

اصطناع وتوصيف مشتقات جديدة للثيازوليدين-4-ون ودراسة تأثيرها الحيوي.

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

قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة إدلب

الملخص:

اصطنعت مشتقات جديدة للثيازوليدين-4-ون انطلاقاً من الننهيدرين ومشتقات الازوثيوسيانات والهيدرازين، والحصول على بنية كيميائية فعالة حيوياً، إذ اصطنعت على مراحل عدة. انطلاقاً من الحصول على مشتقات الهيدرازين، ومن ثم مفاعلها مع الننهيدرين للحصول على مشتقات جديدة لأسس شيف، وفي المرحلة الأخيرة تم تكاثف المشتقات المحضرة مع دي ميتيل أستيلين دي كربوكسيلات (DAMD) والحصول على مشتقات الثيازوليدين. وُصِفَت المركبات المصطنعة بالطرق المطيافية كالطنين النووي المغناطيسي البروتوني HNMR وطيف الكتلة Mass والأشعة تحت الحمراء FT-IR، ودُرست الفعالية الحيوية لهذه المركبات المصطنعة الجديدة وفق سلسلة من التراكيز المحضرة من المركبات على جراثيم الإشريكية القولونية سلبية غرام وجراثيم العنقودية الذهبية إيجابية غرام بطريقة 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، دي ميتيل استيلين دي كربوكسيلات، الإشريكية القولونية، العنقودية الذهبية.

Synthesis and characterization of New Derivatives of Thiazolidines-4-One 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:

New derivatives of Thiazolidines-4-One were synthesized from ninhydrin, isothiocyanate derivatives, and hydrazine, with the aim of obtaining a biologically active chemical structure. The synthesis took place in several stages. Proceeding from obtaining hydrazine derivatives, then its interaction with ninhydrin to get the new derivatives of Schiff base. The last stage, the prepared derivatives were condensed with dimethyl acetylene dicarboxylate (DAMD) and thiazolidine 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, Isothiocyanates, Dimethyl acetylene dicarboxylate (DAMD), *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*.

1. المقدمة:

خلال العقدين الماضيين، يركز البحث بشكل أساسي على ابتكار منهجيات متوافقة بيئياً تتطوي على تخفيض في خطوات التفاعل، ووقت التفاعل، ودرجة الحرارة، وكمية المواد الكيميائية، وزيادة العائد المنتج إلى جانب بساطة العمل والإجراءات. هناك العديد من الكواشف والمحفزات سهلة وفعالة تستعمل لاصطناع ثيازوليدين-4-ون مثل anhydrous ZnCl_2 ، DCC ، CH_3COONa ، $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{Ac}_2\text{O}$ ، وأشعة الميكروويف، والموجات فوق الصوتية، والسوائل الأيونية، إلخ. لكل من هذه الإجراءات مزايا معينة على الطرق التقليدية (Goswami & Chaudhary, 2023).

إن الثيازوليدين هو أحد اصناف المركبات العضوية غير المتجانسة يتكون من حلقة خماسية مشبعة، ومجموعة الثايو ايثر تكون في الموقع 1، ومجموعة الأمين في الموقع 3. يمكن تحضير الثيازوليدين عن طريق التكاثف بين الثايول وانواع مختلفة من الألدهيدات والكيونات.

دُرست هياكل الثيازوليدين لعقود من الزمن، وذلك بسبب نطاقها الواسع من النشاط البيولوجي (Bramorski Mohr et al., 2024)، وهي فئة مهمة من المركبات الحلقية غير المتجانسة التي تُظهر العديد من الأنشطة الصيدلانية والبيولوجية (Zare Fekri et al., 2024)، وبفضل تطبيقاتها الأساسية والمتفوقة في مجالات واسعة من الكيمياء مثل المنتجات الطبيعية والكيمياء الزراعية والأدوية والمواد الفعالة، اكتسبت هياكل الثيازوليدين-4-ون أهمية كبيرة (Tawfeek et al., 2022). ومع ذلك، فإن أهم استخدامات الثيازوليدين-4-ون هي الاستعمالات الصيدلانية والعلاجية الاستثنائية التي لا تعد ولا تحصى مثل مكافحة السرطان (Ansari et al., 2020) ومضاد للأكسدة ومضاد للالتهابات ومضاد للميكروبات ومضاد فيروس نقص المناعة البشرية (Jaiswal et al., 2019) إذ تتواجد حلقة الثيازوليدين وحلقة الثيازولين بمركبات عديدة لها آثار حيوية متعددة: (Goswami & Chaudhary, 2023).

علاوة على ذلك تعد مشتقات الثيازوليدين من بين أكثر المركبات العضوية الفعالة حيويًا، فحلقة الثيازوليدين موجودة في البنسلين وهو صاد حيوي ذو منشأ طبيعي، وهذه المركبات تكافئ فعالية مثبطات الكوكس-1 (Khan et al., 2022).

نظرًا للتطبيقات المتنوعة والأهمية التي تتمتع بها المركبات الحلقية غير المتجانسة في حياتنا اليومية وخاصةً استعمالها في المستحضرات الصيدلانية والمواد الكيميائية الزراعية، يولي الكيميائيون اهتمامًا خاصًا لإيجاد الطرق المناسبة والسهلة لتصنيعها من مواد أولية متعددة الاستعمالات ومتوفرة تجاريًا وغير مكلفة. يستعمل عادة دي ميتيل أستيلين دي كربوكسيلات DMAD في تفاعلات الإضافة الحلقية ويمكن استعمالها أيضًا كمعيار في تفاعلات ديلز-ألدلر للتحقق من كفاءة الديينات المختلفة إلى جانب ذلك، فهو أيضًا متقبل مايكل قوي ويمكنه استقبال العديد من النيوكليوفيلات، فهو يستقبل النيوكليوفيلات النيتروجينية والأكسجينية والكربونية والكبريتية والفوسفورية (Heravi & Alishiri, 2014). وإن تفاعل ثنائي ميتيل أستيلين ثنائي الكربوكسيل (DMAD) مع أسترات وأميدات أحماض ثنائي الكربوكسيل هي طرق معروفة جيدًا لتحضير حلقات غير متجانسة (Darehkordi et al., 2007).

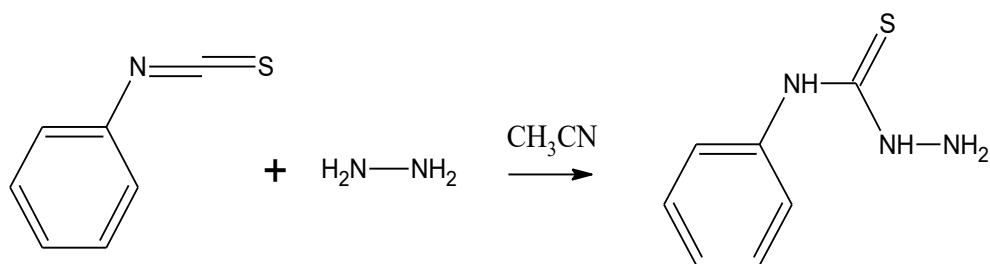
المقاومة الجرثومية للمضادات الحيوية: مقاومة مضادات الجراثيم هي ظاهرة تحدث عندما تطرأ على الجراثيم والفيروسات والفطريات والطفيليات، طفرات تؤدي إلى فشل الصادات المستعملة لعلاج العدوى التي تسببها. عندما تصبح الجراثيم مقاومة للمضادات الحيوية تدعى الجراثيم متعددة المقاومة للمضادات الحيوية (MDR) (multidrug-resistant) وعندما تصبح مقاومة لمعظم المضادات الحيوية فإنها تُعرف باسم الجراثيم شديدة المقاومة أو الجراثيم الخارقة (XDR) (extremely drug resistant) (Navon-Venezia et al., 2017). وتعد أكثر الجراثيم مقاومة للمضادات الحيوية بحسب الاحصاءات العالمية هي العنقودية الذهبية (*Staphylococcus aureus*)، والكليبييلة الرئوية (*Klebsiella pneumoniae*)، والأسينتوباكتر بوماني (*Acinetobacter baumannii*)، والزائفة الزنجارية (*Pseudomonas aeruginosa*) (Giske et al., 2008).

2. مواد وطرائق العمل:

2. 1. تحضير مشتقات الازوثيوسيانات مع الهيدرازين:

2. 1. 1. 2. اصطناع المشتق فينيل هيدرازين كربوثيو أميد *N*-phenyl hydrazine carbothioamide

يتم إضافة (0.4055g; 3mmol) من فينيل إيزوثيوسيانات بالتقسيط إلى (3mmol; 0.1201g) من الهيدرازين في حوجلة موجودة ضمن حمام ثلجي وبوجود 15ml من الأسيتونتريل كمذيب وتمت الإضافة ببطء مع التحريك لمدة 15 دقيقة ومن ثم استمر التفاعل لمدة 3 ساعات بدرجة حرارة الغرفة مع متابعة سير التفاعل بواسطة كروماتوغرافيا الطبقات الرقيقة TLC وعند انتهاء التفاعل أُضيف 2ml من الماء المقطر والترشيح وغسل الراسب بالماء المقطر والتجفيف لنحصل على المشتق *N*-phenyl hydrazine carbothioamide وتسميته بالرمز (M1) راسب أبيض بمردود 47% ودرجة انصهاره $^{\circ}\text{C}$ (205-207). ويبين الشكل (1) التفاعل الحاصل.

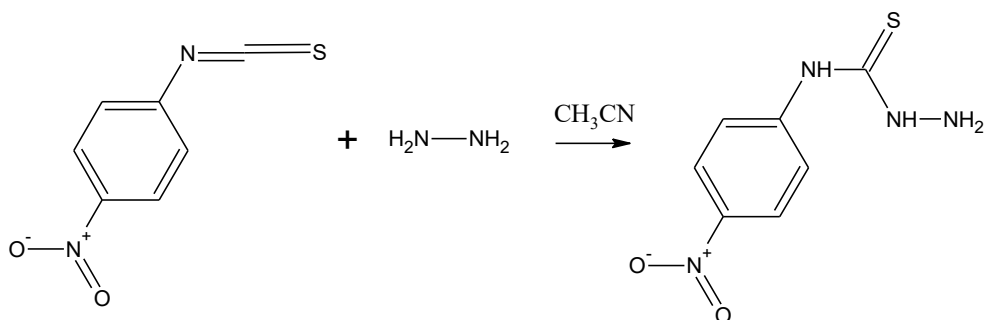


الشكل (1): المعادلة المعبرة عن تفاعل الهيدرازين مع فينيل ايزوثيوسيانات.

2. 1. 2. اصطناع المشتق 4-نترو فينيل هيدرازين كربوثيو أميد *N*-(4-nitrophenyl) hydrazine carbothioamide

يتم إضافة (0.5405g; 3mmol) من 4-نيترو فينيل إيزوثيوسيانات بالتقسيط إلى (3mmol; 0.1201g) من الهيدرازين في حوجلة موجودة ضمن حمام ثلجي وبوجود 15ml من الأسيتونتريل كمذيب وتمت الإضافة ببطء مع التحريك لمدة 15 دقيقة واستمر التفاعل لمدة 3

ساعات بدرجة حرارة الغرفة مع متابعة سير التفاعل بالTLC وعند انتهاء التفاعل أُضيف 20ml من الماء المقطر إلى حوجلة التفاعل وبعدها رُشح الراسب وغُسل بالماء المقطر وجُفف لنحصل على المشتق *N*-(4-nitrophenyl) hydrazine carbothioamide (M2) راسب أصفر بمردود 41% ودرجة انصهاره °C (200-198). ويبين الشكل (2) التفاعل الحاصل.

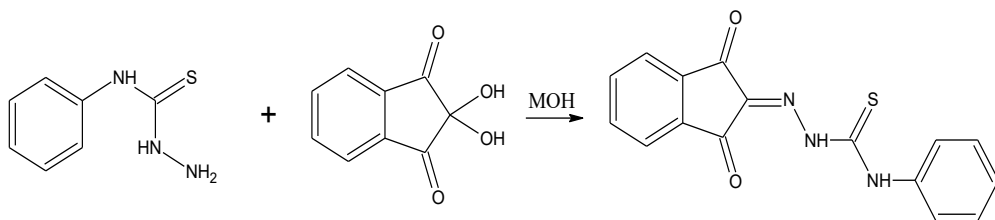


الشكل (2): المعادلة المعبرة عن تفاعل الهيدرازين مع 4-نيتروفينيل ايزوثيوسيانات.

2. 2. تحضير مشتقات الننهيدرين:

2. 2. 1. اصطناع المشتق فينيل ثيوسيميكاربازون (*N*-phenyl thiosemicarbazone):

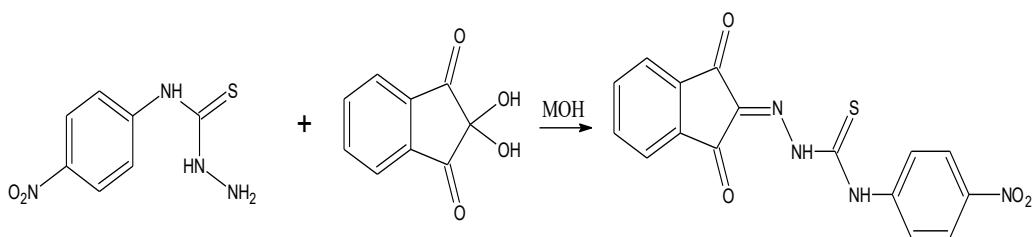
أُخذَ (2mmol;0.3323g) من M1 و(2mmol;0.3562g) من الننهيدرين إلى حوجلة مصنفرة مجهزة بمبرد عكوس وسخان كهربائي مزود بمحرك مغناطيسي، وإضافة 10ml من الميثانول المطلق كمذيب، وغُلي المزيج لمدة 5 ساعات مع التحريك المستمر ومراقبة التفاعل بواسطة الـ TLC وعند نهاية التفاعل بُردَ الناتج ومن ثم رُشح وجُفف لنحصل على المشتق *1H*-(*N*-phenyl thiosemi carbazone) (MD1) راسب اصفر برتقالي بمردود 44% ودرجة انصهاره °C (215-213) ويبين الشكل (3) التفاعل الحاصل.



الشكل (3): معادلة تفاعل الننهيدرين مع M1

2. 2. 2. اصطناع المشتق 4-نيترو فينيل ثيوسيميکاربازون 1H-indene-1,2,3- :trione 2-[N-(4-nitrophenyl) thiosemicarbazone]

أُخذ (2mmol; 0.4223g) من M2 و (2mmol; 0.3562g) من الننهيدرين إلى حوالة مصنفة مجهزة بمبرد عكوس وسخان كهربائي مزود بمحرك مغناطيسي، وأضيف 10ml من الميثانول المطلق كمذيب، وُغلي المزيج لمدة 5 ساعات مع التحريك المستمر ومراقبة التفاعل بواسطة الـ TLC وعند نهاية التفاعل بُرد الناتج وُرشح وجُفف لنحصل على المشتق 1H-indene-1,2,3-
:trione 2-[N-(4-nitrophenyl) thiosemicarbazone] (MD2) راسب أحمر بمرود 82% ودرجة انصهاره °C (221-219)، ويبين الشكل (4) التفاعل الحاصل.

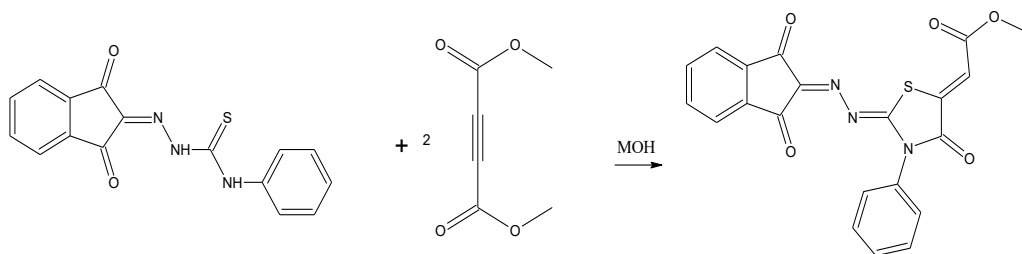


الشكل (4): معادلة تفاعل الننهيدرين مع M2

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

2. 3. 1. اصطناع المشتق 4-اوكسو-3-فينيل-1,3-ثيازوليدين-5-يليدين أسيتات methyl (2Z) -{(2Z) -2-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-inden-2-ylidene) hydrazone] - :4-oxo-3-phenyl-1,3-thiazolidin-5-ylidene} acetate

أُخذَ (1mmol;0.30934g) من MD1 و(2mmol;0.2842g) من دي مтил أستيلين دي كربوكسيلات (DMAD) إلى حوجلة مصنفة مجهزة بمبرد عكوس وسخان كهربائي مزود بمحرك مغناطيسي، وأضيف 10ml من الميثانول المطلق كمذيب، و غُلي المزيج لمدة 5 ساعات متواصلة مع التحريك المستمر ومتابعة التفاعل باستخدام 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) hydrazone] -4-oxo-3-phenyl-1,3-thiazolidin-5-ylidene} acetate (MDA1) راسب أصفر وبمردود 31% ودرجة انصهاره °C (267-264) ويبين الشكل (5) التفاعل الحاصل.

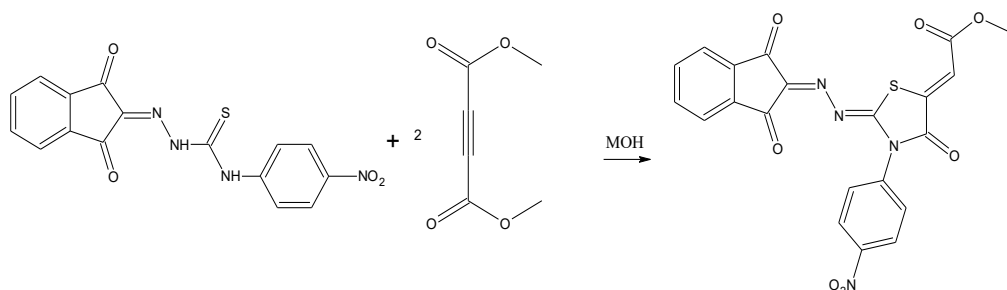


الشكل (5): معادلة تفاعل DMAD مع MD1

2. 3. 2. اصطناع المشتق 4-نيترو فينيل-4-اوكتو-1,3-ثيازوليدين-5-يليدين أسيتات

methyl (2Z)-[(2Z)-2-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-inden-2-ylidene) hydrazone] -3-(4-nitrophenyl) -4-oxo-1,3-thiazolidin-5-ylidene] acetate

أُخذَ (1mmol;0.3543g) من MD2 و(2mmol;0.2842g) من دي مтил أستيلين دي كربوكسيلات DMAD إلى حوجلة مصنفة مجهزة بمبرد عكوس وسخان كهربائي مزود بمحرك مغناطيسي، وإضافة 10ml من الميثانول المطلق كمذيب، و غُلي المزيج لمدة 5 ساعات متواصلة مع التحريك المستمر ومتابعة التفاعل بواسطة TLC وعند انتهاء التفاعل بُرد الراسب الناتج ثم رُشح وجُفف للحصول على المشتق methyl (2Z)-[(2Z)-2-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-inden-2-ylidene)hydrazone]-3-(4-nitrophenyl)-4-oxo-1,3-thiazolidin-5-ylidene]acetate (MDA2) راسب أصفر وبمردود 52% ودرجة انصهاره °C (289-291) ويبين الشكل (5) التفاعل الحاصل.



الشكل (6): معادلة تفاعل DMAD مع MD2

2.4. دراسة الفعالية الحيوية لمشتقات النيهيدرين المحضرة:

قيست الفعالية الحيوية ضد كل من جراثيم الإشريكية القولونية *Escherichia Coli* سلبية الغرام والمكورات العنقودية الذهبية *staphylococcus aureus* إيجابية الغرام بطريقة الانتشار.

2.4.1. تحضير محاليل المركبات المصنعة والمضاد الحيوي العياري:

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

2.4.2. تحضير آغار مولر هنتون:

حُضر وسط مولر هنتون بأخذ وزن 38gr من مسحوق مولر هنتون، وحلت ب 1Litter 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:

استعملت 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 أخذت كمية من المستعمرات المزروعة على آغار التريتون صويا بواسطة عروة معدنية عقيمة، ووضعها 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 الزرعي المحضر، وتركت أطباق بتري مدة 30 دقيقة لامتصاص المعلق ثم أُجريت حفر في المستنبت بواسطة جهاز حفر الآغار، ووُضع 50 µl من محاليل المركبات المدروسة بالتراكيز المحضرة في الحفر، ثم وُضعت في الحاضنة بدرجة حرارة 37°C مدة (20) ساعة واستعمل المضاد الحيوي الأمبسليلين للمقارنة في هذا الاختبار، إذ حصل على نتائج الفعالية وذلك بقياس أقطار تثبيط النمو الجرثومي حول الحفر المحدثة بواسطة مسطرة مدرجة، وسُجلت هذه الاقطار في النتائج والمناقشة.

3. النتائج والمناقشة:

3. 1. -توصيف مشتقات الهيدرازين الناتجة:

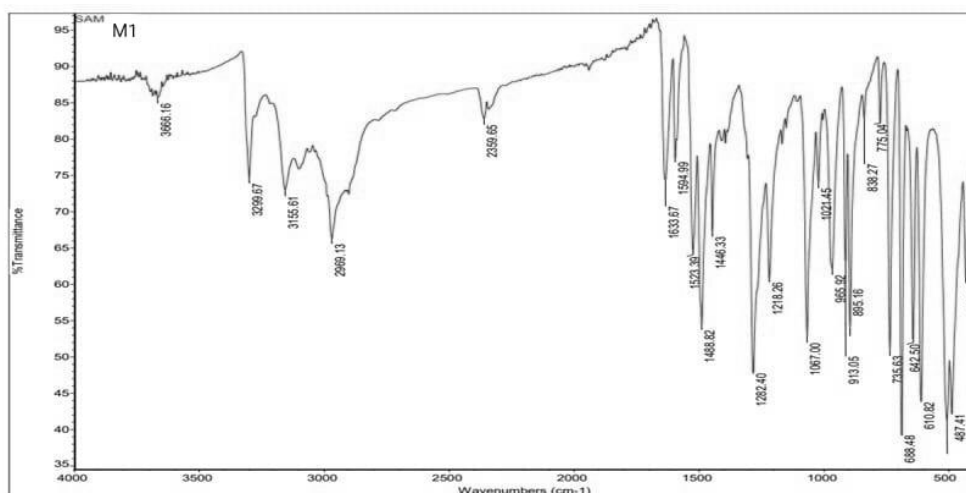
سُجلت بعض الصفات الفيزيائية لمشتقات الهيدرازين المصنعة في الجدول (1):

الجدول(1): بعض الخصائص الفيزيائية لمشتقات الهيدرازين المصنعة

المشتق	الصيغة العامة	الوزن الجزيئي	اللون	المردود	درجة الانصهار °C
M1	$C_7H_9N_3S$	166.18	أبيض	47%	207-205
M2	$C_7H_8N_4O_2S$	211.19	أصفر	41%	200-198

3. 1. 1. توصيف المشتق M1:

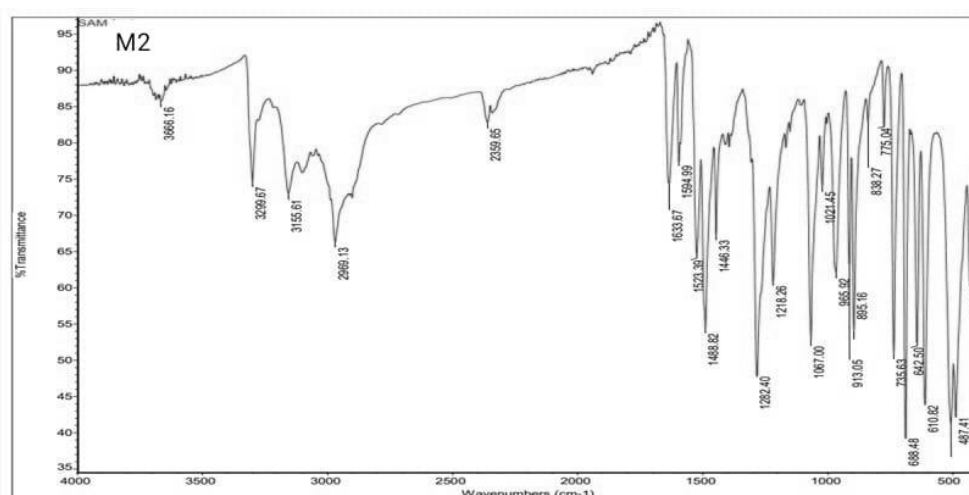
أعطى طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب M1 كما في الشكل (7) حزمة امتصاص عريضة عند 3666 cm^{-1} تعود إلى مجموعة (NH_2) وحزمة امتصاص متوسطة عند 3299 cm^{-1} تعود إلى مجموعة ($N-H$) وحزمة امتصاص عند 3156 cm^{-1} تعود إلى مجموعة ($C-H$) أروماتية.



الشكل (7): طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمشتق M1

3. 1. 2. توصيف المشتق M2:

أعطى طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب M2 كما في الشكل (8) حزمة امتصاص عريضة عند 3335 cm^{-1} و 3316 cm^{-1} تعود إلى مجموعة (NH_2) وحزمة امتصاص متوسطة عند 3229 cm^{-1} تعود إلى مجموعة (N-H) وحزمة امتصاص عند 3111 cm^{-1} تعود إلى مجموعة (C-H) أروماتية.



الشكل (8): طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمشتق M2

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:

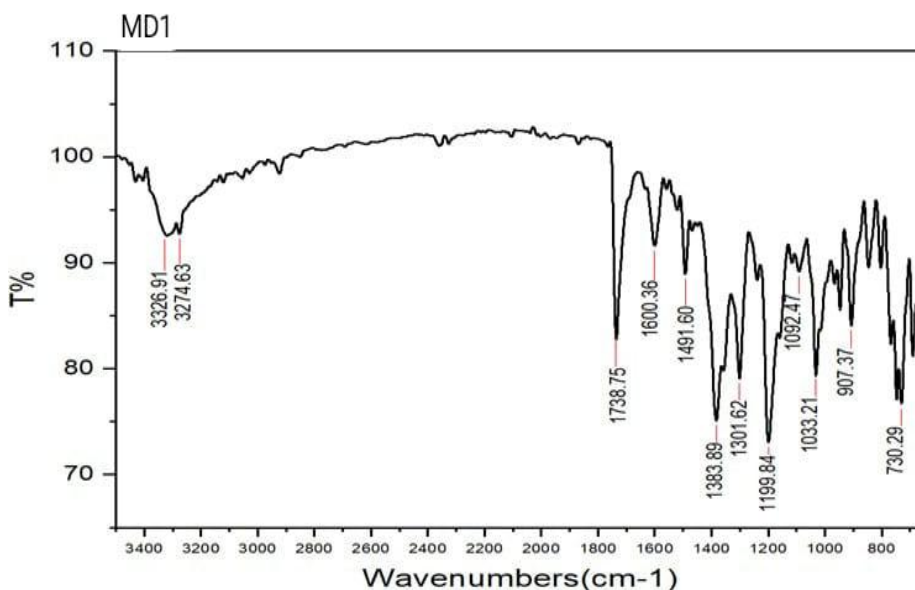
سُجلت بعض الصفات الفيزيائية لمشتقات الننهيرين المصنعة في الجدول (2):

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

المشتق	الصيغة العامة	الوزن الجزيئي	اللون	المردود	درجة الانصهار °C
MD1	$C_{16}H_{11}N_3O_2S$	309.3436	أصفر برتقالي	%44	215-213
MD2	$C_{16}H_{10}N_4O_4S$	354.3412	أحمر	%82	221-219

3. 2. 1. توصيف المشتق MD1:

أعطى طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب MD1 كما في الشكل (9) حزمتي امتصاص متوسطة عند $3274(3326) \text{ cm}^{-1}$ تعود إلى مجموعة (NH) وحزمة امتصاص شديدة وضيقة عند 1738 cm^{-1} تعود إلى مجموعة (C=O).

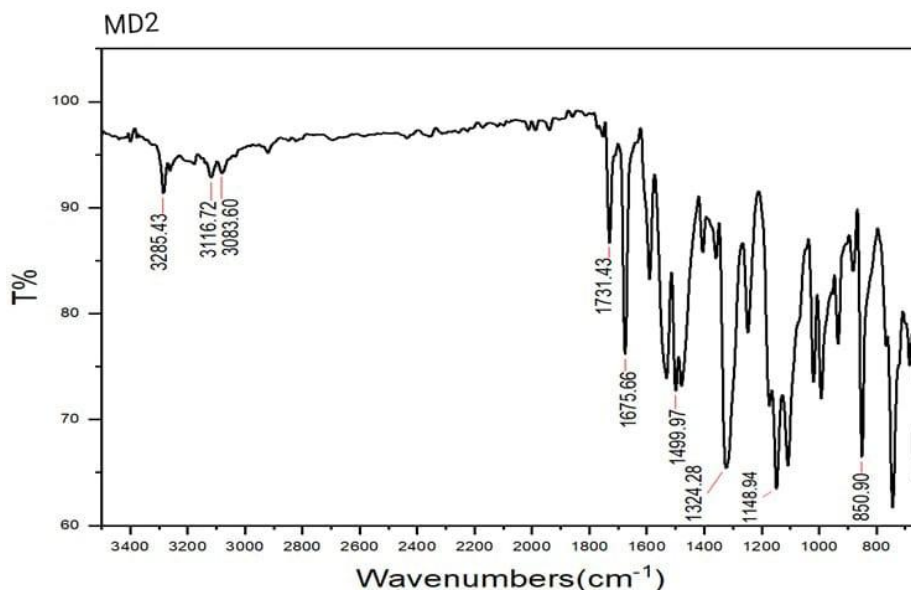


الشكل (9): طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمشتق MD1

3. 2. 2. توصيف المشتق MD2:

أعطى طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب MD2 كما في الشكل (10) حزمتي امتصاص متوسطة عند $3116(3083) \text{ cm}^{-1}$ تعود إلى مجموعة (C-H) أروماتية

وحزمة امتصاص متوسطة عند 3285 cm^{-1} تعود إلى مجموعة (N-H) وحزمة امتصاص شديدة وضيقة عند 1731 cm^{-1} تعود إلى مجموعة (C=O).



الشكل (10): طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمشتق MD2

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

3.3. توصيف مشتقات النيهيدرين الحاوية على حلقة الثيازوليدين:

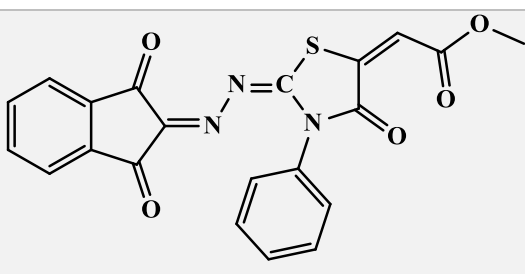
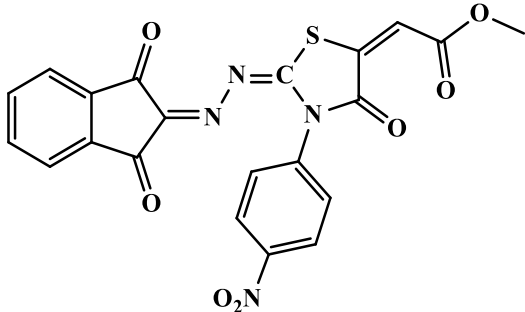
سُجلت بعض الصفات الفيزيائية للمركبات المصنعة في الجدول (3):

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

المشتق	الصيغة العامة	اللون	المردود	درجة الانصهار °C
MDA1	$C_{21}H_{13}N_3O_5S$	أصفر	%31	267-264
MDA2	$C_{21}H_{12}N_4O_7S$	أصفر	%52	289-291

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

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

كود	المجملية	Mw	المنشورة
1	$C_{21}H_{13}N_3O_5S$	419.41002	
2	$C_{21}H_{12}N_4O_7S$	464.40758	

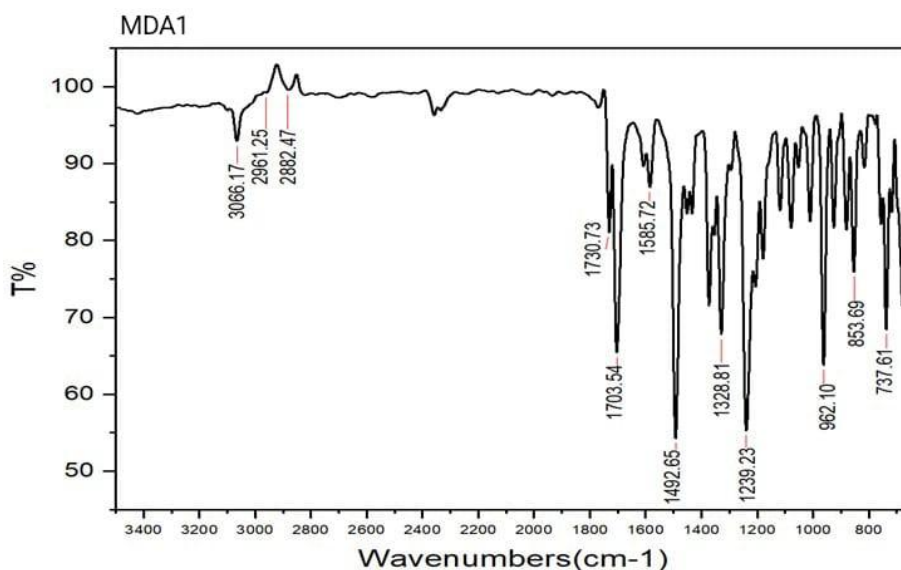
3. 1. توصيف المشتق MDA1:

أعطى طيف الكتلة للمشتق MDA1 النتائج التالية:

MDA1: Formula Calculator Results

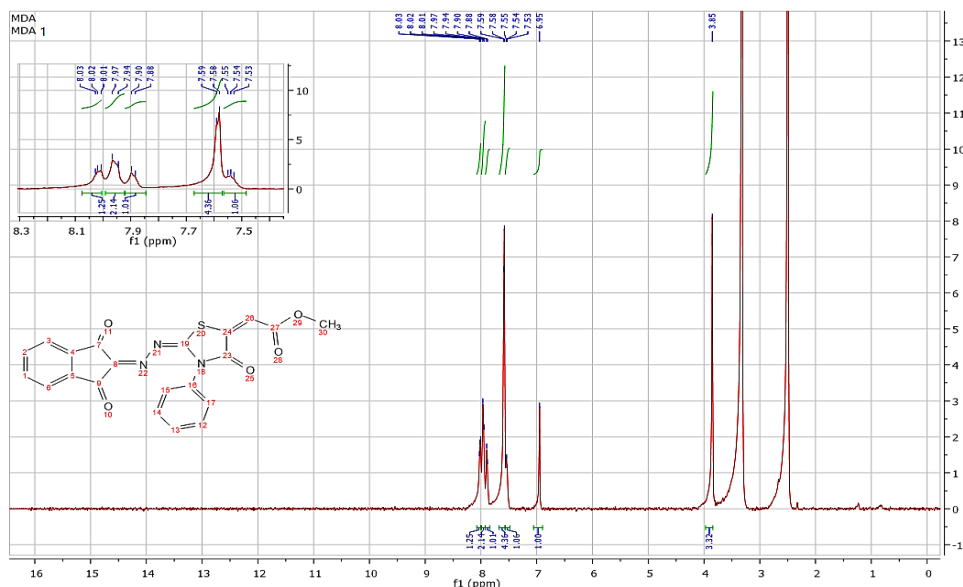
Formula	Best	Mass	Tgt Mass	Diff (ppm)	Ion Species	Score
$C_{21}H_{13}N_3O_5S$	TRUE	419.05857	419.05759	1.41	C21 H14 N3 O5 S	80.32

وأعطى طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب MDA1 كما في الشكل (11) حزمتي امتصاص ضعيفة عند $2961(2882) \text{ cm}^{-1}$ تعود إلى مجموعة (C-H) أليفاتية وحزمة امتصاص متوسطة عند 3066 cm^{-1} تعود إلى مجموعة (C-H) أروماتية وحزمتي امتصاص عند $1730(1703) \text{ cm}^{-1}$ تعود إلى مجموعات (C=O).



الشكل (11): طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمشتق MDA1

شُخص المركب المحضر MDA1 بواسطة طيف ($^1\text{H-NMR}$) إذ استعمل DMSO مذيباً وأظهر الشكل (12) قمة مفردة عند الموقع ($\delta: 3.85 \text{ ppm}$) تعود إلى ثلاث بروتونات لمجموعة (CH_3) وقمة مفردة عند الموقع ($\delta: 6.95 \text{ ppm}$) تعود إلى بروتون مجموعة (CH) وقمة متعددة عند الموقع ($\delta: 7.56-7.48 \text{ ppm}$) وثنائية عند الموقع ($\delta: 7.59 \text{ ppm}$) تعودان إلى خمس بروتونات لحلقة الفينيل، وظهور قمة ثنائية عند الموقع ($\delta: 7.85 \text{ ppm}$) وظهور قمة ثنائية عند الموقع ($\delta: 7.96 \text{ ppm}$) وظهور قمة متعددة عند الموقع ($\delta: 8.08-8.00 \text{ ppm}$) تعود إلى أربع بروتونات الننهيدرين.



الشكل (12): طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ للمشتق MDA1

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.08 – 8.00 (m, 1H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 7.56 – 7.48 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.85 (s, 3H).

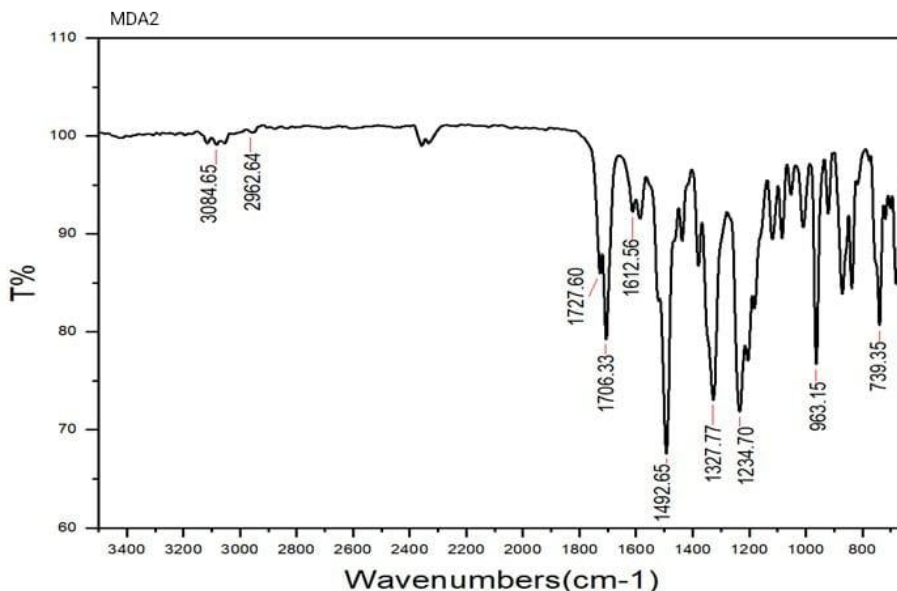
3.3. 1. توصيف المشتق MDA2:

أعطى طيف الكتلة للمشتق MDA1 النتائج التالية:

MDA2: Formula Calculator Results

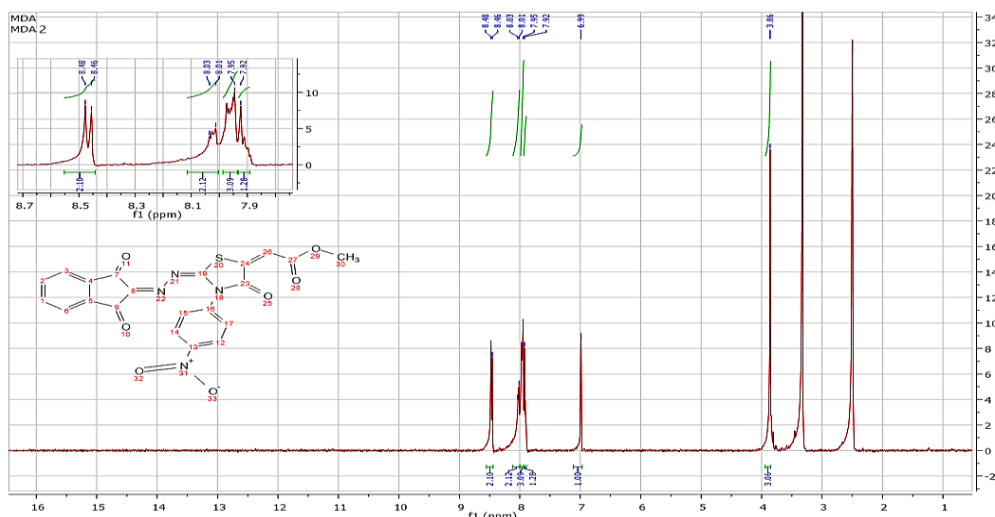
Formula	Best	Mass	Tgt Mass	Diff (ppm)	Ion Species	Score
$\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$	TRUE	464.04198	464.04267	-0.39	$\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$	87.62

أعطى طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب MDA2 كما في الشكل (13) حزمة امتصاص ضعيفة عند 2962 cm^{-1} تعود إلى مجموعة (C-H) أليفاتية وحزمة امتصاص ضعيفة عند 3084 cm^{-1} تعود إلى مجموعة (C-H) أروماتية وحزمتي امتصاص عند 1706 cm^{-1} (C=O) تعود إلى مجموعات (C=O).



الشكل (13): طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمشتق MDA2

شُخِّصَ المركب المحضر MDA2 بواسطة طيف ($^1\text{H-NMR}$) إذ استُعمل DMSO مذيباً وأظهر الشكل (14) قمة مفردة عند الموقع ($\delta: 3.86\text{ppm}$) تعود إلى ثلاث بروتونات لمجموعة (CH_3) وقمة مفردة عند الموقع ($\delta: 6.99\text{ppm}$) تعود إلى بروتون مجموعة (26CH) وقمة مفردة عند الموقع ($\delta: 7.92\text{ppm}$) وقمة مفردة عند الموقع ($\delta: 7.95\text{ppm}$) وقمة ثنائية عند الموقع ($\delta: 8.02\text{ppm}$) تعود إلى ست بروتونات أربعة منها لحلقة الفينيل واثنان منها للننهيدرين وظهر قمة ثنائية عند الموقع ($\delta: 8.7\text{ppm}$) تعود إلى بروتونين للننهيدرين.



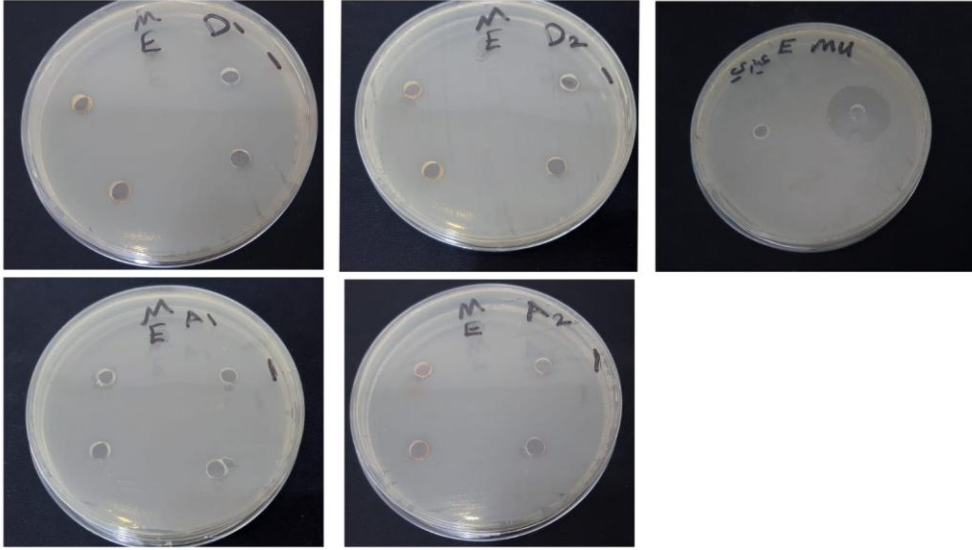
الشكل (14): طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ للمشتق MDA2

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.95 (s, 3H), 7.92 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.86 (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.

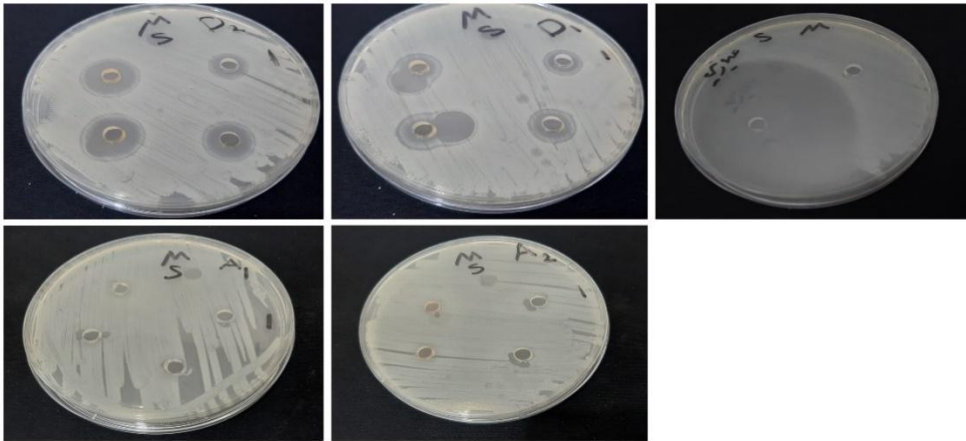
3.4. نتائج الفعالية الحيوية على الجراثيم:

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



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

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



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

سُجِّلَت أقطار منطقة التنشيط 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 الأمبسلين العياري للجراثيم المدروسة

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

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

نوع الجراثيم	العينة	التركيز	قطر منطقة التثبيط mm
<i>Escherichia Coli</i>	MD1	5µg/50µl	–
		10µg/50µl	–
		15µg/50µl	–
		20µg/50µl	–
	MD2	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>	MDA1	5µg/50µl	–
		10µg/50µl	–
		15µg/50µl	–
		20µg/50µl	–
	MDA2	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>	MD1	5µg/50µl	11
		10µg/50µl	13
		15µg/50µl	14
		20µg/50µl	15
	MD2	5µg/50µl	13

15	10µg/50µl		
17	15µg/50µl		
19	20µg/50µl		

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

نوع الجراثيم	العينة	التركيز	قطر منطقة التنشيط mm
<i>Staphylococcus Aureus</i>	MDA1	5µg/50µl	–
		10µg/50µl	–
		15µg/50µl	–
		20µg/50µl	–
	MDA2	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 فإن هذه المشتقات تكون انتقائية لأنواع الجراثيم وليست واسعة الطيف (Sköld, 2011) وتوضح أقطار منطقة التنشيط تفاوت الفعالية بين المشتقات المحضرة باختلاف البنية الكيميائية لكل منها

وتأثيره على جدار الخلية الجرثومية (Pagan, 1981). أما المشتقات MDA تظهر أياً منها فعالية حيوية ضد كل من جراثيم الإشريكية القولونية والعنقودية الذهبية.

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 الاشعة فوق الحمراء.
- 4- سجلت المشتقات MD1-MD2 فعالية حيوية ضد جراثيم المكورات العنقودية الذهبية بجميع التراكيز المحضرة $50\mu\text{l}$ (5-10-15-20) μg بأقطار تثبيط مختلفة فعند تركيز 20 $50\mu\text{l}$ μg كان قطر التثبيط الأعلى للمشتق MD2 بقطر 19mm، أما المشتق MD1 كان قطر التثبيط 15mm، وعند تركيز $10\mu\text{g}$ $50\mu\text{l}$ كان قطر التثبيط الأعلى للمشتق MD2 بقطر 17mm.
- 5- لم تسجل المشتقات MDA1-MDA2 أي فعالية حيوية ضد جراثيم المكورات العنقودية الذهبية
- 6- لم تسجل المشتقات MD1-MD2 والمشتقات MDA1-MDA2 أي فعالية حيوية ضد جراثيم الإشريكية القولونية.
- 7- سجل الأمبسللين عند تركيز $10\mu\text{g}$ $50\mu\text{l}$ قطر تثبيط 17mm ضد جراثيم الإشريكية القولونية وقطر تثبيط 26mm ضد جراثيم العنقودية الذهبية.

5. المراجع:

1. Ansari, M. A., Yadav, D., & Singh, M. S. (2020). Rhodium(II)-Catalyzed Annulative Coupling of β -Ketothioamides with α -Diazo Compounds: Access to Highly Functionalized Thiazolidin-4-ones and Thiazolines. *The Journal of Organic Chemistry*, 85(13), 8320–8329. <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c00378>
2. Bramorski Mohr, E. T., Lubschinski, T. L., Oliveira, J. M. D. de, Giarola Fragoso de Oliveira, P., Garcia Mendes Borba, B., Demarchi, I. G., & Dalmarco, E. M. (2024). Thiazolidines derivatives and their anti-inflammatory activity in LPS-induced RAW 264.7 macrophages: a systematic review and meta-analysis. *Natural Product Research*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1080/14786419.2024.2394103>
3. Darehkordi, A., Saidi, K., & Islami, M. R. (2007). Preparation of heterocyclic compounds by reaction of dimethyl and diethyl acetylene dicarboxylate (DMAD, DEAD) with thiosemicarbazone derivatives. *Arkivoc*, 2007(1), 180–188. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0008.120>
4. Giske, C. G., Monnet, D. L., Cars, O., & Carmeli, Y. (2008). Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52(3), 813–821. <https://doi.org/10.1128/AAC.01169-07>
5. Goswami, S., & Chaudhary, R. P. (2023). Expeditionary mechanochemical conversion of dihydronaphthalenyl-N-phenylhydrazine-1-carbothioamides into hydrazono-thiazolidin-4-one and hydrazono-dihydrothiazole derivatives—Spectroscopic, DFT, X-ray diffraction, and antibacterial studies. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, 198(7), 615–626. <https://doi.org/10.1080/10426507.2023.2189252>
6. Heravi, M. M., & Alishiri, T. (2014). *Chapter One - Dimethyl Acetylenedicarboxylate as a Building Block in Heterocyclic Synthesis†* (A. R. B. T.-A. in H. C. Katritzky (ed.); Vol. 113, pp. 1–66). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800170-7.00001-8>
7. Jaiswal, V., Mondal, B., Singh, K., Das, D., & Saha, J. (2019). [3 + 2]-Annulation of Azaoxyallyl Cations and Thiocarbonyls for the Assembly of Thiazolidin-4-ones. *Organic Letters*, 21(15), 5848–5852. <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b01933>
8. Khan, S. A., Ali, M., Latif, A., Ahmad, M., Khan, A., & Al-Harrasi, A. (2022). Mercaptobenzimidazole-Based 1,3-Thiazolidin-4-ones as Antidiabetic Agents: Synthesis, in Vitro α -Glucosidase Inhibition Activity, and Molecular Docking Studies. *ACS Omega*, 7(32), 28041–

28051. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c01969>
9. Navon-Venezia, S., Kondratyeva, K., & Carattoli, A. (2017). *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. *FEMS Microbiology Reviews*, 41(3), 252–275. <https://doi.org/10.1093/femsre/fux013>
10. Pagan, F. S. (1981). Antibiotics for gram-positive organisms. *British Journal of Hospital Medicine*, 25(1), 24–27. <http://europepmc.org/abstract/MED/7470716>
11. Sköld, O. (2011). Antibiotics: The greatest triumph of scientific medicine. In *Antibiotics and antibiotic resistance*.
12. Tawfeek, H. N., Hassan, A. A., Bräse, S., Nieger, M., Mostafa, Y. A., Gomaa, H. A. M., Youssif, B. G. M., & El-Shreef, E. M. (2022). Design, synthesis, crystal structures and biological evaluation of some 1,3-thiazolidin-4-ones as dual CDK2/EGFR potent inhibitors with potential apoptotic antiproliferative effects. *Arabian Journal of Chemistry*, 15(11). <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2022.104280>
13. Zare Fekri, L., Hassan Zadeh, L., Nikpassand, M., Zeinali, S., & Varma, R. S. (2024). Synthesis of thiazolidines using ionic liquids as a green catalyst and media: recent advances. *Journal of Sulfur Chemistry*, 45(4), 569–611. <https://doi.org/https://doi.org/10.1080/17415993.2024.2350381>