف المشتق MDA3

أعطي طيف الكتلة للمشتقة MDA3 النتائج التالية:

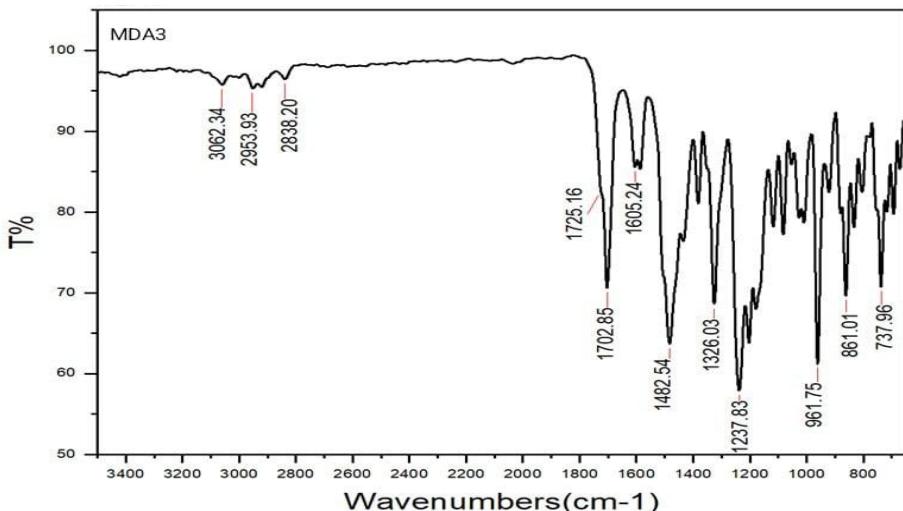
MDA3: Formula Calculator

Results

Formula	Best	Mass	Tgt Mass	Diff (ppm)	Ion Species	Score
C ₂₂ H ₁₅ N ₃ O ₆ S	TRUE	449.06497	449.06816	3.79	C22 H16 N3 O6 S	82.74

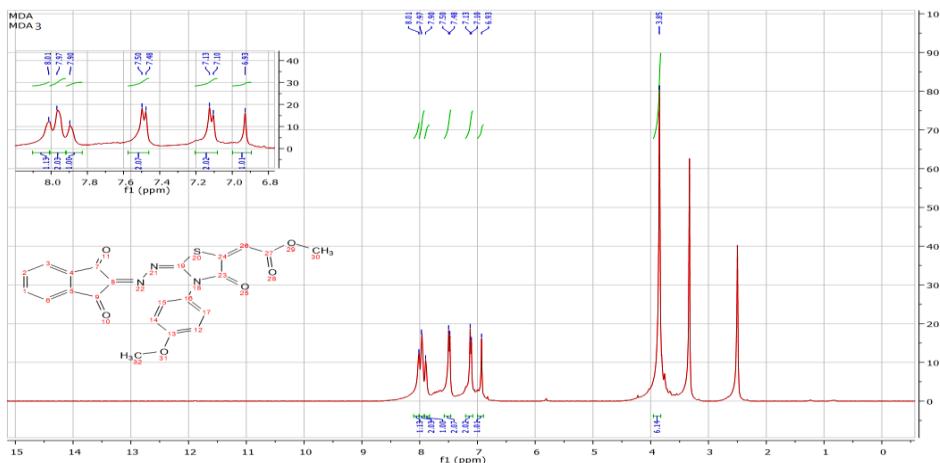
أعطي طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب MDA3 كما في الشكل (11) حزمتي امتصاص ضعيفة عند cm^{-1} (2838-2953) تعود إلى مجموعة (C-H)

الليفانية وحزمة امتصاص متوسطة عند cm^{-1} (3062) تعود إلى مجموعة (C-H). أروماتية وحزمتى امتصاص عند cm^{-1} (1702-1725) تعود إلى مجموعات (C=O).



الشكل (11) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمشتق MDA3

شخص المركب المحضر MDA3 بواسطة طيف ($^1\text{H-NMR}$) إذ استعمل DMSO مذرياً وأظهر الشكل (12) قمة مفردة عند الموقع (δ :3.85ppm) تعود إلى ستة بروتونات لمجموعتي (CH_3) وقمة مفردة عند الموقع (δ :6.93ppm) تعود إلى بروتون مجموعة (CH) sp^2 وظهور قمة ثنائية عند الموقع (δ :7.11ppm) وقمة ثنائية عند الموقع (δ :7.49ppm) تعود إلى أربعة بروتونات (Ar-H). ونجد ثلاثة قمم مفردة عند الموقع (δ :8.01-7.97-7.90ppm) تعود إلى أربعة بروتونات التنهدين.



الشكل (12) طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني ¹H-NMR للمشتقة MDA3

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.01 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 3.85 (s, 6H).

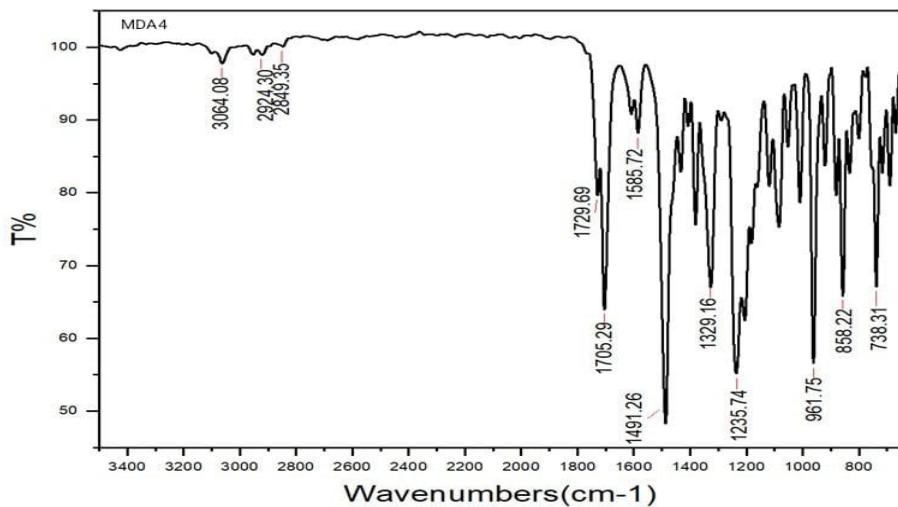
3.3.1. توصيف المشتق MDA4

أعطي طيف الكتلة للمشتقة MDA4 النتائج التالية:

MDA4: Formula Calculator Results

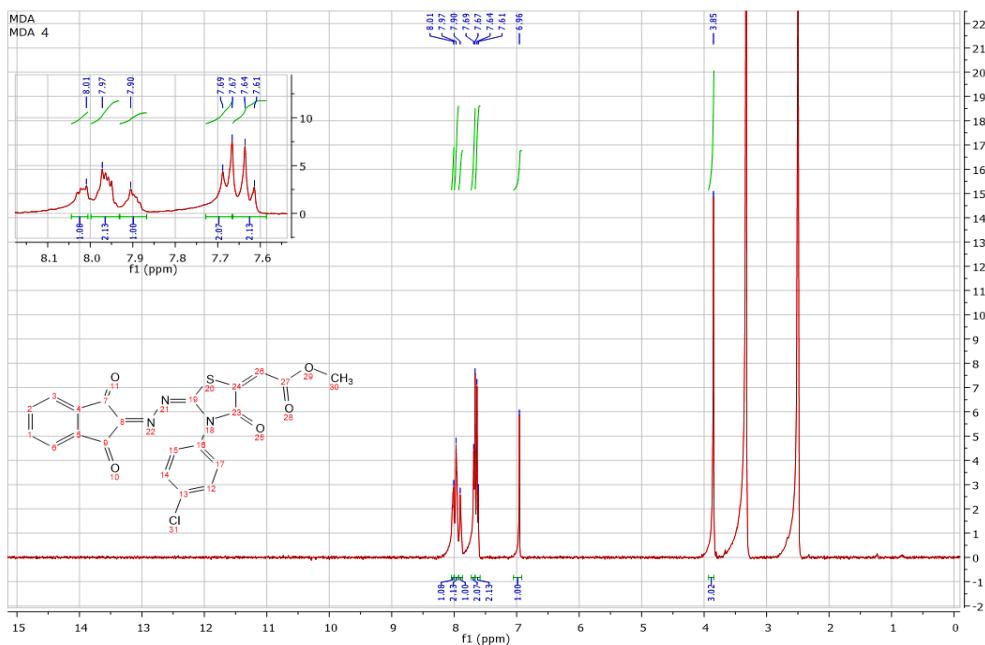
Formula	Best	Mass	Tgt Mass	Diff (ppm)	Ion Species	Score
C ₂₁ H ₁₂ ClN ₃ O ₅ S	TRUE	453.01401	453.01862	4.21	C21 H13 Cl N3 O5 S	88.45

وأعطي طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب MDA4 كما في الشكل (13) حزمتي امتصاص ضعيفة عند cm^{-1} (2849-2924) تعود إلى مجموعة (C-H) أليفاتية وحزمة امتصاص متوسطة عند cm^{-1} (3064) تعود إلى مجموعة (H-C) أروماتية وحزمتي امتصاص عند cm^{-1} (1729-1705) تعود إلىمجموعات (C=O)



الشكل (13) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمشتق MDA4

شخص المركب المحضر MDA4 بواسطة طيف (¹H-NMR) إذ استعمل DMSO كمدبب وأظهر الشكل (14) قمة مفردة عند الموقع (δ :3.85ppm) تعود إلى ثلاثة بروتونات لمجموعة (CH_3) وقمة مفردة عند الموقع (δ :6.96ppm) تعود إلى بروتون مجموعة (CH) sp^2 وظهور قمة ثنائية عند الموقع (δ :7.62ppm) وظهور قمة مفردة عند الموقع (δ :7.69ppm) تعود إلى أربعة بروتونات (Ar-H) وثلاث قمم مفردة عند الموقع (δ :8.01-7.97-7.90ppm) تعود إلى أربعة بروتونات التنهردين.



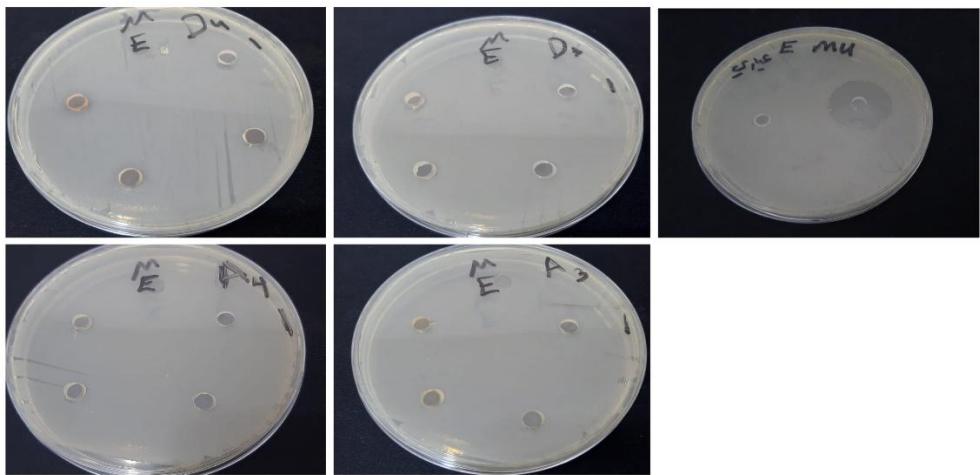
الشكل (14) طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني ^1H -NMR للمشتقة MDA4

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.01 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.62 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 3.85 (s, 3H).

بمقارنة أطيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمشتقات MDA مع أطيف المشتقات MD نلاحظ اختفاء الامتصاص الناتج عن مجموعة NH وهي المجموعة الموجودة في مشتقات النهيدرين المصطنعة وغير موجودة في مشتقات الثيازوليلدين المصطنعة. وتبين نتائج أطيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني ^1H -NMR أن الصيغة المفصلة للمشتقات المصطنعة مطابقة للصيغة المتوقعة لها. وتبين نتائج طيف الكتلة الأوزان الجزيئية للمشتقات المصطنعة وهي مطابقة للأوزان الجزيئية المحسوبة نظرياً لها.

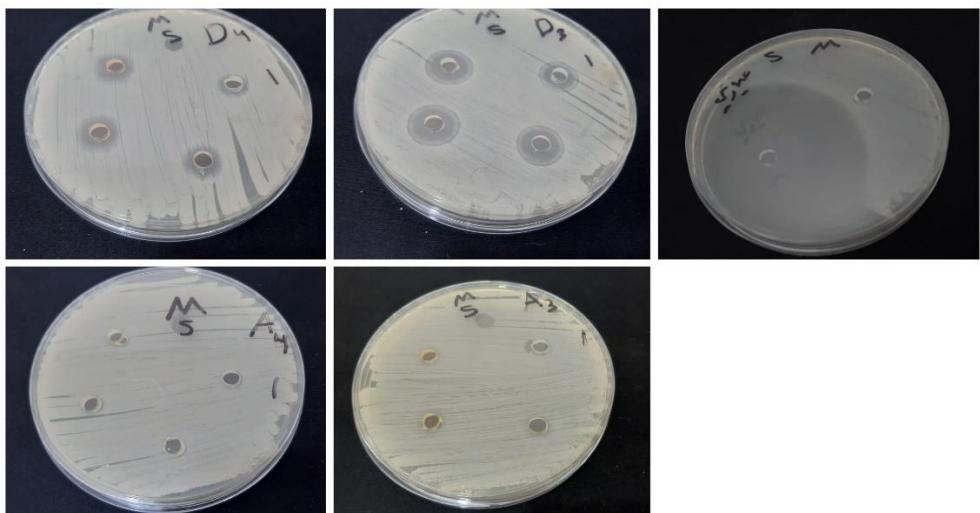
3. 4. نتائج الفعالية الحيوية على الجراثيم:

فيما يأتي يبين الشكل (15) الفعالية الحيوية للأمبسللين العياري والمركبات المصطنعة MD و MDA على الإشريكية القولونية:



الشكل (15): الفعالية الحيوية للأمبسللين العياري والمركبات المصطنعة MD و MDA على الإشريكية القولونية:

ويبيّن الشكل (16) الفعالية الحيوية للأمبسللين العياري والمركبات المصطنعة MD و MDA على المكورات العنقودية الذهبية:



الشكل (16) الفعالية الحيوية للأمبسللين العياري والمركبات المصطنعة MD و MDA على المكورات العنقودية الذهبية

وتم تسجيل أقطار منطقة التثبيط للأمبسللين والمركبات المصطنعة على كل من جراثيم الإشريكية القولونية وجراثيم العنقودية الذهبية ضمن الجداول (5) و(6) و(7) و(8) و(9)

الجدول (5): أقطار مناطق تثبيط الأمبسللين العياري للجراثيم المدروسة

نوع الجراثيم	المضاد الحيوي	التركيز	قطر منطقة التثبيط
Escherichia Coli	الأمبسللين	10 μ g/50 μ l	17mm
Staphylococcus Aureus	الأمبسللين	10 μ g/50 μ l	26mm

الجدول (6): أقطار مناطق التثبيط للمركبات MD لجراثيم الإشريكية القولونية

نوع الجراثيم	العينة	التركيز	قطر منطقة التثبيط mm
Escherichia Coli	MD3	5 μ g/50 μ l	-
		10 μ g/50 μ l	-
		15 μ g/50 μ l	-
		20 μ g/50 μ l	-
	MD4	5 μ g/50 μ l	-
		10 μ g/50 μ l	-
		15 μ g/50 μ l	-
		20 μ g/50 μ l	-

الجدول (7): أقطار مناطق التثبيط للمركبات MDA لجراثيم الإشريكية الغولونية

نوع الجراثيم	العينة	التركيز	قطر منطقة التثبيط mm
<i>Escherichia Coli</i>	MDA3	5 μ g/50 μ l	-
		10 μ g/50 μ l	-
		15 μ g/50 μ l	-
		20 μ g/50 μ l	-
<i>MDA4</i>	MDA4	5 μ g/50 μ l	-
		10 μ g/50 μ l	-
		15 μ g/50 μ l	-
		20 μ g/50 μ l	-

الجدول (8): أقطار مناطق التثبيط للمركبات MD لجراثيم العنقودية الذهبية

نوع الجراثيم	العينة	التركيز	قطر منطقة التثبيط mm
<i>Staphylococcus Aureus</i>	MD3	5 μ g/50 μ l	13
		10 μ g/50 μ l	14
		15 μ g/50 μ l	15
		20 μ g/50 μ l	15
<i>MD4</i>	MD4	5 μ g/50 μ l	9
		10 μ g/50 μ l	10
		15 μ g/50 μ l	12
		20 μ g/50 μ l	13

الجدول (9): أقطار مناطق التثبيط للمركبات MDA لجراثيم العنقودية الذهبية

نوع الجراثيم	العينة	التركيز	قطر منطقة التثبيط mm
<i>Staphylococcus Aureus</i>	MDA3	5 μ g/50 μ l	-
		10 μ g/50 μ l	-
		15 μ g/50 μ l	-
		20 μ g/50 μ l	-
	MDA4	5 μ g/50 μ l	-
		10 μ g/50 μ l	-
		15 μ g/50 μ l	-
		20 μ g/50 μ l	-

وتبيّن النتائج أن المشتقات MD ذات فعالة حيوية جيدة على جراثيم العنقودية الذهبية إيجابية غرام إلا أنها لم تعط فعالية حيوية على الجراثيم الإشريكية القولونية سلبية غرام ومن ثم فإنها هذه المشتقات انتقائية لأنواع الجراثيم وليس واسعة الطيف (Sköld, 2011) وتوضّح أقطار منطقة التثبيط تفاوت الفعالية بين المشتقات المحضرّة باختلاف البنية الكيميائية لكل منها وتأثيره على جدار الخلية الجرثومية (Pagan, 1981). أما المشتقات MDA لم تظهر أي منها فعالية حيوية ضد كل من جراثيم الإشريكية القولونية سلبية غرام والعنقودية الذهبية إيجابية غرام.

بالمقارنة مع دراسة سابقة إذ حضر الباحثان (Goswami & Chaudhary, 2023) حلقة الثيازوليدين وتبيّن أنه عند تركيز 2.5 μ gr/50 μ l كان قطر منطقة التثبيط لجراثيم الإشريكية القولونية للمركب 5a هو 15mm أما المركب 5b فهو 16mm. وعند تركيز 3.125 μ gr/50 μ l كان قطر منطقة التثبيط لجراثيم العنقودية الذهبية للمركب 5a هو

أما المركب 5b فهو 16mm فلاحظ أن الفعالية متساوية تقريباً على كلٍ من نوعي الجراثيم. بينما المشتقات MDA المصطنعة الحا لم تظهر أي فعالية تذكر على نوعي الجراثيم.

4. الاستنتاجات:

1- تحضير أسس شيف انطلاقاً من مشتقات الإيزوثيريوسيانات والهيدرازين وبمردود جيد.

2- تحضير حلقة الثيازوليدين انطلاقاً من مشتقات التنهيدرين وDMAD.

3- تم التأكيد من بنية المركبات المحضرة بالاعتماد على الطرائق المطيفافية: طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني وطيف الكتلة وطيف الاشعة فوق الحمراء.

4- سجلت المشتقات MD3-MD4 فعالية حيوية ضد جراثيم المكورات العنقودية الذهبية بجميع التراكيز المحضرة $1\mu\text{l}/50\mu\text{g}$ (5-10-15-20) بأقطار تثبيط مختلفة، عند تركيز $1\mu\text{l}/50\mu\text{g}$ كان قطر التثبيط الأعلى للمشتقة MD3 بقطر 15mm، أما المشتق MD4 كان قطر التثبيط 13mm، وعند تركيز $1\mu\text{g}/50\mu\text{l}$ كان قطر التثبيط الأعلى للمشتقة MD3 بقطر 14mm.

5- لم تسجل المشتقات MDA3-MDA4 أي فعالية حيوية ضد جراثيم المكورات العنقودية الذهبية.

6- لم تسجل المشتقات MD3-MD4 والمشتقات MDA3-MDA4 أي فعالية حيوية ضد جراثيم الإشريكية القولونية.

7- سجل الأمبسللين عند تركيز $1\mu\text{l}/50\mu\text{g}$ 10 قطر تثبيط 17mm ضد جراثيم الإشريكية القولونية وقطر تثبيط 26mm ضد جراثيم العنقودية الذهبية.

5. المراجع:

- 1- A. Alamiery, A. (2024). Schiff Bases as Corrosion Inhibitors: A Mini-Review. *Journal of Materials and Engineering*, 2(3), 170–185. <https://doi.org/10.61552/jme.2024.03.003>
- 2- Al-alwany, R. M. S. (2020). *Synthesis and characterization of ligands derived 2-hydroxy-1-naphthaldehyde and their complexes with divalent metal ions (Mn²⁺)*. May. <https://doi.org/10.20723/ijp.16.37.79-87>
- 3- Al-salami, A. M., Al-khafaf, N. I., & Al-Jaboure, A. K. (2017). Synthesis of azo-Schiff base and azo-oxazepine compounds from nucleus of 2,6-diaminopyridine by using Microwave Irradiation. *Kirkuk University Journal-Scientific Studies*, 12(1), 435–446. <https://doi.org/10.32894/kujss.2017.129730>
- 4- Alalam, N., & Bashir, S. (2024). Utilizing Schiff's bases for Accurate Determination of Pb(II) and Hg(II) Concentrations in Aqueous Solutions. *Oriental Journal Of Chemistry*, 40(3), 753–757. <https://doi.org/10.13005/ojc/400316>
- 5- Alkorbi, F., Abdelaziz, M. A., Mazi, W., Omer, N., Jame, R., Gad, M. A., Omran, O. A., & Ali, A. M. (2024). Design, Synthesis of Novel Schiff Bases As Potential Insecticidal Agents Against Spodoptera Frugiperda (Lepidoptera: Noctuidae). *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*, 38(3), 765–774. <https://doi.org/10.4314/bcse.v38i3.17>
- 6- Aly, A. A., Mohamed, N. K., Hassan, A. A., El-Shaieb, K. M., Makhlof, M. M., Bräse, S., Nieger, M., & Brown, A. B. (2019). Functionalized 1,3-Thiazolidin-4-Ones from 2-oxo-acenaphthoquinylidene- And [2.2]paracyclophanylidene-thiosemicarbazones. *Molecules*, 24(17). <https://doi.org/10.3390/molecules24173069>
- 7- Arif, S., Khan, S., Iqbal, T., Yallur, B. C., Rahim, F., Hussain, R., Khan, Y., & Ullah, H. (2024). Synthesis, characterization, DFT, AMDT and molecular docking reveals the binding mechanism of hydroxyl containing bis-Schiff base derivatives: An approach toward Alzheimer disease. *Results in Chemistry*, 10(June), 101706. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2024.101706>
- 8- Das, S., Das, P., Maity, S., Ghosh, P., & Dutta, A. (2023). Mechanochemical reaction of ninhydrin with aromatics, enols and amines: Synthesis, crystal structure and supramolecular self-assembly of cyclic and acyclic adducts. *Results in Chemistry*,

- 5(October 2022), 100713.
<https://doi.org/10.1016/j.rechem.2022.100713>
- 9- Janssen-Bouwmeester, R., Bremmer, C., Koomen, L., Siem-Gorré, S., & de Puit, M. (2020). Positive control tests for fingermark development reagents. *Forensic Science International*, 310, 110259.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2020.110259>
- 10- Jarrahpour, A., Khalili, D., De Clercq, E., Salmi, C., & Brunel, J. M. (2007). Synthesis, antibacterial, antifungal and antiviral activity evaluation of some new bis-Schiff bases of isatin and their derivatives. *Molecules*, 12(8), 1720–1730.
<https://doi.org/10.3390/12081720>
- 11- King, R. S. P., McNash, B., & Wilson, R. (2023). The laboratory perspective: Confirming the integrity of fingermark enhancement reagents. *Science & Justice*, 63(6), 755–762.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.scijus.2023.11.001>
- 12- Liang, L. (2018). *Ninhydrin*. 2.
- 13- Mohammed, M. N., & Jawad, M. H. (2022). Synthesis of new Schiff bases derivative of benzoin compounds. *International Journal of Health Sciences*, 6(May), 6115–6121.
<https://doi.org/10.53730/ijhs.v6ns4.9542>
- 14- ŞENER, N., & ÇAVUŞ, M. (2023). Synthesis and Analysis of Some Azo Dyes Obtained from Benzothiazole by Density Functional Theory. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fen Dergisi*, 18(2), 181–194.
<https://doi.org/10.29233/sdufeffd.1220360>
- 15- Shao, B., & Aprahamian, I. (2020). Hydrazones as New Molecular Tools. *Chem*, 6(9), 2162–2173.
<https://doi.org/10.1016/j.chempr.2020.08.007>
- 16- Siddiqui, H. L., Iqbal, A., Ahmad, S., & Weaver, G. W. (2006). Synthesis and spectroscopic studies of new schiff bases. *Molecules*, 11(2–3), 206–211. <https://doi.org/10.3390/11020206>
- 17- Tseng, C.-H., Chen, Y.-R., Tzeng, C.-C., Liu, W., Chou, C.-K., Chiu, C.-C., & Chen, Y.-L. (2016). Discovery of indeno[1,2-b]quinoxaline derivatives as potential anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 108, 258–273.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.11.031>