

## 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 النهيدرين ومشتقات الايزوسيانات والهيدرازين، والحصول على بنية كيميائية فعالة حيوياً، إذ اصطنعت على مراحل عدة. انطلاقاً من الحصول على مشتقات الهيدرازين، ومن ثم مفاعالتها مع النهيدرين للحصول على مشتقات جديدة لأسس شيف، وفي المرحلة الأخيرة تم تكافل المشتقات المحضررة مع دي ميتيل استيلين دي كربوكسيلات(DAMD) والحصول على مشتقات الثيازوليدين. وُصفت المركبات المصطنعة بالطرق المطيافية كالطنين النووي المغناطيسي البروتوني HNMR وطيف الكتلة Mass والأشعة تحت الحمراء FT-IR، ودرست الفعالية الحيوية لهذه المركبات المصطنعة الجديدة وفق سلسلة من التراكيز المحضررة 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، إيزوسيانات، 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 Hajar & 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 ( $^1\text{H NMR}$ ), 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*.

## ١. المقدمة:

خلال العقود الماضيين، يركز البحث بشكل أساسي على ابتكار منهجيات متوافقة بيئياً تطوي 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  $\text{ZnCl}_2$ , anhydrous  $\text{ZnCl}_2$ , DCC  $\text{CH}_3\text{COONa}$ ,  $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{Ac}_2\text{O}$ , والمحفزات النانوية، وأشعة الميكروويف، والمجاالت 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 المتاجنسة يتكون من حلقة خماسية مشبعة، ومجموعة الثيو ايثر تكون في الموقع 1، ومجموعة الأمين في الموقع 3. يمكن تحضير الثيازوليدين عن طريق التكافث بين الثايلول وانواع مختلفة من الألدهيدات والكيتونات.

درست هياكل الثيازوليدين لعقود من الزمن، وذلك بسبب نطاقها الواسع من النشاط البيولوجي (Bramorski Mohr et al., 2024)، وهي فئة مهمة من المركبات الحلقة غير المتاجنسة التي تُظهر العديد من الأنشطة الصيدلانية والبيولوجية (Zare Fekri et al., 2024)، وبفضل تطبيقاتها الأساسية والمتوقعة 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 أثار حيوية متعددة: (Goswami & Chaudhary, 2023).

علاوة على ذلك تعد مشتقات الثيازوليدين من بين أكثر المركبات العضوية الفعالة حيوياً، 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 عادةً دي ميتيل أستيلين دي كربوكسيلات DMAD في تفاعلات الإضافة الحلقية ويمكن استعمالها أيضًا كمعيار في تفاعلات ديلز—أدلر للتحقق من كفاءة البيانات المختلفة إلى جانب ذلك، فهو أيضًا متقبل مايكل قوي ويمكنه استقبال العديد من النيوكليفيلات، فهو يستقبل النيوكليفيلات النيتروجينية والأكسجينية والكريونية والكبريتية والفوسفورية (Heravi & Alishiri, 2014). وإن تفاعل ثائي ميتشيل أسيتيلين ثائي الكربوكسيل (DMAD) مع أسترات وأميدات أحماض ثائي الكربوكسيل هي طرق معروفة جيداً لتحضير حلقات غير متجانسة (Darehkordi et al., 2007).

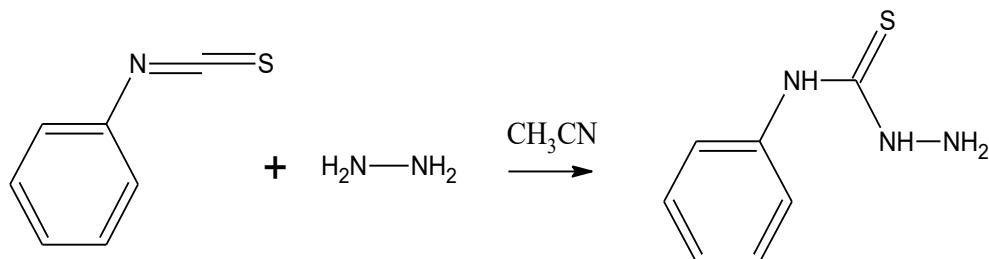
**المقاومة الجرثومية للمضادات الحيوية:** مقاومة مضادات الجراثيم هي ظاهرة تحدث عندما تطأ على الجراثيم والفيروسات والبكتيريات والطفيليات، طفرات تؤدي إلى فشل الصادات المستعملة لعلاج العدوى التي تسببها. عندما تصبح الجراثيم مقاومة للمضادات الحيوية تدعى الجراثيم متعددة المقاومة للمضادات الحيوية (MDR) (multidrug-resistant)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

## 2. مواد وطرائق العمل:

### 2. 1. تحضير مشتقات الأيزوثيريوسيانات مع الهيدرازين:

#### 1.1.2. اصطناع المشتق فينيل هيدرازين كربوتيو أميد *N-phenyl hydrazine carbothioamide*

يتم إضافة (0.4055g; 3mmol) من فينيل إيزوثيريوسيانات بالتنقيط إلى (3mmol; 0.1201g) من الهيدرازين في حوجلة موجودة ضمن حمام ثجي 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 أضيف 2ml من الماء المقطر والترشيح وغسل الراسب بالماء المقطر والتجفيف ل الحصول على المشتق *N-phenyl hydrazine carbothioamide* وتسميته بالرمز (M1) راسب أبيض بمردود 64% ودرجة انصهاره °C (205-207). ويبين الشكل (1) التفاعل الحاصل.

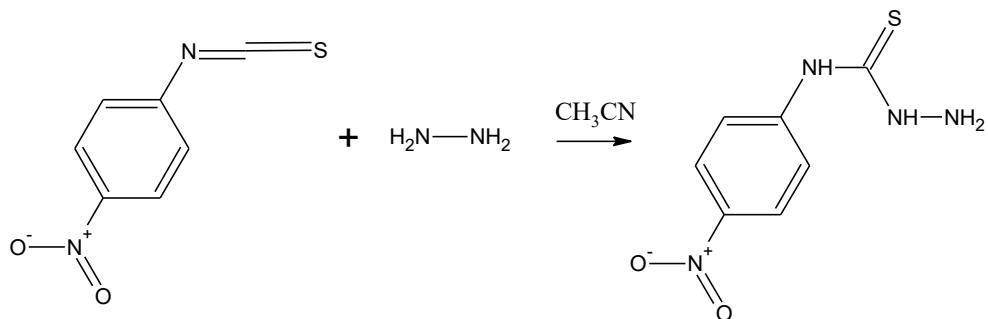


الشكل (1): المعادلة المعتبرة عن تفاعل الهيدرازين مع فينيل إيزوثيريوسيانات.

#### 2. 2. اصطناع المشتق 4-نترو فينيل هيدرازين كربوتيوأميد (*N-(4-nitrophenyl) hydrazine carbothioamide*)

يتم إضافة (0.5405g; 3mmol) من 4-نيتروفينيل إيزوثيريوسيانات بالتنقيط إلى (3mmol; 0.1201g) من الهيدرازين في حوجلة موجودة ضمن حمام ثجي 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 بالـ TLC وعند انتهاء التفاعل أضيف 20ml من الماء المقطر إلى حوجلة التفاعل وبعدها رُشح الراسب وغُسل بالماء المقطر وجُفف لتحصل على المشتق *N*-(4-nitrophenyl) hydrazine carbothioamide (M2) راسب أصفر بمزدوج 41% ودرجة انصهاره °C (200-198). ويبين الشكل (2) التفاعل الحاصل.

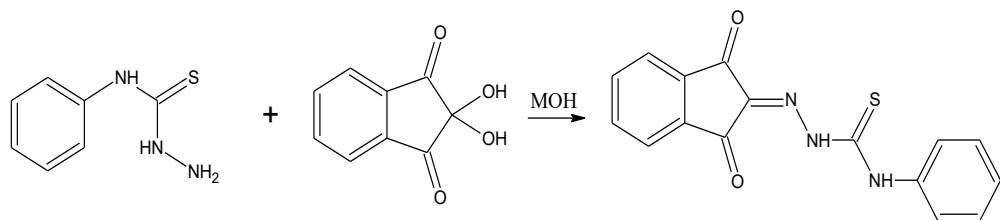


الشكل (2): المعادلة المعبّرة عن تفاعل الهيدرازين مع من 4-نيتروفينيل ايزوثيريوسيانات.

## 2. 2. تحضير مشتقات الننهيدرين:

### 1*H*-indene-1,2,3-trione 2-*N*-(phenyl thiosemicarbazone) :

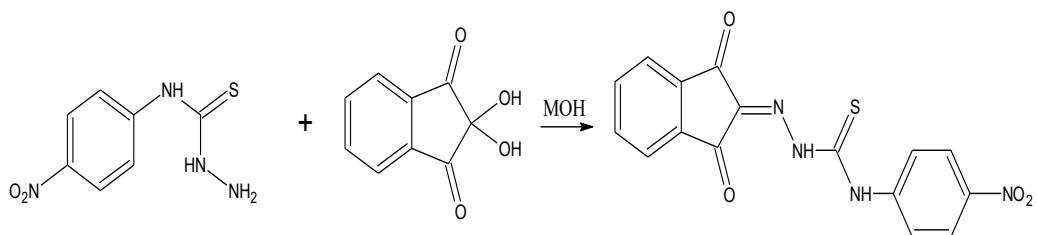
أخذ (2mmol;0.3323g) من الننهيدرين إلى حوجلة مصنفة مجهزة بمبرد عكوس وسخان كهربائي مزود بمحرك مغناطيسي، وإضافة 10ml من الميتانول المطلق كمذيب، وغلي المزيج لمدة 5 ساعات مع التحريك المستمر ومراقبة التفاعل بواسطة الـ TLC وعند نهاية التفاعل بُرِد الناتج ومن ثم رُشح وجُفف لتحصل على المشتق 1*H*-indene-1,2,3-trione 2-(*N*-phenyl thiosemi carbazole) (MD1) راسب أصفر برتقالي بمزدوج 44% ودرجة انصهاره °C (213-215) ويبين الشكل (3) التفاعل الحاصل.



الشكل (3): معادلة تفاعل النهيدرين مع M1

## 2.2. اصطناع المشتق 4-نيترو فينيل ثيوسيميكاربازون- :trione 2-[N-(4-nitrophenyl) thiosemicarbazone]

أخذ (2mmol;0.3562g) من النهيدرين M2 (2mmol;0.4223g) إلى حوجلة مصنفرة مجهزة بمبرد عكوس وسخان كهربائي مزود بمحرك مغناطيسي، وأضيف 10ml من الميتانول المطلق كمذيب، وغلي المزيج لمدة 5 ساعات مع التحريك المستمر ومراقبة التفاعل بواسطة TLC وعند نهاية التفاعل بُرد الناتج ورُشح وجُفف لنحصل على المشتق-1*H*-indene-1,2,3-<sub>TLC</sub> (MD2) Rasb أَحْمَر بمردود 82% ودرجة انصهاره °C (221-219)، ويبيّن الشكل (4) التفاعل الحاصل.

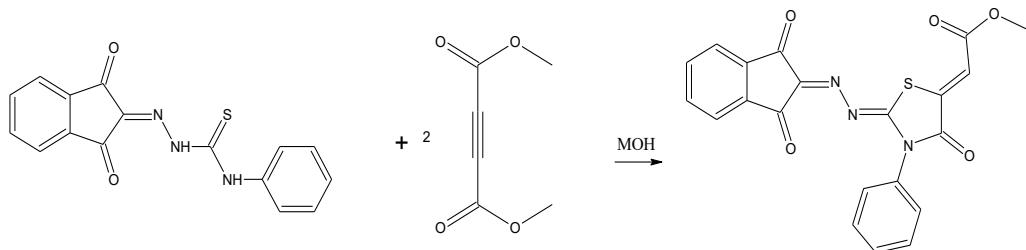


الشكل (4): معادلة تفاعل النهيدرين مع M2

## 2.3. تحضير حلقة الثيازوليدين انطلاقاً من مشتق النهيدرين ودي متيل أستيلين دي :DMAD كربوكسيلات

### 2.3.1. اصطناع المشتق 4-اوکسو-3-فينيل-1,3-ثيازوليدين-5-يلدين 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

أخذ (5) من دي متييل أستيلين (2mmol;0.2842g) من MD1 (1mmol;0.30934g) إلى حوجلة مصنففة مجهرة بمبرد عكوس وسخان كهربائي مزود بمحرك مغناطيسي، وأضيف 10ml من الميتانول المطلق كمذيب، وغلي 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 وبمدد 31% درجة انصهاره °C (267-264) ويبيّن الشكل (5) التفاعل الحاصل.

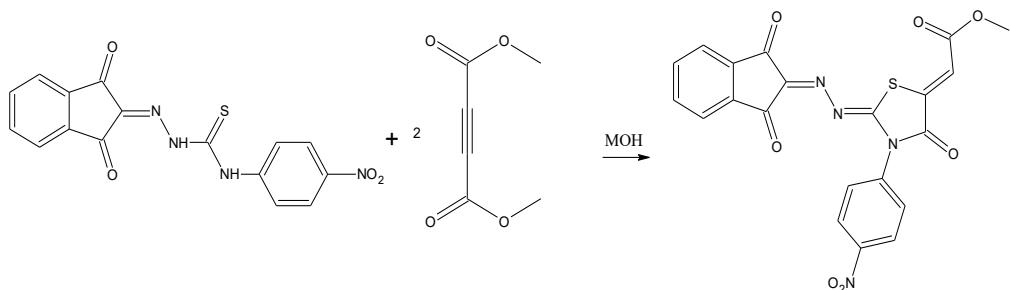


الشكل (5): معادلة تفاعل MD1 مع DMAD

### 2.3.2. اصطناع المشتق 4-نيترو فينيل-4-أوكسو-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

أخذ (5) من دي متييل أستيلين (2mmol;0.2842g) من MD2 (1mmol;0.3543g) إلى حوجلة مصنففة مجهرة بمبرد عكوس وسخان كهربائي مزود بمحرك مغناطيسي، واضافة 10ml من الميتانول المطلق كمذيب، وغلي المزيج لمدة 5 ساعات متواصلة مع التحريك المستمر ومتابعة التفاعل بواسطة TLC وعند انتهاء التفاعل بُرد الراسب 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-5-2H-inden-2-ylidene]3-(4-nitrophenyl)-4-oxo-1,3-thiazolidin-5-ylidene]acetate (MDA2) راسب أصفر وبمدد 52% درجة انصهاره °C (289-291) ويبيّن الشكل (5) التفاعل الحاصل.



الشكل (6): معادلة تفاعل MD2 مع DMAD

#### 2. 4. دراسة الفعالية الحيوية لمشتقات النهيدرين 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 محليل المركبات المصنعة والمضاد الحيوي العياري:

حضرت عينات من المركبات المدرosaة بأربع تركيزات لكل مركب (5-10-15-20)  $\mu\text{g}/50\mu\text{l}$  باستخدام مذيب (DMSO)، إذ حضر محلول بتركيز  $10\mu\text{g}/50\mu\text{l}$  (20) بأخذ وزن من المركب المحضر 10mg وحلها بدورق سعة 25ml، ثم حضر التركيز  $1\mu\text{g}/50\mu\text{l}$  (5-10-15) انطلاقاً من محلول المحضر بتركيز  $10\mu\text{g}/50\mu\text{l}$  (20) بالاعتماد على قانون التمديد بأخذ 2.5-5.0ml منه على التوالي إلى دورق سعة 10ml والإتمام بـ DMSO . حضرت عينة من العياري (أمبسللين) بتركيز  $10\mu\text{g}/50\mu\text{l}$  وهو التركيز المثبط الأدنى للأمبسللين وذلك بنفس المذيب إذ تؤكّد من عدم تأثيره على أي من الجراثيم المدرosaة.

#### 2. 4. 2. تحضير آغار مولر هنتون:

حضر وسط مولر هنتون بأخذ وزن 38gr من مسحوق مولر هنتون، وحلت بـ 1Litter من الماء المقطر في دورق زجاجي وسخن مع التحريك حتى الغليان، وغُقِمت بجهاز الصاد الموصد عند درجة حرارة  $120^{\circ}\text{C}$  وضغط 15 بار لمدة 15 دقيقة، وتركت بعدها لتبرد،

ثم صُبت في أطباق بتري بمقدار 25 ml لكل طبق، وترك لتصاب مع تعريضها للأشعة فوق البنفسجية مدة ساعة.

#### 2. 4. 3. تحضير المعلقات الجرثومية:

استعملت 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 المزروعة على آغار التربتون صويا بواسطة عروة معدنية عقيمة، ووضعتها في أنبوب زجاجي عقيم يحوي على 5 mL ماء مقطر عقيم ومزجت جيداً وقيست عكارتها بواسطة مقياس مكفرلاند إذ يجب أن تشير لعكاراة تساوي 0.5 مكفرلاند، والتي تقدر بـ ١٥٨\* ١.٥.

#### 2. 4. 4. الزرع الجرثومي:

ُحمسَت مساحة معقمة في المعلم الجرثومي وفُرشَت على سطح المستبَتِ الزراعي المحضر، وتركَت أطباق بتري مدة 30 دقيقة لامتصاص المعلم ثم أجريت حفر في المستبَتِ بواسطة جهاز حفر الآغار، ووضع ٥٠ μl من محاليل المركبات المدروسة بالتركيز المحسنة في الحفر، ثم وضعَت في الحاضنة بدرجة حرارة ٣٧°C مدة (20) ساعة واستعمل المضاد الحيوي الأمباسيلاين للمقارنة في هذا الاختبار، إذ حصل على نتائج الفعالية وذلك بقياس أقطار تثبيط النمو الجرثومي حول الحفر المحدثة بواسطة مسطرة مدرجة، وسُجلَت هذه الأقطار في النتائج والمناقشة.

### 3. النتائج والمناقشة:

#### 3.1. توصيف مشتقات الهيدرازين الناتجة:

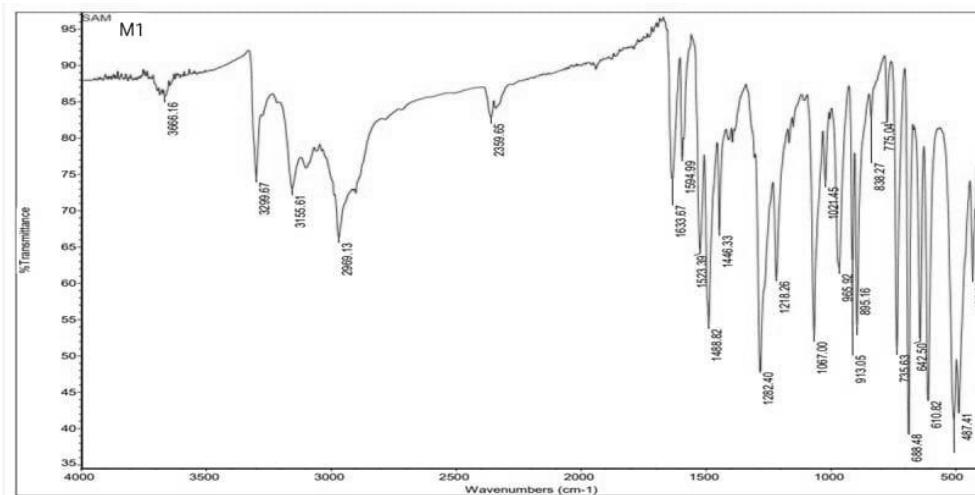
سُجلت بعض الصفات الفيزيائية لمشتقات الهيدرازين المصنعة في الجدول (1):

الجدول (1): بعض الخصائص الفيزيائية لمشتقات الهيدرازين المصطنعة

المشتق	الصيغة العامة	الوزن الجزيئي	اللون	المردود	درجة الانصهار °C
M1	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> S	166.18	أبيض	%47	207-205
M2	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	211.19	أصفر	%41	200-198

#### 3.1.1. توصيف المشتق M1

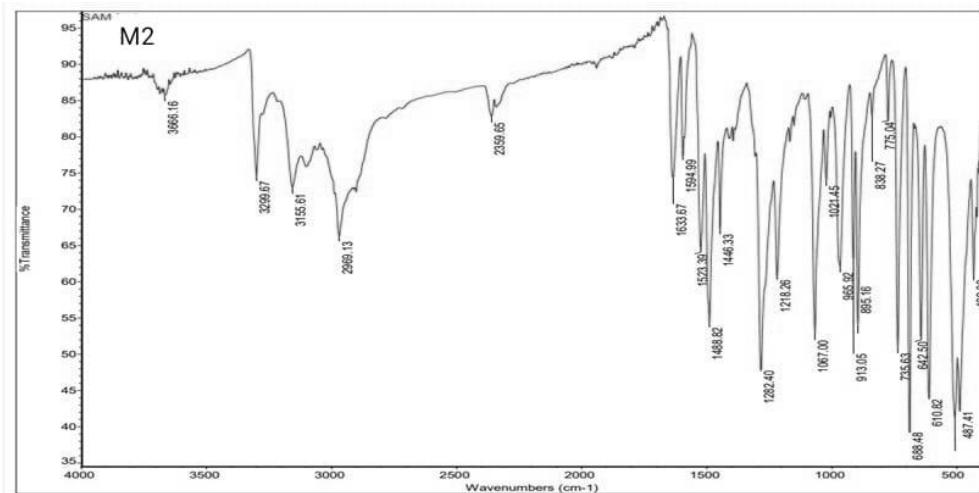
أعطي طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب M1 كما في الشكل (7) حزمة امتصاص عريضة عند  $cm^{-1}$  (3666) تعود إلى مجموعة (NH<sub>2</sub>) وحزمة امتصاص متوسطة عند  $cm^{-1}$  (3299) تعود إلى مجموعة (N-H) وحزمة امتصاص عند  $cm^{-1}$  (3156) تعود إلى مجموعة (C-H) أروماتية.



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

### 1. 2. 3. توصيف المشتق M2:

أعطي طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب M2 كما في الشكل (8) حزمة امتصاص عريضة عند  $cm^{-1}$  (3335) و (3316) تعود إلى مجموعة (NH<sub>2</sub>) وحزمة امتصاص متوسطة عند  $cm^{-1}$  (3229) تعود إلى مجموعة (N-H) وحزمة امتصاص عند  $cm^{-1}$  (3111) تعود إلى مجموعة (C-H) أروماتية.



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

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

### 2. 3. توصيف مشتقات النهيرين الناتجة:

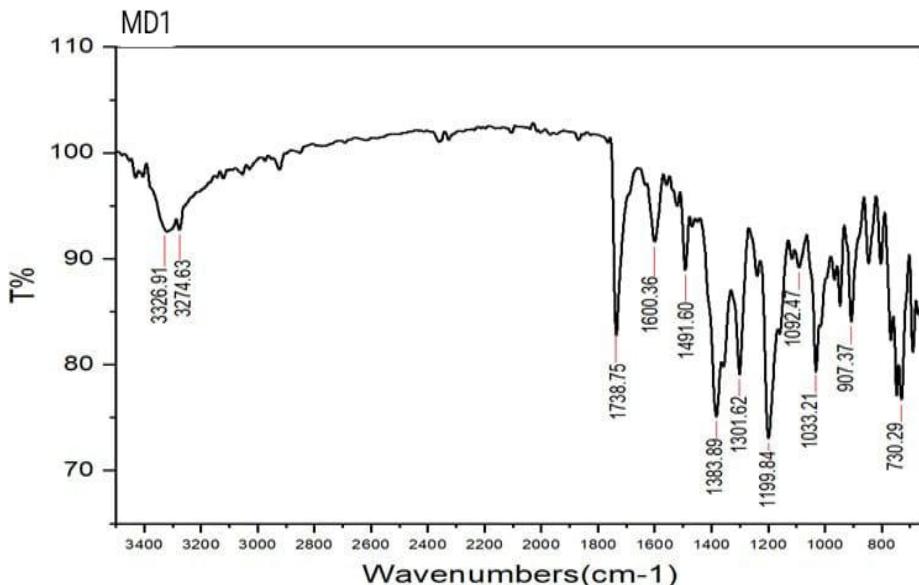
سُجلت بعض الصفات الفيزيائية لمشتقات النهيرين المصنعة في الجدول (2):

## الجدول(2): بعض الخصائص الفيزيائية لمشتقات النهيدرين المصطنعة:

درجة الانصهار <sup>°C</sup>	المردود %	اللون	الوزن الجزيئي	الصيغة العامة	المشتق
215-213	%44	أصفر برتقالي	309.3436	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	MD1
221-219	%82	أحمر	354.3412	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	MD2

## 3.2.1. توصيف المشتق MD1

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

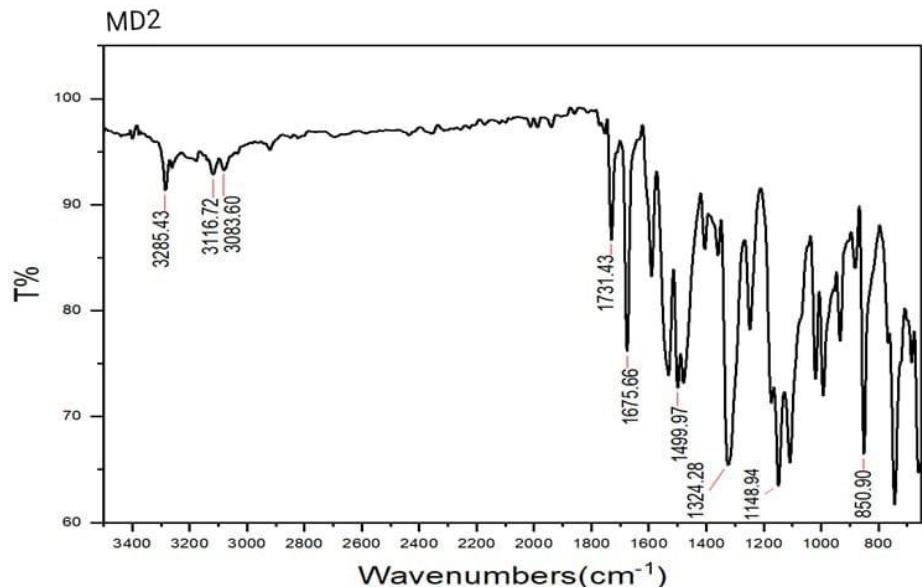


الشكل (9): طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمشتق MD1

## 3.2.2. توصيف المشتق MD2

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

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



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

بمقارنة أطيفات الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمشتقات MD المصطنعة مع أطيفات المشتقات M نلاحظ اختفاء زمرة  $\text{NH}_2$  غير موجودة في مشتقات النهيدرين الناتجة عن التفاعل بينما كانت موجودة في مشتقات الهيدرازين الدالة في التفاعل فهو دليل تشكيل المشتقات .MD

### 3.3. توصيف مشتقات النهيدرين 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
MDA1	C <sub>21</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	أصفر	%31	267-264
MDA2	C <sub>21</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub> S	أصفر	%52	289-291

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
1	C <sub>21</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	419.41002	
2	C <sub>21</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub> S	464.40758	

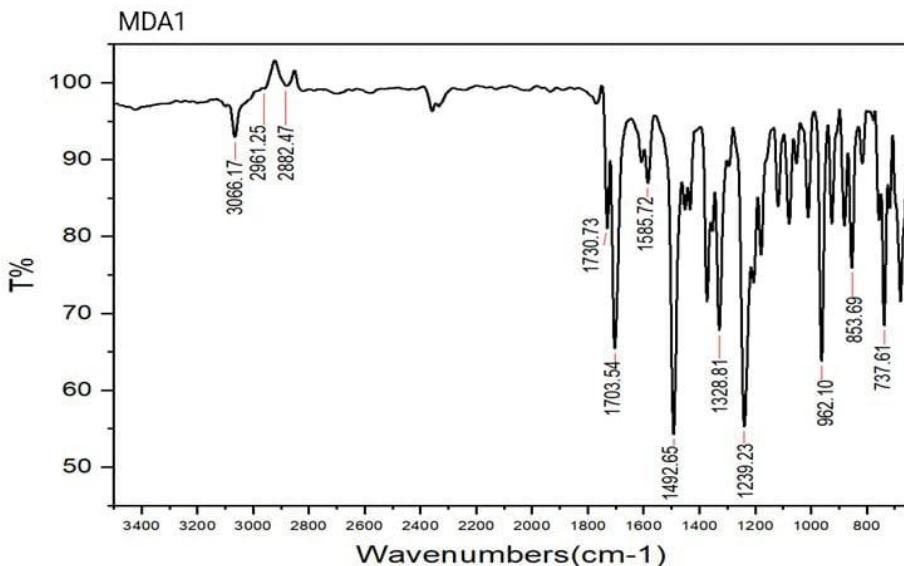
### 3.3.1. توصيف المشتق :MDA1

أعطي طيف الكتلة للمشتق MDA1 النتائج التالية:

MDA1: Formula Calculator Results

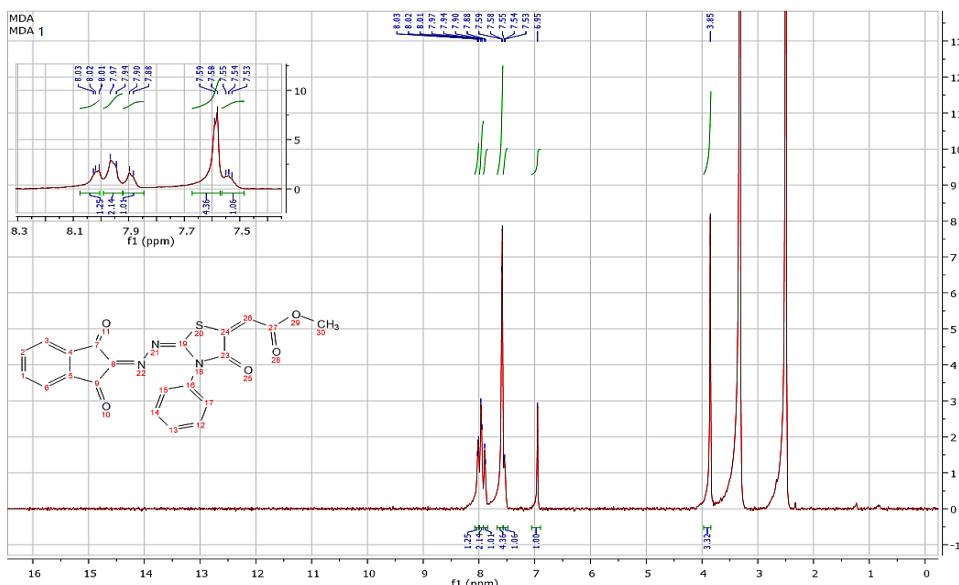
Formula	Best	Mass	Tgt Mass	Diff (ppm)	Ion Species	Score
C <sub>21</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	TRUE	419.05857	419.05759	1.41	C21 H14 N3 O5 S	80.32

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



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

شخص 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 ثلاثة بروتونات لمجموعة ( $\text{CH}_3$ ) وقمة مفردة عند الموقع ( $\delta: 6.95\text{ppm}$ ) تعود إلى بروتون مجموعه ( $\text{CH}$ ) 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 النهيدرين.



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

<sup>1</sup>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).

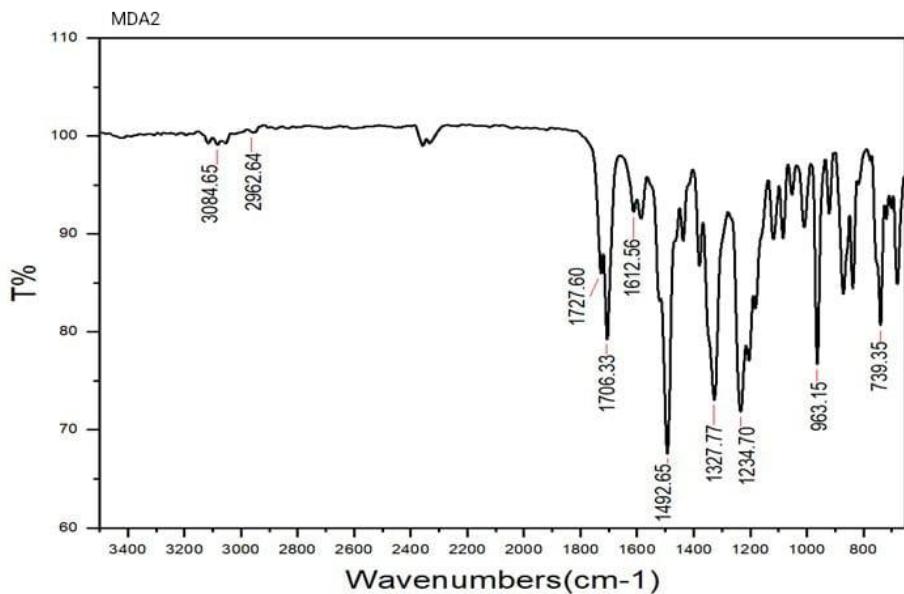
### **3.3.1. توصيف المشتق MDA2**

أعطي طيف الكتلة للمشتقة MDA1 النتائج التالية:

MPA2: Formula Calculator Results

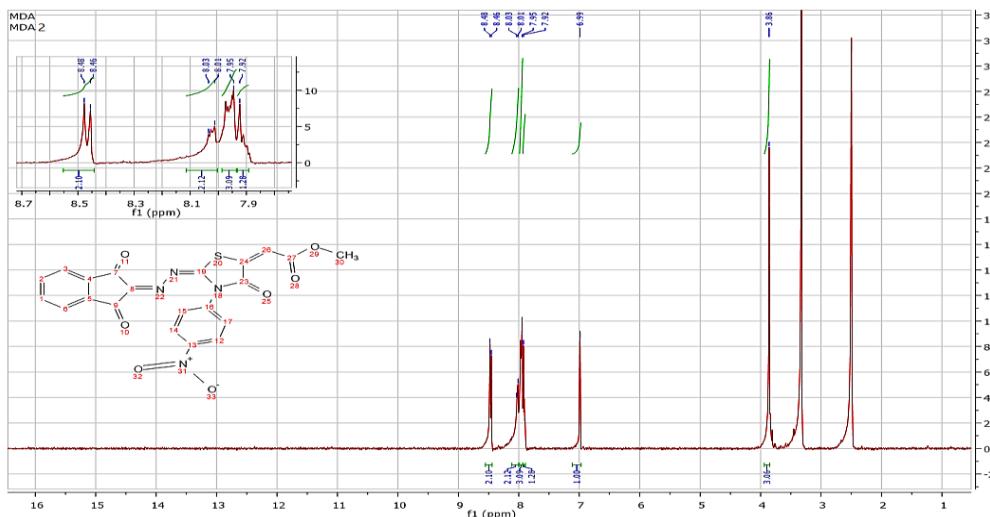
MDA2: Formulation Calculator Results						
Formula	Best	Mass	Tgt Mass	Diff (ppm)	Ion Species	Score
C <sub>21</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub> S	TRUE	464.04198	464.04267	-0.39	C21 H13 N4 O7 S	87.62

أعطى طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب MDA2 كما في الشكل (13) حزمة امتصاص ضعيفة عند  $cm^{-1}$  (2962) تعود إلى مجموعة (C-H) أليفاتية وحزمة امتصاص ضعيفة عند  $cm^{-1}$  (3084) تعود إلى مجموعة (C-H) أروماتية وحزمتي امتصاص عند  $cm^{-1}$  (1706) (1727) تعود إلى مجموعات (C=O).



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

شخص المركب المحضر 2 MDA2 بواسطة طيف (1H-NMR) إذ استعمل DMSO مذبياً وأظهر الشكل (14) قمة مفردة عند الموضع ( $\delta$ : 3.86 ppm) تعود إلى ثلاثة بروتونات لمجموعة ( $\text{CH}_3$ ) وقمة مفردة عند الموضع ( $\delta$ : 6.99 ppm) تعود إلى بروتون مجموعة ( $^{26}\text{CH}$ ) وقمة مفردة عند الموضع ( $\delta$ : 7.92 ppm) وقمة مفردة عند الموضع ( $\delta$ : 7.95 ppm) وقمة ثنائية عند الموضع ( $\delta$ : 8.02 ppm) تعود إلى ست بروتونات أربعة منها لحلقة الفينيل وأثنان منها للتنهيدرين وظهور قمة ثنائية عند الموضع ( $\delta$ : 8.7 ppm) تعود إلى بروتونين للتنهيدرين.



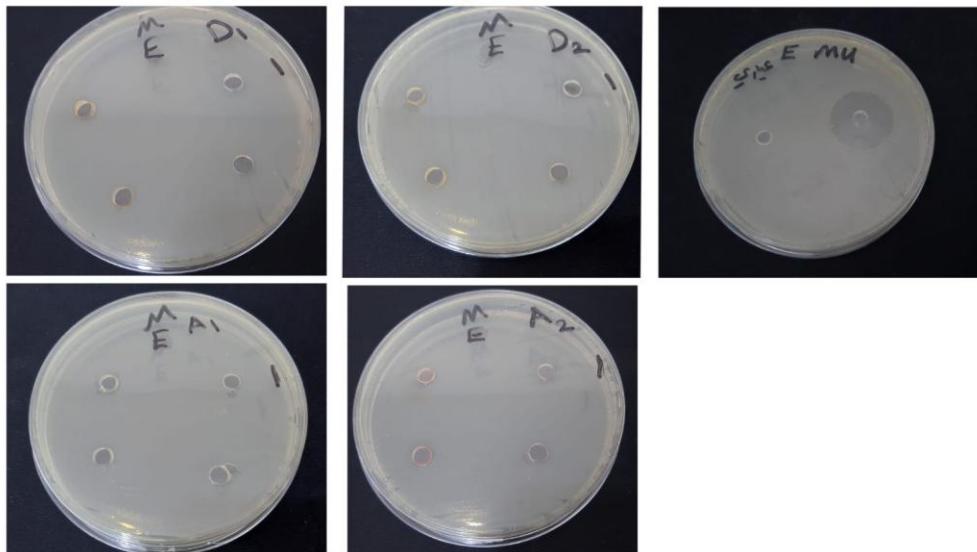
الشكل (14): طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني  $^1\text{H}$ -NMR للمشتقة MDA2

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  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 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  $^1\text{H}$ -NMR أن الصيغة المفصلة للمشتقات المصطنعة مطابقة للصيغة المتوقعة لها.

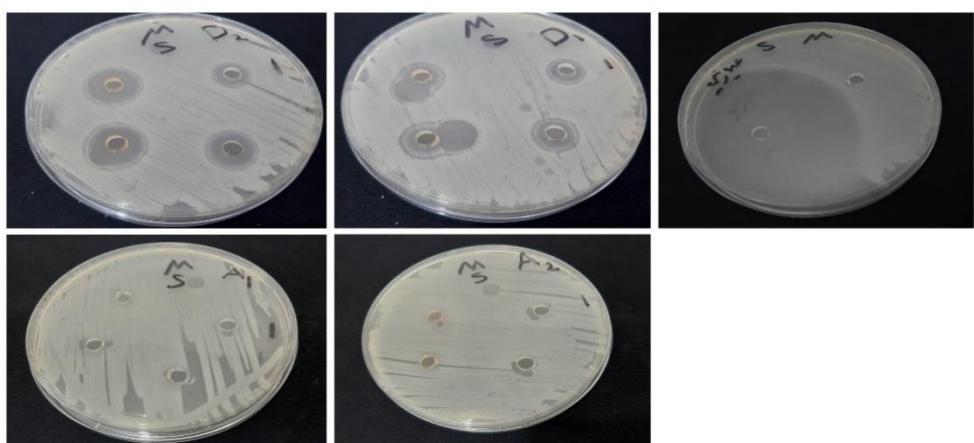
### 3.4. نتائج الفعالية الحيوية على الجراثيم:

فيما يلي 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

سُجّلت 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
<i>Escherichia Coli</i>	الأمبسللين	10 $\mu$ g/50 $\mu$ l	17mm
<i>Staphylococcus Aureus</i>	الأمبسللين	10 $\mu$ g/50 $\mu$ l	26mm

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

نوع الجراثيم	العينة	التركيز	قطر منطقة التثبيط mm
<i>Escherichia Coli</i>	MD1	5 $\mu$ g/50 $\mu$ l	-
		10 $\mu$ g/50 $\mu$ l	-
		15 $\mu$ g/50 $\mu$ l	-
		20 $\mu$ g/50 $\mu$ l	-
	MD2	5 $\mu$ g/50 $\mu$ l	-
		10 $\mu$ g/50 $\mu$ l	-
		15 $\mu$ g/50 $\mu$ l	-
		20 $\mu$ g/50 $\mu$ l	-

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

قطر منطقة التثبيط mm	التركيز	العينة	نوع الجراثيم
-	5 $\mu$ g/50 $\mu$ l	MDA1	<i>Escherichia Coli</i>
-	10 $\mu$ g/50 $\mu$ l		
-	15 $\mu$ g/50 $\mu$ l		
-	20 $\mu$ g/50 $\mu$ l		
-	5 $\mu$ g/50 $\mu$ l	MDA2	
-	10 $\mu$ g/50 $\mu$ l		
-	15 $\mu$ g/50 $\mu$ l		
-	20 $\mu$ g/50 $\mu$ l		

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

قطر منطقة التثبيط mm	التركيز	العينة	نوع الجراثيم
11	5 $\mu$ g/50 $\mu$ l	MD1	<i>Staphylococcus Aureus</i>
13	10 $\mu$ g/50 $\mu$ l		
14	15 $\mu$ g/50 $\mu$ l		
15	20 $\mu$ g/50 $\mu$ l		
13	5 $\mu$ g/50 $\mu$ l	MD2	

15	10 $\mu$ g/50 $\mu$ l		
17	15 $\mu$ g/50 $\mu$ l		
19	20 $\mu$ g/50 $\mu$ l		

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

نوع الجراثيم	العينة	التركيز	قطر منطقة التثبيط mm
<i>Staphylococcus Aureus</i>	MDA1	5 $\mu$ g/50 $\mu$ l	-
		10 $\mu$ g/50 $\mu$ l	-
		15 $\mu$ g/50 $\mu$ l	-
		20 $\mu$ g/50 $\mu$ l	-
	MDA2	5 $\mu$ g/50 $\mu$ l	-
		10 $\mu$ g/50 $\mu$ l	-
		15 $\mu$ g/50 $\mu$ l	-
		20 $\mu$ g/50 $\mu$ l	-

وتبيّن 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 وليسَ 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 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 الشيازوليدين انطلاقاً من مشتقات الننهيدرين وDMAD.
- 3- تم التأكيد من بنية المركبات المحضرة بالاعتماد على الطائق المطيافية: طيف الطين النووي المغناطيسي البروتوني وطيف الكتلة وطيف الاشعة فوق الحمراء.
- 4- سجلت المشتقات MD1-MD2 فعالية حيوية ضد جراثيم المكورات العنقودية الذهبية بجميع التركيزات المحضرة  $10\text{--}20\mu\text{g}/50\mu\text{l}$  بأقطار تثبيط مختلفة عند تركيز 20  $\mu\text{g}/50\mu\text{l}$  كان قطر التثبيط الأعلى للمشتقة MD2 بقطر 19mm، أما المشتق MD1 كان قطر التثبيط 15mm، وعند تركيز  $10\mu\text{g}/50\mu\text{l}$  كان قطر التثبيط الأعلى للمشتقة 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:

- Ansari, M. A., Yadav, D., & Singh, M. S. (2020). Rhodium(II)-Catalyzed Annulative Coupling of  $\beta$ -Ketothioamides with  $\alpha$ -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>
- 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>
- 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>
- 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>
- Goswami, S., & Chaudhary, R. P. (2023). Expeditious mechanochemical conversion of dihydronaphthalenyl-N-phenylhydrazine-1-carbothioamides into hydrazone-thiazolidin-4-one and hydrazone-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>
- 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>
- 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>
- 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  $\alpha$ -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>