الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الشهيد حمه لخضر – الوادي

كلية العلوم الدقيقة

قسم الكيمياء

رقم الترتيب: .....

رقم التسلسلي: .....

مذكرة تخرج لنيل شهادة ماستر أكاديمي في الكيمياء

تخصص: كيمياء عضوية

من إعداد الطالبتين:

دويس عائشة

حاصي آية

تحت عنوان:

تحضير مشتقات الإيميدازول ودراسة فعاليتها البيولوجية

نوقشت يوم : 27 / 05 / 2025 أمام اللجنة المكونة من :

تامة نور الدين	أ. تعليم العالي	جامعة الشهيد حمه لخضر–بالوادي	رئيسا
نغموش نصر صالح	أ. محاضر (أ)	جامعة الشهيد حمه لخضر–بالوادي	مقررا
دهامشية محمد	أ. تعليم العالي	جامعة الشهيد حمه لخضر–بالوادي	مناقشا

السنة الجامعية: 2025/2024

بسم الله الرحمن الرحيم

إهداء

﴿ وَآخِرُ دَعْوَاهُمْ أَنِ الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ ﴾

" تشاء أنت من الأماني نجمة ويشاء ربك أن يناولك القمر "

إلى من كلله الله بالهيبة والوقار إلى من علمني العطاء بدون انتظار

إلى من احمل اسمه بكل افتخار

....والدي العزيز ....

إلى ملاكي في الحياة إلى من كان دعائها سر النجاح

وحنانها بلسم الجراح

.... أمي الحبيبة ....

إلى من شددت عضدي بهم إلى ضلعي الثابت إلى خيرة ايامي

.... أخواتي وإخوتي ....

إلى روح خالتهم : استبرق ، إياد ، بوبكر ، روان ورزان

إلى من تطيب الأوقات بصحبتهم وتحلو الأيام بضحكتهم

....صديقاتي ....

إلى باعثة العزم والإرادة، رفيقة الدرب

.. آية ..

.. لكل من كان عوناً وسنداً لنا ..

عظم المراد المراد فهان الطريق ..فجاءت لذة الوصول .. لتمحي مشقة السنين

تم بفضل الله تخرجي

الحمد لله الذي ما تيقنت به خيرا وأملا إلا و أغرقني سرورا

عائشة

إهداء

بسم الله الرحمن الرحيم

﴿ الحمد الله الذي بنعمته تتم الصالحات﴾

" من قال انا لها نالها"

لم تكن الرحلة قصيرة ولا ينبغي لها ان تكون لم يكن الحلم قريباً ولا الطريق كان محفوفاً بالتسهيلات ولكنني فعلتها ونلتها .

الى الذي زين اسمي بأجمل الألقاب ، من دعمني بلا حدود واعطاني بلا مقابل ،الى من علمني ان الدنيا كفاح وسلاحها العلم و المعرفة، الى من غرس في روحي مكارم الأخلاق ، داعمي الاول في مسيرتي وسندي وقوتي وملاذي بعد الله الى فخري واعتزازي

.... والدي ....

الى من زرعت في قلوبنا حب العلم **.... أمي ....**

رفيقتي وامالي بطلتي ومعلمتي الأولى من علمتني معنى الحنان والعطاء معنى الصبر والقوة والحب ، من كان دعائها

ورضاها وصلتي في المسير حفظك الله ورعاكي **.... غاليتي ....**

إلى المحبة التى لا تفنى والخير بلا حدود إلى من شاركتهم كل حياتي أخواتي الأعزاء

.... مفيدة ، مريم ، حنان ، كوثر ....

إلى سندي و مصدر قوتي وضلعي الثابت الذي لا يميل اخوتي **.... عبدالرحمان ، زكرياء ....**

إلى قطعة من روحي أخي الصغير **.... مسلم ....**

إلى صديقتي حبيبتي أختي التي لم تلدها أمي **.... هدى ....**

إلى من كان حضوره الهادئ أكبر داعم لمن يفهم الصمت ويقرأ التعبير قبل الكلمات

شكرا لك **.... هشام ....**

إلى صديقتي التي تقاسمت معي درب التعب والسهر إلى من كانت لي أختًا في كل تفصيلة من

هذا المشوار **.... عائشة ....**

إلى كل من تذكرهم ذاكرتي و لم تذكرهم مذكرتي

آية

شكر وتقدير

بسم الله الرحمن الرحيم

الحمد لله الذي سهل لنا الصعب، ويسر لنا ما استعصى، وجعل العلم نورًا في القلب و العقل .

نشكر الله الذي وفقني لإتمام هذا البحث.

و نخص بالشكر والتقدير المؤطر الفاضل " **نغموش نصر صالح**" الذي شارك في هذا العمل بصبرٍ وحكمة

جزاه الله عنا كل خير.

كما نتوجه بأسمى آيات الشكر والعرفان إلى أعضاء اللجنة المحترمة كل باسمه وصفته البروفيسور تامة نور الدين مناقشا

والبروفيسور دهامشية محمد مناقشا، الذين ناقشوا هذا العمل بعينٍ فاحصةٍ

جزاهم الله خير الجزاء.

في الختام، أسأل الله أن يوفقنا جميعًا لما يحبه ويرضاه

وأن يجعل هذا العمل في ميزان حسناتنا.

الملخص

الملخص:

تم تحضير مركبين من مشتقات الإيميدازول هما 1H-imidazole (4-acetylphenyl) و 1H- (4-nitrophenyl) imidazole باستخدام تفاعل تكاثف بين الجليكوسال ومشتقات الأنيلين. تم تأكيد تركيب المركبات باستخدام تقنيات طيفية مثل UV-Vis ، FTIR وRMN. أظهرت المركبات فعالية بيولوجية متفاوتة في اختبارات انحلال الدم، حيث تميز المركب 4- (Nitrophenyl) 1H- imidazole بأعلى قدرة على تثبيط انحلال الدم ، مما يعكس فعاليته كمضاد أكسدة قوي. كما أظهرت المركبات تباينًا في فعالية انحلال البروتين والسمية الخلوية، حيث أظهرت بعض المركبات قدرة متوسطة على تثبيط انحلال البروتين، مع تزايد السمية في بعض الحالات، مما يتطلب تحسين البنية الجزيئية لتقليل التأثيرات السمية وزيادة الأمان الحيوي. أظهرت المركبات أيضًا القدرة على التفاعل مع إنزيم COX-2، حيث سجل المركب 1H- imidazole (4-Nitrophenyl) أفضل طاقة ارتباط سالبة ، مما يجعله مرشحًا واعدًا كمثبط لهذا الإنزيم. بالإضافة إلى ذلك، أظهرت الحسابات الكمومية أن المركب 3 هو الأكثر تفاعلية بفضل فجوة الطاقة الصغيرة، بينما المركب 4 كان الأكثر استقرارًا وأقل تفاعلية. بناءً على هذه النتائج، يعد المركبان 2 و 3 من المثبطات الواعدة لإنزيم COX-2 ويحتاجان إلى مزيد من الدراسات للتحقق من فعاليتهما كمضادات التهاب مستقبلية .

الكلمات المفتاحية: مشتقات الإيميدازول ، الارتباط الجزيئي، السمية، الحسابات الكمومية .

الملخص

Abstract:

Two imidazole derivatives, (4-Acetylphenyl)-1H-imidazole and (4-Nitrophenyl)-1H-imidazole, were synthesized and characterized through a condensation reaction between glyoxal and aniline derivatives. The compounds structures were confirmed by advanced spectroscopic techniques including UV-Vis, FTIR, and RMN. The biological activity results showed that (4-Nitrophenyl)-1H-imidazole exhibited the highest antioxidant activity with the lowest IC_{50} value (0.79 mg/mL). The compounds also demonstrated varying effects on protein lysis and cytotoxicity, with some compounds showing moderate activity in inhibiting protein lysis, accompanied by increased cytotoxicity, indicating the need for molecular structure optimization to reduce toxicity and enhance biological safety. Additionally, the compounds showed the ability to interact with the COX-2 enzyme, with (4-Nitrophenyl)-1H-imidazole displaying the best binding affinity, making it a promising candidate for COX-2 inhibition. The Quantum calculations revealed that compound 3 is the most reactive due to its small energy gap, while compound 4 was the most stable and least reactive. Based on these results, compounds 2 and 3 are considered promising COX-2 inhibitors and require further studies to confirm their potential as future anti-inflammatory agents.

Keywords: imidazole derivatives, molecular binding, toxicity, quantum calculations

الملخص

Résumé:

Deux dérivés de l'imidazole, le (4-Acetylphenyl)-1H-imidazole et le (4-Nitrophenyl)-1H-imidazole, ont été synthétisés et caractérisés par une réaction de condensation entre le glyoxal et des dérivés d'aniline. La structure des composés a été confirmée à l'aide de techniques spectroscopiques telles que UV-Vis, FTIR et RMN. Les résultats d'activité biologique ont montré que le (4-Nitrophenyl)-1H-imidazole présentait la plus forte activité antioxydante avec la plus faible valeur IC_{50} (0,79 mg/mL). Les composés ont également montré leur capacité à interagir avec l'enzyme COX-2, le (4-Nitrophenyl)-1H-imidazole ayant la meilleure affinité de liaison, ce qui en fait un candidat prometteur pour l'inhibition de COX-2. De plus, les composés ont présenté des effets variés sur la lyse des protéines et la cytotoxicité, certains composés ayant montré une activité modérée pour inhiber la lyse des protéines, accompagnée d'une cytotoxicité accrue, ce qui nécessite une optimisation de la structure moléculaire pour réduire la toxicité et améliorer la sécurité biologique. Les calculs quantiques ont révélé que le composé 3 était le plus réactif en raison de son faible écart énergétique, tandis que le composé 4 était le plus stable et le moins réactif. Sur la base de ces résultats, les composés 2 et 3 sont considérés comme des inhibiteurs prometteurs de COX-2 et nécessitent des études supplémentaires pour confirmer leur potentiel en tant qu'agents anti-inflammatoires futurs.

Mots-clés : Dérivés de l'imidazole, liaison moléculaire, toxicité, calculs quantiques

قائمة المختصرات(List of Abbreviations) :

IMAC	Immobilized Metal Affinity Chromatography		
CDK	Cyclin-dependent kinase		
MP	Melting point		
EDTA	Ethylene diamine tetraacetic acid		
PBS	Phosphate Buffered Saline		
BSA	Bovine Serum Albumin		
TBS	Tris-Buffered Saline		
COX-2	Cyclooxygenase-2		
ADT	Auto Document Tools		
TCE	Tetra cyano ethylene		
DFT	Density Functional Theory		
CDFT	Constrained Density Functional Theory		
ASP	Asperine	**LEU352**	Leucine352
TYR38	Tyrosine 385	**SER530**	Serine 530
ARG 120	Arginine 120	**HIS90**	Histidine 90

قائمة الرموز :

$\mathbf{A_{max}}$	Maximum Absorption		
λ_{max}	Maximum Wavelength		
PDB	Protein Database		
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital		
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital		
Eg	Energy Gap	η	Chemical Hardness
S	Chemical Softness	**ω**	Electrophilicity Index
N	Nucleophilicity Index		
$\boldsymbol{\omega^-}$	Electron Donating Ability		
$\boldsymbol{\omega^+}$	Electron Accepting Ability		
I	Vertical Ionization Energy		
A	Vertical Electron Affinity		
$\mathbf{\Delta N_{max}}$	Additional Electronic Charge		
$\mathbf{IC_{50}}$	Concentration required to inhibit 50%		
ΔG	Binding Free Energy		

قائمة المخططات:

المخطط I . 01: أشكال كتابة نواة الايميدازول.....3

المخطط I . 02: إعادة ترتيب الإيميدازولات المستبدلة.....3

المخططI . 03: الروابط الهيدروجينية لجزيئات الإيميدازول فيما بينها وبين جزيئات الماء.....4

المخطط I . 04: الكثافة الإلكترونية لذرات الايميدازول.....5

المخطط I. 05: المميزات الحمضية والأساسية للايميدازول.....5

المخطط I.06: تفاعل الإيميدازول مع الحمض 6

المخطط I.07: تفاعل مشتق الإيميدازول مع هاليدات الألكيل.....6

المخطط I . 08: تفاعل مشتق الإيميدازول مع البروم.....7

المخطط I.09: تفاعل الإضافة الحلقية لمشتق الايميدازول.....7

المخطط I. 10 : تفاعل ديبوس.....8

المخطط I. 11: تحضير الإيميدازول من الألدهيد و α -aminonitrile.....8

المخطط I. 12: تفاعل راديشفسكي.....9

المخطط I. 13: تحضير الإيميدازول من الفورمالدهيد وحمض الطرطريك ثنائي النترات.....9

المخطط I. 14: تفاعل والاش (Walash).....9

المخطط I. 15:طريقة ماركوالد.....10

المخطط I. 16: طريقة حذف الهيدروجين من الإميدازولين.....10

المخطط I.17: تحضير الإيميدازول بواسطة α-halo ketone.....11

المخطط I.18: تحضير الإيميدازول عن طريق تحلق α-acylaminoketones.....11

المخطط I.19: تحضير الإيميدازول عن طريق تكوين رابطة واحدة.....11

المخطط I.20: الكلة الايميدزول.....12

المخطط I.21: الكلة 1،3–ثنائي الكيل إيميدازوليوم.....12

المخطط I.22: الكلة 4(5) –نيتروإيميدازول.....13

قائمة المخططات

المخطط I.23: نترجة الإيميدازول بحمض النتريك.....13

المخطط I.24: نترجة الإيميدازول بالأوليوم.....14

المخطط I.25: هلجنة الإيميدازول بالبروم.....14

المخطط I.26: هلجنة الإيميدازول.....14

المخطط I. 27: أسيلة الإيميدازول.....15

المخطط I.28: تفاعلات الإيميدازول مع الفورمالدهيد.....15

المخطط I. 29: تفاعل الإيميدازول في الموضع 4 او5.....15

المخطط I. 30: تفاعل الإيميدازول مع ايون الهيدروكسيد.....16

المخطط I.31: استبدال الهالوجين بالهيدروكسيد على الايميدازول.....16

المخطط II.1 : مثبطات CDK.....20

المخطط II.2: الكيتوكونازول.....23

المخطط II.3: موكلوبميد مستبدل ايميدازول.....24

المخطط III .1: المعادلة العامة للتفاعل.....28

المخطط III.2: معادلة تحضير المركب 1H-imidazole (4-Acetylphenyl) 28

المخطط III . 3 : معادلة تحضير المركب 1H−imidazole (4−Nitrophenyl).....31

المخطط III.4: مشتقات الإيميدازول المدروسة.....35

قائمة الاشكال:

الشكل III. 1:خطوات تحضير مركب (4-Acetylphenyl) 1H-imidazole 28

الشكل III. 2:خطوات استخلاص مركب (4-Acetylphenyl) 1H-imidazole 30

الشكل III . 3 :خطوات تحضير مركب (4−Nitrophenyl) 1H−imidazole.....31

الشكل III . 4 : خطوات استخلاص مركب (4−Nitrophenyl) 1H−imidazole.....33

الشكل III. 5:جهاز الأشعة تحت الحمراء.....34

الشكل III. 6:جهاز الأشعة فوق البنفسجية 34

الشكل III .7:جهاز نقطة الانصهار 35

الشكل III . 8: الإجراء التجريبي لتقييم النشاط المضاد لانحلال الدم.....37

الشكل III . 9: الإجراء التجريبي لاختبار تثبيط البروتين.....38

الشكل III . 10: الإجراء التجريبي لاختبار السمية باستخدام Artemia salina.....40

الشكل IV .1 : تغير اللون عند تحضير مركب (4-Acetylphenyl) 1H-imidazole.....45

الشكل IV .2 : طيف UV-Vis لمركب(4-Acetylphenyl) 1H-imidazole.....45

الشكل IV .3 : طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب (4-Acetylphenyl) 1H-imidazole.....46

الشكل IV .4 : طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون لمركب (4-Acetylphenyl) 1H-imidazole.....47

الشكل IV .5 : طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون لمركب (4-Acetylphenyl) 1H-imidazole.....48

الشكل IV .6 : تغير اللون عند تحضير مركب (4-Nitrophenyl) 1H-imdazole.....49

الشكل IV .7 : طيف UV-Visible لمركب (4-Nitrophenyl) 1H-imdazole 49

الشكل IV .8 : طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب (4-Nitrophenyl) 1H-imdazole.....50

الشكل IV .9 : طيف ^{1}H RMN لمركب.(4-Nitrophenyl) 1H-imdazole 50

الشكل IV .10 : طيف ^{13}C RMN لمركب (4-Nitrophenyl) 1H-imdazole.....51

الشكل IV .11 : منحنى Inhibition of hemolysis بواسطة مشتقات الايميدازول.....52

الشكل IV .12 : منحنى Inhibition of protein denaturation بواسطة مشتقات الايميدازول.....54

قائمة الاشكال

الشكلIV .13 : التأثيرات السمية للإيميدازولات على بقاء اليرقات عند التركيز 40 mg/ml.....56

الشكلIV .14: التفاعلات الارتباطية ثنائية الأبعاد للمركبات 4–1 مع الموقع النشط لإنزيم COX-2.....58

الشكلIV .15: توزيع الشحنات في المركبات.....59

قائمة الجداول:

الجدول III .1: المواد وطرق الدراسة لتحضير المركبات.....27

الجدول III .2: خصائص المركب الناتج (4-Acetylphenyl) 1H-imidazole.....31

الجدول III.3 : خصائص المركب الناتج (4-Nitrophenyl) 1H-imidazole.....33

الجدول III . 4: المواد و طرق الدراسة لاختبار انحلال الدم.....36

الجدول III . 5: المواد و طرق الدراسة لاختبار تحلل البروتين.....37

الجدول III . 6: المواد و طرق الدراسة لاختبار تحلل السمية الخلوية.....39

الجدول III .7: المواد والبرامج المستخدمة في برنامج Docking.....41

الجدول III .8: المواد والبرامج المستخدمة في النمذجة ببرنامج Gaussian 42

الجدول IV .1 : نسبة تثبيط مشتقات الإيميدازول الأربعة لانحلال الدم.....52

الجدول IV .2 : التركيز الضروري لتثبيط 50% من انحلال الدم 53

لجدول IV .3 : نسبة بقاء يرقات المعرضة لمشتقات الإيميدازول بتركيز 40 mg/ml على مدار الزمن.....55

الجدولIV .4: طاقة الارتباط (kcal/mol) للمركبات المصنّعة مع انزيم COX-2 (1PXX:PDB ID).....57

الجدول IV.5: طاقات المدارات الجزيئية الحدودية وقيم الواصفات التفاعلية.....59

فهرس المحتويات

فهرس المحتويات

إهداء

شكر وتقدير

الملخص

قائمة المختصرات والرموز

قائمة المخططات

قائمة الأشكال

قائمة الجداول

فهرس المحتويات

مقدمة

الجزء النظري

الفصل الأول: الإيميدازول : الخصائص ، التحضير ، التفاعلات

I .الإيميدازول: الخصائص ، التحضير ، التفاعلات ---------- ---------- 3

I.1.تعريف الإيميدازول.....3

I.2. الخصائص الفيزيائية والكيميائية.....3

I. 2. 1. الخصائص الفيزيائية.....4

I. 2. 1.1. الحالة الفيزيائية 4

I .2.1.2.الذوبانية 4

I.3.1.2. درجة الغليان والإنصهار.....4

I .4.1.2. الخواص الطيفية 4

I .5.1.2. الكثافة..... 5

I. 2 .2. الخواص الكيميائية 5

الفهرس

I.1.2.2. التفاعل مع الأحماض.....5

I.2.2.2. التفاعل مع هاليدات الالكيل.....6

I. 3.2.2. الهالوجينات.....6

I.4.2.2. التفاعل مع العوامل المؤكسدة والمختزلة.....7

I.5.2.2.تفاعلات الإضافة الحلقية لمشتق الايميدازول..... 7

I.3. طرق التحضير..... 7

I.1.3. تحضير ديبوس..... 8

I .2.3. من الأمينوبنزيل والالدهيد..... 8

I .3.3.طريقة راديشفسكي..... 8

I .4.3. من الفورمالدهيد و حمض الطرطريك ثنائي النترات..... 9

I .5.3. طريقة والاش..... 9

I .6.3. طريقة ماركوالد..... 9

I .7.3. طريقة حذف الهيدروجين.....10

I.8.3. بواسطة α- halo ketone.....10

I.9.3.تخليق α-acylaminoketones..... 11

I .10.3. عن طريق تكوين رابطة واحدة..... 11

I.4. تفاعلات الإيميدازول.....12

I.1.4. الالكلة (alkylation).....12

I.2.4. النترجة(nitration)..... 13

I.3.4. السلفنة(sulfonation)..... 13

I.4.4. الهلجنة(halogenation)..... 14

I.5.4. الأسيلة(acylation)..... 15

I.6.4. التفاعلات مع الألديهيدات و الكيتونات..... 15

I.6.4. التفاعلات مع العوامل النيوكليوفيلية على ذرات الكربون الحلقية..... 16

I.5. تطبيقات الإيميدازول 16

I . المراجع 18

الفصل الثاني: دراسات سابقة حول الأنشطة البيولوجية لمشتقات الإيميدازول :

II . الأنشطة البيولوجية ، الدراسات السابقة ---------- 21

II.1.الأنشطة البيولوجية..... 21

II . 1. 1 .الفعالية المضادة للديدان..... 21

II .1.2. الفعالية المضادة للسرطان..... 22

II .1. 3. الفعالية المضادة للفطريات..... 22

II. 1. 4 . االفعالية المضادة للإلتهابات..... 23

II. 1 .5. الفعالية المضادة للسكري..... 23

II . 1 . 6 . الفعالية المضادة للبكتيريا..... 24

II. 1 .7 . الفعالية المضادة للسل..... 24

II.1 .8. الفعالية المضادة للإكتئاب..... 24

II. 2. خلاصة..... 24

II. المراجع..... 26

الجزء العملي

الفصل الثالث: المواد وطرق الدراسة .

III. المواد وطرق الدراسة---------- 27

III.1. المواد، الأدوات والأجهزة المستعملة..... 27

III.2.تحضير المركبات..... 28

III.2.1.2. المعادلة العامة للتفاعل 28
III.2.2. تحضير مركب (4-Acetylphenyl) 1H-imidazole..... 28
III.2.2.1. مرحلة التحضير..... 28
III.2.2.2.مرحلة الاستخلاص..... 29
III.2.2.3. المركب الناتج (4-Acetylphenyl) 1H-imidazole 30
III.2.3. تحضير مركب (4-Nitrophenyl) -1H-imidazole)..... 31
III.2.3.1. مرحلة التحضير..... 31
III.2.3.2. مرحلة الاستخلاص..... 32
III.2.3.3. المركب الناتج (4-Nitrophenyl)1H-imidazole 33
III.2.4. التشخيص..... 34
III.2.4.1. طيف الاشعة تحت الحمراء IR..... 34
III.2.4.2. جهاز الأشعة فوق البنفسجية UV-visible..... 34
III.2.4.3. جهاز نقطة الانصهار..... 34
III.2.4.4. جهاز الرنين المغناطيسي RMN..... 35
III.3.الفعالية البيولوجية 35
III.3.1.مضاد انحلال الدم..... 35
III.3.1.1 المواد و الأجهزة المستعملة 36
III.3.1.2. طريقة العمل..... 36
III.3.2. تثبيط تحلل البروتين الناتج عن الحرارة 37
III.3.1.2 . المواد و الأجهزة المستعملة 37
III.3.2.2. طريقة العمل..... 38
III.3.3. تقييم السمية الخلوية Artemia salina..... 39

III. 3 . 1.3. المواد والأجهزة المستعملة 39

III. 3.3. 2. طريقة العمل.....39

III. 4. نمذجة المركبات.....40

III.1.4. نمذجة المركبات باستخدام برنامج Docking.....40

III.1.1.4. المواد والبرامج 41

III.2.1.4. طريقة العمل.....41

III.2.4. نمذجة المركبات باستخدام برنامج Gaussian 42

III. 4. 2. 1 المواد والبرامج المستخدمة.....42

III. 4. 2. 2 طريقة العمل.....42

III. المراجع.....44

الفصل الرابع: النتائج والمناقشة

IV. النتائج والمناقشة----------45

IV. 1. تحليل وتفسير نتائج المركبات المحضرة 45

IV. 1.1. تحليل وتفسير نتائج المركب الأول (4-Acetylphenyl) 1H- imidazole.....45

IV. 1.1. 1. تحليل ومناقشة تغير اللون لمركب 4-Acetylphenyl 1H-imidazole.....45

IV. 1.1. 2. طيف الأشعة فوق البنفسجية والمرئية UV- Vis لمركب 4-Acetylphenyl 1H-imidazole.....45

IV. 1.1. 3. طيف الأشعة فوق الحمراء لمركب 4-Acetylphenyl 1H-imidazole.....46

IV. 1.1. 4. طيف الرنين النووي المغناطيسي لمركب 4-Acetylphenyl 1H-imidazole..... 46

IV. 1.1. 4. 1. طيف ^{1}H RMN لمركب 4-Acetylphenyl 1H-imidazole..... 46

IV. 1.1. 4. 2. طيف ^{13}C RMN لمركب 4-Acetylphenyl 1H-imidazole.....47

IV. 2.1. تحليل وتفسير نتائج المركب الثاني (4-Nitrophenyl) 1H-imdazole..... 48

IV. 2.1. 1. مناقشة تغير اللون لمركب(4-Nitrophenyl) 1H-imdazole.....48

IV. 2.1. 2. الأشعة فوق البنفسجية والمرئية لمركب(4-Nitrophenyl) 1H-imdazole.....49

IV. 2.1. 3. الأشعة تحت الحمراء لمركب(4-Nitrophenyl) 1H-imdazole.....49

IV. 2.1. 4. طيف الرنين النووي المغناطيسي لمركب (4-Nitrophenyl) 1H-imdazole.....50

IV. 2.1. 4. 1. طيف ^{1}H RMN لمركب(4-Nitrophenyl) 1H-imdazole.....50

IV. 2.1. 4. 2. طيف ^{13}C RMN لمركب(4-Nitrophenyl) 1H-imdazole.....51

IV. 2. تحليل وتفسير نتائج الفعالية البيولوجية لمشتقات الإيميدازول 52

IV. 1.2. تثبيط انحلال الدم 52

IV. 2.2. تثبيط انحلال البروتين 54

IV. 3.2. تقييم السمية الخلوية.....55

IV.3.تحليل وتفسير نتائج النمذجة.....56

IV. 1.3. تحليل وتفسير نتائج النمذجة باستخدام برنامج Docking.....56

IV. 2.3. تحليل وتفسير نتائج النمذجة باستخدام برنامج Gaussian.....58

IV. المراجع.....61

خاتمة عامة

المقدمة

مقدمة عامة:

تعتبر مركبات الإيميدازول ومشتقاتها من المركبات العضوية ذات الأهمية الكبيرة في الكيمياء الصيدلانية والطب الحيوي بسبب فعاليتها البيولوجية المتنوعة. تمتاز هذه المركبات بوجود حلقة إيميدازول التي تشكل أساسًا لعدد كبير من الأدوية ذات الفعالية العديدة مثل المضادات الحيوية، مضادات الفطريات، مضادات الفيروسات، والعوامل المضادة للسرطان [1، 2]. يرتبط التركيب الكيميائي لهذه المركبات بالعديد من الأنشطة البيولوجية المفيدة مثل التأثيرات المضادة للبكتيريا، الفطريات، الالتهابات وأيضًا التأثيرات المضادة للأورام[3].

يتم تحضير هذه المشتقات بطرق مختلفة تشمل تفاعلات التكاثف البنيوي، مما يساهم في تحسين خواصها الكيميائية والبيولوجية. على سبيل المثال، تم تحضير العديد من مشتقات الإيميدازول التي أظهرت أنشطة مضادة للميكروبات، وعلاجية للمشاكل الصحية المختلفة بما في ذلك الالتهابات المزمنة [4]. تزداد أهمية دراسة هذه المركبات في السنوات الأخيرة نظرًا للطلب المتزايد على جزيئات فعالة قادرة على استهداف إنزيمات معينة بشكل انتقائي، مثل إنزيم السيكلوأوكسيجيناز-2 (COX-2)، الذي يلعب دورًا محوريًا في تنظيم العمليات الالتهابية[5].

تركز العديد من الدراسات الحديثة على تحضير مشتقات جديدة من الإيميدازول باستخدام تقنيات حديثة مثل الكيمياء الحاسوبية والتحليل الطيفي المتقدم لتحديد الأنشطة البيولوجية المختلفة لها. تشير الدراسات إلى أن تركيبة المجموعات الوظيفية مثل المجموعات النيترو والفينيلية على حلقة الإيميدازول تؤثر بشكل كبير على فعالية المركبات في التطبيقات الطبية المختلفة [6].

من خلال التفاعل مع أغشية الخلايا، أظهرت بعض المركبات مثل مركبات الإيميدازول ذات المجموعات النيترو تأثيرات مضادة للبكتيريا والفطريات مع قيم IC_{50} منخفضة، مما يشير إلى قدرتها على توفير حلول علاجية فعالة [2]. أما من الناحية الحاسوبية، فقد أظهرت الدراسات الحسابية باستخدام برامج مثل Gaussian أن هذه المركبات تتمتع بخصائص إلكترونية مستقرة تجعلها مرشحة جيدة لمزيد من الدراسات البيولوجية والتجريبية[7].

يتضمن هذا العمل أربعة فصول مترابطة تُعالج موضوع مشتقات الإيميدازول من مختلف الجوانب:

- **الفصل الأول** بعنوان "الإيميدازول: الخصائص، التحضير، والتفاعلات"، يقدم نظرة شاملة حول الخصائص البنيوية والفيزيائية للإيميدازول، الطرق التقليدية والحديثة لتحضيره، بالإضافة إلى تفاعلاته الكيميائية الأكثر شيوعًا.

- يتناول **الفصل الثاني** الدراسات السابقة حول الفعالية البيولوجية لمشتقات الإيميدازول، حيث يُستعرض بشكل نقدي أحدث الأبحاث العلمية التي ركزت على مختلف الخصائص البيولوجية لهذه المركبات، بما في ذلك نشاطها المضاد للأكسدة، والمضاد للفطريات، بالإضافة إلى قدرتها على تثبيط بعض الإنزيمات الحيوية.
- **الفصل الثالث** بعنوان "المواد وطرق الدراسة"، يعرض بالتفصيل المواد الكيميائية المستعملة، طرق التحضير المعتمدة للمشتقات المدروسة، والإجراءات الطيفية والحاسوبية والبيولوجية المعتمدة في توصيفها واختبار فعاليتها.
- يتناول **الفصل الرابع**، المعنون بـ 'النتائج والمناقشة'، عرض نتائج التحاليل الطيفية (UV، FTIR، NMR)، بالإضافة إلى الدراسات البيولوجية التي تشمل اختبارات تثبيط الإنزيمات، السمية، انحلال الدم، وارتباط البروتين. كما يتضمن هذا الفصل مناقشة تحليلية دقيقة تهدف إلى تفسير الفروق في الفعالية البيولوجية استنادًا إلى البنية الكيميائية للمركبات، مدعومة بالحسابات الكمومية والربط بالمعطيات النظرية.

المراجع :

[1] Ali I, Lone MN, Aboul-Enein HY. Imidazoles as potential anticancer agents. MedChemComm. 2017;8(9):1742-73 .

[2] Guo, Y., et al. Dual-Acting Imidazole Derivatives as Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors: Synthesis and Antidepressant Activity. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 2021; 31(2): 126-132.

[3] Siwach A, Verma PK. Synthesis and therapeutic potential of imidazole containing compounds. BMC chemistry. 2021;15:1-69 .

[4] Deshmukh, S., Patil, V. and Kulkarni, M. Imidazole derivatives as plant protectants: Recent advances and future perspectives. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2021; 69(18): 5123-5140. .

[5] Hebishy AM, Abdelfattah MS, Elmorsy A, Elwahy AH. ZnO nanoparticles catalyzed synthesis of bis-and poly (imidazoles) as potential anticancer agents. Synthetic Communications. 2020;50(7):980-96 .

[6] Shabalin DA, Camp JE. Recent advances in the synthesis of imidazoles. Organic & Biomolecular Chemistry. 2020;18(21):3950-64 .

[7] Hamdi A, Daoudi W, Aaddouz M, Azzouzi M, Amhamdi H, Elyoussfi A, et al. Various synthesis and biological evaluation of some tri-tetra-substituted imidazoles derivatives: A review. Heliyon. 2024 .

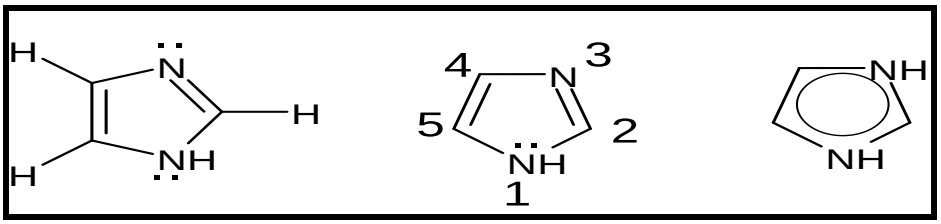
الجزء النظري

الفصل الأول

I. الإيميدازول : الخصائص ، التحضير ، التفاعلات :

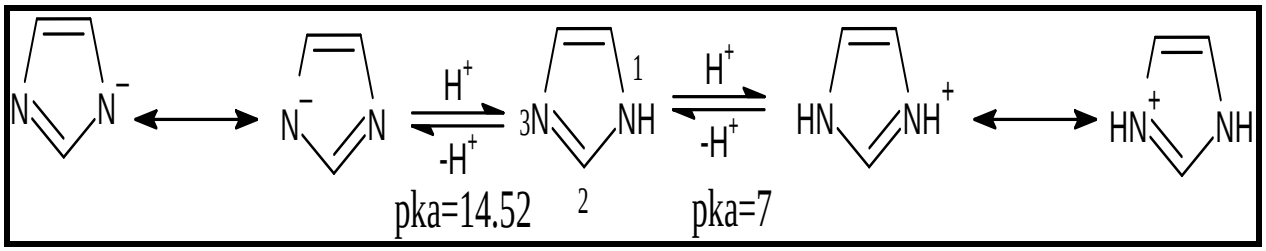
1.I. تعريف الإيميدازول :

على الرغم من اكتشاف العديد من مشتقات الإيميدازول في عام 1840. سجل لأول مرة عام 1858 من قبل العالم " هانرتش ديبوس " ، حيث قام بتحضير الإيميدازول إنطلاقا من الأمونيا و ثنائي الكيتون [1] ، وهو عبارة عن حلقة غير متجانسة يحتوي على 3 ذرات كربون وذرتين من النيتروجين في الموضعين 1 و 3. النيتروجين في الوضع 1 من نوع sp^3 و النيتروجين في الوضع 2 من نوع sp^2 [2]. يحتوي على 6 إلكترونات غير متمركزة كل ذرة كربون لها مدار p متعامد على الحلقة ، وثلاثة أزواج من الإلكترونات n. يشارك الزوج الإلكتروني الذي تحمله ذرة النيتروجين N1 في عطرية الحلقة غير المتجانسة ، بينما لا يشارك الزوج الإلكتروني الذي تحمله ذرة N3 في التداخل الإلكتروني للمدار p لأنه يتوافق مع تهجين sp^2المتعامد مع المدارP فإن الثنائي الإلكتروني N3 يعطيها طابعا محبا للنواة ، ويمثل الإيميدازول او 3.1-ديازا-4.2- سيكلوبنتاداين للنواة الأساسية لعدد كبير من العوامل النشطة في مختلف المجالات ولاسيما في الطب (المخطط I. 1)[3].



المخطط I . 01: أشكال كتابة نواة الإيميدازول.

تؤدي الطبيعة المذبذبة للإيميدازول غير المستبدل في الموضع 1 إلى انتقال سريع للبروتون بين الموضعين 1 و 3 و العكس صحيح ، مما سبب إعادة ترتيب للمجموعات المستبدلة بين الموضعين 4 و 5 وذلك مما يسمى بالفعل الميزوميري للحلقة (المخطط I. 02) [4].



المخطط I . 02: إعادة ترتيب الإيميدازولات المستبدلة.

I.2.الخصائص الفيزيائية والكيميائية:

I.1.2. الخصائص الفيزيائية :

الايميدازول مركب عضوي ذو الصيغة الجزيئية $C_3H_4N_2$ ، وزنه الجزيئي 68.08 g/mol ويعتبر خفيفا مقارنة بالمركبات الاخرى [5]. وله العديد من الخصائص منها :

I. 1.1.2.الحالة الفيزيائية :

يكون الإيميدازول على شكل بلورات صلبة عديمة اللون أو بيضاء عند درجات حرارة عادية ؛ وسائلا عديم اللون في درجات الحرارة المرتفعة (256C°) [6].

I. 2.1.2. الذوبانية :

. الذوبان في الماء :

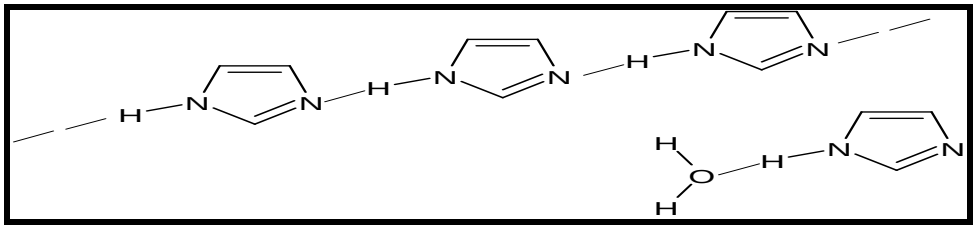
الإيميدازول قابل للذوبان في الماء بشكل محدود ، نتيجة تشكل روابط N-H مع جزيئات الماء H_2O [7].

. الذوبان في المذيبات العضوية :

للإيميدازول قابلية ذوبان أكبر في المذيبات العضوية مثل : الإيثانول ، الأسيتون و الكلوروفورم. مما يتيح له استخدامات عديدة في التطبيقات الكيميائية والصيدلانية التي تتطلب الذوبان في مذيبات عضوية [8].

I.3.1.2. درجة الغليان والانصهار :

يحتوي الإيميدازول ومشتقاته غير المستبدلة على تشابه بنيوي مع مركبات حلقية غير متجانسة أخرى مثل البيرول، الأوكسازول، والثيازول، ويُعزى ذلك إلى القدرة على تكوين روابط هيدروجينية بين الجزيئات، وهي خاصية ترتبط بالسلوك الديناميكي للحلقة غير المتجانسة في الإيميدازول(المخطط I. 03) [7]. حيث ينصهر الإيميدازول ما بين(89-91 درجة مئوية)، و يغلي عند 187C° [9]-[10].



المخطط I . 03: الروابط الهيدروجينية لجزيئات الإيميدازول فيما بينها وبين جزيئات الماء.

I. 4.1.2. الخواص الطيفية :

.الأشعة فوق البنفسجية (UV):

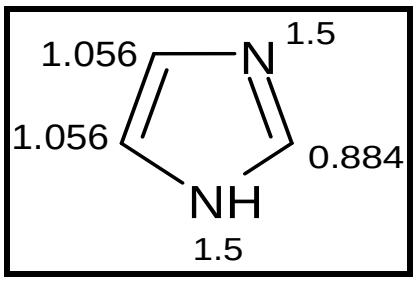
يمتص الإيميدازول في نطاق UV عند أطوال موجية معينة حيث λ_{max}=207 nm [6].

. الأشعة تحت الحمراء IR:

يستخدم طيف الاشعة تحت الحمراء للإيميدازول لتحديد الروابط الكيميائية الموجودة في بنيته ، كما يعطى طيف IR بما يلي : 286، 230 =τ، (1451 cm^{-1})، 1432، 1550 =IR [5].

I. 5.1.2.الكثافة :

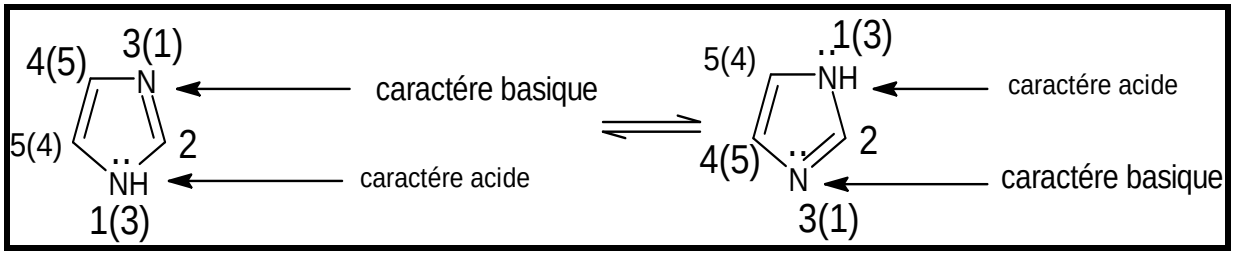
تبلغ كثافة الإيميدازول 1.45 g/cm^3 عند درجة حرارة 20 C° ، حيث ذرات الكربون الموجودة في الموضعين 4 و 5 لها نفس كثافة الإلكترون وهي أعلى من الكربون 2 . وهذا يفترض أن ذرات النيتروجين N_3 و N_1 هي المراكز المحبة لنواة الإيميدازول ، بينما C_2 مركز محب لانوية الجزيئات (المخطط I.04)[11].



المخطط I . 04: الكثافة الإلكترونية لذرات الايميدازول.

I. 2.2. الخصائص الكيميائية :

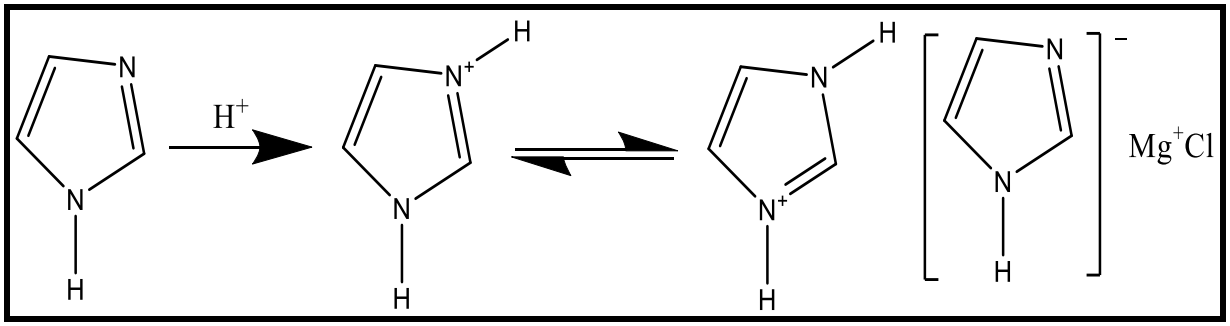
الإيميدازول مركب أمفوتيري له خصائص قاعدية قوية نسبيا (pka=7) وذلك باحتفاظ ذرتي النيتروجين بالشحنة الموجبة وخصائصها حمضية ضعيفة pka=14.52 و هي مشابه لكل من البيرول والبيريدين (المخطط I. 05)[12].



المخطط I. 05: المميزات الحمضية والأساسية للإيميدازول.

I. 1.2.2. التفاعل مع الأحماض :

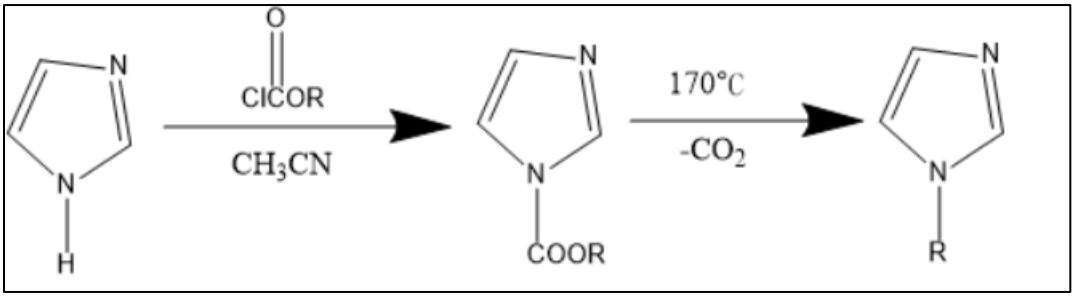
الإيميدازول قاعدة أحادية تتفاعل مع الأحماض مشكل أملاحا بلورية ، وبالتالي يشكل أملاح من النوع التالي مع كاشف غرينيارد أو أيونات معدنية (المخطط I. 06)[13].



المخطط I. 06: تفاعل الايميدازول مع الحمض .

I. 2.2.2. التفاعل مع هاليدات الالكيل :

يُجرى عادةً تفاعل الألكلة على ذرة النيتروجين في حلقة الإيميدازول باستخدام هاليدات الألكيل أو كبريتات ثنائي الألكيل، وذلك في مذيب عضوي وتحت ظروف قاعدية قوية. يمكن تحقيق ألكلة الإيميدازول أيضًا من خلال تسخين مركب 1- كربوكسي ميثيل إيميدازول ، مما يؤدي إلى تكوين مشتقات N-alkyl imidazole الفعّالة.(المخطط07.I) [14].

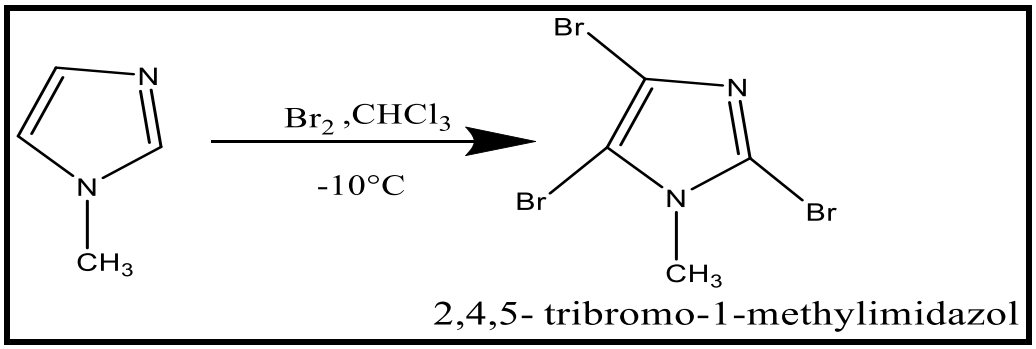


المخطط I. 07: تفاعل مشتق الإيميدازول مع هاليدات الألكيل.

I. 3.2.2. الهالوجينات :

تُعد تفاعلات الإيميدازول معقدة نسبياً، إذ تعتمد على طبيعة المادة الأساسية، نوع المواد المتفاعلة، وظروف التفاعل. فعند التفاعل مع الكلور، يكون التفاعل مباشراً وينتج عنه نواتج غير محددة بدقة. أما التفاعل مع اليود، فيتم في وسط قلوي وينتج عنه مركب 2,4,5- triiodoimidazole[15].

في حين أن تفاعل الإيميدازول مع البروم يؤدي إلى تكوين مشتق 2,4,5 -tribromoimidazole. تعكس هذه التفاعلات حساسية الإيميدازول الشديدة للظروف المحيطة ونوعية الهالوجين المستخدم. (المخطط I. 08)[1].



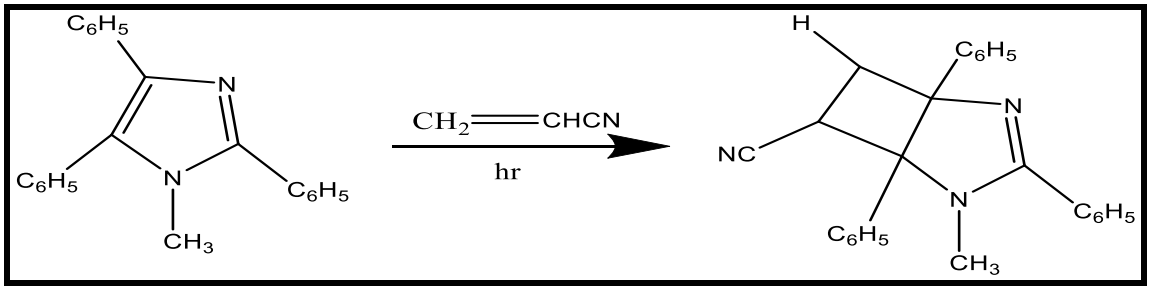
المخطط. I . 08: تفاعل مشتق الإيميدازول مع البروم.

I.4.2.2. التفاعل مع العوامل المؤكسدة والمختزلة :

يتفاعل الأكسجين و الإيميدازول مع بعضهما البعض ليشكل مشتق الإيميدازول ، وتسمى بالأكسدة الذاتية . حيث يعتبر ثنائي كرومات الإيميدازوليوم عامل مؤكسد خفيف ، يستخدم لأكسدة الكحولات البنزيلية والأليلية [16].

I.5.2.2.تفاعلات الإضافة الحلقية لمشتق الايميدازول :

تعطي مشتقات الإيميدازولات إضافة عبر الرابطة المزدوجة بين ذرتي الكربون . يتم إجراء هذا النوع من التفاعل في ظل ظروف كيميائية ضوئية (المخطط I. 09) [6].



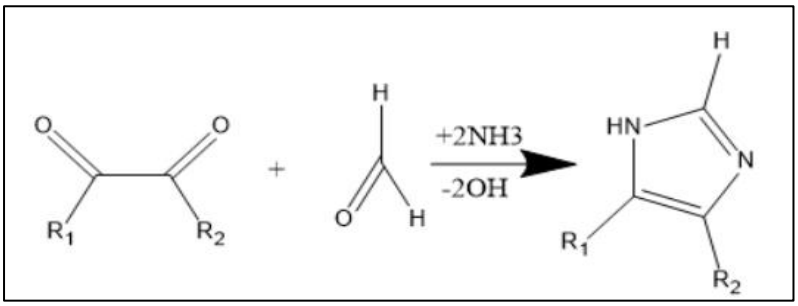
المخطط I.09: تفاعل الإضافة الحلقية لمشتق الايميدازول.

I.3.طرق التحضير :

يمكن تصنيع الإيميدازول من خلال مجموعة من الطرق ، التي تسهل توليف مشتقات الإيميدازول عن طريق تغيير المجموعات الوظيفية للوحدة البنائية الأساسية للإيميدازول ، نذكر منها : [17].

I.1.3.تحضير ديبوس :

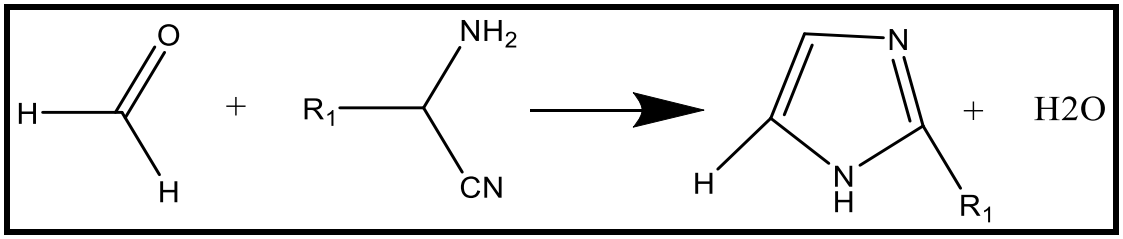
قام ديبوس بتصنيع الإيميدازول عن طريق تفاعل الجليكوسال و الفورمالديهيد في وسط يحتوي على الأمونيا ، وبالرغم من المردود الضعيف للتفاعل لاتزال هذه الطريقة تستخدم لحد الآن (المخطط I. 10) [18].



المخطط I. 10 : تفاعل ديبوس.

I . 3. 2. من الأمينونتريل والالدهيد :

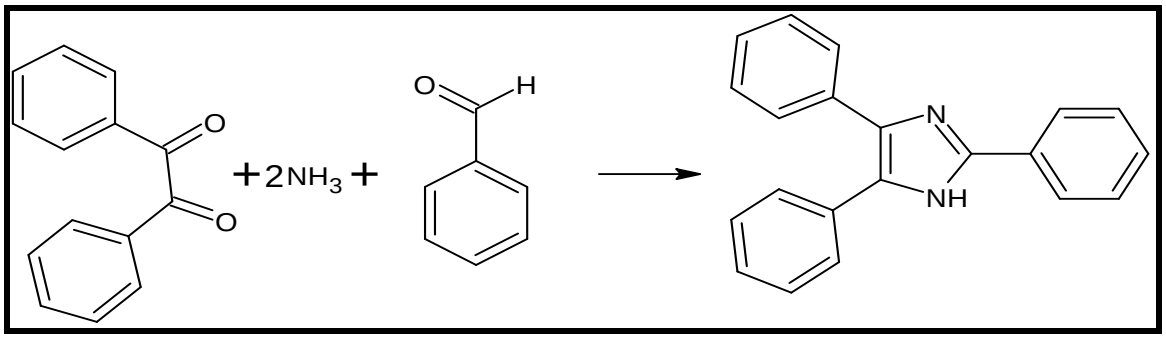
عندما يتم دمج الألدهيد وα -aminonitrile تحت ظروف تفاعل مناسبة ، يحدث التكاثف لتكوين الإيميدازول (المخططI.11) [6].



المخطط I. 11: تحضير الإيميدازول من الألدهيد و α - aminonitrile.

I . 3. 3. طريقة راديشفسكي :

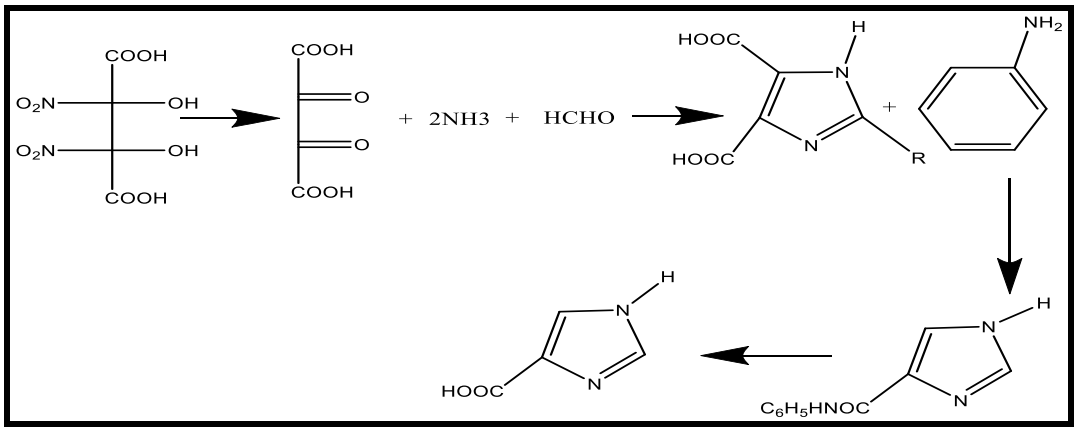
تكثيف مركب ثنائي الكربونيل مثل الجليكوسال أو الكيتو ألدهيد أو ديكيتونات مع الألدهيد في وجود الأمونيا على سبيل المثال تفاعل البنزيل مع البنزالدهيد وجزيئتين من الأمونيا (المخطط I. 12) [19]-[20].



المخطط I. 12: تفاعل راديشفسكي .

I . 3. 4. من الفورمالدهيد و حمض الطرطريك ثنائي النترات :

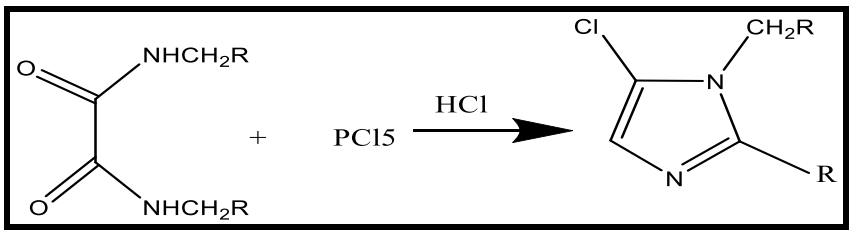
يمكن تحضير الإيميدازول بشكل أفضل عن طريق تفاعل الأمونيا مع خليط من ثنائي نترات حمض الطرطريك والفورمالدهيد ثم تسخين حمض ثنائي الكربوكسيل مع الكينولين في وجود النحاس (المخطط I. 13)[16].



المخطط I. 13: تحضير الإيميدازول من الفورمالدهيد وحمض الطرطريك ثنائي النترات .

I . 3. 5. طريقة والاش :

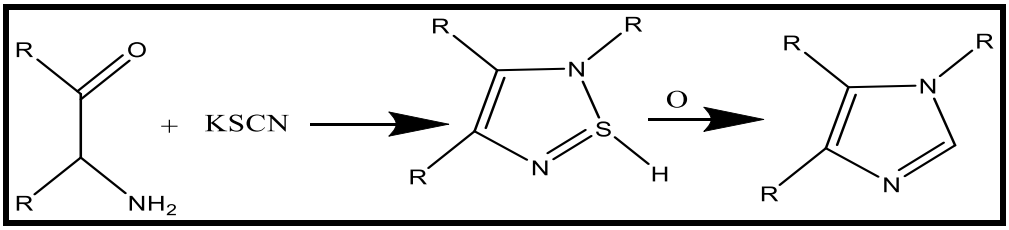
توصل والاش إلى أن تفاعل N,N dimethyloxamide مع خامس كلور الفوسفور ينتج مركب يحتوي على الكلور والذي عند الإرجاع باستخدام حمض الهيدروديك يعطي N-methylimidazole (المخطط I. 14) [21-22].



المخطط I. 14: تفاعل والاش (Walash).

I . 3. 6. طريقة ماركوالد :

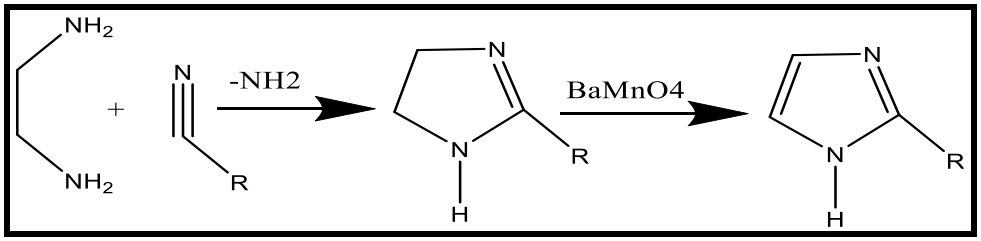
يعد تحضير 2-mercaptoimidazols من α- amino kitones أو potassium thiocynate aldehyde أو alkyl isothiocynate طريقة شائعة لتحضير الإيميدازولات. يمكن إزالة الكبريت بسهولة عن طريق مجموعة متنوعة من طرق الأكسدة لإعطاء الإيميدازولات (المخطط I.15) [23].



المخطط I. 15:طريقة ماركوالد.

I . 3. 7. طريقة حذف الهيدروجين :

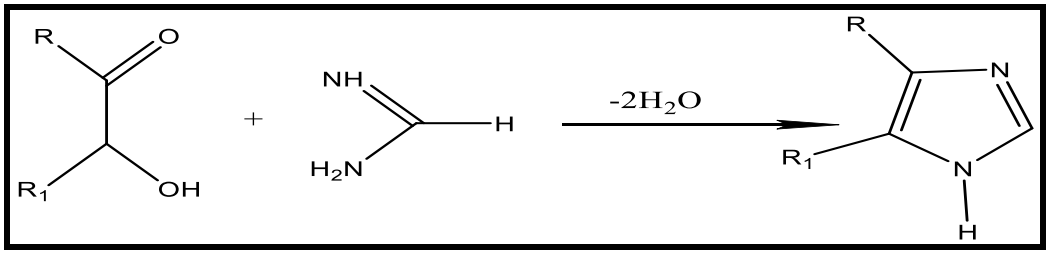
تعتمد هذه الطريقة على الإيميدازولين من تفاعل alkyl nitriles و ethanediamine ، ويتم الحصول على تحويل الإيميدازولين إلى ايميدازول في وجود الكبريت باستخدام $BaMnO_4$ كمرحلة ثانية (المخطط I. 16) [6].

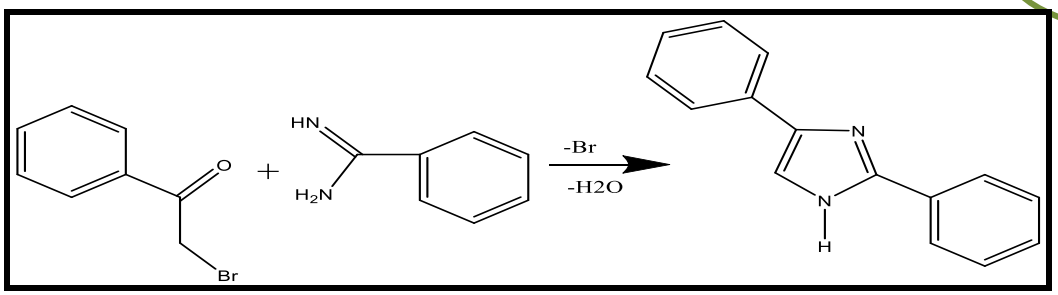


المخطط I. 16: طريقة حذف الهيدروجين من الإميدازولين .

I . 3. 8. بواسطة α- halo ketone:

يتضمن هذا التأثير تفاعل الإيميدين مع α- halo ketone ضل هذا النهج مستخدما بشكل فعال لتخليق 2,4 diphenyl imidazol أو2,5 وبروميد الفيناسيل بالإضافة إلى البنزاميدين بالمثل يتشكل الإيميدازول عندما يتفاعل الاميدين مع الاسيلوين أو α-halo ketone (المخطط I.17) [24].

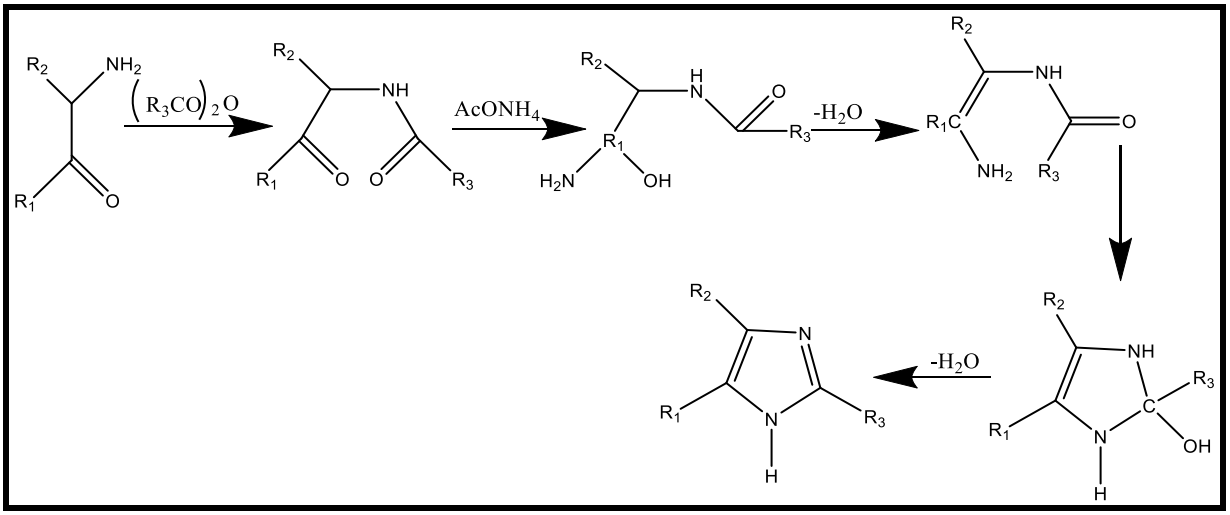




المخطط I.17: تحضير الايميدازول بواسطة α- halo ketone .

I . 3. 9. تخليق α-acylaminoketones:

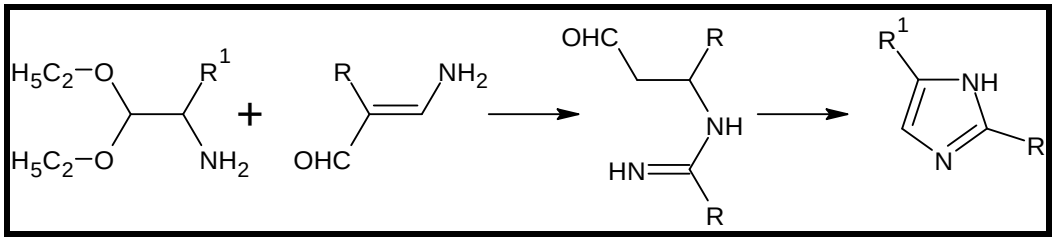
يتصرف α-acylaminoketones كمركبات 1,4-diketo هذا المركب يؤدي إلى التحلق الفوري في وجود أنهيدريد يليه وجود أسيتات الأمونيوم (المخطط I. 18)[25].



المخطط I.18: تحضير الايميدازول عن طريق تحلق α-acylaminoketones.

I . 3. 10. عن طريق تكوين رابطة واحدة :

يمكن تكوين الرابطة. عن طريق تفاعل محاكاة α-acyloaminoaldehyde أو α-aminoacetale ، مما يؤدي إلى تحلق الايميدين إلى إيميدازول، ينطبق المثال أدناه على الإيميدازول عندما R=R1=H (المخطط I. 19) [7].

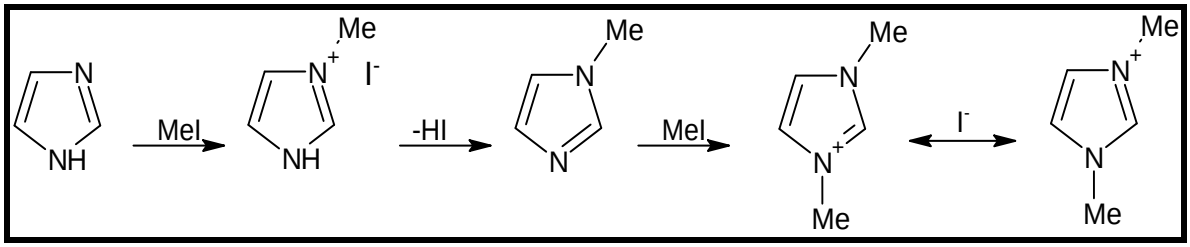


المخطط I.19: تحضير الإيميدازول عن طريق تكوين رابطة واحدة.

I . 4. تفاعلات الإيميدازول :

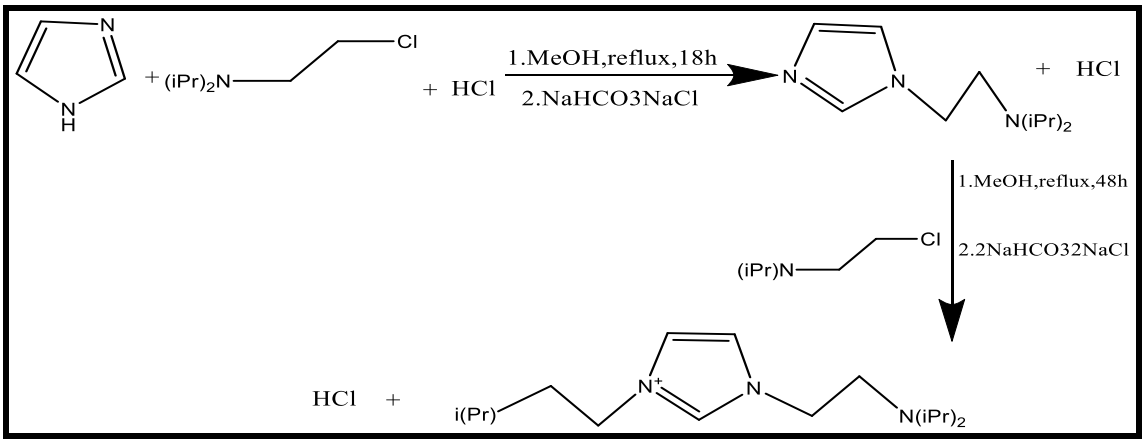
I . 4 . 1. الالكلة (alkylation):

تحتوي حلقة الإيميدازول على ذرتين من النيتروجين، ويمكن أن تؤدي الالكلة إلى تكوين خليط من 1-ألكيليميدازوليوم و إضافة مكافئ واحد من هاليد الالكيل ينتج N – ألكيل إيميدازوليوم، وعند إضافة مكافئ آخر، 1،3 – ثنائي الكيل إيميدازول تفاعل نزع البروتون ، مكونا ملح إيميدازوليوم (المخطط I.20)[26].



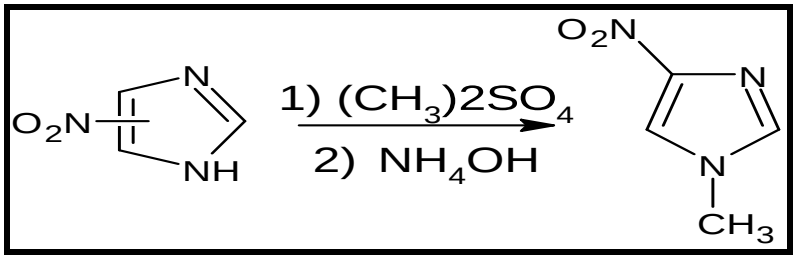
المخطط I.20: ألكلة الايميدزول.

تم استخدام عدة طرق لالكلة N في 1،3-ثنائي ألكيل إيميدازوليوم، بما في ذلك إضافة كمية محددة من العامل المؤلكل في وجود قاعدة قوية، أو باستخدام محلول موقي من الإيميدازول اللامائي في مذيب عضوي مثل الأسيتون أو الأسيتونتريل أو ثنائي ميثيل سلفوكسيد (المخطط I.21) [27].



المخطط I.21: الكلة 1،3-ثنائي ألكيل إيميدازوليوم .

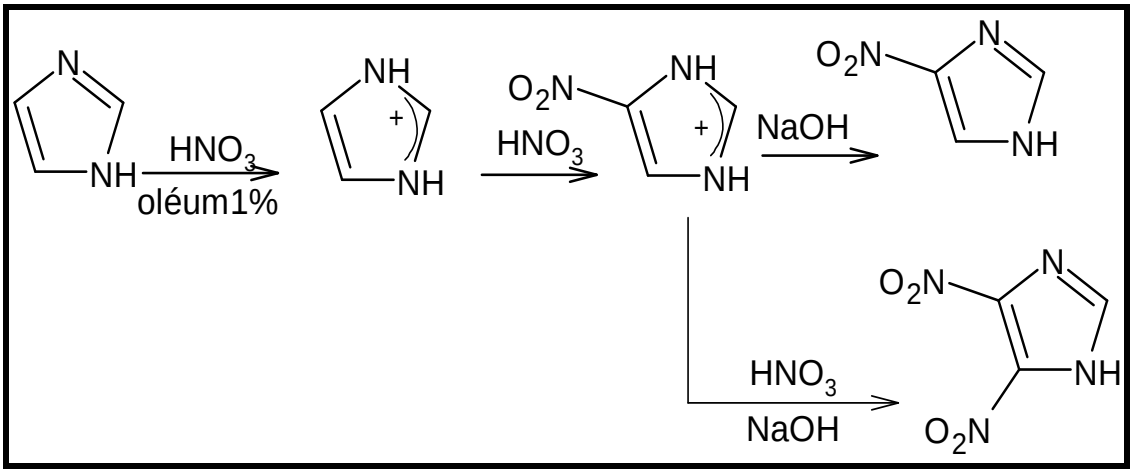
دراسة حديثة مثيرة للاهتمام تظهر انتقائية في عملية الالكلة، حيث يتم مثيلة N لـ 4(5)-نيتروإيميدازول باستخدام كبريتات ثنائي ميثيل. يمكن توجيه التفاعل نحو 1- ميثيل-5 – نيتروإيميدازول أو 1- ميثيل- 4 – نيتروإيميدازول، سواء بوجود أو عدم وجود القاعدة (المخطط I. 22) [28].



المخطط I.22: الكلة 4(5) –نيتروإيميدازول.

I . 4 . 2. النترجة (nitration):

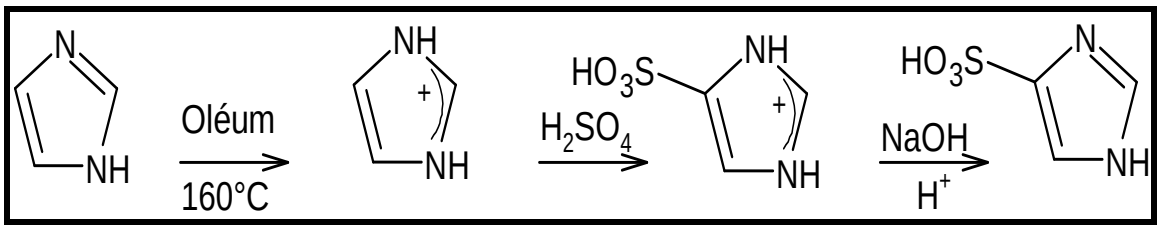
يؤدي حمض النتريك المركز بوجود 1% من الأوليوم عند 160 درجة إلى (5) 4 نيترو ايميدازول بنسبة 90%. رغم أن التفاعل بطيء، فإن تكوين أيون الإيميدازوليوم يقلل من فعالية الحلقة غير المتجانسة. للحصول على المركب، يتطلب الأمر استخلاص سائل– سائل ومعالجة بهيدروكسيد الصوديوم يسبب تشكل أيون الإيميدازوليوم ، ويمكن إجراء نترجة ثانية في الموقع (5) 4 (المخطط I.23) [29].



المخطط I.23: نترجة الايميدازول بحمض النتريك.

I . 4 . 3. السلفنة (sulfonation):

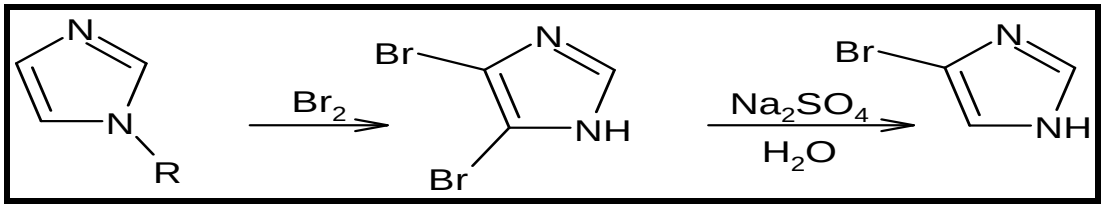
يُستخدم الأوليوم، وهو خليط من حمض الكبريتيك المركز (H_2SO_4) وثلاثي أكسيد الكبريت (SO_3)، لإجراء تفاعل السلفنة على الإيميدازول عند الموقع (5) من الحلقة غير المتجانسة. خلال هذا التفاعل، تُضاف مجموعة السلفون ($-SO_3H$) إلى الإيميدازول في هذا الموضع، مما يؤدي إلى تعديل خصائصه الفيزيائية والكيميائية وزيادة تفاعليته. يُعد الأوليوم عامل سلفنة فعالًا نظرًا لقدرته على تنشيط مجموعة السلفون، مما يسهل إدخالها في البنية الجزيئية للمركب(المخطط I.24) [30].



المخطط I.24: سلفنة الايميدازول بالأوليوم.

I . 4 . 4. الهلجنة (halogenation):

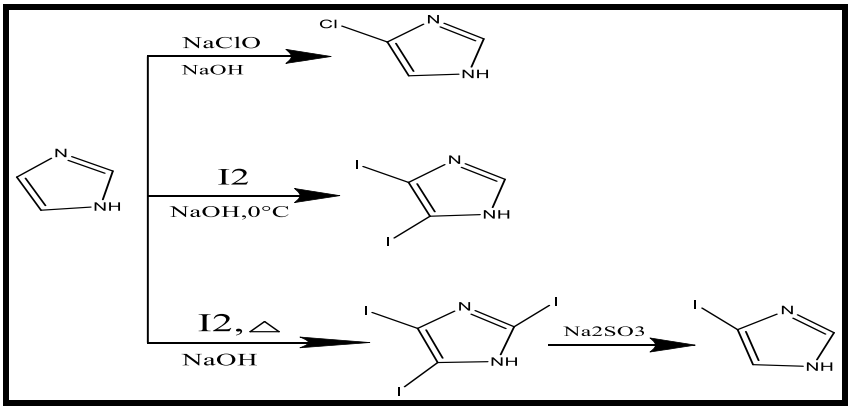
يتفاعل البروم بسرعة مع الإيميدازول ومشتقاته مثل 1- ميثيل في حمض الخليك ووجود أسيتات الصوديوم، مما يؤدي إلى استبدال جميع الكربونات في الحلقة. ينتج عن ذلك 4(5)-بروموإيميدازول عند معالجة المحلول المائي بكبريتات الصوديوم (المخطط I. 25) [31].



المخطط I.25: هلجنة الإيميدازول بالبروم.

عند إضافة الكلور في الموضع 4 او 5 بواسطة هيبوكلوريت الصوديوم، و أيضا بواسطة N-chlorosuccinimid (NCS) في الكلوروفورم[32].

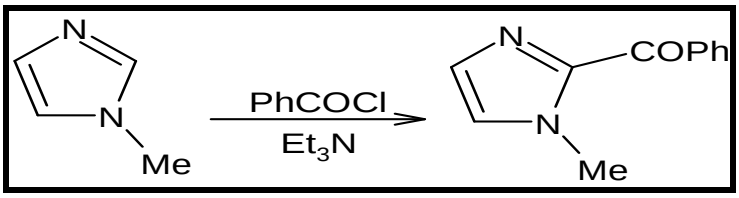
عند إضافة اليود في وسط قاعدي نتحصل على 4,5-diiodoimidazole عند الدرجة 0°، وعند درجة حرارة عالية يتكون 2,4,5-triiodoimidazole عند معالجته بكبريتات الصوديوم ينتج 4(5) - iodoimidazole (المخطط26.I) [32].



المخطط I.26: هلجنة الإيميدازول.

I . 4 . 5. الأسيلة (acylation):

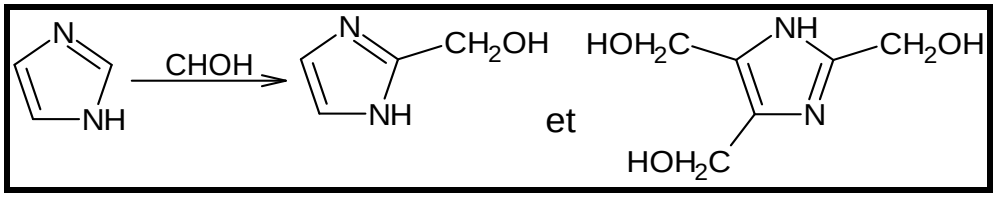
يمكن أسيلة 1-ألكيل إيميدازول في الموضع 2 باستخدام كلوريد البنزويل في وجود TEA. يتم ذلك عبر آلية معقدة حيث يعمل TEA كقاعدة لتحفيز التفاعل، مما يساعد على استبدال الهيدروجين في الموضع 2 بمجموعة البنزويل (المخطط I.27) [33].



المخطط I. 27: أسيلة الإيميدازول .

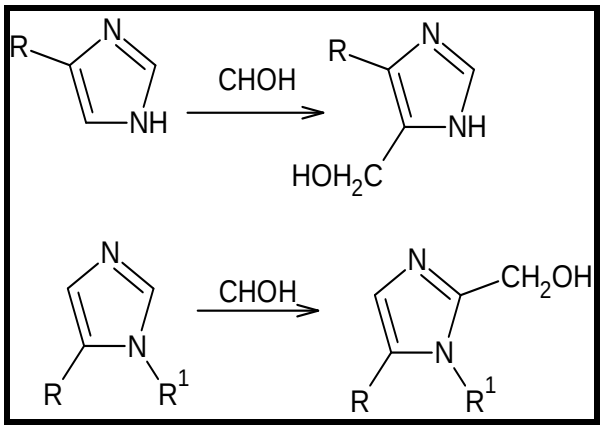
I . 4 . 6. التفاعلات مع الألديهيدات والكيتونات:

في معظم الحالات، لا تتفاعل الإيميدازولات مع الألدهيدات بإستثناء الفورمالدهيد والكيتونات. يتفاعل الفورمالدهيد مع الإيميدازول لتكوين 1-هيدروكسي ميثيل إيميدازول ، بالإضافة إلى 2،4،5-ثلاثي هيدروكسي ميثيل إيميدازول نتيجة إضافة مجموعات الهيدروكسي ميثيل إلى المواقع المختلفة في الحلقة (المخطط I. 28) [34].



المخطط I.28: تفاعلات الإيميدازول مع الفورمالدهيد .

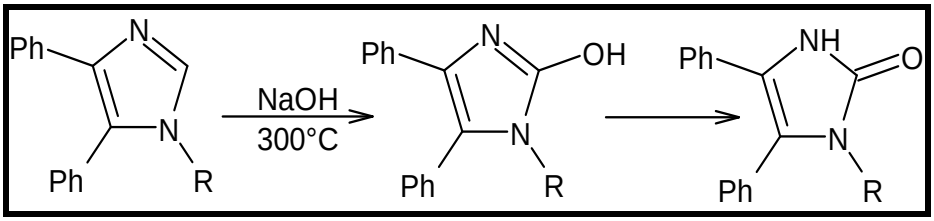
يتم تفاعل الفورمالدهيد في مواضع مختلفة من الحلقة حسب تموضع مجموعة الالكيل ، يتفاعل 4(5) - iodoimidazole في الوضع 4 أو5 ، حيث يتفاعل 1,5 -diiodoimidazole في الوضع 2 (المخطط I.29)[35] .



المخطط I. 29: تفاعل الإيميدازول في الموضع 4 أو5.

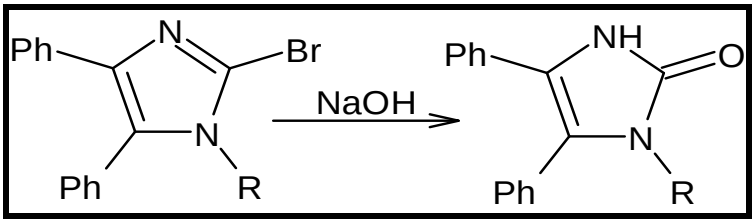
I . 4 . 6. التفاعلات مع العوامل النيوكليوفيلية على ذرات الكربون الحلقية:

عند تفاعل 4,5-diphénylimidazole مع أيون الهيدروكسيد (OH^-) في الموضع 1 تحت درجة حرارة 300 درجة مئوية، يحدث تفاعل استبدال يؤدي إلى تكوين imidazoline-2-one (المخطط I.30)[36].



المخطط I. 30: تفاعل الإيميدازول مع أيون الهيدروكسيد.

يتم استبدال الهالوجين بالهيدروكسيد (OH^-) فينتج 2- هيدروكسي إيميدازول وكذلك يتم استبدال الهالوجين بالثيولات فنتحصل على 2- ثيو إيميدازول (المخطط I. 31)[37].



المخطط I.31: استبدال الهالوجين بالهيدروكسيد على الإيميدازول.

I . 5. تطبيقات الإيميدازول :

أجريت أبحاث كثيرة في مجال الإيميدازول النشط دوائيا ، وتشير التقارير إلى الأنشطة الفسيولوجية لمشتقات الإيميدازول المستبدلة والمكثفة مثل [38] :

- أصبح الإيميدازول جزءا أساسيا من العديد من المستحضرات الصيدلانية ، وتستخدم الإيميدازولات الاصطناعية في العديد من مضادات الفطريات و أدوية ارتفاع ضغط الدم [39].
- الإيميدازول جزء من جزيء الثيوفيلين الموجود في أوراق الشاي وحبوب البن، والذي يحفز الجهاز العصبي المركزي . وهو موجود في دواء ميركابتوبورين المضاد للسرطان والذي يستخدم في علاج سرطان الدم عن طريق التداخل مع أنشطة الحمض النووي[40].
- يستخدم الإيميدازول أيضا في الصناعة كمثبط للتآكل على بعض المعادن الانتقائية ، مثل النحاس[41].

- تحتوي العديد من المركبات ذات الأهمية الصناعية والتكنولوجية على مشتقات إيميدازول . بوليبنزيميدازول القابل للاشتعال مندمج بحلقة بنزين ، ويعمل كمثبط للحرائق[42] .
- يمكن أيضا العثور على الإيميدازول في العديد من المركبات المستخدمة في التصوير الفوتوغرافي والإلكترونيات[43].
- أحد تطبيقات الإيميدازول هو تنقية بروتينات الهيستامين الموسومة باستخدام كروماتوغرافيا تقارب المعادن الثابتة (IMAC) . ويستخدم أيضا الإيميدازول لإخراج البروتينات الموسومة المرتبطة بأيونات النيكل الملتصقة بسطح حبيبات عمود الكروماتوغرافيا ويمرر فائض من الإيميدازول عبر العمود مما يزيح البروتينات الموسومة بالهيستامين [44].
- يمكن استخدام الإيميدازول لتحضير محاليل تنظيمية تتراوح درجة حموضتها بين 6.2 و7.8 في درجة حرارة الغرفة ، وينصح باستخدامه كمكون في محاليل تنظيمية لتحليل بيروكسيدات الفجل ، كما يستخدم كمخلب لربط الكاتيونات ثنائية التكافؤ المختلفة [42].

المراجع :

[1] Debus, H. (1858). Ueber die Einwirkung des Ammoniaks auf Glyoxal. Justus Liebigs Ann. Chem., 107, 199–208.

[2] Baroniya, S.; Sharma, M.; Jadon, R. S. (2010). Recent advancement in imidazole as anticancer agents. Der Chemica Sinica, 1(2), 36–44.

[3] Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. (2007). Vicinal diaryl-substituted 1H-imidazoles. Tetrahedron, 63, 4571–4624.

[4] Benincori, T.; Brenna, E.; Sannicolo, F. (1993). Studies on Wallach's imidazole synthesis. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, (6), 675–679.

[5] Bienaymé, H.; Bouzid, K.; Zhu, J. (2000). Multicomponent reactions for the synthesis of heterocycles. Acc. Chem. Res., 33(1), 49–58.

[6] Bonacchi, S.; Montalti, M.; Rampazzo, E.; et al. (2005). Imidazole-based fluorescence sensors. Chem. Commun., 497–499.

[7] Bredereck, H.; Gompper, R.; Hayer, D. (1959). Formamid-Reaktionen, XIII. Imidazole aus α-Diketonen. Chemische Berichte, 92, 338–343.

[8] Carey, F. A.; Sundberg, R. J. (2007). Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanisms, 5th ed.; Springer.

[9] Chawla, A.; Sharma, A.; Sharma, A. K. (2012). Microwave-assisted synthesis of imidazole derivatives. ChemInform, 43(24).

[10] Fouda, M. M.; Abd-Elzaher, M. M.; Abdelsamaia, R. A.; Labib, A. A. (2007). Antimicrobial activity of imidazole Schiff bases. Molecules, 12, 1080–1090.

[11] Gómez-García, O.; Reyes-Arellano, A.; Torres-Jaramillo, J. (2016). Synthesis of azolines and imidazoles in drug design. Med. Chem., 6, 561–570.

[12] Goyal, A.; Singh, J.; Pathak, D. P. (2013). Pharmacological evaluation of imidazole derivatives. J. Pharm. Tech. Res. Manag., 1, 69–79.

[13] Gueiffier, A.; Mavel, S.; Lhassani, M.; et al. (1998). Imidazo[1,2-a]pyridines as antiviral agents. J. Med. Chem., 41, 5108–5112.

[14] Imidazole – PubChem Database. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Imidazole

[15] Khan, A.; Patel, R.; Joshi, M. (2022). Imidazole-based metalloenzyme inhibitors. Bioinorg. Chem. Appl., 2022, 9837602.

[16] Kumar, M.; Kumar, D.; Raj, V. (2017). Studies on imidazole and its derivatives. Curr. Synth. Syst. Biol., 5(1), 1–10.

[17] Kumar, N.; Sinha, P.; Singh, J. (2015). Biological potential of imidazole derivatives. Int. J. Chem. Pharm. Sci., 3, 1044–1052.

[18] Lunt, E.; Straw, C. G.; Walsh, R. J.; et al. (1987). Substituted imidazoles with pharmacological activity. J. Med. Chem., 2, 357–366.

[19] Madhavan, T.; Shanmugam, G. (2009). Microwave-assisted synthesis of imidazole derivatives. Indian J. Chem., 48B, 885–889.

[20] Manocha, P.; Wakode, D. S.; Kaur, A.; Anand, K.; Kumar, H. (2016). Review: Imidazole synthesis and biological activity. Int. J. Pharm. Sci. Res., 1(7), 12–16.

[21] Martynov, I. V.; Solov'eva, S. E.; Fedorov, S. V. (2007). Fluorescent imidazole derivatives. Russ. J. Gen. Chem., 77, 119–123.

[22] Naureen, S.; Arshad, M.; Ahmed, S.; et al. (2017). Tetrasubstituted imidazoles with indole moiety. J. Chil. Chem. Soc., 62(3), 3583–3587.

[23] Neves, P. M. S.; et al. (2012). Imidazole as a corrosion inhibitor. Corros. Sci., 58, 259–266.

[24] Pahwa, R.; Kumar, V. (2013). Multicomponent synthesis of imidazoles. Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res., 20, 189–195.

[25] Patel, R. V.; Park, S. W. (2013). Recent advances in imidazole chemistry. Arch. Pharm. (Weinheim), 346(1), 1–12.

[26] Prajapati, D.; Sandhu, J. S. (1993). Recent developments in imidazole chemistry. Tetrahedron, 49, 1743–1752.

[27] Rajput, A. P.; Pawar, R. P. (2015). Imidazole derivatives: synthesis and biological activity. World J. Pharm. Pharm. Sci., 4, 577–586.

[28] Rani, A.; Kumar, A. (2013). Biological significance of imidazole derivatives. Int. J. Pharm. Chem. Sci., 2(3), 1234–1245.

[29] Sarasin, J.; Wegmann, E. (1924). On the quaternary salts of imidazoles. Helv. Chim. Acta, 7, 720–723.

[30] Sharma, G. K.; Sharma, N. K.; Pathak, D. (2013). Microwave-irradiated synthesis of imidazoles. Indian J. Chem., 52B, 266–272.

[31] Siddiqui, A. A.; et al. (2017). Anti-inflammatory imidazole derivatives. Bioorg. Med. Chem. Lett., 27, 2482–2485.

[32] Singh, R.; Kaur, D.; Saini, B. (2015). Updated review on imidazole derivatives. J. Chem. Pharm. Res., 7(3), 211–219.

[33] Srivastava, V.; Negi, A. S. (2010). Advances in imidazole synthesis. Mini Rev. Med. Chem., 10, 54–70.

[34] Sun, Q.; et al. (2014). Functional imidazole-based ionic liquids. Chem. Eur. J., 20, 13299–13310.

[35] Tiwari, R.; Bhatia, D.; Babu, K. R. (2014). Imidazole biological activities: a review. Asian J. Pharm. Clin. Res., 7, 10–17.

[36] Vosooghi, M.; et al. (2010). Imidazole anticancer agents. Eur. J. Med. Chem., 45, 5563–5569.

[37] Wu, S.; et al. (2011). Imidazoles in medicinal chemistry. Curr. Med. Chem., 18, 4538–4550.

[38] Zhang, Y.; et al. (2022). Imidazole-fused antifungal agents. Bioorg. Chem., 124, 105844.

[39] Zimmerman, S. C.; Corbin, P. S. (2000). Supramolecular chemistry of imidazoles. Struct. Bond., 96, 63–94.

[40] Soloa, P.; Arockia Doss, M. (2024). Unlocking the imidazole ring: comprehensive review of synthetic strategies. Synthetic Commun., 55(3), 183–235.

[41] “A brief review on imidazole… derivatives: synthesis approaches and applications.” (Discover Chemistry, 2024).

[42] “Various synthesis and biological evaluation of tri-tetra-substituted imidazoles.” Heliyon, 10(10), 2024, e31253.

[43] “Imidazole-based ionic liquids as green corrosion inhibitors.” J. Mol. Liquids, 411, 2024, 125789.

[44] “Imidazole-based fluorophores: synthesis & applications.” Mater. Today Chem., 29, 2023, 101453.

الفصل الثاني

II . دراسات سابقة حول الأنشطة البيولوجية لمشتقات الإيميدازول:

1.II.الأنشطة البيولوجية لمشتقات الإيميدازول:

يُعد الإيميدازول مركبًا كيميائيًا يُصنَّع على نطاق واسع ضمن العديد من مشتقاته، ويتميّز ببنية حلقية غير متجانسة مكوّنة من خمس ذرات، تحتوي على ذرتين من النيتروجين في الوضعين 1 و3. الصيغة الجزيئية للإيميدازول هي $C_3H_4N_2$، ويُظهر سلوكًا أمفوتيريًا، أي أنه قادر على التفاعل كحمض أو كقاعدة[1، 2].

لقد أثبتت الدراسات الحديثة حول مشتقات الإيميدازول المحضّرة صناعيًا أنها تمتلك مجموعة واسعة من الفعالية البيولوجية، تشمل ما يلي:

- مضاد للديدان(Anthelmintic)
- مضاد للسرطان(Anticancer)
- مضاد للفطريات(Antifungal)
- مضاد للالتهابات(Anti-inflammatory)
- مضاد للبكتيريا(Antibacterial)
- مضاد لمرض السكري(Antidiabetic)
- مضاد للسل(Antitubercular)
- مضاد للاكتئاب(Antidepressant)

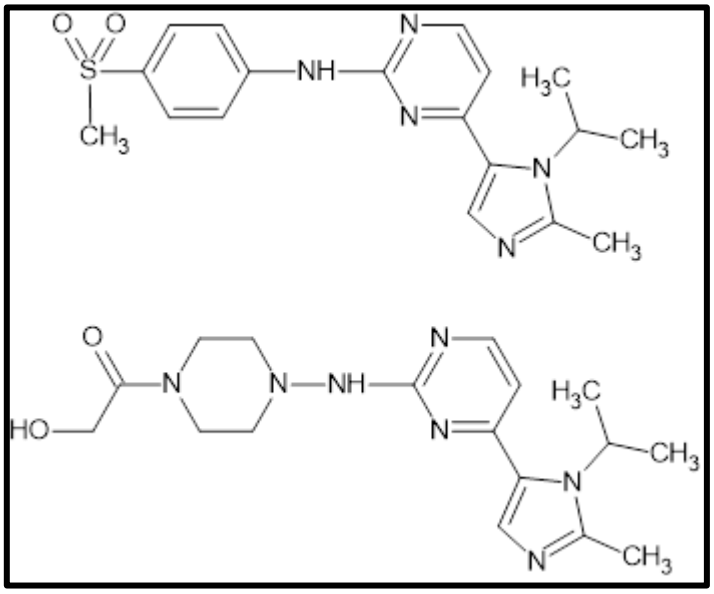
II .1. 1 . الفعالية المضادة للديدان:

إيميدازول أقل حساسية تجاه الطفيليات التي تعيش خارج الأمعاء، وخاصة تلك الموجودة داخل الأوعية الدموية والجهاز الهضمي، مقارنةً بالطفيليات المعوية. كما يتميز بفعالية أعلى ضد المراحل المائية مقارنة بالمراحل المحوطة أو اليرقية في بيئات مماثلة. بالإضافة إلى ذلك، عند استخدامه بجرعات منخفضة، تكون فعاليته ضد الطفيليات الجسدية أقل، مما يقلل من خطر التسمم. لتحقيق تأثير فعال ضد الديدان الشريطية، تتطلب الجرعات المستخدمة في مكافحتها كميات أقل مقارنة بالمركبات الأخرى، نظراً لقدرة إيميدازول على استهداف الديدان البالغة والسيطرة عليها بفعالية. ومع ذلك، فإن الجرعات اللازمة للقضاء على الديدان

الأسطوانية والديدان الخطية قد تكون أعلى، حيث يعتمد تأثير الدواء على نوع الطفيل والبيئة التي يتواجد فيها. وجد أن عضو الفئة 2-(الكيل بنزيميدازول) يزيل أنواعاً مختلفة من الديدان الخيطية والديدان المثقوبة من عوائل مختلفة [3].

II .1.2 . الفعالية المضادة للسرطان:

في السنوات الأخيرة، تم إجراء دراسات مكثفة حول مجموعة إيميدازول كمركبات حصرية ذات أهمية كمضادات للسرطان أو الأورام. تعتمد هذه المجموعة على هيكل الهيتيروسيكل الأساسي الذي يتم استبداله بطرق متنوعة. تُعرف هذه المركبات بأنها مثبطات لإنزيمات الكيناز المعتمدة على السيكلين (CDK)، وهي إنزيمات تلعب دورًا حيويًا في تنظيم دورة الخلية والتحكم في عملية النسخ، مما يجعلها أهدافًا واعدة لعلاج السرطان. نظرًا لأهمية هذه الإنزيمات في التحكم في دورة الخلية والتعبير الجيني، فقد تزايد الإهتمام بتطوير مشتقات جديدة من الإيميدازول كعوامل علاجية محتملة [4]. على سبيل المثال، تم تطوير مركب AZD5438، الذي يُعرف بقدرته على تثبيط إنزيمات CDK، كعامل قوي لمكافحة السرطان. وقد تم التحقق من خصائص مثبطات CDK المستندة إلى إيميدازول، مما أدى إلى تطوير مشتقات أكثر فعالية، خاصة ضمن الفئة (II)، والتي أثبتت فعاليتها في العلاج سواءً بمفردها أو بالاقتران مع طرق علاجية أخرى مثل الجرعات الوريدية [5](المخطط II . 1).



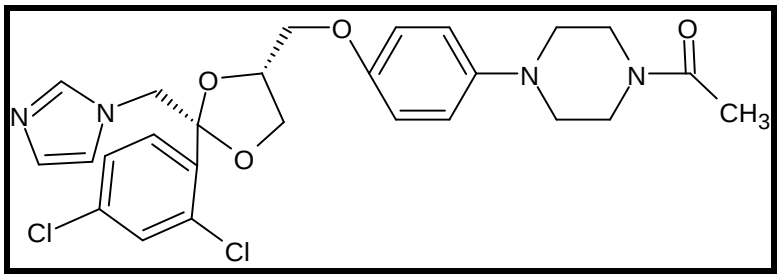
المخطط II. 1: مثبطات CDK.

II .1. 3 . الفعالية المضادة للفطريات :

في الفترة الأخيرة، ازداد الإهتمام بالبحث وتطوير مضادات الفطريات، خاصةً مع التحديات التي يواجهها العلاج الحالي بسبب سميته العالية وتأثيراته الجانبية المزعجة، بالإضافة إلى مقاومة الفطريات للأدوية. لهذا السبب، تم اللجوء إلى استخدام عقاقير أزولية مثل ميكونازول وكيتوكونازول، لكنها لم تكن مثالية بسبب سميتها. فيما بعد، تم تطوير أزولات جديدة مثل إيميدازول، الذي

يتميز بفعاليته الواسعة ضد الخمائر، الفطريات الجلدية، والبكتيريا موجبة الجرام، مما يجعله خيارًا علاجيًا مناسبًا للحالات الفطرية.

يعمل الإيميدازول من خلال تثبيط إنتاج الإرجوستيرول، وهو عنصر أساسي في تكوين غشاء الخلية الفطرية، مما يؤدي إلى اضطراب في بنيتها ووظيفتها. وبسبب تعدد استخداماته، تتوفر مستحضرات الإيميدازول بأشكال صيدلانية مختلفة، تشمل الكريمات والمحاليل والبخاخات، بالإضافة إلى الأقراص الفموية والحقن الوريدية. على سبيل المثال، يُستخدم الميكونازول لعلاج الفطريات السطحية، بينما يُلجأ إلى الأشكال الوريدية في حالات العدوى الفطرية الجهازية الخطيرة (المخطط II .2) [6].



المخطط II. 2: الكيتوكونازول.

II . 1. 4 . الفعالية المضادة للإلتهابات:

يُعدّ الإيميدازول اكتشافًا جديدًا وفعالًا في علاج الالتهابات، إذ إن البحث عن عوامل مضادة للالتهابات ليس أمرًا حديثًا، بل يمتد إلى العصور القديمة لعلاج الحمى والإحمرار والألم المرتبط بالروماتيزم. تعتمد البنية الكيميائية للإيميدازول على أنظمة حلقية متغايرة، ما يجعله متوافقًا مع أنظمة بيولوجية متعددة. على سبيل المثال، تمت دراسة مشتقات الأحماض الكربوكسيلية والكومارين، وأسفرت هذه الأبحاث عن تطوير مركبات فعالة ذات تأثيرات قوية [7، 8].

وقد أظهرت الدراسات أن تحويل مجموعة الكربوكسيل إلى نظائر أخرى يؤدي إلى تنشيط المركب وتحسين تنظيم الالتهابات. ومن الأمثلة على ذلك مركب 1,2,3، 4-تتراهيدروبنزوإيميدازول، الذي يتميز بفعالية قوية. كما تمت دراسة مشتقات أخرى تحتوي على مجموعات كربوكسيلية أو أمينية، مما ساهم في تعزيز النشاط المضاد للالتهابات [9].

II. 1 .5 . الفعالية المضادة للسكري :

تم الإبلاغ عن عدة مركبات تحتوي على الإيميدازولين، والتي تساهم في تحفيز إفراز الأنسولين من جزر البنكرياس المعزولة. من أبرز هذه المركبات تلك التي تعمل على تحسين تحمل الجلوكوز في كل من الفئران والجرذان. وقد أطلق اسم "موقع

مستقبل الإيميدازولين المفترض" على الموقع الموجود في الخلايا البنكرياسية الأساسية، والمعروف أيضًا باسم موقع الإيميدازولين غير النمطي أو I3. يتميز الإيميدازولين في هذا الموقع بخصائص دوائية محددة تميزه عن مواقع I1 و I2، التي سبق تحديدها في أنسجة أخرى[10].

II . 1 . 6 . الفعالية المضادة للبكتيريا :

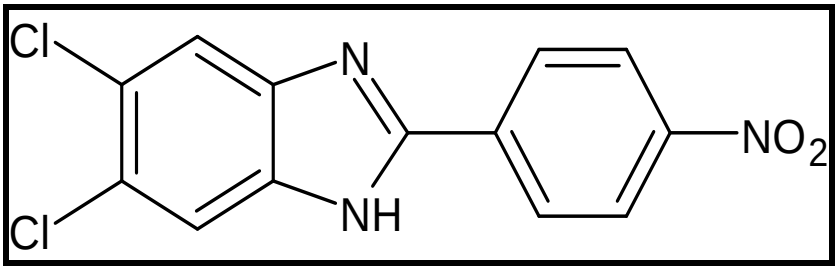
تتطور آليات مقاومة الكائنات الحية الدقيقة المسببة للأمراض بشكل مستمر ضد العوامل المضادة للميكروبات المستخدمة حاليًا. لذا، فإن اكتشاف مضادات بكتيرية جديدة وفعالة يعد من أفضل الطرق لمواجهة مقاومة البكتيريا وتطوير علاجات أكثر كفاءة. على سبيل المثال، تشمل هذه المضادات الميترونيدازول، والتينيدازول، والزوميدازول [11].

II . 1 . 7 . الفعالية المضادة للسل Anti-tubercular activity :

في عام 2012 قام دانيال سفين وفيرا كليميسوفا وفيليب بوريس (جامعة باردوبيتسه، جمهورية التشيك) بدراسة النشاط المضاد للبكتيريا لمشتقات 2-فينيليميدازول التي تم الحصول عليها من الأحماض الأمينية. مشتقات أنكسينج 2-فينيليميدازول هي مركبات تحتوي على مركبات نيترو ونشاط ضد مرض السل، ولكن هذا النشاط كان أقل من نشاط أيزونيازيد. الفعالية ضد M. avium و M. kansasii يفوق نشاط الأيزونيازيد. كان توفر مجموعة النيترو هو الخاصية الأساسية التي تؤثر على النشاط المضاد للبكتيريا للمركبات المدروسة [12] .

II . 1. 8 . الفعالية المضادة للاكتئاب :

قام فرزين حديزاده وآخرون بتصنيع نظائر موكلوبميد عن طريق استبدال حلقة فنيل موكلوبميد بإيميدازول المستبدل ودراستها للنشاط المضاد للاكتئاب باستخدام اختبار السباحة القسري. تم العثور على نظائرها 7a-c لتكون أكثر فعالية من موكلوبميد(المخطط II .3)[13].



المخطط II. 3: موكلوبميد مستبدل ايميدازول.

II. 2 . خلاصة:

تشير العديد من الدراسات إلى أن الإيميدازول ومشتقاته يحظون باهتمام كبير في مجال الكيمياء الدوائية، نظرًا لما يتميزون به من بنية بسيطة نسبيًا لكن ذات تعقيد كيميائي فريد يتيح لهم مرونة عالية في التخليق والتعديل البنيوي. وقد تم توظيف هذه النواة في تطوير عدد معتبر من المركبات النشطة بيولوجيًا.

وقد بيّنت الأبحاث أن للإيميدازول 1 دورًا حيويًا في مجموعة من العمليات البيولوجية، من أبرزها مشاركته التحفيزية في التفاعلات الأنزيمية، الأمر الذي يؤكد أهميته في الحفاظ على الوظائف الحيوية للكائنات الحية. إضافة إلى ذلك، كشفت الدراسات عن نشاطات دوائية متنوعة لمشتقاته، تشمل التأثيرات المضادة للبكتيريا، المضادة للالتهابات، مضادات السكري، الطفيليات، السل، الفطريات والأكسدة، فضلًا عن نشاطات ضد الأورام والملاريا والسرطان وحتى الاكتئاب.

ومن بين أبرز الأمثلة التي تم تسليط الضوء عليها في هذا السياق، يبرز مركب السيميتيدين، الذي يعتبر من أولى الأدوية المطورة اعتمادًا على نواة الإيميدازول، وقد مثّل نقطة انطلاق لأبحاث مكثفة أفضت إلى تطوير مشتقات عديدة مثل مركب N-acylhydrazone الميثيل-إيميدازول، مما يعكس الأهمية البالغة لهذه النواة في تصميم أدوية جديدة وفعالة.

المراجع :

[1] Kale, S., R. Pawar, and A. Kale, Imidazole, its derivatives & their importance: a review. International Journal of Current Advanced Research, 2016. 5(5): p. 906-911.

[2] Bhatnagar, A., P. Sharma, and N. Kumar, A review on "Imidazoles": Their chemistry and pharmacological potentials. Int J PharmTech Res, 2011. 3(1): p. 268-282.

[3] Wen, L.R., H.Y. Xie, and M. Li, A basic ionic liquid catalyzed reaction of benzothiazole, aldehydes, and 5, 5-dimethyl-1, 3-cyclohexanedione: Efficient synthesis of tetrahydrobenzo [b] pyrans. Journal of Heterocyclic Chemistry, 2009. 46(5): p. 954-959.

[4] Sharma, P.S., R. Sharma, and R. Tyagi, Inhibitors of cyclin dependent kinases: useful targets for cancer treatment. Current cancer drug targets, 2008. 8(1): p. 53-75.

[5] Finlay, M.R.V., et al., Imidazole piperazines: SAR and development of a potent class of cyclin-dependent kinase inhibitors with a novel binding mode. Bioorganic & medicinal chemistry letters, 2008. 18(15): p. 4442-4446.

[6] Fei, Z., et al., From dysfunction to bis-function: on the design and applications of functionalised ionic liquids. Chemistry–A European Journal, 2006. 12(8): p. 2122-2130.

[7] Verma, M., et al., Indolyl compounds as antiinflammatory agents. Archiv der Pharmazie, 1982. 315(4): p. 358-363.

[8] Kumar, A., et al., New Heterocyclic Derivatives of Amino Acids and Their Antiinflammatory Activity. ChemInform, 1988. 19(37): p. no-no.

[9] Hajipour, A. and F. Rafiee, Basic ionic liquids. A short review. Journal of the Iranian Chemical Society, 2009. 6: p.678-647 .

[10] Narasimhan, B., D. Sharma, and P. Kumar, Biological importance of imidazole nucleus in the new millennium. Medicinal Chemistry Research, 2011. 20: p. 1119-1140.

[11] He, L., et al., One-pot synthesis of Lewis acidic ionic liquids for Friedel-Crafts alkylation. Chinese Chemical Letters, 2006. 17(3): p. 321.

[12] Jiang, T., et al., Solvent-free synthesis of substituted ureas from CO 2 and amines with a functional ionic liquid as the catalyst. Green Chemistry, 2008. 10(4): p. 465-469.

[13] Yu, F-.l., et al., Synthesis of thermoregulated phase-separable triazolium ionic liquids catalysts and application for Stetter reaction. Tetrahedron, 2010. 66(47): p. 9145-9150.

الجزء العملي

الفصل الثالث

III. المواد وطرق الدراسة :

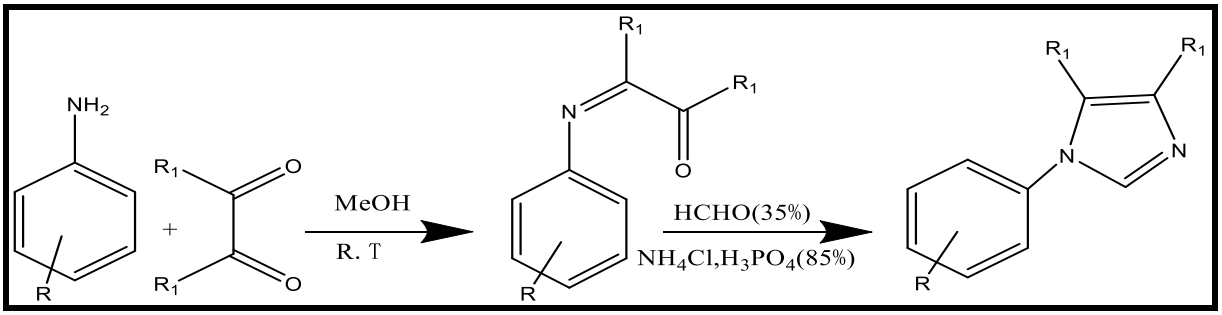
III .1. المواد ، الأدوات والأجهزة المستعملة :

الجدول III .1:المواد وطرق الدراسة لتحضير المركبات.

المواد المستعملة	الأدوات والأجهزة المستعملة
.glyoxal (40%). . p-Nitrophényl aniline(138.12g /mol). . p-Acetylphenylanilne (135.16g / mol). . ميثانول(CH_3OH) . .كلوريد الأمنيوم (NH_4Cl) . . الفورمالدهيد (HCHO) . . حمض الفوسفوريك (H_3PO_4) . . ماء ثلجي . . هيدروكسيد البوتاسيوم(40 %)KOH. . ثنائي ايثيل ايثير .	. دورق دائري بفتحة جانبية (500ml) . . مكثف . . بيشر . . دورق كروي(500 ml). . قمع الفصل . . ماصة . . ملعقة . . قمع ، حامل . . ورق ترشيح ، ورق pH . . مخبار مدرج ، حجر مغناطيسي . . ميزان حساس . . جهاز تسخين و رج . . جهاز المبخر الدوار . . جهاز الأشعة تحت الحمراء IR. . جهاز الأشعة الفوق بنفسجية UV -Visible. . جهاز درجة الانصهار. . جهاز الرنين النووي المغناطيسي RMN.

III .2. تحضير المركبات :

III .1.2. المعادلة العامة للتفاعل :



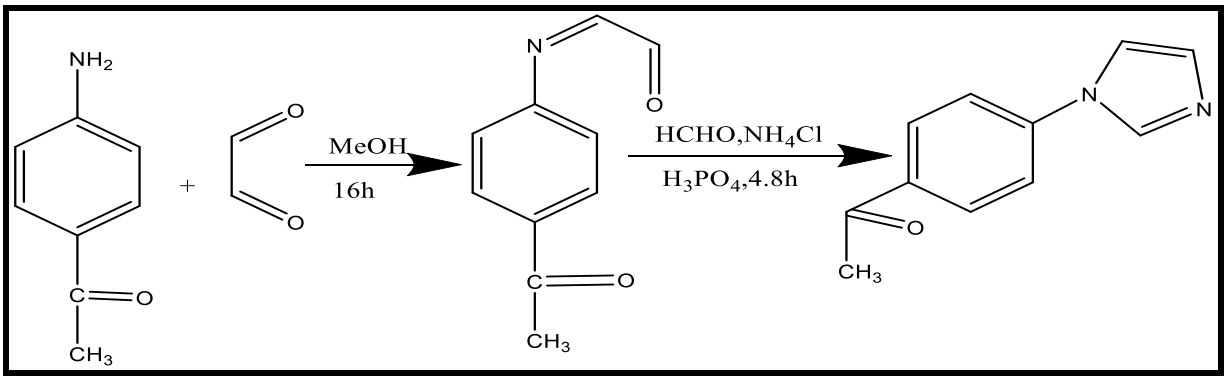
المخطط III . 1: المعادلة العامة للتفاعل .

III .2.2.تحضير مركب: 1H-imidazole (4-acetylphenyl) :

يتم تحضير المركب 1H-imidazole (4-acetylphenyl) عبر مرحلتين متتاليتين: مرحلة التحضير الكيميائي، تليها مرحلة الاستخلاص، حيث يُعزل المركب النهائي على شكل مادة صلبة.

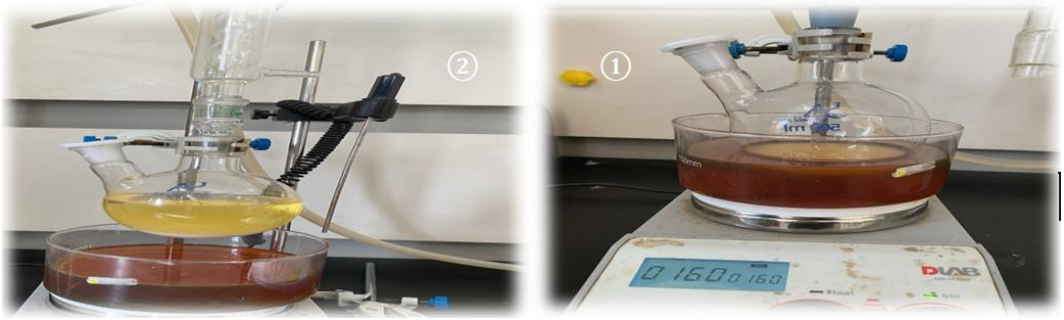
III .2. 1.2. مرحلة التحضير :

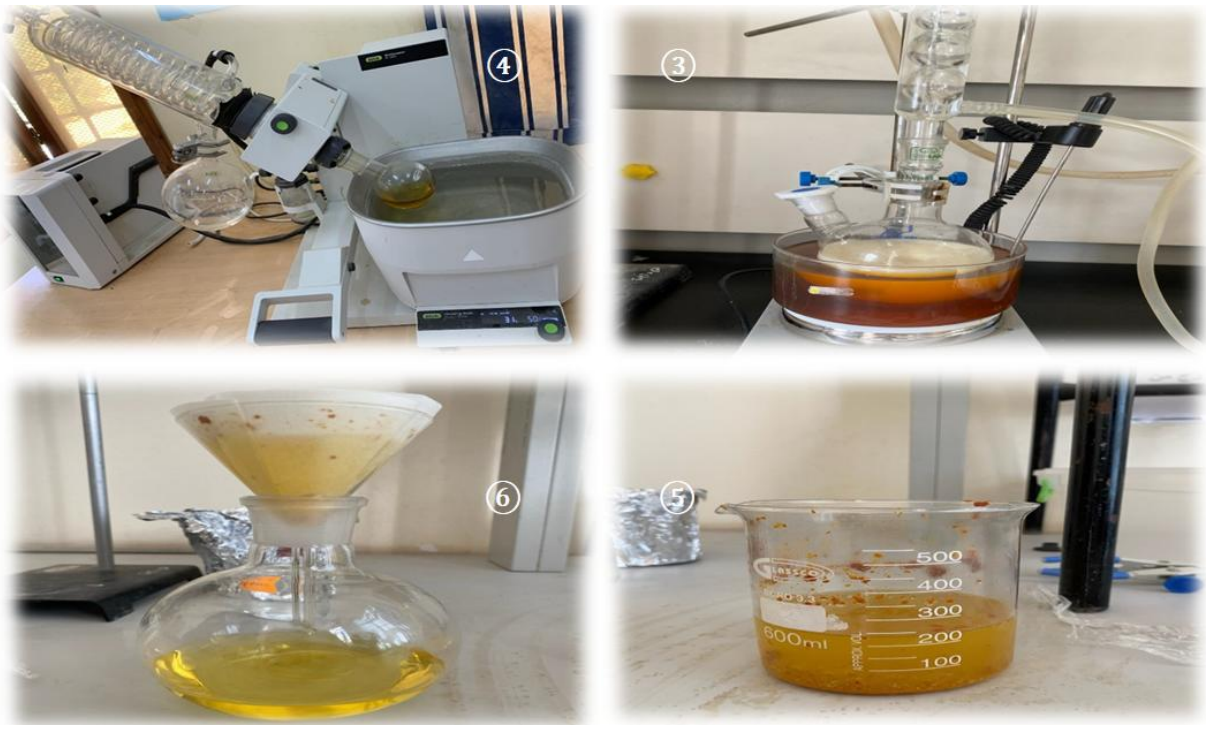
يتم تلخيص التفاعل بالمعادلة التالية : (المخطط III . 2).



المخطط III .2: معادلة تحضير المركب 1H-imidazole (4-Acetylphenyl) .

للحصول على المركب نقوم بعدة خطوات متتالية مع تغيير ظروف التفاعل (شكلIII . 1)





الشكل III. 1:①. مزج الجليكوسال و p-Acetylphenyl aniline،②. إضافة NH_4Cl و HCHO ،

③. إضافة H_3PO_4 ،④. نزع ⅔ من المذيب ،⑤. تعديل pH ،⑥. الترشيح .

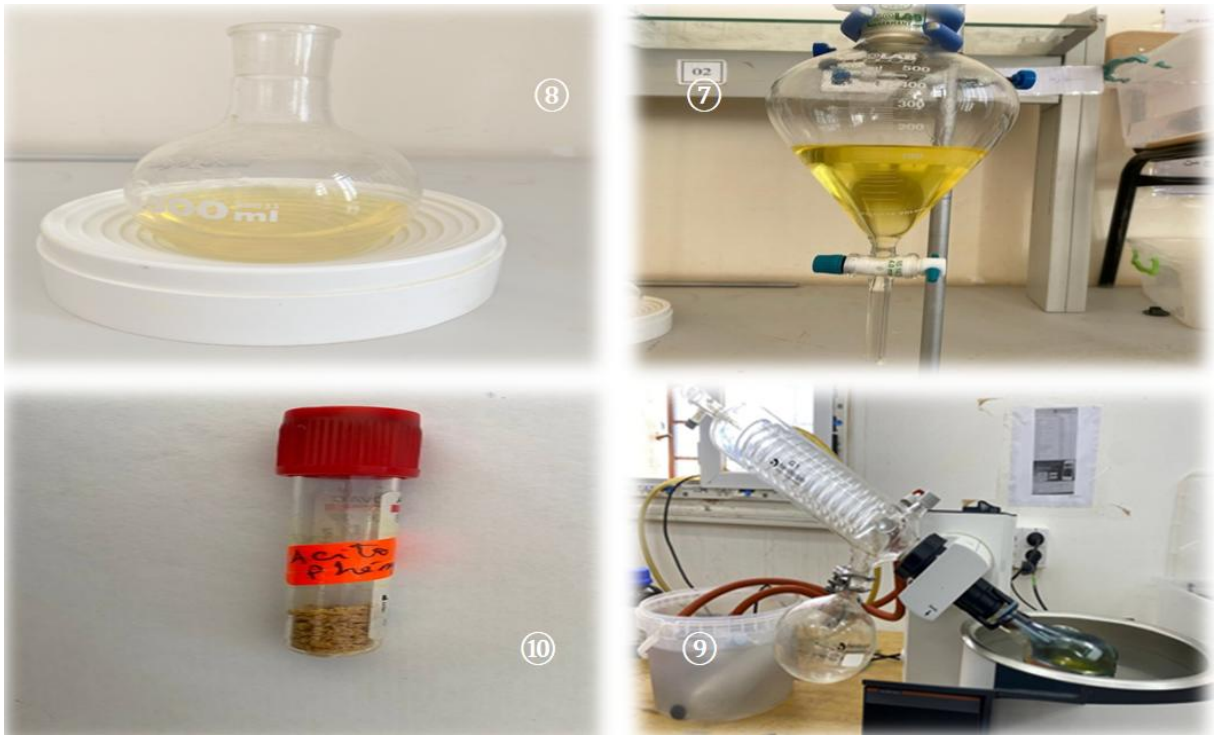
***خطوات التحضير:**

- نقوم بوزن 10 g من p-Acetylphenyl aniline 10.508 ml من الجليكوسال مع 50 ml ميثانول و نضع في دورق ثنائي الفتحة مع رج لمدة 16 ساعة فيصبح لونه أصفر.
- نضيف 7.92 g من NH_4Cl و 11.84 ml من HCHO و كذلك 296 ml من الميثانول مع الرج و التسخين لمدة ساعة باستعمال نظام التقطير المرتد .
- نضيف 10.36 ml من حمض الفوسفوريك قطرة قطرة لمدة 10 min ويبقى التفاعل لمدة 4 ساعات ليتم تحول اللون من اللون من اصفر الى بني غامق .
- نقوم بنزع ⅔ من الميثانول بواسطة جهاز المبخر الدوار حيث تضبط درجة الحرارة عند 60 C°.
- يُوضع المزيج في بيشر، ثم يُضاف إليه ماء مثلّج لتبريده. بعد ذلك، يتم ضبط قيمة الرقم الهيدروجيني (pH) إلى 9 باستخدام محلول هيدروكسيد البوتاسيوم (KOH).
- نقوم بترشيح الراسب المشكل بعد تعديل الـ pH لنتحصل على طور مائي حيث تكون المادة فيه مذابة .

III.2.2.2. مرحلة الاستخلاص :

. تعريف الاستخلاص سائل- سائل : هي طريقة من طرق الفصل الكيميائي، يتم خلالها فصل مادة مذابة في طور مائي بواسطة مذيب عضوي، حيث تكون ذوبانية المادة في الطور العضوي أكبر من ذوبانيتها في الطور المائي .

في هذه المرحلة، تم فصل المادة الذائبة في الطور المائي باستخدام طور عضوي مناسب، وذلك بهدف تسهيل عملية التبخير وتسريعها. بعد فصل الطور العضوي، خضع للتبخير للحصول على المادة المستخلصة بشكل نهائي (شكلIII . 2).



الشكل III. 2:⑦. الاستخلاص ،**⑧.** طور عضوي بعد الاستخلاص ،**⑨.** تبخير الايثير ايثر ، **⑩.** المادة الناتجة .

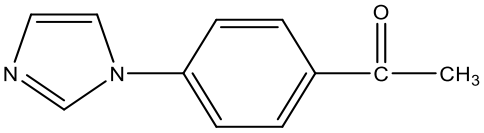
*خطوات الاستخلاص :

- يُوضع الطور المائي في قمع فصل، ثم يُضاف إليه ثنائي إيثيل الإيثر، ويتم إغلاق القمع جيدًا. يُرج القمع بلطف مع فتح الصنبور بشكل دوري لتفريغ الضغط الناتج عن الغازات. بعد ذلك، يُوضع القمع على الحامل حتى يتم الفصل الكامل بين الطورين: الطور المائي (السفلي) والطور العضوي (العلوي). تُكرر عملية الاستخلاص مرتين إلى ثلاث مرات لضمان انتقال أكبر كمية ممكنة من المادة الفعالة إلى الطور العضوي.
- نقوم بتجميع الطور العضوي عند كل عملية فصل فنلاحظ أن الايثيل ايثر تحول لونه من الأبيض إلى الأصفر .

- نعمل على تبخير ثنائي ايثيل ايثر بجهاز المبخر الدوار ليتم ترسب المادة في الدورق .
- نقوم بجمع المادة من الدورق باستعمال الملعقة ليتم التحصل على مادة صلبة ذات لون اصفر .

III.2.2.3.المركب الناتج : (4-Acetylphenyl) 1H-imidazole :

الجدول III .2: خصائص المركب الناتج (4-Acetylphenyl) 1H-imidazole.

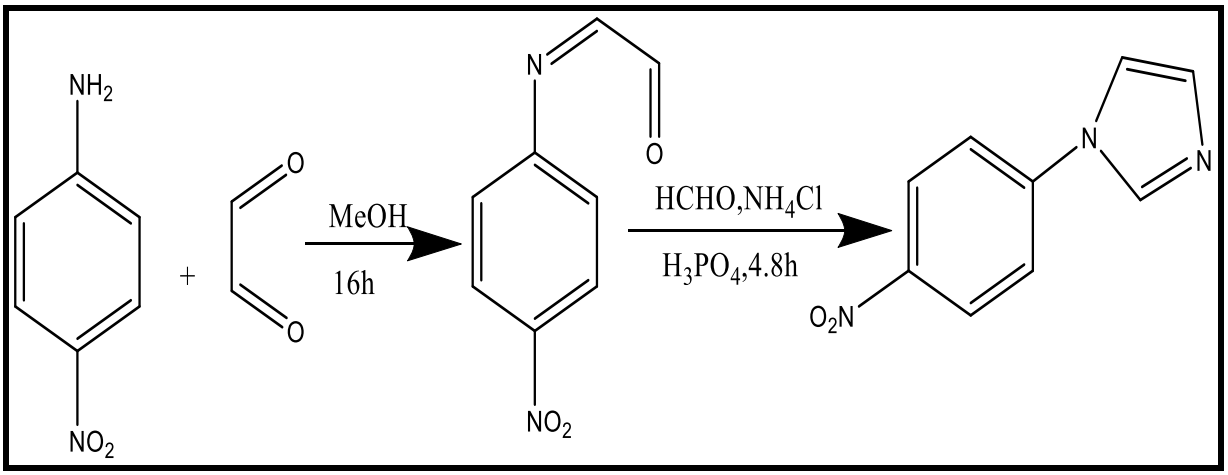
الصيغة الكيميائية	الكتلة المولية	المردود	الحالة الفيزيائية	درجة الانصهار	λ_{max}
	186.21 g/mol	10%	صلب أصفر	114 -113C°	337nm

III. 2. 3. تحضير مركب: (4-Nitrophenyl) 1H-imidazole:

يمر تحضير مركب (4-Nitrophenyl) 1H-imidazole بمرحلتين : مرحلة التحضير والاستخلاص ، للحصول على مادة صلبة .

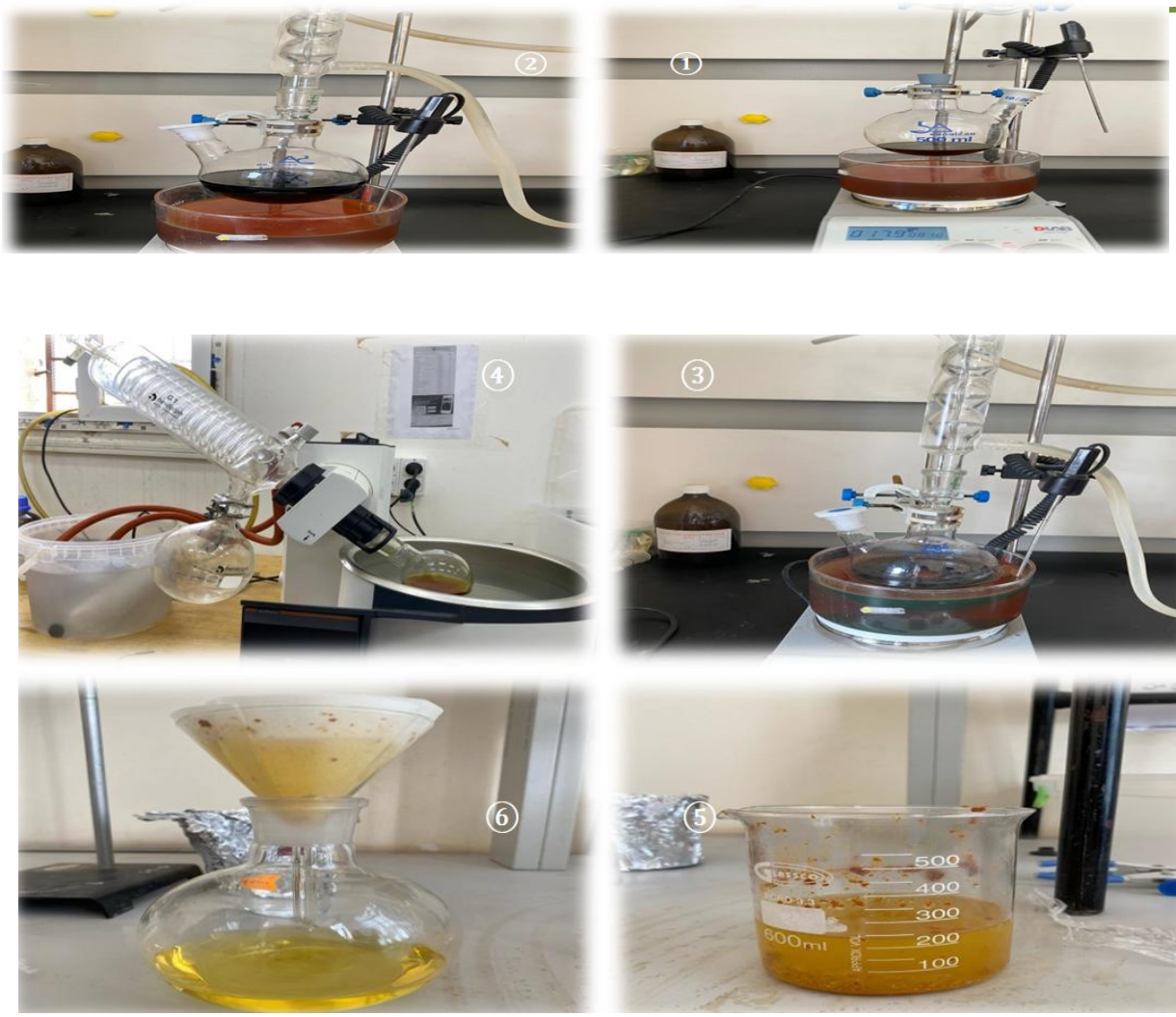
III.2.3.1. مرحلة التحضير :

نعبر عن التفاعل الحادث في المعادلة التالية (المخطط III . 4):



المخطط III . 4 : معادلة تحضير المركب (4-Nitrophenyl) 1H-imidazole.

لتحضير المركب ، يتم تنفيذ سلسلة من الخطوات المتتالية مع التغيير في ظروف التفاعل (شكلIII . 3).



الشكل III . 3: ① خليط الغليكوسال و p-Nitrophenyl aniline، ②.إضافة NH_4Cl و HCHO، ③.إضافة H_3PO_4 ، ④. تبخير الميثانول ، ⑤. تعديل pH ، ⑥. الترشيح .

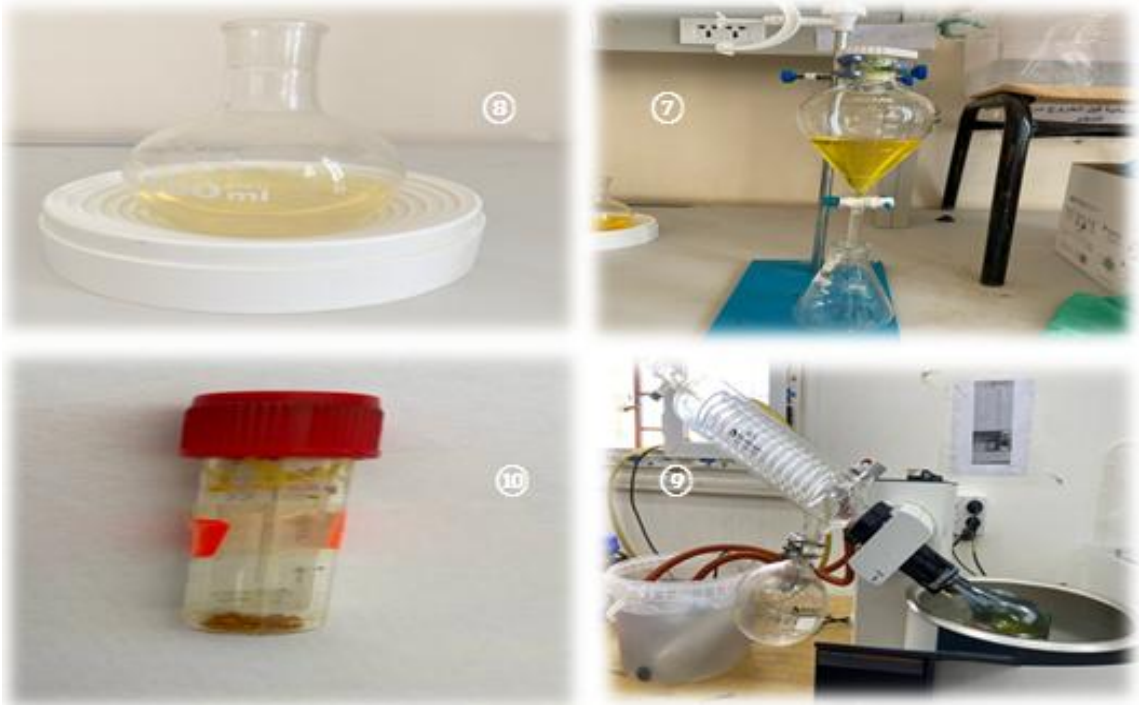
***خطوات التحضير:**

- نزن 5 g من p-Nitrophenyl aniline، 4.1 ml من الغليكوسال و 50 ml من الميثانول ونضعهم في دورق ثنائي الفتحة مع الرج لمدة 16ساعة فنجد أن المزيج تحول لونه للأصفر.
- نضيف 3.85 g من NH_4Cl و 5.76 ml من HCHO و كذلك 144ml من الميثانول مع الرج والتسخين لمدة 16ساعة واحدة باستعمال نظام التقطير المرتد .
- نقوم بإضافة 5.04 ml من H_3PO_4 ، قطرة قطرة لمدة 10 min ويبقى التفاعل لمدة ما بين 4 - 8 ساعات ليتم تحول اللون أصفر إلى بني غامق .

- نقوم بنزع ⅔ من الميثانول بواسطة جهاز المبخر الدوار حيث تضبط درجة الحرارة عند 60C° .
- نضع المتبقي في بيشر ونضيف له ماء ثلجي ومحلول KOH حتى pH= 9 .
- نقوم بالترشيح لفصل الراسب بعد تعديل الـ pH ونحتفظ بالطور المائي لنستخلص المادة بواسطة الطور العضوي .

III.2.3.2. مرحلة الاستخلاص :

الهدف من هذه المرحلة و هو الحصول على المركب الناتج في حالة صلبة (شكلIII . 4).



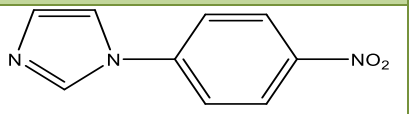
الشكل III .4:⑦. الاستخلاص ، **⑧.** الطور العضوي ، **⑨.** تبخير المذيب ، **⑩.** المركب الناتج .

*خطوات الاستخلاص :

- نضع الطور المائي في قمع الفصل ونضيف له ثنائي ايثيل ايثر ونغلق القمع ، نقوم بالرج و فتح الصنبور لخروج الغازات ، ثم نضعها في الحامل ليتشكل طورين مائي و عضوي . نقوم بتكرار العملية مرتين أو ثلاثة لضمان انتقال أكبر قدر ممكن من المادة .
- نقوم بتجميع الطور العضوي عند كل عملية فصل فنلاحظ أن الايثيل ايثر تحول لونه من الأبيض إلى الأصفر .
- نعمل على تبخير ثنائي ايثيل ايثر بجهاز المبخر الدوار ليتم ترسب المادة في الدورق .
- نقوم بجمع المادة من الدورق باستعمال الملعقة ليتم التحصل على مادة صلبة ذات لون اجوري . بعد التجفيف الكامل، خضع المركب لقياس درجة الانصهار (Mp) لتقييم نقاوته، وقد أظهر درجة انصهار ضيقة النطاق، مما يشير إلى نقاوة جيدة

III.3.2.2.المركب الناتج :(4-Nitrophenyl) 1H-imidazole :

الجدول III.3:خصائص المركب الناتج (4-Nitrophenyl) 1H-imidazole.

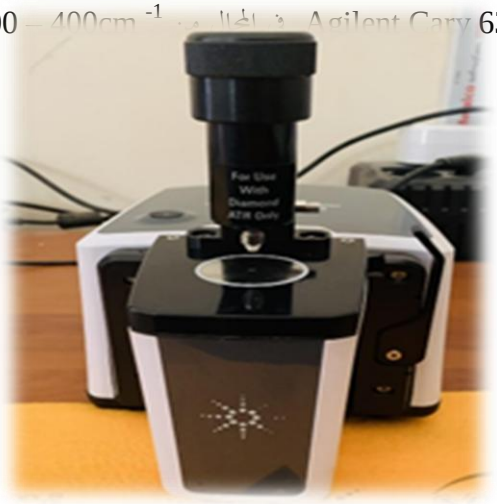
الصيغة الكيميائية	الكتلة المولية	المردود	الحالة الفيزيائية	درجة الانصهار	λ_{max}
	189.18 g/mol	%5.3	صلب آجوري	97-98C°	335nm

III.4.2. التشخيص:

III.1.4.2 طيف الأشعة تحت الحمراء IR :

بعد تحضير 4-Acetylphenyl 1H-imidazole و 4-Nitrophenyl 1H-imidazole ، يتم استعمال الأشعة تحت الحمراء من أجل تحديد الوظائف الأساسية للمركبات (شكل III .5):

تمت عملية التحليل بجهاز Agilent Cary 630 FTIR في المجال من $400cm^{-1}$ – 4000 .



الشكلIII.5:جهاز الأشعة تحت الحمراء.

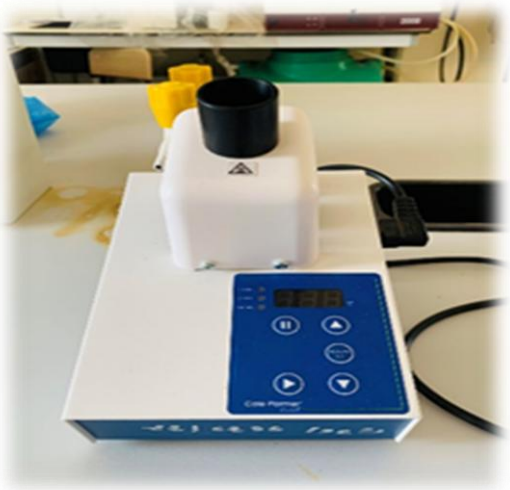
III . 2. 4. 2 . جهاز الأشعة فوق البنفسجية UV-Visible:

يستخدم لقياس امتصاص المواد للأشعة فوق البنفسجية وتحديد تركيز المواد الملونة والماصة في هذا النطاق ، مما يساعد في تحديد λ_{max}، A_{max} (شكلIII .6):

الشكل III. 6:جهاز الأشعة فوق البنفسجية .

III .2. 4 . 3 . جهاز نقطة الانصهار:

يتم تحديد نقطة الانصهار (M_P) غير المصححة باستخدام جهاز مخصص لقياس نقطة الانصهار (شكل III .7):



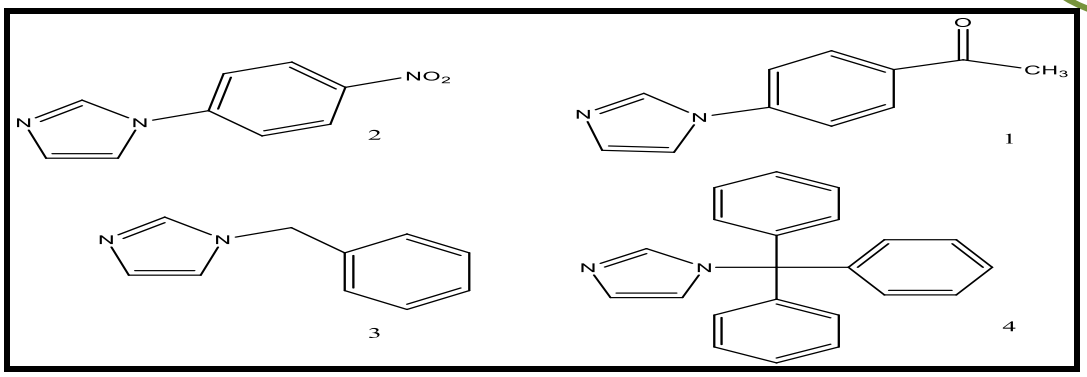
الشكل III .7:جهاز نقطة الانصهار .

III.4.2. 4. جهاز الرنين المغناطيسي RMN:

جهاز مطيافية الرنين المغناطيسي (RMN) يستخدم لاكتشاف تركيب المواد عن طريق دراسة استجابة النوى الذرية لمجال مغناطيسي وموجات راديوية. من خلال تحليل الترددات الناتجة عن هذه التفاعلات يمكن تحديد البنية الكيميائية للمركبات وترتيب الذرات في الجزيئات .

III. 3 . تقييم الفعالية البيولوجية :

بهدف تقييم الفعالية البيولوجية لمشتقات الإيميدازول المحضرة (1،2) و التجارية (3،4) (المخطط III. 4) قمنا بإجراء تحاليل : مضادات انحلال الدم ، مضاد انحلال البروتين وتقييم السمية الخلوية .



المخطط III.4: مشتقات الإيميدازول المدروسة.

III. 3 . 1. النشاط المضاد لانحلال الدم:

تم إجراء اختبار باستخدام صفيحة من نوع 96 بئراً لتقييم النشاط المضاد لانحلال الدم للمركبات القائمة على الايميدازول(1، 2، 3، و4)، وذلك باستخدام كريات الدم الحمراء البشرية. تم جمع الدم الكامل في أنابيب تحتوي على EDTA تم طرده مركزيًا بسرعة 2000 دورة في الدقيقة لمدة 10 دقائق لفصل كريات الدم الحمراء، والتي تم غسلها و إعادة تعليقها في محلول PBS للحصول على معلق كريات دم حمراء بنسبة 10%.

III. 3 . 1.1. المواد و الأجهزة المستعملة :

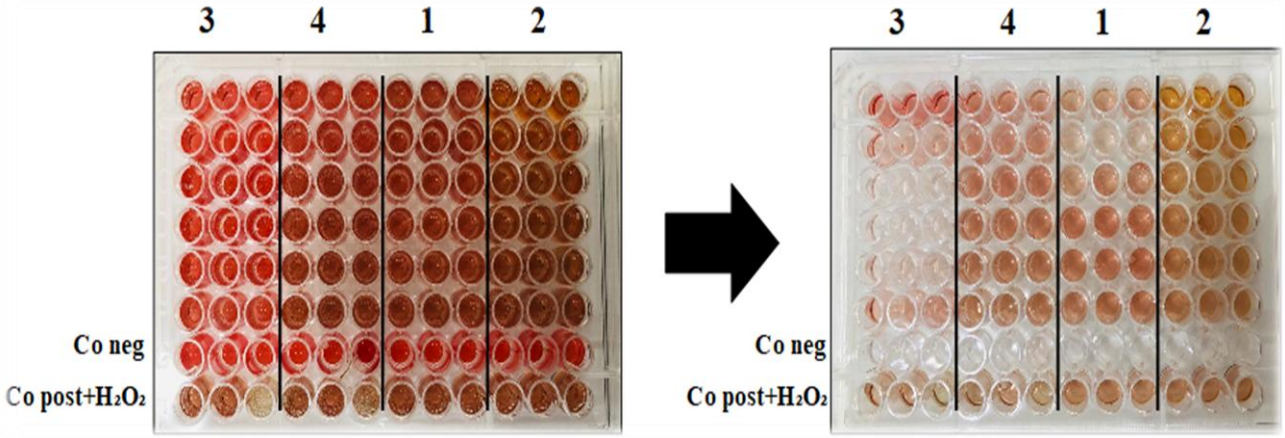
الجدول III . 4: المواد و طرق الدراسة لاختبار انحلال الدم .

المواد	الأدوات و الأجهزة المستعملة
. الإيميدازولات (1،2،3،4) . . كريات الدم الحمراء البشرية . . EDTA . . محلول PBS (Phosphate Buffered Saline) . . التوكوفيرول . . بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 . . محلول السكروز .	. صفيحة (96 بئرا) . . أنابيب اختبار . . جهاز الطرد المركزي . . جهاز UV-Visible .

III. 3 . 1.2. طريقة العمل :

- تم تحضير كل مركب في محلول PBS بتركيزات مختلفة (40، 20، 10، 5، 2.5، و1.25 ملغ/مل).

- نضيف 20 ميكرولتر من معلق كريات الدم الحمراء في كل بئر من الصحيفة ، يليها 40 ميكرولتر من المستخلص المراد اختباره بتركيز معين.
- يتم استخدام التوكوفيرول كمجموعة تحكم إيجابية تحت نفس الشروط .
- بهدف تحفيز انحلال الدم التأكسدي، تمت إضافة 40 ميكرولتر من بيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2) الى كل بئر.
- يتم حضن الصفيحة عند درجة حرارة 37 درجة مئوية لمدة 3 ساعات، ثم نضيف 80 ميكرولتر من PBS و30 ميكرولتر من محلول سكروز بنسبة 20% لوقف التفاعل وتثبيت الخلايا.
- يتم إجراء جميع التجارب ثلاث مرات لضمان التكرار و الموثوقية . (الشكل III. 8) .



الشكل III . 8: الإجراء التجريبي لتقييم النشاط المضاد لانحلال الدم .

- لتقييم انحلال الدم بقياس الامتصاصية عند 540 نانومتر باستخدام قارئ صفيحة ميكروية، تم حساب نسبة تثبيط انحلال الدم باستخدام المعادلة التالية:

التثبيط % = (امتصاصية التحكم – امتصاصية العينة) ÷ امتصاصية التحكم × 100

III. 3 . 2. تثبيط تحلل البروتين الناتج عن الحرارة :

تم تقييم النشاط المضاد لتحلل البروتين لأربعة مركبات مشتقة من الإيميدازول (1، 2، 3 و4) باستخدام اختبار تحلل ألبومين مصل الأبقار (BSA) ، أُجريَت التجربة في أنابيب اختبار بحجم تفاعل نهائي لا يتجاوز 3.0 مل. تم تحضير محلول BSA بنسبة 0.4% (وزن/حجم) حديثاً باستخدام محلول Tris Buffered Saline (TBS)، وتم تعديل درجة الحموضة إلى 6.4 باستخدام حمض الخليك الجليدي عند الحاجة

III. 3 . 1.2. المواد و الأجهزة المستعملة :

الجدول III . 5: المواد و طرق الدراسة لاختبار تحلل البروتين .

المواد	الادوات و الاجهزة المستعملة
. الإيميدازولات (1،2،3،4) . . BSA . . محلول TBS . . حمض الخليك الجليدي . . ماء مقطر . . أسبيرين .	. أنابيب اختبار . . جهاز UV-Visible .

III.3. 2.2. طريقة العمل :

- تم إذابة كل مستخلص في الماء المقطر واختباره عند ستة تراكيز مختلفة: 40، 20، 10، 5، 2.5، و1.25 ملغ/مل.
- يتم نقل 1 مل من محلول BSA إلى أنبوب الاختبار، ثم أضيف إليه حجم معين من محلول المستخلص للوصول إلى التركيز المطلوب، وحجم كلي 2.5 مل باستخدام الماء المقطر.
- تكوّنت ضوابط سلبية من BSA والماء المقطر بدون أي مستخلص، في حين تم تحضير الضوابط الإيجابية عن طريق استبدال المستخلص بالأسبرين بنفس التراكيز كمقياس مرجعي معياري.
- تم حضن جميع الأنابيب عند 37 درجة مئوية لمدة 15 دقيقة، تم تعريضها لتحلل حراري عند 55 درجة مئوية لمدة 10 دقائق باستخدام حمام مائي، ومن تم تبريد العينات في درجة حرارة الغرفة لمدة 20 دقيقة.
- تم قياس العكارة، والتي تعكس درجة تحلل البروتين عن طريق قياس الامتصاصية عند 660 نانومتر باستخدام مطياف الأشعة فوق البنفسجية والمرئية. وكلما كانت قيمة الامتصاصية أقل، دلّ ذلك على فعالية أعلى للمركب في تثبيط التحلل البروتيني الناتج عن الحرارة، مما يشير إلى التأثير الوقائي ضد تجمع البروتين. (الشكل III.9).

الشكل III . 9: الإجراء التجريبي لاختبار تثبيط البروتين .

- يتم حساب نسبة التثبيط لتحلل البروتين باستخدام المعادلة التالية:

التثبيط% = (امتصاصية التحكم – امتصاصية العينة) ÷ امتصاصية التحكم × 100

- حيث:
  - **امتصاصية التحكم** = العينة السلبية (بدون إيميدازول) .
  - **امتصاصية العينة** = قيمة الامتصاصية من العينات المعالجة بالإيميدازول .

III.3. 3. تقييم السمية الخلوية باستخدام *Artemia salina*:

تم تقييم السمية الخلوية لأربعة مركبات مشتقة من الإيميدازول (1، 2، 3 و4) باستخدام اختبار السمية لـ *Artemia salina* في صفيحة ميكروية تحتوي على 96 بئراً. تم الحصول على يرقات *Artemia salina* من خلال فقس البيوض في ماء بحري صناعي تحت إضاءة مستمرة وتهوية بدرجة حرارة الغرفة لمدة تتراوح بين 24 إلى 48 ساعة.

III. 3 . 1.3. المواد و الأجهزة المستعملة :

الجدول III . 6: المواد و طرق الدراسة لاختبار تحلل السمية الخلوية .

المواد	الأدوات و الأجهزة المستعملة
. الإيميدازولات (1،2،3،4) . . يرقات *Artemia salina*. . ماء بحري صناعي. . ميثانول . . ثنائي كرومات البوتاسيوم $K_2Cr_5O_7$.	. صفيحة ميكروية (96 بئراً). . المجهر التشريحي.

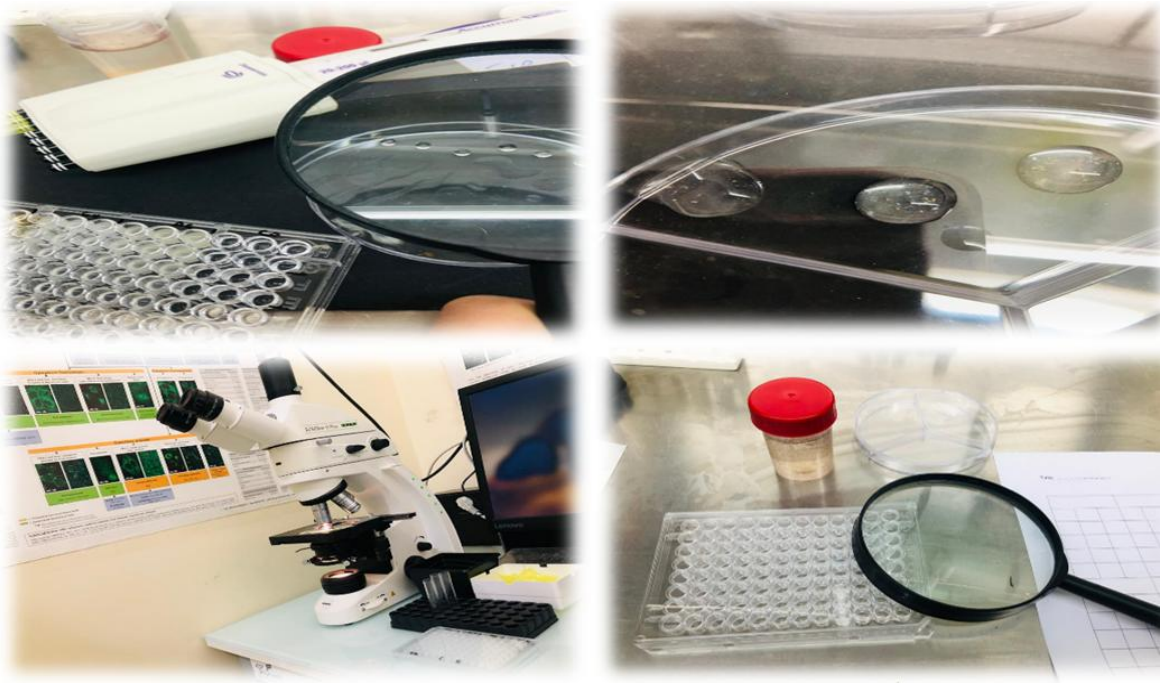
III. 3 . 3. 2. طريقة العمل :

- تم تحضير كل مركب عن طريق إذابة 4 ملغ من المركب في 1 مل من محلول ميثانول/ماء البحر (يحتوي على 50 ميكرولتر من الميثانول و950 ميكرولتر من ماء البحر)، مما أدى إلى تركيز نهائي للميثانول يبلغ 0.05 % ، وهو تركيز غير سام لليرقات .

- لإجراء التجربة ، تم ملء كل بئر من صفيحة الـ 96 بئراً بـ 100 ميكرولتر من ماء البحر يحتوي على حوالي 20 يرقة مفقسة تليها إضافة 80 ميكرولتر من ماء البحر و 20 ميكرولتر من محلول المركب المراد اختباره ، للوصول إلى ستة تراكيز نهائية مختلفة: 40، 20، 10، 5، و2.5 ملغ/مل.
- تم احتضان الألواح تحت إضاءة مستمرة بدرجة حرارة الغرفة لمدة 24 ساعة. بعد فترة الحضانة، تم حساب عدد اليرقات الحية باستخدام المجهر التشريحي لتحديد السمية الخلوية لكل مركب [1]. تم استخدام مجموعة ضابطة قياسية تحتوي على ثنائي كرومات البوتاسيوم كمقياس مرجعي للاستجابة السامة.
- تم حساب نسبة البقاء على قيد الحياة لكل تركيز باستخدام المعادلة التالية:

نسبة البقاء = (عدد اليرقات الحية ÷ العدد الإجمالي لليرقات) × 100

- تم اختبار كل عينة ثلاث مرات (في ثلاث نسخ) ، وتم تضمين مجموعة ضابطة إيجابية عولجت بثنائي كرومات البوتاسيوم للتحقق من حساسية الاختبار. سمحت هذه الطريقة بتقييم مقارن للسمية الخلوية اعتماداً على معدلات بقاء اليرقات، حيث يشير انخفاض معدل البقاء إلى ارتفاع السمية. (الشكلIII . 10) .



الشكل III . 10: الإجراء التجريبي لاختبار السمية باستخدام Artemia salina.

III. 4. نمذجة المركبات:

1.4.III. نمذجة المركبات باستخدام برنامج Docking:

نمذجة مشتقات الإيميدازول باستخدام تقنيات الحوسبة مثل الـ Docking تُعد خطوة مهمة في أبحاث اكتشاف الأدوية، خاصةً لما للإيميدازول من أهمية بيولوجية كبيرة، حيث يُظهر نشاطات مضادة للبكتيريا، السمية ، انحلال الدم و غيرها. الهدف منها تحديد قوة الربط بالبروتين (إنزيم COX-2) ، ثم اختيار مرشحين محتملين لتطويرهم كأدوية .

وعلى هذا الأساس قمنا بأخذ 4 مشتقات للإيميدازول (1، 2، 3 و4) (الشكلIII .11) ، لتحديد قوة الربط مع إنزيم (COX-2) واختيار افضل مشتق بناء على الاستقرار والتفاعل.

1.1.4.III. المواد والبرامج :

الجدول III .7: المواد والبرامج المستخدمة في برنامج Docking.

العنصر	المعطيات
المركبات	1، 2، 3 و4
الإنزيم	cyclooxygenase-2
برنامج المحاكاة	AutoDockTools (الإصدار 1.5.7)
بنك بيانات البروتين	قاعدة بيانات البروتين PXX
أدوات تحسين البنية	Open Babel
برنامج التحليل	Discovery Studio 2021

III.1.4.2. طريقة العمل :

تم تنفيذ دراسات الارتباط الجزيئي لتقييم ألفة الارتباط لمشتقات الإيميدازول الأربعة (1، 2، 3 و4) مع إنزيم cyclooxygenase-2(COX-2 ; PDB ID: 1PXX) [2] ؛ والذي يُعد أحد الإنزيمات المحورية في الاستجابة الالتهابية. أُجريت عمليات الالتحام باستخدام برنامج AutoDockTools (الإصدار 1.5.7) [3]. تم الحصول على البنية البلورية لإنزيم COX-2 من بنك البيانات البروتيني [4] ، وتمت تهيئتها بإزالة جزيئات الماء والروابط المتبلورة معها. تم رسم هياكل المركبات وتحسين طاقتها ثم تحويلها إلى صيغة PDB باستخدام برنامج Open Babel [5, 6]. وخضع البروتين لعملية التحضير في برنامج ADT من خلال إضافة ذرات الهيدروجين القطبية وشحنات كولمان [7، 8]. تم تحديد الروابط الدورانية لكل ربيطة، كما تم إنشاء صندوق شبكي بأبعاد 50 × 50× 50 Å حول الموقع الفعّال لـ COX-2 ، حيث تم تحديد مركز الشبكة عند الإحداثيات:X = 22.456 ، Y = 24.763، Z = 47.312. نُفذت عمليات الارتباط الجزيئي باستخدام خوارزمية لاماركية الجينية مع إجراء 20 تشغيلًا مستقلاً لكل ربيطة، بينما تم الإبقاء على باقي المعاملات عند قيمها الافتراضية. تم تحليل التكوينات الناتجة من الالتحام وتصويرها باستخدام برنامج Discovery Studio 2021 [9] .

III.2.4.2. نمذجة المركبات باستخدام برنامج Gaussian:

برنامج Gaussian أداة قوية لنمذجة الجزيئات، تساعد في فهم خصائصها والتنبؤ بسلوكها. يتيح تصميم مركبات جديدة بخصائص محددة، ويقلل الحاجة للتجارب المكلفة. يستخدم في الكيمياء، علم المواد ، والصيدلة لتطوير منتجات جديدة.

قمنا بأخذ 4 من مشتقات الإيميدازول (1,2,3,4)(المخطط III . 4) بهدف حساب الخصائص الإلكترونية والذرية للجزيئات.

III. 4. 2. 1 المواد والبرامج المستخدمة:

الجدول III .8: المواد والبرامج المستخدمة في النمذجة ببرنامج Gaussian .

العنصر	المعطيات
المركبات	1,2,3,4
مرجع كيميائي	رباعي سيانوايثيلين (TCE)
مجموعة أساس	6 -31 ++ g dp
دالة تبادل	B3LYP
برنامج حساب	Gaussian 09
برنامج تصور وتحليل	Gauss View 6

III. 2.2.4 طريقة العمل :

أُجريت جميع حسابات الطاقة للهياكل المقترحة باستخدام برنامج Gaussian 09 [10]، واستُخدم برنامج Gauss View 6 لتصور وتحليل كل ملف إخراج مُحسَّن [11]. أُجريت الحسابات باستخدام نظرية DFT على مستوى B3LYP مع مجموعة الأساس 6-31 ++g dp تم التحقق من أن الهياكل المحسّنة هي الحد الأدنى الحقيقي من خلال حسابات التردد على نفس مستوى النظرية (ترددات تخيلية صفر).

النظرية الوظيفية للكثافة المفاهيمية (CDFT) هي نظرية تفاعلية كيميائية تقوم على المفاهيم القائمة على نظرية الكثافة الوظيفية [12، 13]. ضمن هذه النظرية، توجد دوال استجابة تساعدنا على فهم التفاعلية الكيميائية. تتضمن دوال الاستجابة هذه :

فجوة الطاقة $E_g = E_{LUMO} - E_{HOMO}$ ، الصلابة الكيميائية $\eta = \frac{E_{LUMO}-E_{HOMO}}{2}$ ، اللينونة الكيميائية $S = 1/\eta$

مؤشر الكهربية $\omega = \mu^2/2\eta$ ، مؤشر النواة $N = E_{HOMO} - E_{HOMO(TCE)}$ حيث، $E_{HOMO\ (TCE)}$ هي طاقة HOMO لرباعي سيانو إيثيلين (tetracyanoethylene) [14] . قدرة التبرع بالإلكترون $\omega^- = (3I + A)^2/16(I - A)$ ، قدرة

استقبال الإلكترون $\omega^+ = (I + 3A)^2/16(I - A)$ [13, 15] ، I و A هما طاقة التأين الرأسية والألفة الإلكترونية الرأسية على التوالي، والشحنة الإلكترونية الإضافية $\Delta N_{max} = -\mu/\eta$ تم حسابها من مركبات الهياكل المحسّنة.

المراجع :

[1] Nguta, J., et al., Evaluation of acute toxicity of crude plant extracts from kenyan biodiversity using brine shrimp, artemia salina l.(artemiidae). 2012.

[2] Rowlinson, S.W., et al., A novel mechanism of cyclooxygenase-2 inhibition involving interactions with Ser-530 and Tyr-385. Journal of Biological Chemistry, 2003. 278(46): p. 45763-45769.

[3] Morris, G.M., et al., AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. Journal of computational chemistry, 2009. 30(16): p. 2785-2791.

[4] Rose, P.W., et al., The RCSB protein data bank: Integrative view of protein, gene and 3D structural information. Nucleic Acids Res. (or Nucleic Acids Research, depending on your journal's style), 2017. 45: p. D271–D281.

[5] O'Boyle, N.M., et al., Open Babel: An open chemical toolbox. Journal of cheminformatics, 2011. 3: p. 1-14.

[6] Lanez,E.,L.Bechki,andT.Lanez,Ferrocenylmethylnucleobases:Synthesis,DFTcalculations, electrochemical and spectroscopic characterisation. Chemistry, 2020. 14(2): p. 146-153.

[7] AMOR, M.L.B., et al., Exploring the Interactions of Ferrocenylmethylnucleobase Derivatives With BSA and HHb: Insights From Electrochemical, Spectroscopic, ADMET, in Silico Docking, and MD Simulations. ChemistrySelect, 2025. 10(6): p. e202404678.

[8] Ben Amor, M.L., et al., pH reaction effect on biosynthesis of CuO/Cu2O nanoparticles by Moringa oleifera leaves extracts for antioxidant activities. Inorganic and Nano-Metal Chemistry, 2023. 53(4): p. 437-447.

[9] Biovia, D.S., Discovery studio visualizer. San Diego, CA, USA, 2017. 936: p. 240-249.

[10] Frisch, M.J., et al., Gaussian 09W, Revision D.01. 2013, Wallingford CT: Gaussian, Inc.

[11] McGrath, M.P. and L. Radom, Extension of Gaussian-1 (G1) theory to bromine-containing molecules. The Journal of Chemical Physics, 1991. 94(1): p. 511-516.

[12] Geerlings, P., et al., Conceptual density functional theory: status, prospects, issues. Theoretical Chemistry Accounts, 2020. 139(2): p. 36.

[13] Gázquez, J.L., Perspectives on the density functional theory of chemical reactivity. Journal of the Mexican Chemical Society, 2008. 52(1): p. 3-10.

[14] Geerlings, P., F. De Proft, and W. Langenaeker, Conceptual density functional theory. Chemical reviews, 2003. 103(5): p. 1793-1874.

[15] Chermette, H., Chemical reactivity indexes in density functional theory. Journal of computational chemistry, 1999. 20(1): p. 129-154.

الفصل الرابع

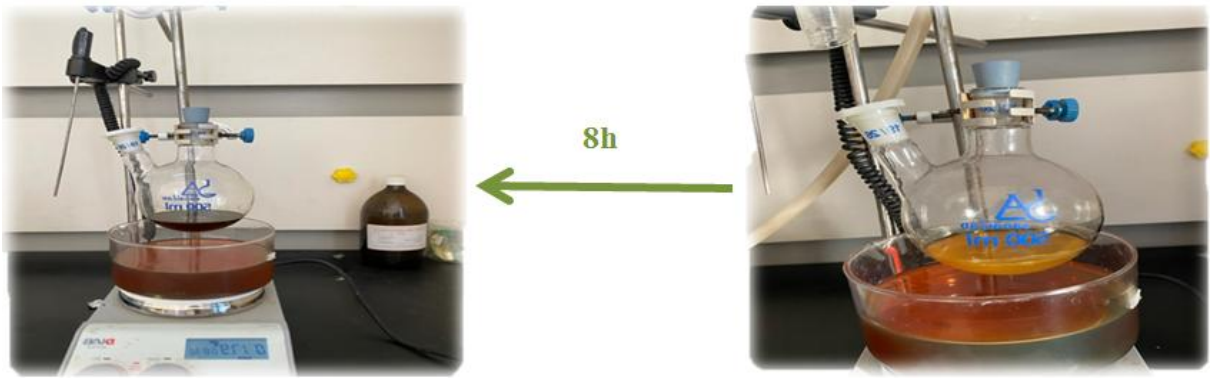
IV . النتائج والمناقشة :

IV. 1. تحليل وتفسير نتائج المركبات المحضرة :

IV. 1.1. تحليل وتفسير نتائج المركب الأول : 1H-imidazole (4-Acetylphenyl):

IV. 1.1. 1. تحليل ومناقشة تغير اللون مركب 1H-imidazole (4-Acetylphenyl):

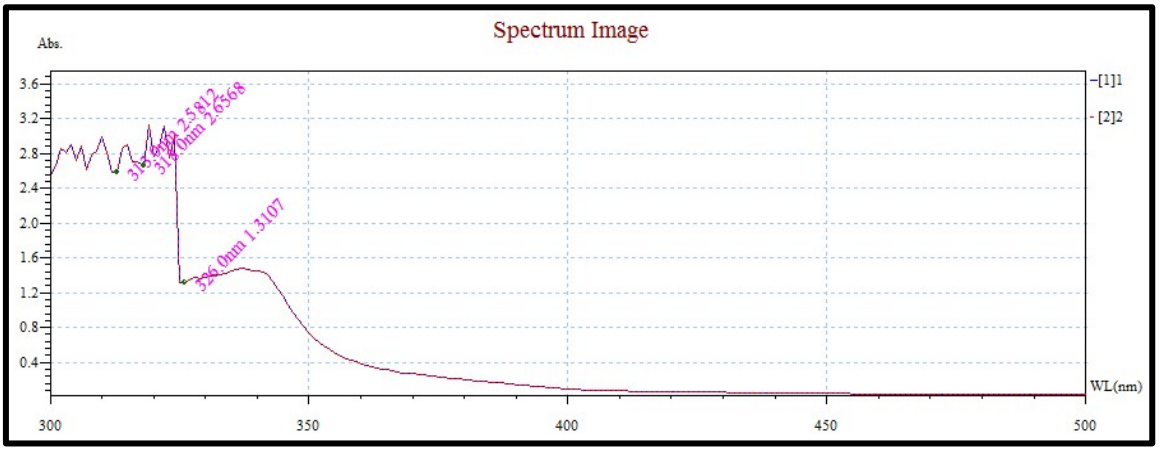
عند إضافة حمض الفوسفوريك يكون لون المزيج أصفر وبعد مرور 8 h يتغير اللون إلى البني وذلك يدل على تشكل مركب 4-Acetylphenyl 1H-imidazole (الشكل IV. 1) .



الشكل IV. 1 : تغير اللون عند تحضير مركب 4-Acetylphenyl 1H-imidazole.

IV. 1.1. 2. طيف الأشعة فوق البنفسجية والمرئية UV- Vis لمركب 4-Acetylphenyl 1H-imidazole:

قمنا باستعمال طيف الأشعة فوق البنفسجية باستخدام تقنية امتصاص UV-Vis بإذابته في الكلوروفورم في مجال مسح 500 nm الى 300 nm فتحصلنا على هذا الطيف (الشكل IV. 2) :



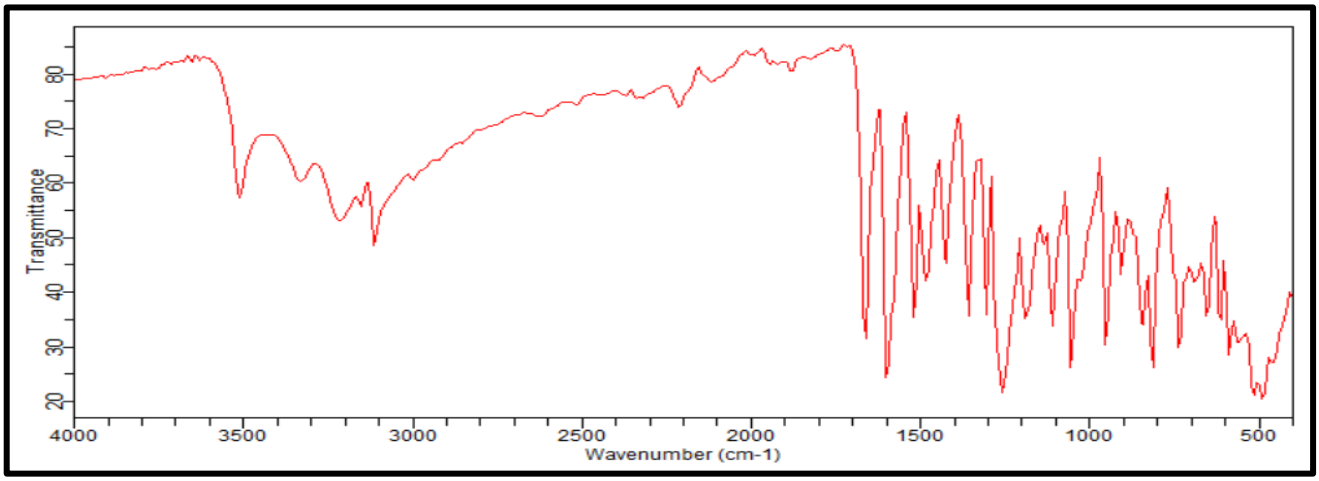
الشكل IV. 2 : طيف UV-Vis مركب 4-Acetylphenyl 1H-imidazole.

*تحليل الطيف :

• نلاحظ من خلال الطيف وجود قمة تمثل الطول الموجي λ_{max1} حيث λ_{max1} = 337 nm .

IV. 1.1. 3. طيف الأشعة فوق الحمراء لمركب 4-Acetylphenyl 1H-imidazole :

باستخدام طيف الأشعة تحت الحمراء في مجال مسح من $400\ cm^{-1}$ الى $4000\ cm^{-1}$ يتم التحصل على الطيف الموالي (الشكل IV .3) .



الشكل IV .3 : طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب 4-Acetylphenyl 1H-imidazole.

*تحليل الطيف :

•وجود حزمة امتصاص عند $3400\ cm^{-1}$ تدل على وجود N-H حلقة الايميدازول .

•وجود حزمة امتصاص ضعيفة ما بين $3050\text{ -}3100\ cm^{-1}$ تدل على وجود C -H الحلقية .

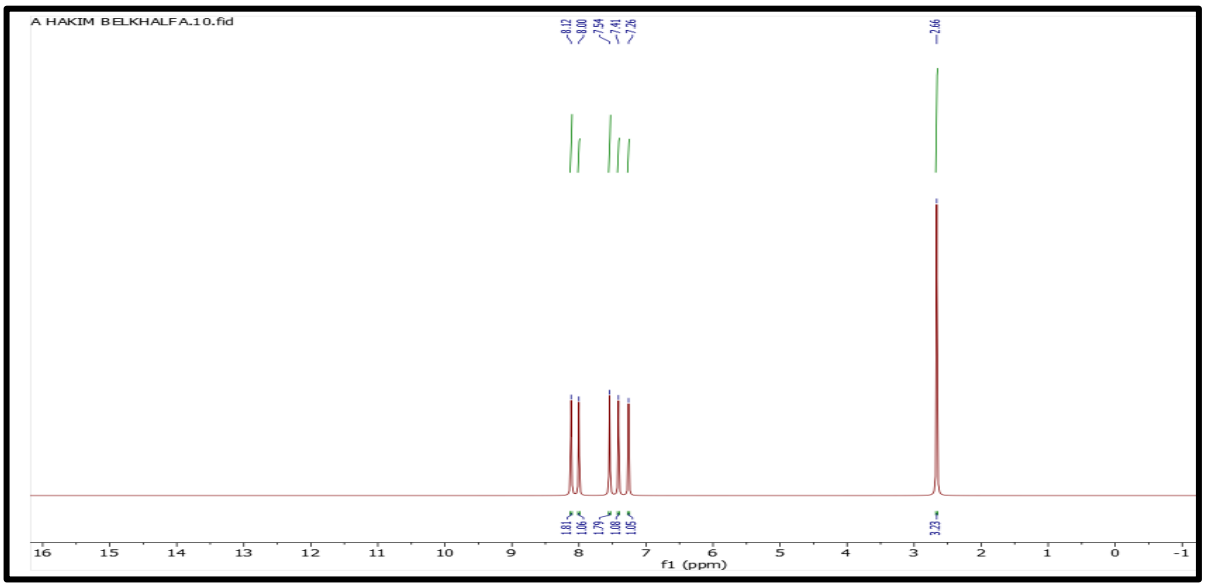
•وجود حزمة امتصاص قوية وحادة ما بين $1680\text{ -}1700\ cm^{-1}$ تدل على وجود مجموعة الكربونيل (C = O) .

•وجود حزمة امتصاص متعددة ما بين $1600\text{ -}1450\ cm^{-1}$ تدل على وجود C = C الحلقية .

IV. 1.1. 4. طيف الرنين النووي المغناطيسي لمركب 4-Acetylphenyl 1H-imidazole:

IV. 1.1. 4. 1. طيف ^{1}H RMN لمركب 4-Acetylphenyl 1H-imidazole:

أظهر طيف الرنين المغناطيسي النووي للبروتون لمركب 1H-imidazole (4-Acetylphenyl) (الشكل IV . 4) ، والمسجل في مذيب الكلوروفورم، مجموعة من الإشارات المتوافقة تمامًا مع البنية الجزيئية المقترحة .



الشكل IV .4: طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون لمركب 4-Acetylphenyl 1H-imidazole.

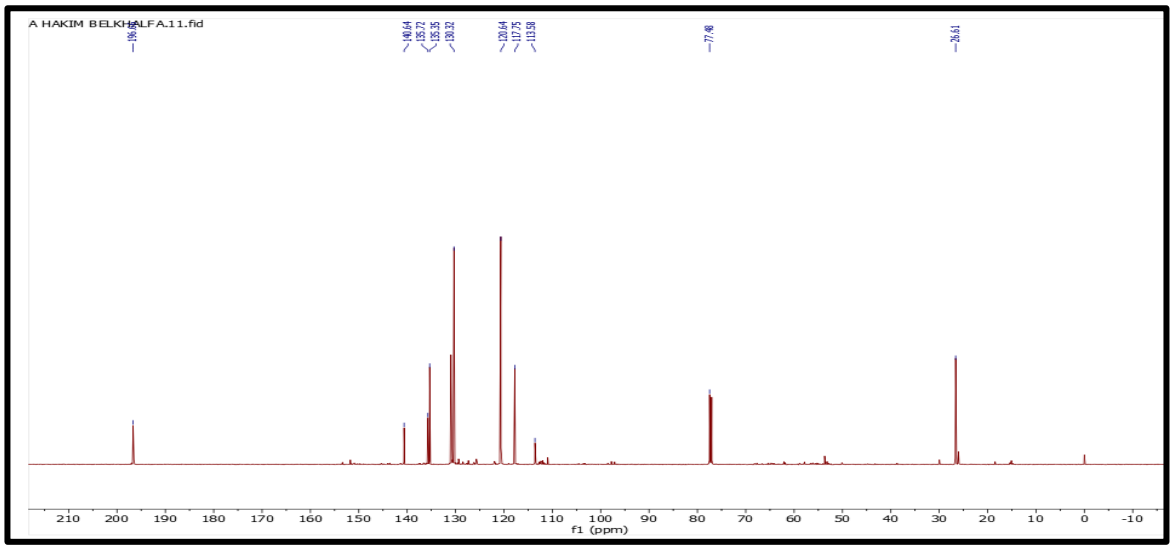
***تحليل الطيف :**

- اشارة احادية عند 2.66 ppm تدل على وجود بروتونات مجموعة ($-COCH_3$) .
- اشارتان مزدوجتان عند 6.68 ppm و7.09 ppm تدل على وجود بروتونات حلقة الفينيل .
- اشارة متعددة في النطاق 8.12 ppm و7.26 ppm تدل على بروتونات حلقة الايميدازول .

يُلاحظ غياب أي إشارة في المجال النزولي 11–13 ppm ، مما يؤكد غياب مجموعة NH الحرة ، ويدل بشكل قاطع على أن الاستبدال قد تم في الموضع N1 من حلقة الإيميدازول . تُبرهن هذه النتائج الطيفية على صحة البنية الجزيئية ونقاء المركب المحضَّر.

IV. 1.1. 4. 2. طيف ^{13}C RMN لمركب 4-Acetylphenyl 1H-imidazole:

تم تسجيل طيف ^{13}C RMN لمركب 4-Acetylphenyl 1H-imidazole (الشكل IV .5) في مذيب الكلوروفورم حيث أظهر الطيف مجموعة متميزة من الإشارات الكيميائية التي تتوافق بدقة مع البنية الجزيئية المفترضة.



الشكل IV. 5 : طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون لمركب 4-Acetylphenyl 1H-imidazole.

***تحليل الطيف :**

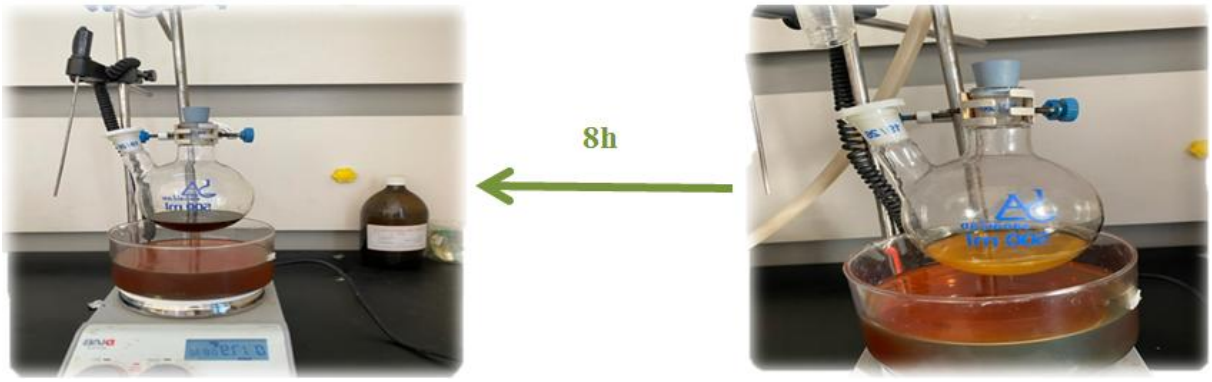
- اشارة احادية عند 196.06 ppm تدل على وجود الكربون لمجموعة الكيتون (C = O) .
- اشارات عند (128.32 ppm، 155.52، 137.25، 139.64) تدل على كربونات حلقة الفينيل المرتبطة بالاستيل .
- اشارات عند (113.88 ppm، 119.04 ، 123.73) تدل على كربونات حلقة الإيميدازول .
- اشارة عند 26.61 ppm تعود الى كربون مجموعة الميثيل ($-CH_3$) .
- اشارة عند 77.48 ppm تعود للمذيب .

بناءً على ما سبق ، فإن الطيف يُظهر تطابقًا ممتازًا مع البنية الكيميائية المقترحة للمركب ، ويؤكد على صحة التكوين البنيوي للمادة المحلَّلة ونقائها الكيميائي بدرجة عالية .

IV. 2.1. تحليل وتفسير نتائج 1H-imidazole (4-Nitrophenyl):

IV. 2.1. 1. مناقشة تغير اللون :

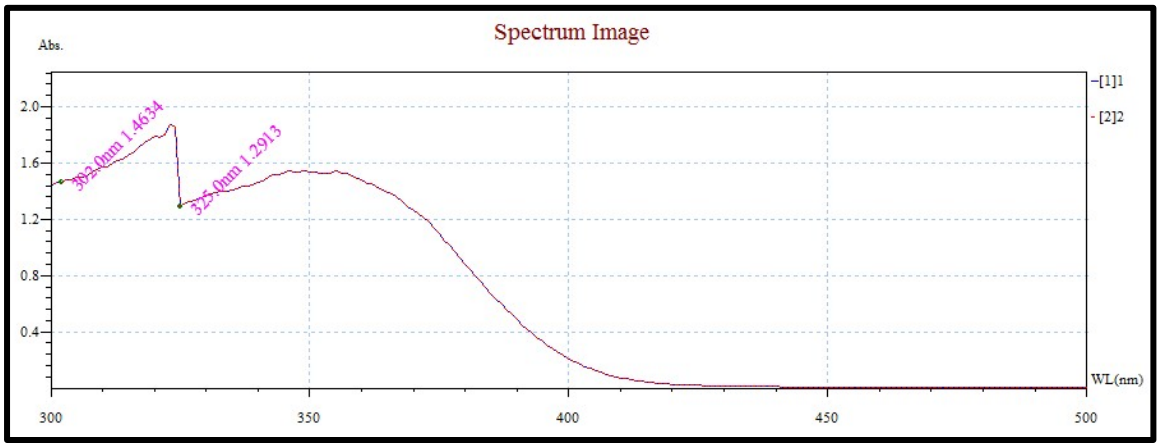
عند إضافة حمض الفوسفوريك يكون المزيج ذو لون أصفر وبعد مدة 8 h يتحول المزيج الى اللون البني الغامق يدل على تشكل مركب 4-Nitrophenyl 1H-imidazole (الشكل IV. 6) .



الشكل IV .6: تغير اللون عند تحضير مركب 4-Nitrophenyl 1H-imidazole .

IV. 2.1. 2. الأشعة فوق البنفسجية والمرئية للمركب 4-Nitrophenyl 1H-imidazole :

تم دراسة هذا المركب بتقنية UV-Visible حيث استعمل الكلوروفورم كمذيب للمركب في المجال من 500 nm إلى 300 nm ، حيث يمثل الشكل الموالي الطيف الإلكتروني لمركب 4-Nitrophenyl 1H-imidazole (الشكل IV .7) .



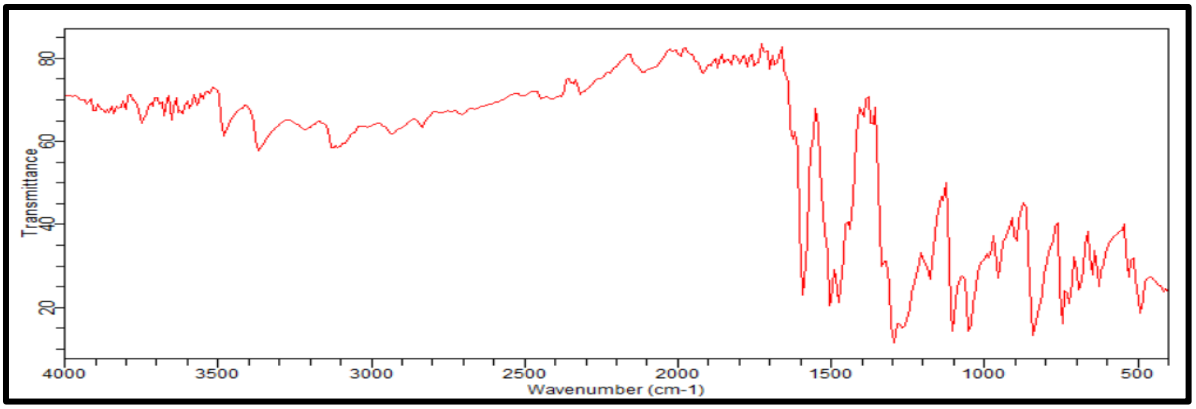
الشكل IV .7 : طيف UV-Visible لمركب 4-Nitrophenyl 1H-imidazole .

*تحليل الطيف :

- من خلال الطيف نلاحظ وجود قمة واضحة تمثل الطول الموجي λ_{max1} حيث λ_{max2}= 335 nm .

IV. 2.1. 3. الأشعة تحت الحمراء لمركب 4-Nitrophenyl 1H-imidazole:

تمت الدراسة باستخدام طيف الأشعة تحت الحمراء في المجال من 400 cm^{-1} الى 4000 cm^{-1} تم التحصل على الطيف التالي (الشكل IV .8) .



الشكل IV .8: طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب 4-Nitrophenyl 1H-imidazole .

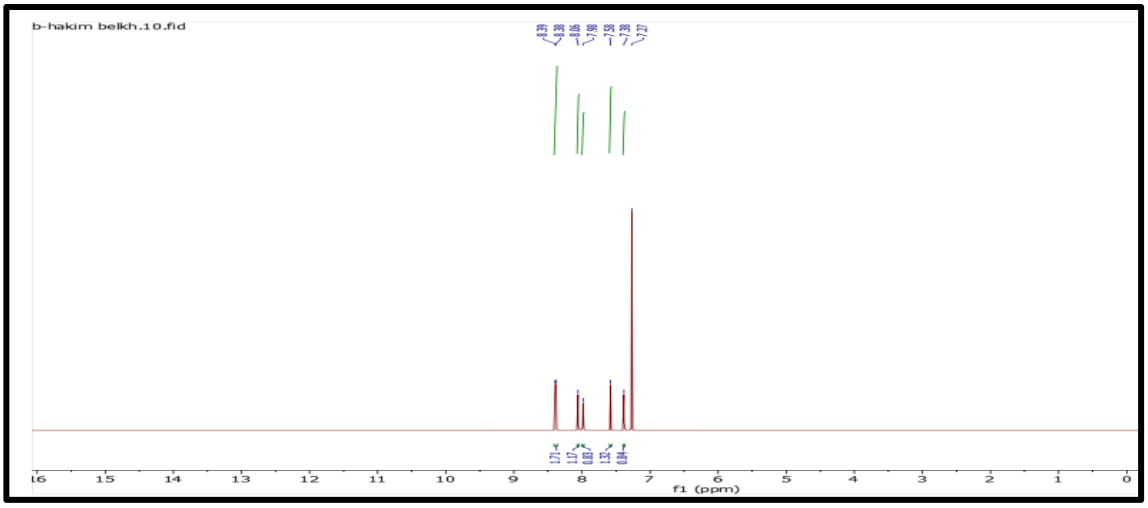
***تحليل الطيف :**

- وجود حزمة امتصاص ما بين $3200 - 3400\ cm^{-1}$ يدل على وجود N -H حلقة الإيميدازول .
- وجود حزمة امتصاص ضعيفة ما بين $3100 - 3000\ cm^{-1}$ تدل على وجود C -H الحلقية .
- وجود حزمة امتصاص ما بين $1350 - 1550\ cm^{-1}$ تدل على وجود NO_2 .
- وجود حزمة امتصاص ما بين $1450 - 1600\ cm^{-1}$ تدل على وجود C = N الحلقية .

IV .2.1 .4. طيف الرنين النووي المغناطيسي لمركب 4-Nitrophenyl 1H-imidazole :

IV .2.1 .4 .1. طيف ^1HRMN لمركب 4-Nitrophenyl 1H-imidazole :

تم تسجيل طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركب 4-Nitrophenyl 1H-imidazole (الشكل 9.IV) مميزة ضمن المجال الكيميائي الممتد من 7.20 ppm إلى 8.40 ppm وهو ما يتوافق مع التوزيع المتوقع للبروتونات الخلفية و بروتونات حلقة الإيميدازول .



الشكل IV. 9 : طيف RMN ^{1}H لمركب 4-Nitrophenyl 1H-imidazole .

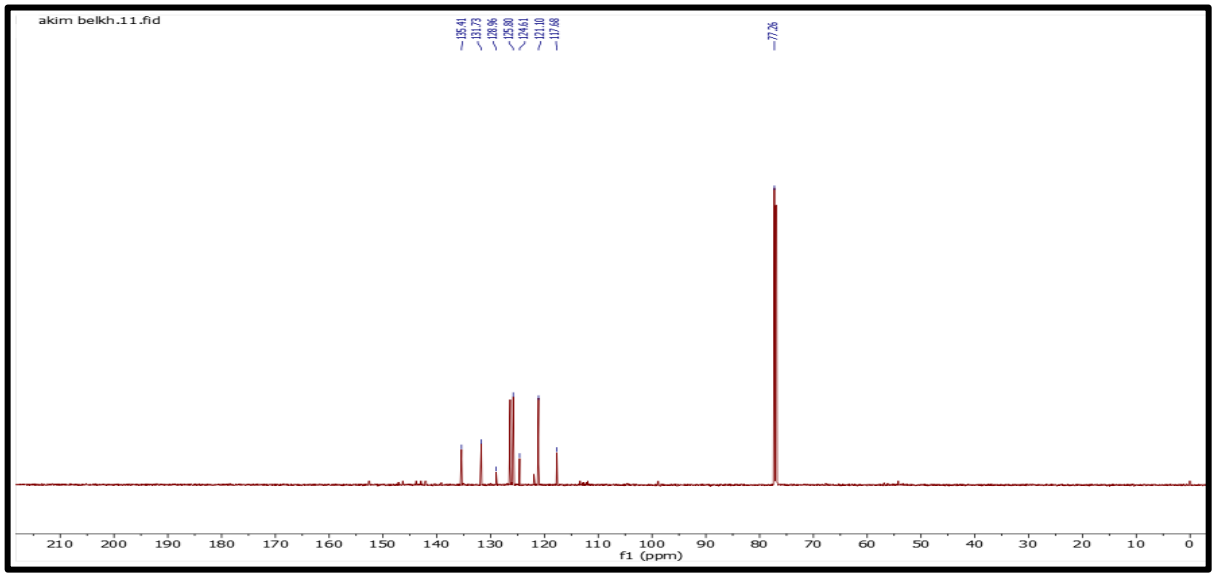
***تحليل الطيف :**

- اشارتان مزدوجتان عند 8.30 ppm ،8.39 و 7.69 ppm ،7.77 تدل على وجود بروتونات حلقة الفينيل .
- اشارة احادية عند 7.82 ppm تدل على بروتون الموقع C_2 لحلقة الإيميدازول .
- اشارتان ضمن المجال 7.20 ppm ،7.27 تدل على بروتونات الكربون C_4، C_5 من حلقة الإيميدازول .

إن غياب أي إشارات في المناطق الأليفاتية أو البروتونية المرتبطة بمجموعة هيدروكسيلية أو أمينية يؤكد نقاء العينة والتحول البنيوي الصحيح. كما أن ضيق الإشارات وحدة وضوحها يدل على جودة الذوبان في مذيب الكلوروفورم وعدم وجود تبادل بروتوني سريع. بناءً على هذه النتائج ، يمكن تأكيد صحة البنية الكيميائية للمركب ، إذ أن الطيف يتطابق بدقة مع التوزيع النظري للبروتونات في المركب 2 .

IV. 2.1. 4. 2. طيف RMN ^{13}C لمركب 4-Nitrophenyl 1H-imidazole:

تم تسجيل طيف RMN ^{13}C لمركب 4-Nitrophenyl 1H-imidazole (الشكل IV. 10) باستخدام الكلوروفورم ،كمذيب للمادة وقد أظهر الطيف اشارات ضمن المجال 110- ppm 155 ppm، وهو ما يتماشى مع وجود ذرات كربون اروماتية و كربونات مرتبطة بحلقة الإيميدازول .



الشكل IV .10: طيف RMN ^{13}C لمركب 4-Nitrophenyl 1H-imidazole .

* **تحليل الطيف :**

- اشارة قوية عند 77 ppm تدل على وجود كربون لمجموعة الكلوروفورم .
- اشارت عند 135 ppmو137 ppm تدل على كربونات حلقة الفينيل المجاورة لمجموعة NO_2 .
- اشارت بين 120 ppmو130 ppm تدل على كربونات حلقة الفينيل .
- اشارت عند 118 ppmو125 ppm تدل على كربونات C_2، C_4 لحلقة الإيميدازول .

الطيف المسجل يثبت التركيب البنيوي للمركب 2 ويؤكد نقاء العينة وجودة التحضير .

IV. 2. تحليل وتفسير نتائج الفعالية البيولوجية لمشتقات الإيميدازول :

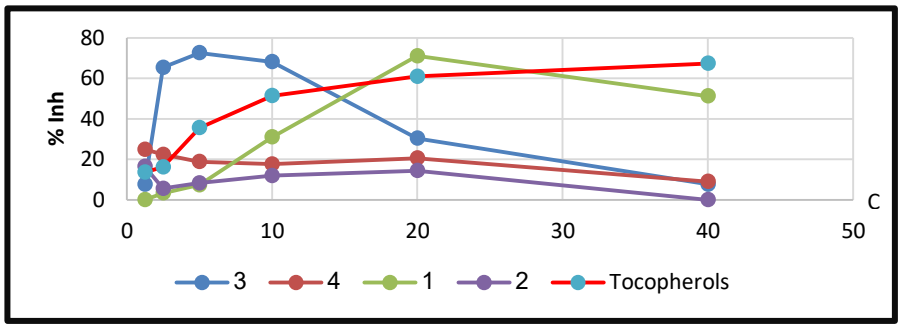
IV. 1.2. تثبيط انحلال الدم :

تبحث هذه الدراسة في قدرة العديد من مشتقات الإيميدازول على تثبيط انحلال الدم ، ومقارنتها بالتوكوفيرول وهو عبارة على مضاد أكسدة طبيعي يستخدم كمرجع .

تظهر النتائج تباينا كبيرا في النشاط البيولوجي تبعا لطبيعة وموقع المستبدلات على حلقة الإيميدازول حيث تقوم اختبارات تقييم النشاط المضاد لانحلال الدموي بتراكيز مختلفة (1.25mg/ ml –40mg/ ml) لمشتقات الإيميدازول الأربعة (الجدول IV. 1) (الشكل IV. 11) .

الجدول IV. 1. : نسبة تثبيط مشتقات الإيميدازول الأربعة لانحلال الدم.

Concentration (mg/ml)	3	4	1	2	Tocopherols
40	7.62	8.97	51.18	0	67.32
20	30.32	20.52	71.03	14.38	60.9
10	68.16	17.63	30.94	11.89	51.34
5	72.55	18.79	7.34	8.31	35.59
2.5	65.39	22.35	3.29	5.61	16.17
1.25	7.65	24.87	0	16.41	13.59



الشكل IV. 11. : منحنى Inhibition of hemolysis بواسطة مشتقات الإيميدازول .

لتحديد التركيز الازم لتثبيط انحلال الدم لمشتقات الإيميدازول الأربعة ذات التراكيز المختلفة يستخدم مقياس IC_{50} و هو التركيز الضروري لتثبيط 50% من انحلال الدم (الجدول IV. 2) ، حيث كلما كانت قيمة IC_{50} منخفضة زادت فعالية المركب.

الجدول IV. 2. : التركيز الضروري لتثبيط 50% من انحلال الدم .

Composé	IC_{50} (mg/ml)
4-Acetylphenyl-1H-imidazole	9.94
4-Nitrophenyl-1H-imidazole	0.79
Benzyl-1H-imidazole	1.49
1-(Triphenylmethyl)-1H-imidazole	37.78
Tocophérol (standard)	5.96

* تحليل النتائج :

- من بين المركبات المختبرة أظهر 4-Nitrophenyl 1H-imidazole أقل قيمة IC_{50} (0.79 mg/ml) ، مما يدل على أعلى نشاط وقائي ومضاد للأكسدة في الغشاء . هذا راجع إلى التأثير القوى لمجموعة النيترو في الموضع بارا فهي مجموعة ساحبة

للإلكترونات ولها القدرة على إزالة الجذور الحرة [1] .

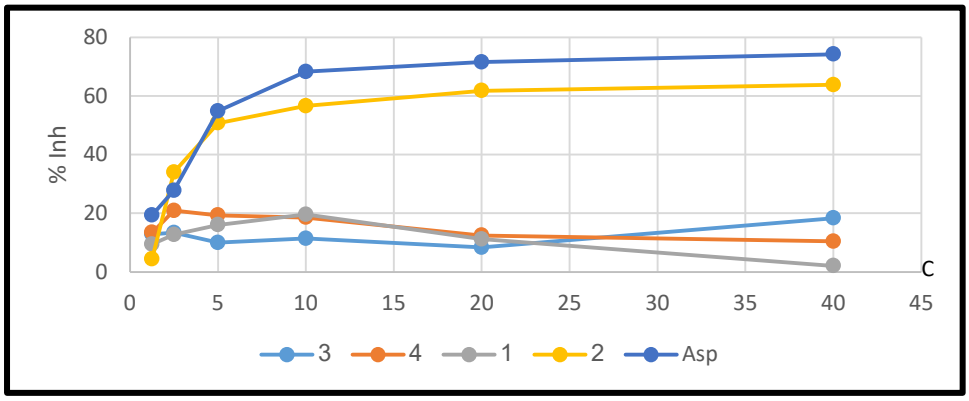
- ومن المعروف أن الأنظمة النيترو- أروماتية تثبت الإلكترونات غير المزدوجة عبر الرنين ، مما قد يساهم في تفاعل فعال مع الجذور الحرة أو الدهون المؤكسدة في الغشاء [2].
- في المقابل أظهر Benzyl-1H-imidazole ، الحامل لمجموعة البنزيل الكارهة للماء ، نشاطا قويا أيضا mg/ml IC_{50}=1.49 أعلى من التوكوفيرول القياسي (IC_{50}=96،5 mg/ml) قد تسهل مجموعة البنزيل التفاعلات المحبة للدهون مع فوسفوليبيدات الغشاء ، مما يزيد من اندماجها في الطبقات الدهنية الثنائية ، وبالتالي يعزز الأداء المضاد للأكسدة [3].
- على الرغم من تشابهه الهيكلي مع نضير النيترو ، أظهر 4-Acetyl-1H-imidazole نشاطا معتدلا (mg/ml IC_{50}=94.9) يمكن تفسير ذلك بطبيعة مجموعة الاستيل الأقل كهروسلبية و استقرار الرنين المنخفض المحتمل مقارنة بالنيترو بالإضافة إلى ذلك ، قد يعيق الشكل الفراغي الناتج عن مجموعة الأستيل التوجيه الأمثل داخل الطبقة الثنائية [4].
- أظهر مشتق 1–triphenylmethyl-1H-imidazole أضعف نشاط (IC_{50}=37.78 mg/ml) ويرجع ذلك إلى مجموعة ثلاثي فينيل ميثيل الضخمة ، مما يؤدي إلى اعاقة فراغية كبيرة ، يمكن أن يحد هذا الهيكل الضخم من الانتشار غير الغشاء أو يعيق تفاعلات الارتباط مع الأنواع الجذرية [5].

وقد أظهرت الدراسات السابقة أن الحجم الجزيئي المفرط يمكن أن يؤثر سلبا على التوافر البيولوجي وفعالية مضادات الأكسدة . من المثير للاهتمام أن التوكوفيرول ، على الرغم من فعاليته (IC_{50}= 96.5 mg/ml) ، فقد تفوق عليه كل من الإيميدازولات المستبدلة بالنيترو و البنزيل . و يرجع عمل التوكوفيرول في المقام الأول إلى هيدروجينه الفينولي ، الذي يمنح الإلكترونات لتجسيد الجذور الحرة ، قد توفر مشتقات الإيميدازول الاصطناعية آليات تكميلية أو متفوقة ، خاصة عند تعزيزها ببدائل عطرية محددة [6] .

IV. 2.2. تثبيط انحلال البروتين :

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم فعالية أربعة مركبات (1,2,3,4) في تثبيط انحلال البروتين، ومقارنة فعاليتها بالأسبرين كمرجع تم تحليل التأثيرات المثبطة لكل من المواد الاختبارية بشكل وصفي عبر نطاق التركيزات، وذلك لمقارنة قدرتها على منع انحلال البروتين

الناتج عن الحرارة. لم يتم تحديد قيمةIC_{50} ، حيث كان الهدف من التجربة هو تقييم مستويات التثبيط النسبية بدلاً من تحديد التركيز الدقيق المطلوب لتحقيق تثبيط بنسبة 50% (الشكل IV. 12).



الشكل IV. 12 : منحنى Inhibition of protein denaturation بواسطة مشتقات الإيميدازول .

*تحليل النتائج :

- يظهر المركب 2 تثبيطاً جيداً لانحلال البروتين، ولكنه أقل من Asp قد يكون 2 يعمل بآلية مشابهة لـ Asp، ولكنه قد يكون أقل فعالية في الارتباط بالبروتينات المستهدفة أو في التأثير على المسارات الخلوية.
- تظهر هذه المركبات 1، 3 و 3 تثبيطاً ضعيفاً لانحلال البروتين، مما يشير إلى أنها قد لا تتفاعل بشكل كبير مع البروتينات المستهدفة أو أنها قد تحتاج إلى تركيزات أعلى لإظهار تأثير ملحوظ.

IV. 3.2. تقييم السمية الخلوية :

هدف هذه الدراسة هو تقييم السمية الخلوية الأربعة مركبات مشتقة من الإيميدازول باستخدام اختبار السمية على يرقات Artemia salina ، يعد هذا النموذج من أكثر النماذج شيوعا في فحص التأثيرات السامة للمركبات الكيميائية ومستخلصات النباتات نظرا لحساسية وبساطته . تقدم النتائج المستخلصة من هذه الدراسة رؤى هامة حول الملفات السمية المحتملة لهذه المركبات المشتقة من الإيميدازول .

*السمية الزمنية للمركبات المشتقة من الإيميدازول :

تم اختبار أربعة مركبات عند تراكيز مختلفة (2.5 mg/ml ، 5 mg/ml ، 10 mg/ml ، 20 mg/ml ، 40 mg/ml) عن اختلافات كبيرة في معدلات بقاء يرقات Artemia salina.

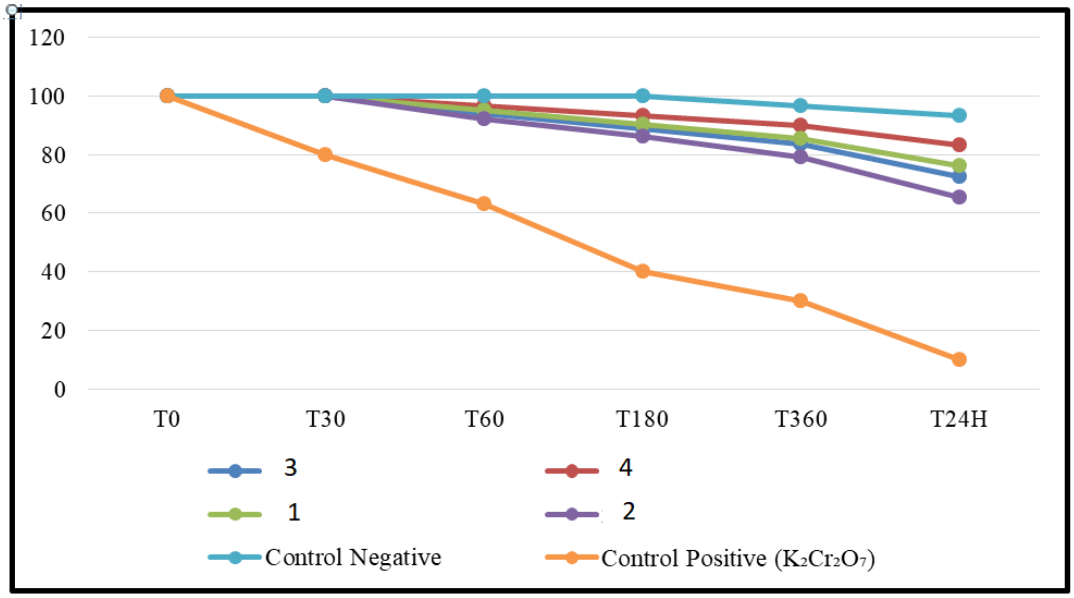
أظهرت المركبات 3 و 4 معدلات بقاء أعلى (73.3% ، 83.3%) عند التركيز 40 mg/ml بعد 24h مما يشير إلى سمية أقل ومع مرور الوقت شهدت تراجع تدريجي في معدات البقاء ، ولكن بشكل ابطئ من المركبات الأخرى .

في حين أظهر المركبين 1 و2 تراجع سريع في معدلات البقاء (3.76% ، 3.65%) عند التركيز 40 mg/ml بعد 24h مما يدل على سمية أعلى .

حافظت مجموعة التحكم السلبية (الماء المالح) على 100% من البقاء ، بينما تسبب مجموعة التحكم الإيجابية ($K_2Cr_2O_7$) في تراجع كبير في معدلات البقاء (10% بعد 24h ساعة عند 40 mg/ml) ، مما يعكس موثوقية الاختبار في تمييز المركبات السامة . (الجدول IV. 3) (الشكل IV. 13).

الجدول IV. 3 : نسبة بقاء يرقات المعرضة لمشتقات الإيميدازول بتركيز 40 mg/ml على مدار الزمن .

composés (40 mg/ml)	T_0	T_{30}	T_{60}	T_{180}	T_{360}	T_{24H}
3	100	100	94.1	88.8	83.5	72.3
4	100	100	96.6	93.3	90	83.3
1	100	100	95.3	90.5	85.5	76.3
2	100	100	92.1	86.3	79	65.3
Control Negative	100	100	100	100	96.6	93.3
Control Positive ($K_2Cr_2O_7$)	100	80.0	63.3	40.0	30.0	10.0



الشكل IV. 13 : التأثيرات السمية للايميدازولات على بقاء اليرقات عند التركيز40 mg/ml.

*تحليل النتائج :

بعض المركبات المشتقة من الإيميدازول تمتلك سمية كبيرة حيث يظهر المركبين 1 ، 2 سمية أعلى من 3 و 4 . السمية ترجع إلى تركيب الكيميائي و زيادة الفعالية في التفاعل مع الأهداف الخلوية . حيث أن السمية العالية قد تحد من إمكانية استعمالها ، مما يشير لمزيد من الأبحاث لفهم العلاقة بين البنية و النشاط لتطوير مركبات أقل سمية .

IV.3.تحليل وتفسير نتائج النمذجة:

IV. 1.3. تحليل وتفسير نتائج النمذجة الجزيئية باستخدام برنامج Docking:

كشفت نتائج الارتباط الجزيئي عن طاقات ارتباط سالبة لجميع المركبات المختبرة (4–1) مع إنزيم cyclooxygenase-2(COX-2) ،مما يشير إلى قدرتها المحتملة على التفاعل مع هذا الإنزيم الالتهابي الرئيسي وتثبيطه. تراوحت قيم طاقة الارتباط الحرة (ΔG) ما بين 6.24kcal/mol – إلى kcal/mol 5.19–، مما يشير إلى وجود تقارب ارتباطي متوسط بين المركبات (الجدول IV .4).

من بين المركبات الأربعة المختبرة، أظهر المركب 2 أقوى ارتباط مع إنزيم COX-2 ، حيث سجل ΔG قدره 6.24kcal/mol– يليه المركب 3 (5.66 kcal/mol–)، ثم1 (5.64 kcal/mol–)، وأخيرا 4 (5.19– kcal/mol). و تشير هذه القيم الى ان المركب 2 قد يكون المرشح الأكثر فعالية لتثبيط إنزيم COX-2 من بين السلسلة المختبرة .

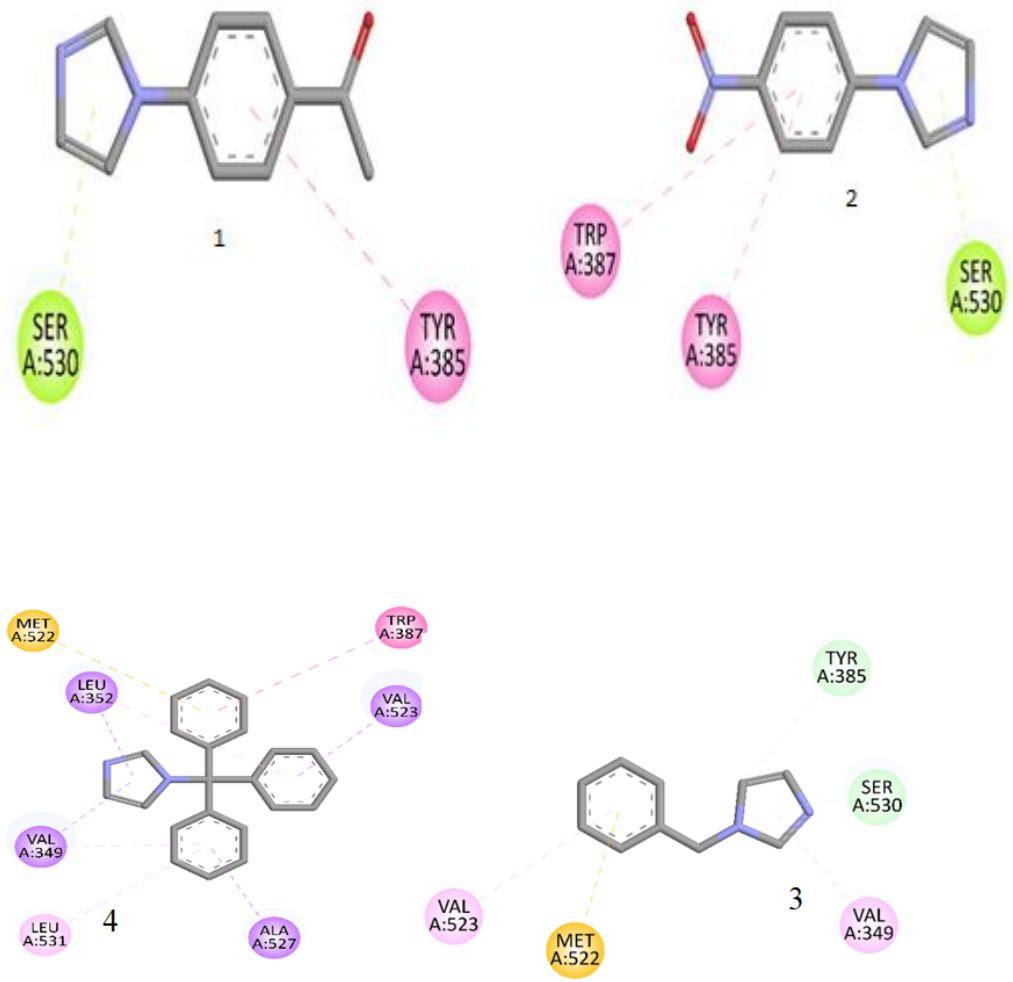
الجدول IV .4: طاقة الارتباط (kcal/mol) للمركبات المصنّعة مع انزيم COX-2 (1PXX:PDB ID).

Composé	1PXX
1	-5.64
2	-6.24
3	-5.66
4	-5.19

كما هو موضح في الشكل IV .14، شكّل المركب 2 تفاعلات تثبيتية مع بقايا الأحماض الأمينية الرئيسية داخل الموقع النشط لإنزيم COX-2 ، بما في ذلك TYR385 وSER530 وARG120 وHIS90 . أقام المركب 2 شبكة من خمس روابط هيدروجينية إلى جانب عدة تفاعلات كارهة للماء، مما ساهم في حصوله على درجة ارتباط ملائمة في عملية الإرساء الجزيئي

وبالمقارنة ، تفاعل كل من 1 و3 مع بقايا مماثلة في الموقع النشط ، لكن مع عدد أقل من الروابط الهيدروجينية (3– 4) وتفاعلات كارهة للماء، وهو ما يتماشى مع انخفاض طفيف في تقاربها الارتباطي. أما المركب 4 ، وهو الأضعف فعالية في السلسلة ، فقد أظهر عددًا أقل من التفاعلات التثبيتية ، وكان يتموضع بشكل رئيسي من خلال تفاعلات كارهة للماء مع TYR355 وLEU352 (الشكل IV .14).

تشير هذه النتائج إلى أن المركبات 1–4 ، وخاصة 2 ، يمكن أن تُعد مثبطات واعدة لإنزيم COX-2 ، وتستحق مزيدًا من التقييم في الدراسات المعملية والحيوية لتأكيد إمكاناتها المضادة للإلتهاب.



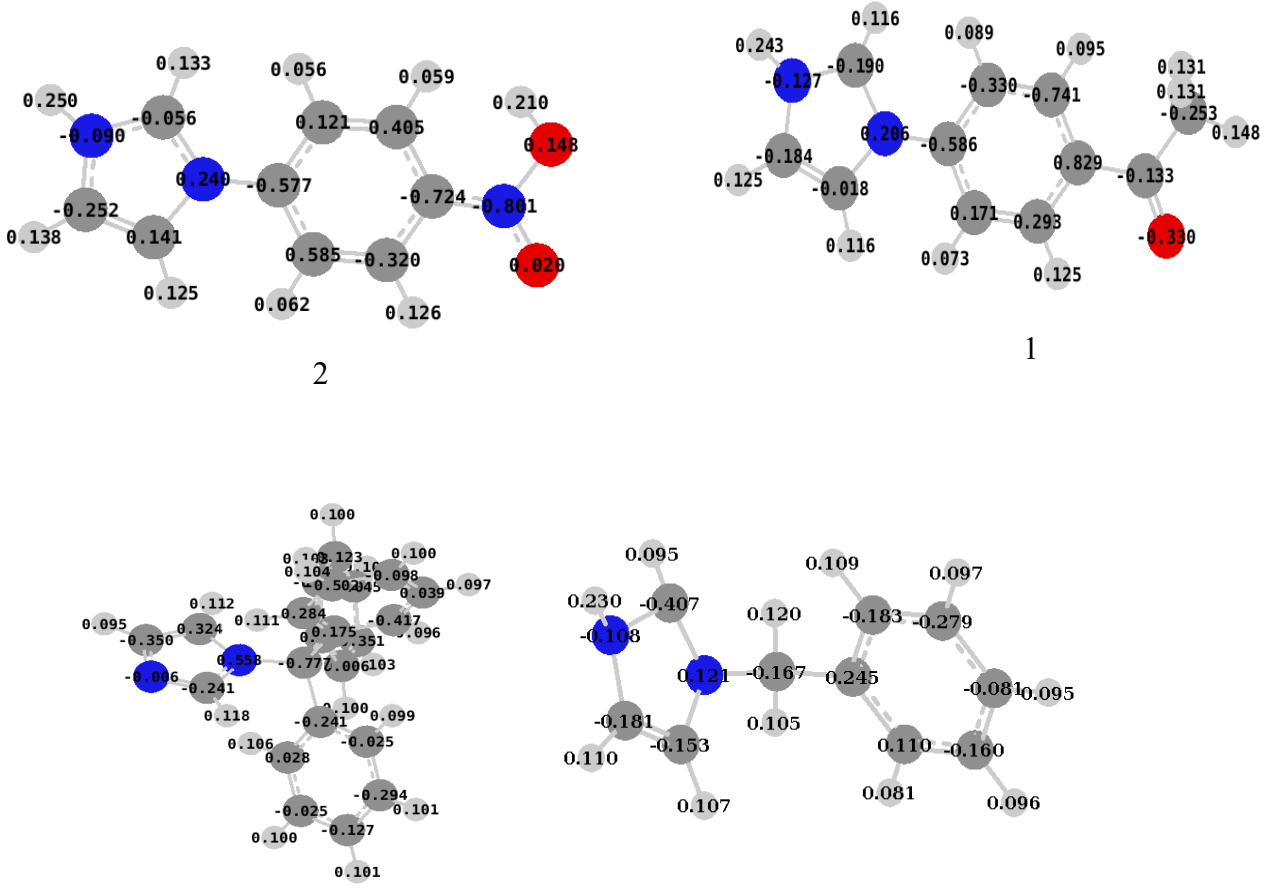
الشكل IV .14: التفاعلات الارتباطية ثنائية الأبعاد للمركبات 4–1 مع الموقع النشط لإنزيم COX-2.

IV. 2.3. تحليل وتفسير نتائج النمذجة باستخدام برنامج Gaussian:

تقدم هذه النتائج الخصائص الإلكترونية والجزيئية لمركبات الإيميدازول الأربعة من خلال استخدام أساليب الحسابات الكيميائية الكمومية. يتم التركيز على تحليل طاقات المدارات الجزيئية الحدودية ، وتحديدًا HOMO وLUMO ، بالإضافة إلى حساب مؤشرات أخرى مثل الفجوة الطاقية والصلابة الكيميائية ، وذلك لتقييم استقرار وتفاعلية هذه المركبات. (الجدول IV .5) (الشكل IV .15).

الجدول IV .5: طاقات المدارات الجزيئية الحدودية وقيم الواصفات التفاعلية

Comp	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	gap	η	S	ω	N	ω^+	ω^-	ΔN_{max}
1	-3.019	-0.479	2.540	1.270	0.394	1.204	0.830	0.489	2.238	0.726
2	-3.622	-1.323	2.299	1.150	0.435	2.659	0.376	1.567	4.039	0.465
3	-3.646	-1.653	1.993	0.997	0.502	3.522	0.284	2.322	4.972	0.376
4	-6.181	-1.117	5.064	2.532	0.197	2.629	0.380	1.121	4.770	0.694



الشكل IV .15: توزيع الشحنات في المركبات.

*تحليل النتائج :

• تحليل نتائج الجدول:

• يتميز المركب 1 بقدرته العالية على منح الإلكترونات ، حيث يمتلك أعلى قيمة لـ (E_{HOMO} (-3.019 eV و قيمة N مرتفعة (0.830) ، مما يجعله جيدًا في التفاعلات التي تتطلب التبرع بالإلكترونات . كما أنه يتمتع بقدرة جيدة على اكتساب أو فقدان عدد كبير نسبيًا من الإلكترونات قبل أن يصبح غير مستقر (ΔN_{max} = 0.726) .

• يمتلك المركب 2 قيمًا متوسطة لكل من E_{HOMO} وE_{LUMO} ، مما يشير إلى أنه ليس جيدًا بشكل خاص في منح أو اكتساب الإلكترونات. ومع ذلك، فإنه يمتلك قيمة عالية نسبيًا لـ (2.659) ω ، مما يشير إلى قدرة جيدة على جذب الإلكترونات.

• يبرز المركب 3 كأفضل مستقبل للإلكترونات ، حيث يمتلك أقل قيمة لـ (E_{LUMO} (-1.653 eV و أصغر فجوة طاقة (eV 1.993) ، مما يجعله الأكثر تفاعلية بين المركبات الأربعة . كما أنه يمتلك قدرة عالية على جذب الإلكترونات (ω = 3.522) و قدرة كبيرة على استقبال و التبرع بالإلكترونات (ω^+ = 2.322 و ω^- = 4.972) .

• يتميز المركب 4 بأنه الأقل تفاعلية و الأكثر استقرارًا بين المركبات الأربعة، حيث يمتلك أقل قيمة لـ (E_{HOMO} (-6.181 eV و أكبر فجوة طاقة (5.064 eV) . كما أنه يمتلك أعلى صلابة كيميائية (η = 2.532) ، مما يدعم استقراره .

• تحليل نتائج الشكل:

• يتميز المشتق 3 للإيميدازول بكثافة إلكترونية عالية على ذرات النيتروجين في الحلقة (0.407- و 0.121-) ، مما يجعله موقعًا محتملاً للتفاعلات مع المواد المحبة للإلكترونات .

• يظهر المركب 1 كثافة إلكترونية عالية على ذرات النيتروجين في حلقة الإيميدازول (0.127- و 0.206-) ، بالإضافة إلى ذرة الأكسجين في المجموعة الوظيفية المتصلة (0.330-) ، مما يجعل هذه المناطق مواقع محتملة للتفاعل .

• يتميز المركب 2 بمجموعة نيترو ($-NO_2$) ذات شحنة سالبة عالية (0.801- و 0.210-) ، مما يجعلها منطقة ذات كثافة إلكترونية عالية جدًا . ذرات النيتروجين في حلقة الإيميدازول تظهر أيضًا كثافة إلكترونية عالية (0.090- و 0.240-) .

• يظهر المشتق 4 للإيميدازول توزيعًا معقدًا للشحنات ، مع كثافة إلكترونية عالية على ذرات النيتروجين في حلقة الإيميدازول (0.350- و 0.558-) .

المراجع :

[1] Yadav, G. and S. Ganguly, Structure activity relationship (SAR) study of benzimidazole scaffold for different biological activities: A mini-review. European journal of medicinal chemistry, 2015. 97: p. 419-443.

[2] Goel, K.K., et al., Imidazoles as serotonin receptor modulators for treatment of depression: Structural insights and structure–activity relationship studies. Pharmaceutics, 2023. 15(9): p. 2208.

[3] Wiglenda, T. and R. Gust, Structure− Activity Relationship Study To Understand the Estrogen Receptor-Dependent Gene Activation of Aryl-and Alkyl-Substituted1 H-Imidazoles. Journal of medicinal chemistry, 2007. 50(7): p. 1475-1484.

[4] Adeyemi, O.S., et al., Imidazole derivatives as antiparasitic agents and use of molecular modeling to investigate the structure–activity relationship. Parasitology research, 2020. 119: p. 1925-1941.

[5] Saccoliti, F., et al., Biological evaluation and structure-activity relationships of imidazole-based compounds as antiprotozoal agents. European journal of medicinal chemistry, 2018. 156: p. 53-60.

[6] Ghara, A., et al., Exploring the molecular insights of imidazole and benzimidazole scaffold for cancer therapy: Synthesis, in-vitro cytotoxicity and SAR studies. Journal of Molecular Structure, 2024: p. 140324.

الخاتمة العامة

خـــــــــاتمة عامـــــــــة :

في هذا البحث، تم تحضير وتوصيف مركبين من مشتقات الإيميدازول: (4-Acetylphenyl) 1H- imidazole و (4-Nitrophenyl)1H- imidazole ، وذلك من خلال تفاعل تكاثف بنيوي موجّه بين الغليكوسال ومشتقات الأنيلين . و قد تم التحقق من صحة تركيب المركبين باستخدام تقنيات طيفية متقدمة مثل الأشعة فوق البنفسجية (UV-Vis) ، والأشعة تحت الحمراء (FTIR) ، والرنين المغناطيسي النووي (RMN) . أظهرت هذه التحاليل توافقًا تامًا مع البنية المتوقعة ، حيث أكدت نتائج الأشعة فوق البنفسجية على وجود قمم امتصاص مرتبطة بالانتقالات الإلكترونية داخل الأنظمة الأروماتية و الإيميدازولية ، وأظهرت تحاليل FTIR المجموعات الوظيفية الرئيسية مثل N–H ، C=O ، NO_2 وC=C. كما أظهرت نتائج RMN توافقًا دقيقًا مع التوزيع النظري للبروتونات والكربونات داخل الجزيء ، مما يعزز صحة تحضير المركبين ونقاءهما.

أما فيما يتعلق بالفعالية البيولوجية ، فقد أظهرت المشتقات الإيميدازولية المدروسة تباينًا ملحوظًا في الفعالية ضد الأهداف البيولوجية المختلفة .حيث تميز المركب (4-Nitrophenyl) 1H- imidazole بأعلى نشاط مضاد أكسدة وأقل قيمة IC_{50}(0.79 mg/ml) ، مما يدل على فعاليته كمضاد أكسدة واعد. كما أظهر المركب Benzyl-1H-imidazole نشاطًا جيدًا نسبيًا في هذا المجال ، وهو ما يعزى إلى قدرته على التداخل مع أغشية الخلايا، مما يعزز نشاطه البيولوجي. على النقيض من ذلك، أظهرت مركبات أخرى مثل Triphenylmethyl-1H-imidazole فعالية أضعف، بسبب العوائق الفراغية التي تحد من تفاعلها مع الأهداف البيولوجية.

علاوة على ذلك ، أظهرت اختبارات تثبيط انحلال البروتين والسمية الخلوية تباينًا في النتائج . بعض المركبات أظهرت فعالية معتدلة ولكن ترافق ذلك مع سمّية مرتفعة ، مما يتطلب إجراء دراسات إضافية لتحسين البنية الجزيئية وتقليل التأثيرات السمية. ومن الجدير بالذكر أن جميع المركبات المدروسة أظهرت قدرة على التفاعل مع إنزيم COX-2 ، وهو إنزيم رئيسي مرتبط بالالتهابات. حيث سجلت جميع المركبات طاقات ارتباط سالبة مع إنزيم COX-2 ، مما يشير إلى إمكانية تثبيط هذا الإنزيم . وقد برز المركب (4-Nitrophenyl) 1H- imidazole (المركب 2) كأفضل مرشح كمثبط لإنزيم COX-2 ، مسجلاً طاقة ارتباط سالبة عالية (ΔG = -6.24 kcal/mol) ، وهو ما يعكس قدرة قوية على تثبيط الإنزيم عبر تكوين روابط هيدروجينية مع بقايا رئيسية في الموقع النشط للإنزيم مثل TYR385 وSER530 .

خاتمة عامة

من خلال الحسابات الكمومية باستخدام برنامج Gaussian ، تم الحصول على رؤية معمقة للخصائص الإلكترونية والجزيئية للمركبات المدروسة . أظهرت الحسابات أن المركب (4-Nitrophenyl) 1H- imidazole (المركب 2) يمتلك خصائص إلكترونية متميزة تجعله الأكثر تفاعلية والأفضل في التفاعل مع إنزيم COX-2 . بينما تمتع المركب-4) Acetylphenyl) 1H- imidazole (المركب 1) بأفضل قدرة على التبرع بالإلكترونات ، مما قد يجعله واعدًا في التطبيقات التي تتطلب التفاعل مع المستقبلات الإلكترونية . أما المركب Triphenylmethyl-1H-imidazole (المركب 4) ، فقد أظهر أكبر فجوة طاقة وأعلى صلابة كيميائية ، مما يجعله الأقل تفاعلية والأكثر استقرارًا .

بناءً على هذه النتائج الطيفية والحسابات الكمومية ، يمكن الاستنتاج أن المركبين 2 و3 يمثلان خيارات واعدة كمثبطات محتملة لإنزيم COX-2 ، بفضل قدرتهما على تثبيط الإنزيم وتحقيق استقرار جزيئي جيد . ومع ذلك ، يستدعي الأمر إجراء دراسات بيولوجية وتجريبية إضافية للتحقق من فعالية هذه المركبات في سياقات طبية مختلفة، وتحديد أفضل الآليات لتحسين فعالية هذه المركبات وتقليل الآثار السمية المرتبطة بها.

في الختام، يُبرز هذا العمل الإمكانات الكبيرة لمشتقات الإيميدازول في تطوير أدوية ذات فعالية مضادة للالتهابات والأكسدة، مما يستدعي إجراء المزيد من الدراسات لتعزيز خصائصها البيولوجية وتحقيق أفضل استغلال لإمكاناتها العلاجية.