الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الشهيد حمه لخضر الوادي

كلية العلوم الدقيقة

قسم الكيمياء

رقم الترتيب:

رقم التسلسل:

مذكرة تخرج

لنيل شهادة ماستر أكاديمي

تخصص: كيمياء عضوية

من اعداد الطلبة:

- فداء بن الحبيب
- ملاك محده

الموضوع:

التحضير في وعاء واحدوالتقييم البيولوجي لمشتقات حلقية غير متجانسة جديدة كمضادات للأكسدة ومضادات الإلتهاب

One-Pot Synthesis and Bio-evaluation of New Heterocyclic Derivatives as Antioxidant and Anti-inflammatory Agents

سمير بعيو	أستاذ تعليم عالي	رئيس	جامعة الوادي
دباش حنان	أستاذة محاضر أ	مناقشة	جامعة الوادي
دهامشية محمد	أستاذ تعليم عالي	مؤطر	جامعة الوادي

السنة الجامعية 2026/2025

{ وَأَن ليسَ لِلإِنسَانِ إِلَّا مَا سَعَى}

الشـــكـر والعرفـــان

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات، والصلاة والسلام على سيدنا محمد وعلى آله

وصحبه أجمعين.

يطيب لي أن نتقدم بأسمى عبارات الشكر والامتنان إلى أستاذنا المشرف **دهامشية محمد،**

لما بذله من جهد متواصل، ودعم طوال فترة إعداد هذه المذكرة دون أن يبخل يوما من علمه

.ووقته وتوجيهاته السديدة، جعلك الله من الذين قال فيهم الله ورفعناه مكانا عليا

كما نتوجه بجزيل الشكر إلى الدكتور **بعيو سمير** والدكتورة **دباش حنان**

على قبولهم لمناقشة هذا العمل وإثرائه بملاحظاتهم وتوجيهاتهم القيمة

كما نتوجه بخالص الشكر والتقدير إلى الدكتورة **شيماء عدائكه**

على ما قدمته لنا من مساعدة علمية ودعم معنوي خلال مشوار بحثنا، فلها منا كل التقدير

والعرفان.

ولا يفوتنا أن نتقدم بجزيل الشكر إلى السادة مسؤولي المخبر: **كنزة، كريمة،**

و**حفيظة،** لما أبدوه من تعاون وتسهيل لمختلف الإجراءات البحثية.

ولا أنسى شكري لأسرتي الثانية كلية العلوم الدقيقة وبالأخص قسم الكيمياء بكل من أساتذة وطقم اداري الذين رافقوني طوال

.مسيرتي الجامعية، وأمدوني بالعلم والمعرفة، فكانوا خير سند ومعين

فجزى الله الجميع عنا خير الجزاء، ووفقهم لكل خير، وسدد خطاهم لما فيه رفعة للعلم

والمعرفة.

الإهـــــداء

إلى الذين كانوا لي السند والضياء، والذين بوجودهم أزهرت طموحاتي، أهدي ثمرة هذا الجهد

إلى من غرسا فيّ بذور الصمود، وسقياني بفيض دعواتهما **أمي الحبيبة** جنة الدنيا و**أبي الغالي** سندي وعزوتي

لكما حبي وامتناني ما حييت.

إلى الذين تقاسمت معهم الأيام والذكريات، **أخواتي المتزوجات**، سكن الروح ومستودع السر، حفظكم الله وجعل بيوتكم عامرة بالحب والسكينة، والى **أطفالهم** قطع السكر الذين يملأون حياتنا بهجة. وإلى إخوتي **أنفال، توبة، أحمد أسامة، يوسف** و**بلال** دمتم لي فخرا وسندا لا يميل.

إلى نور عيني وقطعة من روحي ابن أخي **عبد الرحمان**، ذلك الملاك الصغير الذي يسكن القلب قبل العين، وبإبتسامته يهون كل تعب... حفظك الله وجعلك قرة عين والديك ولنا جميعا.

إلى الأخت التي لم تلدها أمي، رفيقة الدرب في عائلتنا **زوجة أخي**، شكرا لجمال روحك، وطيب أصلك.

إلى من كن لي وطنا عند التعب، وشاركتهن الحلم والضحكة والدمعة **أسماء** و**خولة** أنتن نعم الصديقات ونعم المتاع في هذه الحياة.

إلى كل من علمني حرفا، وأنار في عقلي شعلة معروفة إليكم جميعا كل التقدير والوفاء، فبكم يرتقي الفكر وتبنى الأمم، النفوس الطيبة.

إلى كل روح نقية تتمنى لي الخير، إلى كل من استبشر بنجاحي ودعا لي بظهر الغيب ...لكم بمثل ما تمنيتم لي وأكثر.

فداء بن الحبيب

الإهداء

أهدي ثمرة عملي هذا الي من كانوا سندي في كل خطوة الي **ابي** الغالي الذي علمني الصبر والقوة والى **امي** الحبيبة التي غرست في قلبي الامل والدعاء

والى أختي **علاء** الصديقة الأولي شريكة طفولتي وأيامي الجميلة وجودك نعمة لا تقدر بثمن

والى اخي **هارون** رفيق الدرب وسند الأيام، أهديك هذا العمل عربون محبة وامتنان

والي اخواتي **سفيان** و**سليمان** و**علي** أنتم سندي بعد الله شكرا لأنكم كنتم دائما بجانبي

والى **جدي** و**جدتي** اللذان كانا مصدر الحكمة والحنان

والى **زوجي العزيز** الذي كان دعمه واهتمامه أكبر دافع لي للاستمرار والنجاح لك مني كل الحب والامتنان

والى **خالي** الغزيز شكرا لدعمك الدائم وكلماتك المشجعة التي ترافقني في كل خطوة

والى **زوجة خالي** صاحبة القلب الطيب والروح الجميلة أهديك هذا النجاح بكل محبة وفخر

والى **خالاتي** و**أهل أبي** اهديكم هذا العمل بكل حب وامتنان شكرا لدعمكم وكلماتكم الجميلة التي كانت دائما تشجعني دمتم مصدر فرح وفخر لي

والى **عائلتي الثانية** من منحوني المحبة والاهتمام اهديكم هذا العمل بكل تقدير وحب

ملاك محده

الملخص

يهدف هذا العمل إلى تحضير وتوصيف مجموعة من المركبات الحلقية غير المتجانسة التي تحتوي على حلقات أساسية مثل الكينوكسالين، وذلك باستخدام تفاعلات متعددة المركبات في خطوة واحدة. لما تتميز به هاته المركبات من خصائص بيولوجية متنوعة. تم التعرف على بنية المركبات المحضّرة بواسطة استخدام تقنية التحليل الطيفي مثل مطيافية الأشعة تحت الحمراء في انتظار الحصول على أطياف الرنين المغناطيسي للهيدروجين والكربون.

تم تقييم الفعالية المضادة للأكسدة باستخدام اختبار DPPH ، فتبين ان اغلب المركبات المحضرة تمتلك فعالية مضادة للأكسدة وقد تفوقت على الشاهد المرجعي فيتامين سي

وقد تم تقيم النشاط المضاد للإلتهاب باستخدام تمسخ ألبومين مصل البقر (BSA) فتبين انه لا يوجد فعالية عند التراكيز المنخفضة وذلك باستعمال الاسبرين كشاهد

الكلمات المفتاحية: تفاعلات متعددة المركبات، الكينوكسالين، فعالية مضادة للأكسدة، فعالية مضادة للالتهاب، ألبومين مصل البقر.

Abstract:

This work aims to synthesize and characterize a series of heterocyclic compounds containing basic rings such as quinoxalines, using one-pot multicomponent reactions. These compounds exhibited diverse biological properties.

The structures of the synthesized compounds were identified using various spectroscopic techniques, including infrared spectroscopy (IR).

The antioxidant activity was evaluated using the DPPH radical scavenging assay. The results revealed that most of the synthesized compounds possess antioxidant activity, with some showing higher activity than the reference standard Vitamin C.

The anti-inflammatory activity was assessed using bovine serum albumin (BSA) denaturation method, using Aspirin as a reference standard. The results showed that the compounds exhibited no significant activity at low concentrations.

Keywords : Multicomponent reactions, Quinoxalines, Antioxidant activity, Anti-inflammatory activity,BSA.

فهرس المحتويات

شكر وعرفان I

الاهداء II

الملخص IV

فهرس المحتويات VI

فهرس الاشكال X

فهرس المخططات XI

فهرس الجداول XII

قائمة الترميزات XIII

مقدمة عامة **2**

المراجع

الفصل الأول: الفعالية البيولوجية وطرق تحضير سلسلة من مشتقات ***Quinoxaline***

مقدمة **6**

I .الاهمية البيولوجية والعلاجية لمشتقات الكينوكسالين **6**

I . 1. الفعالية البيولوجية لمشتقات*Quinoxaline* **6**

I. 1.1. الفعالية المضادة للميكروبات (*Antimicrobial activity*) **6**

I .2. 1. الفعالية المضادة للسل (*Antituberculosis activity*) **6**

I. 1. 3. الفعالية المضادة للفيروسات (*Antiviral activity*) **7**

I .4. 1. الفعالية المضادة للاكسدة (*Antioxidant activity*) **7**

I. 1. 5. الفعالية المضادة للالتهاب *(Ati-inflammatory activity)* **8**

I .6. 1. الفعالية المضادة للفطريات ومضادة للبكتيريا *(Antibacterial and Antifungal activity)* **8**

II . طرق التحضير *Synthetic methods* **9**

II .1. باستخدام تفاعل ثنائي مثيل سلفوكسيد مع مشتقات الديامين **9**

II .2.انطلاقا من *1,2-Dicarbonyl* **9**

II .3.انطلاقا من *benzofuroxan N-Oxide* **10**

II .4.انطلاقا من الدهيدات ومشتقات *Isocyanide* **10**

II .5.انطلاقا من *arylidene-2-methyloxazolin-5-one* **10**

II .6.انطلاقا من (1,2,5-thiadiazolidine -3,4(2H) -dione 1,1-dioxydes) 11
الخلاصة 11
المراجع 12

الفصل الثاني: تحضير مشتقات الكينوكسالين ودراسة فعاليتها البيولوجية

المقدمة 16
I.تحضير مشتقات الكينوكسالين (*Synthesis of quinoxaline derivatives*) 16
I .1.التحضير 16
II . الفعالية البيولوجية للمركبات المحضرة 19
II. 1. تقييم النشاط المضاد للأكسدة 19
II .1.1. الجذور الحرة 19
II .1.1.1.تعريفها 19
II .2.1.1.مصادر الجدور الحرة 19
II .3.1.1.انواع الجدور الحرة 19
II 2.1. .مضادات الاكسدة 19
II 1.2.1. .تعريفها 20
II.2.1. 2. تصنيف مضادات الأكسدة 20
II 3.2.1. .طرق اختبار الفعالية المضادة للاكسدة 20
II .1.3.2.1.اختبار DPPH 21
III.3 .مناقشة النتائج 21
III.1.3 . تقييم النشاط المضاد للاكسدة لمشتقات *quinoxalines* 22
IV.4. تقييم الفعالية المضادة للالتهاب 22
IV 1.4. .تعريف الالتهاب 22
IV 2.4. .أنواع الالتهاب 23
IV 3.4. .طريقة العمل 23
V .5.النتائج والمناقشة 25
V .1.5.تقييم النشاط المضاد للالتهاب لمشتقات *quinoxalines* 25
الخلاصة 26
المراجع 27

الفصل الثالث: الطرق التجريبية

مقدمة **30**

I .الاجهزة والمواد المستعملة (*Equipment and Materials Use*) **30**

I .1.طيف الاشعة تحت الحمراء (*Spectre Infrarouge*) **30**

I .2.نقطة الإنصهار (*Melting point*) **30**

I .3.الكروماتوغرافي (*Chromatography*) **30**

I .4. جهاز التبخير الدوراني *Rotary Evaporato* **30**

I .5. إستخلاص سائل – سائل (*Liquid-liquid Extraction*) **30**

I .6.الترشيح *(Filtration)* **30**

II.مواد المستعملة في تقييم الفعالية البيولوجية *(Evaluation Materials Used in Biological Activity)* (*Evaluation Materials Used in Biological Activity*) **30**

III.طريقة العمل (*Procedure*) **31**

III. 1. تحضير مشتقات الكينوكسالين (*Synthesis of Quinoxalines derivatives*). **31**

الخلاصة العامة **35**

الملحق **37**

فهرس الأشكال

المقدمة العامة		
الشكل 1.	البنية الكيميائية للكينوكسالين (*Quinoxaline*)	2
الفصل الأول		
الشكل 2.	تشكيل بنية الكينوكسالين	6
الشكل 3.	*Quinoxaline derivatives* كمضادات الميكروبات	6
الشكل 4.	Quinoxaline 1,4-dioxide كمضادات السل	7
الشكل 5.	مشتقات *quinoxaline* كمضادات للفيروسات	7
الشكل 6.	*quinoxaline hydrazone derivatives* كمضادات الاكسدة	7
الشكل 7.	*quinoxaline derivatives* مثبطة ل LOX ومضادة للالتهاب	8
الشكل 8.	*quinoxaline derivatives* كمضادات الفطريات ومضادات البكتيريا	8
الفصل الثاني		
الشكل 9.	الألية المقترحة لتحضير مشتقات *quinoxaline*	18
الشكل10.	معادلة تثبيط جذرDPPH في وجود مضادات الاكسدة	
الشكل 11.	قدرة تثبيط DPPH بناء على التراكيز المختلفة لمشتقات الـ *quinoxaline*	22
الشكل 12.	الأجهزة والخطوات العلمية المستخدمة في تقييم البيولوجي للمركبات لنشاط المضاد للالتهاب	25
الشكل 13.	قدرة تثبيط BSA بناء على التراكيز المختلفة لمشتقات الـ *quinoxaline*	26

فهرس المخططات		
المقدمة العامة		
المخطط 1.	يوضح الطريقة المستخدمة لتحضير مشتقات الكينوكسالين (*Quinoxaline*) انطلاقا من مشتقات *o-phenylenediamine*	3
الفصل الأول		
المخطط 2.	تصنيع *Pyrrolo*[1,2-*a*] *quinoxaline*	9
المخطط 3.	تصنيع *quinoxaline* انطلاقا 1,2-*Dicarbonyl*	9
المخطط 4.	تحضير مشتقات *1,4-di-N-oxidequinoxaline*	10
المخطط 5.	تصنيع *quinoxaline* انطلاقا من تفاعلات متعدد المركبات	10
المخطط 6.	تصنيع *3-arylmethylquinoxalin-2-one*	10
المخطط 7.	1,2,5-*thiadiazolo*[3,4-*b*] *quinoxaline* 2,2- *Dioxydes*	11
الفصل الثاني		
المخطط8 .	تحضير مشتقات *quinoxaline*	16
المخطط 9.	نسبة تثبيط جذر DPPH بدلالة التراكيز لمختلف مشتقات الـ *quinoxaline*.	22

فهرس الجداول		
الفصل الثاني		
الجدول1.	المردود والخصائص الكيميائية لمشتقات*Quinoxaline*	17
الجدول2.	الخصائص الطيفية لمشتقات*Quinoxaline*	18
الجدول3.	نشاط إزالة الجدور الحرة DPPH لمشتقات *Quinoxaline*	21
الجدول 4.	نشاط تمسخ ألبومين مصل البقر BSA لمشتقات *Quinoxaline*	25

Abbreviations		الاختصارات
A		
AcOH	Acetic Acid	حمض الأسيتيك
B		
BSA	Bovine Serum Albumin	ألبومين مصل البقر
C		
CCM	Chromatographie sur Couche Mince	كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة
D		
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ثنائي ميثيل سلفوكسيد
DPPH	2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle	مركب كيميائي يستخدم لتقييم النشاط المضاد للجذور الحرة
F		
FT-IR	Fourier-transform infrared spectroscopy	تحويل فورييه للطيف بالأشعة تحت الحمراء
H		
Hr	Hours	الساعات
HCL	Hydrochloric acid	كلوريد الهيدروجين
HSV-1	Herpès Simplex virus type 1	فيروس الهربس البسيط من النوع الأول
L		
LOP	Lipid Peroxidation	بيروكسيد الدهون
LOX	Lipoxygenase	انزيم يشارك في اكسدة الدهون
I		

I%	The percentage of inhibition	نسبة المئوية للتثبيط
IC_{50}	The concentration (µg/ml) of the sample that inhibited the formation of radical by 50%	تركيز العينة لتثبيط 50% من الجذور الحرة
M		
MCRs	Multicomponent reactions	التفاعلات متعددة المركبات
N		
NaOH	Sodium hydroxide	هيدروكسيد الصوديوم
P		
p-TsOH	Para-Toluenesulfonic acid	حمض بارا-تولوين سلفونيك
T		
THF	Tetrahydroufuran	رباعي هيدرو الفوران
TBS	Tuberculous spondylitis	التهاب الفقرات الناتج عن داء السل

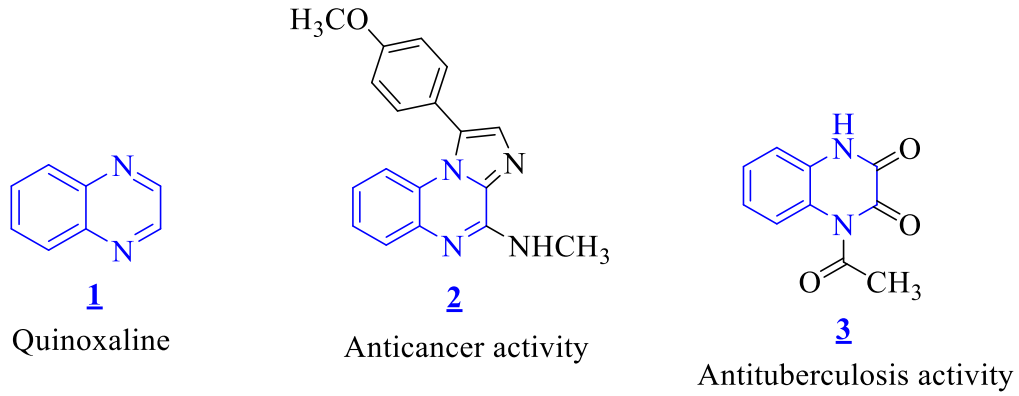
المقدمـــة العامــة

General Introduction

تُعرَّف المركبات الحلقية غير المتجانسة *(Heterocyclic compounds)* بأنها مركبات يتم فيها استبدال ذرة كربون أو أكثر في بنيتها الحلقية بذرة أخرى مثل الأكسجين، الأزوت، الكبريت .....إلخ. حيث يؤثر وجود هذه الذرات بشكل مباشر على الخصائص الإلكترونية والفيزيائية والكيميائية لهذه المركبات، وهو ما ينعكس بدوره على نشاطها البيولوجي وتطبيقاتها في تصميم وتطوير الأدوية [1-2] .

على مدى سنوات عديدة، حظيت المركبات الحلقية غير المتجانسة المحتوية على الأزوت باهتمام كبير من قبل العلماء وذلك نظرًا لتنوعها البنيوي وأهميتها البيولوجية، حيث تُعد من بين أبرز المركبات العضوية الواعدة في مجال الطب والكيمياء الصيدلانية كعلاجات محتملة للسرطان، السيدا، الالتهاب الكبدي الفيروسي .....إلخ.

يعد الكينوكسالين *Quinoxaline* **1** (**الشكل 1**) من بين أهم المركبات الحلقية غير المتجانسة التي تتميز بامتلاكها طيفًا واسعًا من الأنشطة البيولوجية والدوائية، وذلك بفضل تطبيقاتها المتعددة حيث أظهرت العديد من الدراسات والأبحاث أن المركبات الحلقية غير المتجانسة التي تحتوي على جزيئة الكينوكسالين تتميز بفعالية بيولوجية متعددة كمضادات للسرطان **1** والسل **3** [3-4].



الشكل (1): البنية الكيميائية للكينوكسالين (*Quinoxaline*)

تُعدّ التفاعلات متعددة المكونات (*Multicomponent Reactions*) من الاستراتيجيات الفعّالة في مجال الاصطناع العضوي، إذ تتيح دمج ثلاث متفاعلات أو أكثر في وعاء تفاعل واحد (*One-pot*) ضمن خطوة واحدة. وتمكّن هذه الطريقة من الحصول على مركبات معقّدة بكفاءة عالية، مع تحقيق انتقائية جيدة ومردودية مرتفعة، مما يجعلها أداة مميزة في تطوير المركبات ذات الأهمية الدوائية [5-6].

في هذا العمل الذي ينقسم إلى ثلاثة فصول رئيسية، قمنا بتحضير ودراسة النشاط البيولوجي للمشتقات الكينوكسالين *Quinoxaline derivatives* بهدف تطوير مركبات حلقية غير متجانسة جديدة وتقييم خصائصها البيولوجية كعوامل مضادة للأكسدة ومضادة الالتهاب.

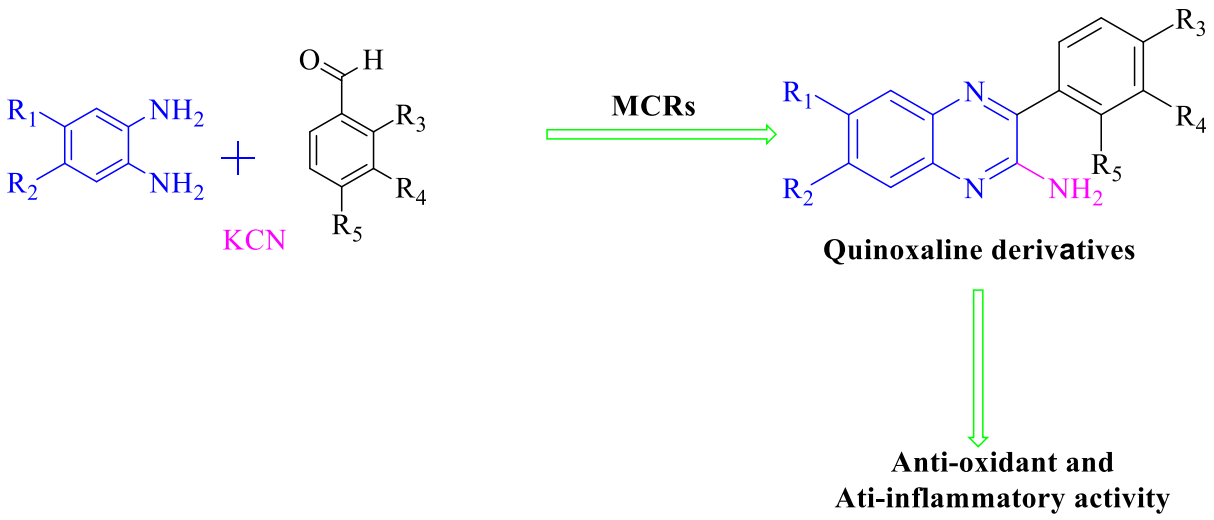
حيث خصص **الفصل الأول** للدراسة نظرية حول أهم الأنشطة البيولوجية لمركبات الكينوكسالين وكذلك أهم الطرق المستخدمة لتحضير هذه المركبات.

أما **الفصل الثاني** فقد خصص لعملنا الذي ينقسم إلى جزئين والمتمثل في تحضير بعض مشتقات الكينوكسالين ودراسة فعاليتها البيولوجية.

حيث يتناول **الجزء الأول** تحضير بعض مركبات الكينوكسالين باستخدام التفاعلات متعددة المركبات وتحديد خواصها الطيفية والفيزيو كيميائية. في حين يركز **الجزء الثاني** على تقييم الفعالية المضادة للأكسدة والمضادة للالتهاب.

بينما يتناول **الفصل الثالث** عرض البروتوكول التجريبي المعتمد في تحضير مشتقات الكينوكسالين، إلى جانب الخصائص الفيزيائية والكيميائية لجميع المركبات المحضرة.

الاستراتيجية المتبعة في تحضير المركبات الحلقية الغير المتجانسة التي تمت دراستها تعتمد على التفاعلات المتعددة المركبات انطلاقا من مشتقات خ*o- Phenylenediamine* والسيانيد والألدهيدات كما هو موضح في **المخطط (01)**



المراجع

[1]. Kumar, A.; Singh, A. K.; Singh, H.; Vijayan, V.; Kumar, D.; Naik, J.; Thareja, S.; Yadav, J. P.; Pathak, P.; Grishina, M.; Verma, A.; Khalilullah, H.; Jaremko, M.; Emwas, A.-H.; & Kumar, P. "Nitrogen containing heterocycles as anticancer agents: A medicinal chemistry perspective". *Pharmaceuticals*, **(2023)**, 16(2), pp. 299. *https://doi.org/10.3390/ph16020299*

[2]. Omar, A. "Review article; anticancer activities of some fused heterocyclic moieties containing nitrogen and/or sulfur heteroatoms". *Al-Azhar Journal of Pharmaceutical Sciences*., **(2020)**, 62(2), pp. 39-54. *https://doi.org/10.21608/ajps.2020.118375*

[3]. Montana, M.; Mathias, F.; Terme, T.; & Vanelle, P. "Antitumoral activity of quinoxaline derivatives: A systematic review". *European journal of medicinal chemistry*, **(2019)**, 163, pp .136-147. *https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.11.059*

[4]. Tariq, S.; Somakala, K.; & Amir, M. "Quinoxaline: An insight into the recent pharmacological advances". *European Journal of Medicinal Chemistry*, (**2018**), 143, pp. 542-557. *https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.11.064*

[5]. Zhu, J. ; & Bienaymé, H. (Eds.). " Multicomponent reactions". *John Wiley & Sons*., (**2006**).

[6]. Younus, H. A.; Al-Rashida, M.; Hameed, A.; Uroos, M.; Salar, U.; Rana, S.; & Khan, K. M. "Multicomponent reactions (MCR) in medicinal chemistry: a patent review (2010-2020)" . *Expert.Opin.Ther.Pat.,* (**2021**),31(3), pp.267-289.*https://doi.org/10.1080/13543776.2021.1858797*

الفصـــل الأول

الفعالية البيولوجية وطرق تحضير مشتقات الكينوكسالين

Biological Activities and Synthetic Methods of Quinoxalines Derivatives

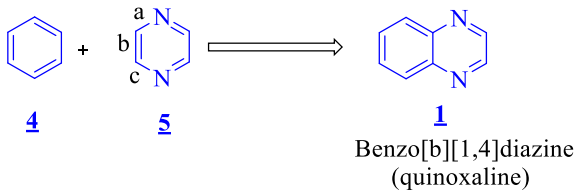
مقدمـــــــــــة

حظيت مشتقات الكينوكسالين، باهتمام متزايد خلال السنوات الأخيرة، نظرًا لما تتمتع به من تطبيقات بيولوجية ودوائية متعددة [1]، حيث أظهرت فعالية ملحوظة كمضادات للفيروسات، ومضادات لسرطان، ومضادة للفطريات، ومضادة للبكتيريا [6-2]. في هذا المحور، نعرض ملخصا لأهم الأنشطة البيولوجية وطرق تحضير لمشتقات الكينوكسالين (*Quinoxaline*).

I. الأهميـــــة البيولوجيـــــة لمركبـــــات الكينوكسالين

I.1. الفعالية البيولوجية لمشتقات الكينوكسالين (*Quinoxaline*)

تُعد مشتقات الكينوكسالين (*quinoxaline*) **1** من المركبات الحلقية غير المتجانسة المهمة، تتكون من اندماج حلقتي البنزين (*Benzene*) **4** والبيرازين (*Pyrazine*) **5** [7]، وهي نادرة طبيعيًا لكنها سهلة التحضير صناعيًا. تركز الدراسات الحديثة على فهم بنيتها وآلية عملها، إضافة إلى تقييم أهميتها الطبية والصناعية. ويُتيح تعديل بنيتها الحصول على مركبات ذات تطبيقات بيولوجية متعددة، خاصةً كمضادات للميكروبات وعوامل علاجية للأمراض المزمنة والاضطرابات الأيضية. (**الشكل2**).

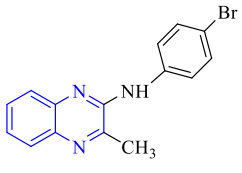


الشكل (2): تشكيل بنية *quinoxaline*.

أثبتت العديد من الدراسات أن *quinoxaline* من أهم المركبات الحلقية الغير المتجانسة التي تمتلك فعالية بيولوجية كمضادة للميكروبات، مضادة للسل، مضادة للفيروسات، مضادة للأكسدة، مضادة للالتهاب، مضادة فطريات والبكتيريا [8].

I.1.1. الفعالية المضادة للميكروبات (*Antimicrobial activity*)

في عام 2004، تم تحضير مشتقات *quinoxaline* وتقييم نشاطها ضد أنواع عديدة من البكتيريا والفطريات مثل المكورات العنقودية الذهبية (*S. aureus*)، العقدية الرقيقة سبورية التكوين (*B. subtilis*)، سارسينا الصفراء (*S. lutea*) الإشريكية القولونية (*E. coli*) والمبيضات البيضية (*C. albicans*) أظهرت النتائج ان المركب **6** لديه فعالية كبير (**الشكل 3**) [9].

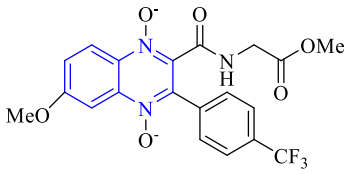


6

الشكل (3): المضادات الميكروبات *quinoxaline derivative*

2.1.I. الفعالية المضادة للسل (*Antituberculosis activity*)

في عام 2024، تمكن *González, J. F.* وزملائه من دراسة النشاط المضاد للسل لمجموعة من مركبات *quinoxaline 1,4-dioxide* (**الشكل 4**) حيث أظهرت النتائج ان المركب **7** يمتلك فعالية جيدة ضد المتفطرة السلية (*Mycobacterium tuberculosis*) [10].

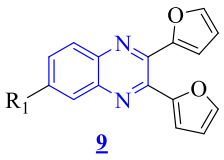


7

الشكل (4): *quinoxalin*-1,4-*dioxide* لمضادات السل

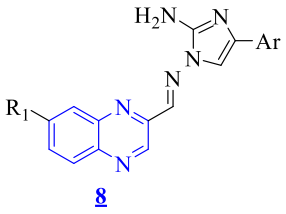
3.1.I. الفعالية المضـــــادة للفيروسات (*Antiviral activity*)

أجريت العديد من الدراسات على مشتقات *quinoxaline* لاختبار فعاليتها المضادة للفيروسات، ومن بين المركبات التي خضعت للدراسة المركبين **8** و**9** (**الشكل 5**). حيث أظهرت الدراسة التي قام بها *Singh, P. K et al.* ان هذين المركبين يمتلكان نشاطا ملحوظا ضد فيروس الهربس البسيط (HSV-1) وفيروس الإنفلونزا (IAV) [11].



9

$R_1 = NH_2$ or OCN



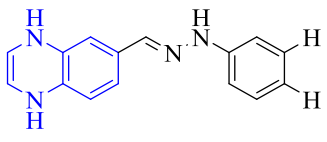
8

R_1 = H or Cl

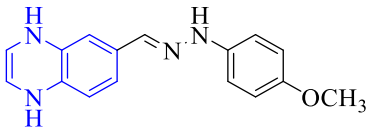
الشكل (5): مشتقات *quinoxaline* كمضادات للفيروسات.

4.1.I. الفعالية المضادة للأكسدة (*Antioxidant Activity*)

أجري تقييم للنشاط المضاد للأكسدة لمشتقات *quinoxaline* من طرف *Zhang. M* وزملائه حيث تم الاعتماد على طريقتين أساسيتين هما اختبار قياس إزالة الجدور الحرة (*DPPH*) و اختبار قياس بيروكسيد الدهون في ميكروسومات الفئران (LOP). أظهرت المركبين **10**و **11** على التوالي (**الشكل 6**) نشاطا قويا مضادا للأكسدة [12].



11

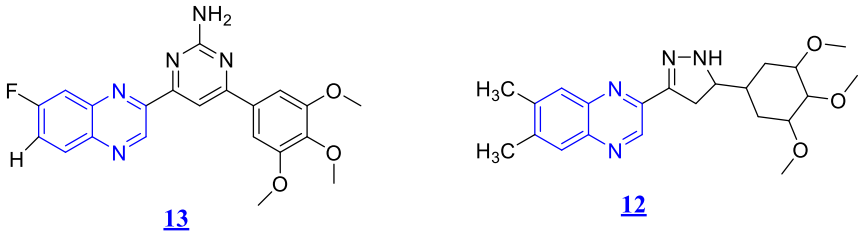


10

الشكل (6): *quinoxaline hydrazone derivative* كمضادات الاكسدة

I. 5.1 . الفعالية المضادة للالتهاب (*Anti-inflammatory activity*)

في عام 2011، تمكن الفريق *Burguete. A* من تحضير ودراسة الفعالية المضادة للالتهاب لمجموعة من مركبات *quinoxaline* ، حيث أظهرت النتائج أن المركبين **12** و**13** (**الشكل 7**) قدرة كبيرة في تثبيط إنزيم LOX المسؤول عن الالتهابات باستخدام الإندوميثاسين (*Indomethacin*) كدواء مرجعي [13].

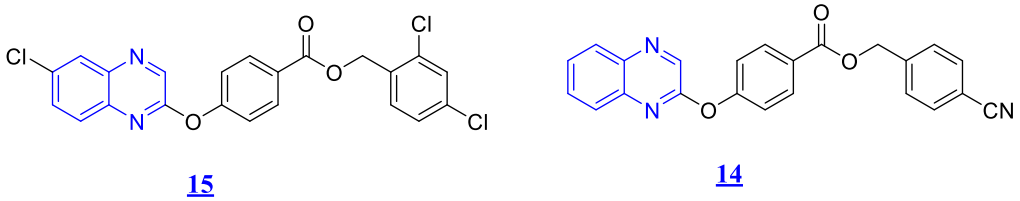


13 **12**

الشكل (7):*quinoxaline* dérivative مثبطة ل LOX ومضادة للالتهاب

I. 1. 6. الفعالية المضادة للفطريات ومضادة البكتيريا (*Antibacterial and antifungal activity*)

في عام 2021، تمكن *Tang. X* وفريقه من تصنيع ودراسة النشاط المضاد للبكتيريا ومضاد للفطريات (*Antimicrobial*) لمشتقات *quinoxaline*. أظهرت النتائج أن المركبين **14** و **15** (**الشكل 8**) لهما فعالية عالية ضد مجموعة من السلالات البكتيرية والفطرية *A. citrulli* و*R. solani* وتمت مقارنة هذه النتائج مع مبيدات بكتيرية بيسميرثيازول (*Bismerthiazol*) ثيوديازول–نحاس (*Thiodiazole-copper*) [14].



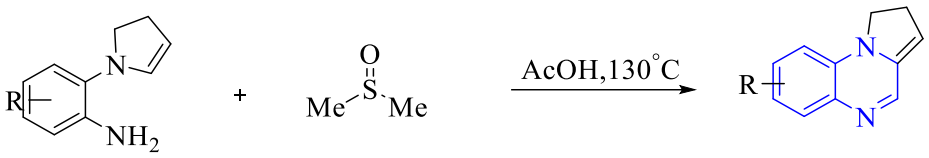
15 **14**

الشكل (8): *quinoxaline* derivative كمضادات للفطريات ومضادات البكتيريـا.

II .طرق التحضيـــر *Synthetic methods*

2.II. باستخدام تفاعل ثنائي مثيل سلفوكسيد مع مشتقات الديامين

في عـام 2017، تمكن فريق *C. Xie* من تصـــنيع *Pyrrolo*[1,2-*a*] *quinoxaline* **18** ,عن طريق تفـاعـل *Dimethyl sulfoxide* **17** مع (*1H-Pyrrol-1-yl*) -2 **16**بوجود AcOH كمحفز ودرجة حرارة 130 C° (**المخطط 2**) [15].

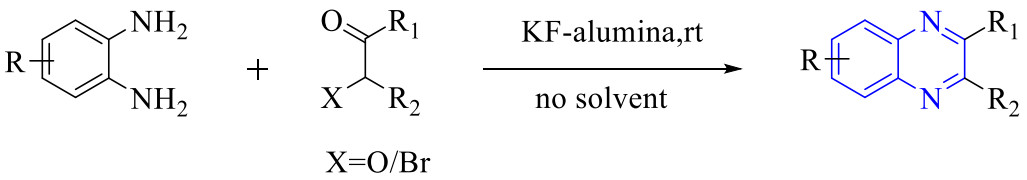


16 **17** **18**

المخطط (2). تصنيع *Pyrrolo*[1,2-*a*] *quinoxaline*

2. II. انطلاقا من *Dicarbonyl* 1,2-

في عام 2011، نجح الباحثان *Susmita Pau* و *Basudeb Basu* في تحضير مشتقات الكينوكسالين **21** ,عن طريق تكاثف 1,2 – ثنائي الكربونيل (1,2- *Dicarbonyl*) **20** مع *o-phenylenediamine* **19**مع وجود KF –ألومينا كمحفز (**المخطط 3**) [16].

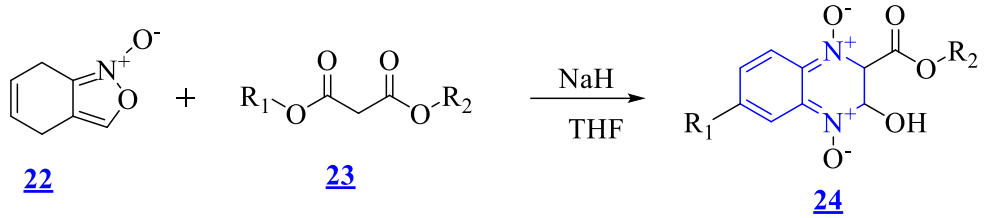


19 **20** **21**

المخطط (3). تصنيع *quinoxaline* انطلاقا 1,2- *Dicarbonyl*

II.3. انطلاقا من *benzofuroxan N- Oxide*

في عـام 2011، طوّر البـاحـث *Yingjun Xu* وزملاؤه منهجيـة أخرى لتحضـــير مشـــتقـات-*1,4-di-N*-*oxidequinoxalines* **24**، وذلك من خلال معالجة مركبات *β- dicarbonylesters* **23** باســـتخدام *benzofuroxan N-Oxide* **22** وذلك بوجود (NaH)كمحفز قاعدي في وسط THF (**المخطط 4**) [17].

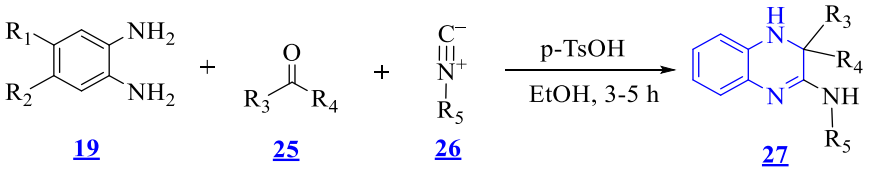


22 **23** **24**

المخطط (4). تحضير مشتقات 1,4-*di-N-oxidequinoxaline*

II. 4. إنطلاقا من ألدهيدات ومشتقات *Isocyanide*

في عام 2008، قام الباحث *Ahmad Shaaban* وزملاؤه، بتصنيع 3,4-ثنائي هيدروكسين كينوكسالين-2-آمين **27**، وذلك انطلاقا من آلدهيد أو كيتون *(Aldehyde or Ketone)* **25** مع *o-phenylenediamine* **19** و *(Isocyanide)* **26** في وجود محفز حمضي مثل *p*-TsOH (**المخطط 5**) [18].

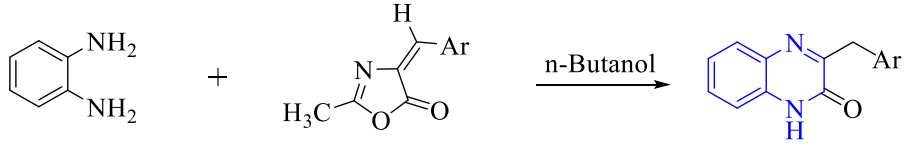


19 **25** **26** **27**

المخطط (5). تصنيع *quinoxaline* انطلاقا من تفاعل متعدد المركبات.

II. 5. انطلاقا من *arylidene-2-methyloxazolin-5-one*

قام الباحث *M. Jellal* وزملاؤه، بتحضير مركب *3-arylmethylquinoxalin-2-one* **29**، وذلك من خلال تفاعل تكاثف مصحوب بتوسيع الحلقة لمركب *o-phenylenediamine* **19** مع *arylidene-2-methyloxazolin-5-one* **31** بوجود (*n-Butanol*) كمحفز (**المخطط 6**) [19].

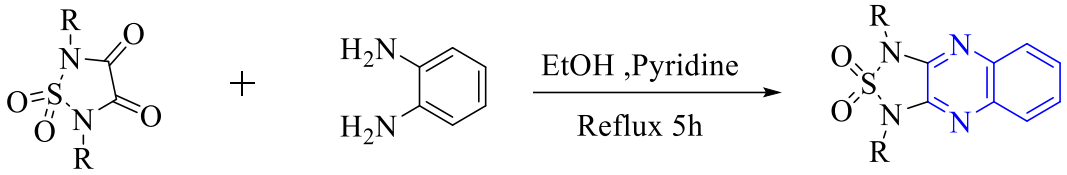


19 **28** **29**

المخطط (6). تصنيع *3-arylmethylquinoxalin-2-one*

II .6. انطلاقا من (*1,2,5-thiadiazolidine-3,4(2H) -dione 1,1-dioxydes*)

في عام 2012، تمكن *M. Dehamchia* و *Z. Regainia*، من تحضير مشتقات *1,2,5-thiadiazolo[3,4-b]* *quinoxaline* 2,2-*dioxydes* **31**؛ بواسطة الارتداد الحراري في الإيثانول بوجود *pyridine* كمحفز قاعدي وكذلك استخدام جهاز التسخين بالموجات الكهرومغناطيسية بدون استخدام المذيب انطلاقا من *1,2,5-thiadiazolidine-3,4(2H) -dione* 1,1-*dioxydes* **30** (**المخطط 7**)[20].



30 **19** **31**

المخطط (7). 1,2,5-*thiadiazolo*[3,4-*b*] *quinoxaline* 2,2- *Dioxydes*

الخلاصة

استعرض هذا الفصل الفعالية البيولوجية وطرق تحضير مركبات *quinoxaline* ، والذي يعد من أبرز الحلقات غير المتجانسة والذي يدخل في تركيب مجموعة واسعة من العقاقير الطبية. وتستمد هده المركبات أهميتها من خصائصها الدوائية الفريدة وقدرتها العالية على مكافحة الفيروسات، السرطان، السل، والبكتيريا، بالإضافة الى كفاءتها في علاج الامراض المزمنة مثل السكري والالتهابات مما يجعلها محورا أساسيا في تطوير الادوية الحديثة.

المراجع

[1]. Waseem A.M; Elmagzoub, R.M.; Abdelgadir, M.M.M.; Al Bahir, A.;A.;Abd EL-Gawaad;N.S.;Abdel-Samea,A.S.;Rao, D.P.; Kossenas,K.Brase,S.;&Hashem,H."An insight into the therapeutic impact of quinoxaline derivatives: Recent advances in biological activities (2020-2024)". *Results in Chemistry*, **(2024)**.7, pp.101363. https://doi.org/10.1016/j.rechem.2024.101363

[2]. Nikam, S. S.; Cordon, J. J.; Ortwine, D. F.; Heimbach, T. H.; Blackburn, A. C.; Vartanian, M. G.; ... & Rafferty, M. F. "Design and synthesis of novel quinoxaline-2, 3-dione AMPA/GlyN receptor antagonists: amino acid derivatives". *Journal of medicinal chemistry,* **(1999)**.42(12), pp. 2266-2271. https://doi.org/10.1021/jm980455n

[3]. Auberson, Y. P.; Bischoff, S.; Moretti, R.; Schmutz, M.; & Veenstra, S. J. "5-Aminomethylquinoxaline-2, 3-diones. Part I: A novel class of AMPA receptor antagonists". *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **(1998)**.8(1), pp. 65-70. https://doi.org/10.1016/S0960-894X(97)10186-X

[4]. O'brien, D.; Weaver, M. S.; Lidzey, D. G.; & Bradley, D. D. C. "Use of poly (phenyl quinoxaline) as an electron transport material in polymer light-emitting diodes". *Applied physics letters, **(1996)***. 69(7), pp. 881-883. https://doi.org/10.1063/1.117975

[5]. Carta, A. ; Piras, S. ; Loriga, G. ; & Paglietti, G. "Chemistry, biological properties and SAR analysis of quinoxalinones". *Mini reviews in medicinal chemistry,* **(2006)**. 6(11), pp. 1179-1200. https://doi.org/10.2174/138955706778742713

[6]. Carta, A. ; Corona. ; & Loriga, M. " Quinoxaline 1,4-dioxide : a versatile scaffold endowed with manifold activities ". *Current medicinal chemistry,* **(2005)**. 12(19), pp. 2259-2272. https://doi.org/10.2174/0929867054864831

[7]. Pereira, J. A. ; Pessoa, A. M. ; Cordeiro, M. N. D. ; Fernandes, R., Prudêncio, C. ; Noronha, J. P. ; & Vieira, M. "Quinoxaline, its derivatives and applications : A State of the Art review". *European Journal of Medicinal Chemistry*, **(2015)**. 97, pp. 664-672. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.201· 058

[8]. Alhuwayshil, J.; Alnajim, N.; bin Dulaym, S.; Alamre, J.; Alsubait, A.; Mohammed, A. E.; & Alghamdi, S. S. "Quinoxaline Derivatives in Cancer Therapy: Insights into Mechanisms of Action and Therapeutic Applications". *Biomolecules & Therapeutics,* **(2026)**. 34(2), pp. 291doi.org/10.4(olther.2025.061

[9]. Refaat, H. M.; Moneer, A. A.; & Khalil, O. M. "Synthesis and antimicrobial activity of certain novel quinoxalines". *Archives of Pharmacal Research,* **(*2004*)**.27(11), pp. 1093–1098. *https://doi.org/10.1007/BF02975110*

[10]. González, J. F. ; Dea-Ayuela, M. A. ; Huck, L. ; Orduña, J. M. ; Bolás-Fernández, F. ; de la Cuesta, E. ; ... & Menéndez, J. C. "Dual Antitubercular and Antileishmanial Profiles of Quinoxaline Di-N-Oxides Containing an Amino Acidic Side Chain". *Pharmaceuticals,* **(2024)**. 17(4), pp. 487.*https://doi.org/10.3390/ph17040487*

[11]. Singh, P. K.; & Choudhary, B. N. "Exploring Novel Quinoxaline Derivatives as Potent Antiviral Agents: Synthesis and Biological Insights". *Journal of Biochemistry International,* **(2025)**. 12(1), pp.57-69. *https://doi.org/10.56557/jobi/2025/v12i19217*

[12]. Zhang, M.; Dai, Z.-C.; Qian, S.-S.; Liu, J.-Y.; Xiao, Y.; Lu, A.-M.; Zhu, H.-L.; Wang, J.-X., & Ye, Y.-H. "Design, synthesis, antifungal, and antioxidant activities of (E)-6-((2-phenylhydrazono) methyl) quinoxaline derivatives". *Journal of Agricultural and Food Chemistry***, (2014)**. 62(40), pp. 9637–9643.*https://doi.org/10.1021/jf504359p*

[13]. Burguete, A.; Pontiki, E.; Hadjipavlou-Litina, D.; Ancizu, S.; Villar, R.; Solano, B.; Moreno, E.; Torres, E.; Pérez, S.; Aldana, I.; & Monge, A. " Synthesis and biological evaluation of new quinoxaline derivatives as antioxidant and anti-inflammatory agents". *Chemical Biology & Drug Design*, **(2011)**. 77(4), pp. 255–267.*https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2011.01076.x*

[14]. Tang, X.; Zhou, Q.; Zhan, W.; Hu, D.; Zhou, R.; Sun, N.; Chen, S.; Wu, W.; & Xue, W. " Synthesis of novel antibacterial and antifungal quinoxaline derivatives". *RSC Advances,* **(2022)**.12(4), pp. 2399–2407.*https://doi.org/10.1039/D1RA07559D*

[15]. Xie, C.; Zhang, Z.; Li, D.; Gong, J.; Han, X.; Liu, X.; & Ma, C." Dimethyl sulfoxide involved one-pot synthesis of quinoxaline derivatives". *The Journal of organic chemistry*, **(2017)**. 82(7), pp.3491-3499 .https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02977

[16]. Paul, S.; & Basu, B. " Synthesis of libraries of quinoxalines through eco-friendly tandem oxidation–condensation or condensation reactions". *Tetrahedron letters*, **(2011)**. 52(49), pp. 6597-6602 .https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.09.141

[17]. Xu, Y., Wu, F., Yao, Z., & Jiang, M. Z. A. S. "Synthesis of quinoxaline 1, 4-di-N-oxide analogues and crystal structure of 2-carbomethoxy-3-hydroxyquinoxaline-di-N-

oxide". *Molecules*, **(2011)**. 16(8), pp 6894-6901. https://doi.org/10.3390/molecules16086894

[18]. Shaabani, A.; Maleki, A.; Mofakham, H.; & Khavasi, H. R." Novel isocyanide-based three-component synthesis of 3, 4-dihydroquinoxalin-2-amine derivatives". Journal of Combinatorial Chemistry, (**2008**). 10(2), pp.323-326. https://doi.org/10.1021/cc7001777

[19] . Wadavrao, S. B.; Ghogare, R. S.; & Narsaiah, A. V. "A simple and efficient protocol for the synthesis of quinoxalines catalyzed by pyridine". *Organic Communications*, (**2013**). 6(1), pp. 23 .

[20]. M. Dehamchia and Z. Regainia. "Conventional and microwave assisted synthesis of new fused 1,2,5-thiadiazolo[3,4-b] quinoxaline 2,2-dioxydes derivatives". Journal of sulfur chemistry, **(2013)**, 34(3), pp. 242-249. https://doi.org/10.1080/17415993.2012.729589

الفصـــــــل الثـــــــــاني

تحضير مشتقات الكينوكسالين ودراسة فعاليتها البيولوجيـــــــــة كمضادات للأكسدة ومضادات الالتهاب

Synthesis of Quinoxaline Derivatives and Evaluation of Their Biolgical Activity as Antioxidant and Anti-inflammatory Agents

مقدمة:

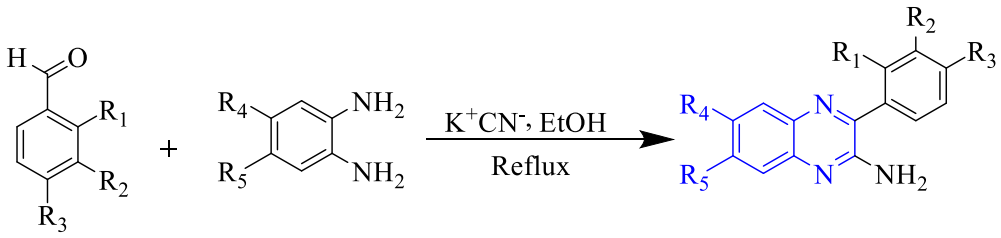
نظرا لما تتمتع به مشتقات الـ *quinoxaline* من فعاليات بيولوجية متنوعة، سنقوم في هذا الجزء من العمل بتحضير سلسلة من مركبات الـ *quinoxaline* باستخدام التفاعلات متعددة المركبات (*MCRs*)، إلى جانب تحديد خواصها الطيفية والخصائص الفيزيوكيميائية، البيولوجية وذلك من خلال دراسة فعاليتها المضادة للأكسدة والالتهاب.

I. تحضير مشتقات الكينوكســـــــالين (*Synthesis of quinoxaline derivatives*)

1.I. التحضيـــر

تمت معالجة مكافئٍ واحد من أحد مشتقات (o-*phenylenediamine*) **19** مع مكافئٍ واحد من أحد الألدهيدات العطرية (*benzaldehyde*، *salicylaldehyde*، *vanilin*) **32** في الإيثانول، حيث يتم تحريك المزيج باستخدام الرجّ المغناطيسي لمدة 30 دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. بعد ذلك، نضيف مكافئ واحد من سيانيد البوتاسيوم (*KCN*) (علما أننا عند استعماله يجب أخذ كل الإحتياطات اللازمة من كمامة وقفازات الانه سام)إلى المزيج، ثم يوضع الخليط تحت المكثف الارتدادي عند درجة حرارة 90 C° لمدة تتراوح بين 8 إلى 9 ساعات.

تمت متابعة تقدم التفاعل باستخدام تقنية كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (*CCM*) باستعمال ثنائي كلوروميثان (CH_2Cl_2) طورا متحركا، من خلال ظهور مركبات جديدة واختفاء المتفاعلات. (**المخطط 14**).



32 **19**

32: R_1= H, R_2= H, R_3= H, R_4= H, R_5= H
33: R_1= OH, R_2= H, R_3=H, R_4= H, R_5= H
34: R_1= OH, R_2= H, R_3= H, R_4=NO_2, R_5= H
35: R_1= H, R_2= H,R_3= H, R_4= NO_2, R_5=H
36: R_1= H, R_2= OCH_3, R_3= OH, R_5= NO_2, R_6= H
37: R_1= OH, R_2= H, R_3= H, R_4= CL, R_5= CL
38: R_1= H, R_2= H, R_3=H, R_4= CL,R_5= CL
39: R_1= H, R_2= OCH_3, R_3= OH, R_4= CL, R_5= CL

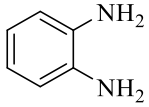
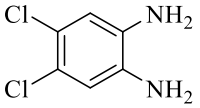
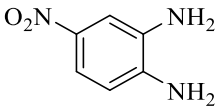
المخطط 8. تحضير مشتقات *Quinoxaline*

بعد انتهاء التفاعل، يُترك المزيج ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة، ثم يُضاف إليه محلول هيدروكسيد الصوديوم *(NaOH)* بتركيز1N. بعد ذلك، يتم إستخلاص المركبات العضوية بإستخدام أسيتات الإيثيل كمذيب مناسب.

أما الطور المائي، فيُعالج بإضافة حمض كلويد الهيدروجين1N (*HCl*) حتى الوصول إلى قيمة2 ≈ pH ، مما يؤدي إلى ترسّب المركب المحضر. وفي حال عدم حدوث الترسيب الفوري، يمكن وضع المحلول في الثلاجة لفترة زمنية مناسبة لتعزيز تكوّن البلورات.

تُفصل البلورات المتشكّلة بالترشيح، ثم تُغسل عدة مرات بالماء المقطر والإيثر البترولي لإزالة الشوائب، وأخيرًا تُجفف في فرن التجفيف. وقد تم تلخيص النتائج المتحصل عليها، إلى جانب الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركبات المحضّرة، فقد تم تلخيصها في **الجدول (1)** و**الجدول (2)**.

الجدول 1. المردود والخصائص الفيزيائية والكيميائية لمشتقات *Quinoxaline*

Comp	*Diamine*	*Aldehyd*	*Time (h)*	*Yield %*	*m.p (°C)*
33		Benzaldehyde	9	23	174-176
34		Salicylaldehyde	8	51	186-188
35		Salicylaldehyde	8	79	202-204
38		Vanillin	8.30	65	221-223
37		Benzaldehyde	9	76	240-242
36		Salicylaldehyde	8	93	184 -186
39		Vanillin	8	70	219 -221

تم إقتراح البنية الكيميائية ل *quinoxaline* 33–39 التي قمنا بتحضيرها باستخدام تقنيات التحليل الطيفي للأشعة تحت الحمراء . (IR) وفي إنتظار الحصول على أطياف الرنين المغناطيسي.

أظهرت أطياف الأشعة تحت الحمراء للمركبات 33–39 المجموعات الوظيفية المميزة لهذه المركبات (**الجدول 2**). وجود حزم امتصاص في المجال ($3000\text{-}3500 cm^{-1}$) خاصة بمجموعة الأمين NH_2، كما تظهر حزمة امتصاص أخرى عند المجال (1600- [1]) $1680 cm^{-1}$تتوافق مع رابطة (C=N)الموجودة حلقة *Pyrazine*. إضافة إلى ذلك، نلاحظ وجود حزم امتصاص خاصة ب(C=C) العطرية في المجال ($1440\text{-}1500 cm^{-1}$) وحزم أخرى في المجال ($1200\text{–}1250 cm^{-1}$) تمثل الرابطة الأحادية (C-N)

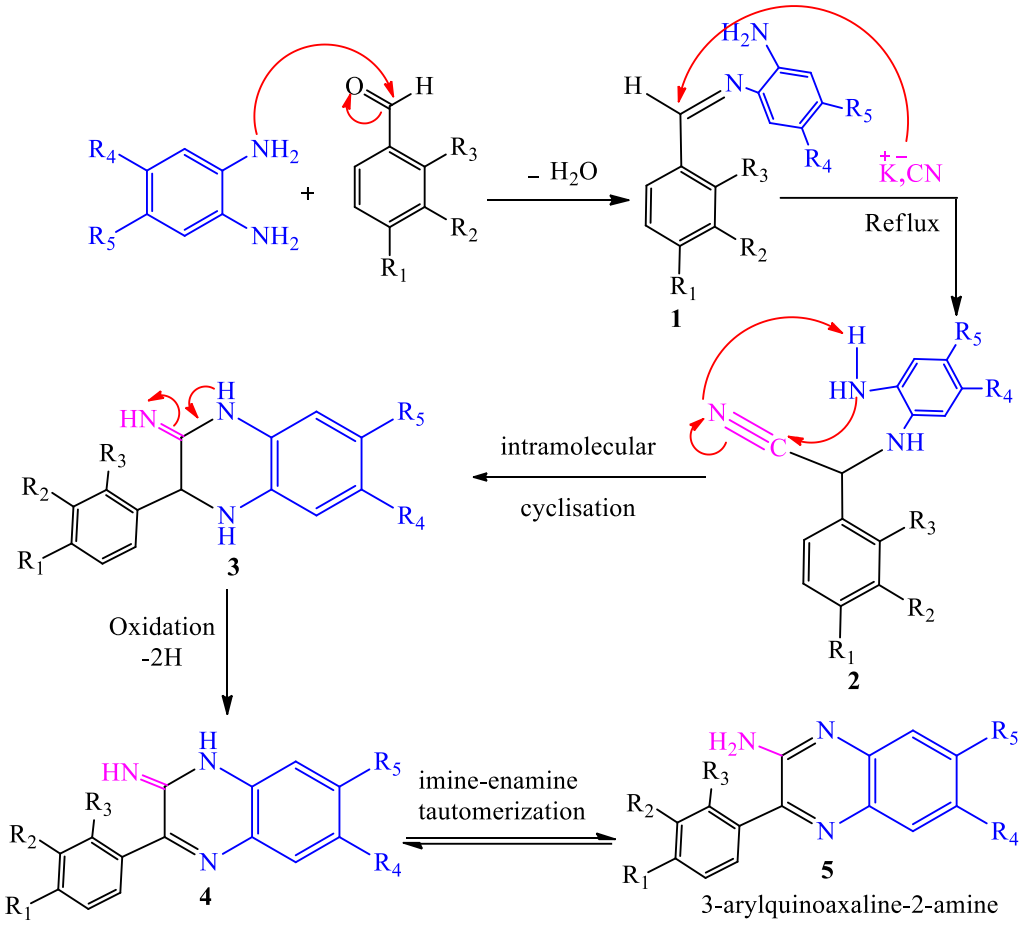
الجدول 2.الخصائص الطيفية لمشتقات *Quinoxaline*

Comp	NH_2	C=N *(aromatic)*	C=C *(aromatic)*	C-N
33	3300-3354	1614	1450	1211
34	3345-3294	1610	1440	1205
35	3131-3206	1614	1451	1211
38	3300-3354	1600	1450	1200
37	3300-3500	1620	1452	1250
36	3200-3325	1637	1450	1215
39	3000-3100	1680	1500	1201

بعد تحضير المركبات المستهدفة ،يمكن تفسير تشكيلها من خلال ألية التفاعل المقترحة من خلال الخطوات التالية:

في المرحلة الأولى يتفاعل o-phenylenediamine مع الألدهيد الأروماتي، حيث تهاجم مجموعة الأمين ذرة الكربونيل .

مع خروج جزيء ماء،بعد ذلك يضاف أيون السيانيد إلى رابطة الإيمين، ثم يحدث غلق حلقي داخل الجزيء نتيجة هجوم مجموعة الأمين الثانية على مجموعة النتريل ،مما يؤدي ألى تكوين الحلقة غير متجانسة وإعطاء الوسيط الحلقي، يتعرض هذا الوسيط للأكسدة مع فقدان ذرتي هيدروجين ،وأخيرا يحدث توازن توتوميري من نوع إيمين–إينامين لينتج لنا المركب النهائي



الشكل (9) : الألية المقترحة لتحضير مشتقات *quinoxaline*

II . الفعاليــة البيولوجيــة للمركبات المحضرة

في هذا الجزء، قمنا بدراسة الفعالية البيولوجية للمركبات المحضرة وذلك بتقييم نشاطها المضاد للأكسدة والمضاد للالتهاب.

II .1.تقييم النشاط المضاد للأكسدة

II .1. 1.الجذور الحرة

II .1.1.1.تعريفها:

يمكن تعريف الجذر الحر بانه ذرة أو جزء من الجزيئة تمتلك الكترونا حرا في مدارها الخارجي مما يجعل منه مركبا غير مستقر وبحاجة للاندماج مع الكترون اخر لتحقيق الاستقرار [1]، ويحدث ذلك اما من خلال اكتسابها الكترونا (حيث تعمل كمؤكسد)او بفقدانها الكترونا (حيث تعمل كمرجع) وينتج عن هذا التفاعل سلسلة من التفاعلات ينتج عنها ظهور جدور حرة جديدة وهذا ما يفسر ان قدرة الجدر الواحد قادر على اتلاف الخلية [2].

II.1.1.2. مصادر الجذور الحرة:

نميز مصدرين للجذور الحرة:

❖ **مصادر داخلية:**

تنشأ الجذور الحرة نتيجة عدة وظائف داخلية للجسم [3] من قبل خلايا الحية نتيجة للعمليات الفيزيولوجية الطبيعية [4] مثل تنشيط الخلايا المناعية، التهابات الاجتهاد العقلي، الخلايا البالعة، الميتوكوندريا [4] وفقر الدم [3].

❖ **مصادر خارجية:**

عند تعرض الجسم لبعض المواد البيئية السامة [3] تنتج عن تلوث الهواء، المياه والتدخين [5-6] تناول الكحول، مخدرات [7]، المذيبات العضوية [5]، الأشعة فوق البنفسجية [6] الأدوية ومبيـدات الحشـرات [5-6].

II .1.1.3. أنواع الجذور الحرة:

❖ **الشحنة:**

تصنف الجذور الحرة إلى متعادلة ومشحونة؛ فالمتعادلة قد تكون أحادية (بإلكترون منفرد واحد كالهيدروجين) أو ثنائية وهي الأكثر نشاطاً والأقصر عمراً. أما الجذور المشحونة (الموجبة والسالبة) فهي الأعلى فعالية على الإطلاق، ورغم استقرارها النسبي إلا أن عمرها الزمني قصير جداً نظراً لسرعة تفاعلها الفائقة [8-9].

❖ **استقرارها:**

تصنف الجذور الحرة إلى صنفين، المستقرة وهي التي تمتلك عمرًا زمنياً طويلاً نسبياً يمتد من ثوانٍ إلى أيام دون تفاعل فوري مثلDPPH ، وغير المستقرة وهي جذور شديدة التفاعل وعابرة، حيث لا يتجاوز عمرها الميكروثانية أو البيكوثانية، وتتميز غالباً بوزن جزيئي منخفض كذرات الكلور والفلور والهيدروجين[10] .

II .1. 2. مضادات الاكسدة:

II .1.2.1. تعريفها:

تُعرف مضادات الأكسدة بأنها مركبات قادرة على إبطال مفعول الجذور الحرة بكفاءة عالية حتى في التراكيز المنخفضة، حيث تقوم بتحييدها ومنع ضررها دون أن تتحول هي نفسها إلى جذور نشطة، مما يضمن حماية وقائية فعالة وآمنـــة للجســـم [12-11].

II .2. 2.1. تصنيف مضادات الاكسدة:

تنقسم مضادات الأكسدة إلى مضادات أكسدة طبيعية ومضادات أكسدة اصطناعية.

❖ **مصادر طبيعية:**

تُعتبر مضادات الأكسدة حائط الصد الأول لحماية أجسامنا، فبعضها يصنعه الجسم ذاتياً والبعض الآخر نحصل عليه من الغذاء كالفيتامينات[13] . وتكمن أهميتها في محاربة الجزيئات الضارة (الجذور الحرة)، مما يحمينا من الأمراض المزمنة، بالإضافة إلى دورها في الحفاظ على سلامة الأطعمة ومنع فساد الدهون وتغير رائحتها[5].

❖ **مصادر اصطناعية:**

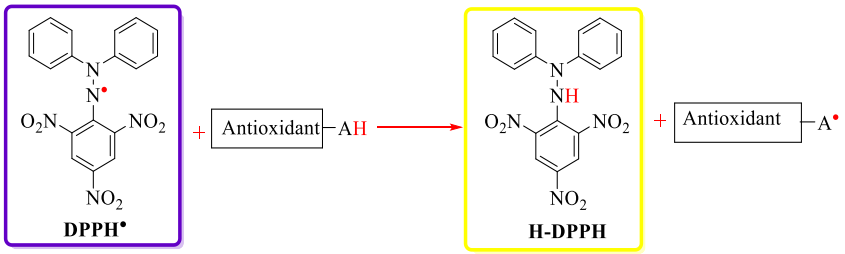
تضاف مضادات الأكسدة الاصطناعية إلى الأغذية لمنع أو تأخير أكسدة الدهون أثناء عمليات المعالجة والتخزين. ولديها نظام قياسي لتقييم نشاطها المضاد للأكسدة ومقارنتها مع مضادات الأكسدة الطبيعية لدمجها في الصناعات الغذائية، الأدوية ومستحضرات التجميل [9].

II .3.2.1. طرق اختبار الفعالية المضادة للأكسدة

II .1.3.2.1. اختبار DPPH:

❖ **مبدأ عمله:**

يعتمد اختبار DPPHعلى استخدام جذر حر مستقر يتميز بلونه البنفسجي وقدرته على جذب الإلكترونات. حين نخلط هذا الجذر مع مادة مضادة للأكسدة، تقوم الأخيرة بمنحه ذرة هيدروجين، مما يؤدي إلى توقف نشاطه وتحويله إلى مركب مستقر، ويرافق ذلك تحول لوني من البنفسجي إلى الأصفر .ومن خلال قياس شدة الامتصاصية عند طول موجي 517نانومتر، نستطيع تحديد قوة مضاد الأكسدة، فكلما كان التغير نحو اللون الأصفر أكبر، دلّ ذلك على فعالية المادة وقدرتها العالية على محاربة الجذور الحرة.



الشكل(10) : معادلة تثبيط جذرDPPH في وجود مضادات الأكسدة.

❖ **طريقة العمل اختبارDPPH** :

تم تحديد النشاط المضاد للأكسدة لجميع المركبات المحضرة من خلال إزالة لون المحلول الميثانولي البنفسجي لـ DPPH *(1,1-diphenyl-1-picrylhdrazyl)*، وذلك بإتباع البروتوكول المحدد في الدراسات السابقة [14-15].

قمنا تحضير تراكيز مخففة تتراوح ما بين (10-150 µg/ml) من المركبات المختبرة، حيث تمت هذه العملية بخلط 1مل من التراكيز المختلفة مع 2مل من محلول DPPHبتركيز 0.004 % في الميثانول. تم تحضين الخليط في الظلام لمدة 30دقيقة عند درجة حرارة الغرفة ثم نقرأ شدة الإمتصاصية الضوئية بجهاز المطيافية (*UV-Visible*) عند طول الموجي 517 nm.تم حساب نشاط إزالة الجذور الحرة لـ DPPH•كنسبة تثبيط مئوية باستخدام المعادلة التالية:

$$\% \text{ التثبيط} = \left[\frac{A_0 - A_1}{A_0} \times 100\right]$$

I %:نسبة تثبيط العامل المضاد للأكسدة للجذر الحر $DPPH^{\bullet}$.

A_0 : الامتصاصية الضوئية للجذر الحر في غياب المركبات المختبرة بعد مرور 30دقيقة.

A_1 : الامتصاصية الضوئية للجذر الحر في وجود المركبات المختبرة بعد مرور 30دقيقة.

III .3.مناقشة النتائج

تم تقييم النشاط المضاد للأكسدة للمركبات المحضّرة باستخدام اختبار إزالة الجذور الحرة DPPH .حيث أظهرت النتائج المتحصل عليها معطيات قيّمة حول العلاقة بين البنية الكيميائية للمركبات وفعاليتها المضادة للأكسدة خلال هذا التقييم.

III.3.1. تقييم النشاط المضاد للأكسدة لمشتقات الـ *Quinoxaline*

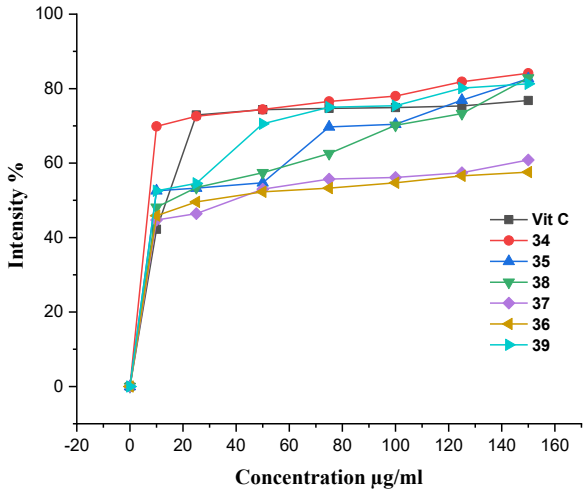
تم حساب النسب المئوية لنشاط إزالة الجذور الحرة لمختلف التراكيز وتم تلخيص النتائج في **الجدول 3**.

الجدول 3. نشاط إزالة الجذور الحرة *DPPH* لمشتقات *Quinoxaline* .

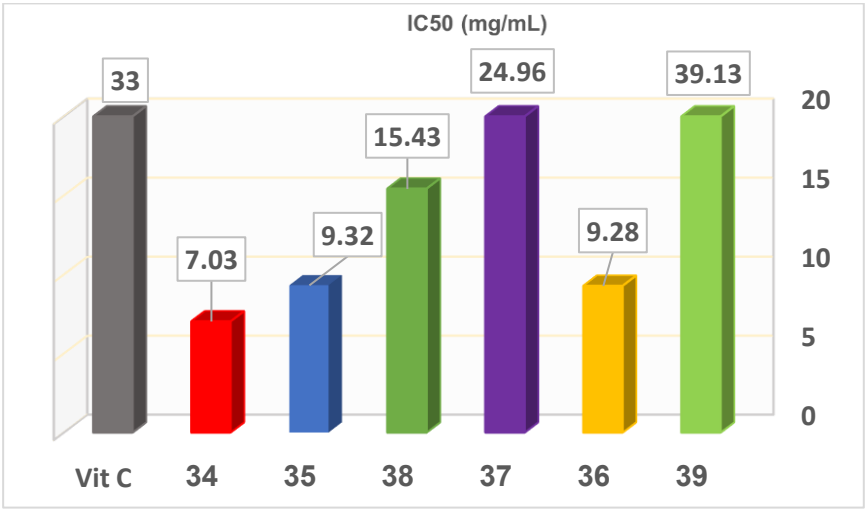
Comp	*Concentration µg/ml*							
	10	**25**	**50**	**75**	**100**	**125**	**150**	**IC_{50}**
34	69.86	72.57	74.42	76.57	78	81.86	84.14	7.03
35	52.57	53.29	54.71	69.71	70.43	76.89	82.66	9.32
38	48.14	53.43	57.43	62.57	70.14	73.29	82.85	15.43
37	44.71	46.42	53	55.71	56.14	57.42	60.85	24.96
36	45.86	49.57	52.29	53.29	54.71	56.57	57.57	9.28
39	44.71	46.42	53	55.71	56.14	57.42	60.85	39.13
Vit C	42.24	72.92	74.36	74.69	74.92	75.36	76.82	33

عند تراكيز منخفضة جدا، أظهرت المركبات**34**، **36**، **35**، **38**و**37** نشاطا قويا يفوق حمض الأسكوربيك (*Vitamin C*) (الشاهد المرجعي) في إزالة الجذور الحرة DPPH، مع قيم IC_{50} تبلغ 7.03 µg/mL، 9.28 µg/mL، 9.32 µg/mL، 15.43 µg/mL و24.96 µg/mL على التوالي .

قد يكون هذا نشاط القوي مرتبط بوجود المجموعات الوظيفية مثل الأمين (NH_2)، الكلور (Cl)، النترو (NO_2) و الهيدروكسل (OH) كمستبدلات في حلقتي الفينيل للمركبات الناتجة، في المقابل سجل المركب **39** أقل نشاطا في إزالة الجدور الحرة حيث بلغت قيمته 39.13 µg/ml.



الشكل (11) : قدرة تثبيط DPPH بناء على التراكيز المختلفة لمشتقات *quinoxaline*



مخطط 9 .نسبة تثبيط جذر DPPH بدلالة التراكيز لمختلف مشتقات *quinoxaline*

IV .4.تقييم الفعالية المضادة للالتهاب

IV .1.4.تعريف الالتهاب

هو استجابة دفاعية معقّدة ينفذها الجسم عند التعرض لعوامل ضارة مثل الممرضات أو تلف الأنسجة، بهدف إزالة السبب المضر وبدء عملية الإصلاح. يتميز بحدوث تفاعلات بيولوجية تشمل الأوعية الدموية والخلايا المناعية ووسائط كيميائية التهابية [16].

IV .2.4. أنواع الالتهـاب

❖ **حاد:**

استجابة سريعة وقصيرة المدى، تتميز بزيادة تدفق الدم، وارتفاع نفاذية الأوعية، وهجرة الخلايا المناعية إلى موقع الإصابة [16].

❖ **مزمن:**

استجابة طويلة الأمد، تتميز باستمرار وجود الخلايا الالتهابية وحدوث توازن بين تدمير الأنسجة وإصلاحها [16].

تم تقييم القدرة المضادة لتمسخ البروتين لأربعة مركبات محضرة (**34**، **38**، **37**، **36**) باستخدام اختبار تمسخ ألبومين مصل الأبقار (Bovine Serum Albumin, BSA) المحفَّز بالحرارة، وهو نموذج مخبري معتمد، يُستخدم على نطاق واسع في الفحص الأولي للنشاط المضاد للالتهاب للمركبات الطبيعية. يعتمد هذا الاختبار على قدرة المركبات المحضرة النشطة بيولوجيًا على تثبيت البنية الثلاثية للبروتين ومنع تغيّرها تحت تأثير الإجهاد الحراري، حيث يُعد تمسخ البروتين من الآليات البيوكيميائية المرتبطة بحدوث الاستجابة الالتهابية نتيجة انكشاف مواقع مستضدة قد تحفّز تفاعلات مناعية.

IV .3.4.طريقـــــة العمل

تم إذابة المركبات المحضرة (**34**، **38**، **37**، **36**) في الميثانول للحصول على محاليل مخففة بتراكيز مختلفة تتراوح ما بين (0.15625mg/ml -10mg/ml)، وذلك لدراسة العلاقة بين التركيز وقدرة المركبات المدروسة على تثبيط BSA (ألبومين مصل الابقار) الناتج عن الحرارة.

لكل تجربة، تم خلط 1 mL من محلول BSA بتركيز 0.3 % (وزن/حجم) المحضَّر حديثًا في محلول *Tris-buffered saline* (TBS) pH = 6.4 مع الحجم المناسب من محلول المركبات المحضرة، ثم تم ضبط الحجم النهائي للتفاعل إلى 2.5 mL باستعمال ماء مقطر لضمان ثبات تركيز البروتين في جميع الأنابيب. تم تحضير الشاهد السلبي من محلول BSA مع الماء المقطر دون إضافة المركبات المحضرة لتمثيل أعلى درجة من تمسخ البروتين، بينما استُخدم الميثانول كشاهد للمذيب للتحقق من عدم تأثيره على استقرار البروتين. كما استُخدم حمض الأسيتيل ساليسيليك كشاهد إيجابي نظرًا لخواصه المعروفة في تثبيت البروتين وإظهار نشاط مضاد للالتهاب.

تم حضن مخاليط التفاعل أولاً عند 37 C° لمدة 15 دقيقة للسماح بتفاعل المركبات المستخلصة مع بروتين BSA. بعد ذلك تم تعريض العينات لدرجة حرارة 70C° لمدة 10 دقائق لإحداث تمسخ مضبوط للبروتين، ثم تُركت العينات لتبرد في درجة حرارة الغرفة لمدة 20 دقيقة بهدف تثبيت العكارة الناتجة عن تجمع البروتين قبل القياس الطيفي.

تم تقييم درجة تمسخ البروتين (Denaluration of proteins) بقياس الامتصاصية عند 660 nm باستخدام جهاز *UV–Visible spectrophotometer*، حيث يشير انخفاض قيمة الامتصاصية مقارنة بالشاهد السلبي إلى تثبيط تمسخ البروتين، وهو ما يعكس

احتمال امتلاك المركبات المحضرة نشاطًا مضادًا للالتهاب. تم إجراء جميع القياسات بثلاث مكررات (*triplicate*) لضمان موثوقية النتائج وقابليتها للتكرار.

تم حساب النسبة المئوية لتثبيط تمسخ البروتين وفق المعادلة التالية:

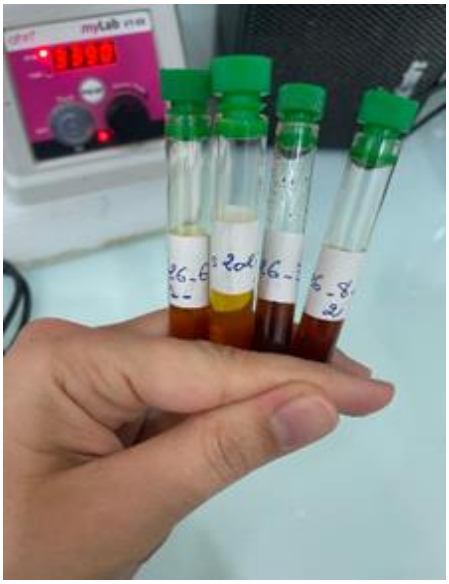
$$\% \text{ التثبيط} = \left[\frac{A_0 - A_s}{A_0} \times 100\right]$$

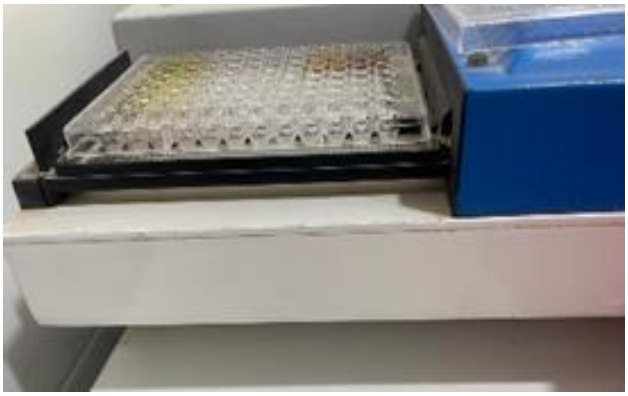
حيث:

A_0 : امتصاصية الشاهد السلبي

A_S: امتصاصية العينة المحتوية على المركبات المحضرة

يتيح هذا الاختبار تقييمًا أوليًا سريعًا لقدرة المستخلصات النباتية ([34]، [38]، [37]، [36]) على تثبيت البروتين تحت تأثير الإجهاد الحراري، مما يوفر مؤشرًا مهمًا على إمكانية امتلاكها خصائص مضادة للالتهاب تستحق الدراسة المتقدمة لتحديد المركبات الفعالة وآلية التأثير الحيوي [17].





الشكل (12): الأجهزة والخطوات العلمية المستخدمة في تقييم البيولوجي للمركبات لنشاط المضاد للالتهاب.

V .5. مناقشة النتائج

تم تقييم النشاط المضاد للالتهاب للمركبات المحضّرة باستخدام اختبار تمسخ ألبومين مصل البقر (BSA) .حيث أظهرت النتائج المتحصل عليها معطيات قيّمة حول العلاقة بين البنية الكيميائية للمركبات وفعاليتها المضادة للالتهاب خلال هذا التقييم.

V .5. تقييم النشاط المضاد للالتهاب لمشتقات *Quinoxaline*

تم حساب النسب المئوية لنشاط تمسخ ألبومين مصل البقر لمختلف التراكيز وتم تلخيص النتائج في **الجدول 4** .

الجدول 4. نشاط نسبة تثبيط تمسخ ألبومين مصل البقر BSA لمشتقات *quinoxaline* .

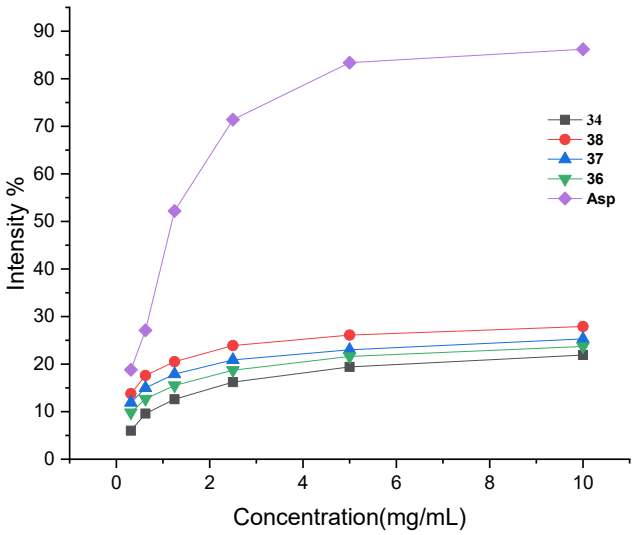
Comp	Concentration mg/ml							
	10	**5**	**2.5**	**1.25**	**0.625**	**0.3125**	**0.15625**	**IC_{50}**
34	21.9	19.4	16.2	12.6	9.6	6	4	-
38	27.9	26.1	23.9	20.5	15.6	13.8	12	-
37	25.3	23	20.9	17.9	15	11.9	10.1	-
36	23.7	21.6	18.7	15.5	12.7	9.8	7.9	-
Aspirin	86.2	83.4	71.4	52.2	27.1	18.8	-	1.58

أظهرت نتائج اختبار النشاط المضاد للالتهاب باستعمال طريقة تثبيط تمسخ البروتين (BSA) أن جميع مشتقات ال *quinoxaline* المحضرة، تمتلك فعالية مضادة للالتهاب تزداد تدريجيا بارتفاع التركيز، مما يدل على وجود علاقة طردية بين التركيز والنشاط البيولوجي. ومع ذلك بقيت فعالية هذه المشتقات اقل مقارنة بالمركب المرجعي Aspirin .

عند أعلى تركيز مستعمل 10µg/ml، سجل الأسبيرين أعلى نسبة تثبيط بلغت 86.2%، مما يؤكد فعاليته العالية كمضاد للالتهاب. في المقابل، تراوحت نسب التثبيط الخاصة بالمركبات المحضرة بين 21.9% و 27.9%. وقد أظهر المركب **38** أفضل نشاط مضاد للالتهاب من بين المشتقات المدروسة، يليه المركب **37** ثم المركب **36**، بينما سجل المركب **34** أضعف فعالية.

كما لوحظ انخفاض تدريجيا في نسب التثبيط عند انخفاض التركيز بالنسبة لجميع المركبات، وهو سلوك متوقع يعكس اعتماد النشاط البيولوجي على التركيز. وعند التراكيز المنخفضة جدا، أصبحت قيم التثبيط ضعيفة مقارنة بالأسبيرين، الذي حافظ على نشاط معتبر حتى عند التراكيز الصغيرة.

تشير هذه النتائج الى ان مشتقات ال*quinoxaline* تمتلك قدرة متوسطة على تثبيط تمسخ البروتين، مما يؤكد امتلاكها نشاطا مضادا للالتهاب، الا ان كفاءتها تبقى اقل من الأسبيرين، ويعزي ذلك الى التفوق الدوائي للأسبيرين وقدرته العالية على الحد من التفاعلات الالتهابية، بالإضافة الى فعاليته العلاجية العالية واستقراره الدوائي.



الشكل (13): قدرة تثبيط BSA بناء على التراكيز المختلفة لمشتقات *quinoxaline*

خلاصة

في هذا الفصل قمنا بتحضير مجموعة من مشتقات الكينوكسالين بواسطة تفاعل متعدد المركبات (MCRs). بعد ذلك قمنا بتقييم النشاط البيولوجي لهذه المركبات كمضادات للأكسدة والالتهاب باستخدام اختبار تثبيط الجذر الحر DPPH، وتمسخ ألبومين مصل البقر (Bovine Serum Albumin, BSA) على التوالي.

بخصوص الفعالية المضادة للأكسدة فإن النتائج المتحصل عليها أظهرت أن بعض المركبات لها القدرة في تثبيط الجدر الحر DPPH، حيث سجلت المركبات **34**، **36**، **35**، **38** و**37** نشاط قوي في تثبيط الجدور الحرة حيث تفوقت على نشاط حمض الاسكوربيك

(Vitamin C) المستخدم كمرجع في التجربة. أما بخصوص الفعالية المضادة للالتهاب أظهرت النتائج عدم وجود أي فعالية عند التراكيز المنخفضة(10µg/ml-0.15625 µg/ml) .

المراجع

[1]. Finkler, M.; Lichtenberg, D.; & Pinchuk, I. "The relationship between oxidative stress and exercise". *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, **2014**, 25(1), pp. 1-11. https://doi.org/10.1515/jbcpp-

[2]. Dodet, B. "La chasse aux radicaux libres oxygénés". *Biofutur (Puteaux)*, **(1991)**. (101), pp. 23-34.

[3]. Mazumder, P. M., Rathinavelusamy, P., & Sasmal, D. Role of antioxidants in phytomedicine with special reference to antidiabetic herbs. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, **(2012)**. 2, pp. S969-S979. https://doi.org/10.1016/S2222-1808(12)60303-X

[4]. Nagmoti, D. M.; Khatri, D. K.; Juvekar, P. R.; & Juvekar, A. R. "Antioxidant activity free radical-scavenging potential of Pithecellobium dulce Benth seed extracts". *Free Radicals and Antioxidants* **(2012)**. *2*(2), pp. 37-43. https://doi.org/10.5530/ax.2012.2.2.7

[5]. Rao, P. S.; Kalva, S.; Yerramilli, A.; & Mamidi, S. "Free radicals and tissue damage: Role of antioxidants". *Free radicals and antioxidants*, **(2011)**. *1*(4), pp.2-7. https://doi.org/10.5530/ax.2011.4.2

[6]. Kumar, S.; Lemos, M.; Sharma, M.; & Shriram, V. "Free radicals and antioxidants". *Adv Appl Sci Res*, **(2011)**. *2*(1), pp. 129-35.

[7]. Agrawal, S.; Kulkarni, G. T., & Sharma, V. N. "A comparative study on the antioxidant activity of methanolic extracts of Terminalia paniculata and Madhuca longifolia". Free Radicals and Antioxidants, **(2011)**. 1(4), pp.62-68. https://doi.org/10.5530/ax.2011.4.10

[8]. Mathew, B. B.; Tiwari, A.; & Jatawa, S. K." Free radicals and antioxidants: A review". *Journal of Pharmacy Research*, **(2011)**. *4*(12), pp. 4340-4343.

[9]. Gulcin, İ. "Antioxidants and antioxidant methods: An updated overview". *Archives of toxicology*, **(2020)**. 94(3), pp. 651-715

[10]. Prenzler, P. D., Ryan, D., & Robards troduction to basic principles of antioxidant activity. **(2021)**. https://doi.org/10.1039/9781839165337-00001

[11]. Rahal, A.; Kumar, A.; Singh, V.; Yadav, B.; Tiwari, R.; Chakraborty, S.; & Dhama, K." Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay". *BioMed research international*, **(2014)**. 2014(1),pp 761264. *https://doi.org/10.1155/2014/761264*

[12]. Pinchuk, I.; Shoval, H.; Dotan, Y., & Lichtenberg, D." Evaluation of antioxidants: scope, limitations and relevance of assays". *Chemistry and physics of lipids*, **(2012)**. 165(6), pp. 638-647. *https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2012.05.003*

[13]. Pelli, K. ; & Lyly, M." Les antioxydants dans l'alimentation". Institut national de la recherche agronomique. **(2003)**.

[14]. Brand-Williams, W. "Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity". *Food Sci. Technol.*, **(1999)**. 28, pp.1231-1237. https://doi.org/10.1016/S0023-6438(95)80008-5

[15]. Tanzadehpanah, H.; Asoodeh, A.; & Chamani, J. "An antioxidant peptide derived from Ostrich (Struthio camelus) egg white protein hydrolysates". *Food research international*, **(2012)**. 49(1), pp.105-111.https://doi.org/10.1016/j.foodres.2012.08.022

[16]. Ferrero-Miliani, L.; Nielsen, O. H.; Andersen, P. S.; & Girardin, S. "Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1β generation". *Clinical & Experimental Immunology*, **(2007)**. 147(2), pp. 227-235.*https://doi :10.3390/molecules18011227*

[17]. Bailey-Shaw, Y. A.; Williams, L. A.; Green, C. E., Rodney, S., & Smith, A. "M. In-vitro evaluation of the anti-inflammatory potential of selected jamaican plant extracts using the bovine serum albumin protein denaturation assay". *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, **(2017)**. 47(1), pp. 145-153

الجـــزء التطبيقـــي

Experimental Part

مقدمة

تم تحضير مركبات حلقية غير متجانسة جديدة مشتقة من الكينوكسالين (*quinoxaline*)، وذلك عبر تفاعل مشتقات (*O*-*Phenylenediamine*) مع الألديهيدات العطرية بوجود سيانيد البوتاسيوم (KCN).

وقد خُصِّص هذا الفصل لعرض منهجية العمل المعتمدة، حيث تم التعرف على الأجهزة والتقنيات المستخدمة في تحضير هذه المركبات، بالإضافة إلى استعراض الطرق المتبعة، مع تقديم أهم النتائج المتحصل عليها.

I .الأجهزة والمواد المستعملة *(Equipment and Materials Used)*

I .1.طيف الأشعة تحت الحمراء*infrared spectrum*

تسجيل طيف الأشعة تحت الحمراء باستخدام جهاز تحويل فورييه(*Fourier FT-IR630*) *Marque Agllent*، لتحديد الترددات المميزة للمركب عبر العدد الموجي معبراً عنه بوحدات cm^{-1}، حيث تم إجراء المسح في النطاق من 400 cm^{-1} إلى 4000 cm^{-1}.

I .2.نقطة الإنصهار(*Melting point*)

يتم تحديد نقطة الانصهار غير المصححة (mp) باستخدام جهاز قياس نقطة الانصهار من نوع *PRINCETON* .

I .3.الكروماتوغرافيا(*Chromatography*)

يتم تتبع تقدم التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (*CCM*)، والتي أُجريت على ألواح ألومنيوم تجارية *F254 60* من *Merck Kieselgel* بسماكة 0.2 مم، وتم الكشف عن المركبات بواسطة مصباح الأشعة فوق البنفسجية عند طول موجي $\lambda = 245\ nm$

I .4.جهاز التبخير الدوراني(*Rotary Evaporator*)

يتم إزالة المذيبات من المركبات باستخدام جهاز التبخير الدوراني.

I .5.استخلاص سائل – سائل(*Liquid–liquid Extraction*)

يتم استخلاص المركبات الناتجة باستخدام طريقة الاستخلاص السائل—سائل، حيث يتم فصل الطور العضوي عن الطور المائي بعد إذابة المركبات في مذيب مناسب، وذلك بواسطة قمع الفصل.

I .6.الترشيح(*Filtration*)

يتم فصل معظم المركبات باستخدام تقنية الترشيح، التي تقوم بفصل المادة الصلبة عن السائل.

II .المواد المستعملة في تقييم الفعالية البيولوجية *(Materials Used in Biological Activity Evaluation)*

جذور حرة *DPPH* .

مذيب عضوي للمركبات MeOH .

ماصات دقيقة

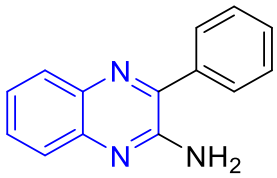
III. طريقة العمل (*Procedure*)

2.III. تحضير مشتقات الكينوكسالين

في دورق كروي سعة 100 mL يحتوي على الإيثانول كمذيب، يُمزج مكافئ واحد من مشتق *O-Phenylenediamine* مع مكافئ واحد من أحد الألدهيد العطري (*salicylaldéhyde* أو *benzaldéhyde* أو *vaniline*)، مع الرج المغناطيسي لمدة 30 دقيقة عند درجة الحرارة العادية (حرارة الغرفة). بعد ذلك، يُضاف مكافئ واحد من سيانيد البوتاسيوم (KCN)(علما أننا عند استعماله يجب أخذ كل الإحتياطات اللازمة من كمامة وقفازات الانه سام) إلى المزيج، ثم يُسخَّن الخليط تحت مكثف ارتدادي لمدة 8 ساعات مع متابعة تقدم التفاعل بواسطة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (CCM) باستعمال ثنائي كلورومیثان (CH_2Cl_2)كمذيب.

عند اكتمال التفاعل (اختفاء جميع المتفاعلات في CCM، يُبخَّر الإيثانول تحت ضغط منخفض، ثم يُضاف 15 mL من محلول هيدروكسيد الصوديوم (NaOH) بتركيز 1 N، ويتبع ذلك بعملية استخلاص المواد العضوية باستخدام اسيتات الايثيل (مرتين، كل مرة 10 mL). يُفصل الطور المائي ثم نقوم بإضافة قطرات من حمض كلور الماء (HCl) المركز إلى غاية الحصول عل pH إلى 2 فيترسب المركب الناتج مباشرة أو يعند درجة حرارة منخفضة بعد حفظه في الثلاجة لمدة تتراوح بين 24 و48 ساعة. بعد دلك، يُرشَّح الراسب المتكوّن ويُغسل عدة مرات بالماء المقطر والإيثر البترولي.

33 : *3-phenylquinoxalin-2-amine*



الصيغة الكيميائية: $C_{14}H_{11}N_3$

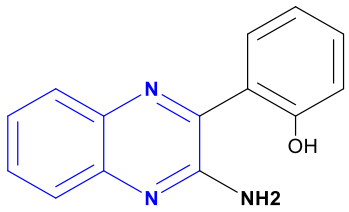
الكتلة المولية: 221.26 g/mol

نقطة الانصهار: 175°C

المردود : 23%

FT-IR (KBr, ῡ cm^{-1}): 3300-3354 (NH_2), 1614 (C=N), 1450 (C=C), 1211 (C-N).

34 : *2-(3-amino-1,2-dihydroquinoxalin-2-yl) phenol*



الصيغة الكيميائية: $C_{14}H_{11}N_3O$

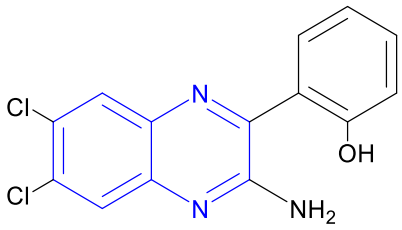
الكتلة المولية: 237.26 g/mol

نقطة الانصهار: 187°C

المردود : 51%

FT-IR (KBr, ῡ cm^{-1}): 3345-3294 (NH2), 1610 (C=N), 1440 (C=C), 1205 (C-N)

35 : *2-(3-amino-6,7-dichloroquinoxalin-2-yl) phenol*



الصيغة الكيميائية: $C_{14}H_{11}C_{l2}N_3O$

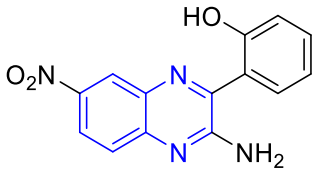
الكتلة المولية: 307.9 g/mol

نقطة الانصهار: 203°C

المردود : 79 %

FT-IR (KBr, ῡ cm^{-1}): 3131-3206 (NH_2), 1614 (C=N), 1451 C=C), 1211(C-N)

36 : *2-(3-amino-7-nitroquinoxalin-2-yl) phenol*



الصيغة الكيميائية: $C_{14}H_{11}N_4O_3$

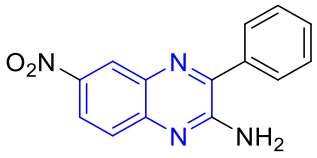
الكتلة المولية: 283 g/mol

نقطة الانصهار: 198°C

المردود: 93 %

FT-IR (KBr, ῡ cm^{-1}): 3200-3325 (NH_2), 1637 (C=N), 1450 (C=C), 1215(C-N)

37 : *6-nitro-3-phenylquinoxalin-2-amine*



الصيغة الكيميائية: $C_{14}H_{10}N_4O_2$

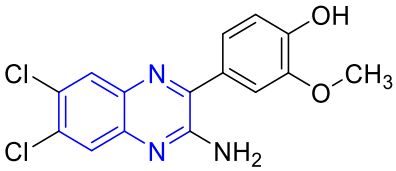
الكتلة المولية: 266.26 g/mol

نقطة الانصهار: 130°C

المردود: 76 %

FT-IR (KBr, ῡ cm^{-1}): 3300-3500 (NH_2), 1620 (C=N), 1452 (C=C), 1250 (C-N)

38 : *4-(3-amino-6,7-dichloroquinoxalin-2-yl) -2-methoxyphenol*



الصيغة الكيميائية: $C_{15}H_{12}N_3O_2Cl_2$

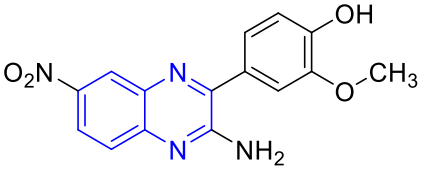
الكتلة المولية:337.18 g/mol

نقطة الانصهار:222°C

المردود :65%

FT-IR (KBr, ῡ cm^{-1}): 3300-3354 (NH_2), 1600 (C=N), 1450 (C=C), 1200(C-N)

39 : *4-(7-aminoquinoxalin-2-yl) -2-methoxyphenol*



الصيغة الكيميائية: $C_{15}H_{13}N_3O_2$

الكتلة المولية: 267.28 g/mol

نقطة الانصهار: 220°C

المردود : 70%

FT-IR (KBr, ῡ cm^{-1}): 3000-3100 (NH_2), 1680 (C=N), 1500 (C=C), 1201(C-N)

الخـاتمـــة العامـــة

General conclusion

الخلاصة العامة

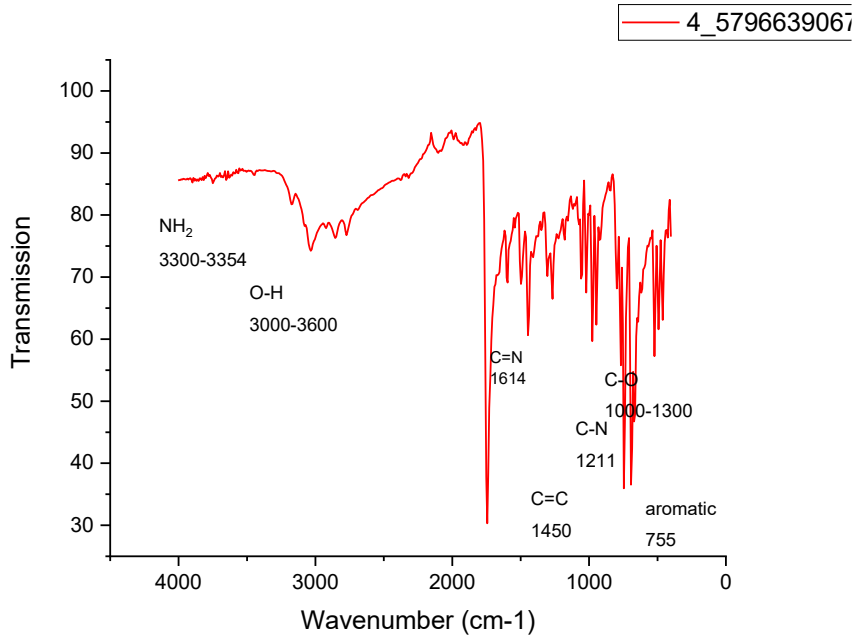
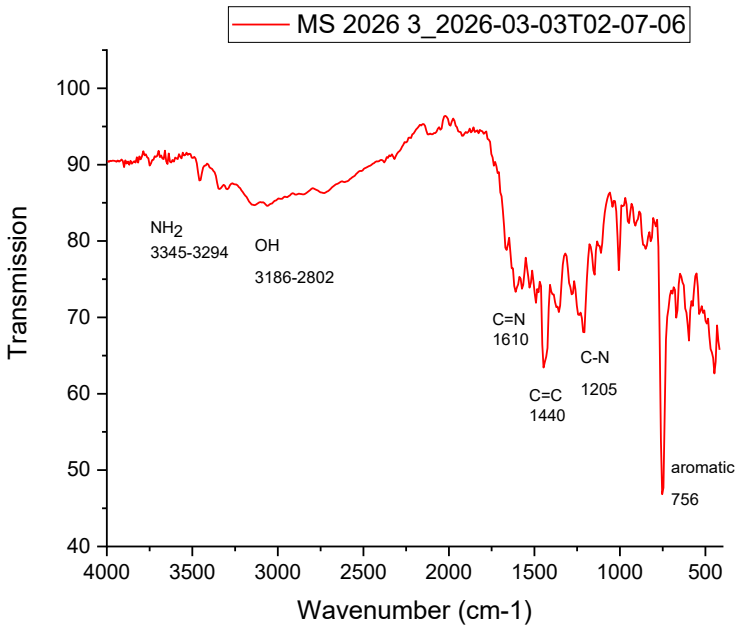
يتمثـل الهـدف الرئيسـي من مذكرتنـا في تحضيـر مشتقـات الـ *quinoxaline* انطلاقـا من مشتقـات *o-phenylenediamine* والألديهيدات العطرية مع KCN، وذلك بالاعتماد على تفاعلات متعددة المركبات (*MCRs*) كإستراتيجية فعّالة وبسيطة. كما تم توصيف المركبات المحضرة باستخدام تقنيات التحليل الطيفي مثل مطيافية الأشعة تحت الحمراء IR. وشملت الدراسة أيضًا اختبارات بيولوجية لتقييم النشاط المضاد للأكسدة باستخدام اختبار الجذر الحر DPPH ، إضافةً إلى تقييم النشاط المضاد للالتهاب باستعمال اختبار تمسخ ألبومين مصل الأبقار بالحرارة (BSA)، بهدف تحديد الفعالية البيولوجية لهذه المركبات.

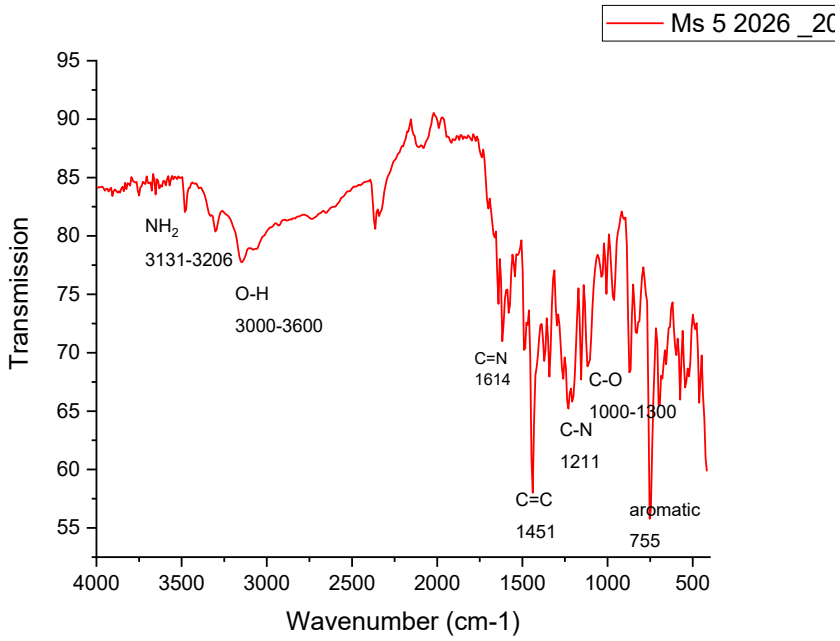
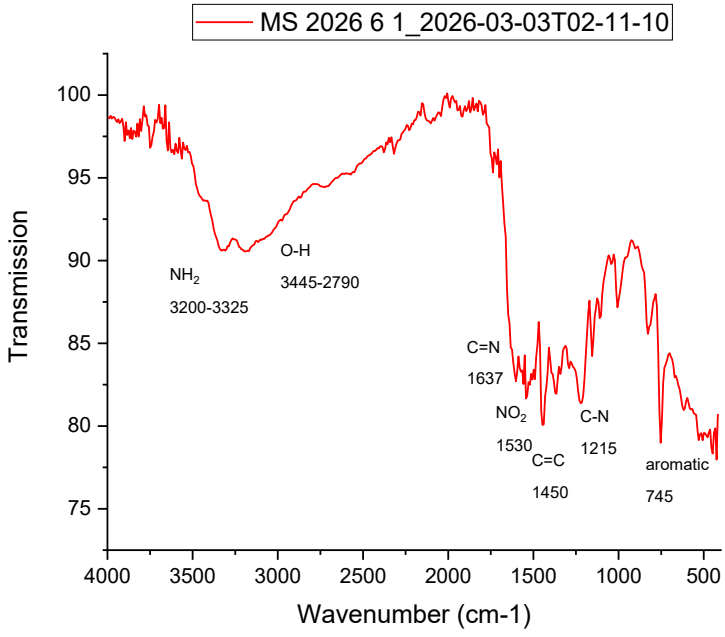
وقد أظهرت النتائج أن جميع المركبات لها قدرة واضحة على مقاومة الجدر الحر، حيث تفوقت المركبات**34**، **36**، **35**، **38** و**37** على مضادات الأكسدة القياسية (*Vitamin C*) .كما كشفت النتائج للفعالية المضادة للالتهاب أن جميع المركبات المدروسة لم تظهر اية فعالية في تثبيط تمسخ ألبومين مصل الأبقار المحفز بالحرارة .

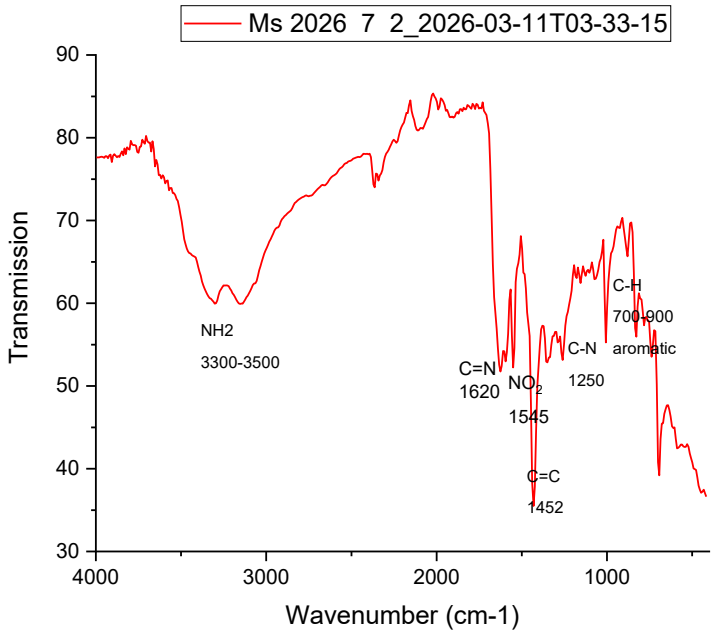
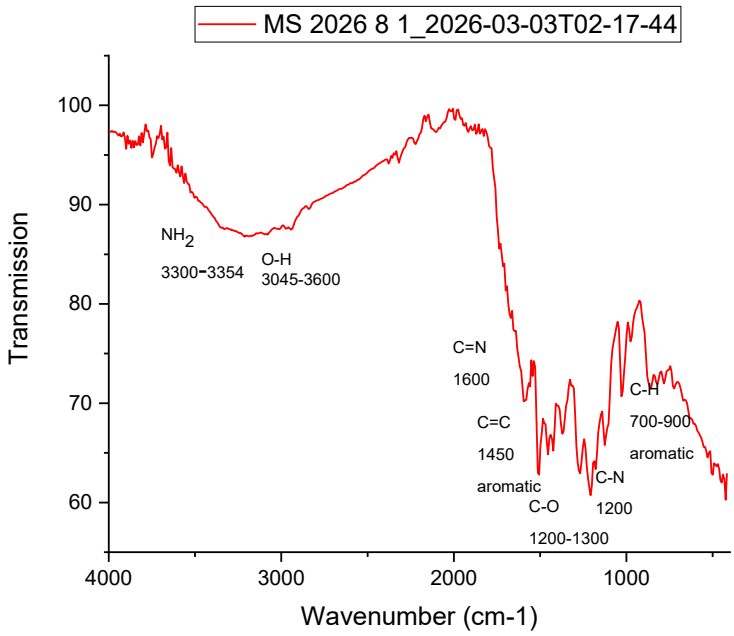
عموما، ساهمت هذه المذكرة في توسيع نطاق المركبات الحلقية غير المتجانسة ذات فعالية بيولوجية، وهذا ما يساعد بشكل كبير في تطوير أدوية جديدة نظرا لخصائصها البنيوية.

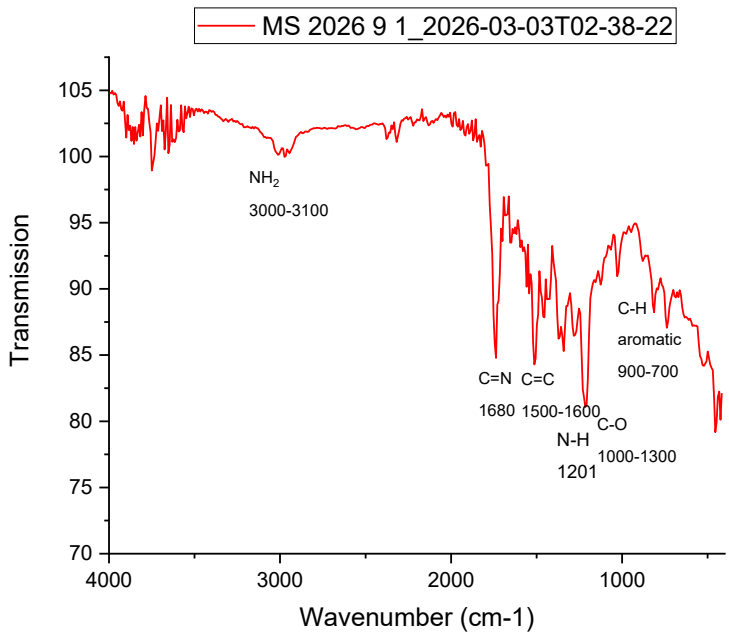
الملحق

Appendix

Comp	*infrared spectrum*
33	
34	

35	 Ms 5 2026 _20 Transmission Wavenumber (cm-1) NH2 3131-3206 O-H 3000-3600 C=N 1614 C-O 1000-1300 C-N 1211 C=C 1451 aromatic 755
36	 MS 2026 6 1_2026-03-03T02-11-10 Transmission Wavenumber (cm-1) NH2 3200-3325 O-H 3445-2790 C=N 1637 NO2 1530 C=C 1450 C-N 1215 aromatic 745

37	 Ms 2026 7 2_2026-03-11T03-33-15 Transmission Wavenumber (cm-1) NH2 3300-3500 C=N 1620 NO2 1545 C=C 1452 C-N 1250 C-H 700-900 aromatic
38	 MS 2026 8 1_2026-03-03T02-17-44 Transmission Wavenumber (cm-1) NH2 3300-3354 O-H 3045-3600 C=N 1600 C=C 1450 aromatic C-O 1200-1300 C-N 1200 C-H 700-900 aromatic

39	

MS 2026 9 1_2026-03-03T02-38-22
Transmission
Wavenumber (cm-1)
105
100
95
90
85
80
75
70
4000
3000
2000
1000
NH2
3000-3100
C=N
1680
C=C
1500-1600
N-H
1201
C-O
1000-1300
C-H
aromatic
900-700