



رقم الترتيب:.....

الرقم التسلسلي:.....

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الشهيد حمه لخضر بالوادي

كلية: العلوم الدقيقة

قسم: الكيمياء

مذكرة تخرج لنيل شهادة ماستر أكاديمي

تخصص : كيمياء عضوية

إعداد الطالبة: نقاب عائشة

بغنوان

**Synthèse des N<sup>5</sup>-ferrocenyl-1,2,5-thiadiazolidine-  
1,1-dioxyde et étude de l'activité anti-oxydante.**

**تحضير N<sup>5</sup>-فيروسنيل-1,2,5-ثياديازولدين-1,1-ثنائي أكسيد  
و دراسة فعاليته المضادة للأكسدة.**

نوقشت يوم: 2018/06/09

أمام أعضاء لجنة المناقشة:

رئيساً	جامعة الشهيد حمه لخضر بالوادي	أستاذ محاضر أ	د.خلف عبد الحميد
ممتحنا	جامعة الشهيد حمه لخضر بالوادي	أستاذ محاضر أ	د. رغبة عبد الله
ممتحنا	جامعة الشهيد حمه لخضر بالوادي	أستاذ محاضر أ	د.بعيو سمير
مؤطراً	جامعة الشهيد حمه لخضر بالوادي	أستاذ محاضر أ	د. دهامشية محمد

الموسم الجامعي: 2018/2017

# شكر وتقدير

الحمد والشكر لله الذي أخرجنا من الظلمات إلى النور وأكرمنا بنعمة العقل والعلم فلولاها لما وفقنا في إتمام هذا العمل.

الشكر إلى من وهبوا حياتهم وتحملوا عنائي لهم الفضل في ما وصلت إليه اليوم إلى أعلى ما في الوجود "أمي" و"أبي" حفظهم الله وأدام عليهم الصحة والعافية.

الشكر الجزيل إلى أستاذي الفاضل الدكتور "دهامشية محمد" على كل التوجيهات حفظه الله وأدامه منارة للعلم.

كما أتوجه بالشكر الجزيل إلى أساتذتي أعضاء لجنة المناقشة "د.خلف عبد الحميد"، "د.بعيو سمير" "د.رغوية عبد الله" لقبولهم مناقشة هذه المذكرة وإفادتنا بتوجيهاتهم ونصائحهم القيمة.

الشكر الجزيل إلى مخبري المخبر البيداغوجي بكلية العلوم الدقيقة وكلية العلوم والتكنولوجيا على كل المساعدات التي قدمها لنا وإلى كل من ساعدنا في إتمام هذه المذكرة سواء من قريب أو بعيد.

## ملخص

قمنا في هذا العمل بدراسة بعض الاستراتيجيات المتبعة في تحضير مشتقات حلقي-سلفاميد وخاصة 5,2,1-ثياديازولدين-1,1-ثنائي أكسيدو5-(2- فنيل إيثيلان)-3-فنيل-6,2,1-ثياديازين-1,1-ثنائي أكسيد، التي تعتمد على تفاعلات الاستبدال النيكليوفيلي من خلال تشكيل الرابطة N-C انطلاقا من الرابطة N-H، وتحضير مشتقات N-ميثيل فيروسينيل- حلقي سلفاميد انطلاقا من تفاعل ملح يوديد ميثيل فيروسينيل ثلاثي ميثيل أمونيوم مع مشتقات حلقي-سلفاميد في ظروف تجريبية خاصة، كما تم التأكد من المركبات المحضرة، من خلال دراسة الخصائص الفيزيائية والكيميائية والهيكلية بواسطة مطيافية الأشعة تحت الحمراء وجهاز نقطة الانصهار، كذلك قمنا بدراسة الفعالية المضادة للأكسدة لمشتقات حلقي-سلفاميد ومشتقات N-ميثيل فيروسينيل-حلقي-سلفاميد، بواسطة الطريقة الطيفية لاختبار الجذر الحر DPPH.

الكلمات الدالة: حلقي-سلفاميد، 5,2,1-ثياديازولدين-1,1-ثنائي أكسيد، ملح يوديد ميثيل فيروسينيل ثلاثي ميثيل أمونيوم، N-ميثيل فيروسينيل- حلقي- سلفاميد، الفعالية المضادة للأكسدة.

**Abstract:**

In this work, we have studied some of the strategies used in the preparation of cyclo- sulfamide specific derivatives (1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide) and -5-(2-phenylethylane) -3-phenyl-1,2,6-thiadiazine-1,1-dioxide, which depend on the nucleophilic substitution reactions by forming the N-C bond from the N-H bond and the preparation of N-methylferrocenyl- cyclo- sulfamide derivatives from the reaction of salt methylferrocenyl- trimethylammonium iodide with derivatives. In particular experimental conditions, and the compounds prepared by studying the physical, chemical and structural properties were determined by the infrared spectrometer and a melting point, as well as we studied the effectiveness of antioxidant derivatives cyclo- sulfamide and derivatives -N-methyl-ferrocenyl cyclo- sulfamide, by way Spectral to test the free root DPPH.

**Key words:** Cyclo-sulfamide, 1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide. The antioxidant activity, salt methylferrocenyl-trimethyl-ammonium iodide, -N Methyl-ferrocenyl-Cyclo-sulfamide.

**Résumé:**

Dans ce travail, nous avons étudié certaines des stratégies utilisées dans la préparation de dérivés spécifiques du cyclo- sulfamide (1.2.5-thiadiazolidine-1, 1-dioxyde) et -5- (2-phényl-éthylène) -3-phényl-1,2, 6-thiadiazine-1-dioxyde, qui dépend des réactions de substitution nucléophile en formant la liaison N-C à partir de la liaison N-H et la préparation de dérivés N-methylferrocenyl-cyclo-sulfamides à partir de la réaction de sel l'iodure de methylferrocenyl-trimethylammonium avec ses dérivés de cyclo- sulfamide. des conditions expérimentales particulières et les composés préparés en étudiant les propriétés physiques, chimiques et structurelles ont été déterminés par le spectromètre infrarouge et un point de fusion, ainsi que l'efficacité des dérivés antioxydants cyclo- sulfamide et dérivés -N-methyl-ferrocenyl cyclo- sulfamide, par voie spectrale pour tester la racine libre DPPH.

**Mots- clés:** Ring-sulfamide, 1,25-thiadiazolidine-1,1-dioxyde, L'activité anti-oxydante, sel iodure de methylferrocenyl-trimethyl-ammonium, -N Méthyl-ferrocenyl-Cyclo-sulfamide.

الفهرس

## الفهرس

الصفحة	العناوين
	شكر وتقدير
	ملخص
	Abstract
	Résumé
	الفهرس
	قائمة الجداول
	قائمة الأشكال
	قائمة الرموز والاختصارات
	قائمة الملاحق
	المقدمة العامة

### الفصل الأول

#### عموميات حول حلقي السلفاميد (ثياديازولدين) وبعض مركبات الفيروسين.

01	تمهيد.....
01	I- الفعالية البيولوجية لمشتقات حلقي السلفاميد (ثياديازولدين).....
01	I-1- فعالية مثبطات البروتياز (protéase).....
02	I-2 - فعالية مثبط نوروفيروس (norovirus).....
02	I-3- فعالية مضاد للجراثيم.....
03	I-4- فعالية مثبطات الفيروس المضخم للخلايا الجسم البشري (CMVH).....
04	II- الفعالية البيولوجية لمشتقات الفيروسين.....
04	II-1- مضاد الزهايمر.....
04	II-2- مضادات الجراثيم.....
05	II-3- مضاد داء المقوسات.....
06	II-4- مضادات السل.....
07	خلاصة.....

## الفصل الثاني

طرق تحضير مشتقات حلقات السلفاميد (مركبات 5,2,1 - ثياديازولدين -1,1- ثنائي أكسيد) وبعض مركبات الفيروسين.

09	تمهيد.....
09	I- طرق تحضير مشتقات حلقات السلفاميد (5,2,1-ثياديازولدين-1,1 ثنائي أكسيد).....
09	I-1- تحضير حلقة N-هالوجينو الكيل السلفاميد.....
10	I-2- تحضير مشتقات حلقات السلفاميد من الخردل مع النيتروجين.....
11	I-3- تفاعل مشتقات أكسولات مع السلفاميد.....
11	I-4- تفاعل 1, 2- ثنائي الأمين- إيثيلان مع السلفاميد.....
	I-5- تحضير N-2- مثل كربوكسيلات H-5N- 5,2,1 - N - ثياديازولدين-1,1- ثنائي أكسيد.....
11	11
12	II- مشتقات الفيروسين.....
12	II-1- بنية الفيروسين.....
12	II-2- طرق تحضير الفيروسين.....
13	II-3- طريقة تحضير ملح يوديد ميثيل فيروسنيل ثلاثي ميثيل أمونيوم.....
15	II-4- تحضير N-بنزيل 1-فيروسنيل-N- (ميثيل فيروسنيل) ميثان أمين.....
15	II-5- تحضير N- ميثيل -فيروسنيل- N- فينيل أسيتوهيدرازيد.....
15	II-6- تحضير N- فنيل-N- بنزيل -فيروسنيل - ميثيل أمين.....
16	II-7- تحضير N- ميثيل فيروسنيل- N- فينيل-بنزوهيدرازيد.....
17	خلاصة

## الفصل الثالث

تحضير N- ميثيل فيروسنيل -5,2,1- ثياديازولدين -1,1- ثنائي أكسيد ودراسة فعاليته المضادة للأكسدة.

19	تمهيد.....
19	I- تحضير بعض مشتقات حلقات السلفاميد.....
19	I-1- تحضير 5,2,1-ثياديازولدين-1,1- ثنائي أكسيد.....

20	I-2- تحضير 3- (2- فينيل إيثيلان)-5- فينيل -6,2,1- ثياديازين -1,1- ثنائي أكسيد.....
20	I-3- تحضير 4,5- ثنائي إيثيل-كربوكسيلات -3,1- ثنائي هيدرو-6- فنيل-ديازين-2-اون.....
21	I-4- تحضير 4-(2- فينيل إيثيلان) -6- فينيل-6,5,1- ثلاثي هيدرو-2- بيرميدون... ..
22	II- تحضير مشتقات الفيروسين لمركبات السلفاميد.....
23	II-1- تحضير -N- ميثيل فيروسنيل-سلفاميد.....
24	II-2- تحضير -N- ميثيل فيروسنيل -(2- فينيل إيثيلان) -5- فينيل-6,2,1- ثياديازين -1,1- ثنائي أكسيد.....
25	III- دراسة الفعالية البيولوجية المضادة للأكسدة.....
25	III-1-1- تعريف الجذور الحرة.....
25	III-1-2- أنواع الجذور الحرة.....
25	III-2- تفاعلات الأكسدة الذاتية.....
26	III-3- تفاعلات الأكسدة في النظام البيولوجي.....
26	III-4-1- تعريف مضادات الأكسدة.....
27	III-4-2- تصنيف مضادات الأكسدة.....
27	III-4-3- آلية تفاعل المواد المضادات للأكسدة.....
28	III-4-4- طرق تقدير الفعالية المضادة للأكسدة.....
29	III-4-5- اختبار جذر ثنائي فينيل بكريل هايدرازيل (DPPH).....
32	خلاصة.....

## الفصل الرابع

### الجزء التطبيقي (النتائج والمناقشة)

34	تمهيد.....
34	-الأجهزة والمواد المستعملة.....
34	-الأجهزة المستعملة.....
35	I-الخطوات التجريبية.....

35	I-1- تحضير مشتقات حلقي السلفاميد
	I-1-1- تحضير (2- فنيل إيثيلان)-5- فنيل -6,2,1- ثياديازين-1,1- ثنائي أكسيد.....
35	.....
36	I-1-2- تحضير 5,2,1- ثياديازولدين-1,1- ثنائي أكسيد.....
36	I-1-3- تحضير 5,2,1- ثياديازولدين-1,1- ثنائي أكسيد.....
37	I-1-4- تحضير (2- فنيل إيثيلان) -6- فنيل-6,5,1- ثلاثي هيدرو-2- بيرميدون.
	I-1-5- تحضير لمركب 5,4- ثنائي إيثيل-كربوكسيلات -3,1- ثنائي هيدرو-6- فنيل-ديازين-2-اون.....
38	.....
38	I-2- تحضير مشتقات N-ميثيل فيروسنيل حلقي السلفاميد.....
38	I-2-1- تحضير N-ميثيل فيروسنيل -سلفاميد.....
	I-2-2- تحضير N-ميثيل فيروسنيل-(2- فنيل إيثيلان) -5- فنيل-6,2,1- ثياديازين-1,1- ثنائي أكسيد.....
39	.....
40	I-3- دراسة الفعالية المضادة للأكسدة.....
40	تحضير محلول (DPPH).....
40	الخطوات العملية لتقدير الفعالية المضادة للأكسدة باستعمال الجذر الحر (DPPH).....
41	I-3-1- نتائج القدرة التثبيطية لجذر DPPH.....
44	I-3-2- المقارنة بين الفعالية المضادة للأكسدة لكل من المركبات المحضرة.....
46	..... خلاصة

الخاتمة العامة

قائمة المراجع

الملاحق

## قائمة الجداول

الرقم	العنوان	الصفحة
<b>الفصل الثالث</b>		
1	الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركب 5,2,1-ثياديازولدين-1,1-ثاني أكسيد .....	19
2	الخصائص الفيزيائية و الكيميائية للمركب-3 (2- فنيل إيثيلان )-5- فنيل - 6,2,1 - ثياديازين - 1,1- ثنائي أكسيد.....	20
3	الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركب لمركب 5,4-ثنائي إيثيل-كربوكسيلات -3,1-ثنائي هيدرو-6-فنيل-ديازين-2-اون.....	21
4	الخصائص الفيزيائية و الكيميائية للمركب-4(2-فنيل إيثيلان )-6-فنيل- 6,5,1- ثلاثي هيدرو-2- بيرميديون.....	22
5	الخصائص الفيزيائية و الكيميائية للمركبN-ميثيل فيروسنيل-سلفاميد.....	24
6	الخصائص الفيزيائية و الكيميائية للمركب-N ميثيل فيروسنيل- (2- فنيل إيثيلان )-5- فنيل-6,2,1- ثياديازين-1,1- ثنائي أكسيد.....	24
7	الخصائص الفيزيائية والكيميائية لجذر ثنائي فينيل بكريل هايدرازيل (DPPH)	29
<b>الفصل الرابع</b>		
8	الأدوات والمواد المستعملة في العمل.....	34
9	لخصائص الهيكلية والفيزيائية و الكيميائية المتحصل عليها للمركب <u>41</u> .....	35
10	الخصائص الهيكلية والفيزيائية و الكيميائية المتحصل عليها للمركب <u>40</u> .....	36
11	لخصائص الهيكلية والفيزيائية و الكيميائية المتحصل عليها للمركب <u>40</u> .....	37
12	الخصائص الهيكلية والفيزيائية و الكيميائية المتحصل عليها للمركب <u>43</u> .....	37
13	الخصائص الهيكلية و الفيزيائية و الكيميائية المتحصل عليها للمركب <u>42</u> ...	38
14	الخصائص الهيكلية و الفيزيائية و الكيميائية المتحصل عليها للمركب <u>44</u> ....	39
15	الخصائص الهيكلية و الفيزيائية و الكيميائية المتحصل عليها للمركب <u>45</u> ....	40
16	قيمة نسبة تثبيط 50% من الجذر الحر للمركبات المحضرة.....	44

## قائمة الأشكال

الرقم	العنوان	الصفحة
1	بنية مشتقات 5,2,1-ثياديازولدين-1,1-ثنائي أكسيد المثبطة للعديد من إنزيمات.	
<b>الفصل الأول</b>		
2	بنية مختلف مشتقات حلقات السلفاميد ذات الفعالية المثبطة للبروتياز.....	02
3	بنية حلقات السلفاميد ذات الفعالية المثبطة لنوروفيروس.	02
4	مركبات $\beta$ -Méthylcarbapénèmes التي تحتوي على حلقات السلفاميد ذات	
03	الفعالية المضادة للجراثيم.....	
5	بنية مشتقات بنزو- ثيانو- ثياديازين -1,1-ثنائي أكسيد المثبطة للفيروس المضخم	
03	للخلايا الجسم البشري.....	
04	بنية FC-KLVFF.....	
05	بنية البنسلين و السيفالوسبورين ومشتقاته من الفيروسين.....	
05	البنية الكيميائية لمركبات Atovaquone ومشتقاتها من الفيروسين.....	
06	البنية الكيميائية لإيثامبوتول (Ethambutol) ومشتقاته من الفيروسين.....	
<b>الفصل الثاني</b>		
10	تحضير مشتقات حلقي السلفاميد (5,2,1-ثياديازولدين-1,1-ثنائي أكسيد)....	09
11	تحضير (N <sup>2</sup> -Boc-N <sup>5</sup> H-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxydes) ..	10
12	تحضير مشتقات 5,2,1-ثياديازولدين - 4,3- ديون -1,1-ثنائي أكسيد.....	11
13	تحضير 5,2,1-ثياديازولدين-1,1-ثنائي أكسيد.....	11
14	تحضير N <sup>2</sup> - مثل كربوكسيلات N <sup>5</sup> -5,2,1-ثياديازولدين-1,1-ثنائي	
12	أكسيد.....	
15	بنية الفيروسين.....	12
16	تحضير الفيروسين.....	13
17	تحضير الفيروسين.....	13
18	آلية تحضير N-ثنائي ميثيل أمينو ميثيل فيروسين.....	14
19	آلية تحضير يوديد ميثيل فيروسنيل ثلاثي ميثيل أمونيوم.....	14

15	تحضير N-بنزيل-1-فيروسنيل-N- (مثيل فيروسنيل) ميثان أمين.....	20
15	تحضير N-ميثيل - فيروسنيل- N- فينيل أسيتوهيدرازيد.....	21
16	تحضير N-فينيل-N-بنزيل-فيروسنيل - ميثان أمين.....	22
16	تحضير N-ميثيل فيروسنيل- N- فينيل-بنزوهيدرازيد.....	23

### الفصل الثالث

19	تحضير 5,2,1-ثياديازولدين-1,1- ثاني أكسيد.....	24
	تحضير 3-(2- فينيل إيثيلان )-5- فينيل -6,2,1- ثياديازين -1,1- ثنائي أكسيد.....	25
20	.....	20
	تحضير 5,4-ثنائي إيثيل-كربوكسيلات -3,1-ثنائي هيدرو-6-فنيل-ديازين-2-اون.....	26
21	.....	21
	تحضير 4-(2-فينيل إيثيلان )-6-فينيل-6,5,1- ثلاثي هيدرو-2-بيرميدون.....	27
21	.....	21
	المخطط العام لتفاعلات ملح يوديد ميثيل فيروسنيل ثلاثي ميثيل أمونيوم مع مركبات السلفاميد.....	28
23	.....	23
	تحضير N-ميثيل فيروسنيل سلفاميد.....	29
23	.....	23
	تحضير N-ميثيل فيروسنيل- (2- فينيل إيثيلان )-5- فينيل-6,2,1- ثياديازين-1,1- ثاني أكسيد.....	30
24	.....	24
	تفاعل مضادات الأكسدة مع الجذور الحرة.....	31
26	.....	26
	المرحلة الابتدائية لتفاعل مضادات الأكسدة.....	32
27	.....	27
	مرحلة الانتشار لتفاعل مضادات الأكسدة.....	33
28	.....	28
	مرحلة التفرع لتفاعل مضادات الأكسدة.....	34
28	.....	28
	مرحلة نهاية تفاعل مضادات الأكسدة.....	35
28	.....	28
	آلية تفاعل جذر DPPH مع مضادات الأكسدة.....	36
30	.....	30

### الفصل الرابع

	اختبار DPPH لمركب (2-فينيل إيثيلان)-6-فينيل-6,5,1- ثلاثي هيدرو-2-بيرميدون.....	37
41	.....	41

	اختبار DPPH لمركب 5,4-ثنائي إيثيل-كربوكسيلات -3,1-ثنائي هيدرو-6-	38
42	..... فنيل-ديازين-2-اون	
	اختبار DPPH لمركب (2-فينيل إيثيلان)-5- فنيل -6,2,1- ثياديازين -1,1-	39
42	..... ثنائي أكسيد	
43	..... اختبار DPPH لمركب السلفاميد	40
43	..... اختبار DPPH لمركب 5,2,1- ثياديازولدين-1,1- ثنائي أكسيد	41
44	..... اختبار DPPH لمشتق سلفاميد ميثيل فيروسنيل	42

## قائمة الرموز والاختصارات

الرموز والاختصارات	الدلالة
THF	Tetrahydrofuran
DMSO	Dimethylsulfoxide
DMF	Dimethylformamide
r.t	درجة حرارة الغرفة
DPPH	2-2-diphenyl-1-picrylhydrazyl
$\epsilon$	معامل الامتصاص المولي
I%	النسبة المئوية لتنشيط الجذر الحر
IC <sub>50</sub>	النسبة المئوية لتنشيط 50% من الجذر الحر
IR	طيف الأشعة تحت الحمراء
RMN H <sup>1</sup>	الرنين النووي المغناطيسي للبروتون
RMN C <sup>13</sup>	الرنين النووي المغناطيسي للكربون
UV-Vis	مطيافية الأشعة فوق بنفسجية-مرئية
mL	Milliliter
Ar	Aryl
KF	Fluorure de potassium
T	درجة الحرارة
CCM	Chromatography sur couches mince
CDCl <sub>3</sub>	Chloroform deutéré
VIH	Virus d'immunodéficience humaine
AcOH	Acid acétique
ICS	l'isocyanate de chlorosulfonyl
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonate de potassium
t-Boc	tert-Butyloxycarbonyl

Partie par million	ppm
Déplacement chimique	$\delta$
Constante de couplage exprimée en Hz	J
Hertz	Hz
Temperature de fusion	$T_f$
Referencefront ale	$R_f$
Masse Molaire	Mm
Heure	h

## قائمة الملاحق

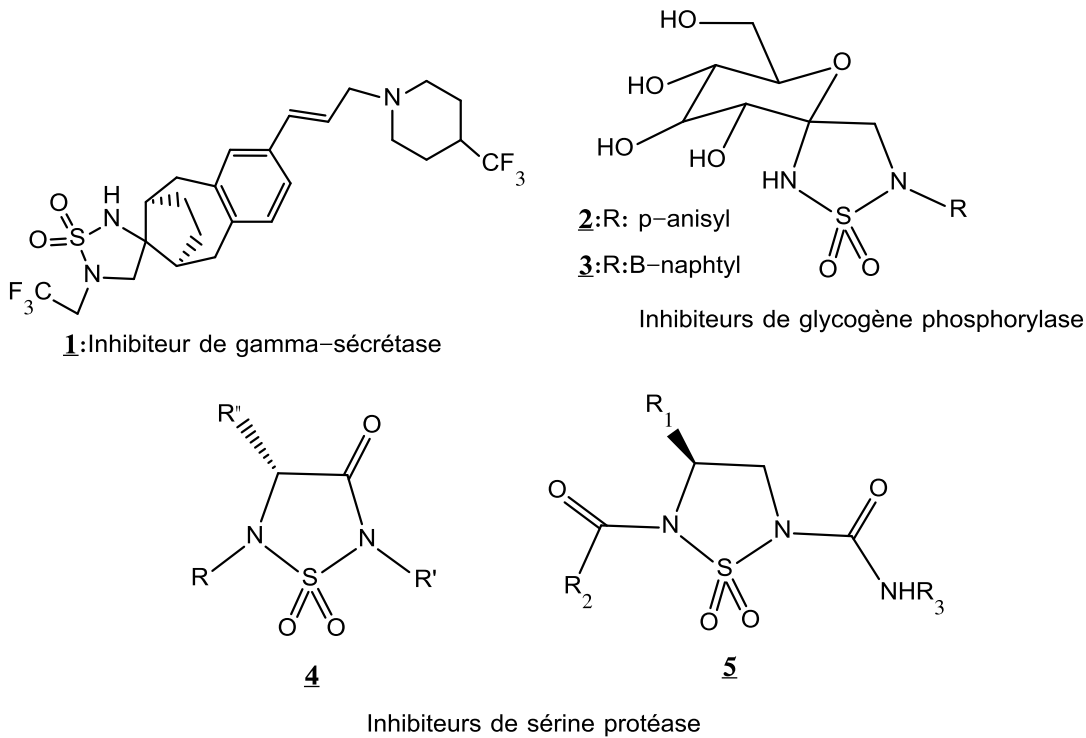
الرقم	العنوان
1	طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب N-ميثيل فيروسنيل - سلفاميد.
2	طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب 4-(2-فنيل إيثيلان)-6-فنيل-1,5,6-ثلاثي هيدرو-2-بيرميدون.
3	طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب 5-(2-فنيل إيثيلان)-3-فنيل-1,2,6-ثياديازين-1,1-ثنائي أكسيد.
4	طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب 4,5-ثنائي إيثيل-كربوكسيلات-1,3-ثنائي هيدرو-6-فنيل-ديازين-2-اون.
5	طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب 1,2,5-ثياديازولدين-1,1-ثنائي أكسيد.
6	طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب N-ميثيل فيروسنيل 5-(2-فنيل إيثيلان)-3-فنيل-1,2,6-ثياديازين-1,1-ثنائي أكسيد.

# المقدمة العامة

## المقدمة العامة

في السنوات الأخيرة شهدت كيمياء الاصطناع العضوي تحدي كبير في صناعة الأدوية والعقاقير الطبية، من أجل إنتاج وتحضير هياكل جديدة بجودة عالية الفعالية العلاجية والمردود والتقليل من سميتها، ولقد أخذت الأدوية التي تحتوي في بنيتها على ذرة الازوت والكبريت أو ما يسمى بحلقي السلفاميد اهتمام كبير من قبل مراكز البحث العلمي بسبب وجه التشابه بينها وبين المركبات العطرية وفعاليتها البيولوجية، وتواجد بعض مشتقاتها في الإنزيمات والفيتامينات وبعض المواد الطبيعية، لهذا يعتبر التحضير والتفاعل الكيميائي لمشتقات حلقي-السلفاميد وخاصة 1,2,5- ثياديازولدين 1,1-ثنائي أكسيد، ودراسة فعاليتها البيولوجية، جزء مهم في أنشطة أعمالنا المخبرية [1-4].

تعتبر مشتقات حلقي السلفاميد من بين المركبات الشبيهة بمركبات اليوريا، التي تشكل نموذج أساسي في بنية العديد من المركبات الصناعية ولها فعالية بيولوجية مميزة، من بين الأهمية البيولوجية لهذه المركبات نذكر منها فعاليتها كمثبطات للعديد من الإنزيمات مثل: سيرين بروتياز (sérine protéase) [5]، غاما-سيكريتاز (gamma-sécrétase) [6]، وجليكوجين فسفوريلاز (glycogène phosphorylase) [7].



الشكل 1. بنية مشتقات 1,2,5- ثياديازولدين 1,1-ثنائي أكسيد المثبطة للعديد من الإنزيمات.

إن اكتشاف مركبات الفيروسين وخصائصه الفيزيائية الكيميائية المميزة، ومدى فعاليته البيولوجية أحدث ثورة علمية في الكيمياء العضوية، حيث تزايد الاهتمام بشكل واضح في دراسة الاستراتيجيات لتحضير مركبات تحتوي على مشتقات الحلقات العطرية وبعض مشتقات الفيروسين، ودراسة فعاليتها البيولوجية من أجل توسيع مجالات استعمالاتها، هذا ما حققته العديد من مراكز البحث العلمي التي كانت منشوراتها العلمية بصمة جديدة في كيمياء الاصطناع العضوي والكيمياء الخضراء، ولا تزال البحوث في هذا المجال متواصلة إلى حد الآن.

إضافة إلى وجود العديد من الطرق المختلفة لتحضير مشتقات  $N^5-5,2,1-N$  ثياديازولدين-1,1-ثنائي أكسيد، وتحضير مجموعة من حلقي-السلفاميد المستبدلة [8,9]، كما أصبح تفاعل التآكل للمركبات الحلقية الغير متجانسة التي تحتوي على الرابطة (N-H) وتحفرها الفلزات الانتقالية إحدى أهم التفاعلات في الكيمياء العضوية [9,10]، تسمح هذه الطرق بتحضير مشتقات  $N^5-N$  فيروسنيل حلقي السلفاميد من خلال تشكيل الرابطة N-C انطلاقاً من الرابطة N-H وهذا التفاعل على حد علمنا لم يطبق على مشتقات حلقي-السلفاميد، يتم تنفيذ هذه الطرق بتفاعل استبدال نيكليوفيلي  $N^5-N-5,2,1$  ثياديازولدين 1,1-ثنائي أكسيد في الموضع 5 مع ملح يوديد ميثيل فيروسنيل ثلاثي ميثيل أمونيوم.

تنقسم المذكرة إلى أربعة فصول سنتطرق إلى دراسة نظرية في الفصل الأول والثاني حيث يتضمن الفصل الأول دراسة حول الفعالية البيولوجية للمركبات الكيميائية التي تحتوي على مشتقات حلقي السلفاميد في بنيتها وخاصة (5,2,1-ثياديازولدين-1,1-ثنائي أكسيد) وبعض مشتقات الفيروسين، والتعرف على مدى فعاليتها اتجاه العديد من الأمراض كمضادات البكتريا ومثبطات البروتياز ومكافحة مرض فيروس نقص المناعة المكتسبة، بينما يشمل الفصل الثاني أهم الطرق المعتمدة في تحضير مشتقات حلقي-السلفاميد وخاصة (5,2,1-ثياديازولدين-1,1-ثنائي أكسيد) وبعض مشتقات الفيروسين، أما في الفصل الثالث سنتطرق إلى دراسة خاصة حول كيفية تحضير مشتقات حلقي-السلفاميد و  $N^5-N$ -ميثيل-فيروسنيل-5,2,1-ثياديازولدين-1,1-ثنائي أكسيد وبعض مشتقات الفيروسين الحلقية، وكذلك دراسة الفعالية المضادة للأكسدة، بينما في الفصل الرابع سنقوم بدراسة تطبيقية تجمع بين التقنيات والتراكيب التجريبية والبيانات الهيكلية (مطيافية الأشعة تحت الحمراء، مطيافية الكتلة،  $^1H$  RMN)، والخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركبات المحضرة، وكذلك تقدير الفعالية المضادة للأكسدة للمركبات المحضرة بواسطة الطريقة الطيفية المتمثلة في اختبار الجذر الحر DPPH، ومقارنة الفعالية المضادة للأكسدة بين المركبات المحضرة وعرض النتائج ومناقشتها.

## الفصل الأول

عموميات حول حلقي السلفاميد (ثياديازولدين)  
وبعض مركبات الفيروسين.

## تمهيد:

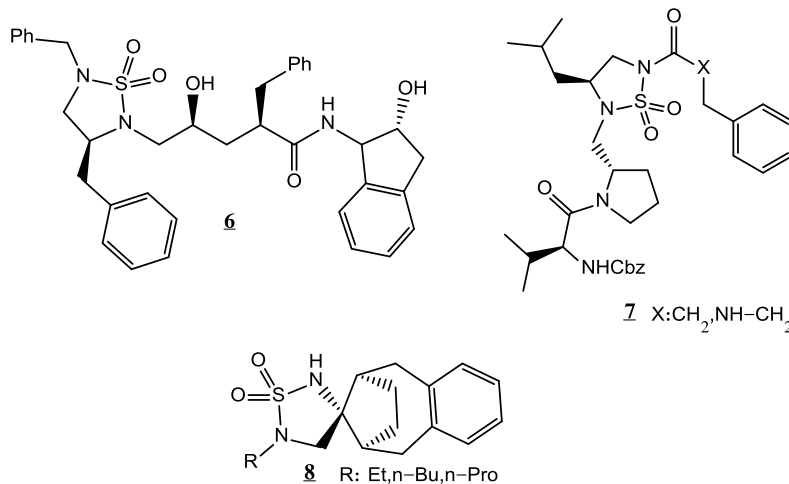
تعتبر حلقي-سلفاميد في الحالة العامة وخاصة مشتقات 5,2,1-ثياديازولدين-1,1-ثنائي أكسيد(حلقة سلفاميد خماسية)من بين أهم المركبات الحلقية الغير متجانسة التي لها استخدامات عديدة في المجال البيولوجي والطب والصيدلة، وذلك لفعاليتها البيولوجية التي حققت نجاح بارز حيث تتواجد هذه المركبات في المنتجات الطبيعية والأدوية، ومع اكتشاف مركبات الفيروسين ومشتقاته التي تتميز بخصائص فيزيائية وكيميائية وفعالية بيولوجية فريدة من نوعها، جعلت منها هدف دراسة وبحث على استراتيجيات وطرق جديدة لتطوير فعاليتها البيولوجية واستخدامها في مجالات واسعة، حيث تم في هذا الفصل اختيار مجموعة من مشتقات 5,2,1-ثياديازولدين-1,1-ثنائي أكسيد وبعض مشتقات الفيروسين التي تتميز بفعالية بيولوجية عالية.

## I- الفعالية البيولوجية لمشتقات حلقي-سلفاميد (5,2,1-ثياديازولدين-1,1-ثنائي أكسيد).

أثبتت العديد من الدراسات أن لمشتقات حلقي-سلفاميد (5,2,1-ثياديازولدين-1,1-ثنائي أكسيد) أهمية دوائية، أثارت اهتمام العديد من الباحثين وحققت نجاح بارز في المجال الطبي،نذكر بعض الأمثلة للفعالية البيولوجية لهذه المركبات.

### I-1- فعالية مثبطات البروتياز (inhibitrice de la protéase)

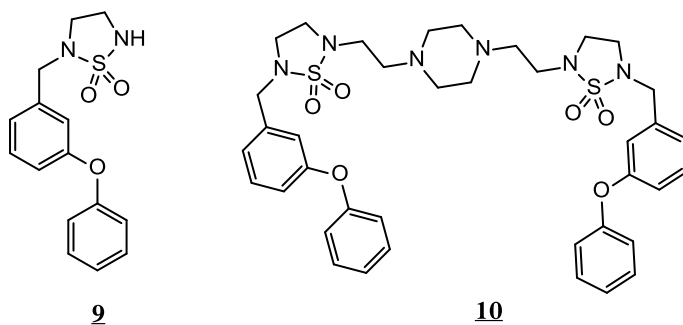
تعتبر مثبطات البروتياز أحد أهم فئة علاجية من مضادات الفيروسات القهقرية، حيث تتمثل مهمتها في حماية الجسم من النشاط الخارجي للبروتين، عن طريق منع الخلايا المصابة من إنتاج جزيئات فيروسية جديدة،حيث تم اختيار مجموعة من مشتقات حلقي-سلفاميد التي لها فعالية كمثبطات البروتياز لفيروس نقص المناعة المكتسبة(VIH) المتمثل في المركب6[11]، أما المركب7 يتميز بفعالية مهمة كمثبط سيرين بروتياز (la protéase à sérine)[12] والمركب8 يتميز بفعالية اتجاه غما سيكريتاز بروتياز- $\gamma$  (sécrétase)[13]، كما هو موضح في (الشكل2).



الشكل 2.بنية مختلف مشتقات حلقي-سلفاميد ذات الفعالية المثبطة للبروتياز.

## 2-I - فعالية مثبط نوروفيروس (inhibitrice du virus de Norwalk):

ينتمي نوروفيروس إلى عائلة Caliciviridae وهو المتسبب في التهاب الحاد للمعدة والأمعاء، حيث قام فريق Grouts، بفحص مجموعة من خلايا نوروفيروس، التي تحتوي على حلقي-سلفاميد أحدي المستبدل المتمثل في المركب 9 وثنائي المستبدل في المركب 10، حيث أظهرت مركبات حلقي-سلفاميد خصائص مثيرة للاهتمام، كمتبطات خلايا نوروفيروس [15,14].

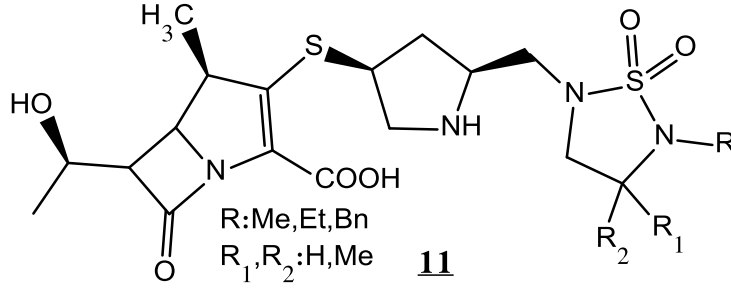


الشكل 3.بنية حلقي-سلفاميد ذات الفعالية المثبطة لنوروفيروس.

## 3-I - الفعالية المضادة للجراثيم (Activité antibactérienne)

لقد تم دراسة الفعالية المضادة للبكتريا في المخبر وتقييمها على بكتريا موجبة الغرام (-gram positive) وسالبة الغرام (gram-negative) لسلسلة من مركبات β-méthylcarbapénèmes، التي تحتوي على 1,2,5-ثياديازولين-1,1-ثنائي أكسيد، حيث أثبتت هذه الدراسة أن

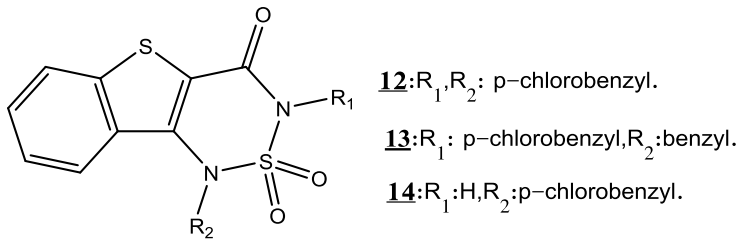
لمركبات  $\beta$ -méthylcarbapénèmes عالية ممانلة أو تفوق فعالية (Imipenème أو Meropenem)، التي تستخدم كمضاد حيوي للأمراض المعدية [16].



**الشكل 4.** مركبات  $\beta$ -méthylcarbapénèmes ذات الفعالية المضادة للجراثيم.

#### 4-I- مثبطات الفيروس المضخم للخلايا (inhibiteurs cytomégalo virus).

الفيروس المضخم للخلايا (CMV): هو أحد الفيروسات التي تنتقل عن طريق اللعاب أو البول داخل الجسم ، كما أنه يمكن أن ينتقل من خلال عمليات زرع الأعضاء، حيث يسبب هذا الفيروس تضخم الغدة الليمفاوية و ارتفاع درجة الحرارة و آلام شديدة في العضلات و الحلق، ينتمي هذا الفيروس إلى عائلة ( $\beta$ -Herpés virus) ويصيب أكثر من 70% من سكان كوكب الأرض، تستعمل مشتقات بنزو- ثيانو-ثياديازين-1,1- ثنائي أكسيد كمثبطات فعالة للفيروس المضخم لخلايا (cytomégalo virus) [18,17].

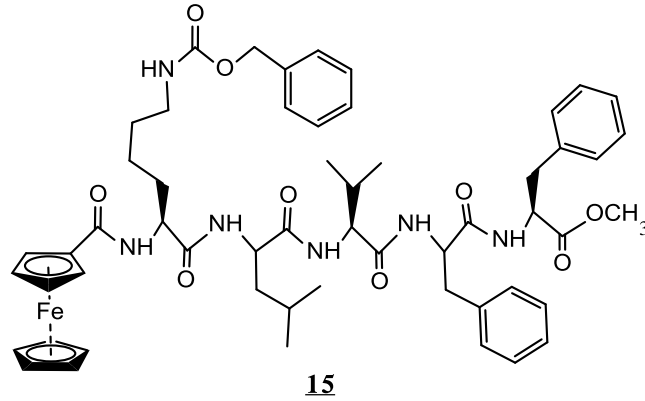


**الشكل 5.** بنية مشتقات بنزو- ثيانو- ثياديازين -1,1- ثنائي أكسيد المثبطة للفيروس المضخم لخلايا جسم البشري.

## II- الفعالية البيولوجية لبعض مشتقات الفيروسين.

### II-1-مضادات الزهايمر

بيتا-اميلويد هو: عبارة على بروتين ذات سلاسل قصيرة تفرزه خلايا الجسم يتم منع تراكمه وتفكيكه في الجسم، لكن عندما يصبح الجسم غير قادر على منع تراكم بيتا-اميلويد على خلايا الدماغ يحدث إعاقة ومنع لوصول البروتينات الى الخلايا العصبية، مما يؤدي إلى فشل الخلايا العصبية في أداء وظائفها وتعرف هذه الظاهرة بمرض الزهايمر، لهذا تم بذل مجهود من أجل تطوير مثبطات فعالة لمنع وتفكيك تراكم بيتا-اميلويد، تم مزج الفيروسين مع بيتا-اميلويد (KLVFF)، حيث يظهر منع لتشكل تراكم بيتا-اميلويد كمثبط انتقائي عالي على شكل [19]Fc - KLVFF.

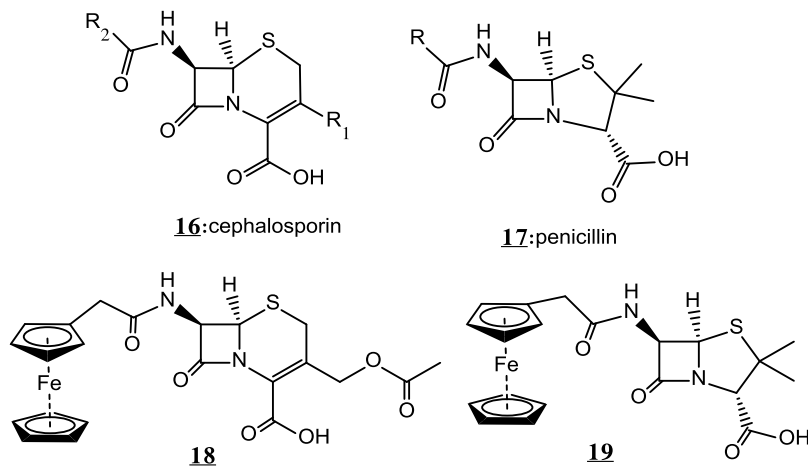


الشكل 6.بنية FC-KLVFF.

### II-2- مضادات الجراثيم

في عام 1970م تم تعديل بعض المضادات الحيوية عن طريق إضافة مجموعة الفيروسين إلى بنيتها الكيميائية، مثل مشتقات البنسلين (pénicilline) وسيفالوسبورين (céphalosporine)، من أجل دراسة فعاليتها كمضادات حيوية للبكتريا [20].

حيث قدمت هذه الدراسة نتائج هامة في التأثير المضاد للجراثيم سواء في المخبر (in vitro) أو في الجسم (in vivo) [21].

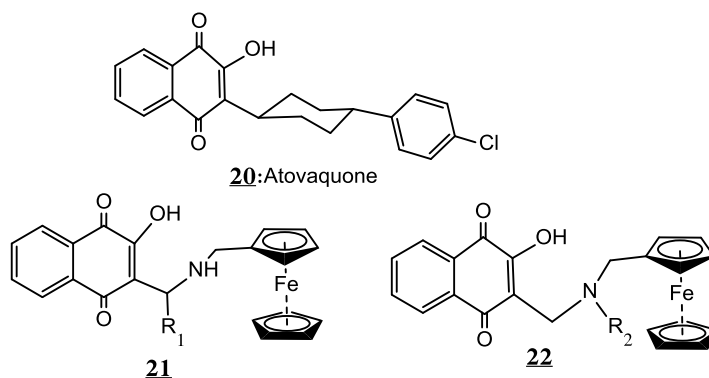


الشكل 7.بنية البنسلين و سيفالوسبورين ومشتقاتهما الفيروسيينية.

## II-3- مضادات داء المقوسات (Anti-Toxoplasmosis)

داء المقوسات (Toxoplasmosis):هو مرض ينتج عن الإصابة بطفيلي أحادي الخلية يسمى المقوسة القندية، تتميز المقوسات بقدرتها على اختراق أعضاء جسم الشخص المصاب وتتكاثر داخل الخلايا.

يستخدم مركب Atovaquone كمضاد حيوي في علاج داء المقوسات، لكن يسبب تناوله بتركيز عالي التعصب وأثار جانبية غير مرغوب فيها وهذا ما فتح مجال البحث على جزيئات جديدة حيث أجريت اختبارات بيولوجية على مشتقات Atovaquone التي تحتوي في بنيتها على الفيروسين، وأثبت أن ثلاثة من هذه المشتقات التي تمتلك سلسلة من 6 إلى 8 ذرات من الكربون عند المستبدل  $R_2$  لها نشاط مضاد لداء المقوسات [22].

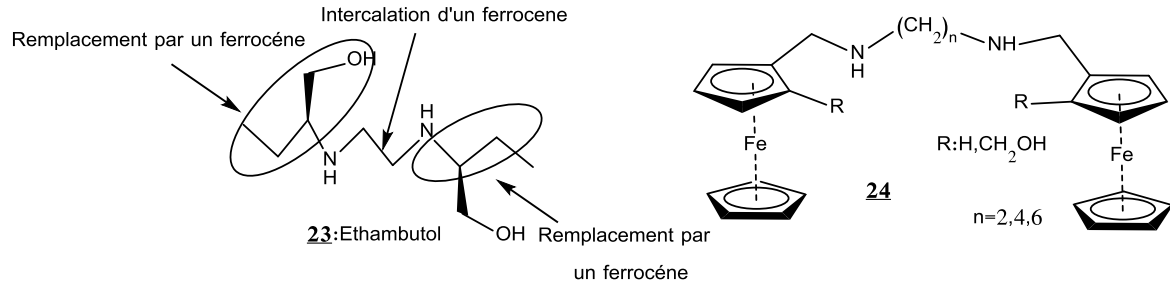


الشكل 8.البنية الكيميائية لمركبات Atovaquone ومشتقاتها من الفيروسين.

## II-4- مضادات مرض السل (Anti-Tuberculose)

السل هو مرض تُسببه سلالات مُختلفة من البكتيريا الفُطرية ومن بينها البكتيريا السلية، حيث يُهاجم مرض السل الرئة ويسبب العدوى في كثير من الحالات يؤدي الى الموت.

يستعمل ايثامبوتول (Ethambutol) كمضاد حيوي لمرض السل، وكان الهدف الأساسي من تحضير جزيء نموذجي ايثامبوتول زيادة فعاليته البيولوجية وتحسين عامله العلاجي، والتقليل من سميته، حيث تم تنفيذ ثلاث طرق لتحضيره إما بتكوين مجموعة محمية بين وظيفتين أمين، أو استبدال مجموعتي إيثيل بالفيروسين، أو استبدال مجموعة إيثيل والوظيفة الكحولية بالفيروسين، كما هو موضح في (الشكل 9) [22].



الشكل 9. البنية الكيميائية للإيثامبوتول (Ethambutol) ومشتقاته من الفيروسين.

أثبتت دراسة حساسية المركبات التي تحتوي على الفيروسين أن كحول أمينو فيروسين ليس له أي نشاط مضاد لمرض السل، بينما يمتلك ثنائي أمينو فيروسنيك خاصة بالنسبة لسلسلة مكونة من 2 إلى 3 ذرات من الكربون نشاط مضاد لمرض السل بنسبة عالية، وعدم وجود أي نشاط مضاد لمرض السل بالنسبة لثنائي أمينو بنزويك وهو ما يدل على أهمية وجود الفيروسين في الجزيء [22].

## خلاصة:

تعرفنا في هذا الفصل على الأهمية البيولوجية لبعض المركبات الكيميائية التي تحتوي على حلقي-سلفاميد وإظهار مدى قدرتها على مكافحة بعض الأمراض والجراثيم كمضادات البكتريا ومثبطات الفيروسات.....الخ.

كما تطرقنا إلى بعض المركبات التي تحتوي على مشتقات الفيروسين ومعرفة مدى فعاليتها البيولوجية ضد العديد من الأمراض الخطيرة، جعلت منها المحور الأساسي لانطلاق بحوث جديدة في الكيمياء العضوية، والصيدلانية والمجال البيولوجي.

## الفصل الثاني

طرق تحضير مشتقات حلقي-سلفاميد (مركبات

5,2,1 - ثياديازولدين -1,1- ثنائي أكسيد)

وبعض مشتقات الفيروسين.

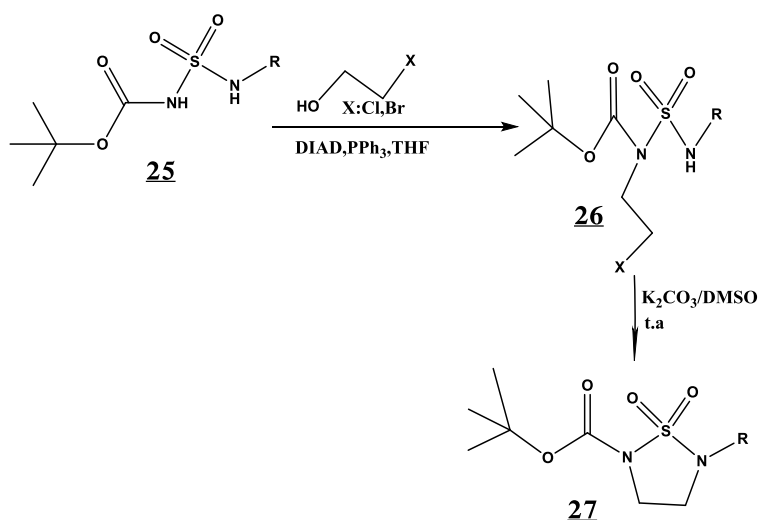
**تمهيد:**

إن الخصائص الفيزيائية والكيميائية والفعالية البيولوجية للمركبات الحلقية الغير متجانسة، التي تحتوي على السلفاميد وكذلك بعض مشتقات الفيروسين التي حققت نجاح في المجال البيولوجي والكيمياء العضوية، جعلت منها بوابة انطلاق أبحاث علمية في العديد من مراكز البحث العلمي، من أجل البحث على طرق واستراتيجيات جديدة لتحسن هياكل هذه المركبات وتحضير مشتقاتها بجودة عالية واستعمالها في العديد من المجالات كصناعة الأدوية والعقاقير الطبية، وكذلك في الكيمياء الخضراء والاصطناع العضوي، في هذا الفصل سنتعرف على أبرز الاستراتيجيات المتبعة في تحضير مشتقات حلقي-سلفاميد وبعض مشتقات الفيروسين، التي تعتمد على تفاعلات الاستبدال النيكليوفيلي، حيث نقوم بتشكيل الرابطة N-C انطلاقا من الرابطة N-H.

## I- طرق تحضير مشتقات حلقي-سلفاميد: (1,2,5- ثياديازولدين-1,1- ثاني أكسيد).

### I-1- التحضير انطلاقا من مركبات N- هالوجينو الكيل السلفاميد

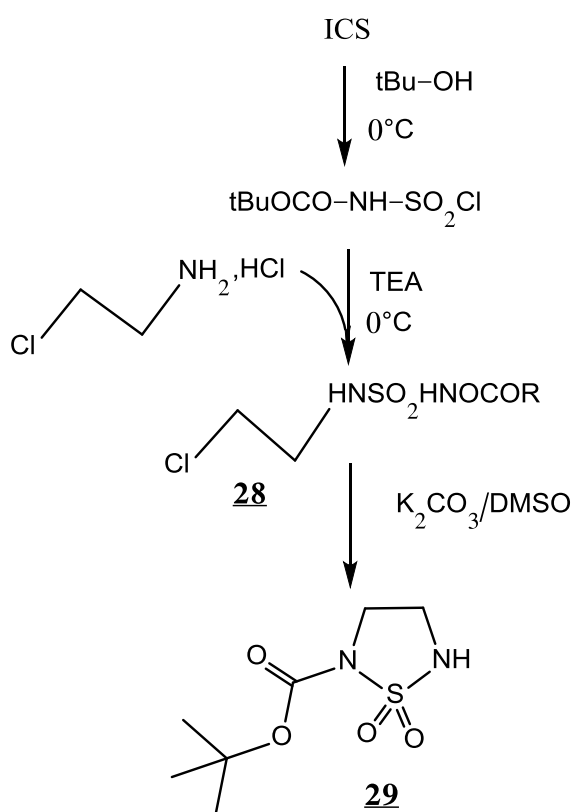
نقوم بمعالجة هالوجينو الكيل السلفاميد بواسطة DMSO و  $K_2CO_3$  في درجة حرارة الغرفة لمدة زمنية تقدر بأربعة ساعات، مع القيام بتحريك التفاعل بواسطة خلاط مغناطيسي، ينتج مركب كيميائي يسمى 1,2,5-، ثياديازولدين-1,1- ثاني أكسيد، كما هو موضح في (الشكل 10) [23].



الشكل 10. تحضير مشتقات حلقي-سلفاميد (1,2,5-ثياديازولدين-1,1- ثاني أكسيد).

## I-2- تحضير مشتقات حلقي-سلفاميد من الخردل مع النيتروجين

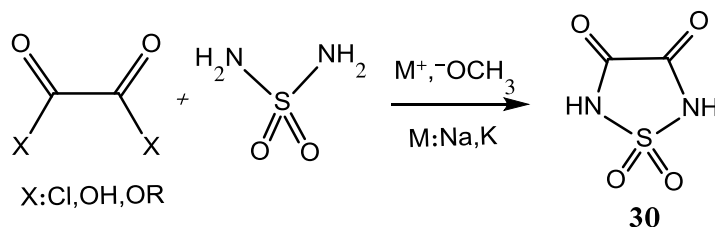
نقوم بتحضير مشتقات كربوكسيل السلفاميد انطلاق من تفاعل 2-chloroéthylaminehydrochlorure في مرحلتين: حيث يتفاعل كحول (*t*-butylique) مع ايزوسينات كلوروسلفونيل (ICS) لتشكيل كريمة كلوروسلفونيل ثم تتفاعل كريمة كلوروسلفونيل مع (2-chloroéthylaminehydrochlorure) في وجود ثلاثي إيثيل أمين كقاعدة، من أجل الحصول على مركب كربوكسيل سلفاميد والذي تتم معالجته بواسطة DMSO في وجود  $K_2CO_3$  للحصول على حلقة السلفاميد ( $N^2$ -Boc- $N^5$ H-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxydes)، نقوم بترشيح الناتج وإعادة بلورته بواسطة كلوريد الميثان فنحصل على مادة صلبة بيضاء بمرود جيد [24].



الشكل 11. تحضير ( $N^2$ -Boc- $N^5$ H-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxydes).

### I-3- تفاعل الأكسالات مع السلفاميد

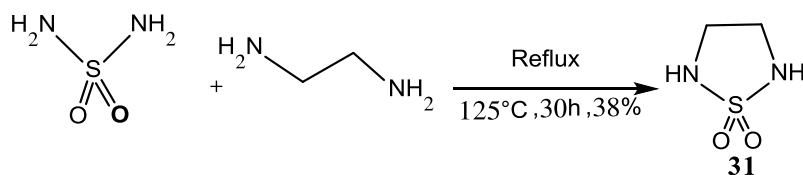
تتفاعل مشتقات الأكسالات مع السلفاميد فتشكل لنا 5,2,1-ثياديازولدين-3,4-ديون-1,1-ثنائي أكسيد، غير إن هذا التفاعل يتم إرجاعه غالبا في الأوساط المائية، كما هو موضح في (الشكل 12)[25].



الشكل 12. تحضير مشتقات 5,2,1-ثياديازولدين-3,4-ديون-1,1-ثنائي أكسيد.

### I-4- تفاعل 2,1-ثنائي الأمين-إيثيلان مع السلفاميد

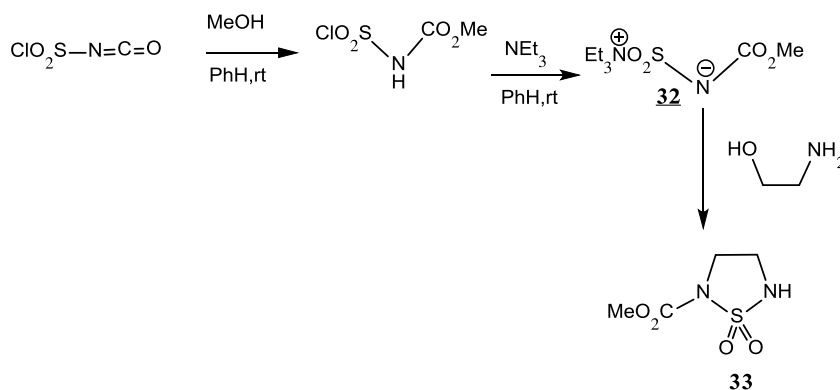
تم تحضير 5,2,1-ثياديازولدين-1,1-ثنائي أكسيد، انطلاقا من تفاعل السلفاميد مع 2,1-ثنائي الأمين-إيثيلان في وجود DMF أو DMSO مع التسخين، كما هو موضح في (الشكل 13) [26].



الشكل 13. تحضير 5,2,1-ثياديازولدين-1,1-ثنائي أكسيد.

### I-5- تحضير N<sup>2</sup>-مethyl كربوكسيل-5,2,1-N<sup>5</sup>H-ثياديازولدين-1,1-ثنائي أكسيد

يمكن تحضير متفاعل بوجيس من تفاعل كلوروسلفونيل سوسينات مع ثلاثي إيثيل أمين في وجود البنزين، انطلاقا من تفاعل متفاعل بوجيس (Burgess) مethyl- (ثلاثي أمونيوم سولفونيل) كرىمات مع بيتا-هيدروكسي أمين (β-hydroxylamine) نحصل على N<sup>2</sup>-مethyl كربوكسيل-5,2,1-N<sup>5</sup>H-ثياديازولدين-1,1-ثنائي أكسيد بمرود جيد [27].

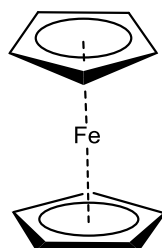


الشكل 14. تحضير  $N^2$ -مethyl كربوكسيل- $5,2,1-N^5H$ -ثياديازولدين-1,1-ثنائي أكسيد.

## II-مشتقات الفيروسين.

### II-1-بنية الفيروسين

الفيروسين: هو مركب عضوي فلزي كتلته المولية 186,04 غ/مول ويتميز ببنية بلورية، يتفكك عند درجة حرارة 400م° وينصهر عند 173م°، يمكن إذابته في الماء وحمض النيتريك وبعض المذيبات العضوية مثل: الإيثر والبنزين ولكن لا يذوب حمض كلور الماء المركز، تمت تسميته ferrocene بنهاية ene التي تشير إلى أروماتيته على نفس المنوال لاسم benzene [28].



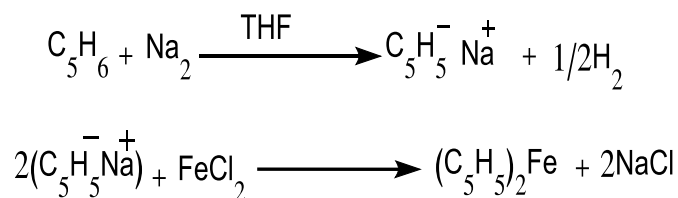
34

الشكل 15. بنية الفيروسين.

### II-2- طرق تحضير الفيروسين

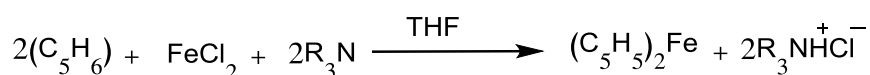
يوجد العديد من الطرق والاستراتيجيات المتبعة لتحضير الفيروسين نذكر أهمها:

✓ نقوم بتفاعل حلقة البنتادانيل مع معدن الصوديوم في وجود THF، ثم نقوم بمعالجتها بواسطة كلوريد الحديد، كما هو موضح في (الشكل 16)[28].



الشكل 16. تحضير الفيروسين.

✓ نقوم بالتفاعل المباشر لحلقة البنزادنييل مع  $\text{FeCl}_2$  بوجود  $\text{THF}$  و  $2\text{R}_3\text{N}$ ، كما هو موضح في (الشكل 17) [28].

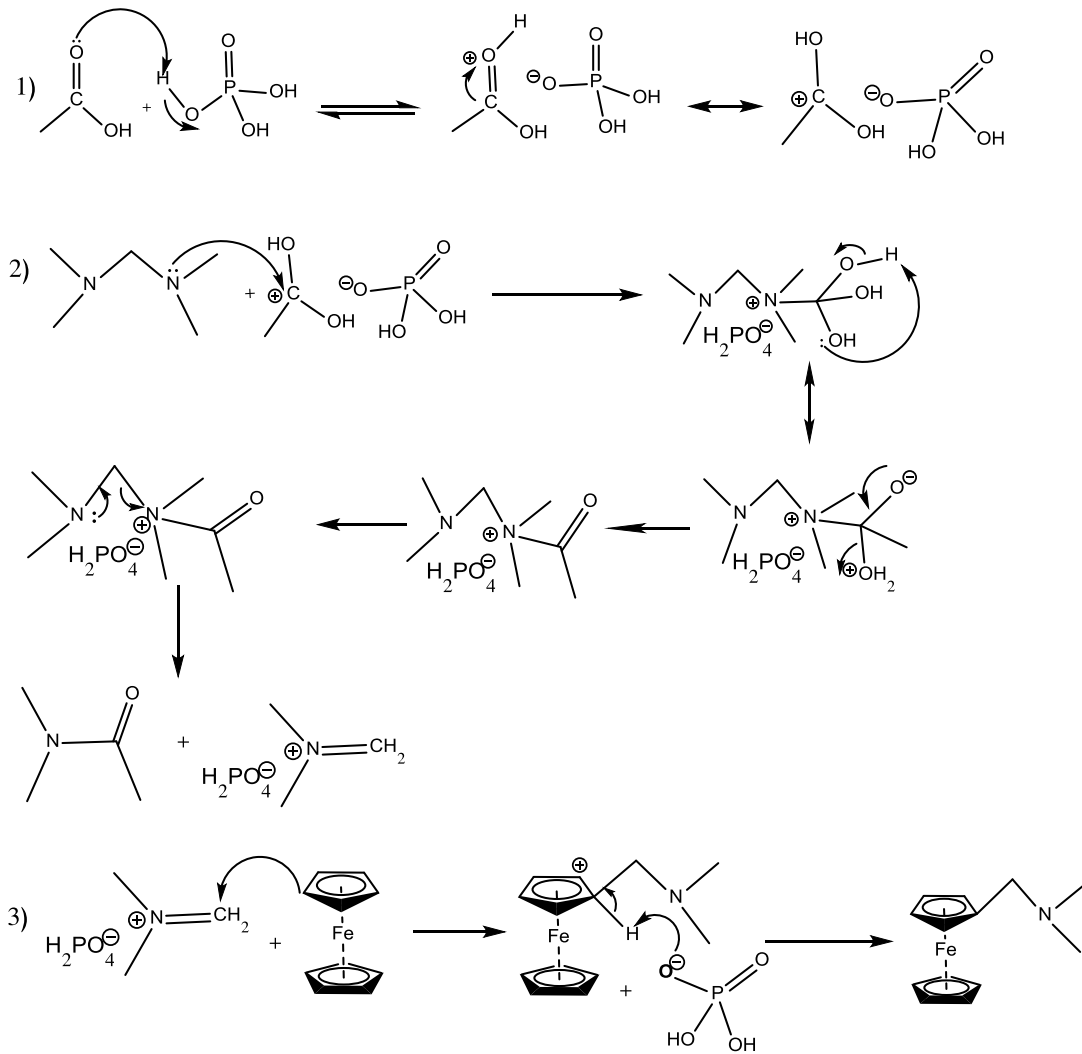


الشكل 17. تحضير الفيروسين.

### II-3- طريقة تحضير ملح يوديد ميثيل فيروسنيل ثلاثي ميثيل أمونيوم

✓ المرحلة الأولى: تشكل N-ثنائي ميثيل أمينوميثيل فيروسين.

نقوم بمزج 1مول من الفيروسين مع 1مول من حمض الإثانويك و 1مول من مثيلين-ثنائي-ثنائي ميثيل أمين في وجود حمض أورثو فسفوريك كمحفز، وفق آلية التفاعل الموضحة في (الشكل 18) [29-31].

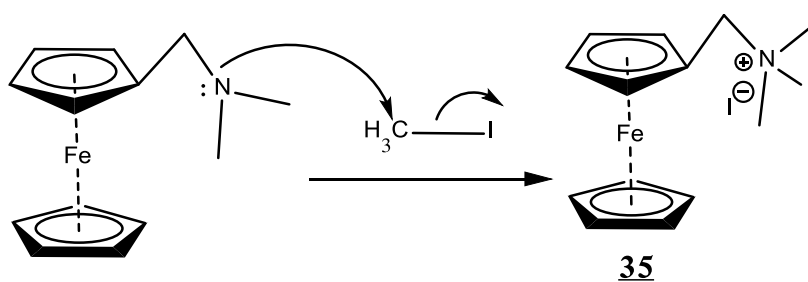


الشكل 18. آلية تحضير N-ثنائي ميثيل أمينو ميثيل فيروسين.

✓ المرحلة الثانية: تشكل ملح يوديد ميثيل فيروسنيل ثلاثي ميثيل أمونيوم.

نقوم بمزج 1مول من يوديد ميثيل مع 1مول من N-ثنائي ميثيل أمينوميثيل فيروسين في مذيب

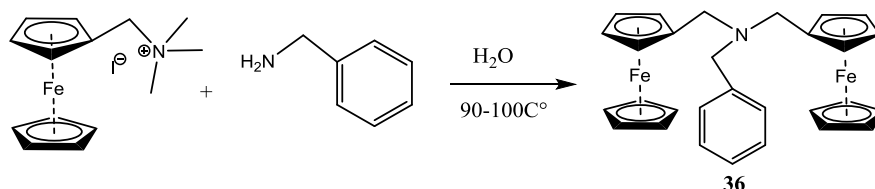
الإيثانول وفق آلية التفاعل الموضحة في (الشكل 19)[31,30].



الشكل 19. آلية تحضير يوديد ميثيل فيروسنيل ثلاثي ميثيل أمونيوم.

## II-4- تحضير N-ميثيلفيروسنيل-N- (ميثيل فيروسنيل)بنزيل-ميثان أمين

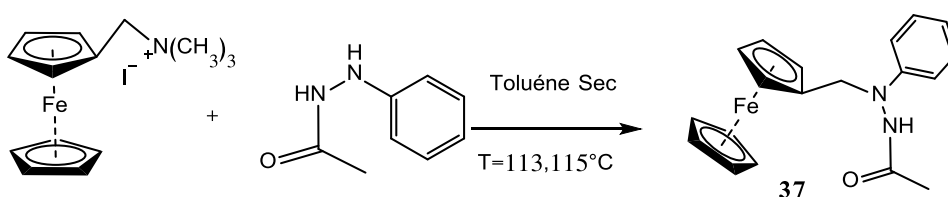
نقوم بمزج ملح يوديد ميثيل فيروسنيل ثلاثي ميثيل أمونيوم مع بنزيل-ميثان أمين في وسط مائي عند درجة حرارة 100م°، فنحصل على ناتج صلب نقوم بتريشحه وإعادة بلورته بواسطة ماء كحولي، كما هو موضح في (الشكل 20)[32].



الشكل 20. تحضير N-ميثيل فيروسنيل-N- (ميثيل فيروسنيل) بنزيل-ميثان أمين

## II-5- تحضير N-ميثيل - فيروسنيل-N-فينيل أسيتوهيدرازيد

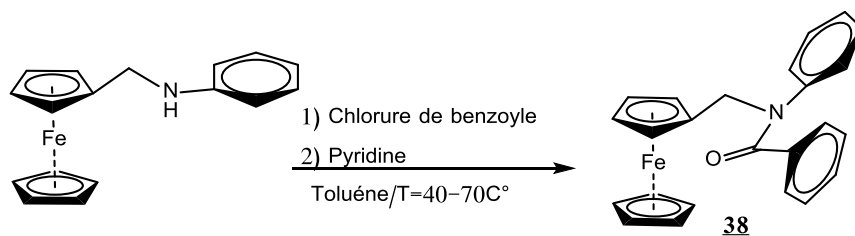
يحضر N-ميثيل- فيروسنيل-N- فينيل أسيتوهيدرازيد، انطلاقاً من تفاعل ملح يوديد-ميثيل- فيروسنيل-ثلاثي ميثيل-أمونيوم مع N-فينيل-أسيتوهيدرازيد في وجود الطوليان المقطر، تحت ضغط الازوت مع التحريك الجيد للمزيج لصعوبة ذوبانه في الطوليان، كما هو موضح في (الشكل 21)[33].



الشكل 21. تحضير N-ميثيل-فيروسنيل-N-فينيل أسيتوهيدرازيد.

## II-6- تحضير N-فينيل-N-بنزويل فيروسنيل ميثيل أمين.

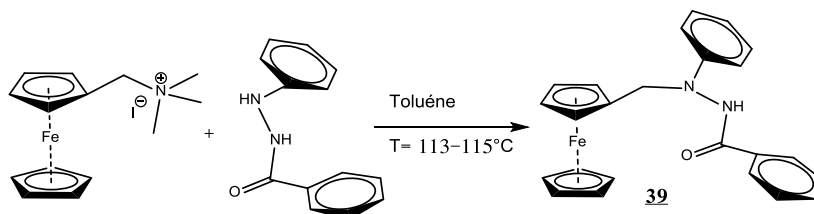
يمكن تحضير N-فينيل-N-بنزويل فيروسنيل ميثيل أمين انطلاقاً من أسيلة N-ميثيل فيروسنيل-أمين أنيلين مع كلوريد بنزويل في درجة حرارة ما بين 40-70م°، كما هو موضح في (الشكل 22)[34].



الشكل 22. تحضير N-فينيل-N-بنزويل فيروسنيل ميثيل أمين

## II-7- تحضير N-ميثيل فيروسنيل-N-فينيل-بنزوهيدرازيد

نستطيع تحضير N-فيروسنيل ميثيل-N-فينيل بنزوهيدرازيد انطلاقا من تفاعل يوديد ميثيل فيروسنيل ثلاثي ميثيل أمونيوم مع N-فينيل بنزوهيدرازيد في وجود الطوليان، مع التحريك المغناطيسي الجيد للمتفاعلات عند درجة حرارة حوالي 115 درجة مئوية لمدة 8 ساعات، كما هو موضح في (الشكل 23)[35].



الشكل 23. تحضير N-ميثيل فيروسنيل-N-فينيل-بنزوهيدرازيد.

## خلاصة:

لقد قمنا في هذا الفصل بإعداد ملخص حول أهم الطرق والاستراتيجيات المتبعة في الدراسات السابقة من أجل تحضير مشتقات حلقي-سلفاميد، والتعرف على أهم تفاعلاتها. كما قمنا بدراسة مجموعة من مشتقات الفيروسين وأهم تفاعلاتها الكيميائية مع المركبات العطرية، خاصة ملح يوديد ميثيل فيروسنيل ثلاثي ميثيل أمونيوم، الذي سنعتمد عليه في دراستنا من أجل تحضير مشتقات N-ميثيل فيروسنيل-حلقي-سلفاميد، بواسطة تفاعل استبدال نيكليوفيلي على مستوى ذرة الأزوت بميثيل فيروسنيل، فنتشكل الرابطة N-C انطلاقاً من الرابطة N-H.

## الفصل الثالث

تحضير N-ميثيل فيروسنيل-1,2,5-ثياديازولين  
-1,1-ثنائي أكسيد ودراسة فعاليته المضادة  
للأكسدة.

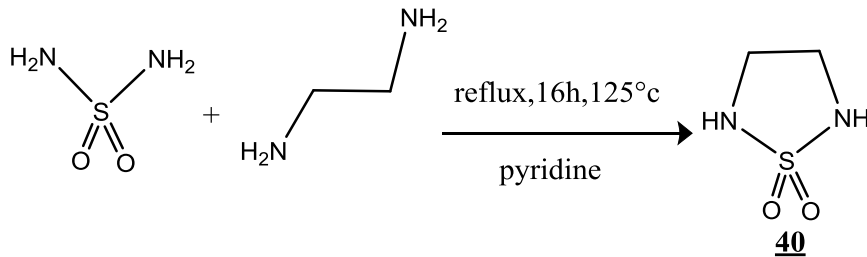
## تمهيد:

سنقوم في المخبر بتحضير مجموعة من مشتقات حلقي-سلفاميد مثل: 5,2,1-ثياديازولين-1,1-ثنائي أكسيد و(2-فنيل إيثيلان)-5-فينيل-6,2,1-ثياديازولين-1,1-ثنائي أكسيد، وتفاعل الاستبدال النيكلوفيلي لمشتقات حلقي-سلفاميد مع ملح يوديد ميثيل فيروسنيل ثلاثي ميثيل أمونيوم في شروط تجريبية مختلفة للحصول على مركبات جديدة لمشتقات حلقي-سلفاميد تحتوي على مستبدل ميثيل فيروسنيل ودراسة فعاليتها المضادة للأوكسدة.

## I- تحضير بعض مشتقات حلقي-سلفاميد

### I-1- تحضير 5,2,1-ثياديازولين-1,1-ثنائي أكسيد

قمنا في المخبر بتحضير 5,2,1-ثياديازولين-1,1-ثنائي أكسيد انطلاق من تفاعل السلفاميد ( $\text{NH}_2$ - $\text{SO}_2$ - $\text{NH}_2$ ) مع 2,1-ثنائي أمين إيثيلان (éthan-diamine) في وجود البريديين، كما هو موضح في (الشكل 24) [26].



الشكل 24. تحضير 5,2,1-ثياديازولين-1,1-ثنائي أكسيد.

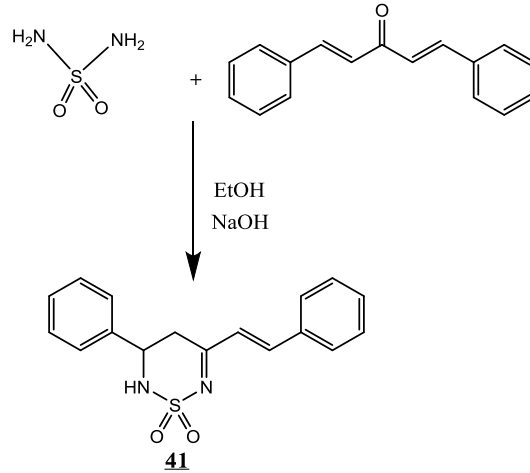
بعد إنهاء التفاعل نحصل على 5,2,1-ثياديازولين-1,1-ثنائي أكسيد، يكون شكله عبارة على مادة صلبة بمردود ضعيف، له خصائص فيزيائية وكيميائية ممثلة في (الجدول 1).

المركب	الكتلة المولية	الصيغة الكيميائية العامة	المردود %
<b>40</b>	122.06	$\text{C}_2\text{H}_6\text{N}_2\text{SO}_2$	31.25

الجدول 1. الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركب 40.

## I-2- تحضير 5- (2- فنيل إيثيلان)-3- فنيل -6,2,1- ثياديازين -1,1- ثنائي أكسيد

نقوم بتفاعل السلفاميد ( $\text{NH}_2\text{-SO}_2\text{-NH}_2$ ) مع 5,1-ثنائي فنيل-بنتا-4,1-ديان-3-اون ( $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}$ ) في وجود الإيثانول ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ) الذي يحتوي على هيدرو أكسيد الصوديوم ( $\text{NaOH}$ )، بعد مرور ساعتين من زمن التفاعل يتشكل راسب نقوم بترشيحه وإعادة بلورته، كما هو موضح في (الشكل 25) [36].



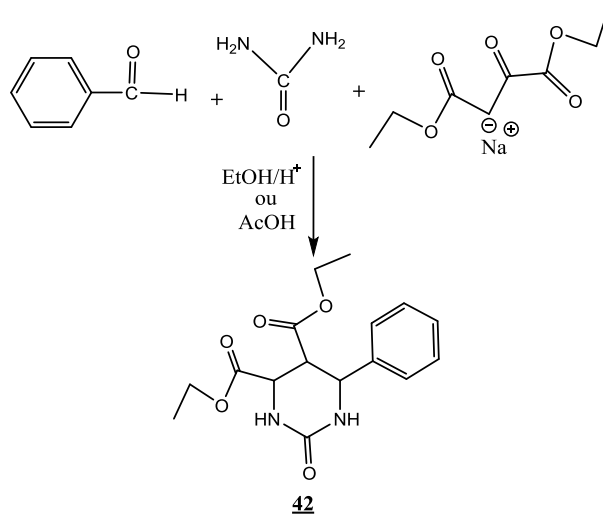
الشكل 25. تحضير 5- (2- فنيل إيثيلان)-3- فنيل -6,2,1- ثياديازين-1,1- ثنائي أكسيد.

المركب	الكتلة المولية	الصيغة الكيميائية العامة	درجة الانصهار م°	المردود %
<b>41</b>	312.06	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{SO}_2$	133.2	62.5

الجدول 2. الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركب 41.

## I-3- تحضير 5,4-ثنائي إيثيل-كربوكسيلات -3,1-ثنائي هيدرو-6-فنيل-ديازين-2-اون.

لتحضير 5,4-ثنائي إيثيل-كربوكسيلات -3,1-ثنائي هيدرو-6-فنيل-ديازين-2-اون قمنا بمزج اليوريا وبنزيل الدهيد مع ثنائي إيثيل-اوكسالاسيتات الصوديوم وحمض الخل ( $\text{AcOH}$ ) ووضع المزيج في حمام زيتي مع التحريك المغناطيسي لمدة ثلاث ساعات، بعد إنهاء التفاعل نقوم بإضافة الماء البارد للمزيج نقوم بترشيحه وإعادة بلورته بواسطة الطوليان [36].



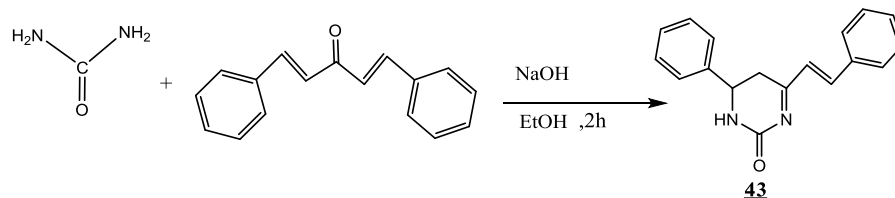
**الشكل 26.** تحضير لمركب 5,4-ثنائي إيثيل-كربوكسيلات-3,1-ثنائي هيدرو-6-فيل-ديازين-2-اون.

المركب	الكتلة المولية	الصيغة الكيميائية العامة	درجة الانصهار م°	المردود%
<b>42</b>	320	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	178	73

**الجدول 3.** الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركب **42**.

### I-4-4-تحضير 4-(2-فيل إيثيلان)-6-فيل-1,5,6-ثلاثي هيدرو-2-بيرميدون

نقوم بتفاعل اليوريا (CH<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O) مع 5,1-ثنائي فيل-بنتا-4,1-ديان-3-اون (C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O) في وجود الإيثانول (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH) الذي يحتوي على هيدرو أكسيد الصوديوم (NaOH)، بعد مرور ساعتين من زمن التفاعل يتشكل راسب، نقوم بترشيحه وإعادة بلورته، كما هو موضح في (الشكل 27)[36].



**الشكل 27.** تحضير 4-(2-فيل إيثيلان)-6-فيل-1,5,6-ثلاثي هيدرو-2-بيرميدون.

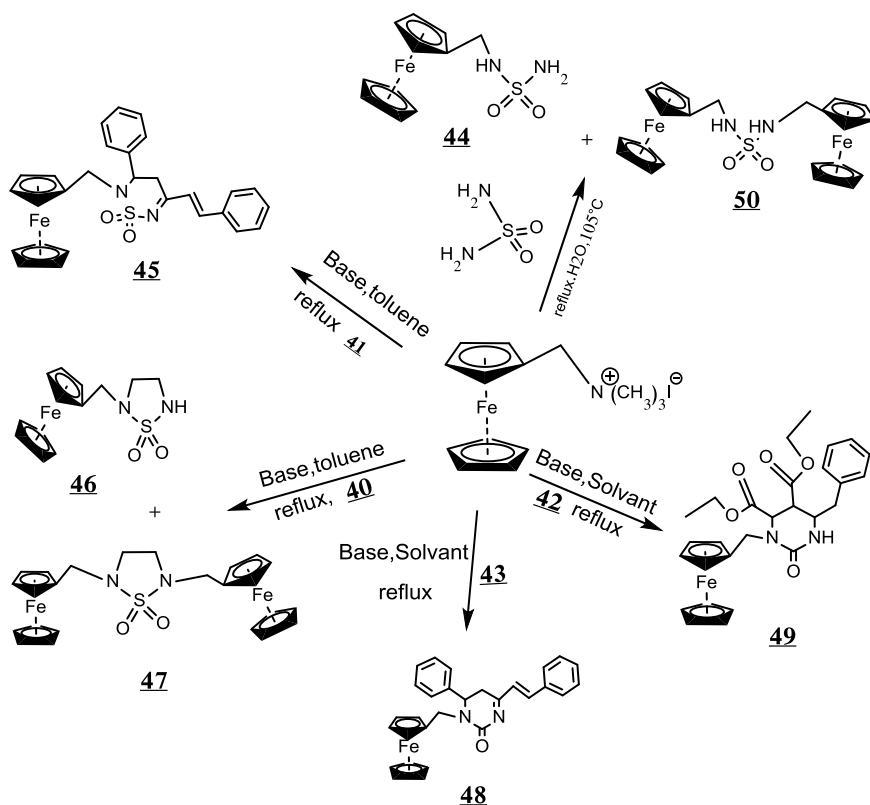
المركب	الكتلة المولية	الصيغة الكيميائية العامة	درجة الانصهار م°	المردود%
<b>43</b>	276	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O	T>300	57

الجدول 4. الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركب 43.

## II- تحضير مشتقات الفيروسين لمركبات السلفاميد

يتميز ملح يوديد ميثيل فيروسنيل ثلاثي ميثيل أمونيوم بفعالية عالية مع المركبات النيكلوفيلية التي تحتوي على الوظيفة NH<sub>2</sub> و N-H، لأنه يحتوي على مجموعة مغادرة (N<sup>+</sup>[CH<sub>3</sub>]<sub>3</sub>A<sup>-</sup>) ولهذا سننعمد عليه في تفاعل الاستبدال النيكلوفيلي لمشتقات حلقي السلفاميد التي تحتوي على الوظيفة N-H من أجل تحضير N-ميثيل فيروسنيل - حلقي سلفاميد [37].

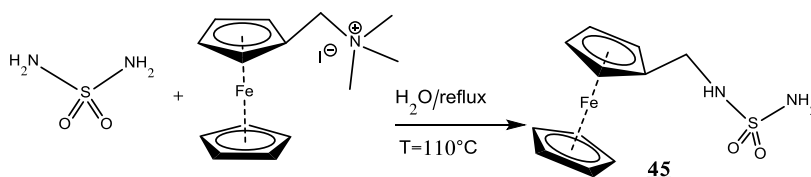
تعتمد استراتيجية تحضير مشتقات N-ميثيل فيروسنيل حلقي-سلفاميد على تشكيل الرابطة N-C انطلاقاً من N-H، وشروط تجريبية مختلفة تتحكم فيها طبيعة المتفاعلات وخصائصها، لهذا تم إتباع طرق مختلفة من أجل تحضير مشتقات N-ميثيل فيروسنيل حلقي-سلفاميد انطلاقاً من ملح يوديد ميثيل فيروسنيل ثلاثي ميثيل أمونيوم مع مشتقات حلقي-السلفاميد المحضرة سابقاً.



الشكل 28. المخطط العام لتفاعلات ملح يوديد ميثيل فيروسنيل ثلاثي ميثيل أمونيوم المحتملة مع مشتقات حلقي-السلفاميد المحضرة.

## II-1- تحضير N-ميثيل فيروسنيل-سلفاميد

يتفاعل ملح يوديد ميثيل فيروسنيل ثلاثي ميثيل أمونيوم مع السلفاميد ( $\text{NH}_2-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ ) في وسط مائي عند درجة حرارة  $110^\circ\text{C}$  مع التحريك لمدة أربعة ساعات فنحصل على محلول بني مصفر، يتم تبريد هذا الوسط إلى درجة حرارة الغرفة وإضافة كلوريد الميثان ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) إلى المحلول، ثم نقوم بعملية الاستخلاص العضوي ثلاث مرات وإضافة كلوريد الكالسيوم للطور العضوي لنزع جزيئات الماء المتبقية ثم نرشح الطور العضوي فنحصل على بلورات صفراء ذهبية متمثلة في N-ميثيل فيروسنيل-سلفاميد.



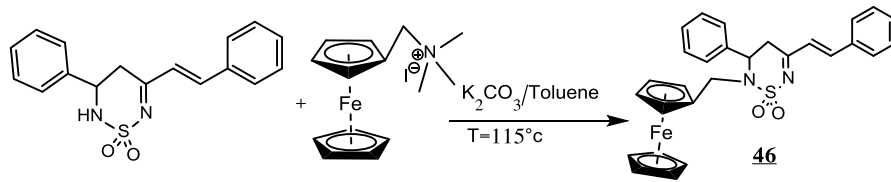
الشكل 29. تحضير N-ميثيل فيروسنيل-سلفاميد.

المركب	الكتلة المولية	الصيغة الكيميائية العامة	درجة الانصهار م°	المردود %
<b>45</b>	294.06	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> FeN <sub>2</sub> S O <sub>2</sub>	158.7	67.1

الجدول 5. الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركب 45.

## II-2- تحضير N-ميثيل فيروسنيل-5-(2-فنيل إيثيلان)-3-فنيل-6,2,1-ثياديازولين-1,1-ثنائي أكسيد.

يتفاعل (2-فنيل إيثيلان)-5-فينيل-6,2,1-ثياديازولين-1,1-ثنائي أكسيد مع ملح يوديد ميثيل فيروسنيل ثلاثي ميثيل أمونيوم في وجود الطوليان وكربونات البوتاسيوم (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) كقاعدة، في حمام زيتي عند درجة حرارة 115م° تحت ضغط الأزوت مع التحريك لمدة 8 ساعات، فنحصل على مادة صلبة ذات لون بني مصفر.



الشكل 30. تحضير N-ميثيل فيروسنيل-5-(2-فنيل إيثيلان)-3-فنيل-6,2,1-ثياديازولين-1,1-ثنائي أكسيد.

المركب	الكتلة المولية	الصيغة الكيميائية العامة
<b>46</b>	510.06	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> FeN <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>

أكسيد.

الجدول 6. الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركب 46.

### III- دراسة الفعالية المضادة للأكسدة.

#### III-1-1- تعريف الجذور الحرة

هي عبارة على أفراد كيميائية يمكن أن تكون ذرات أو جزيئات متعادلة أو مشحونة بشحنة سالبة أو موجبة، تمتلك في مدارها الخارجي إلكترون حر أو أكثر وجود هذا الأخير في مدارها الخارجي يجعلها غير مستقرة وتكون شديدة الفعالية، حيث تتفاعل مع جزيئات أكثر استقرار لتزويج اليكتروناتها إما باكتساب إلكترون أو يفقد إلكترون، يؤدي هذا التفاعل إلى تكوين أفراد جديدة شديدة الفعالية تتكون هذه الأفراد انطلاقا من التفاعلات المتسلسلة وبعض التفاعلات الأخرى مثل: البلمرة والتفاعلات الضوئية[37,38].

#### III-1-2- أنواع الجذور الحرة.

##### 1. الجذور الحرة حسب عدد الالكترونات.

- أحادية الإلكترون: هي الأفراد التي تمتلك إلكترون أحادي ومعتدل، مثل ذرة الهيدروجين والنتروجين والكلور.....الخ[39].
- ثنائية الإلكترون: هي الأفراد التي تمتلك إلكترونين أو أكثر غير مزدوج ومتعادل، مثل ذرة الأكسجين وجذور (NH)[40].

##### 2. الجذور الحرة حسب الاستقرار.

- الجذور الحرة الغير مستقرة: هي الأفراد التي لها أعمار قصيرة من رتبة الميكروثانية وتشمل الجذور الحرة ذات الوزن الجزيئي الصغير مثل: الفلور والنتروجين والهيدروجين[41].
- الجذور الحرة المستقرة: هي الأفراد التي لها أعمار طويلة تقدر بالثانية أو بالدقيقة أو باليوم وتشمل جذر ثلاثي فينيل ميثيل وجذر ثنائي فينيل بكريل هايدرازيل (DPPH)[42].

#### III-2- تفاعلات الأكسدة الذاتية.

معظم تفاعلات الأكسدة للمركبات العضوية تتم وفق آلية الجذور الحرة، تنتج الأكسدة العضوية من تحول المركبات في وجود أكسجين الهواء والعوامل المساعدة على الأكسدة حيث يعتبر فساد الأطعمة من نتائج الأكسدة الذاتية[43].

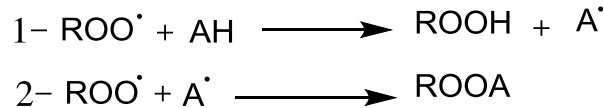
### III-3- تفاعلات الأكسدة في النظام البيولوجي.

يعتبر الأكسجين عنصر أساسي لخلايا الجسم الحي وتتم عملية الاحتراق بوجوده حيث يحدث تفاعل جذري بين أكسجين الهواء والمركب العضوي، ينتج من خلال هذا التفاعل طاقة تدخل في تصنيع العديد من المركبات والمواد الخلوية بالإضافة للقيام بنشاطات وظيفية متعددة مثل: الحركة والنمو والإفرازات....الخ[44].

إن التأثيرات التي تجربها الجذور الحرة على العديد من الجزيئات البيولوجية، يمكن إن تؤدي إلى تغيرات في شكل ووظيفة الخلايا حيث أثبتت العديد من الدراسات إن الإجهاد التأكسدي مرتبط بظهور العديد من الأمراض مثل: السرطان وأمراض القلب والداء السكري، كعامل محفز لها أو بالمضاعفات المطورة لها عند الشيخوخة ينخفض معدل الدفاع المضاد لأكسدة الجذور الحرة ويزيد معدل إنتاج الميتكوندريا للجذور الحرة، غير أن جسم الإنسان يستطيع السيطرة على هذه السلسلة من التفاعلات في الوقت المناسب عن طريق نظام يدعى بنظام المواد المضادة للأكسدة داخل الخلايا وتتواجد هذه المواد في الفيتامينات والأملاح التي تعمل كآليات حماية ضد التأثيرات الضارة للجذور الحرة[45].

### III-4-1- تعريف مضادات الأكسدة.

يطلق مصطلح مضادات الأكسدة على كل مادة أو مركب له فعالية ضد الإجهاد التأكسدي، الذي يعمل على تأخير أو الوقاية من فعل الجذور الحرة، تقوم مضادات الأكسدة بالتنشيط المباشر لإنتاج ROS أو منع انتشارها أو هدمها، يتمثل الدور الأساسي لمضادات الأكسدة في كسر سلسلة تفاعلات الأكسدة الذاتية من خلال منحها للهيدروجين أو اتحادها مع الجذور الحرة وتحويلها إلى مركبات مستقرة، كما هو موضح في (الشكل 31)[46].



الشكل 31. تفاعل مضادات الأكسدة مع الجذور الحرة.

### III-4-2- تصنيف مضادات الأكسدة.

1. **مضادات الأكسدة الطبيعية:** هي عبارة على مواد داخلية أو خارجية المصدر تستطيع أن تصلح

التلف الذي تسببه الجذور الحرة [47].

• **خارجية المصدر:** هي مركبات لا تنتج من طرف العضوية قد تستخرج من الأغذية

كالفيتامينات: E،C و فلافونويدات .....الخ.

• **داخلية المصدر:** هي عبارة على مركبات تنتج من طرف العضوية

مثل: الإنزيمات (Glutathion peroxydase، Catalase، Superoxide)dismutase).

2. **مضادات الأكسدة الاصطناعية:** هي مركبات واسعة الاستعمال في الصناعة الغذائية لأنها فعالة

وقليلة التكلفة مقارنة مع مضادات الأكسدة الطبيعية وغير سامة، لكن على المدى البعيد لها أضرار

جانبية من بين هذه المضادات نذكر منها: Butylhydroxytoluene، Gallate propylée،

Butylhydroxyanisole [48].

### III-4-3- آلية تفاعل المواد المضادة للأكسدة.

تظهر المراحل الأساسية للأكسدة عن طريق الجذور الحرة في سلسلة التفاعلات المتمثلة في المراحل

التالية: المرحلة الابتدائية، مرحلة الانتشار، مرحلة التفرع والمرحلة النهائية حيث يتم التفاعل في وجود

عوامل خارجية مثل الضوء والحرارة [49].

• **المرحلة الابتدائية**

يعرف الجزيء (LH) بالمادة الخاضعة للأكسدة حيث يتفاعل مع الجذر الحر (R<sup>•</sup>) وينتج عنه المفاعل

الاييلي الجذري (L<sup>•</sup>) الذي يتفاعل بسرعة مع الأوكسجين ليشكل دهن جذري بيرو كسيلي (LOO<sup>•</sup>)، كما

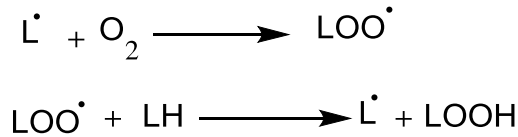
هو موضح في (الشكل 32).



الشكل 32. المرحلة الابتدائية لتفاعل مضادات الأكسدة.

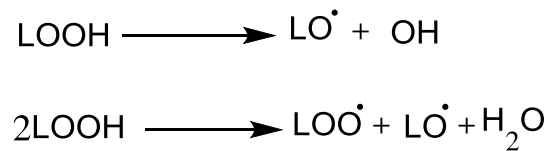
• مرحلة الانتشار

جذور البيروكسيل هي عبارة على ناقلات لسلسلة التفاعلات، يمكن زيادة أكسدة الدهون وإنتاج دهن هيدروبيروكسيد (LOOH) الذي يقوم بكسر مجموعة واسعة من المركبات بما فيها الجذور الحرة، كما هو موضح في (الشكل 33)[50].



الشكل 33. مرحلة الانتشار لتفاعل مضادات الأكسدة.

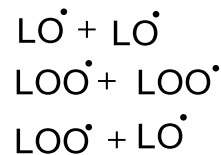
• مرحلة التفرع



الشكل 34. مرحلة التفرع لتفاعل مضادات الأكسدة.

• المرحلة النهائية

نهاية التفاعل تتضمن اتحاد مجموعة من الجذور الحرة وتنتج بشكل غير جذري، كما هو موضح في (الشكل 35)[51].



الشكل 35. المرحلة النهائية لتفاعل مضادات الأكسدة.

### III-4-4- طرق تقدير الفعالية المضادة للأكسدة

تقدير الفعالية المضادة للأكسدة هي قياس لقدرة المستخلص أو المركب على تثبيط الجذر الحر أو توقيف عملية الأكسدة، حيث يتم تقدير الفعالية المضادة للأكسدة بعدة طرق نذكر منها:

## 1. الطرق الكروماتوغرافية

تم تطبيق هذه الطرق في العديد من الدراسات لفصل المواد المضادة للأكسدة وتقدير فعاليتها، بالاعتماد على طرق كروماتوغرافيا الغازية، كروماتوغرافيا السائلة ذات الكفاءة العالية وتعتبر هذه الطرق معقدة قليلا بالنسبة لطرق الأخرى [52].

## 2. الطرق الطيفية

تعتمد هذه الطرق أساسا على التفاعلات الجذرية، حيث يتفاعل الجذر الحر مع الكاتيون أو المعقدات أو الجزيئات المضادة للأكسدة التي لها القدرة على منح ذرة هيدروجين، أهمها اختبار DPPH واختبار FRAP واختبار ABTS بحيث تعتمد هذه الطرق على التلون في طول موجي معين، لقد تم اختيار اختبار DPPH في دراستنا لهذا سنفصل فيه قليلا [53].

### III-4-5- اختبار جذر ثنائي فينيل بكريل هايدرازيل (DPPH)

معظم الجذور الحرة الأروماتية تمتلك خاصية الرنين في تركيبها الجزيئي وتكون مستقرة بسبب عدم تمركز الإلكترون المنفرد في موقع معين من تركيب الجذر، كمثال على ذلك عدم تمركز الإلكترون المنفرد للجذر (DPPH) في موقع معين، هذا الأخير هو عبارة على مادة صلبة ذات لون بنفسجي مسود يشق هذا الجذر الحر من جزيء ثنائي فينيل بكريل هادرازين (DPPH-H) وهو مادة غير جذرية لونها أصفر. يعتمد تحديد القدرة على اختزال الجذر الحر (DPPH) على قياس الانخفاض في الامتصاص عند طول الموجة 517 نانومتر ويمكن ملاحظة ذلك بالعين المجردة من خلال تحول اللون البنفسجي إلى اللون الأصفر [54,55].

الصيغة الكيميائية	$C_{18}H_{12}N_5O_6$
الكتلة المولية	394.32 غ/مول
نقطة الانصهار	135م°
الكثافة	1.4 غ/سم <sup>3</sup>

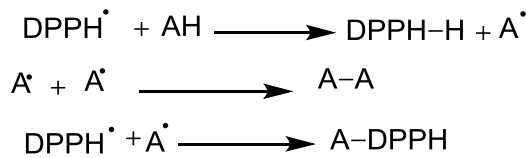
الجدول 7. الخصائص الفيزيائية والكيميائية لجذر ثنائي فينيل بكريل هايدرازيل (DPPH).

## ✓ آلية تفاعل الجذر الحر DPPH مع مضادات الأكسدة

يستعمل الجذر الحر (DPPH) لتقدير الفعالية المضادة للأكسدة حيث تقوم مضادات الأكسدة باقتناص الجذر الحر (DPPH) ولها القدرة على إعطاء ذرة هيدروجين، إذ يعتبر (DPPH) جذر حر قادر على اكتساب إلكترون أو ذرة هيدروجين ليصبح جزيء مستقر، تعتمد عملية اقتناص الجذر الحر من طرف مضادات الأكسدة على آليتين لتفاعل [56].

- الآلية الأولى: تعتمد على تحرير ذرة الهيدروجين النيكليوفيلي (حركية سريعة).
- الآلية الثانية: تعتمد على تحرير إلكترون (حركية بطيئة).

تعتمد الآلية الأساسية على محاصرة الجذور الحرة من خلال نقل ذرة الهيدروجين على الجذر الحر (DPPH) ثم تحويله إلى جزيء مستقر، كما هو موضح في (الشكل 36).



الشكل 36. آلية تفاعل الجذر الحر DPPH مع مضادات الأكسدة.

## ✓ مبدأ اختبار جذر ثنائي فينيل بكريل هايدرازيل (DPPH)

يعتمد اختبار جذر ثنائي فينيل بكريل هايدرازيل (DPPH) على مطيافية الأشعة فوق بنفسجية والمرئية التي تصنف تحت مطيافية الامتصاص، يعني أنهذه المطيافية تستخدم الضوء في المجالين المرئي وفوق بنفسجي، حيث يتم امتصاص الضوء بواسطة جزيئات المادة في المحلول ويتناسب هذا الامتصاص مع التركيز عكسيا حسب قانون بير لامبيرت، كما أن لكل مادة كيميائية طول موجي معين تمتص عنده الأشعة في المجال المرئي، يحدث انتقالات الكترونية من الحالة الأساسية إلى الحالة المثارة نتيجة تأثير الإشعاع الكهرومغناطيسي [57].

يتم تحديد قدرة مضادات الجذور الحرة بعبارة كمية حسابية بدلالة تركيز المحلول لتنشيط 50% من الجذور الحرة، النتيجة يعبر عليها بIC<sub>50</sub> وهي معرفة بتركيز المحلول بوحدة (غ/ل) بالنسبة للمستخلصات أو ب(mM) للمركبات النقية معلومة الكتلة المولية لتنشيط 50% من الجذر الحر (DPPH)، تحسب انطلاقا

من منحنيات التغير في نسب التثبيط المئوي بدلالة تركيز المحلول وكلما كانت قيمة  $IC_{50}$  صغيرة تكون الفعالية المضادة للأكسدة كبيرة [58].

يستعمل اختبار (DPPH) بكثرة لأنه يتميز بخصائص: سريعة وسهلة وغير مكلفة كما يتحد جذر (DPPH) بسرعة مع جميع أنواع الجذور الحرة أو مضادات الجذور الحرة، مكونا نواتج أخف لونا بكثير من لون الجذر الحر (DPPH) ولمتابعة حركية هذا التفاعل نستعمل جهاز (UV-Vis) [59].

## خلاصة:

قمنا في المخبر بتحضير مجموعة من مشتقات حلقي-السلفاميد وتفاعل استبدال نيكليوفيلي لها مع ملح يوديد ميثيل فيروسنيل ثلاثي ميثيل أمونيوم لتشكيل الرابطة N-C انطلاقا من الرابطة N-H، حيث تحصلنا على مركبات جديدة كما قمنا بدراسة الفعالية المضادة للأكسدة وتعرفنا على أهم الطرق المعتمدة في تقدير الفعالية المضادة للأكسدة ومن بينها الطرق الطيفية، قمنا باختيار اختبار جذر ثنائي فينيل بكريل هايدرازيل (DPPH) الذي سنعتمد عليه في تقدير الفعالية المضادة للأكسدة للمركبات المحضرة.

## الفصل الرابع

الجزء العملي (النتائج والمناقشة)

**تمهيد:**

سنقوم في هذا الفصل بعرض طريقة العمل المتبعة لتحضير مشتقات حلقي-السلفاميد ومشتقات N-ميثيل فيروسنيل-حلقي السلفاميد، ودراسة الفعالية المضادة للأكسدة للمركبات المحضرة والمقارنة بين فعاليتها من خلال التقدير النسبي لتثبيط الجذر الحر (DPPH)، وكذلك الأجهزة والأدوات والمواد المستعملة، وسيعرض أهم النتائج المتحصل عليها في هذه الدراسة ومناقشتها.

**✓ الأجهزة والمواد المستعملة.**

جدول 8: الأدوات والمواد المستعملة في العمل.

المواد	الأدوات
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ، CH <sub>3</sub> OH، C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH، أسيتون، طوليان، أسيتات إيثيل .	بيشر
الماء المقطر .	دورق
.NaOH، CaCl <sub>2</sub> ، K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	ورق الترشيح
.C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> O، C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> ، N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub>	مكثف
Pyridine	أنابيب اختبار
DPPH	ماصة مدرجة
ملح يوديد ميثيل فيروسنيل ثلاثي ميثيل أمونيوم .	قمع الفصل
.C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> NaO <sub>5</sub> ، C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O، CH <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O	حباية إبانة

**-الأجهزة المستعملة:**

1. نقطة الانصهار
  2. لوح التسخين مرفق بجهاز قياس الحرارة
  3. المبخر الدوار
  4. مطيافية الأشعة تحت الحمراء:
- طيف الأشعة تحت الحمراء سجل في جهاز تحويل (Marque Agilent، Fourier FTIR 630).

## 5. مطيافية الأشعة فوق بنفسجية- والمرئية (UV-Vis):

طيف الأشعة فوق بنفسجية-المرئية سجل في جهاز ( Modèle SP-UV 300 SRB, Marque )  
(Spectrum).

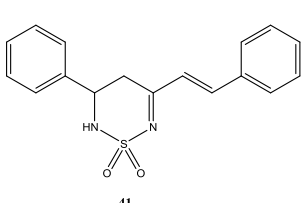
كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة: يتم تتبع تطور التفاعلات بواسطة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة، التي تحتوي على ورق الألمنيوم مطلي بجل السليس.

## I-الخطوات التجريبية.

## I-تحضير مشتقات حلقي السلفاميد

I-1-1-تحضير 5-(2- فنييل إيثيلان)-3- فنييل -6,2,1- ثياديازين -1,1 -ثنائي أكسيد.

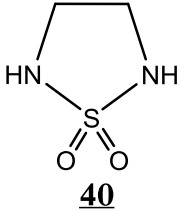
نقوم بمزج 0,96 غ من السلفاميد مع 2,34 غ من 5,1-ثنائي فنييل-بنتا-4,1-ديان-3-اون ( $C_{17}H_{14}O$ ) في مذيب الإيثانول الذي يحتوي على 0,85 غ من هيدرو أكسيد الصوديوم داخل دورق، يتم تحريك المزيج لمدة ساعتين، عند اكتمال المدة اللازمة لتفاعل نضيف إلى المزيج 250 مل من الماء المقطر البارد نقوم بتحريكه مرة أخرى لمدة ساعة ويوضع في الثلاجة طوال الليل، فنلاحظ تشكل راسب يرشح ويغسل بالماء البارد ونقوم بإعادة بلورته بواسطة الإيثانول [36].

 <p style="text-align: center;">41</p>	<p>الصيغة الكيميائية العامة: <math>C_{17}H_{16}N_2O_2S</math></p> <p>الكتلة المولية = 208,32 غ/مول</p> <p>المردود = 62.5%</p> <p>نقطة الانصهار = 133.2 °م</p>
<p>RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δppm)</p>	<p>في انتظار الحصول على الأطياف</p>
<p>IR(KBr, ν cm<sup>-1</sup>)</p>	<p>3000(NH), 1100 (SO<sub>2</sub>);1600(CN)</p>

الجدول 9. الخصائص الهيكلية والفيزيائية والكيميائية المتحصل عليها للمركب 41.

**I-1-2-تحضير 5,2,1- ثياديازولدين-1,1- ثنائي أكسيد**

نقوم بمزج 0.96 غ من سلفاميد مع 0.7 مل من 2,1- ثنائي الأمين إيثيلان في 30 مل من البريديين داخل دورق، نضع الدورق في حمام زيتي عند درجة حرارة 130 م° مع التحريك لمدة 16 ساعة، بواسطة جهاز طرد الأبخرة نقوم بنزع البريديين والحصول على ناتج خام زيتي لونه أصفر، نضيف أسيتات إيثيل إلى الناتج مع 5% من حمض كلوروهديريك بحجم (3X50) 150 مل، ثم نقوم بعملية الاستخلاص العضوي ثلاث مرات ونضيف ماء مشبع بالملح إلى الطور العضوي ونقوم باستخلاصه مرة أخرى بعد ذلك نضيف له ثنائي كلوريد الكالسيوم من أجل نزع جزيئات الماء المتبقية، ثم نقوم بترشيحه وتبخير أسيتات إيثيل [26].

	<p>الصيغة الكيميائية العامة: <math>C_2H_6N_2S O_2</math></p> <p>الكتلة المولية = 122.06 غ/مول</p> <p>المردود = 30.25%</p>
<p>RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δppm)</p>	<p>في انتظار الحصول على الأطياف</p>
<p>IR(KBr, v cm<sup>-1</sup>)</p>	<p>2980 (NH), 1000et 1100 (SO<sub>2</sub>);1500(CN)</p>

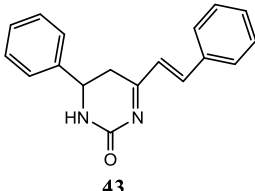
**الجدول 10.** الخصائص الهيكلية والفيزيائية والكيميائية المتحصل عليها للمركب 40.

**I-1-3-تحضير 5,2,1- ثياديازولدين-1,1- ثنائي أكسيد**

نقوم بمزج 0.96 غ من السلفاميد مع 2,1- ثنائي أمين إيثيلان بزيادة داخل دورق، يوضع في حمام زيتي عند درجة حرارة 125 م° لمدة 16 ساعة، ثم نضيف الإيثانول إلى المزيج، بعد ذلك بواسطة جهاز طرد الأبخرة ننزع الإيثانول فنحصل على ناتج زيتي، نضيف له أسيتات إيثيل والماء المقطر ونقوم بعملية الاستخلاص ثلاث مرات، نضيف كلوريد الكالسيوم (CaCl<sub>2</sub>) إلى الطور العضوي من أجل نزع جزيئات الماء المتبقية، ثم نقوم بترشيحه ونزع أسيتات إيثيل [26].

**I-1-4-4- تحضير (2-فنييل إيثيلان)-6-فنييل-1,5,6- ثلاثي هيدرو-2- بيرميدون**

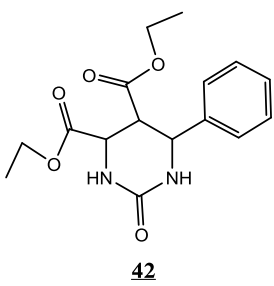
نقوم بمزج 0,3 غ من اليوريا (CN<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O) مع 1,17 غ من 5,1- ثنائي فنييل-بنتا-4,1-ديان-3-اون (C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O) في مذيب الإيثانول (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH) الذي يحتوي على 0,85 غ من هيدرو أكسيد الصوديوم (NaOH) داخل دورق، مع التحريك لمدة ساعتين وعند اكتمال المدة اللازمة للتفاعل، نضيف إلى المزيج 250 مل من الماء المقطر البارد ويمزج مرة أخرى لمدة ساعة ثم يوضع في الثلاجة طوال الليل، فنلاحظ تشكل راسب يرشح ويغسل بالماء البارد، ونقوم بإعادة بلورته بواسطة الإيثانول [36].

	<p>الصيغة الكيميائية العامة: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O</p> <p>الكتلة المولية = 276 غ/مول</p> <p>المرود = 57%</p> <p>نقطة الانصهار = 133.2 °م &gt;T</p>
RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , δppm)	في انتظار الحصول على الأطياف
IR(KBr, v cm <sup>-1</sup> )	3300(N-H)1650 (C=O)، 1400( CN).

الجدول 12. الخصائص الهيكلية والفيزيائية و الكيميائية المتحصل عليها للمركب 43.

**I-1-5-1- تحضير لمركب 5,4-ثنائي إيثيل-كربوكسيلات-3,1-ثنائي هيدرو-6-****فنييل-ديازين-2-اون.**

نقوم بمزج 0.15 غ من اليوريا مع 0.3 مل من بنزيل الدهيد في دورق ونضيف له 0.525 غ من ثنائي إيثيل-اوكسالاسيتات الصوديوم مع 5 مل من حمض الخل، نضع الدورق في حمام زيتي مع التحريك المغناطيسي لمدة ساعة ونصف بعد إتمام التفاعل نقوم بتبريد المزيج إلى درجة حرارة الغرفة، فنحصل على راسب أبيض يرشح ويغسل بالماء المقطر ويتم إعادة بلورته بواسطة الإيثانول [36].

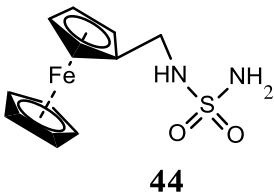
 <p style="text-align: center;">42</p>	<p>الصيغة الكيميائية العامة: <math>C_{16}H_{20}N_2O_5</math></p> <p>الكتلة المولية = 320 غ/مول</p> <p>المردود = 73%</p> <p>نقطة الانصهار = 178°م</p>
<p>RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δppm)</p>	<p>في انتظار الحصول على الأطياف</p>
<p>IR(KBr, v cm<sup>-1</sup>)</p>	<p>1700(C=O); 1200(CN); 3200(N-H).</p>

الجدول 13. الخصائص الهيكلية و الفيزيائية والكيميائية المتحصل عليها للمركب 42.

## I-2- تحضير مشتقات N-ميثيل فيروسنيل-حلقي السلفاميد.

### I-2-1- تحضير N-ميثيل فيروسنيل-سلفاميد.

نقوم بمزج 0.1449 غ من ملح يودي ميثيل فيروسنيل ثلاثي ميثيل أمونيوم مع 0.0355 غ من السلفاميد و 100 مل من الماء المقطر في دورق مزود بمكثف ومحرك مغناطيسي، نقوم بتسخين المزيج بواسطة حمام زيتي مع التحريك لمدة أربعة ساعات فنحصل على محلول بني مصفر، يتم تبريده في درجة الحرارة العادية، ونضيف 100 مل من كلوريد الميثان ( $CH_2Cl_2$ ) إلى المزيج، ثم نقوم بعملية الاستخلاص العضوي ثلاث مرات ونضيف إلى الطور العضوي كلوريد الكالسيوم ( $CaCl_2$ ) من أجل نزع جزيئات الماء المتبقية، بعد ذلك يتم ترشيح الطور العضوي وتبخيره فنحصل على بلورات صفراء ذهبية.

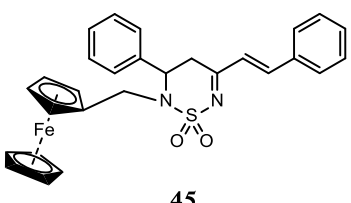
 <p style="text-align: center;">44</p>	<p>الصيغة الكيميائية العامة: <math>C_{11}H_{14}FeN_2SO_2</math></p> <p>الكتلة المولية = 294.06 غ/مول</p> <p>المردود = 67%</p> <p>نقطة الانصهار = 158.7°م</p>
---	--

RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , δppm)	في انتظار الحصول على الأطياف
IR(KBr, v cm <sup>-1</sup> )	3100(N-H), 1100 (SO <sub>2</sub> );1000 (C-Fe).

**الجدول 14.** الخصائص الهيكلية و الفيزيائية والكيميائية المتحصل عليها للمركب 44.

### I-2-2-تحضير N-ميثيل فيروسنيل-5-(2-فنييل إيثيلان)-3-فنييل-1,2,6-ثياديازين-1,1-ثنائي أكسيد.

نضع 0.130 غ من 5-(2-فنييل إيثيلان)-3-فنييل-6,2,1-ثياديازين-1,1-ثنائي أكسيد في دورق ونضيف له 0.069 غ من كربونات البوتاسيوم (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) مع 30 مل من الطوليان، ونضع الدورق في حمام زيتي عند درجة حرارة 115 م° مع التحريك المغناطيسي، تحت ضغط الازوت وبعد مرور نصف ساعة من زمن التفاعل، نضيف 0.16 غ من ملح يوديد ميثيل فيروسنيل ثلاثي ميثيل أمونيوم إلى وسط التفاعل ونتركه لمدة 8 ساعات، ثم نقوم بنزع المزيج نتركه يبرد في درجة حرارة الغرفة، وبعد ذلك يتم تبخير الطوليان فنحصل على راسب بني مصفر نضيف له 30 مل من الإيثانول، ونقوم بعملية الاستخلاص ثلاث مرات بعد إضافة الماء المقطر، ونضيف كلوريد الكالسيوم (CaCl<sub>2</sub>) لطور العضوي من أجل نزع جزيئات الماء المتبقية، ثم نأخذ الطور العضوي ونقوم بترشيحه وتبخيره فنحصل على مادة صلبة ذات لون بني مصفر.

 <p style="text-align: center;">45</p>	<p>الصيغة الكيميائية العامة: C<sub>28</sub>H<sub>26</sub> FeN<sub>2</sub>SO<sub>2</sub></p> <p>الكتلة المولية = 510.06 غ/مول</p>
RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , δppm)	في انتظار الحصول على الأطياف
IR(KBr, v cm <sup>-1</sup> )	2980(NH);1600(CN);1100(SO <sub>2</sub> )

**الجدول 15.** الخصائص الهيكلية والفيزيائية والكيميائية المتحصل عليها للمركب 45.

**I-3- دراسة الفعالية المضادة للأكسدة.**

لقد قمنا في المخبر بتحضير محلول (DPPH) والعديد من العينات لمجموعة من المركبات بتركيز مختلفة من أجل تقدير الفعالية المضادة للأكسدة.

**✓ تحضير محلول (DPPH)**

نقوم بوزن كمية من بودرة (DPPH) تقدر بـ 2مغ ونضيف لها 50مل من ميثانول ( $\text{CH}_3\text{OH}$ )، نرج المحلول حتى يمتزج و نحجبه على الضوء بورق الألمنيوم.

**✓ الخطوات العملية لتقدير الفعالية المضادة للأكسدة باستعمال الجذر الحر (DPPH).**

نقوم بوزن كمية معينة من مختلف المركبات ونضيف لكل منها حجم معين من ميثانول ( $\text{CH}_3\text{OH}$ )، فنحصل على تركيز محدد لمختلف المركبات ثم نقوم بتمديد كل عينة من المركبات بنسب تركيز مختلفة، نأخذ من كل عينة ذات تركيز محدد 1مل ونضيف له 1مل من محلول (DPPH) المحضر ونحضر الشاهد الذي يحتوي على 1مل من ميثانول ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ) و 1مل من محلول (DPPH) ونتركهم لمدة نصف ساعة في الظلام، بعد مرور نصف ساعة، نقوم بإخراج العينات والشاهد من الظلام وقراءة الامتصاص بواسطة جهاز (UV-Vis)، يتم قُياس الامتصاصية الابتدائية  $A_0$  (الشاهد المرجعي) في البداية ثم نقوم بقياس امتصاصية (العينات)  $A_i$  [60]، بعد ذلك يتم حساب النسبة المئوية لتثبيط الجذر الحر بالعلاقة:

$$I\% = (A_0 - A_i/A_0) \times 100$$

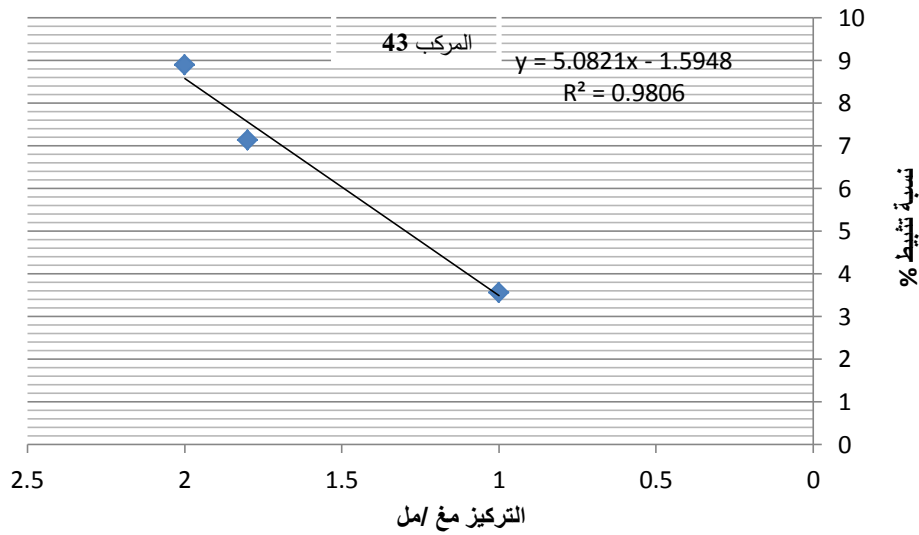
$A_0$ : امتصاصية الشاهد (DPPH) عند (517nm).

$A_i$ : امتصاصية العينة المدروسة بعد 30دقيقة عند (517nm).

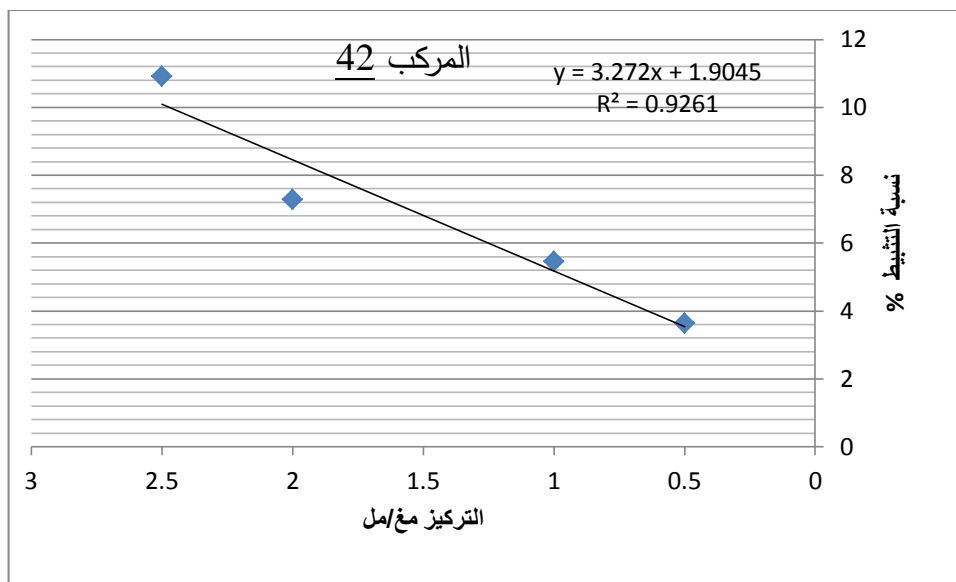
I% :نسبة تثبيط العامل المضاد للأكسدة لجذر DPPH.

**I-3-1- نتائج القدرة التثبيطية لجذر DPPH.**

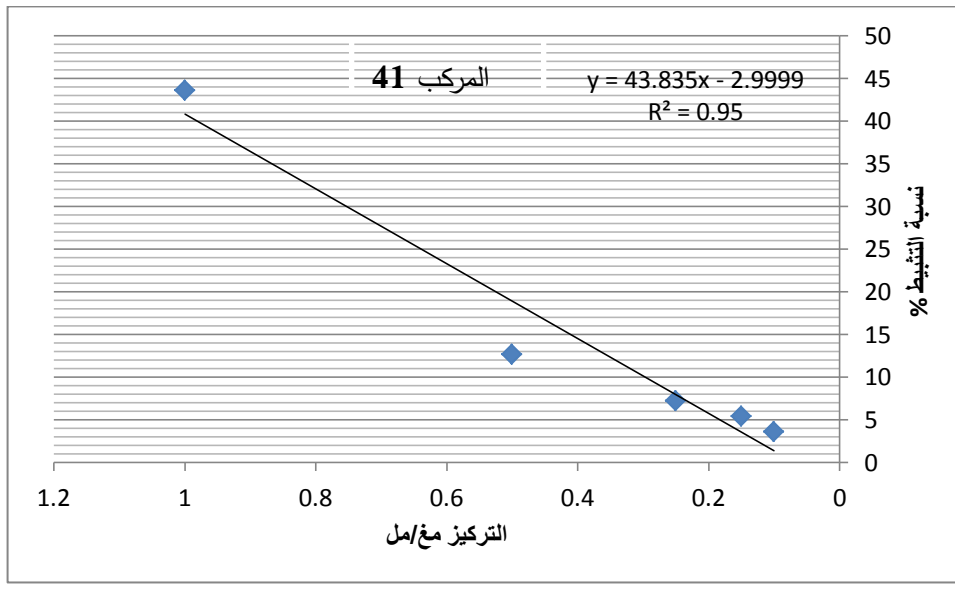
بعد دراسة القدرة للمركبات المحضرة على تثبيط الجذر الحر (DPPH) تم الحصول على النتائج الممثلة في منحنيات نسبة التثبيط بدلالة التركيز، كما هو موضح في الأشكال التالية:



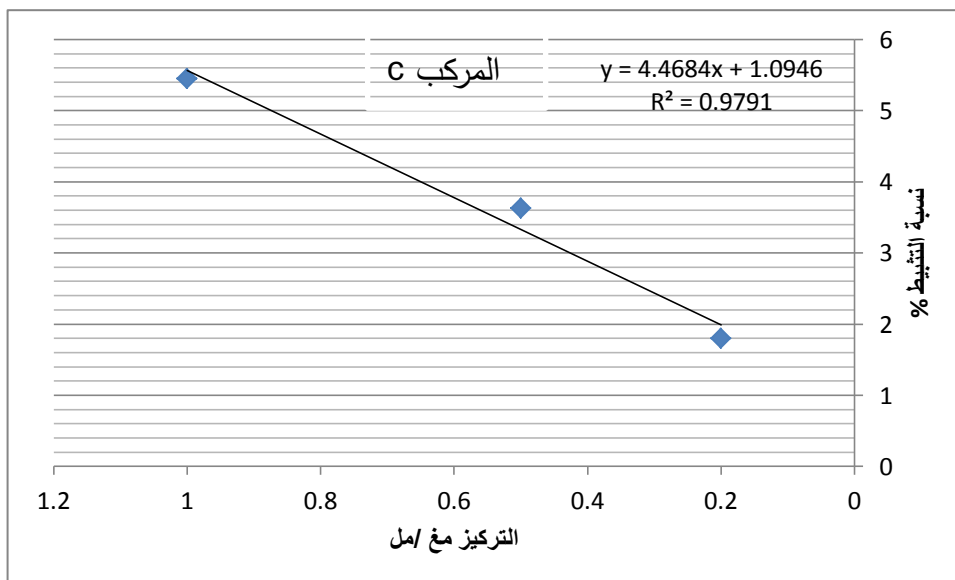
الشكل 37. اختبار DPPH لمركب 4-(2-فينيل إيثيلان) -6-فينيل-1,5,6-ثلاثي هيدرو-2-بيرميديون.



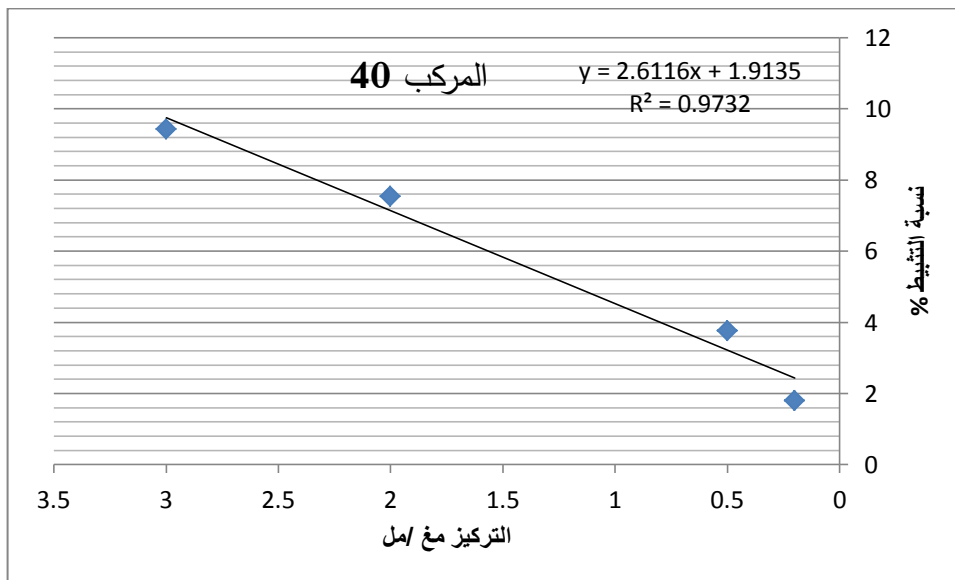
الشكل 38. اختبار DPPH لمركب 4,5-ثنائي إيثيل - كبروكسيلات -3,1-ثنائي هيدرو-6-فينيل-ديازين-2-اون.



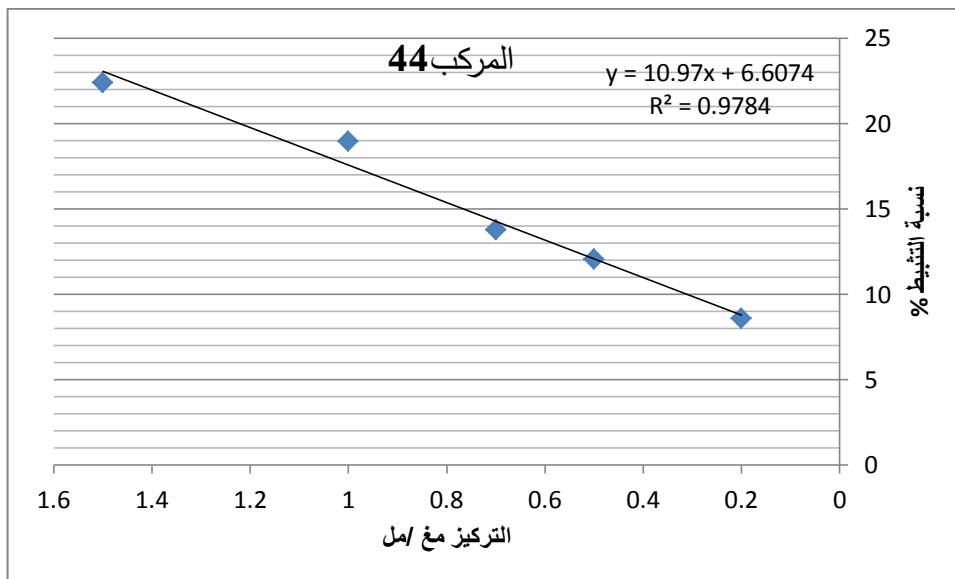
الشكل 39. اختبار DPPH لمركب 5-(2-فنيل إيثيلان)-3-فنيل-6,2,1-ثياديازين-1,1-ثنائي أكسيد.



الشكل 40. اختبار DPPH لمركب سلفاميد.



**الشكل 41.** اختبار DPPH لمركب 5,2,1- ثياديازولدين-1,1- ثنائي أكسيد.



**الشكل 42.** اختبار DPPH للمركب N-ميثيل فيروسنيل - سلفاميد.

من خلال النتائج المتحصل عليها المتمثلة في منحنيات نسبة التثبيط المئوية بدلالة التركيز لاختبار الجذر الحر DPPH لمختلف المركبات المحضرة، نستنتج أن لكل من المركبات المحضرة قدرة على تثبيط الجذر الحر DPPH، حيث تم إثبات أن المركبات المحضرة لها فعالية مضادة للأكسدة ولكن بنسب مختلفة.

## I-3-2- المقارنة بين الفعالية المضادة للأكسدة لكل من المركبات المحضرة

لمقارنة الفعالية المضادة للأكسدة لكل من المركبات المدروسة نقوم بحساب القيمة  $IC_{50}$  التي تمثل التركيز المناسب للقضاء على 50% من الجذور الحرة بوحدة مغ/مل من معادلة كل منحنى الموضحة في الأشكال السابقة.

المركبات	43	42	41	c	40	44
المقدار $IC_{50}$ مغ/مل	10.15	14.69	1.20	10.94	18.4	3.95

الجدول 16. قيمة نسبة تثبيط 50% من الجذر الحر DPPH للمركبات (40، 43، 41، c، 42، 44).

بالاعتماد على العلاقة العكسية بين قيمة نسبة تثبيط 50% من الجذر الحر ( $IC_{50}$ ) وقيمة الفعالية المضادة للأكسدة، ومن خلال القيم المتحصل عليها في الجدول أعلاه، نستنتج أن لمركب 1، 2، 5- ثياديازولدين-1، 1- ثنائي أكسيد قدرة على تثبيط الجذر الحر DPPH بنسبة ضعيفة مقارنة بالمركبات الأخرى، أي له فعالية مضادة للأكسدة ضعيفة، بينما يتميز مركب السلفاميد بفعالية مضادة للأكسدة أفضل مقارنة بمركب 1، 2، 5- ثياديازولدين-1، 1- ثنائي أكسيد.

كما أن لكل من مركب 4، 5- ثنائي إيثيل- كربوكسيلات -3، 1- ثنائي هيدرو-6- فنيل-ديازين-2-اون

ومركب 4- (2- فنيل إيثيلان) -6- فنيل-6، 5، 1- ثلاثي هيدرو-2- بيرميدون قدرة على تثبيط الجذر الحر DPPH، ولكن بنسبة ضعيفة مقارنة بمركب- (2- فنيل إيثيلان)-3- فنيل -6، 2، 1- ثياديازين-1، 1- ثنائي أكسيد، أي له فعالية مضادة للأكسدة أفضل منهما.

كما نستنتج أن لمركب N-ميثيل فيروسنيل- سلفاميد قدرة أكبر على تثبيط الجذر الحر DPPH، مقارنة بمركب السلفاميد، أي فعاليته المضادة للأكسدة أكبر.

**خلاصة:**

تم في هذا الفصل تحضير بعض مشتقات حلقي السلفاميد وخاصة (1,2,5-ثياديازين-1,1-ثنائي أكسيد، (2-فينيل إيثيلان)-5-فينيل-6,2,1-ثياديازين-1,1-ثنائي أكسيد)، ومشتقات N-ميثيل فيروسنيل حلقي السلفاميد ودراسة الخصائص الفيزيائية والكيميائية، والهيكلية بواسطة مطيافية الأشعة تحت الحمراء، مطيافية الرنين المغناطيسي النووي ونقطة الانصهار للمركبات المحضرة، وكذلك دراسة الفعالية المضادة للأكسدة للمركبات المحضرة والمقارنة بينهم من خلال تقدير نسبة تثبيط المركبات للجذر الحر DPPH نستنتج من خلال النتائج المتحصل عليها أن مشتقات حلقي السلفاميد التي تحتوي مستبدل ميثيل فيروسنيل لها فعالية مضادة للأكسدة أكبر من مشتقات حلقي السلفاميد الغير مستبدلة.

الخاتمة العامة

## الخاتمة العامة

قمنا في هذا العمل بتحضير بعض مشتقات حلقي السلفاميد وخاصة 5,2,1- ثياديازولين-1,1- ثنائي أكسيد و5-(2- فنيل إيثيلان)-3- فنيل -6,2,1- ثياديازولين-1,1- ثنائي أكسيد وكذلك بعض مشتقات N-ميثيل فيروسنيل-حلقي السلفاميد، كما أجرينا دراسة للفعالية المضادة للأكسدة للمركبات المحضرة، لقد قمنا في الفصل الأول بتقديم معلومات حول الخصائص البيولوجية والدوائية ومدى فعالية مشتقات حلقي السلفاميد وبعض مشتقات الفيروسين في مكافحة العديد من الأمراض: كمرض السل ونقص المناعة المكتسبة استنادا على دراسات سابقة، أما في الفصل الثاني تم عرض مختلف الطرق والاستراتيجيات المتبعة لتحضير مشتقات حلقي السلفاميد وخاصة 5,2,1- ثياديازولين-1,1- ثنائي أكسيد وبعض مشتقات الفيروسين، بينما في الفصل الثالث قمنا بدراسة خاصة حول الطرق المتبعة لتحضير مشتقات حلقي السلفاميد ومشتقات N-ميثيل فيروسنيل-حلقي السلفاميد، والشروط القياسية للعمل المتمثلة في المذيبات العضوية والقواعد المستعملة وملح يوديد ميثيل فيروسينيل ثلاثي ميثيل أمونيوم، وكذلك الدراسة النظرية حول الفعالية المضادة للأكسدة والطريقة المتبعة من أجل تقدير فعالية المركبات المحضرة، حيث تم اختيار الطريقة الطيفية بواسطة اختبار الجذر الحر DPPH لدراسة الفعالية المضادة للأكسدة للمركبات المحضرة، أما في الفصل الرابع تم عرض خطوات العمل التجريبية لتحضير مشتقات حلقي السلفاميد وبعض مشتقات الفيروسين، كما قمنا بدراسة ومقارنة الفعالية المضادة للأكسدة للمركبات المحضرة من خلال التقدير النسبي لتنشيط الجذر الحر DPPH، وتقديم النتائج المتحصل عليها بواسطة مطيافية الأشعة تحت الحمراء وجهاز نقطة الانصهار، ومناقشة النتائج التي تمكنا من الوصول إليها.

الهدف الرئيسي من هذا العمل يتمثل في تحضير مشتقات حلقات السلفاميد وبعض مشتقات N-ميثيل فيروسنيل-حلقي السلفاميد بطرق اصطناعية مختلفة، وكذلك دراسة ومقارنة الفعالية المضادة للأكسدة للمركبات المحضرة.

## آفاق البحث

يمكننا تحضير مجموعة كبيرة من مشتقات حلقي السلفاميد التي تحتوي على مستبدل الفيروسين، ودراسة خصائصها الفيزيائية والكيميائية والهيكلية، كما يمكن دراسة مدى فعاليتها البيولوجية وأهميتها في العديد من المجالات خاصة الكيمياء العضوية والصيدلانية.

# قائمة المراجع

- [1] Regainia, Z.; Abdaoui, M.; Aouf, N. E.; Dewynter, G.; Montero, J. L. *Tetrahedron*, vol. 56, pp. 381–387, 2000.
- [2] Z. Régaïnia, J. Y. Winum, F. Z. Smaine, L. Toupet, N. E. Aouf, and J. L. Montero, "General synthesis of n-membered cyclic sulfamides," *Tetrahedron*, vol. 59, no. 32, pp. 6051–6056, 2003.
- [3] Bendjeddou, A.; Djebbar, H.; Berredjem, M.; Hattab, Z.; Regainia, Z and Aouf, N.E. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, vol. 181(6), pp. 1351–1362, 2006.
- [4] Aouf, N.; Dewynter, G.; Montéro, J. L. *Tetrahedron. Lett*, vol. 32, n°.45, pp. 6545– 6546, 1991.
- [5] T. Sparey.; D. Beher.; J. Best.; M. Biba.; J. L. Castro.; E. Clarke.; J. Hannam.; T. Harrison.; H. Lewis.; A. Madin.; M. Shearman.; B. Sohal.; N. Tsou.; C. Welch.; J. Wrigley. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, vol. 15, pp. 4212–4216, 2005.
- [6] Qingliang Yang, Yi Li, Dengfeng Dou, Xiangdong Gan, Swathi Mohan, Christopher S Groutas, Laura E Stevenson, Zhong Lai, Kevin R Alliston, Jiaying Zhong, Todd D Williams, William. C. Groutas. *Archives of biochem and biophy*, vol. 475, pp. 115–120, 2008.
- [7] Tony Tite.; Loic Tomas.; Tubor Docsa.; Pal Gergely.; José Kovensky.; David Gueyrard.; Anne Wadouachi. *Tetrahedron. Lett*, vol. 53, pp. 959–961, 2012.
- [8] Satoh, T.; Miura, M. *Chem. Lett*, 36, 200, 2007.
- [9] Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev*, 36, 1173, 2007.
- [10] Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev*, 107, 174, 2007.
- [11] Spaltenstein, A.; Almond, M. R.; Bock, W. J.; Cleary, D. G.; Furfine, E. S.; Hazen, R. J.; Kazmierski, W. M.; Salituro, F. G.; Tung, R. D.; Wright, L. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2000**, 10, 1159.

- [12] Zhong, J.; Gan, X.; Alliston, K. R.; Lai, Z.; Yu, H., Groutas, C. S.; Wong, T.; Groutas, W. C. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 556.
- [13] Sparey, T.; Beher, D.; Best, J.; Biba, M.; Castro, J. L.; Clarke, E.; Hannam, J.; Harrison, T.; Lewis, H.; Madin, A.; Shearman, M.; Sohal, B.; Tsou, N.; Welch, C.; Wrigley, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4212.
- [14] Dou, D.; Tiew, K-C.; He, G.; Mandadapu, S. R.; Aravapalli, S.; Alliston, K. R.; Kim, Y.; Chang, K-O.; Groutas, W. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5975.
- [15] Dou, D.; Mandadapu, S. R.; Aravapalli, S.; Alliston, K. R.; Kim, Y.; Chang, K-O.; Groutas, W. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *47*, 59.
- [16] Kim, S. J.; Park, H. B.; Lee, J. S.; Jo, N. H.; Yoo, K. H.; Baek, D.; Kang, B-W.; Cho, J-H.; Oh, C-H. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 1176.
- [17] Regainia, Z.; Abdaoui, M.; Aouf, N. E.; Dewynter, G.; Montero, J.L. " Synthesis of 1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxides (cyclosulfamides) Starting from Amino Acids and Chlorosulfonyl Isocyanate ", *Tetrahedron*, vol, 56, n°. 3, pp. 381-387, **2000**.
- [18] Richard Y. Wen, Andrew P. Komin, Robert W. Street, and Marvin Carmack. " The Chemistry of 1,2,5-Thiadiazoles .II.3,4-Disubstituted. Derivatives of 1,2,5-Thiadiazole 1,1-Dioxide ". *J. Org. Chem.*, Vol. 40, No.19, **1975**.
- [19] C-W. Wei , Y. Peng, L. Zhang, Q. Huang, M. Cheng, Y-N. Liu , J. Li, Synthesis and evaluation of ferrocenoyl pentapeptide (Fc-KLVFF) as an inhibitor of Alzheimer's A $\beta$ 1-42 fibril formation in vitro, *Inorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21: 5818-5821, (2011).
- [20] J-P. Monserrat, Synthèse, caractérisation et criblage biologique de nouveaux dérivés ferrocéniques des flavonoïdes : chalcones, aurones, flavones

et flavonols, Thèse de doctorat en Chimie Bioorganométallique, 23 Septembre 2011.

[21] S. Li, Z. Wang, Y. Wei, C. Wu, S. Gao, H. Jiang, X. Zhao, H. Yan, X. Wang, Antimicrobial activity of a ferrocene-substituted carborane derivative targeting multidrug-resistant infection, *Biomaterials*, 34: 902–911, (2013).

[22] A. Baramba, A. Coppinc, M. Mortuairec, L. Pelinskia, S. Tomavoc, J. Brocarda, Synthesis and in vitro activities of ferrocenic aminohydroxynaphthoquinones against *Toxoplasma gondii* and *Plasmodium falciparum*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14: 1294–1302, (2006).

[23] Patrick, D. Bailey, Anuparma Sethi, Robin G. Pritchard. " Macrocyclic sulfamides: synthesis, hybridization, and metal binding properties ". *Tetrahedron Lett.* vol, 49, pp, 2159–2162, **2008**.

[24] Tony Tite, Loic Tomas, Tibor Docsa, Pal Gergely, José Kovensky, David Gueyrard. " Synthesis of N-aryl spiro-sulfamides as potential glycogen phosphorylase inhibitors ". *Tetrahedron Lett.* vol, 53, pp, 959–961, **2012**.

[25] Burgess, E. M., Penton, H. R. Jr.; Taylor, E. A. "Synthetic applications of N-carbomethoxysulfamate esters". *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 92, pp. 5224–5225, **1970**.

[26] Nicolaou, K. C.; Deborah, A. L.; Scott, A. S.; Annie, Z. N.; and Xianhai, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3866–3870.

[27] Nicolaou, K. C.; Deborah, A. L.; Scott, A. S.; Annie, Z. N.; and Xianhai, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 41, pp. 3866–3870, 2002.

[28] Kheira Bouameur, détermination des effets électroniques de ferrocènes substitués par des groupements aminométhyle, mémoire de magister, université de Ouargla Algérie, 2001.

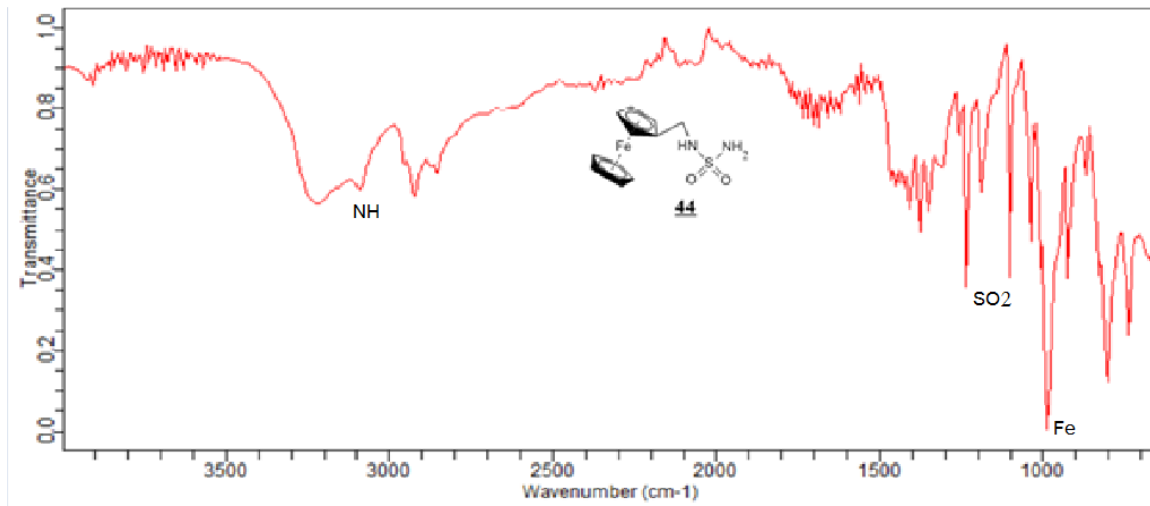
- [29] D. W. Slocum, A. Jennings, R. Engelmann, W. Rockett, R. Hauser. Metalation of Dimethyl aminoethyl ferrocene with Butyllithium and Condensations with Electrophilic Reagents. Synthesis of 2-Substituted Vinylferrocenes. *J. Org. Chem.*, Vol. 36, No. 8, 1971 377 .
- [30] J. M. Osgerby, P. L. Pauson. *J. Chem. Soc.*, 1961, 4600–4604.
- [31] T. Lanez. Synthesis of Pyridine and Cyclopent[c]Azepine derivatives by photochemical and Acid-Catalysed degradation of substituted Ferrocenes. Thesis Doctor of Philosophy. The Univ of Strathclyde. 1989, p112; 129.
- [32] Olivier Reynes, Jean-Claude Moutet, Jacques Pecaut, Guy Royala and Eric Saint-Aman. (Ferrocenyl methyl) trimethyl ammonium cation: a very simple probe for the electrochemical and ATP anionsy. *New J. Chem.*, 2002, 26, 9–12.
- [33] Kekenadze, M.; Rusia, M.; Bezarashvili, G.; Dzotsenidze, Z.; Gigauri, R. *Bulletin of the Georgian Academy of Sciences* (2001), **163(3)**, 477.
- [34] Pusan, S. Korea. *Bulletin of the Korean Chemical Society* (1994), **15(2)**, 173.
- [35] B. Terki, T. Lanez, S. Belaidi, H. Gornizka and A. Ourari, *Asian journal of chemistry*, (2006), **18**, N°3, 2074.
- [36] Mohamed N Ibrahim, Hussniya A Al-Difar, *Synthesis and Biological Activity Study of Some Heterocycles Derived From Dibenzalacetone*, Volume 2, Issue 3, IJESM, Issn 2320–0294, September 2013.
- [37] Jomova K., Vondrakova D., Lawson M. and Valko M. (2010). Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Mol Cell Biochem.* 345: 91–104.

- [38] Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M. T., Mazur M. and Telser J.(2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 39: 44–84.
- [39] Halliwell, B., Gutteridge, J. M. C. *Free Radicals in Biology and Medicine*, 3rd ed., Oxford University Press: New York, USA, (1999), pp 10–121.
- [40] Pham–Huy, L. A., He, H., Pham–Huy, C., Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int. J. Biomed. Sci,* ( 2008), 4: 89–96.
- [41] Medow M. S., Bamji N, Clarke D., Ocon A. J. and Stewart J. M.(2011). Reactive oxygen species (ROS) from NADPH and xanthine oxidase modulate the cutaneous local heating response in healthy humans. *J Appl Physiol.* 301: R763–R768.
- [42] N.J. TURRO., A. MASAYUKI., L.R.GOULD., *J.AM.Chem.Soc,* 104 (1982) 856– 858.
- [43] P.C.VOLLHARDT.K., Schore .N. E, « *Traité de la chimie organique* » traduction 3em ed, 1999. De Boeck et larcier.s.a.
- [44] G.DOMINIQUE., « *Etude de nouvelles réactions radicalaires applications à la Synthèse d'alcoïdes* », Thèse de Doctorat, Ecole Polytechnique, 2004.
- [45] A. FAVIER, « *le stressoxydant : Intérêt conceptuel et expérimenta dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique* l'actualité chimique 2003.
- [46] HILCENT.R, « *chimie organique hétérocyclique* », (2003), EDP. Sciences.
- [47] MARNEY BUTZ. "Use of the ferrie Reducing Antioxidant Power Test (FRAO) Assay as a Measurement of Antioxidant of Plant Phenylpropannoids, Undergraduate Research conference Centennial Studebt Union Minnesota State University, Mankatomars 25–26, (2002).

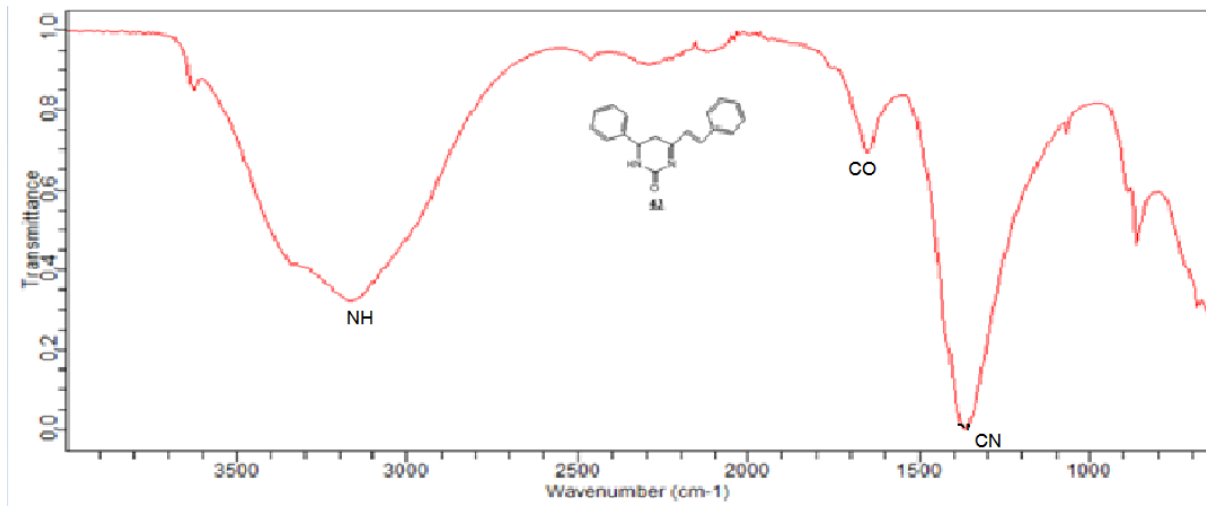
- [48] WANG L., JUI-HUNGYENI, LINGLIANG H, JIUAN. WU1. M  
,«Antioxidant Effect of Methanol Extracts from lotus Plumule and Blossom  
(Nelumbo nucifera Gertn). Journal of food and Drug Analysis», Vol 11, No.  
1,(2003).
- [49] Antolovic M, Prenzler PD, Patsalides E, McDonald S and Robards K  
(2002) Methods for testing antioxidant activity. Analyst 127: 183–198.
- [50] Cheeseman KH and Slater TF (1993) An introduction to free radical  
biochemistry. Br Med Bull 49: 481–493.
- [51] Frankel EN and Meyer AS (2000) The problems of using one–dimensional  
methods to evaluate multifunctional food and biological antioxidants. J Sci  
Food Agric 80: 1925–1941.
- [52] Jayaprakasha GK, Jaganmohan RL (2000) Phenolic constituents from  
lichen Parmotrema stup peum (Nyl.) Hale and their antioxidant activity. Z  
Naturforsch 55: 1018–1022.
- [53] P. Molyneux, J. Sci. Technol. 26, 211 (2003)
- [54] W. Brand Williams., C.Berset., M.E.Cuvelier. Wissen.U.Tech,  
28(1995)25–30.
- [55] BLOIS, Détermination antioxydants de M.S. par l'utilisation d'un radical  
libre stable nature, 181(1958) 1199–2000.
- [56] Pisoschi AM, Cheregi MC and Danet AF (2009) Total antioxidant capacity  
of some commercial fruit juices: electrochemical and spectrophotometrical  
approaches. Molecules 14: 480–493.
- [57] V.Bondet,; W.Brand–Williams, C. Berset, Lebensm. Wiss. Technol.,  
30(1997)609–615.

- [58] R. Milaeva, S.I. Filimonova, N.N. Meleshonkova, L.G. Dubova, E.F. Shevtsova, S.O. Bachurin, N.S. Zeirov, *Bioinorg. Chem. Appl.* (2010). doi:10.1155/2010/165482.
- [59] R. Trivedi, S.B. Deepthi, L. Giribabu, B. Sridhar, P. Sujitha, C.G. Kumar, K.V.S. Ramakrishna, *Eur. J. Inorg. Chem.* (2012). doi: 10.1002/ejic.201200038.
- [60] DZIRI S.,HASSENI, FATNASSI S., MRABET Y.,CASABIANCA H. HANCHI B. HOSNI K. 2012–Phenolic Constituents antioxidant and antimicrobial activities of rosy garlic(*Allium roseum* var *odoratissimum*) *Sciverse science Direct journal of functional foods* (4)–423–432.

الملاحق

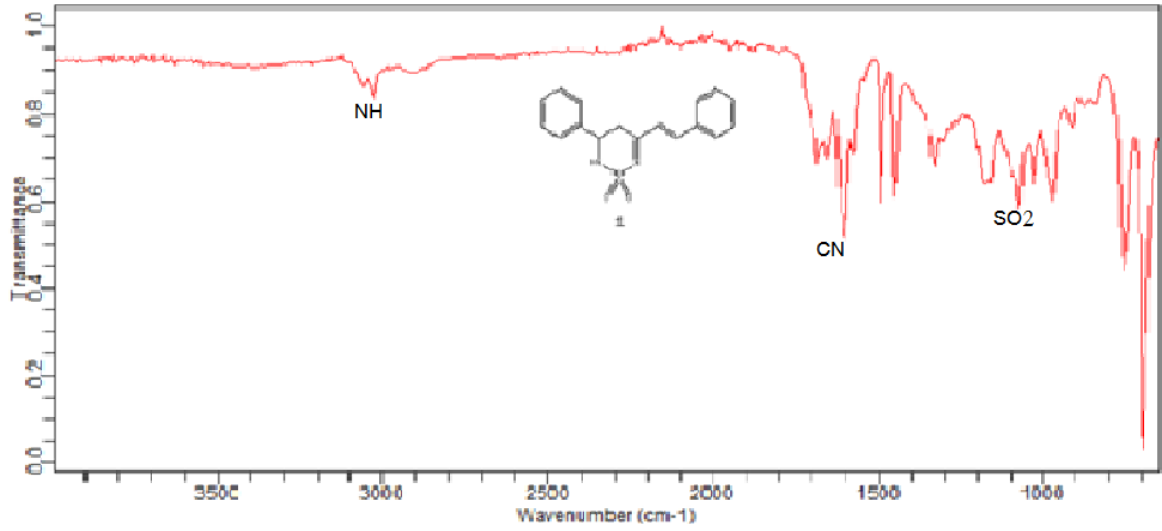


ملحق 1. طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب N-ميثيل فيروسنييل - سلفاميد.

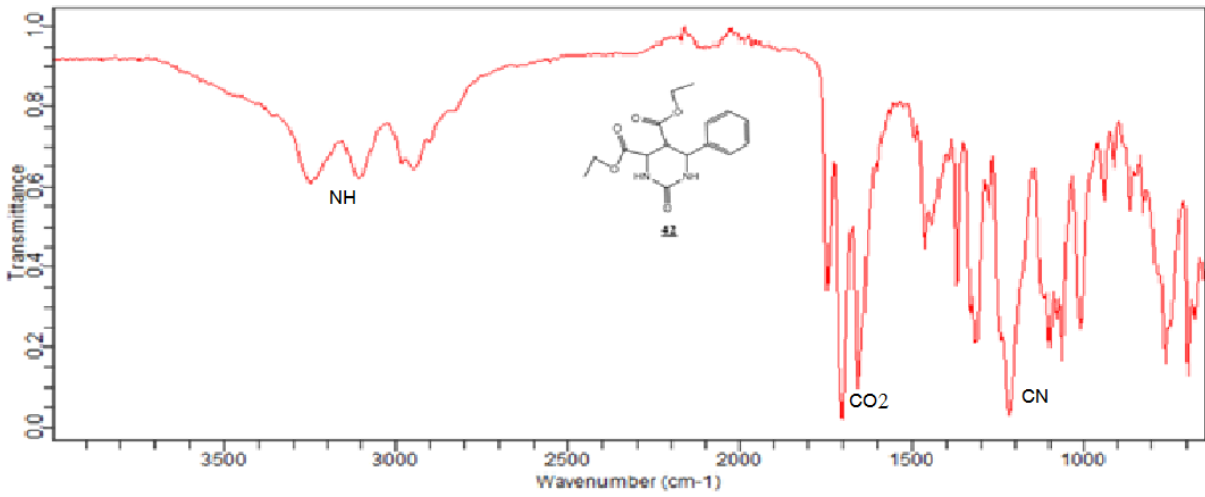


ملحق 2. طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب 4-(2-فينيل إيثيلان)-6-فينيل-1,5,6-ثلاثي هيدرو-2-

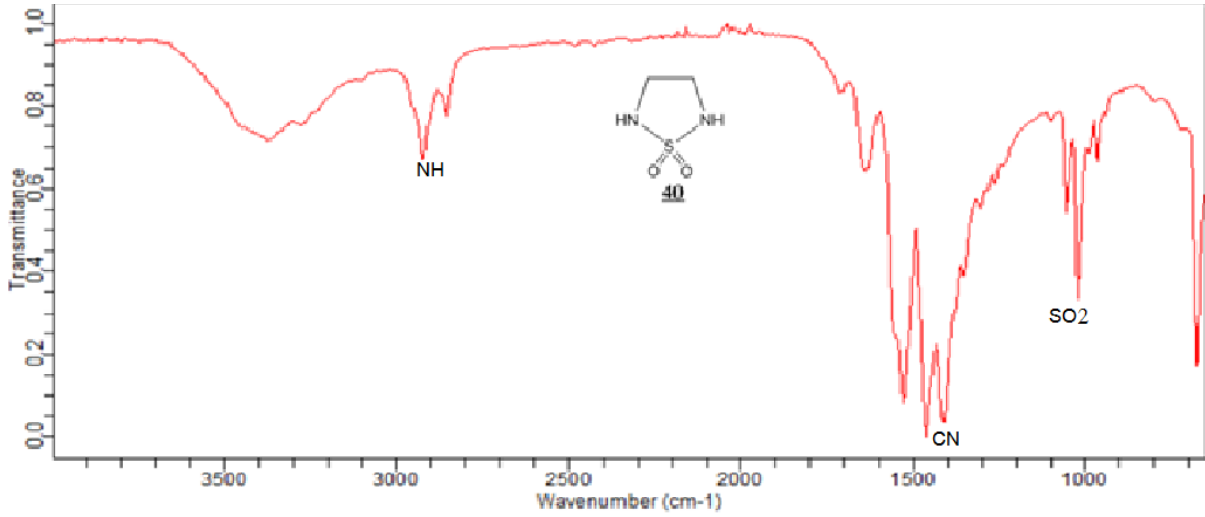
بيرميدون.



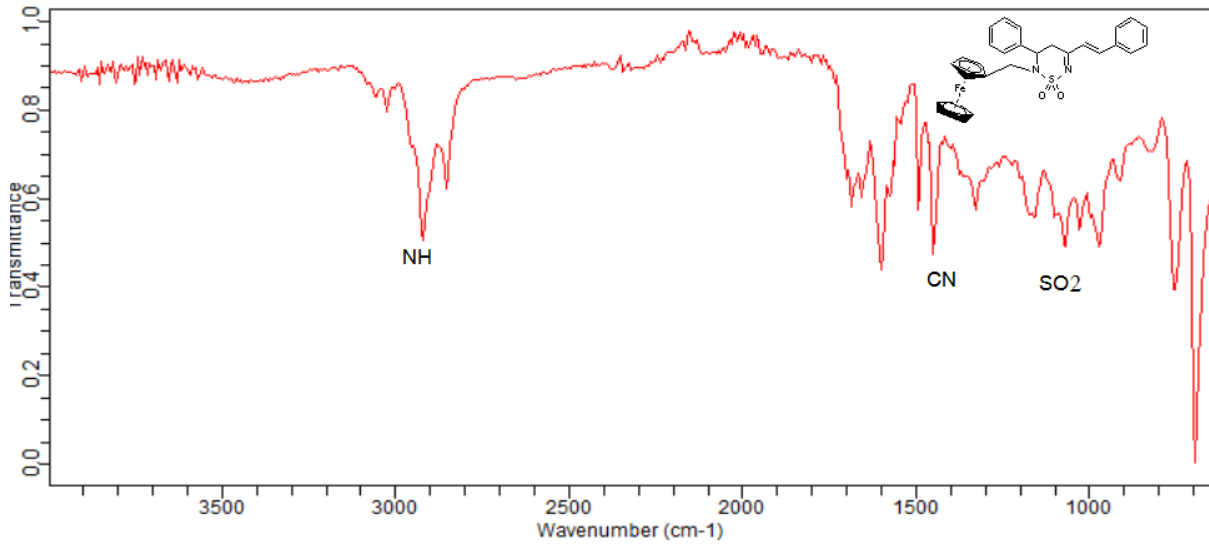
ملحق 3. طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب 5-(2-فنييل إيثيلان)-3-فنييل-6,2,1-ثياديازين-1،1-ثنائي أكسيد.



ملحق 4. طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب 5،4-ثنائي إيثيل-كربوكسيلات-3،1-ثنائي هيدرو-6-فنييل-ديازين-2-اون.



ملحق 5. طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب 1,5,2-ثياديازولدين-1,1-ثنائي أكسيد.



ملحق 6 طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب N-ميثيل فيروسنيل-5-(2-فينيل إيثيلان)-3-فينيل-1,2,6-ثياديازولين-1,1-ثنائي أكسيد.

ثياديازولين-1,1-ثنائي أكسيد.