

اصطناع مشتقات جديدة انطلاقاً من الننهيدرين والإيزوثيوسيانات وتوصيفها مطيافياً ودراسة تأثيرها الحيوي.

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

قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة إدلب

الملخص:

يهدف البحث إلى اصطناع وتوصيف بنى كيميائية جديدة ذات فعالية حيوية انطلاقاً من الننهيدرين والإيزوثيوسيانات، رُبطت المرحلة الأولى من الاصطناع الإيزوثيوسيانات مع الهيدرازين للحصول على مشتقات الهيدرازين ومن ثم مفاعلتها في المرحلة الثانية مع الننهيدرين والحصول على مشتقات جديدة لأسس شيف، وفي المرحلة الثالثة أُضيف دي متيل أستيلين دي كربوكسيلات إلى أسس شيف المحضرة والحصول على مشتقات الأوكسوثيرازوليدين. وُصِفَت المركبات المصطنعة بالطرق المطيافية كالطنين النووي المغناطيسي البروتوني HNMR وطيف الكتلة Mass والأشعة تحت الحمراء FT-IR، ومن ثم تمت دراسة الفعالية الحيوية لهذه المركبات المصطنعة الجديدة وفق سلسلة من التراكيز المحضرة من المركبات على جراثيم الإشريكية القولونية سلبية غرام وجراثيم العنقودية الذهبية إيجابية غرام بواسطة طريقة الانتشار وأظهرت هذه المركبات في المرحلة الثانية والثالثة فعالية حيوية تتراوح بين متوسطة إلى جيدة على هذه الجراثيم.

الكلمات المفتاحية: أسس شيف، الثيازوليدين-4-ون، إيزوثيوسيانات، الإشريكية القولونية، العنقودية الذهبية.

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

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

Department of Chemistry, Faculty of Science, Idlib University

Abstract:

A chemical structure was obtained biologically effective from Ninhydrin 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 Ninhydrin 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:

تحتل مشتقات الننهدين إضافة إلى أسس شيف وحلقي الشيازوليدين بتأثير حيوي كبير على الجراثيم والخلايا السرطانية (Aly *et al.*, 2019)

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

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

أُطلق اسم أسس شيف Schiff base على المركبات العضوية التي تحتوي على مجموعة اليمين (Imine) أو ما يعرف بمجموعة الأزوميثين (Azomethine) $(Al-(C=N))$ (alwany, 2020).

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

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

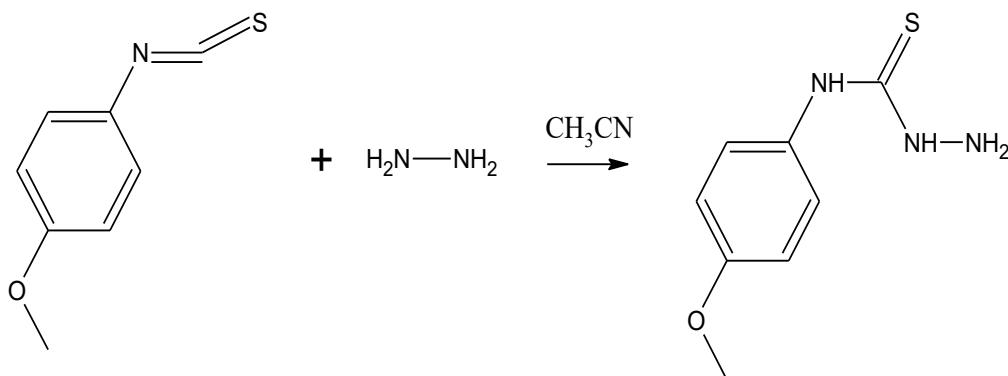
وتعد أصباغ الأزو والتي تحتوي على أسس شيف من أهم مكونات صناعة الأصبغة (ŞENER & ÇAVUŞ, 2023) وتستعمل أصبغة الأزو في الصناعات النسيجية والورقية والغذائية كملون والمواد التجميلية وكمثبطات للتآكل في صناعات متنوعة (A. Alamiery 2024). وتتميز أسس شيف بتطبيقاتها في مجال التحليل الكيميائي (Alalam & Bashir, 2024) وفعاليتها الحيوية العالية ضد البكتريا والفطريات (Siddiqui et al., 2006) وكمضاد للفيروسات (Arif et al., 2024) وبعضها يستعمل في مجال تصنيع المبيدات الحشرية (Alkorbi et al., 2024). واستخدمت قواعد شيف كمواد تركيبية في تحضير عدد من المركبات الصناعية والنشطة بيولوجيًا مثل الفورمازانات، و4-ثيازوليدينين، والبنزوكسازينات، وما إلى ذلك، من خلال إغلاق الحلقة، والإضافة الحلقية، وتفاعلات الاستبدال (Jarrahpour et al., 2007).

2. مواد وطرائق العمل:

2.1. تفاعل مشتقات الايزوثيوسيانات مع الهيدرازين:

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

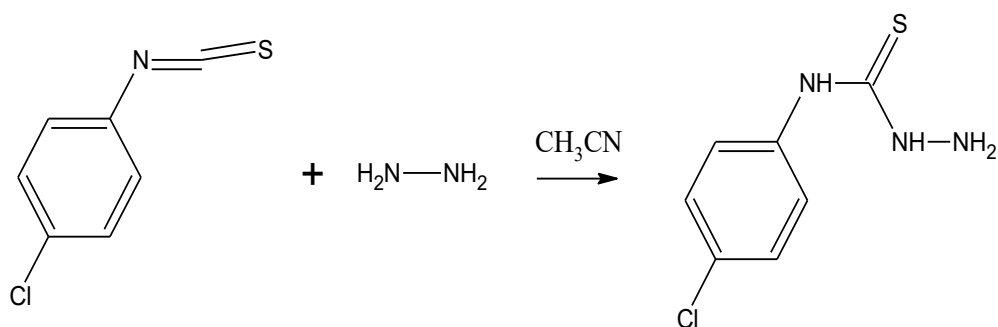
يُضاف (3mmol, 0.4956 g) من 4-ميتوكسي فينيل إيزوثيوسيانات بالتنقيط إلى (3mmol; 0.1201 g) من الهيدرازين في حوجلة موجودة ضمن حمام ثلجي وبوجود 15ml من الأسيتونتريل كمذيب، وأضيفت ببطء مع التحريك لمدة 15 دقيقة وبعدها استمر التفاعل لمدة 3 ساعات في درجة حرارة الغرفة مع متابعة سير التفاعل بال TLC، وعند انتهاء التفاعل أُضيف 20ml من الماء المقطر إلى حوجلة التفاعل وبعدها رُشح الراسب وغسل بالماء المقطر وجُفف لنحصل على المشتق N-(4-methoxyphenyl) hydrazine carbothioamide (M3) راسب أبيض بمرود 52% ودرجة انصهاره (166-164) °C، ويبين الشكل (1) التفاعل الحاصل.



الشكل (1): معادلة تفاعل الهيدرازين مع 4-ميتوكسي فينيل إيزوثيوسيانات

2. 1. 2. اصطناع 4-كلورو فينيل -هيدرازين كربوثيوأميد N-(4-chlorophenyl) hydrazinecarbothioamide:

أُضيف (0.5088g; 3mmol) من 4-كلورو فينيل إيزوثيوسيانات بالتنقيط إلى (0.1201g; 3mmol) من الهيدرازين في حوجلة موجودة ضمن حمام ثلجي وبوجود 15ml من الأسيتونتريل كمذيب وأضيفت ببطء لمدة 15 دقيقة واستمرّ التفاعل لمدة 3 ساعات بدرجة حرارة الغرفة مع التحريك المستمر وتمت متابعة سير التفاعل بالـTLC وعند انتهاء التفاعل أُضيف 20ml من الماء المقطر إلى حوجلة التفاعل ومن ثم الترشيح وغسل الراسب بالماء المقطر والتجفيف لنحصل على المشتق N-(4-Chlorophenyl) Hydrazine Carbothioamide (M4) راسب أبيض بمردود 76% ودرجة انصهاره °C (198-200)، و يبين الشكل (2) التفاعل الحاصل.

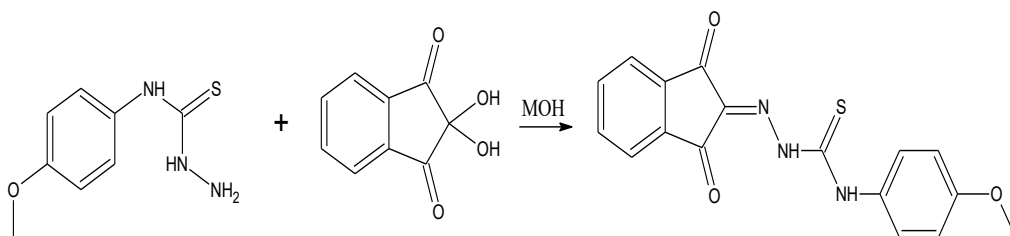


الشكل (2): معادلة تفاعل الهيدرازين مع 4-كلورو فينيل ايزوثيوسيانات

2. 2. تحضير مشتقات الننهيدرين:

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

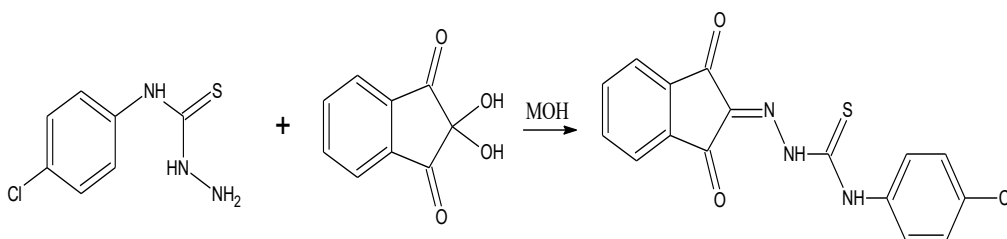
أُخذ (2mmol;0.3945g) من M3 و (2mmol;0.3562g) من الننهيدرين إلى حوجلة مصنفة مجهزة بمبرد عكوس وسخان كهربائي مزود بمحرك مغناطيسي، وأضيف 10ml من الميثانول المطلق مذيباً، وُغلي المزيج لمدة 5 ساعات مع التحريك المستمر ومراقبة التفاعل بواسطة الـ TLC وعند نهاية التفاعل تم بُرد الناتج ومن ثم رُشح وجُفف لنحصل على المشتق 1H-Indene-1,2,3-Trione 2-[N-(4-Methoxyphenyl) Thiosemicarbazone] (MD3) راسب أحمر بمرودود 53% ودرجة انصهاره $^{\circ}\text{C}$ (218-220)، وبين الشكل (3) التفاعل الحاصل.



الشكل (3): معادلة تفاعل الننهيدرين مع M3

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

أُخذ (2mmol;0.360g) من M4 و(2mmol;0.3562g) من الننهيدرين إلى حوجلة مصنفة مجهزة بمبرد عكوس وسخان كهربائي مزود بمحرك مغناطيسي، وإضافة 10ml من الميثانول المطلق مذيباً، وُعْلي المزيج لمدة 5 ساعات مع التحريك المستمر ومراقبة التفاعل بواسطة الـ TLC وعند نهاية التفاعل بُرد الناتج ومن ثم رُشح وجُفف لنحصل على المشتق
1H-Indene-1,2,3-Trione 2-[N-(4-Chlorophenyl)Thiosemicarbazone] (MD4) راسب أحمر بمرود 66% ودرجة انصهاره °C (212-214). ويبين الشكل (4) التفاعل الحاصل.

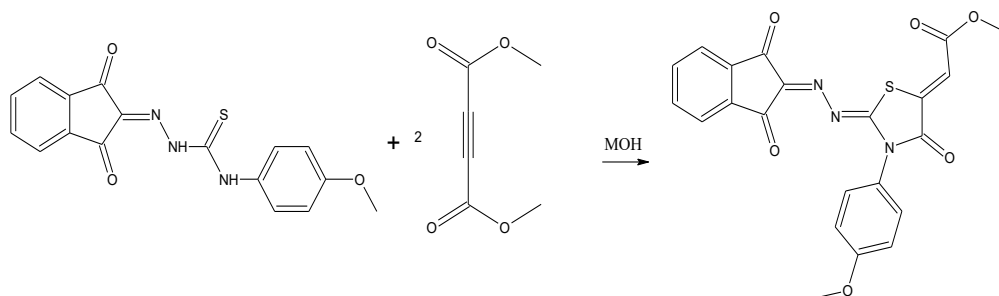


الشكل (4): معادلة تفاعل الننهيدرين مع M4

2. 3. تحضير حلقة الثيازوليدين انطلاقاً من مشتق الننهيدرين ودي مтил استيلين دي كربوكسيلات DMAD:

2. 3. 1. اصطناع 4-ميتوكسي فينيل-4-اوڪسو-1,3-ثيازوليدين-5-يليدين أسيتات 2-[(2Z)-2-[(1,3-Dioxo-1,3-Dihydro-2H-Inden-2-Ylidene) Hydrazono]-3-(4-Methoxyphenyl)-4-oxo-1,3-Thiazolidin-5-Ylidene] Acetate

أُخذ (1mmol;0.3393g) من المركب MD3 و(2mmol;0.2842g) من دي مثيل استيلين دي كربوكسيلات (DMAD) إلى حوجلة مصنفرة مجهزة بمبرد عكوس وسخان كهربائي مزود بمحرك مغناطيسي، أُضيف 10ml من الميثانول المطلق كمذيب، وُعْلي المزيج لمدة 5 ساعات متواصلة مع التحريك المستمر ومتابعة التفاعل بواسطة الـ TLC وعند انتهاء التفاعل بُرد ثم رُشح الراسب الناتج وجُفف للحصول على المشتق 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 وسُمي بالرمز (MDA3) راسب أحمر وبمردود 61% ودرجة انصهاره °C (-258-255). ويبين الشكل (5) التفاعل الحاصل.

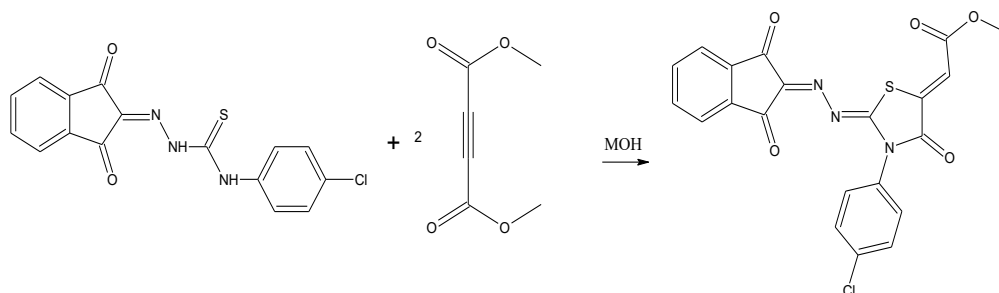


الشكل (5): معادلة تفاعل DMAD مع MD3

2. 3. 2. اصطناع 4-كلور فينيل-4-وكسو-1,3-ثيازوليدين-5-يليدين 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

أُخذ (1mmol;0.3437g) من المركب MD4 و(2mmol;0.2842g) من دي مثيل استيلين دي كربوكسيلات (DMAD) إلى حوجلة مصنفرة مجهزة بمبرد عكوس وسخان كهربائي مزود بمحرك مغناطيسي، وإضافة 10ml من الميثانول المطلق مذيباً وُعْلي المزيج لمدة 5 ساعات متواصلة مع التحريك المستمر ومتابعة التفاعل بواسطة الـ TLC وعند انتهاء التفاعل بُرد الراسب الناتج ثم رُشح وجُفف للحصول على

المشتق-2-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-inden-2-ylidene) hydrazono]-4-oxo-1,3-thiazolidin-5-ylidene} acetate (MDA4) وسُمِّي بالرمز (MDA4) راسب أصفر برتقالي وبمردود 59% ودرجة انصهاره °C (297-300). ويبين الشكل (6) التفاعل الحاصل.



الشكل (6): معادلة تفاعل DMAD مع MDA4

2.4. دراسة الفعالية الحيوية لمشتقات الننهيدرين المحضرة:

قيست الفعالية الحيوية ضد كل من جراثيم الإشريكية القولونية *Escherichia coli* سلبية غرام والمكورات العنقودية الذهبية *Staphylococcus Areus* إيجابية غرام بطريقة الانتشار على الآغار.

2.4.1. تحضير محاليل المركبات المصنعة والمضاد الحيوي العياري:

خُضرت عينات من المركبات المدروسة بأربعة تراكيز لكل مركب (5-10-15-20) $\mu\text{g}/50\mu\text{l}$ باستخدام مذيب (DMSO)، إذ خُضر محلول بتركيز 20 $\mu\text{g}/50\mu\text{l}$ بأخذ وزن من المركب المحضر 10mg وحلها بدورق سعة 25ml، ثم خُضرت التراكيز (5-10-15-20) $\mu\text{g}/50\mu\text{l}$ انطلاقاً من المحلول المحضر بتركيز 20 $\mu\text{g}/50\mu\text{l}$ بالاعتماد على قانون التمديد بأخذ 2.5-5-7.50 ml منه على التوالي الى دوارق سعة 10ml والإتمام بـ DMSO. خُضرت عينة من العياري (أمبسلين) بتركيز 10 $\mu\text{g}/50\mu\text{l}$ وهو التركيز المثبط

الأدنى للأمبسللين وذلك بنفس المذيب إذ تُؤكّد من عدم تأثيره على أي من الجراثيم المدروسة.

2. 4. 2. تحضير اغار مولر هينتون:

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

2. 4. 3. تحضير المعلقات الجرثومية:

أُستخدمت سلالات جرثومية عيارية حُصل 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 أُخذت كمية من المستعمرات المزروعة على آغار مناسب بواسطة عروة معدنية عقيمة، ووضعت في أنبوب زجاجي عقيم يحوي على 5 mL ماء مقطر عقيم ومزجت جيداً وقيست عكارتها بواسطة مقياس مكفرلاند إذ يجب أن تشير لعكارة تساوي 0.5 مكفرلاند، والتي تقدر بتعداد جرثومي يساوي 1.5×10^8 .

2. 4. 4. الزرع الجرثومي:

غُمست ماسحة معقمة في المعلق الجرثومي وفُرشت على سطح المستنبت الزراعي المحضر، وتركت أطباق بتري مدة 30 دقيقة لامتصاص المعلق ثم أُجريت حفر في المستنبت بواسطة جهاز حفر الآغار، ووُضع $50 \mu\text{l}$ من محاليل المركبات المدروسة بالتراكيز المحضرة في الحفر، ثم وُضعت في الحاضنة بدرجة حرارة 37°C مدة (20) ساعة واستخدم المضاد الحيوي الأمبسللين للمقارنة في هذا الاختبار، إذ حُصل على نتائج الفعالية وذلك بقياس أقطار تثبيط النمو الجرثومي حول الحفر المحدثة بواسطة مسطرة مدرجة وسُجلت هذه الأقطار في النتائج والمناقشة.

3. النتائج والمناقشة:

3.1. توصيف مشتقات الهيدرازين الناتجة:

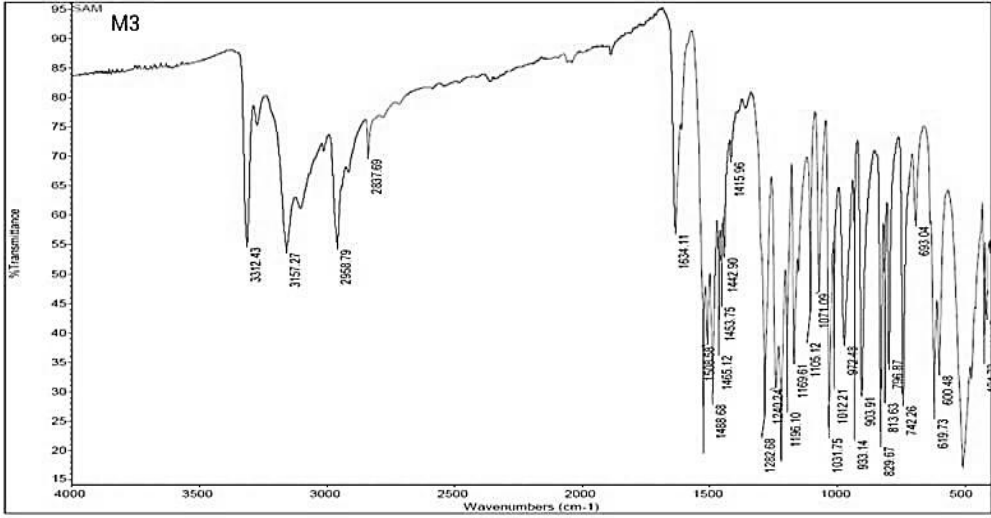
سُجلت بعض الصفات الفيزيائية لمشتقات الهيدرازين المصنعة في الجدول (1):

الجدول (1): بعض الخصائص الفيزيائية لمشتقات الهيدرازين المصنعة

المشتق	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 المشتق M3:

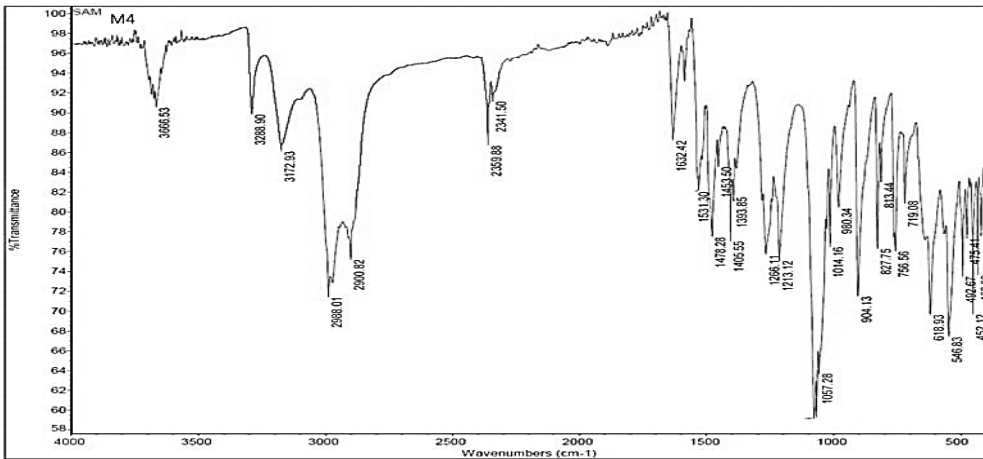
أعطى طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب M3 كما في الشكل (7) حزمة امتصاص متوسطة عند 3312 cm^{-1} تعود إلى مجموعة (NH_2) وحزمة امتصاص متوسطة عند 3157 cm^{-1} تعود إلى مجموعة (N-H) وحزمة امتصاص عند 2958 cm^{-1} تعود إلى مجموعة (C-H) أليفاتية وحزمة امتصاص عند 3090 cm^{-1} تعود إلى مجموعة (C-H) أروماتية.



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

3. 1. 2. توصيف المشتق M4:

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



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

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

3. 2. توصيف مشتقات الننهيرين الناتجة:

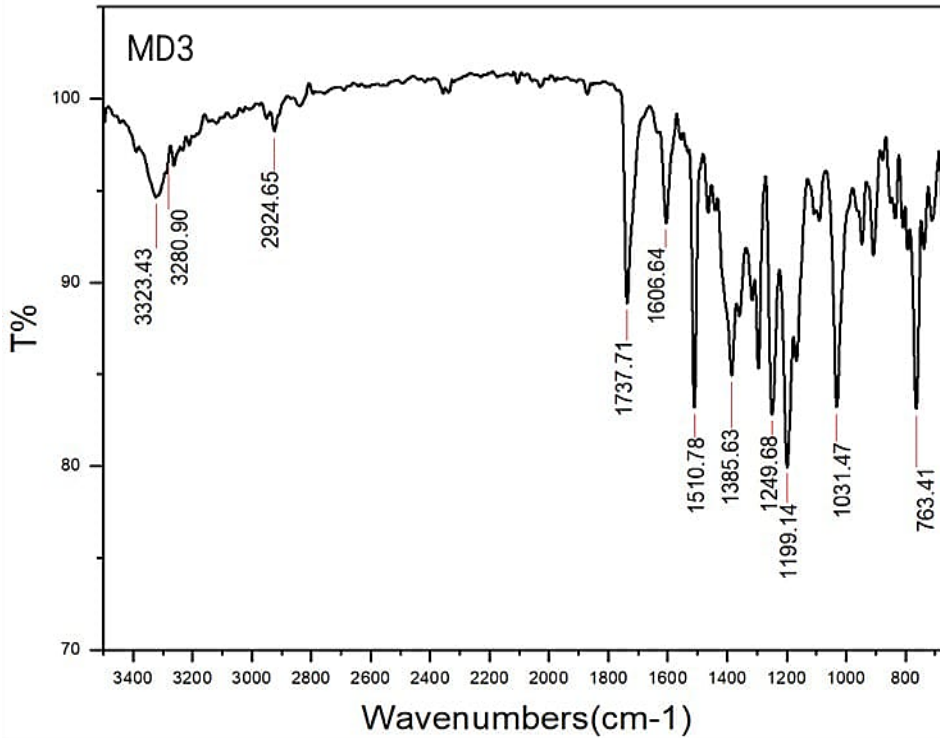
سُجلت بعض الصفات الفيزيائية لمشتقات الننهيرين المصنعة في الجدول (2):

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

المشتق	الصيغة العامة	الوزن الجزيئي	اللون	المردود	درجة الإنصهار °C
MD3	$C_{17}H_{13}N_3O_3S$	339.3695	أحمر	53%	218-220
MD4	$C_{16}H_{10}ClN_3O_2S$	343.7883	أحمر	66%	212-214

3. 2. 1. توصيف المشتق MD3:

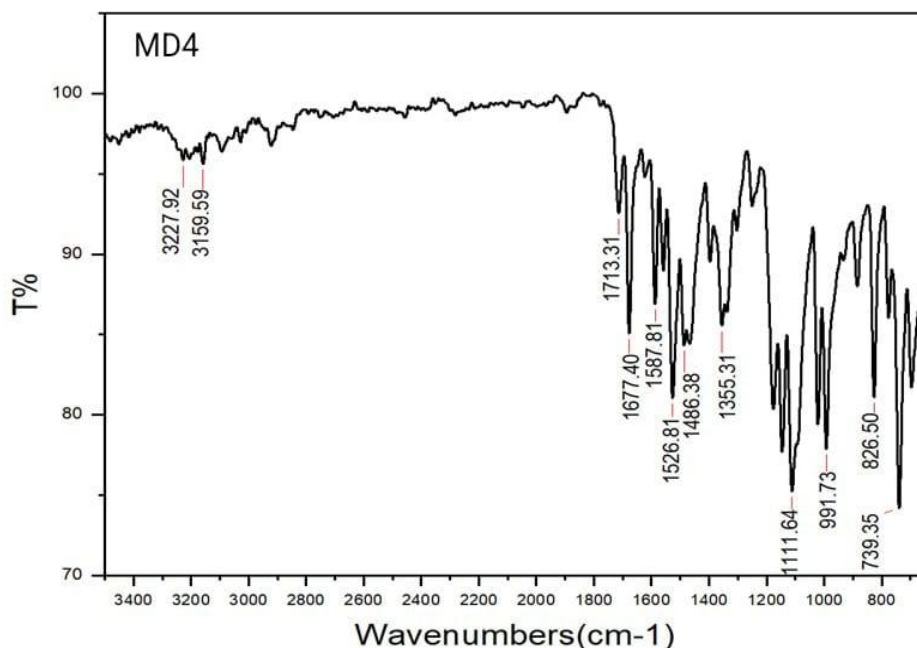
أعطى طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب MD3 كما في الشكل (9) حزمتي امتصاص عريضة ومتوسطة عند cm^{-1} (3280-3323) تعود إلى مجموعة (N-) (H) وحزمة امتصاص ضعيفة عند cm^{-1} (2924) تعود إلى مجموعة (C-H) أليفاتية وحزمة امتصاص شديدة وضيقة عند cm^{-1} (1737) تعود إلى مجموعة (C=O).



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

3. 2. 2. توصيف المشتق MD4:

أعطى 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) للمشتق MD4

بمقارنة أطياف الأشعة تحت الحمراء FT-IR المشتقات MD المصطنعة مع أطياف المشتقات M نلاحظ اختفاء زمرة NH_2 فهي غير موجودة في مشتقات الننهيدرين الناتجة عن التفاعل بينما كانت موجودة في مشتقات الهيدرازين الداخلة في التفاعل فهو دليل تشكل المشتقات MD.

3.3. توصيف مشتقات الننهيدرين الحاوية على حلقة الثيازوليدين:

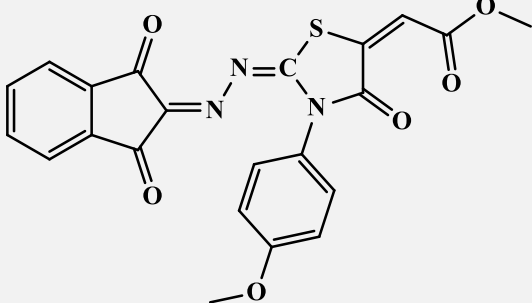
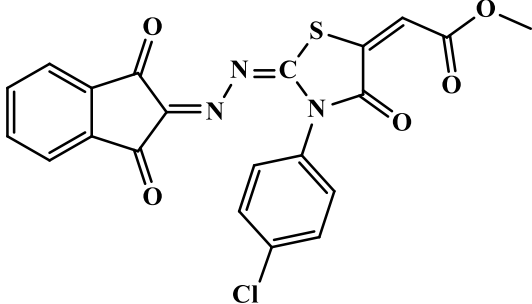
سُجلت بعض الصفات الفيزيائية للمركبات المصنعة في الجدول (3):

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

المشتق	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

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

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

كود	المجلة	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:

أعطى طيف الكتلة للمشتق MDA3 النتائج التالية:

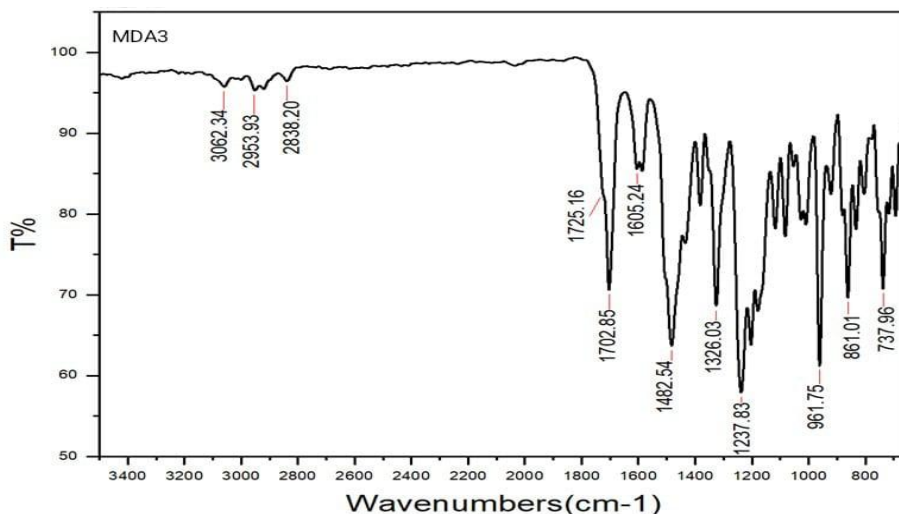
MDA3: Formula Calculator Results

Formula	Best	Mass	Tgt Mass	Diff (ppm)	Ion Species	Score
C ₂₂ H ₁₅ N ₃ O ₆ S	TRUE	449.064 97	449.0681 6	3.79	C22 H16 N3 O6 S	82.74

أعطى طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب MDA3 كما في الشكل

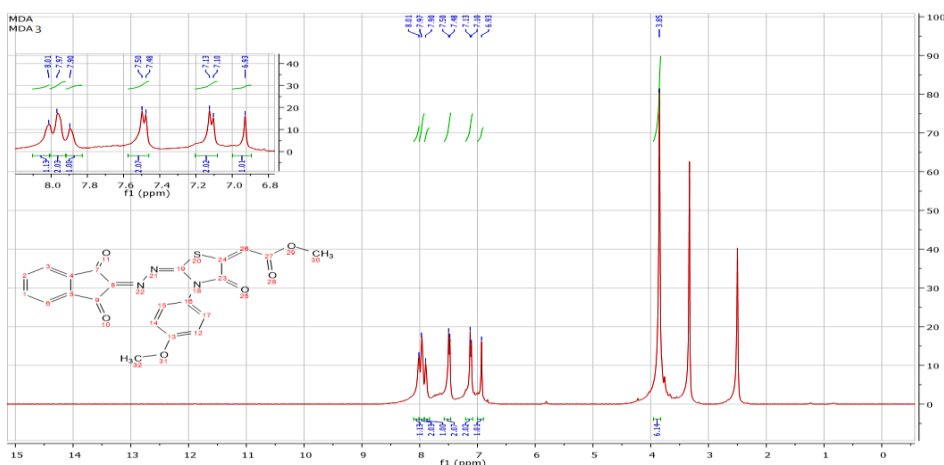
(11) حزمتي امتصاص ضعيفة عند $2838-2953\text{ cm}^{-1}$ تعود إلى مجموعة (C-H)

أليفاتية وحزمة امتصاص متوسطة عند 3062 cm^{-1} تعود إلى مجموعة (C-H) أروماتية وحزمتي امتصاص عند $1702\text{--}1725\text{ cm}^{-1}$ تعود إلى مجموعات (C=O).



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

شُخص المركب المحضر MDA3 بواسطة طيف ($^1\text{H-NMR}$) إذ أُستعمل DMSO مذيباً وأظهر الشكل (12) قمة مفردة عند الموقع ($\delta:3.85\text{ppm}$) تعود إلى ستة بروتونات لمجموعي (CH_3) وقمة مفردة عند الموقع ($\delta:6.93\text{ppm}$) تعود إلى بروتون مجموعة (CH) sp^2 وظهور قمة ثنائية عند الموقع ($\delta:7.11\text{ppm}$) وقمة ثنائية عند الموقع ($\delta:7.49\text{ppm}$) تعود إلى أربعة بروتونات (Ar-H). ونجد ثلاث قمم مفردة عند الموقع ($\delta:8.01\text{--}7.97\text{--}7.90\text{ppm}$) تعود إلى أربعة بروتونات الننهدين.



الشكل (12) طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ للمشتق MDA3

$^1\text{H NMR}$ (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).

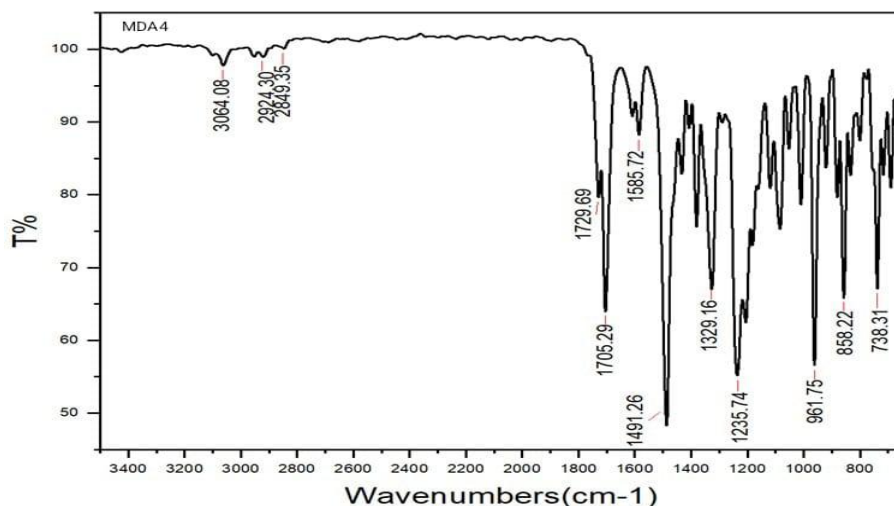
3.3. 1. توصيف المشتق MDA4:

أعطى طيف الكتلة للمشتق MDA4 النتائج التالية:

MDA4: Formula Calculator Results

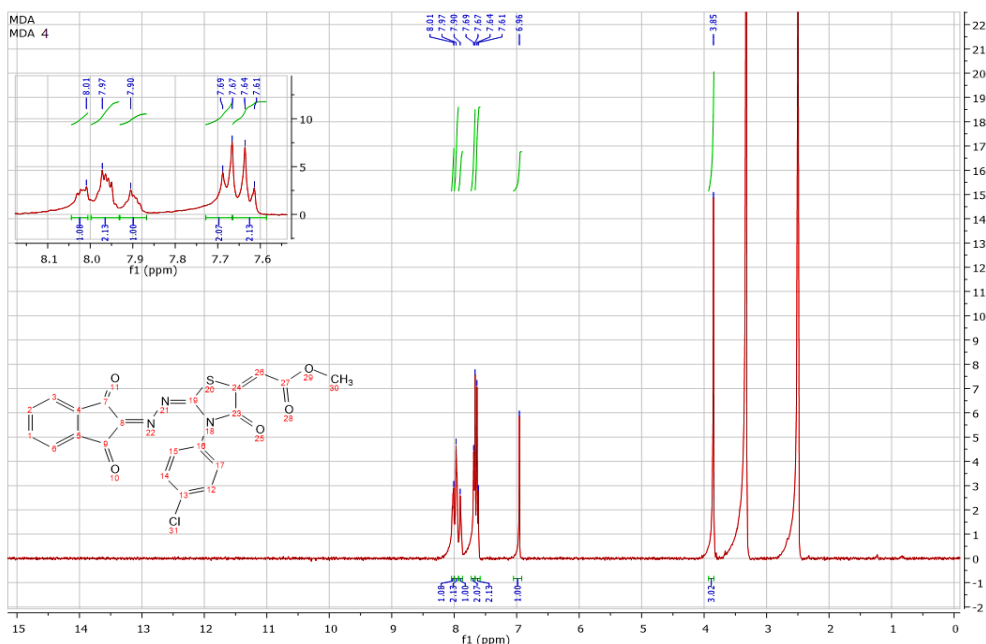
Formula	Best	Mass	Tgt Mass	Diff (ppm)	Ion Species	Score
$\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$	TRUE	453.01401	453.01862	4.21	C21 H13 Cl N3 O5 S	88.45

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



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

شُخص المركب المحضر MDA4 بواسطة طيف ($^1\text{H-NMR}$) إذ استعمل DMSO كمذيب وأظهر الشكل (14) قمة مفردة عند الموقع ($\delta: 3.85\text{ppm}$) تعود إلى ثلاثة بروتونات لمجموعة (CH_3) وقمة مفردة عند الموقع ($\delta: 6.96\text{ppm}$) تعود إلى بروتون مجموعة (CH) sp^2 وظهور قمة ثنائية عند الموقع ($\delta: 7.62\text{ppm}$) وظهور قمة مفردة عند الموقع ($\delta: 7.69\text{ppm}$) تعود إلى أربعة بروتونات (Ar-H) وثلاث قمم مفردة عند الموقع ($\delta: 8.01-7.97-7.90\text{ppm}$) تعود إلى أربعة بروتونات النهدرين.



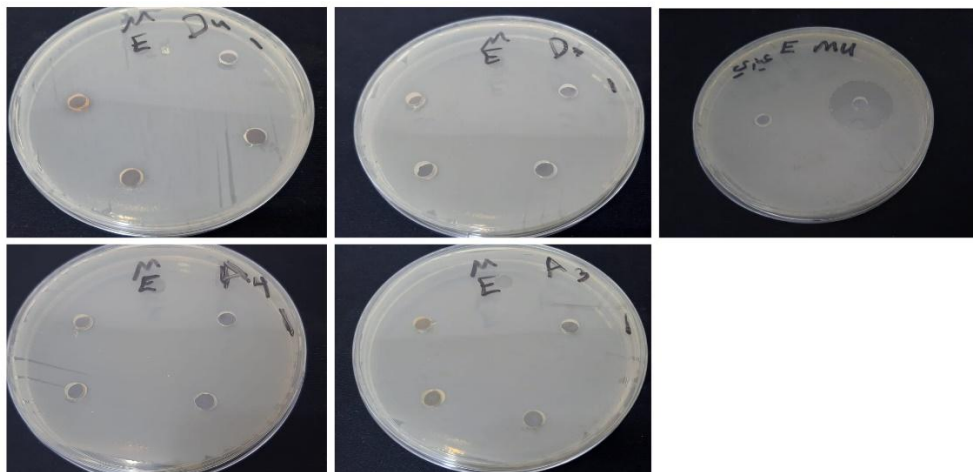
الشكل (14) طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ للمشتق MDA4

$^1\text{H NMR}$ (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 أطياف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمشتقات MDA مع أطياف المشتقات MD نلاحظ اختفاء الامتصاص الناتج عن مجموعة NH وهي المجموعة الموجودة في مشتقات الننهيدرين المصطنعة وغير موجودة في مشتقات الثيازوليدين المصطنعة. وتبين نتائج أطياف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ أن الصيغة المفصلة للمشتقات المصطنعة مطابقة للصيغ المتوقعة لها. وتبين نتائج طيف الكتلة الأوزان الجزيئية للمشتقات المصطنعة وهي مطابقة للأوزان الجزيئية المحسوبة نظرياً لها.

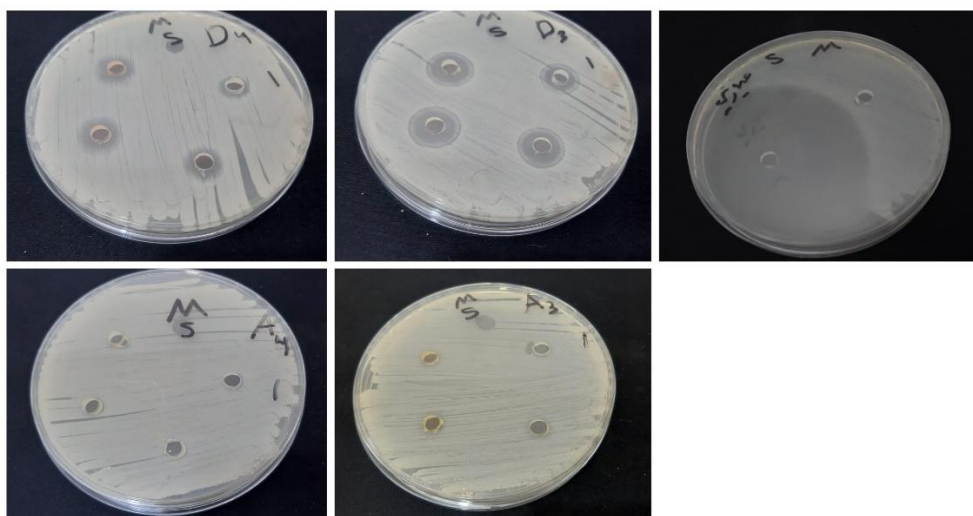
3.4. نتائج الفعالية الحيوية على الجراثيم:

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



الشكل (15): الفعالية الحيوية للأمبسلين العياري والمركبات المصطنعة MD وMDA على الإشريكية القولونية:

ويبين الشكل (16) الفعالية الحيوية للأمبسلين العياري والمركبات المصطنعة MD وMDA على المكورات العنقودية الذهبية:



الشكل (16) الفعالية الحيوية للأمبسلين العياري والمركبات المصطنعة MD وMDA على المكورات العنقودية الذهبية

وتم تسجيل أقطار منطقة التثبيط للأمبسلين 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 الأمبسلين العياري للجراثيم المدروسة

نوع الجراثيم	المضاد الحيوي	التركيز	قطر منطقة التثبيط
Escherichia Coli	الأمبسلين	10µg/50µl	17mm
Staphylococcus Aureus	الأمبسلين	10µg/50µl	26mm

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

نوع الجراثيم	العينة	التركيز	قطر منطقة التثبيط mm
Escherichia Coli	MD3	5µg/50µl	-
		10µg/50µl	-
		15µg/50µl	-
		20µg/50µl	-
	MD4	5µg/50µl	-
		10µg/50µl	-
		15µg/50µl	-
		20µg/50µl	-

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

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

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

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

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

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

وتبين النتائج أن المشتقات MD ذات فعالة حيوية جيدة على جراثيم العنقودية الذهبية إيجابية غرام إلا أنها لم تعطِ فعالية حيوية على الجراثيم الإشريكية القولونية سلبية غرام ومن ثم فإنها هذه المشتقات انتقائية لأنواع الجراثيم وليست واسعة الطيف (Sköld, 2011) وتوضح أقطار منطقة التثبيط تفاوت الفعالية بين المشتقات المحضرة 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 وتبين أنه عند تركيز 2.5µg/50µl كان قطر منطقة التثبيط لجراثيم الإشريكية القولونية للمركب 5a هو 15mm أما المركب 5b فهو 16mm. وعند تركيز 3.125µg/50µl كان قطر منطقة التثبيط لجراثيم العنقودية الذهبية للمركب 5a هو

14mm أما المركب 5b فهو 16mm. نلاحظ أن الفعالية متساوية تقريباً على كل من نوعي الجراثيم. بينما المشتقات MDA المصنعة الحا لم تظهر أي فعالية تذكر على نوعي الجراثيم.

4. الاستنتاجات:

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

2- تحضير حلقة الثيازوليدين انطلاقاً من مشتقات الننهيدرين وDMAD.

3- تم التأكد من بنية المركبات المحضرة بالاعتماد على الطرائق المطيافية: طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني وطيف الكتلة وطيف الأشعة فوق الحمراء.

4- سجلت المشتقات MD3-MD4 فعالية حيوية ضد جراثيم المكورات العنقودية الذهبية بجميع التراكيز المحضرة $50\mu\text{l}$ \(\mu\text{g}\) (5-10-15-20) بأقطار تثبيط مختلفة فعند تركيز $50\mu\text{l}$ \(\mu\text{g}\) 20 كان قطر التثبيط الأعلى للمشتق MD3 بقطر 15mm، أما المشتق MD4 كان قطر التثبيط 13mm، وعند تركيز $50\mu\text{l}$ \(\mu\text{g}\) 10 كان قطر التثبيط الأعلى للمشتق 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 $50\mu\text{l}$ \(\mu\text{g}\) 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 (Mn + 2)*, 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 fingerprint 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 fingerprint 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>