



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الشهيد حمه لخضر الوادي

كلية العلوم الدقيقة

قسم الكيمياء

مذكرة تخرج

لنيل شهادة ماستر أكاديمي

تخصص: كيمياء عضوية

الموضوع:

رقم الترتيب:

رقم التسلسل:

تحضير حلقات غير متجانسة آزوتية جديدة مشتقة من القواعد النووية

ودراسة فعاليتها البيولوجية

Synthèse de nouveaux hétérocycles azotés dérivés

des nucléobases et étude de leurs activités biologiques

من إعداد الطلبة: زتون أيمن وستو شيماء

نوقشت يوم 28/05/2025 من طرف لجنة المناقشة:

وهراي محمد رضا	أستاذ تعليم عالي	رئيسا	جامعة الوادي
دباش حنان	أستاذ محاضر أ	مناقشا	جامعة الوادي
دهامشية محمد	أستاذ تعليم عالي	مؤطر	جامعة الوادي

السنة الجامعية 2025/2024

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ وَأَنْزَلْنَاهُ لِلْإِنْسَانِ إِلَّا مَا سَعَى ﴾

الشكر والعرفان

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

يطيب أن نتقدم بأسمى عبارات الشكر والامتنان إلى أستاذنا المشرف **د. أمينة محمد**، لما بذله من جهد متواصل، ودعم طوال فترة إعداد هذه المذكرة دون ان ييخل يوما من علمه ووقته وتوجيهاته السديدة، جعلك الله من الذين قال فيهم الله ورفعناه مكانا عليا.

كما نتوجه بجزيل الشكر إلى البروفيسور **د. إبراهيم محمد رضا** ودكتورة **د. باسمة كنان** على قبولهم لمناقشة هذا العمل إثرائه بملاحظاتهم وتوجيهاتهم القيمة

كما نتوجه بخالص الشكر والتقدير إلى طلبة الدكتوراه **ريانة، شيما، وفتى الدين**، على ما قدموه لنا من مساعدة علمية ودعم معنوي خلال مشوار بحثنا، فلهم منا كل التقدير والعرفان.

ولا يفوتنا أن نتقدم بجزيل الشكر إلى السادة مسؤولي المخبر: **منق، كنانة، حفيظة، وكريمة**، لما أبدوه من تعاون وتسهيل لمختلف الإجراءات البحثية، مما ساعدنا في إنجاز هذا العمل.

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

الإهداء

بسم الله الرحمن الرحيم وبه نستعين حمداً وشكراً لله تعالى على جزيل فضله وعظيم
إحسانه الحمد لله الذي هدانا لهذا وما كنا لنهتدي لولا أن هدانا الله. أهدي هذا
العمل إلى:

إلى من غرسوا في قلبي حب العلم، وإلى من ساندوني في كل خطوة، إلى من
أضاءوا دربي أُمي وأبي

إلى إخوتي وأخواتي (بلال، إشراق، إسرائ، عيسى، موسى) من أرى المتفائل في
عيونهم والسعادة في ضحكتهم التي هزمت همومي، شكراً لأنكم جزء مني سائلاً
المولى عز وجل أن يمدهم بالسعادة ويفقههم لما فيه خير الدنيا الآخرة.
إلى عمي العزيز* عمر ستو* وزوجته الكريمة وأبنائه فرداً فرداً شكراً لكل ما
قدمتموه من دعم متواصل وكنتم خير سند أسأل الله أن يديم عليهم نعمه ويحقق
لهم مزيداً من توفيق ونجاح وأن يبارك في أعمارهم وأعمالهم، جزاكم الله عني خير
الجزاء.

إلى من شاركتني الأحلام والدعوات صديقتي فاطمة الزهراء،
يا من كنت مرآة روحي ورفيقة دربي.

لله الشكر

فهرس المحتويات

I	الشكر والعرفان
II	الاهداء
III	فهرس المحتويات
X	فهرس الجداول
XI	فهرس الأشكال
XI	فهرس المخططات
XI	فهرس الاختصارات
1	المقدمة العامة
5	المراجع
7	الفصل الأول :
7	الفعالية البيولوجية وطرق تحضير مركبات البيريميدين، البيورين، الثياديازول، إيميدازو-بيريميدين، وإيميدازو-بيورين
7	المقدمة
7	I. الفعالية البيولوجية (<i>Biological activity</i>)
7	1.1. الفعالية البيولوجية للبيريميدين (<i>The biological activities of pyrimidine</i>)
7	1.1.1. الفعالية المضادة لفيروس نقص المناعة البشري (<i>Anti-HIV</i>)
8	1.1.2. الفعالية المضادة للسرطان والأورام (<i>Anti-cancer and anti-tumors activities</i>)
8	1.1.3. الفعالية المضادة للبكتيريا والفطريات (<i>Anti-bacterial and antifungal activity</i>)
9	2.1. الفعالية البيولوجية للبيورين (<i>The biological activities of purine</i>)

9.....	1.2.I	الفعالية المضادة للسرطان (<i>Anti-cancer activity</i>)
9.....	2.2.I	الفعالية المضادة للفيروسات (<i>Anti-viral activity</i>)
10.....	3.2.I	الفعالية المضادة لسل (<i>Anti-tubercular activity</i>)
10.....	3.I	الفعالية البيولوجية للثياديازول (<i>The biological activities of thiadiazole</i>)
10.....	1.3.I	الفعالية المضادة للسرطان (<i>Anti-cancer activity</i>)
11.....	2.3.I	الفعالية المضادة لمرض السل (<i>Anti-tuberculosis activity</i>)
11.....	3.3.I	الفعالية المضادة للفيروسات (<i>Anti-viral activity</i>)
12.....	4.3.I	مثبط لأنزيم (α -Glucosidase)
12.....	5.3.I	الفعالية المضادة للالتهابات (<i>Anti-inflammatory activity</i>)
	4.I	الفعالية البيولوجية للإيميدازو-بيريميدين (<i>The biological activities of imidazo-pyrimidine</i>)
13.....		
13.....	1.4.I	الفعالية المضادة للأورام (<i>Anti-tumor activity</i>)
13.....	2.4.I	الفعالية المضادة للالتهابات (<i>Anti-inflammatory activity</i>)
14.....	5.I	الفعالية البيولوجية للإيميدازو-بيورين (<i>The biological activity of imidazo-purine</i>)
14.....	1.5.I	الفعالية المضادة للسرطان (<i>Anti-cancer activity</i>)
14.....	2.5.I	الفعالية المضادة للإكتئاب والقلق (<i>Anti-depressant and anxiolytic activity</i>)
15.....	II	طرق تحضير (<i>Synthesis methods</i>)
15.....	1.II	تحضير البيريميدين (<i>Pyrimidine synthesis</i>)
15.....	1.1.II	التصنيع الحيوي (<i>Biosynthesis</i>)

15 (Chemical synthesis) التصنيع الكيميائي	2.1.II
15 (Biginelli reaction) تفاعل بيجينيلي	1.2.1.II
	<i>Compound β-formylenamide cyclization</i>) مع اليوريا	2.2.1.II
16 (with urea	
	<i>Reaction of carbonyl compounds with</i>) مع الأميدات	3.2.1.II
16(amidines	
17 (Purine synthesis) تحضير البيورين	2.II
17 (Biosynthesis) التصنيع الحيوي	1.2.II
17 (Chemical synthesis) التصنيع الكيميائي	2.1.II
	<i>Substitued pyrimidines and</i>) انطلاقا من البيريميدينات والاميدازول المستبدلة	1.2.2.II
17 (imidazoles	
19 (Thiadiazole synthesis) تحضير الثياديازول	2.2.II
19 (From thiosemicarbazide) انطلاقا من الثيوسيميكاربازيد	1.3.II
19 (Direct method) الطريقة المباشرة	1.1.3.II
19 (Indirect method) الطريقة غير المباشرة	2.1.3.II
20 (Via oxidative cyclization) عن طريق التأكسد الحلقي	2.3.II
20	... (Conversion of Oxadiazole to thiadiazole) تحويل الأوكساديازول إلى ثياديازول	3.3.II
21 (Synthesis of Imidazo[1,2-a]pyrimidine) تحضير إيميدازو-بيريميدين	4.II
21 (From guanidine) انطلاقا من الجوانيديين	1.4.II
21 (From pyrimidine) انطلاقا من البيريميدين	2.4.II

22 (Imidazo-purine synthesis) تحضير إيميدازو-بيورين 5.II
22(From purine derivatives) انطلاقا من مشتقات البيورين 1.5.II
22(From benzimidazo-pyrimidine) انطلاقا من بنزيميدازو-بيريميدين 2.5.II
23الخلاصة
24المراجع
27 الفصل الثاني : تحضير حلقات غير متجانسة ازوتية جديدة مشتقة من قواعد ازوتية و دراسة فعاليتها البيولوجية
28 المقدمة
28I. تحضير المركبات (Synthesis compounds)
281.I. تحضير مشتقات ثياديازول (Synthesis of thiadiazole derivatives)
2.I. تحضير مشتقات البيريميدين و البيورين (Synthesis of pyrimidine and purine derivatives)
31
311.2.I. تحضير مشتقات imidazo-purine و imidazo-pyrimidine
332.2.I. تحضير مشتقات pyrimido-thiadiazine و thiadiazino-purine
35 دراسة الفعالية البيولوجية: الفعالية المضادة للأوكسدة، الفعالية المضادة للبكتيريا، الفعالية المضادة للسمية
36 المقدمة
36II. التقييم الفعالية البيولوجية للمركبات المحضرة
361.II. التقييم نشاط المضاد للأوكسدة
361.1.II. الجذور الحرة.
362.1.II. مضادات الأوكسدة

361.2.1. II تصنيف مضادات الأكسدة.
371.1.2.1.II مضادات الأكسدة الطبيعية.
372.1.2.1.II مضادات الأكسدة الصناعية.
373.1. II الطرق المستخدمة في تقييم الفعالية المضادة للأكسدة.
371.3.1.II طريقة جذر الحر DPPH (1,1-Diphenyl-2-picryl-Hydrazyl)
382.3.1.II السعة الاجمالية لمضادات الأكسدة TAC (إختبار موليبيدات الفوسفات PM)
392.II تقييم الفعالية المضادة للبكتيريا
402.2.II الطريقة المستخدمة لتقييم الفعالية المضادة للبكتيريا
403.II تقييم الفعالية المضادة لسمية
411.3.II اختبار السمية الخلوية
412.3. II اختبار البقع شبه الكمي (semi-quantitative spot-test)
41III النتائج و المناقشة
411.III النشاط المضادة للأكسدة.
411.1.III النشاط المضادة للأكسدة لمشتقات thiadiazole
432.1.III النشاط المضادة للأكسدة لمشتقات purine
452. III النشاط المضاد للبكتيريا لمشتقات الدياثيازول thiadiazole
473.III النشاط المضاد للسمية
1.3.III تحليل السمية الخلوية للمركبين كيميائيين 80,77 على خميرة الخبز (Saccharomyces cerevisiae)
47

2.3.III	تحليل السمية الخلوية للمركبات كيميائية 84-85-87-88 على خميرة الخبز (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	48
50	الخلاصة	50
51	المراجع	51
53	الفصل الثالث	53
53	الطرق التجريبية	53
54	المقدمة	54
54	I. الأجهزة والمواد المستعملة (<i>Equipment and Materials Used</i>)	54
54	1.I. طيف الاشعة تحت الحمراء <i>Spectre Infrarouge</i>	54
54	2.I. نقطة الإنصهار <i>Melting point</i>	54
54	3.I. الكروماتوغرافيا (<i>Chromatography</i>)	54
54	4.I. جهاز التبخير الدوراني (<i>Rotary Evaporator</i>)	54
55	5.I. إستخلاص سائل - سائل (<i>Liquid-liquid Extraction</i>)	55
55	6.I. الترشيح (<i>Filtration</i>)	55
	II. مواد المستعملة في تقييم الفعالية البيولوجية (<i>Materials Used in Biological Activity</i>)	
55	(<i>Evaluation</i>)	55
56	III. طريقة العمل (<i>Procedure</i>)	56
56	1.III. تحضير مشتقات الثياديازول (<i>Synthesis of thiadiazole derivatives</i>)	56

2.III. تحضير مركبات *pyrimido-thiadiazine*, *imidazo-purine* و *imidazo-pyrimidine*

59 و *thiadiazino-purine*

64 الخلاصة العامة

66 الملخص

68 الملحق

فهرس الجداول

- الجدول 1. المرود والخصائص الفيزيائية والكيميائية لمشتقات *thiadiazole* 29
- الجدول 2. الخصائص الطيفية لمشتقات *thiadiazole* 29
- الجدول 3. المرود والخصائص الفيزيائية والكيميائية لمشتقات *Imidazo-purine* و *Imidazo-pyrimidine* 32
- الجدول 4. الخصائص الطيفية لمشتقات *Imidazo-purine* , *Imidazo-pyrimidine* 32
- الجدول 5. المرود والخصائص الفيزيائية والكيميائية لمشتقات *thiadiazino-purine* و *pyrimido-thiadiazine* 34
- الجدول 6. الخصائص الطيفية لمشتقات *thiadiazino-purine* و *pyrimido-thiadiazine* 34
- الجدول 7. النشاط إزالة الجذور الحرة *DPPH* لمشتقات *thiadiazole* 42
- الجدول 8. النشاط المضاد للأكسدة لإختبار مولبيدات الفوسفات لمشتقات *thiadiazole* 42
- الجدول 9. النشاط المضاد للأكسدة ضد *DPPH* لمشتقات *Purine* 44
- الجدول 10. النشاط المضاد للأكسدة لإختبار مولبيدات الفوسفات لمشتقات *Purine* 44
- الجدول 11. أقطار تنبيط بال mm للمركبات [82](#) , [81](#) , [79](#) , [78](#) 46
- الجدول 12. نسب الخلايا الحية و الميتة للمركبين [80](#) , [77](#) 47
- الجدول 13. نسب الخلايا الحية و الميتة للمركبات [88](#) , [87](#) , [85](#) , [84](#) 48

فهرس الأشكال

- الشكل 1. الصبغ الكيمائية لـ *purine* , *pyrimidine* 1
- الشكل 2. الصبغ الكيمائية لـ *cytosine* ، فيتامين B₁ 1
- الشكل 3. الصبغ الكيمائية لـ *GTP* , *ATP* , *guanine* , *adénine* 2
- الشكل 4. مشتقات *pyrimidine* فعالة ضد فيروس *HIV-1* 7
- الشكل 5. مشتقات *pyrimidine* كمضادات للسرطان والأورام 8
- الشكل 6. مشتقات *pyrimidine* المضادة للبكتيريا وفطريات 8
- الشكل 7. مشتقات *purine* الفعالة ضد الخلايا السرطانية 9
- الشكل 8. مشتقات *purine* المضادة للفيروسات 9
- الشكل 9. مشتقات *purine* المضادة لسسل 10
- الشكل 10. مشتق *thiadiazole* ذو فعالية مضادة للسرطان 10
- الشكل 11. مشتق *thiadiazole* كمضاد للسسل 11
- الشكل 12. مشتقات *thiadiazole* كمضادات للفيروسات 11
- الشكل 13. مشتقات *thiadiazole* كمثبط لإنزيم *α-Glucosidase* 12
- الشكل 14. مشتقات *thiadiazole* ذات فعالية مضادة للالتهابات 12
- الشكل 15. مشتق *imidazo[1,2-a]pyrimidine* الفعال ضد الأورام 13
- الشكل 16. مشتقات *imidazo[1,2-a]pyrimidine* ذات فعالية مضادة للالتهابات 13
- الشكل 17. مشتق *imidazo-purine* فعال ضد الخلايا السرطانية 14
- الشكل 18. مشتقات *imidazo-purine* مضادة للإكتئاب والقلق 14
- الشكل 19. بنية الجذر الحر *DPPH* والنتاج المختزل *DPPH₂* 38
- الشكل 20. بكتيريا *Escherichia coli* 40

- الشكل 21. بكتيريا *Staphylococcus aureus* 40
- الشكل 22. قدرة تثبيط *DPPH* بناء على التراكيز المختلف لمشتقات *thiadiazole* 43
- الشكل 23. رسم بياني لقيم *TAC* لمشتقات *thiadiazole* 43
- الشكل 24. قدرة تثبيط *DPPH* بناء على التراكيز المختلف لمشتقات *purine* 45
- الشكل 25. رسم بياني لقيم *TAC* لمشتقات *purine* 45
- الشكل 26. نتائج الإختبار شبه الكمي للمركبين (a)77, (b)80 47
- الشكل 27. نتائج الإختبار شبه الكمي للمركبات (c) 84, (e) 85, (d) 87, (f)88 48

فهرس المخططات

- المخطط I. الإستراتيجية الأولى.....3
- المخطط II. الإستراتيجية الثانية.....4
- المخطط 1. تفاعل بيجينيلى لتحضير *dihydropyrimidine*15
- المخطط 2. تحضير مشتقات *pyrimidine* من تفاعل β -formyl enamine مع اليوريا.....16
- المخطط 3. تحضير *pyrimidines* من تفاعل مركبات كربونيلية مع الأميدينات.....16
- المخطط 4. تحضير *purine* انطلاقا من *Substitued pyrimidines and imidazoles*17
- المخطط 5. تحضير *purine* انطلاقا من *4-amino-5-nitropyrimidine*18
- المخطط 6. تحضير *2-amino-5-phenyl-1,3,4-thiadiazole* انطلاقا من *thiosemicarbazide*19
- المخطط 7. تحضير *5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-thiol* انطلاقا من *thiosemicarbazide* و CS_2 19
- المخطط 8. تحضير *1,3,4-thiadiazole* من *thiosemicarbazone*20
- المخطط 9. تحويل *1,3,4axadiazole* إلى *1,3,4-thiadiazole*20
- المخطط 10. تحضير *imidazo-pyrimidine* انطلاقا من *guanidine*21
- المخطط 11. تحضير *imidazo-pyrimidine* انطلاقا من *2-amino-pyrimidine*21
- المخطط 12. تحضير *imidazo-purine* انطلاقا من مشتقات *purine*22
- المخطط 13. تحضير *benzimidazo-purine* انطلاقا من *benzimidazo-pyrimidines*22
- المخطط 14. تحضير مشتقات *thiadiazole*28
- المخطط 15. آلية التفاعل الممكنة لتحضير مشتقات *thiadiazole*30
- المخطط 16. تحضير مشتقات *imidazo-pyrimidine* و *imidazo-purine*31
- المخطط 17. آلية التفاعل الممكنة لتحضير مشتقات *imidazo-purine* و *imidazo-pyrimidine*32
- المخطط 18. تحضير *thiadiazino-purine* و *pyrimido-thiadiazine*33
- المخطط 19. آلية التفاعل الممكنة لتحضير مشتقات *thiadiazino-purine* و *pyrimido-thiadiazine*34

قائمة الاختصارات و الرموز

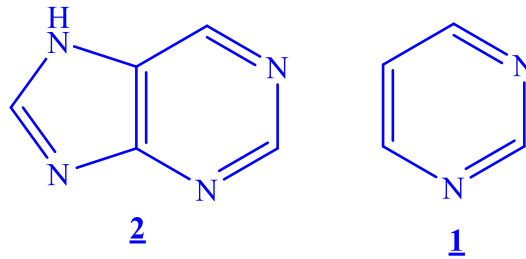
فيروس نقص المناعة البشري	Human Immunodeficiency Virus	HIV
فيروس التهاب الكبد ب	Hepatitis B Virus	HBV
الحمض النووي الريبوزي	Ribonucleic Acid	RNA
الحمض نووي Deoxyribo	Deoxyribonucleic Acid	DNA
أدينوسين ثلاثي الفوسفات	Adenosine Triphosphate	ATP
فوسفوريبوزيل بيروفوسفات	Phosphoribosyl Pyrophosphate	PRPP
يوريدين أحادي الفوسفات	Uridine Monophosphate	UMP
	G-quadruplexes	G4
	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl	TEMPO
	Polyethylene Glycol 400	PEG-400
كلوريد الحديد الثلاثي	Iron(III) Chloride	FeCl₃
هيدروكسيد البوتاسيوم	Potassium Hydroxide	KOH
كلوريد السماريوم الثلاثي	Samarium(III) Chloride	SmCl₃
حمض الكبريتيك	Sulfuric Acid	H₂SO₄
ثنائي كبريتيد الكربون	Carbon Disulfide	CS₂
حمض الفوسفوريك	Phosphoric Acid	H₃PO₄
خماسي كبريتيد الفوسفور	Phosphorus Pentasulfide	P₂S₅
مركب كيميائي يستخدم لتقييم النشاط	2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle	DPPH
المضاد للجذور الحرة		
السعة الكلية لمضادات الأكسدة	Total Antioxidant Capacity	TAC
التركيز المطلوب لتثبيط 50% من الجذور الحرة.		IC₅₀

طريقة قياس قدرة اختزال الحديد	Ferric Reducing Antioxidant Power	FRAP
مركب كيميائي يستخدم لتقييم النشاط المضاد للجذور الحرة	2,2'-azino-bis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)	ABTS
معامل الالتقاط الكلي للجذور الحرة بواسطة مضادات الأكسدة	Total Radical Trapping Antioxidant Parameter	TRAP
مطيافية الأشعة تحت الحمراء	Infrared Spectroscopy	IR
الرنين المغناطيسي النووي	Nuclear Magnetic Resonance	NMR
مولبيدات الفوسفات	Phosphomolybdate	PM
كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة	Chromatographie sur Couche Mince	CCM
إنزيم سوبر أوكسيد ديسموتاز	Superoxide Dismutase enzyme	SOD
بوتيل هيدروكسي تولوين	Butylated Hydroxytoluene	BHT
بوتيل هيدروكسي أنيسول	Butylated Hydroxyanisole	BHA
درجة الإنصهار	Melting Point	m.p.

المقدمة العامة

General introduction

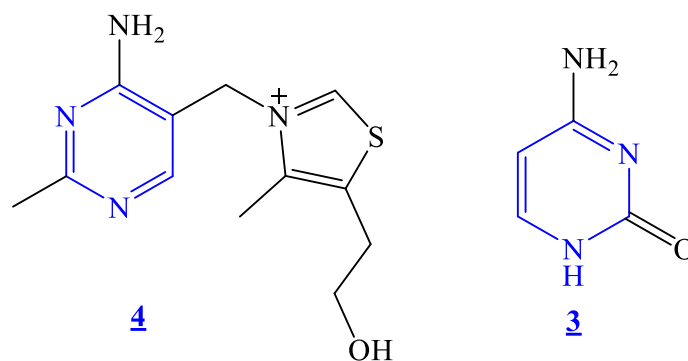
شهدت الكيمياء العضوية تطورا ملحوظا في العقود الأخيرة، خاصة في مجال تحضير المركبات الحلقية غير المتجانسة (*Heterocyclic compounds*)، والتي أصبحت تمثل حجر الزاوية في تصميم الأدوية وتطوير العلاجات الكيميائية الحديثة. وتعد الحلقات التي تحتوي على ذرة نيتروجين مثل البيريميدين (*Pyrimidine*) **1** و البيورين (*Purine*) **2** (الشكل 1) ذات أهمية كبيرة، نظرا لدورها الحيوي في تركيب الأحماض النووية والإنزيمات، وفعاليتها البيولوجية المتعددة، مما جعلها موضع اهتمام الباحثين في مجالات الكيمياء الدوائية والكيمياء الحيوية [1,2].



الشكل 1. الصيغ الكيميائية لـ *Purine* , *Pyrimidine*

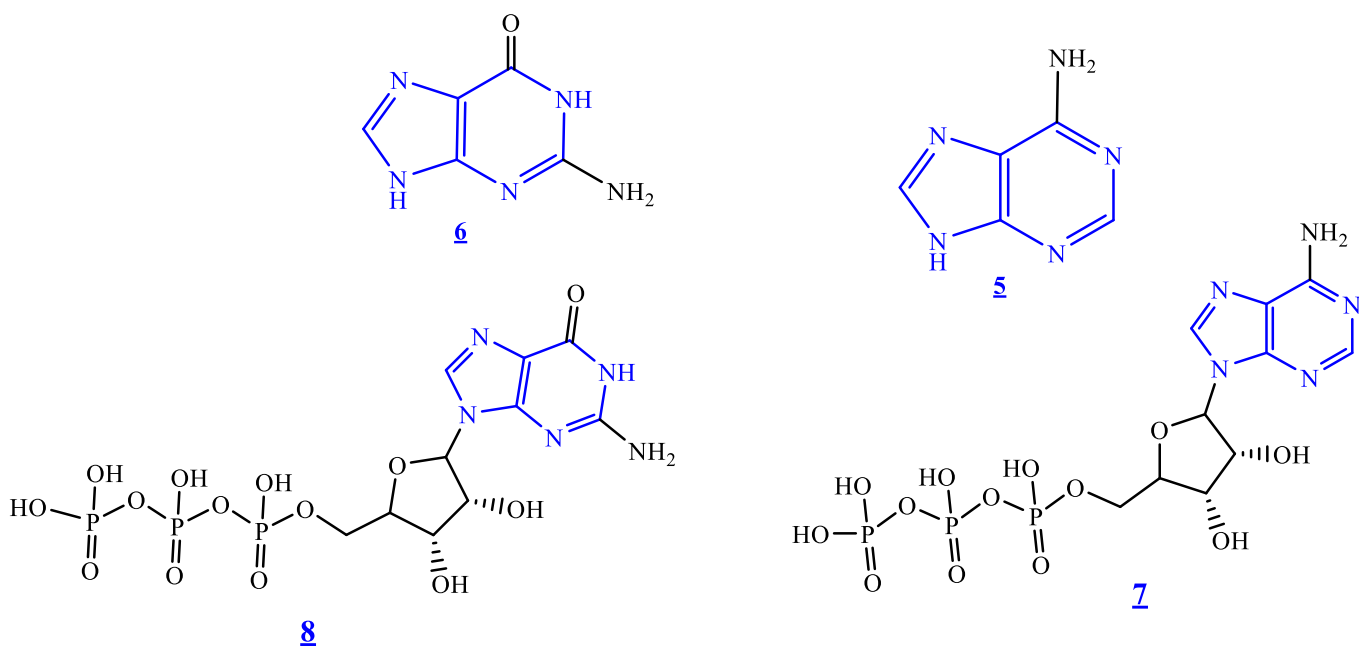
تعتبر مشتقات *Pyrimidine* من أهم الحلقات الأزوتية غير المتجانسة التي تدخل في تركيب العديد من المركبات الطبيعية مثل الأحماض النووية (*ARN, ADN*) والقواعد الأزوتية مثل السيتوزين (*Cytosine*) **3** التي تدخل في تركيب بنية الأحماض النووية، كما أنها تشارك في تركيب بنية بعض الفيتامينات مثل فيتامين B₁ (الشكل 2).

تتميز مشتقات *Pyrimidine* بتطبيقاتها العلاجية المتنوعة التي تشمل مضادات الفيروسات، مضادات السرطان، مضادات الميكروبات، ومضادات الفطريات [3].



الشكل 2. الصيغ الكيميائية لـ *Cytosine* والفيتامين B₁

أما مركبات *Purine*، فهي تتمثل في الوحدات الهيكلية الأساسية للأدينين (5) والجوانين (6) (*Guanine*)، وهي قواعد ضرورية في العمليات الحيوية داخل الخلية، كما أنها تدخل في تركيب جزيئات الطاقة مثل ATP (7)، GTP (8) (الشكل 3). أثبتت مشتقات *Purine* قدرتها على تثبيط تكرار الحمض النووي *DNA replication*، مما يجعلها فعالة ضد الأورام و خاصة في مرحلة الانقسام الخلوي [4].



الشكل 3. الصيغ الكيميائية لـ *GTP, ATP, Guanine, Adénine*

وفي سياق البحث عن مركبات ذات فعالية مزدوجة أو متعددة الأهداف، ظهرت أهمية الحلقات المندمجة، وعلى رأسها *Imidazo[1,2-a]purines* و *Imidazo[1,2-a]pyrimidines*، وهي نواتج دمج حلقات فعالة بيولوجيا ضمن بنية واحدة. فقد أثبتت الدراسات أن هذه الهياكل المعقدة لها فعالية كبيرة ضد خلايا السرطان مثل خلايا اللوكيميا *L1210* والخلايا الفموية السرطانية *KB* [5]. ومن جهة أخرى، تلعب مركبات *Thiadiazole* دورا مهما كمثبطات قوية للإنزيمات، مثل α -*Glucosidase*، كما أنها تستخدم كمضادات للسُّل، مضادات الفيروسات خاصة فيروس التهاب الكبد (*HBV*) و فيروس نقص المناعة البشري (*HIV-1*)، مضادات الالتهابات، مضادات السرطان. ويلاحظ أن مشتقات *1,3,4-thiadiazole* أظهرت أنشطة بيولوجية مميزة، بفضل وجود ذرتي نيتروجين وذرة كبريت ضمن حلقة خماسية مانحة للإلكترونات [6].

في هذه الدراسة، قمنا بتحضير ودراسة النشاط البيولوجي للمشتقات الحلقية القائمة على *Thiadiazole*، *Purine*، *Pyrimidine* بهدف مزدوج: تطوير مركبات حلقية غير متجانسة جديدة ذات أهمية بيولوجية، بالإضافة إلى تقييم خصائصها البيولوجية كعوامل مضادة للأوكسدة ومضادة للبكتيريا ومضادة للسمية.

تنقسم هذه الدراسة إلى ثلاثة فصول رئيسية:

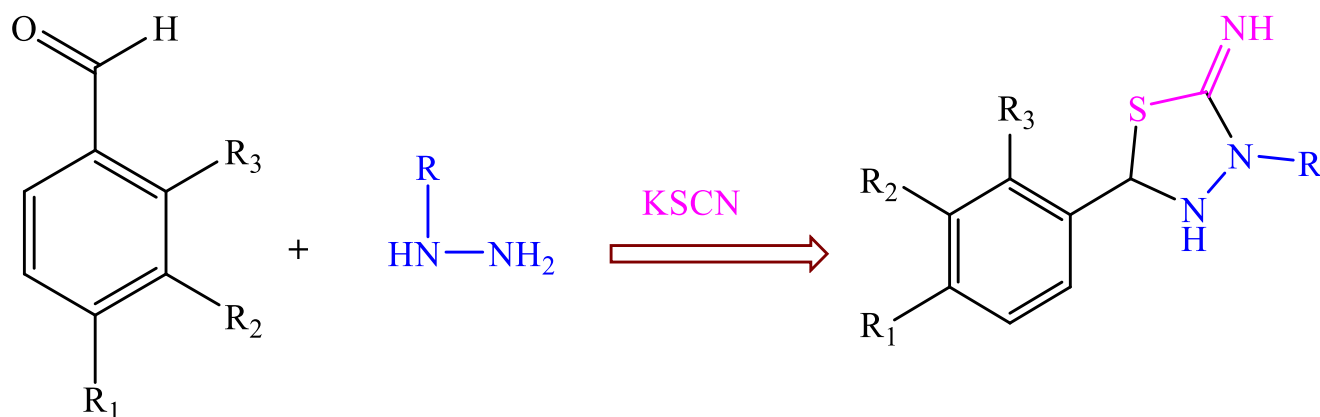
الفصل الأول يتضمن دراسة نظرية للفعالية البيولوجية لمركبات *Imidazo-pyrimidine*، *Thiadiazole*، *Purine*، *Pyrimidine* و *Imidazo-purine*، بالإضافة إلى طرق التحضير المعتمدة لكل منها.

في الفصل الثاني قمنا بتحضير مشتقات جديدة من هذه المركبات، مع وصف تفصيلي للمناهج المتبعة في تحضير، وظروف التفاعل، وتحليل البنى ودراسة الخصائص الفيزيائية والكيميائية وكذلك دراسة الفعالية البيولوجية المضادة للأوكسدة، المضادة للبكتيريا والمضادة للسمية للمركبات المحضرة.

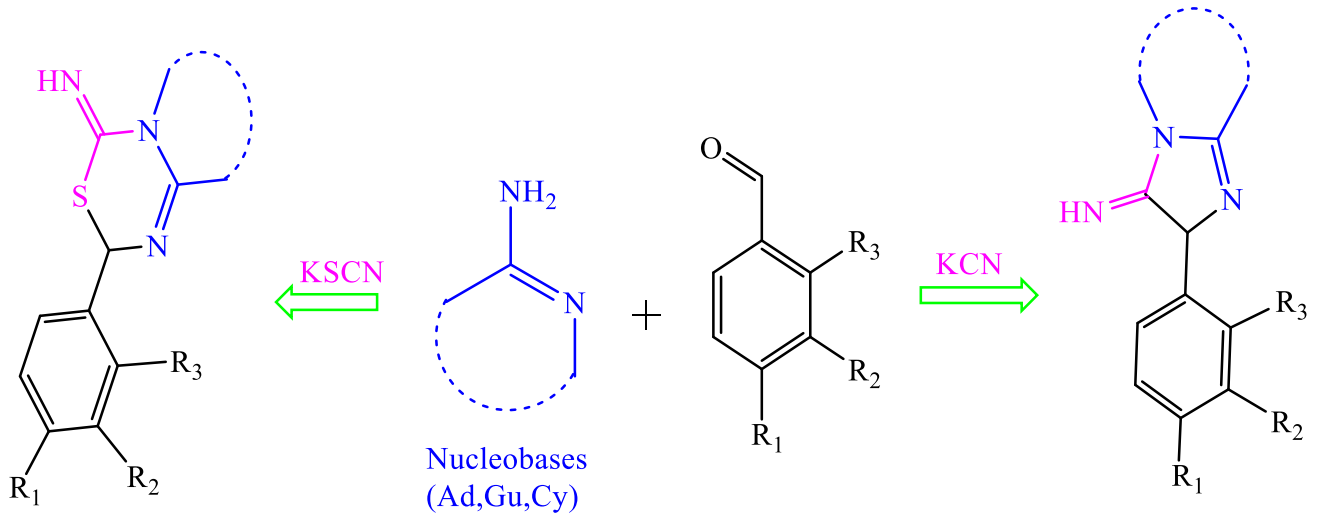
بينما في الفصل الثالث سيتم فيه عرض البروتوكول التجريبي والخصائص الفيزيائية والكيميائية لجميع المركبات المحضرة.

أما الاستراتيجيات المتبعة لتحضير الحلقات غير المتجانسة الجديدة والمشتقة من القواعد الأزوتية فهي موضحة في المخططات التالية:

المخطط I. الاستراتيجية الأولى



المخطط II. الاستراتيجية الثانية



References

المراجع

- [1]. 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), 39-54. Doi: <https://doi.org/10.21608/ajps.2020.118375>
- [2]. Shukla, P. K., Verma, A., & Mishra, P. "Significance of nitrogen heterocyclic nuclei in the search of pharmacological active compounds". *New perspective in agricultural and human health.*, **2017**, 100.
- [3]. Kumar, S., Deep, A., & Narasimhan, B. "A review on synthesis, anticancer and antiviral potentials of pyrimidine derivatives". *Current Bioactive Compounds.*, **2019**, 15(3), 289-303. Doi: <https://doi.org/10.2174/1573407214666180124160405>
- [4]. Natarajan, R., Anthoni Samy, H. N., Sivaperuman, A., & Subramani, A. "Structure-activity relationships of pyrimidine derivatives and their biological activity-A review". *Medicinal Chemistry.*, **2023**, 19(1), 10-30 .Doi: <https://doi.org/10.2174/1573406418666220509100356>
- [5]. Das, S. K., Behera, B., & Purohit, C. S. "Scaffolds of Purine Privilege for Biological Cytotoxic Targets: A Review". *Pharmaceutical Chemistry Journal.*, **2023**, 57(6), 777-792 .Doi: <https://doi.org/10.1007/s11094-023-02952-8>
- [6]. De Vitto, H., Arachchige, D. B., Richardson, B. C., & French, J. B. "The intersection of purine and mitochondrial metabolism in cancer". *Cells.*, **2021**, 10(10), 2603. Doi: <https://doi.org/10.3390/cells10102603>

الفصل الأول

الفعالية البيولوجية وطرق تحضير لمشتقات البيريميدين، البيورين، الثياديازول، الإيميدازو-بيريميدين والإيميدازو-بيورين

Biological activities and synthetic methods of pyrimidines, purines, thiadiazoles, imidazo-pyrimidines and imidazo-purines

المقدمة

تعتبر المركبات الحلقية غير المتجانسة المحتوية على النيتروجين، مثل البيريميدين (*pyrimidine*)، والبيورين (*purine*)، و مشتقاتها مثل إيميدازو بيريميدين (*imidazo-pyrimidine*) و إيميدازو البيورين (*imidazo-purine*) من بين المركبات التي لها أهمية كبيرة في التطبيقات الدوائية والبيولوجية بسبب أنشطتها المتعددة مثل مضادة للسرطان ومضادة للفيروسات و مضادة للبكتيريا ومضادة للأوكسدة [1].

كما تعتبر مشتقات الثياديازول (*thiadiazole*) أحد أهم المركبات الحلقية غير المتجانسة التي تتميز بأنشطة بيولوجية متنوعة تشمل: مضادة للسرطان ومضادة للفيروسات ومضادة للالتهاب ومضادات للأوكسدة [2].

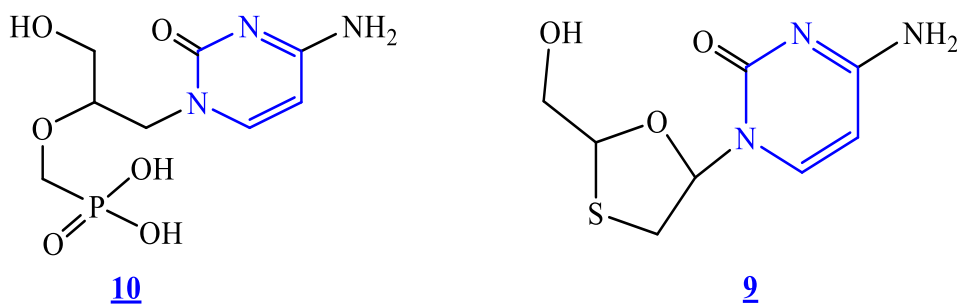
في هذا الفصل، نعرض ملخصاً لأهم الخصائص البيولوجية وطرق تحضير المركبات الحلقية غير المتجانسة مثل *purine*, *pyrimidine* و *thiadiazole*، بالإضافة إلى مشتقاتها *imidazo-pyrimidine*, *imidazo-purine*.

I. الفعالية البيولوجية (*Biological activity*)I.1. الفعالية البيولوجية للبيريميدين (*The biological activity of pyrimidine*)I.1.1. الفعالية المضادة لفيروس نقص المناعة البشري (*Anti-HIV*)

تعد مضادات فيروس نقص المناعة البشري (HIV-1) واحدة من أهم التحديات في العصر الحديث، وقد أثبتت مشتقات البيريميدين (*pyrimidine*) قدرتها على تثبيط إنزيم النسخ العكسي (*reverse transcriptase*) الذي يعتبر أساس تكاثر الفيروس.

أظهرت مشتقات *pyrimidine* 9 و 10 (الشكل 4) نشاطاً مثبطاً كبيراً في تثبيط إنزيم *reverse transcriptase*، مما يؤدي إلى تعطيل

عملية تحويل *RNA* إلى *DNA* وبالتالي وقف انتشار الفيروس داخل الخلية [3]

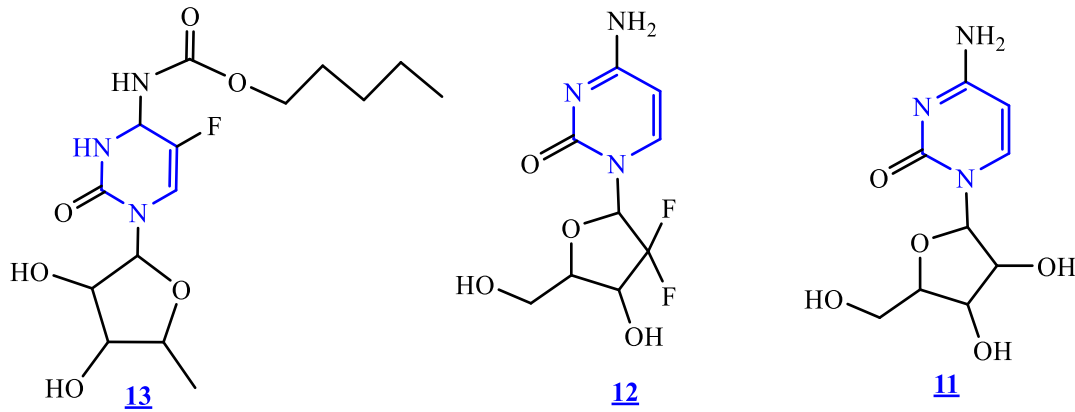


الشكل 4. مشتقات الـ *pyrimidine* فعالة ضد فيروس HIV-1

2.1.1. الفعالية المضادة للسرطان والأورام (*Anti-cancer and anti-tumors activities*)

تستخدم بعض مشتقات البيريميدين (*pyrimidine*) كمكونات أساسية في أدوية علاج السرطان، ومن أبرز هذه المركبات نذكر العقار المعروف

بـ **11** Cytarabine، كما يظهر أيضا فعالية كبيرة ضد الأورام جنبا إلى **12** Gemcitabine و **13** Capecitabine (الشكل 5) [4].



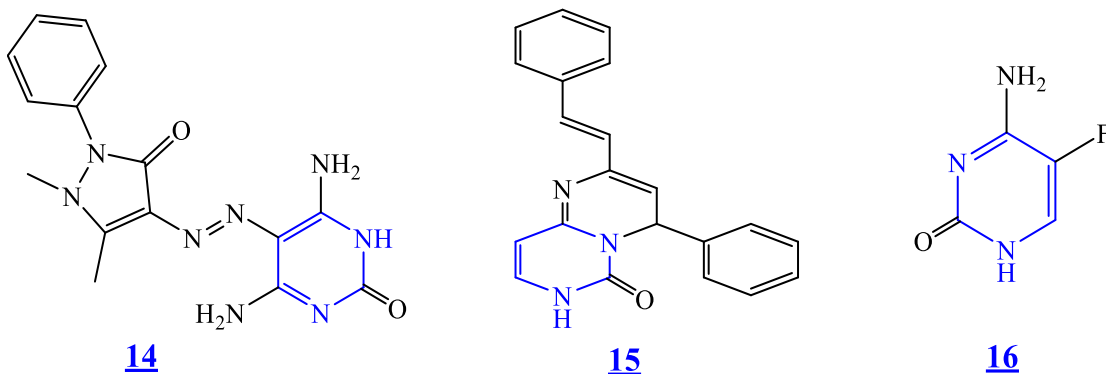
الشكل 5. مشتقات *pyrimidine* كمضادات للسرطان والأورام

3.1.1. الفعالية المضادة للبكتيريا والفطريات (*Anti-bacterial and anti-fungal activity*)

تظهر مركبات *pyrimidine* فعالية واسعة تتجاوز تأثيرها على الفيروسات والأورام، حيث أثبتت مشتقاتها **14** و **15** نشاطا قويا ضد البكتيريا

مقارنة بالأمبيسيلين. كما أظهرت مشتقات أخرى نشاطا مضادا للفطريات أبرزها عقار **16** Flucytosine (الشكل 6) المستخدم في علاج

الالتهابات الفطرية، خاصة لدى مرضى نقص المناعة [5].

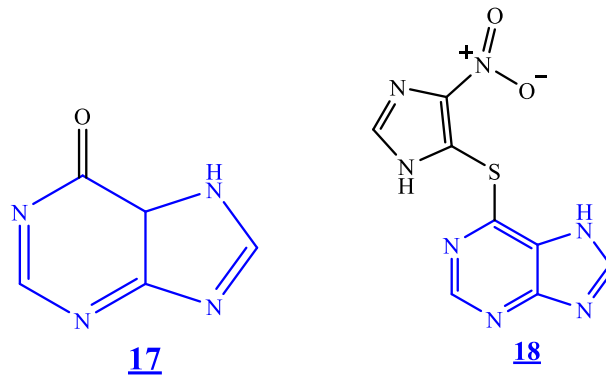


الشكل 6. مشتقات *pyrimidine* مضادة للبكتيريا و للفطريات

2.1. الفعالية البيولوجية للبيورين (*The biological activity of purine*)

1.2.1. الفعالية المضادة للسرطان (*Anti-cancer activity*)

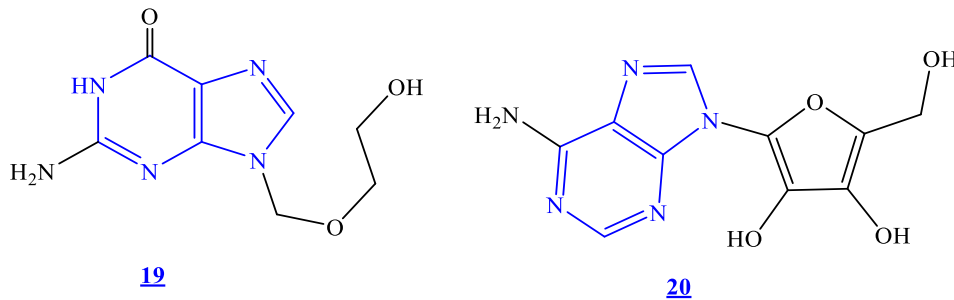
تعد مشتقات *purine* من أهم المركبات المستخدمة في علاج السرطان، وذلك نظرا لقدرةها على التداخل مع عمليات تضاعف الحمض النووي *DNA*، أو تثبيط إنزيمات مسؤولة عن الانقسام الخلوي. من أشهر هذه المركبات نذكر *Mercaptopurine* - **17** و **18** *Azathioprine* (الشكل 7) [6].



الشكل 7. مشتقات *purine* فعالة ضد الخلايا السرطانية

2.2.1. الفعالية المضادة للفيروسات (*Anti-viral activity*)

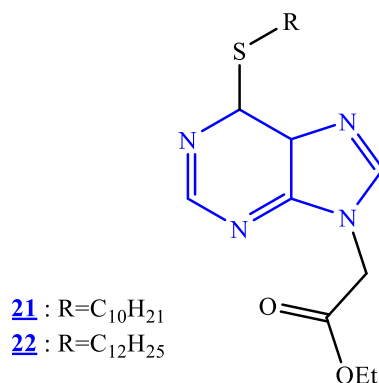
بعض مشتقات *purine* تلعب دورا حاسما في تثبيط الفيروسات التي تعتمد على إنزيمات نسخ الحمض النووي، مثل فيروس التهاب الكبد (HBV) وفيروس (HIV). من بين هذه المركبات نذكر *Acyclovir* **19** و *Vidarabine* **20** (الشكل 8)، يتم استعمالهما في علاج عدوى فيروس الهربس وفيروس الجدري المائي. تقوم هذه المركبات بتثبيط إنزيم *DNA Polymerase* الفيروسي، مما يمنع تكاثر الفيروس داخل الخلية المضيفة [7].



الشكل 8. مشتقات *purine* مضادة للفيروسات

3.2.1. الفعالية المضادة للسل (Anti-tubercular activity)

في عام 2015 كشف تقرير منظمة الصحة العالمية (OMS) أن مرض السل ناتج عن الإصابة ببكتيريا المتفطرة السلية، حيث يصنف كأكثر سبب للوفيات المرتبطة بالأمراض المعدية عالمياً، كما أفادت أبحاث علمية بأن مجموعة من المركبات المشتقة من البيورين **21** و **22** (الشكل 9) تظهر فعالية في مكافحة بكتيريا السل [8].

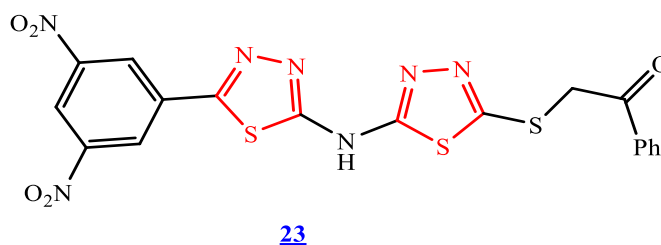


الشكل 9. مشتقات *purine* المضادة للسل

3.1. الفعالية البيولوجية للثياديازول (The biological activity of thiadiazole)

1.3.1. الفعالية المضادة للسرطان (Anti-cancer activity)

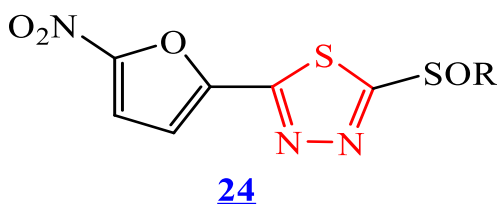
أثبتت مشتقات *1,3,4-thiadiazole* قدرتها العالية على تثبيط نمو الخلايا السرطانية، ففي دراسة أجريت سنة 2021، تم فيها تقييم نشاط المركب **23** (الشكل 10) ضد خلايا سرطانية، حيث أظهر نشاط قويا مقارنة بدواء *Doxorubicin* في بعض الحالات التجريبية، مما يبرز دوره كمثبط قوي لإنقسام الخلايا الورمية [9].



الشكل 10. مشتق *thiadiazole* ذو فعالية مضادة للسرطان

2.3.I. الفعالية المضادة لمرض السل (*Anti-tuberculosis activity*)

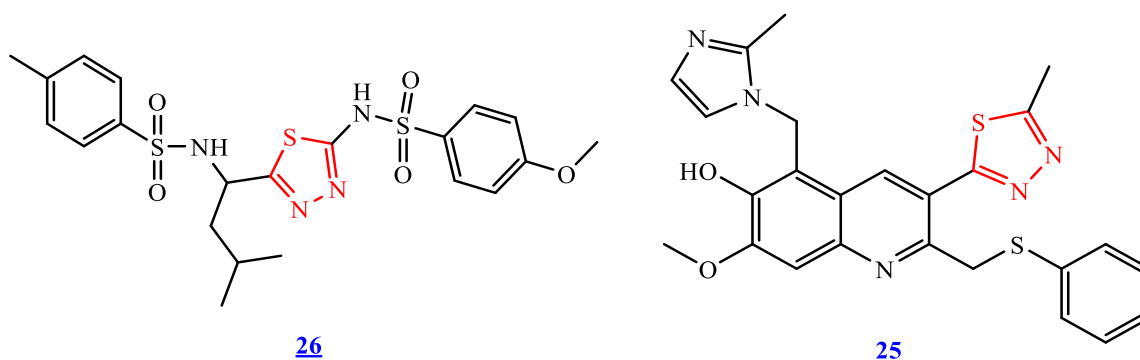
في السنوات الأخيرة جرت أبحاث مكثفة على مركبات *thiadiazole* والتي جذبت اهتمام الباحثين كعوامل مضادة لمرض السل، حيث تم تصنيع سلسلة جديدة من مشتقات ثياديازول **24** (الشكل 11) وتقييمها من حيث نشاطها المضاد للسل في مختبر ضد سلالة *H37Rv* [10].



الشكل 11. مشتق *thiadiazole* كمضاد للسل

3.3.I. الفعالية المضادة للفيروسات (*Anti-viral activity*)

يعد تطوير مضادات الفيروسات أمراً ضرورياً خاصة لعلاج فيروس نقص المناعة البشري (HIV) وفيروس التهاب الكبد (HBV) حيث أثبت المركب **25** فعالية ضد التهاب الكبد (HBV) بينما أظهر المركب **26** نشاطاً قوياً ضد فيروس (HIV) (الشكل 12) [11].

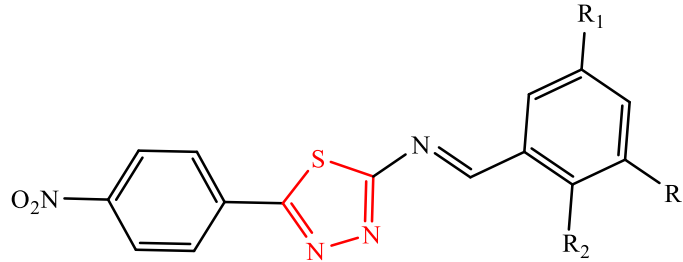


الشكل 12. مشتقات *thiadiazole* كمضادات للفيروسات

4.3.1. ميثبط لأنزيم α -glucosidase

تعد إنزيمات α -glucosidase أهدافا علاجية في داء السكري، وقد أثبتت مشتقات *thiadiazole* فعالية واعدة في هذا المجال. حيث بينت

دراسة أن المركب **27** كان أقوى ميثبط للإنزيم بفضل وجود مجموعتي *OH* و *Cl* في بنيته، يليه المركب **28** (الشكل 13) [12].



27: $R_1=Cl, R_2=OH$

28: $R_1=R_2=H$

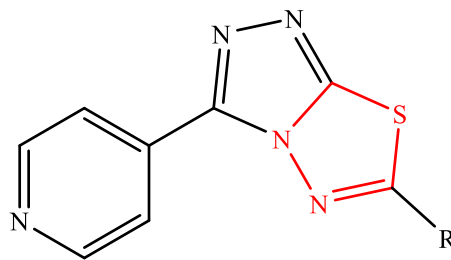
الشكل 13. مشتقات *thiadiazole* كمثبط لإنزيم α -glucosidase

5.3.1. الفعالية المضادة للالتهابات (*Anti-inflammatory activity*)

أظهرت تجارب بيولوجية حديثة فعالية عدة مشتقات من *Thiadiazole* في تثبيط الالتهاب. وقد كان للمركب **29** تأثير قوي على الحد من

الالتهاب مقارنة بالمركبين **30** و **31** (الشكل 14)، حيث أثبت الاختبار البيولوجي قدرة على **29** تثبيط الاستجابات الالتهابية بألية مشابهة

للأدوية غير الستيرويدية [13].



29: $R=4-(NO_2)C_6H_4$

30: $R=2-(Cl)C_6H_4$

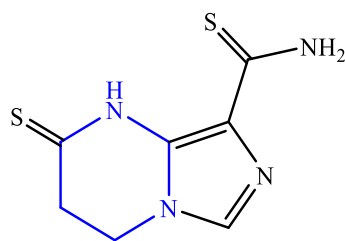
31: $R=2-(OCOCH_3)C_6H_4$

الشكل 14. مشتقات *thiadiazole* ذات فعالية مضادة للالتهابات

4.I الفعالية البيولوجية للإيميدازو-بيريميدين (*The biological activity of imidazo-pyrimidine*)

1.4.I الفعالية المضادة للأورام (*Anti-tumor activity*)

تم اختبار مشتقات *imidazo[1,5-a]pyrimidine* كعوامل مضادة للأورام، حيث أظهر المركب **32** (الشكل 15)، قدرة على تثبيط خلايا *leukemia* في الفئران *L1210* وكذلك الخلايا الفموية السرطانية *KB* [14].

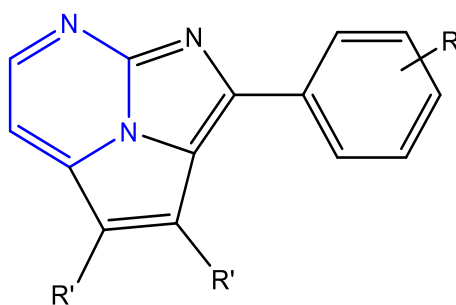


32

الشكل 15. مشتق *imidazo[1,2-a]pyrimidine* الفعال ضد الأورام

2.4.I الفعالية المضادة للالتهابات (*Anti-inflammatory activity*)

في تجارب بيولوجية حديثة تم تقييم عدد من مشتقات *Imidazo[1,2-a]pyrimidine* كنماذج مضادة للالتهاب، حيث أظهر المركبان **33** و**34** (الشكل 16)، فعالية عالية مقارنةً بمضاد الالتهاب المعروف *Diclofenac Sodium* بلغت نسب التثبيط 68.4% و 68.8% على التوالي [15].



33: R= 3-CN, R'= 4-F-C₆H₄

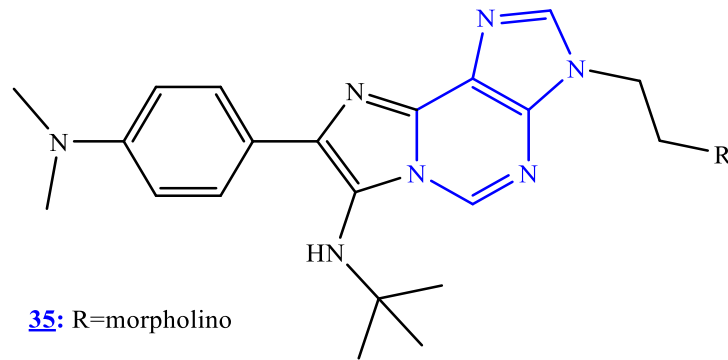
34: R= 4-OCH₃, R'= C₆H₄

الشكل 16. مشتقات *imidazo[1,2-a]pyrimidine* ذات فعالية مضادة للالتهابات

5.1. الفعالية البيولوجية للإيميدازو-بيورين (*The biological activity of imidazo-purine*)

1.5.1. الفعالية المضادة للسرطان (*Anti-cancer activity*)

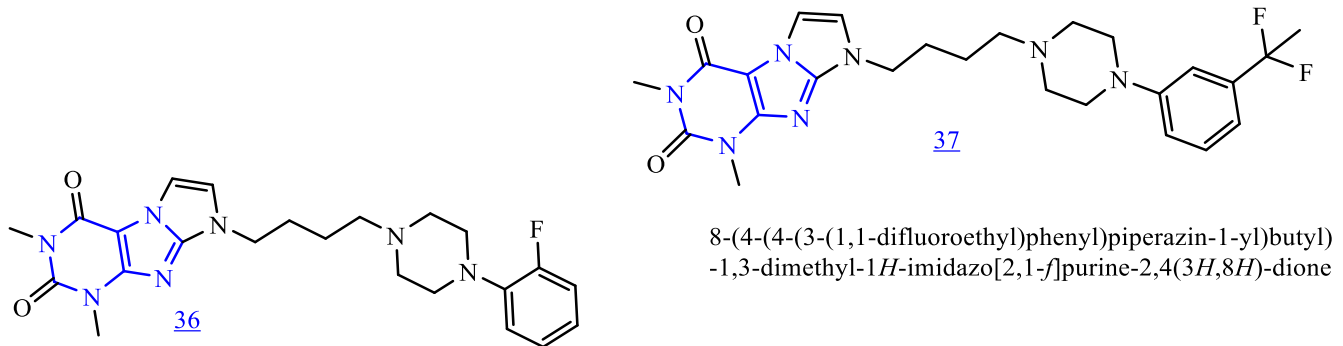
قام فريق س. بيلتسيا على تطوير مشتقات *imidazo-purine* كعوامل مضادة للسرطان تستهدف روابط *G-quadruplexes (G4)*، حيث أظهرت الاختبارات البيولوجية أن المركب **35** (الشكل 17)، يبدى استجابة أقوى في مواجهة السرطان [16].



الشكل 17. مشتق *Imidazo-purine* فعال ضد الخلايا السرطانية

2.5.1. الفعالية المضادة للاكتئاب والقلق (*Anti-depressant and anxiolytic activity*)

أظهرت مشتقات *imidazo-purine* فعالية بيولوجية مميزة كمركبات مستهدفة لمستقبلات السيروتونين *5-HT1A*، حيث أثبت مشتقان **36** و **37** (الشكل 18) قدرة على تقليل السلوك الاكتئابي والقلق، بالإضافة إلى تمييزها بثبات أيضي ونشاط انتقائي على مسارات خلوية متعددة، مما يجعلهما مرشحين واعدين لتطوير أدوية نفسية فعالة وآمنة [17].



8-(4-(4-(2-fluorophenyl)piperazin-1-yl)butyl)-1,3-dimethyl-1H-imidazo[2,1-f]purine-2,4(3H,8H)-dione

الشكل 18. مشتقين *imidazo-purine* مضادين للاكتئاب والقلق

II. طرق تحضير المركبات (Synthesis methods)

1.II. تحضير البيريميدين (Pyrimidine synthesis)

1.1.II. التصنيع الحيوي (Biosynthesis)

يتم تصنيع حلقة pyrimidine طبيعياً في الكائنات الحية عبر مسار biosynthetic مشترك يبدأ من اتحاد ATP مع البيكربونات لتشكيل carbamoyl phosphate، الذي يتفاعل بدوره مع حمض الأسبارتيك لإنتاج حمض الأوروتيك (Orotic acid)، وهو مركب بيريميديني أساسي.

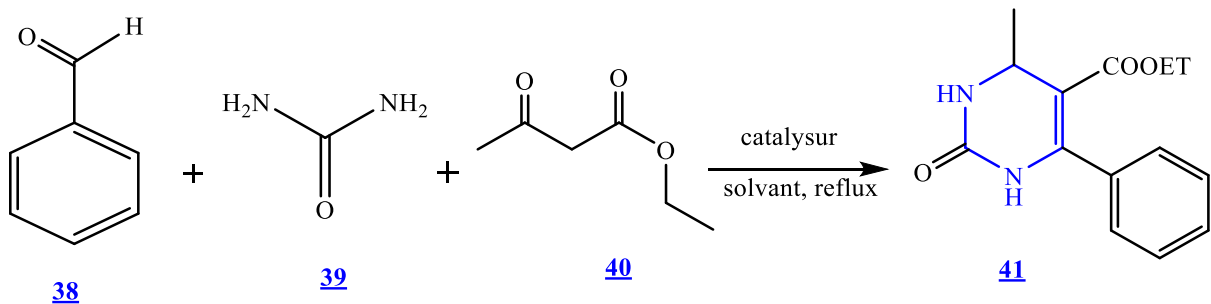
يتحول هذا الأخير لاحقاً إلى uridine-5'-monophosphate (UMP)، وهو نواة لتحضير باقي النيكلوتيدات البيريميدينية مثل cytosine و thymidine [18].

2.1.II. التصنيع الكيميائي (Chemical synthesis)

بالإضافة إلى الطرق الحيوية، يمكن تحضير مشتقات pyrimidine مخبرياً بعدة طرق كيميائية فعالة، منها ما يلي:

1.2.1.II. تفاعل بيجينيلي (Biginelli reaction)

يعتبر هذا التفاعل من أبسط وأقدم الطرق لتحضير مركبات ثنائي هيدروبيريميدين dihydropyrimidine **41**، ويتم الاعتماد فيها على تكتيف ثلاثي بين benzaldehyde **38**، urea **39**، و ethyl acetoacetate **40** بوجود حمض مركز كمحفز (المخطط 1) [19].

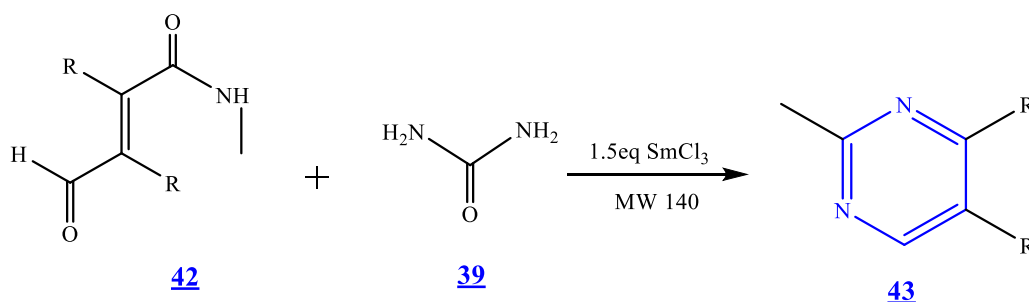


المخطط 1. تفاعل بيجينيلي لتحضير dihydropyrimidine

2.2.1.II. تخلق مركب β -فورميل إيناميد مع اليوريا (Compound β -formylamide cyclization with urea)

(urea)

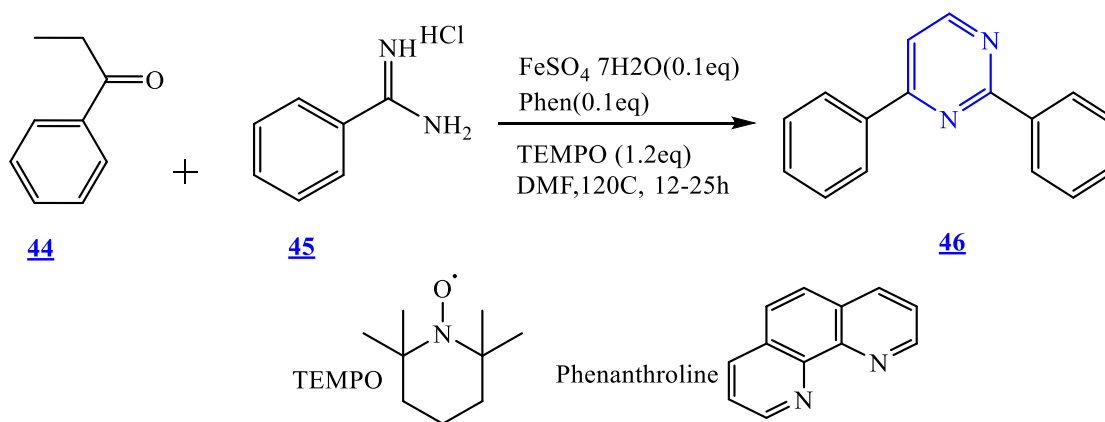
تمكن فريق *M.G. Barthakur* من تحضير مشتقات *pyrimidine* **43** عبر تفاعل *β -formyl enamine* **42** مع *urea* **39** باستخدام كلوريد الساماريوم الثلاثي ($SmCl_3$) كعامل مساعد، مع تطبيق تقنية الميكروويف لتحفيز التفاعل. هذه الطريقة تُعدّ صديقة للبيئة وسريعة، وتُعطى مردوداً جيداً للمركب النهائي (المخطط 2) [19].



المخطط 2. تحضير مشتقات *pyrimidine* من تفاعل *β -formyl enamine* مع اليوريا

3.2.1.II. تفاعل مركبات كربونيلية مع الأيميدينات (Reaction of carbonyl compounds with amidines)

يتم تحضير البيريميدينات المستبدلة *substituted pyrimidines* **46** من خلال تفاعل مركبات الكربونيل *carbonyl compounds* **44** مع أميدين *amidine* **45** في وجود محفز مثل *TEMPO* و كبريتات الحديد الثنائي قابل لإعادة تدوير. يتم التفاعل بعدة خطوات تشمل تشكيل معقد، إضافة *enamine*، والتكوين الحلقي (المخطط 3) [20].



المخطط 3. تحضير *pyrimidines* انطلاقاً من تفاعل مركبات كربونيلية مع الأيميدينات

2.2.II تحضير البيورين (purine synthesis)**1.2.2.II التصنيع الحيوي (Biosynthesis)**

يتم تصنيع *purine* طبيعياً في الكائنات الحية من خلال مسار *de novo*، انطلاقاً من مركبات بسيطة مثل *glycine*، *formate*،

glutamine، و *aspartate*، و *ribose-5-phosphate*.

يرتبط *ribose-5-phosphate* بمركب *PRPP* الذي يعد النواة الأساسية لبدء سلسلة من التفاعلات الأنزيمية المتعاقبة، تؤدي إلى تكوين

مركب (*IMP*)، وهو سلف لكل من *adenosine* و *guanine nucleotides*. هذا المسار يتطلب 10 خطوات إنزيمية متتالية ويعد أحد

أكثر المسارات تعقيداً من الناحية الحيوية والكيميائية [21].

2.2.II التصنيع الكيميائي (Chemical synthesis)

نظراً لأهمية *purine* في المجالات البيولوجية والطبية، تم تطوير العديد من الطرق الكيميائية لتحضيره ومشتقاته. فيما يلي أشهر الطرق المعتمدة:

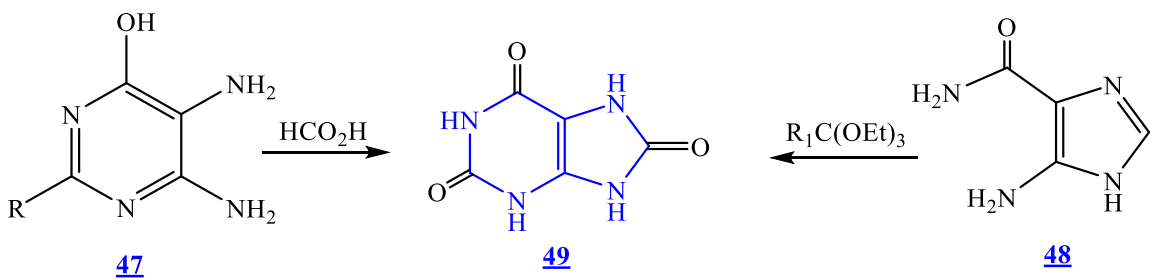
1.2.2.II انطلاقاً من البيريميديينات والإيميدازول المستبدلة (Substituted pyrimidines and imidazoles)

تمكن الباحثون من تحضير *purine* **49** من المشتق ثنائي أمينو-بيريميدين (*diaminopyrimidine*) **47** باستخدام حمض

الفورميك (HCO_2H) كمذيب. من خلال هذه الطريقة، يمكن الحصول على العديد من *purine* الطبيعية مثل *adenine*، *guanine*،

xanthine ومشتقاتها كما هو موضح في (المخطط 4). علاوة على ذلك يمكن تحضير *purine* أيضاً من مشتقات إيميدازول (*imidazole*)

48 عبر إضافة حمض الإيثيل أورثوفومات [22].



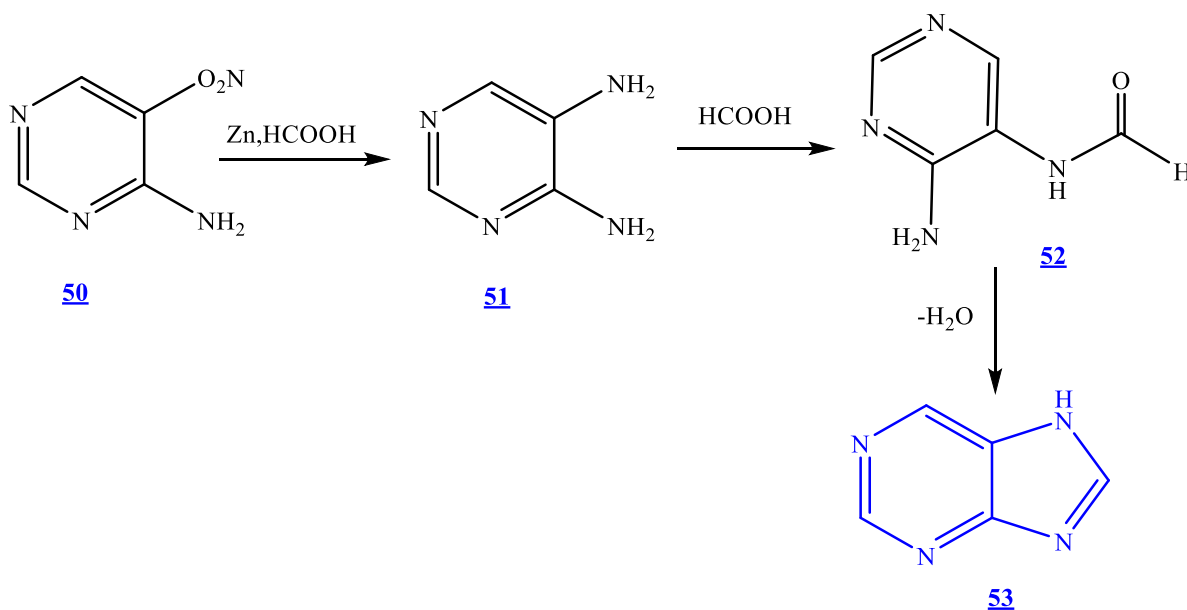
R: H, Alkyle

المخطط 4. تحضير *purine* انطلاقاً من *Substitued pyrimidines and imidazoles*

2.2.2.II. انطلاقا من مركبات 4,5-diaminopyrimidines or pyrimidines

تم تحضير *purine* انطلاقا من 4-amino-5-nitropyrimidine **50** من خلال تفاعل تشكيل حلقي يتم تحت ظروف اختزال باستخدام حمض الفورميك والزنك. يؤدي هذا التفاعل إلى تكوين مشتق الفورماميد **52**، والذي يخضع لاحقا لعملية نزع جزيء ماء، مما ينتج عنه تكوين

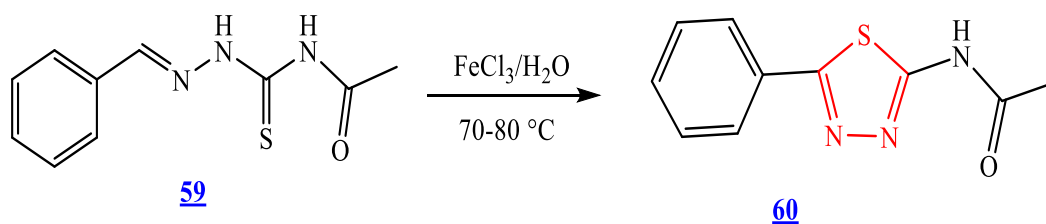
نواة *purine* **53** (المخطط 5) [23].



المخطط 5. تحضير *purine* انطلاقا من 4-amino-5-nitropyrimidine

2.3.II. عن طريق التأكسد الحلقي (via oxidative cyclization)

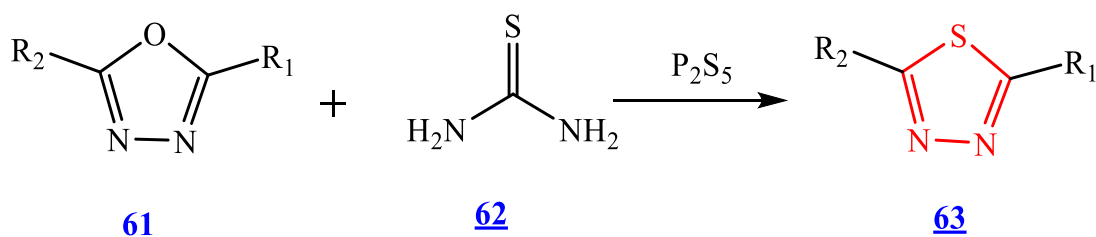
يمكن الحصول على حلقة 1,3,4-thiadiazol من مركبات *thiosemicarbazone* **59** أو *thioacyl hydrazide* من خلال تدوير تأكسدي باستخدام عوامل مؤكسدة مثل *Ferric chloride* ($FeCl_3$) أو حمض الفوسفوريك (H_3PO_4). تساعد هذه العوامل في إزالة الماء أو إحداث أكسدة جزئية تؤدي إلى تشكيل الحلقة الخماسية المحتوية على الكبريت والنتروجين (المخطط 8) [25].



المخطط 8. تحضير 1,3,4-thiadiazole انطلاقاً من *thiosemicarbazone*

3.3.II. تحويل الأوكساديازول إلى ثياديازول (Oxadiazole-to-thiadiazole conversion)

يعتمد هذا المسار التحضيري على مبدأ *bioisosteric replacement*، حيث يتم تحويل حلقة 1,3,4-oxadiazole **61** إلى 1,3,4-thiadiazole **63** عبر استبدال ذرة الأكسجين بذرة الكبريت في الحلقة غير المتجانسة باستخدام P_2S_5 و *thiourea* **62** كعوامل، هو ما يسمى التكافؤ الحيوي (المخطط 9) [26].



المخطط 9. تحويل 1,3,4-oxadiazole إلى 1,3,4-thiadiazole

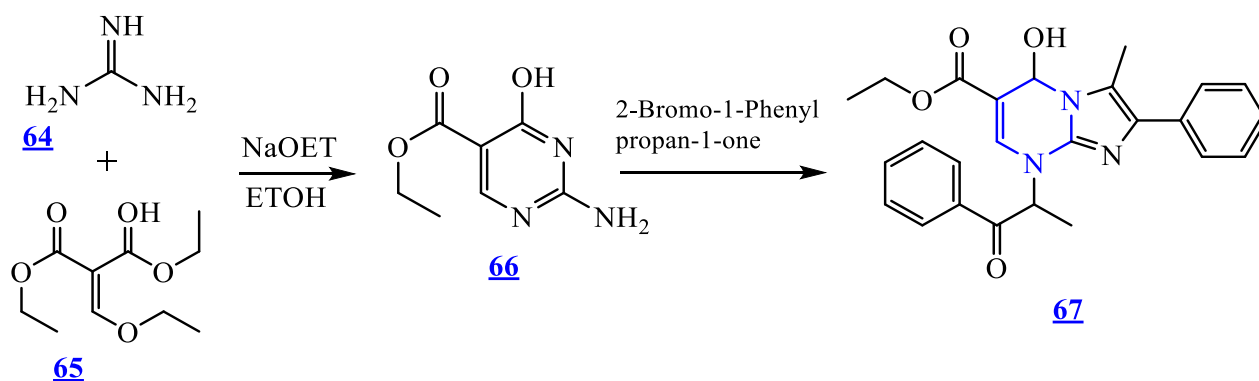
4.II. تحضير إيميدازو-بيريميدين (*Imidazo[1,2-a]pyrimidine synthesis*)

1.4.II. انطلاقا من الجوانيديين (*From guanidine*)

طور الباحث *K.M. Bonger* وفريقه طريقة ذات خطوتين لتحضير مشتقات *imidazo[1,2-a]pyrimidine* **67**، حيث يتم أولا

تحضير مركب وسيط **66** انطلاقا من تفاعل *guanidine* **64** مع *malonate* **65**، ثم يتفاعل هذا الوسيط مع *2-bromo-1-*

phenylpropan-1-one للحصول على المركب النهائي (المخطط 10) **[27]**.



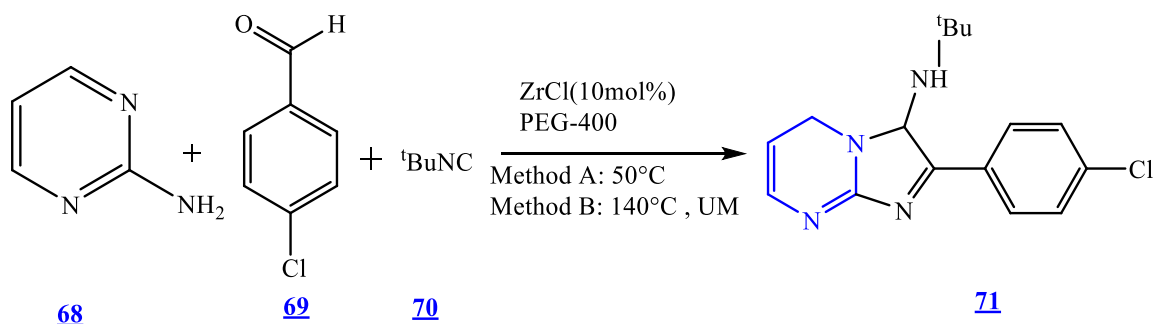
المخطط 10. تحضير *imidazo-pyrimidine* انطلاقا من *guanidine*

2.4.II. انطلاقا من البيريميدين (*From pyrimidine*)

قام *Guchhait* وزملاؤه بتحضير مشتقات *imidazo[1,2-a]pyrimidine* **71** باستخدام تفاعل متعدد المكونات، يجمع بين

2-amino-pyrimidine **68**، *para-chlorobenzaldehyde* **69**، *tert-butyl isocyanate* **70** بوجود *zirconium chloride*

كمحفز داخل وسط *PEG-400*. وقد يتم تنفيذ التفاعل تحت التسخين التقليدي أو إشعاع الميكروويف (المخطط 11) **[28]**



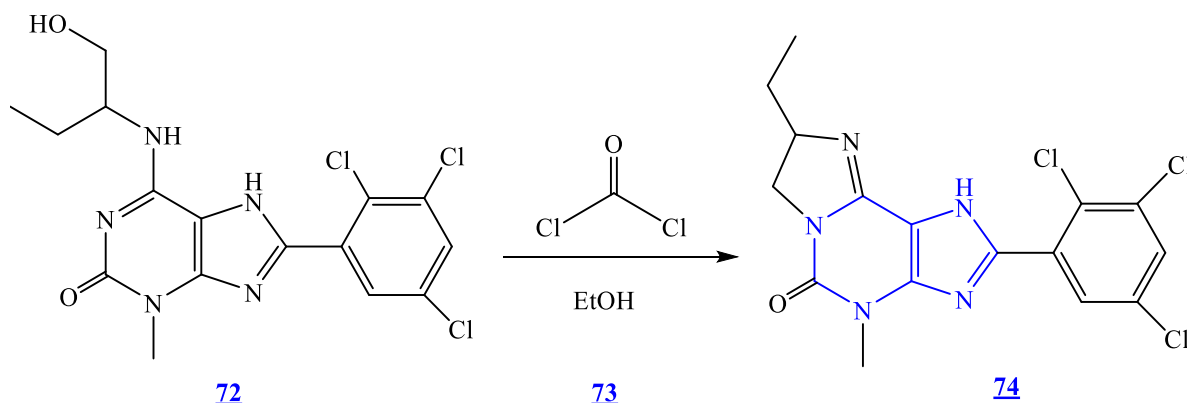
المخطط 11. تحضير *imidazo-pyrimidine* انطلاقا من *2-amino-pyrimidine*

5.II. تحضير إيميدازو-بيورين (*Imidazo-purine synthesis*)

1.5.II. انطلاقا من مشتقات البيورين (*from purine derivatives*)

مؤخرا تم تحضير مشتق جديد من *imidazo-purine* **74**، وذلك من خلال تفاعل المركب **72** مع كلوريد الثيونيل **73** في وسط قاعدي.

هذا التفاعل يؤدي إلى تكوين الحلقة *imidazol* مندججة مع حلقة *purine* (المخطط 12) [29].



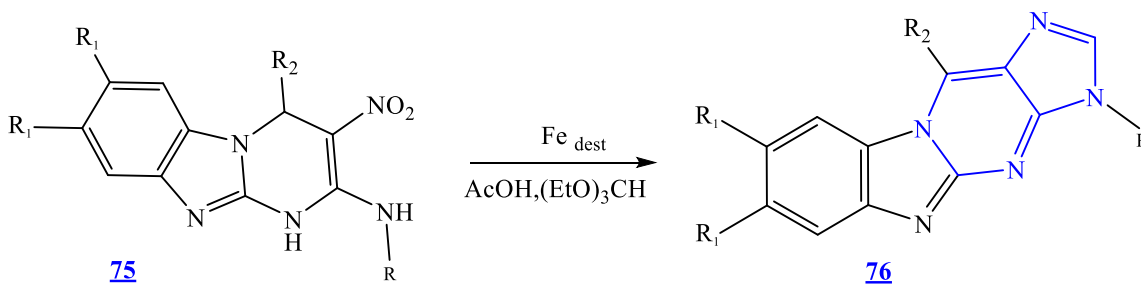
المخطط 12. تحضير *imidazo-purine* انطلاقا من مشتقات *purine*

2.5.II. انطلاقا من البنزيميدازو-بيريميدين (*From benzimidazo-pyrimidine*)

تم تطوير طريقة فعالة لتحضير مركبات *imidazo-purine* رباعية الحلقات **76** انطلاقا من مركبات *benzimidazo-pyrimidines* **75**

باستخدام غبار الحديد أو الزنك في وسط حمضي، مع تحقيق عوائد عالية (75%–85%). تضمنت العملية اختزال مجموعة النيترو وإعادة

ترتيب حلقات البيريميدين والإيميدازول (المخطط 13) [30].



المخطط 13. تحضير *benzimidazo-purine* انطلاقا من *benzimidazo-pyrimidines*

الخلاصة

في هذا الفصل تم عرض الفعالية البيولوجية وطرق تحضير مركبات البيريميدين، البيورين، الثياديازول، إيميدازو-بيريميدين، وإيميدازو-بيورين، والتي تعد من أبرز الحلقات غير المتجانسة التي تدخل في تركيب عدد كبير من الأدوية، نظرا لما تتمتع به من خصائص بيولوجية ونشاطات دوائية متميزة مثل دورها في مكافحة الفيروسات والسرطان والسل والبكتيريا والفطريات، بالإضافة إلى علاج الأمراض المزمنة مثل السكري والالتهابات.

References

المراجع

- [1]. Boukhallout, F.E., et al., " Synthesis and biological activity of new imidazo [1, 2-c] pyrimidin-5 (6H)-one, imidazo [2, 1-b] purin-4 (5H)-one and imidazo [2, 1-i] purine as antioxidant and antibacterial agents". *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry.*, **2024**, 34(03), p. 421-430. Doi: <https://doi.org/10.59467/IJHC.2024.34.42>
- [2]. Datar, P. and T." Deokule, Design and synthesis of thiaziazole derivatives as antidiabetic agents ". *Med. Chem.*, **2014**, 4(4), p. 390-399. Doi: <https://doi.org/10.4172/2161-0444.1000170>
- [3]. Mohasoa, L.C., "The synthesis of aryl benzamides as potential HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)" . **2023**.
- [4]. Natarajan, R., et al.," Structure-activity relationships of pyrimidine derivatives and their biological activity-A review".*Med.Chem.*, **2023**, 19(1): p. 10-30. Doi: <https://doi.org/10.2174/1573406418666220509100356>
- [5]. Basha, J. and N.M." Goudgaon, A comprehensive review on pyrimidine analogs-versatile scaffold with medicinal and biological potential ". *Journal of Molecular Structure.*, **2021**, 1246: p. 131168. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131168>
- [6]. Das, S.K., B. Behera, and C.S. Purohit," Scaffolds of Purine Privilege for Biological Cytotoxic Targets: A Review ". *Pharmaceutical Chemistry Journal.*, **2023**, 57(6): p. 777-792. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11094-023-02952-8>
- [7]. Benkirane, S., et al., "Synthetic routes and pharmacological activities of purine derivatives: A review. " *Curr. Org. Chem.*, **2023**, 27(19), p. 1683-1696. Doi: <https://doi.org/10.2174/0113852728260602231018040338>
- [8]. Bakkestuen A.K, Gundersen L.L., Langli G., Liu F., Nolsøe J.M." 9-Benzylpurines with inhibitory activity against Mycobacterium tuberculosis". *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, 10(11), pp. 1207-1210. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(00\)00188-8](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(00)00188-8)
- [9]. Khalifa, M.E.," Design, synthesis and molecular docking study of new purine derivatives as Aurora kinase inhibitors". *J. Mol. Stru.*, **2021,1229**: p. 129843. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129843>
- [10]. Konduri, S., et al., "Design and synthesis of purine connected piperazine derivatives as novel inhibitors of Mycobacterium tuberculosis ". *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.*, **2020**, **30**(22): p. 127512. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127512>
- [11]. Zhang, J., et al.," Purine nucleoside derivatives containing a sulfa ethylamine moiety: Design, synthesis, antiviral activity, and mechanism ". *Journal of Agricultural and Food Chemistry.*, **2021**, 69(20): p. 5575-5582. Doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c06612>

- [12]. Canakdag, M., Feizi-Dehneyebi, M., Kundu, S., Sahin, D., İlhan, İ. Ö., Alhag, S. K., Akkoc, S., et al., " Comprehensive evaluation of purine analogues: Cytotoxic and antioxidant activities, enzyme inhibition, DFT insights, and molecular docking analysis ". *Journal of Molecular Structure.*, **2025**, **1323**: p. 140798. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.140798>
- [13]. El-Saghier, A.M., Enaili, S. S., Abdou, A., Hamed, A. M., et al., " Synthesis, docking and biological evaluation of purine-5-N-isosteres anti-inflammatory agents". *RSC advances.*, **2024**, **14**(25): p. 17785-17800. Doi: <https://doi.org/10.1039/D4RA02970D>
- [14]. Altaher, A.M., Adris, M. A., Aliwaini, S. H., Awadallah, A. M., et al., "The anticancer effects of novel imidazo [1, 2-a] pyridine compounds against HCC1937 breast cancer cells. Asian Pacific ". *Journal of Cancer Prevention: APJCP*, **2022**, **23**(9): p. 2943. Doi: <https://doi.org/10.31557/APJCP.2022.23.9.2943>
- [15]. Rashid, H., Martines, M. A. U., Duarte, A. P., Jorge, J., Rasool, S., Muhammad, R., et al., " Research developments in the syntheses, anti-inflammatory activities and structure–activity relationships of pyrimidines". *RSC advances.*, **2021**, **11**(11): p. 6060-6098. Doi: <https://doi.org/10.1039/D0RA10657G>
- [16]. Pelliccia, S., Amato, J., Capasso, D., Di Gaetano, S., Massarotti, A., Piccolo, M., et al., "Bio-Inspired Dual Selective BCL-2/c-MYC G-Quadruplex Binders: Design, Synthesis and Anticancer Activity of Drug-like Imidazo [2,1-i]purine Derivatives". *Journal of Medicinal Chemistry.*, **2019**, **63**(5), pp. 2035-2050. Doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00262>
- [17]. Partyka, A., Zagórska, A., Kotańska, M., Walczak, M., Jastrzębska-Więsek, M., Knutelska, J., et al., "Wesołowska, A. Antidepressant-like activity and safety profile evaluation of 1 H-imidazo [2, 1-f] purine-2, 4 (3H, 8H)-dione derivatives as 5-HT1A receptor partial agonists". *Plos one.*, **2020**, **15**(8), 0237196. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237196>
- [18]. Gupta, R., Gupta, N., et al , "Nucleotide biosynthesis and regulation. Fundamentals of Bacterial Physiology and Metabolism." ,**2021**: p. 525-554. Doi: <https://doi.org/10.1007/978-981-16-0723-3>
- [19]. Prabhakar, P.S., Sahoo, J., Alnaser, I. A., Seikh, A. H., Karim, M. R., et al., " Aqueous solution of biogenic carboxylic acids as sustainable catalysts and green reaction media for the high-yielding synthesis of Biginelli adducts, Hantzsch esters, and substituted pyridines". *RSC advances.*, **2024**, **14**(52): p. 39050-39060. Doi: <https://doi.org/10.1039/D4RA07772E>
- [20]. Komkov, A.V., Sukhanova, A. A., Menchikov, L. G., Zavarzin, I. V., " o-Aminopyrimidine aldehydes and ketones: synthesis and use as precursors to fused pyrimidines". *Chemistry of Heterocyclic Compounds.*, **2022**, **58**(11): p. 547-566. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10593-022-03141-3>

- [21]. Dewulf, J.P., S. Marie, and M.-C." Nassogne, Disorders of purine biosynthesis metabolism. *Molecular genetics and metabolism*"., **2022**, 136(3): p. 190-198.
- [22]. Chikhale, R., Menghani, S., Babu, R., Bansode, R., Bhargavi, G., Karodia, N., Khedekar., et al., "Development of selective DprE1 inhibitors: Design, synthesis, crystal structure and antitubercular activity of benzothiazolylpyrimidine-5-carboxamides". *European Journal of Medicinal Chemistry*., **2015**, 96, 30-46. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.011>
- [23]. R. Milcent., "*Chimie organique hétérocyclique: Structures fondamentales, Chimie et biochimie des principaux composés naturels*", **2003**
- [24]. Kokovina, T.S., Gadomsky, S. Y., Terentiev, A. A., Sanina, N. A., et al., "A novel approach to the synthesis of 1, 3, 4-thiadiazole-2-amine derivatives". *Molecules*., **2021**, 26(17): p. 5159. Doi: <https://doi.org/10.3390/molecules26175159>
- [25]. Kadu, N.S. and V.H. Masand," Synthesis of 1, 3, 4-thiadiazole derivative using appropriate reaction conditions". *Int. J. Res. Appl. Sci. Engin. Technol.*, **2022**, 10, p. 312-321. Doi: <https://doi.org/10.22214/ijraset.2022.46161>
- [26]. Atmaram, U.A. and S.M. Roopan," Biological activity of oxadiazole and thiadiazole derivatives". *Applied microbiology and biotechnology*., **2022**, 106(9): p. 3489-3505. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00253-022-11969-0>
- [27]. GÜngÖr, T.," Microwave assisted, sequential two-step, one-pot synthesis of novel imidazo [1, 2-a] pyrimidine containing tri/tetrasubstituted imidazole derivatives". *Turkish Journal of Chemistry*., **2021**, 45(1): p. 219-230. Doi: <https://doi.org/10.3906/kim-2009-40>
- [28]. Karmakar, R. and C. Mukhopadhyay," Green synthetic approach: A well-organized eco-friendly tool for synthesis of bio-active fused heterocyclic compounds." *Current Green Chemistry*., **2023**, 10(1): p. 5-24. Doi: <https://doi.org/10.2174/2213346110666230120154516>
- [29]. Ghannoum, M. A. Human "Hyalohyphomycoses: A Review of Human Infections Due to *Acremonium* spp., *Paecilomyces* spp., *Penicillium* spp., and *Scopulariopsis* spp. *Antifungal Therapy*., **2016**, 337-352.
- [30]. Gazizov, D. A., Gorbunov, E. B.,Rusinov, V. L. "A PASE approach to the synthesis of benzimidazopurines as polycondensed purine derivatives". *Synthesis*., **2020**, 52(23), 3622-3631. Doi: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1707228>

الفصل الثاني

تحضير حلقات غير متجانسة آزوتية جديدة مشتقة من القواعد

آزوتية ودراسة فعاليتها البيولوجية

المقدمة

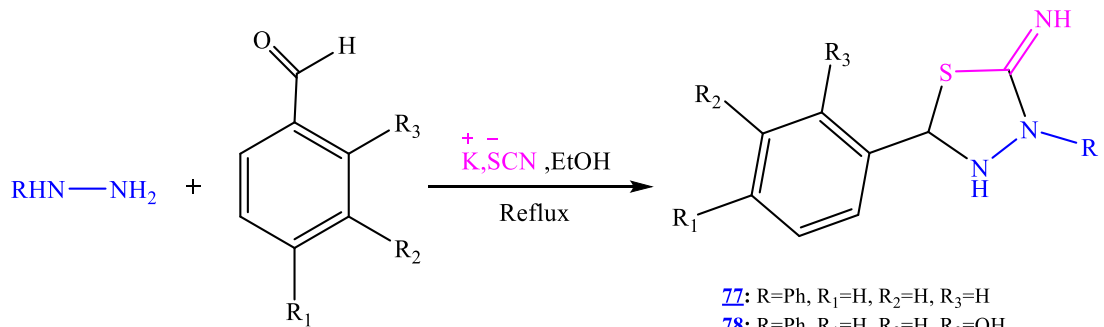
في هذا الفصل، سنقوم بتحضير مركبات حلقة غير متجانسة تحتوي على حلقات ثياديازول (*thiadiazole*) انطلاقاً من مشتقات الهيدرازين أو الفينيل الهيدرازين (*phenylhydrazine* أو *hydrazine*).

سنطرق أيضاً إلى تحضير مركبات حلقة غير متجانسة تحتوي على حلقات البيريميدين (*pyrimidine*) و البيورين (*purine*) مشتقة وذلك باستبدال مشتقات *hydrazine* بالقواعد الأزوتية مثل *cytosine, adénine, guanine*.

كما سنقوم بإجراء دراسة تطبيقية تشمل التقنيات المتنوعة، التراكيب التجريبية، والبيانات الهيكلية مثل مطيافية الأشعة تحت الحمراء *IR*، مطيافية الرنين المغناطيسي النووي $^1\text{H NMR}$ إلى جانب دراسة الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركبات المحضرة، مع دراسة فعاليتها المضادة للأكسدة والفعالية المضادة للسمية و الفعالية المضادة للبكتيريا مع مناقشة أهم النتائج.

I. تحضير المركبات (*Synthesis of the compounds*)1.1. تحضير مشتقات ثياديازول (*Synthesis of thiadiazole derivatives*)

تم خلط مكافئ واحد من مشتقات الهيدرازين (*phenylhydrazine* أو *hydrazine*) مع مكافئ واحد من الألددهيدات العطرية (*salicyaldéhyde*, *vaniline*, أو *benzaldéhyde*) ثم تترك لمدة 30 دقيقة مع الرج المغناطيسي في وجود الإيثانول تحت درجة حرارة الغرفة، ثم نضيف مكافئا واحدا من ثيوسيانات البوتاسيوم (*KSCN*) ثم يتم وضع المزيج في المكثف الارتدادي مع التسخين لمدة 8 إلى 9 ساعات مع مراقبة التفاعل بواسطة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة باستعمال ثنائي كلوروميثان (CH_2Cl_2) كمذيب (مخطط 14).



- 77: R=Ph, R₁=H, R₂=H, R₃=H
 78: R=Ph, R₁=H, R₂=H, R₃=OH
 79: R=Ph, R₁=OH, R₂=OMe, R₃=H
 80: R=H, R₁=H, R₂=H, R₃=H
 81: R=H, R₁=H, R₂=H, R₃=OH
 82: R=H, R₁=OH, R₂=OMe, R₃=H

المخطط 14. تحضير مشتقات *thiadiazole*

بعد نهاية التفاعل نترك المزيج يبرد، ثم نضيف له محلول $NaOH$ ذا تركيز $1N$ ثم نقوم باستخلاص المركب العضوي باستعمال الكلوروفورم كمديب.

أما الطور المائي فنضيف له حمض الفسفوريك H_3PO_4 حتى $pH=2$ فيترسب المركب الناتج مباشرة أو يوضع في الثلاجة لمدة معينة فيترسب على شكل بلورات. هذه الأخيرة ترشح وتغسل بالماء المقطر عدة مرات ثم تجفف في فرن التجفيف. النتائج المتحصل عليها والخصائص الفيزيائية والكيميائية موضحة في الجدول 1 والجدول 2.

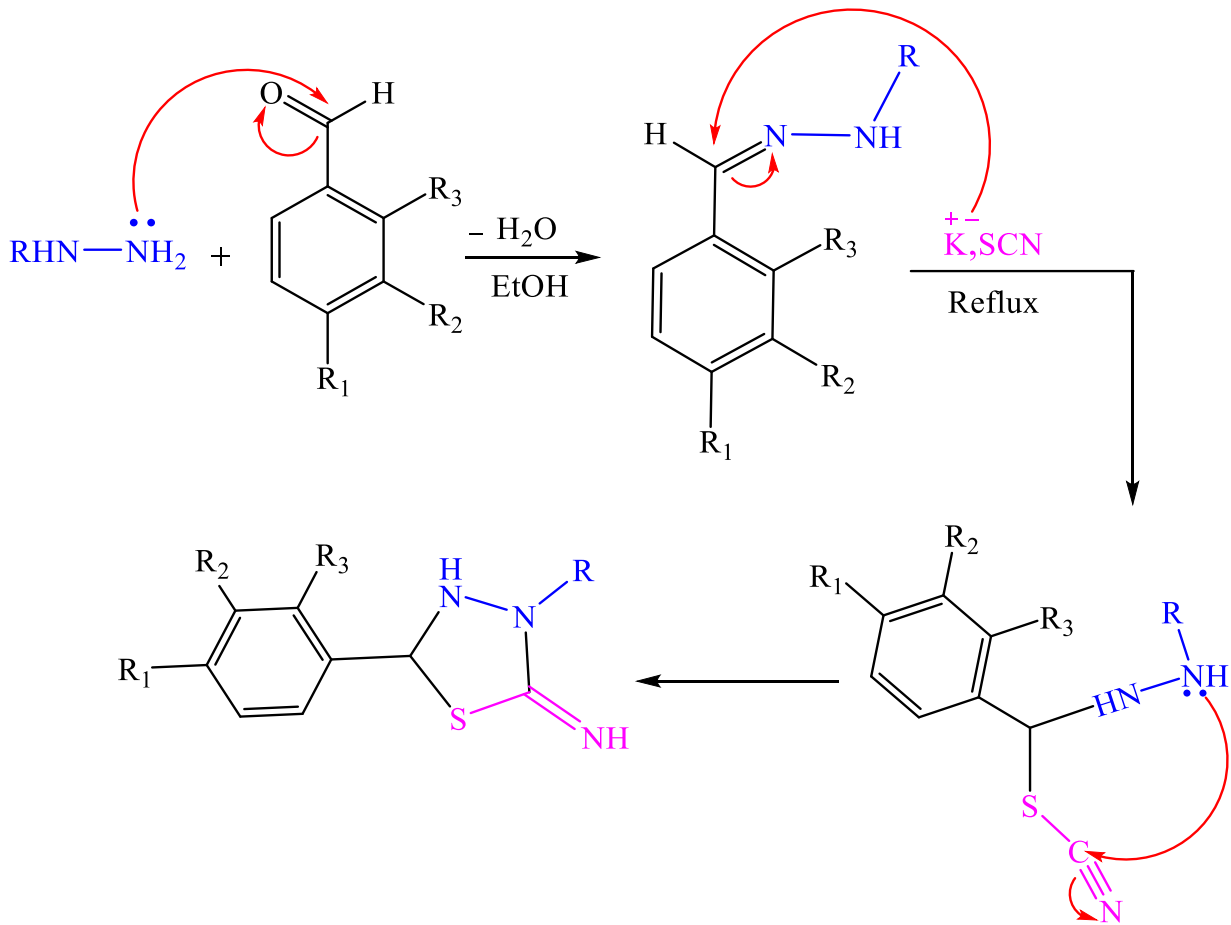
الجدول 1. المرود والخصائص الفيزيائية والكيميائية لمشتقات *thiadiazole*

Comp	Hydrazine derivatives	Aldéhyde	Time (h)	Yield (%)	m.p. (°C)
77	Phenylhydrazine	Benzaldéhyde	8	62	140-138
78		Salicylaldéhyde	9	51	145-143
79		Vaniline	9	25	148-146
80	Hydrazine	Benzaldéhyde	9	91	100-97
81		Salicylaldéhyde	8	48	222-220
82		Vaniline	8	46	220-218

الجدول 2. الخصائص الطيفية لمشتقات *thiadiazole*

Comp	N-H	C=N	N-H _{imine}	C-S
77	3309	1740	1564	685
78	3317	1742	1565	686
79	3321	1742	1496	692
80	3332	1737	1618	685
81		1738	1572	678
82	3477	1743	1599	753

يوضح طيف الأشعة تحت الحمراء الجدول 2 للمركبين [77-82](#) وجود عدة عصابات مميزة من بينها حزمة إمتصاص عائدة لمجموعة الأمين (N-H) و التي تظهر في منطقة $3309cm^{-1} - 3477cm^{-1}$ ، كما يظهر أيضا وجود حزمة إمتصاص عند $1743cm^{-1}-1737cm^{-1}$ تدل على وجود (C=N)، كما يظهر حزمة إمتصاص تعود لمجموعة الإيمين (N-H_{imine}) عند $1618cm^{-1}-1496cm^{-1}$ ، إلى جانب وجود حزمة إمتصاص عند $753cm^{-1}- 678cm^{-1}$ تعود للرابطة (C-S). (في انتظار الحصول على طيف الرنين المغناطيسي النووي (1H NMR) بناء على النتائج الموضح في الجدول 2 يمكن اقتراح الآلية التالية:



المخطط 15. آلية التفاعل الممكنة لتخصير مشتقات thiazolidine

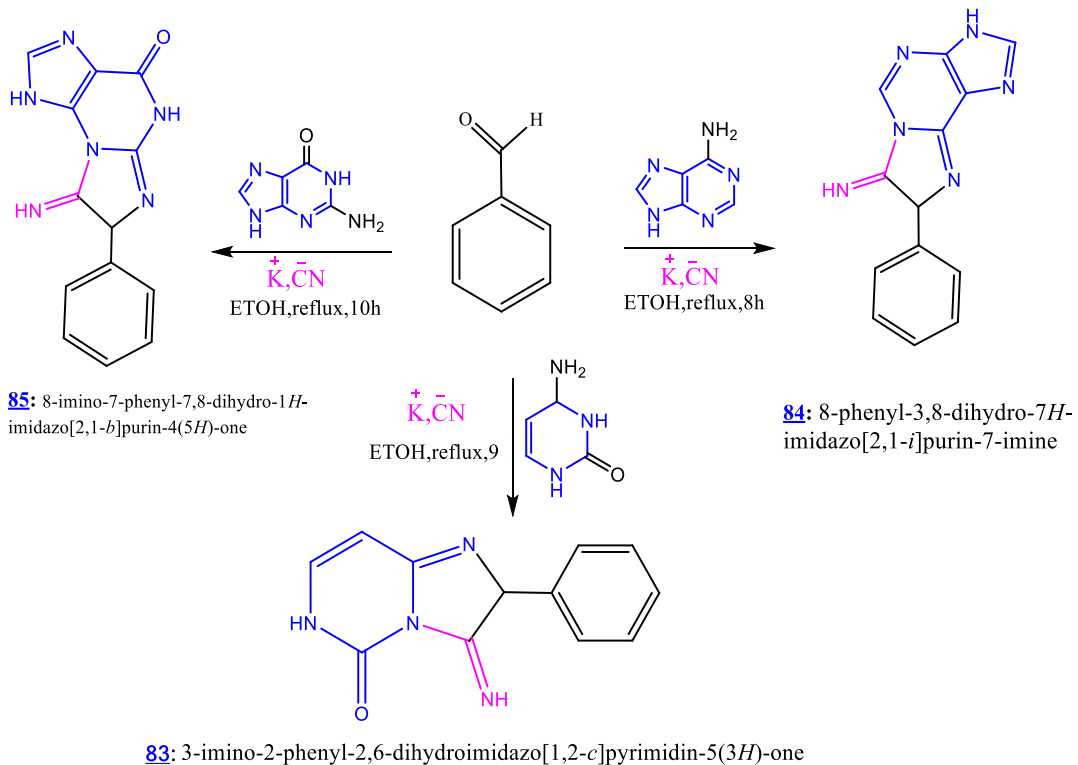
نقوم باستبدال مشتقات الهيدرازين بالقواعد الأزوتية فنحصل على حلقات غير متجانسة تحتوي على حلقة *pyrimidine* و *purine* مندمجة

مع *imidazole* أو *thiazidine* نتيجة تفاعل القواعد الأزوتية مع مشتقات سيانات البوتاسيوم.

2.1. تحضير مشتقات البيريميدين والبيورين (Synthesis of pyrimidine and purine derivatives)

1.2.1. تحضير مشتقات imidazo-purine و imidazo-pyrimidine

تم خلط مكافئ واحد من (cytosine أو adénine, guanine) مع مكافئ واحد من الألديهيد العطري (benzaldéhyde) تترك لمدة 30 دقيقة مع الرج المغناطيسي في وجود الإيثانول تحت درجة حرارة الغرفة، ثم نضيف مكافئا واحدا من سيانات البوتاسيوم (KCN)، ثم يوضع المزيج في المكثف الارتدادي مع التسخين لمدة 8 حتى 10 ساعات مع مراقبة التفاعل بكمروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (CCM) باستخدام ثنائي كلوروميثان (CH_2Cl_2) (المخطط 16).



المخطط 16. تحضير مشتقات imidazo-purine و imidazo-pyrimidine

بعد نهاية التفاعل نترك المزيج يبرد ثم نضيف له المحلول $NaOH$ ذا تركيز $1N$ يليه عملية الاستخلاص باستعمال الكلوروفورم كمذيب. يتم فصل الطور المائي ونضيف له حمض الفسفوريك H_3PO_4 حتى $pH=2$ ثم يوضع في الثلاجة لمدة ثم يرشح ويغسل بالماء المقطر عدة مرات. النتائج المنحصلة عليها والخصائص الفيزيائية والكيميائية تم تسجيلها في الجدول 3 و الجدول 4.

الجدول 3. المرود والخصائص الفيزيائية والكيميائية لمشتقات *imidazo-purine* و *imidazo-pyrimidine*

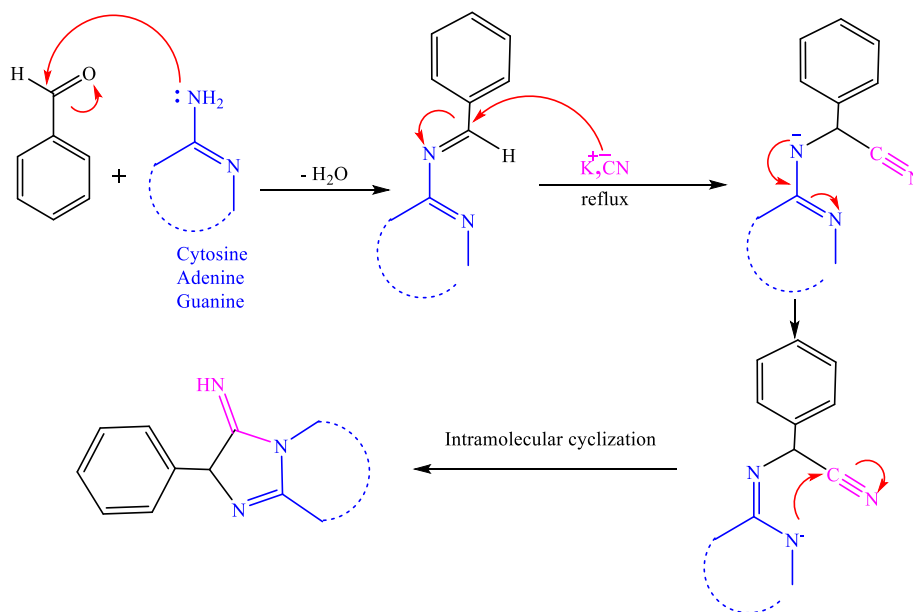
Comp	Nucleobases	Time (h)	Yield (%)	m.p. (°C)
83	Cytosine	9	/	/
84	Adénine	8	93	300>
85	Guanine	10	55	253-251

الجدول 4. الخصائص الطيفية لمشتقات *imidazo-purine* و *imidazo-pyrimidine*

Comp	N-H	C=O	N-H _{imine}	C=N
83	/	/	/	/
84	3290	/	1598	1738
85	3456	1615	1543	1735

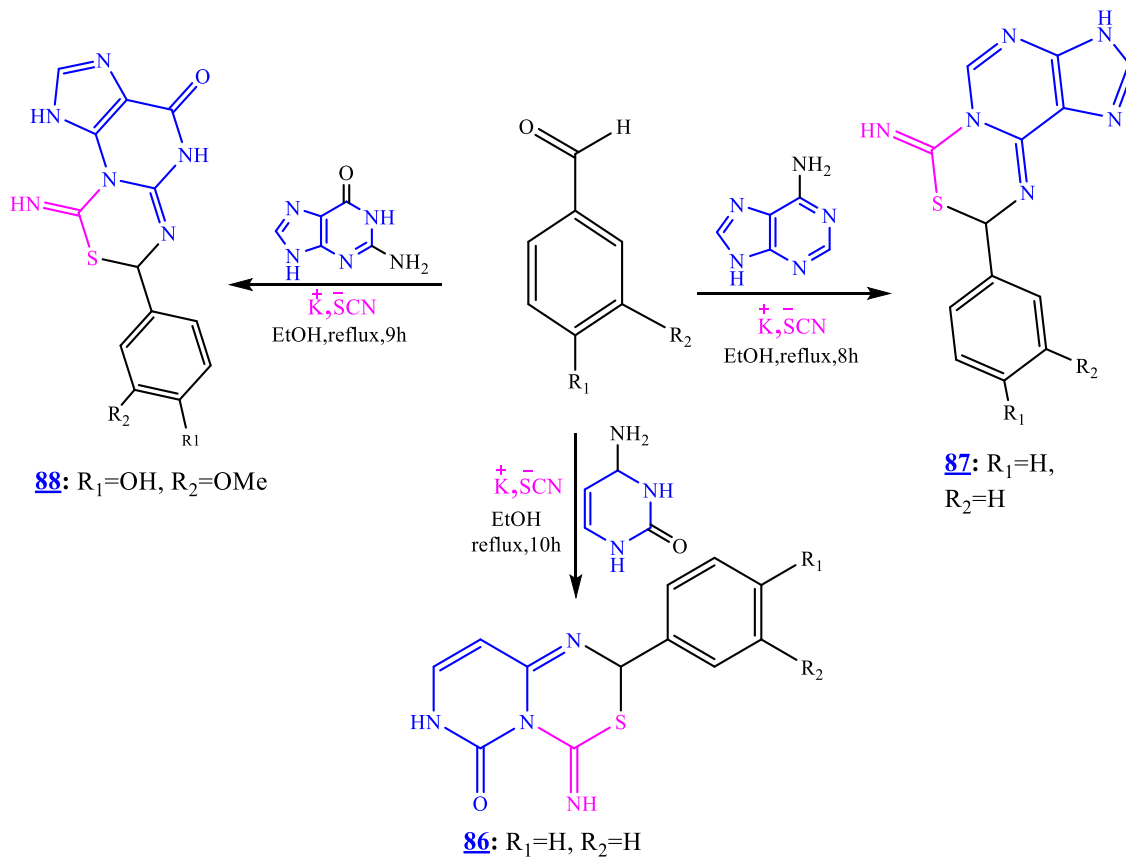
من خلال طيف الأشعة تحت الحمراء الجدول 4 للمركبين [84-85](#) نلاحظ وجود عدة عصابات مميزة من بينها حزمة امتصاص عائدة لمجموعة الأمين (N-H) والتي تظهر في منطقة $3456\text{cm}^{-1} - 3290\text{cm}^{-1}$ ، كما يظهر أيضا وجود حزمة امتصاص عند $1735\text{cm}^{-1} - 1738\text{cm}^{-1}$ تدل على وجود (C=N)، كما يظهر حزمة امتصاص تعود لمجموعة الإيمين (N-H_{imine}) عند $1735\text{cm}^{-1} - 1738\text{cm}^{-1}$ إلى جانب وجود حزمة امتصاص للمركب [85](#) في المنطقة 1735cm^{-1} تدل على وجود مجموعة الكربونيل (C=O). (في انتظار الحصول على طيف الرنين المغناطيسي النووي ($^1\text{H NMR}$). بناء على نتائج الموضح في الجدول 4 يمكن اقتراح الآلية التالية:

آلية التفاعل الممكنة

المخطط 17. آلية التفاعل الممكنة لتحضير مشتقات *imidazo-purine* و *imidazo-pyrimidine*

2.2.1. تحضير مشتقات *thiadiazino-purine* و *pyrimido-thiadiazine*

تم خلط مكافئ واحد من (*adenine* أو *guanine* أو *cytosine*) مع مكافئ واحد من الألددهيدات العطرية (*vaniline* أو *benzaldéhyde*) وتترك لمدة 30 دقيقة مع الرج المغناطيسي في وجود الإيثانول تحت درجة حرارة الغرفة، ثم نضيف مكافئا واحدا من سيانات البوتاسيوم (*KSCN*)، ثم يوضع المزيج في المكثف الارتدادي مع التسخين لمدة 8 حتى 10 ساعات مع مراقبة التفاعل بكمروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (*CCM*) باستخدام ثنائي كلوروميثان (CH_2Cl_2) (المخطط 18).



المخطط 18. تحضير *thiadiazino-purine* و *pyrimido-thiadiazine*

بعد نهاية التفاعل نترك المزيج يبرد ثم نضيف له $NaOH$ ذا تركيز 1N يليه عملية الاستخلاص باستعمال الكلوروفورم كمذيب. يتم فصل الطور المائي ونضيف له حمض الفسفوريك H_3PO_4 حتى $pH=2$ ثم يوضع في الثلاجة لمدة ثم يرشح ويغسل بالماء المقطر عدة مرات. النتائج المتحصل عليها والخصائص الفيزيائية والكيميائية تم تسجيلها في الجدول 5 والجدول 6.

الجدول 5. المرود والخصائص الفيزيائية والكيميائية لمشتقات *thiadiazino-purine* و *pyrimido-thiadiazine*

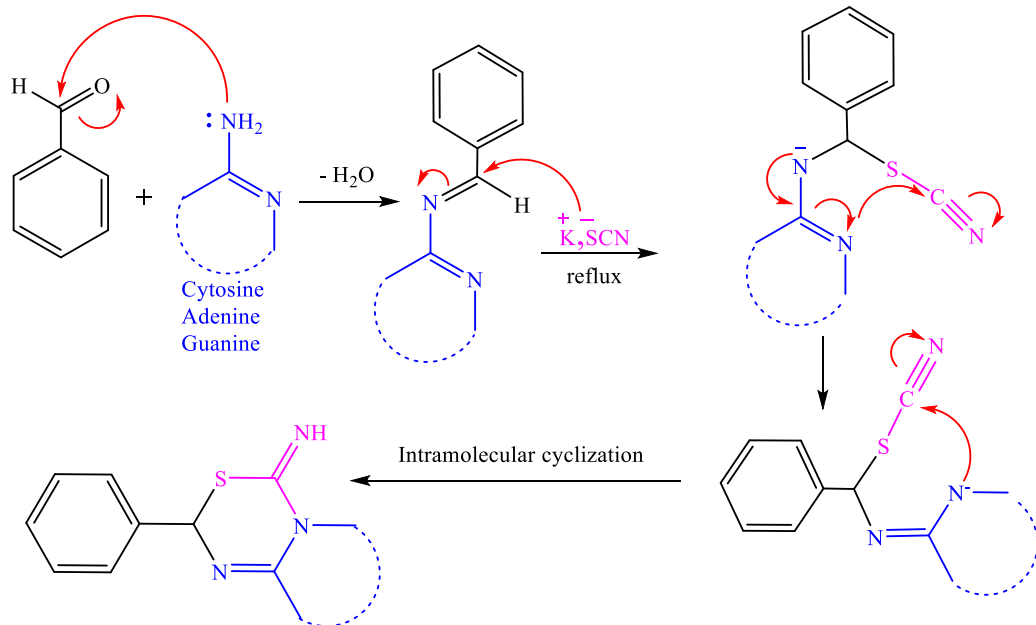
Comp	Nucleobases	Aldéhyde	Time (h)	Yield(%)	m.p. (°C)
86	Cytosine	Benzaldéhyde	9	/	/
87	Adénine	Benzaldéhyde	8	92	298-296
88	Guanine	Vaniline	10	67	280-278

الجدول 6. الخصائص الطيفية لمشتقات *thiadiazino-purine* و *pyrimido-thiadiazine*

Comp	N-H	C=O	C=N	N-H	C-S
86	/	/	/	/	/
87		/	1736	1699	625
88	3302	1680	1631	1609	643

يوضح طيف الأشعة تحت الحمراء الجدول 6 للمركبين [87-88](#) وجود عدة عصابات مميزة من بينها حزمة امتصاص عائدة لمجموعة الأمين (N-H) والتي تظهر في منطقة 3302cm^{-1} ، كما يظهر أيضا وجود حزمة امتصاص عند 1631cm^{-1} - 1736cm^{-1} تدل على وجود (C=N)، كما يظهر حزمة امتصاص تعود لمجموعة الإيمين (N-H_{imine}) عند 1699cm^{-1} - 1609cm^{-1} ، كما يوجد أيضا حزمة امتصاص عند 643cm^{-1} - 625cm^{-1} تعود لرابطة (C-S)، إلى جانب وجود حزمة امتصاص للمركب [88](#) في المنطقة 1680cm^{-1} تدل على وجود مجموعة الكربونيل (C=O). (في انتظار حصول على طيف الرنين المغناطيسي النووي ($^1\text{H NMR}$)).

بناء على النتائج الموضح في الجدول 6 يمكن اقتراح الآلية التالية:

المخطط 19. الآلية التفاعل الممكنة لتحضير مشتقات *thiadiazino-purine* و *pyrimido-thiadiazine*

Biological activities الفعالية البيولوجية

Anti-oxidant activity الفعالية المضادة للأكسدة

Antibacterial activity الفعالية المضادة للبكتيريا

Antitoxic activity الفعالية المضادة للسمية

مقدمة

في إطار البحث عن مركبات كيميائية جديدة ذات فعالية بيولوجية واعدة، خصوصا في مجال مكافحة الأكسدة والتسمم الخلوي. قمنا بتحضير مجموعة من مركبات متعددة الحلقات غير المتجانسة، ثم توجهنا إلى تقييم اشطتها المضادة للأكسدة والمضادة للسمية. وتكمن أهمية هذا البحث في الدور البارز الذي تلعبه مضادات الأكسدة في حماية الجسم من التلف الناتج عن الجذور الحرة، وكذلك من قدرة مضادات السمية على تقليل آثار المواد الضارة، مما يفتح آفاقا جديدة في تطوير أدوية فعالة وآمنة.

II. تقييم الفعالية البيولوجية للمركبات المحضرة

1.II. تقييم النشاط المضاد للأكسدة

1.1.II. الجذور الحرة

تلعب الجذور الحرة دورا مهما في العمليات الجزيئية المرتبطة بالعديد من الأمراض، حيث تتكون طبيعيا داخل الجسم، ولكن إنتاجها يزداد بفعل عوامل داخلية وخارجية مختلفة [1].

تعرف الجذور الحرة بأنها ذرات أو جزيئات تحتوي على إلكترون حر أو أكثر في مدارها الخارجي، مما يجعلها غير مستقرة وسريعة التفاعل مع المركبات الأخرى لاكتساب إلكترونات وتحقيق الاستقرار الكيميائي [2]

تسبب الجذور الحرة سلسلة تفاعلات كيميائية عبر انتزاع الإلكترونات من الجزيئات المستقرة، مما يؤدي إلى تلف مكونات الخلية مثل الغشاء والأحماض النووية، وقد يسهم ذلك في تطور الأمراض. [3]

2.1.II. مضادات الأكسدة

هي مجموعة من المركبات الكيميائية التي لها قدرة خاصة على الارتباط بالجذور الحرة، وما يميز هذه المركبات أنها تعمل بكفاءة عالية بتراكيز منخفضة مقارنة بالمواد القابلة للأكسدة. ومن أهم شروط عملها أنها تقوم بتعديل وتحييد الجذور الحرة دون أن تتحول هي نفسها إلى جذور حرة ضارة، مما يجعلها تؤدي دورها الوقائي بشكل آمن وفعال [4, 5].

1.2.1.II. تصنيف مضادات الأكسدة

تنقسم مضادات الأكسدة إلى مضادات أكسدة طبيعية ومضادات أكسدة اصطناعية.

1.1.2.1.II. مضادات الأكسدة الطبيعية

. مضادات الأكسدة الأنزيمية

هي مركبات ينتجها الجسم بشكل طبيعي، وتعتبر خط الدفاع الأول في مواجهة الجذور الحرة. من أبرز هذه المضادات نذكر

Peroxydases، *Superoxide Dismutase (SOD)*، *Catalase*، *Glutathione Peroxidase*

. مضادات الأكسدة غير الإنزيمية

هي مركبات ذات منشأ خارجي، تستمد من مصادر طبيعية مثل النباتات أو الأغذية، تشمل هذه المضادات على فيتامين C (حمض

الأسكوربيك) و فيتامين E .

2.1.2.1.II. مضادات الأكسدة الاصطناعية

تستخدم مضادات الأكسدة الاصطناعية في الأطعمة المعلبة لمنع تأكسدها نظرا لفعاليتها وتكلفتها المنخفضة نذكر منها *Butyl*

hydroxytoluene (BHT)، *Butylhydroxynisole(BHA)* [6].

تم تطوير العديد من الطرق لتحديد النشاط المضاد للأكسدة، والتي تنقسم إلى فئتين رئيسيتين: نقل الإلكترونات ونقل ذرات الهيدروجين و من

أبرز هذه الطرق: *TRAP*، *FRAP*، *TAC*، *ABTS*، *DPPH*.

3.1.II. الطرق المستخدمة في تقييم الفعالية المضادة للأكسدة

تتطلب الاختبارات المضادة للأكسدة استخدام تقنيات متعددة لفهم النشاط الحقيقي للمركبات، حيث تدرس كل تقنية نوعا واحدا من

الأكسدة، ولهذا السبب تم إجراء اختبارين مختلفين هما:

1.3.1.II. طريقة الجذر الحر *DPPH* (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle)

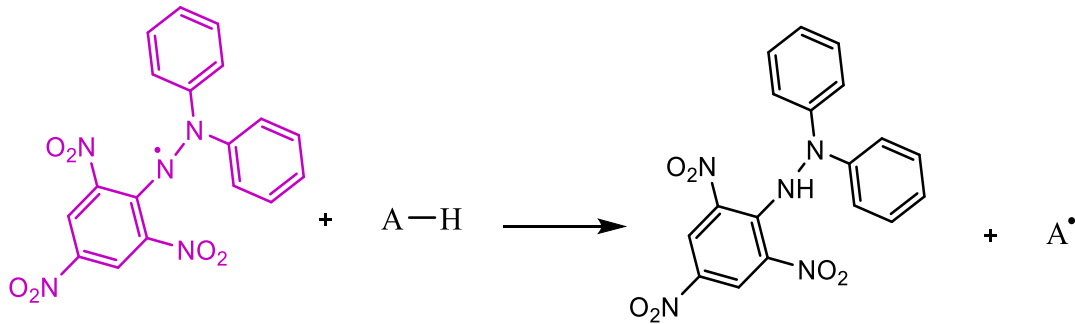
يستخدم اختبار *DPPH* لتقييم النشاط المضاد للجذور الحرة، حيث يعتمد على قدرة مضادات الأكسدة على التبرع بذرة هيدروجين لتثبيت

الجذر الحر *DPPH*، مما يؤدي إلى تحوله من اللون البنفسجي إلى الأصفر في شكله المستقر *DPPH-H*. يتم قياس هذا التغير اللوني بعد 30

دقيقة عبر انخفاض الامتصاصية عند الطول الموجي 517nm. يشير انخفاض الامتصاصية إلى زيادة تثبيت الجذور الحرة، ويتم قياس فعالية مضادات

الأكسدة عبر حساب قيمة IC_{50} ، وهي كمية مضاد الأكسدة اللازمة لتثبيت 50% من الجذور الحرة *DPPH*. كلما انخفضت قيمة IC_{50} ،

دل ذلك على نشاط أعلى لمضادات الأكسدة [7].



الشكل 19. بنية الجذر الحر $DPPH$ والناتج المختزل $DPPH_2$

تم تحضير محلول بحجم إجمالي 1 mg/mL من المركبات المحضرة ومضاد الأكسدة القياسي حمض الأسكوربيك (*Vit C*) ثم حضرت منه محاليل ممددة بتركيزات مختلفة تتراوح من 10 µg/mL إلى 150 µg/mL بعد ذلك، تم خلط 1 mL من التركيزات المحضرة مع 1 mL من محلول $DPPH$ بتركيز 2 mM، ثم تم رجها جيدا. بعد ذلك تحتضن المحاليل في ظلام لمدة 30 دقيقة وفي درجة حرارة المخبر.

يتم قياس الامتصاصية عند الطول الموجي 517nm باستخدام التحليل الطيفي بالأشعة فوق البنفسجية (*spectrophotometry*). وتم

حساب نسبة تثبيط جذور $DPPH$ باستخدام العلاقة التالية:

$$DPPH(\%) = \left[\frac{Abs_{control} - Abs_{sample}}{Abs_{control}} \right] \times 100$$

حيث:

$DPPH(\%)$: نسبة تثبيط العامل المضاد للأكسدة للجذر الحر $DPPH$

$Abs_{control}$: الامتصاصية للجذر الحر عند الطول الموجي 517nm

Abs_{sample} : الامتصاصية العينة المختبر مع الجذر الحر بعد مرور 30 دقيقة عند 517nm

نقوم برسم المنحني بدلالة نسبة التثبيط ($DPPH(\%)$) و التركيز، ثم حساب IC_{50} من المعادلة البيانية، حيث يمثل التركيز اللازم لتثبيط 50%

من جذر $DPPH$.

2.3.1.II السعة الاجمالية لمضادات الأكسدة TAC (اختبار فوسفو موليبيدات *Phosphomolybdate*)

يفيد هذا الاختبار تقييم النشاط المضاد للأكسدة للمركبات المحضرة باستخدام تقنية الفوسفوموليبيدات التي تعتمد على تحديد السعة الكلية

لمضادات الأكسدة من خلال قياس اختزال Mo (VI) إلى Mo (V) الأخضر بواسطة المركبات المحضرة في ظل ظروف حمضية.

تم خلط 0.2 mL من كل مركب بتركيز 125µg/mL مع 2mL من محلول كاشف يحتوي على 0.6M من حمض الكبريتيك، 28mM من فوسفات الصوديوم، و4mM من موليبدات الأمونيوم. بعد ذلك وضعت في حاضنة عند 95 درجة مئوية لمدة 90 دقيقة. بعد أن وصلت العينات إلى درجة حرارة الغرفة، نقيس امتصاصية المحلول لكل عينة عند الطول الموجي 695nm [8].

تم التعبير عن السعة الكلية لمضادات الأكسدة للعينة باستخدام ما يعادل حمض الأسكوربيك (AAE)

$$A=4.5483X+0.0065$$

حيث A: هي الامتصاصية عند 659nm

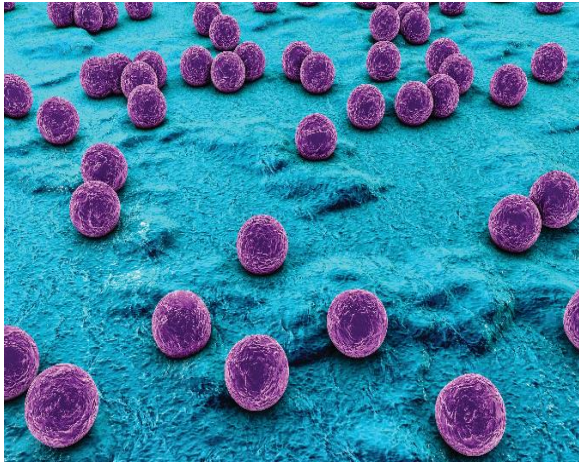
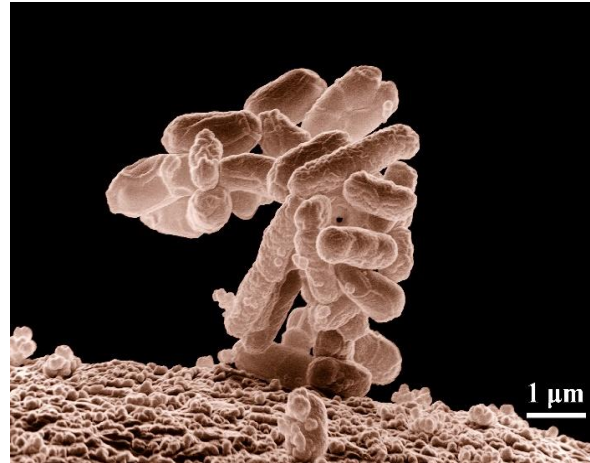
X: التركيز المكافئ لحمض الأسكوربيك $mg\ g^{-1}$

2.II. تقييم الفعالية المضادة للبكتيريا

البكتيريا كائنات دقيقة وحيدة الخلية، تنتمي إلى أنواع متعددة من حيث الشكل، مثل المكورات والعصيات والحلزونات. تتجمع البكتيريا أحيانا لتكوّن أشكالاً مميزة؛ كالعقد أو السبح (مكورات عقدية)، أو العناقيد (مكورات عنقودية). تتراوح أبعاد البكتيريا عادة بين 0.5 إلى 5 ميكرومتر. تصنف البكتيريا بناء على بنية جدارها الخلوي:

بكتيريا *Escherichia coli* (ATCC 25922): هي عبارة عن عصيات سالبة الغرام واسعة الانتشار تتواجد في التربة و المياه السطحية و في الجهاز الهضمي البشري ومن أهم فوائدها أنها تسهل هضم الغذاء بشكل طبيعي، لكن بعض السلالات قد تسبب أمراضاً عند زيادة أعدادها [9]

بكتيريا *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923): هي بكتيريا كروية موجبة الغرام ذات لون أصفر براق، عديمة الحركة، وتنمو في عناقيد مكدسة تتواجد في جلد الإنسان والأمعاء. يسبب هذا النوع من البكتيريا مجموعة من الأمراض الالتهابية مثل الالتهابات الجلدية و الالتهاب الرئوي وتسمم الدم [10]

الشكل 21. بكتيريا *Staphylococcus aureus*الشكل 20. بكتيريا *Escherichia coli*

II.2.2. الطريقة المستخدمة لتقييم الفعالية المضادة للبكتيريا

تم تقييم الفعالية المضادة للبكتيريا باستخدام اختبار الانتشار عبر آبار الآغار (*Agar Well Diffusion Method*) للمركبات الكيميائية

الأربعة المحضرة **78**، **79**، **81**، **82**، ضد السلالتين (*Escherichia coli* (ATCC 25922) و *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923)).

تم تحضير الأوساط البكتيرية من مزارع جديدة بعمر 24 ساعة، وضبط الكثافة البكتيرية باستخدام الماء الفيزيولوجي المعقم، مع الرج الجيد للحصول على معلق متجانس. تم ضبط الكثافة وفق مقياس *McFarland* لتتراوح بين 0.5-0.8، ما يعادل تقريبا 10^6 CFU/mL وبعد التأكد من تجانس المعلق، تم مسح سطح وسط الآغار باستخدام مسحة قطنية معقمة وتدوير طبق بيتري بزاوية 45° - 60° لضمان التوزيع المنتظم للبكتيريا. بعد جفاف الوسط، تم إنشاء آبار معقمة في وسط الآغار باستخدام ماصة باستور، وتم تعبئة كل بئر بـ 50 μ L من محلول المركب الكيميائي بتركيزات مختلفة (2.5 mg/mL، 5 mg/mL، 10 mg/mL، 20 mg/mL)، ثم تم احتضان الأطباق عند درجة حرارة 37°C لمدة 24 ساعة. كما تم قياس أقطار مناطق التثبيط حول كل بئر باستخدام مسطرة دقيقة، حيث تعتبر المناطق التي يزيد قطرها عن 6mm مؤشرا على وجود فعالية مضادة للبكتيريا [11, 12].

II.3. تقييم الفعالية المضادة للسمية

يعتمد اختبار السمية الخلوية باستخدام خلايا *Saccharomyces cerevisiae* على تقييم قدرة **77**، **80**، **84**، **85**، **87**، **88** في التأثير على نمو وتكاثر الخلايا الفطرية، وذلك عند تعريض خلايا الخميرة لمركبات سامة، يلاحظ تثبيط في النمو الخلوي أو انخفاض في الكثافة الخلوية، ويمكن تتبع هذا التأثير إما بقياسات طيفية أو بطريقة شبه كمية (*semi-quantitative*) من خلال اختبار النقط (*spot-test*).

يتم تحضير خلايا الخميرة بتركيز معروف، وتعرض لتركيز متسلسلة من المركبات المدروسة داخل صفائح ميكروية، ثم تزرع كمية صغيرة من كل معاملة على أوساط صلبة (YPD-agar) مع وبدون المركبات المدروسة، ويسجل النمو بعد الحضانة. يعكس نقص النمو مقارنة بالعينة الضابطة (غير المعالجة) مدى السمية الخلوية للمركبات المدروسة.

تم تقييم تأثير المركبات [88,87,85,84,80,77](#) على نمو *Saccharomyces cerevisiae* باستخدام طريقتين:

1.3.II. اختبار السمية الخلوية:

تم تحضير محاليل بتركيز ابتدائي 20 mg/mL، ثم تم إجراء تخفيفات متسلسلة بمقدار النصف حتى الوصول إلى التركيز النهائي 0.125mg/mL. تم ضبط تركيز خلايا الخميرة إلى 2.10^7 cells/mL في 100 mM من محلول فوسفات البوتاسيوم pH=7، ثم تمت معالجتها بتركيزات مختلفة من المركبات في لوحة 96-ويل لمدة 30 دقيقة عند 37°C. كما تم استخدام الخلايا غير المعالجة كعينات تحكم

2.3.II. اختبار البقع شبه الكمي (semi-quantitative spot-test):

تم فيه وضع 3 µL من كل ثقافة معالجة من لوحة 96-حفرة على أطباق YPD-agar الصلبة المحتوية على 2% جلوكوز، سواء مع أو بدون المركبات عند نفس التركيزات، ثم تم احتضان الأطباق عند 37°C لمدة 48 ساعة، ثم تم تسجيل نمو الخميرة باستخدام ماسح ضوئي حيث تمت مقارنة العينات المعالجة بعينة التحكم لتقييم التأثيرات السامة للخلايا على المركبات المدروسة عند تركيزات مختلفة [13]

III. النتائج والمناقشة

1. III. النشاط المضاد للأوكسدة

تم تحديد النشاط المضاد للأوكسدة لمنتجاتنا باستخدام طريقتين كيميائيتين مختلفتين، وهما إزالة الجذور الحرة DPPH واختبار موليبديات الفوسفات. قدمت النتائج التي تم الحصول عليها رؤى قيمة فيما يتعلق بالعلاقة بين بنية المركبات ونشاطها خلال هذا التقييم.

1.1.III. النشاط المضاد للأوكسدة لمشتقات thiadiazole

تم حساب النسب المئوية لنشاط إزالة الجذور الحرة لمختلف التراكيز وتم تلخيص النتائج في الجدول 7 والجدول 8

الجدول 7. نشاط إزالة الجذور الحرة DPPH لمشتقات thiadiazole.

Comp	Concentration $\mu\text{g/mL}$							IC ₅₀
	10	25	50	75	100	125	150	
77	2.78	12.70	14.79	52.91	69.50	72.64	94.26	82.26
78	72.64	76.71	79.82	80.11	80.26	80.01	83.40	1.71
79	3.80	16.89	70.85	77.27	78.17	79.97	83.25	64.74
80	66.88	73.09	75.42	76.19	80.59	81.37	85.12	14.06
81	53.51	55.13	56.28	56.97	59.51	59.74	61.01	65.65
82	2.48	3.47	4.18	11.36	35.42	59.79	59.94	130.05
Vit C	42.24	72.92	74.36	74.69	74.92	75.36	76.82	33.00

الجدول 8. نشاط المضاد للأوكسدة لاختبار موليبيدات الفوسفات لمشتقات *thiadiazole*

Comp	77	78	79	80	81	82
TAC mg/g	637.60	1429.10	625.28	883.24	426.53	424.77

من النتائج المسجلة في الجدول 7 أظهرت المشتقات [78](#) و [80](#) نشاطا ممتازا في التخلص من الجذور الحرة مقارنة بفيتامين C

(بقيمة $\text{IC}_{50} = 33.00 \mu\text{g/mL}$)، حيث بلغت قيم IC_{50} لهما $1.71 \mu\text{g/mL}$ و $14.06 \mu\text{g/mL}$ على التوالي. أما المشتقات [77](#) و [79](#)

و [81](#) فقد أظهرت نشاطا متوسطا بلغت فيها قيمة IC_{50} $82.26 \mu\text{g/mL}$ و $64.74 \mu\text{g/mL}$ و $65.65 \mu\text{g/mL}$ على التوالي، في حين كان

المشتق [82](#) أقل نشاطا.

ومن جهة أخرى، أظهرت النتائج المدونة في الجدول 8 لقيم TAC والموضحة في الشكل 23 أن المركبات تمتلك فعالية مضادة للأوكسدة تعمل

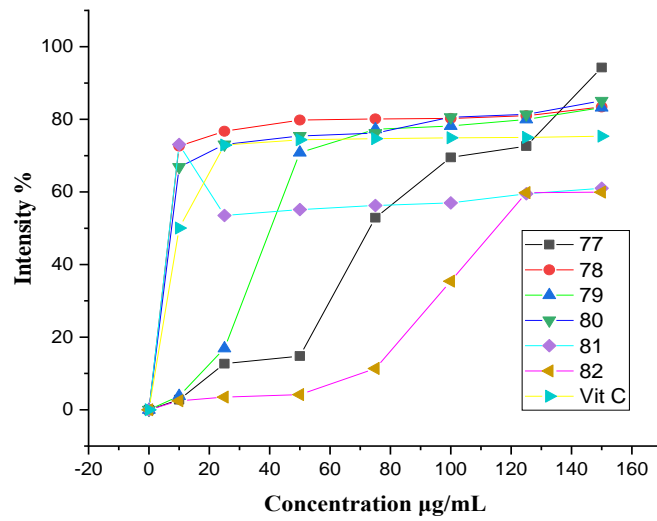
على إرجاع شوارد الموليبيدات Mo (VI) إلى شوارد موليبيدات Mo (V)، واعتمادا على قيم TAC التي تتزايد بزيادة الفعالية المضادة للأوكسدة

فإن المشتقات [78](#) و [80](#) تمتلك أكبر فعالية مضادة للأوكسدة حيث قدرت قيمة TAC بـ 1429.10 mg/g و 883.24 mg/g على التوالي،

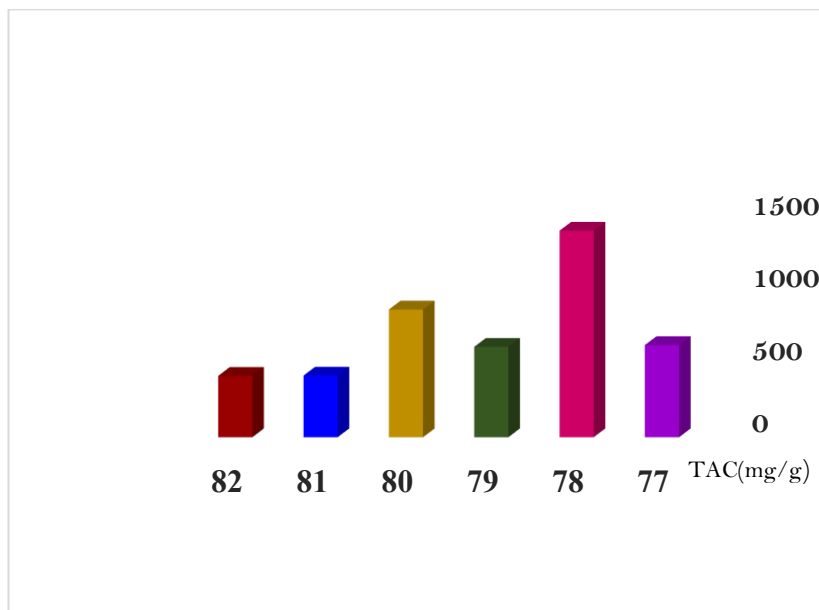
تليها المشتقات [77](#) و [79](#) بقيمة TAC 637.60 mg/g و 625.28 mg/g على التوالي.

يوضح الشكل 22 نتائج المتعلقة بنشاط اختزال الجذور الحرة للمشتقات، *thiadiazole* من البيان نلاحظ أن النسب المئوية لقوة الاختزال

للمشتقات المحضرة [77-82](#) تعتمد على الجرعة، حيث أن قدرة الإختزال تزداد مع زيادة التراكيز.



الشكل 22. قدرة تثبيط *DPPH* بناء على التراكيز المختلفة لمشتقات *thiadiazole*



الشكل 23. رسم بياني لقيم *TAC* لمشتقات *thiadiazole*

2.1.III. النشاط المضاد للأوكسدة لمشتقات *purine*

من خلال قيم الامتصاصية المتحصل عليها نحسب نسبة التثبيط بالعلاقة رقم I لرسم المنحنى البياني للنسبة المئوية للتثبيط بدلالة التركيز

أي $I(C) = f(C)$. تم تسجيل نتائج في جدول (الجدول 9) (الشكل 24)

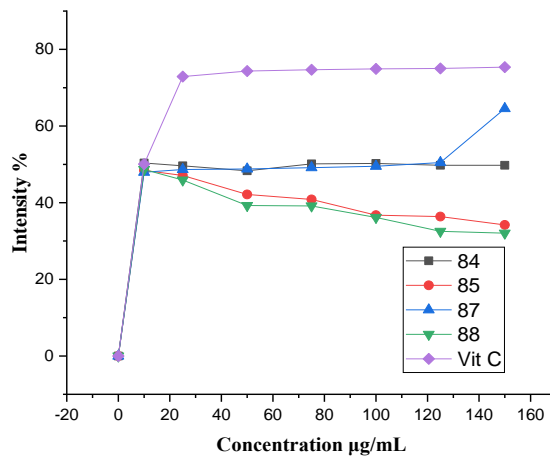
الجدول 9. النشاط المضاد للأوكسدة ضد *DPPH* لمشتقات *purine*

Comp	Concentration $\mu\text{g/mL}$							IC ₅₀
	10	25	50	75	100	125	150	
84	50.36	49.63	48.31	50.12	50.24	49.75	49.75	-
85	48.43	47.10	42.16	40.84	36.74	36.38	34.21	-
87	47.95	48.67	48.79	49.15	49.51	50.48	64.57	89.66
88	48.67	45.90	39.27	39.15	36.14	32.53	32.04	-
Vit C	42.24	72.92	74.36	74.69	74.92	75.36	76.82	33.00

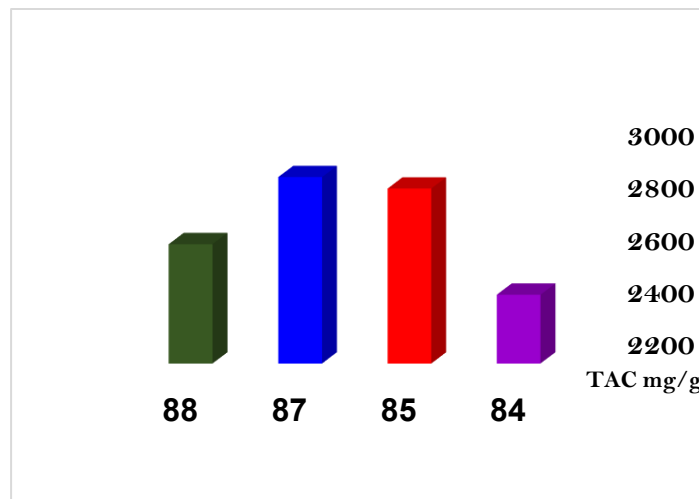
الجدول 10. نشاط المضاد للأوكسدة لإختبار موليبيدات الفوسفات لمشتقات *purine*

Comp	84	85	87	88
TAC mg/g	2463.33	2869.64	2913.61	2656.81

أوضحت النتائج المبينة في الجدول 9، أن المركب [87](#) أظهر قدرة متوسطة على تثبيط الجذور الحرة $\text{IC}_{50}=89.66 \mu\text{g/mL}$ ، مما يدل على فعاليته في كبح التفاعلات التأكسدية، ويعود ذلك إلى البنية الكيميائية للمركب [87](#) المحتوية على مجموعة وظيفية نشطة متمثلة في حلقة غير متجانسة غنية بالإلكترونات، والتي تساعد على منح إلكترونات أو بروتونات للهجوم على الجذور الحرة وتعطيلها، بينما تم تسجيل نسب تثبيط عكسية للمركبات [84](#)، [85](#)، [88](#) (الشكل 24) يعود ذلك كون *guanine* أكثر حساسية للأضرار المؤكسدة حسب ما ورد في الأدبيات العلمية [14]، فإن الضغط التأكسدي ينشأ عندما تتفوق الجذور الحرة على المضادات الأوكسدة، مما يؤدي إلى ضرر بيولوجي للخلايا، لذلك فإن تقييم فعالية مركبات ضد *DPPH* أو بقياس *TAC* يندرج ضمن التقدير التحريبي لقدرة هذه المركبات على استعادة التوازن التأكسدي. ومن جهة أخرى أظهرت كل المركبات قدرة أعلى في اختبار *TAC* (الشكل 25) مقارنة بـ *DPPH*، مما يشير إلى أن بعض التفاعلات المضادة للأوكسدة قد لا تكون مباشرة مع الجذور الحرة، بل تعمل بطريقة غير مباشرة على تعزيز الاحتياط المضاد للأوكسدة في الوسط.



الشكل 24. قدرة تثبيط DPPH بناء على التراكيز المختلفة لمشتقات *purine*



الشكل 25. رسم بياني لقيم TAC لمشتقات *purine*

III. 2. النشاط المضاد للبكتيريا لمشتقات *thiadiazole*

تم تقييم النشاط المضاد للبكتيريا للمركبات [78](#), [79](#), [81](#), [82](#) باستخدام الجنتاميسين كمضاد حيوي مرجعي، كما تم تكرار التجربة ثلاث

مرات لضمان موثوقية النتائج وتم تسجيلها في جدول 11

الجدول 11. يمثل أقطار تثبيط بال mm للمركبات [78](#), [79](#), [81](#), [82](#)

Comp	<i>Escherichia coli</i>				<i>Staphylococcus aureus</i>			
DMSO	-				-			
Gentamicine	24				22			
Concentration (mg/mL)	20	10	5	2.5	20	10	5	2.5
78	-	-	-	-	22	-	-	-
79	-	-	-	-	19	16	15	-
81	19	18	7	-	-	-	-	-
82	25	16	13	7	-	-	-	-

لم يظهر المركب [78](#)، [79](#) أي نشاط مثبت تجاه بكتيريا *Escherichia coli* عبر جميع التراكيز المختبرة بالمقابل، أبدى المركب [78](#) فعالية واضحة ضد بكتيريا *Staphylococcus aureus* موجبة الغرام بقطر تثبيط بلغ 22 mm عند التركيز المرتفع (20 mg/ml) ولم يظهر أي تثبيط عند باقي التراكيز ومن جهة أخرى فقد أظهر المركب [79](#) فعالية ملحوظة عند تراكيز مرتفعة حيث تم تسجيل قطر تثبيط يتراوح بين 19 mm - 15 mm، في حين لم يتم تسجيل أي تثبيط عند التركيز الأدنى 2.5 mg/ml.

أما المركبان [81](#)، [82](#) فقد أظهرتا فعالية عالية ضد بكتيريا *Escherichia coli*، حيث تم تسجيل أقطار تثبيط تراوحت من 7 mm - 22 mm، بينما لم يظهر المركب [81](#) أي تثبيط عند التركيز 2.5 mg/ml. بالمقابل، لم يتم تسجيل أي نشاط تثبيطي ضد بكتيريا *Staphylococcus aureus* عبر جميع التراكيز المختبرة، مما يدل على خصوصية الفعالية تجاه البكتيريا *Escherichia coli* سالبة الغرام فقط خاصة عند تراكيز المرتفعة ضمن شروط الدراسة.

ترتبط الفعالية البيولوجية للمركبات المدروسة ببنيتها الكيميائية، حيث تشترك جميعها في نواة حلقة *1,3,4-thiadiazolidine* الحاوية على مجموعة إيمينو (C=NH) الفعالة في التفاعل مع مكونات الخلية البكتيرية، بينما تختلف الفعالية باختلاف المستبدلات على الحلقة العطرية.

أظهر المركبان [78,79](#) فعالية ضد بكتيريا *Staphylococcus aureus* (الموجب الغرام) بفضل وجود مجموعة الفينيل التي تعزز الكره للماء، مما يسهل اختراق الجدار الخلوي السميك. ساهمت مجموعة الهيدروكسي والميثوكسي في تعديل الفعالية، مع تفوق المركب [78](#) على [79](#) لغياب

مجموعة الميثوكسي

في المقابل، أظهر المركبان **82,81** فعالية ضد بكتيريا *Escherichia coli* (سالبة الغرام) لغياب مجموعة الفينيل، ما يقلل من حجم الجزيء ويسهل اختراق الغشاء الخارجي، ويؤدي وجود مجموعة الميثوكسي في **82** إلى تحسين النشاط مقارنة بـ **81**، مما يدل على دورها المحتمل في تعزيز التفاعل أو الذوبانية.

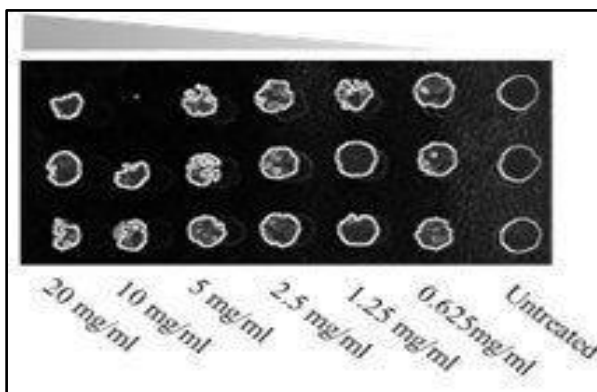
تتوافق هذه النتائج مع ما ورد في الأدبيات العلمية [15-17]، حيث أكدت دراسات تأثير التركيب الكيميائي على نفاذية الأغشية البكتيرية، كما أظهرت مشتقات *1,3,4-thiadiazolidine* الحاوية للمجموعات ألكيلية أو أربيلية تظهر انتقائية في النشاط حسب نوع جدار الخلية، وأن فعالية المركبات ضد البكتيريا سالبة الغرام تعتمد على قدرتها على اختراق الغشاء الخارجي الأكثر تعقيدا وانتقائية مقارنة بالبكتيريا موجبة الغرام.

3.III. النشاط المضاد للسمية

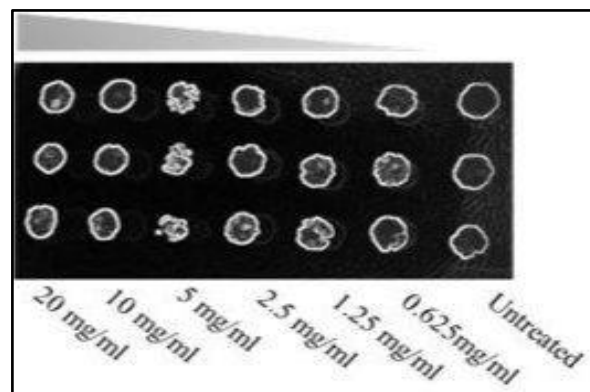
1.3.III. تحليل السمية الخلوية للمركبين كيميائيين **80,77** على خميرة الخبز (*Saccharomyces cerevisiae*)

الجدول 12. يوضح نسب الخلايا الحية والميتة للمركبين **80,77**

Comp	77		80	
	Living cells (%)	Dead cells(%)	Living cells (%)	Dead cells(%)
Control Neg	100%	0%	100	0%
20	95%	5%	70%	30%
10	95%	5%	60%	40%
5	45%	55%	75%	25%
2.5	90%	10%	80%	20%
1.25	90%	10%	90%	10%
0.625	90%	10%	95%	5%



80



77

الشكل 26. نتائج اختبار الشبه كمي للمركبين **77(a)** , **80(b)**

من خلال الجدول 12 يظهر المركب **77** تأثيرا سميا واضحا عند تركيز 5 mg/mL، حيث بلغت نسبة موت الخلايا 55%، بينما ظلت نسب السمية منخفضة (5%-10%) عند بقية التراكيز، مما يشير إلى استجابة محددة ترتفع عند تركيز معين ثم تنخفض تدريجيا في المقابل أظهر **80** تأثيرا سميا ضعيفا عند تراكيز المنخفضة (0.625 mg/ml-1.25 mg/ml) بلغت فيها نسبة موت الخلايا (5%-10%)، في حين تم تسجيل أعلى نسبة للخلايا الميتة بنسب تتراوح بين 30%-40% عند التراكيز المرتفعة (10 mg/ml-20 mg/ml) ما يدل على السمية المرتفعة في التراكيز المرتفعة و العكس صحيح.

ومن خلال الشكل 26 (a) لنتائج اختبار شبه الكمي يظهر انخفاضا ملحوظا في كثافة الخلايا الحية عند تركيز 5 mg/mL بينما يوضح

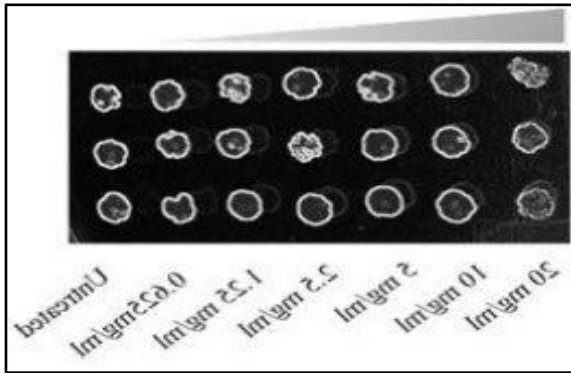
الشكل 23 (b) بقاء نسبة أعلى من الخلايا الحية عند تركيز 0.625 mg/ml

2.3.III. تحليل السمية الخلوية للمركبات كيميائية **84-85-87-88** على خميرة الخبز (*Saccharomyces*

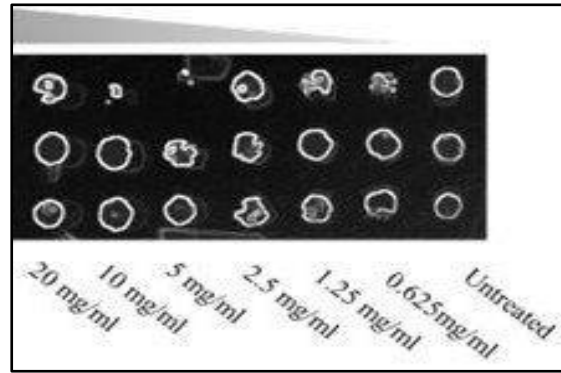
cerevisiae).

الجدول 13. نسب الخلايا الحية والميتة للمركبات **84** , **85** , **87** , **88**

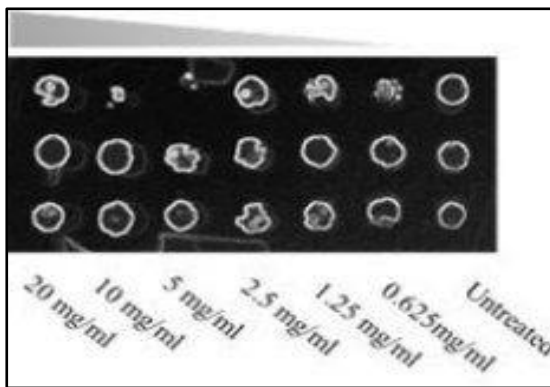
Comp	84		85		87		88	
Concentr (mg/mL)	Living cells (%)	Dead cells(%)	Living cells(%)	Dead cells(%)	Living cells(%)	Dead cells(%)	Living cells(%)	Dead cells(%)
Control Neg	100	0	100	0	100	0	100	0
20	95	5	95	5	95	5	90	10
10	70	30	100	0	90	10	70	30
5	45	55	95	5	85	15	65	35
2.5	70	30	90	10	90	10	70	30
1.25	85	15	90	10	98	2	70	30
0.625	80	10	85	15	98	2	75	25



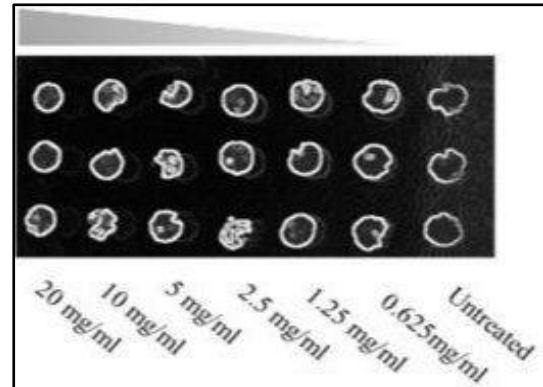
85



84



88



87

الشكل 27: نتائج اختبار شبه الكمي للمركبات، **84** (c) **85** (d) ، **87** (e) ، **88** (f)

من الجدول 13، أظهر **84** سمية خلوية أعلى نسبة موت للخلايا بلغت 55% عند تركيز 5 mg/mL، مع تفاوت واضح في الاستجابة حسب التراكيز مقارنة بالتحكم غير المعالج الذي لم يظهر أي تأثير خلوي، مما يشير إلى قدرة سمية أعلى لهذا المركب ضمن الشروط التجريبية المعتمدة. في المقابل، أظهر المركب **85** سمية خلوية منخفضة جدا، حيث سجلت معظم التراكيز نسبة موت للخلايا أقل من 15%، مع حفاظ كامل للخلايا الحية بنسبة 100% عند تركيز 10 mg/ml، مما يدل على الأمان البيولوجي النسبي لهذا المركب مقارنة بالمركبات الأخرى. ومن ناحية أخرى، أظهر **88** تأثيرا سميًا معتدلا، حيث سجل أعلى نسبة موت للخلايا بنسبة 35% عند تركيز 5 mg/mL، تليها نسبة 30% عند تركيز 10 mg/mL، مع انخفاض ملحوظ في السمية عند بقية التراكيز أما **87** فقد أظهر سمية خلوية منخفضة عبر جميع التراكيز المدروسة، حيث تراوحت نسبة موت الخلايا بين 15%-2%، مع تسجيل أقل نسبة لموت الخلايا 2% عند التركيزين (1.25 mg/ml-0.625 mg/ml) مما يعكس توافقا بيولوجيا عاليا مع خلايا الخميرة.

من خلال الشكل 27 لنتائج اختبار شبه الكمي للمركبات يظهر **c**، **f** مناطق واسعة من الخلايا الميتة بينما يظهر شكل **d**، **e** كثافة عالية للخلايا الحية.

يتضح أن المركب **88** عند تركيز 5 mg/mL كان الأكثر سمية مقارنة بالتحكم غير المعالج، بينما يظهر المركب **85** توافقاً بيولوجياً مرتفعاً مع خلايا الخميرة عبر جميع التراكيز المدروسة، وبناءً على ما سبق يمكن ترتيب المركبات حسب الفعالية السمية تنازلياً كما يلي.

$$\underline{87} \approx \underline{85} > \underline{88} \approx \underline{80} > \underline{77} > \underline{84}$$

تندرج المركبات مثل الإيميدازو-بيرين والثياديازينو-بيرين والثياديازولدين ضمن حلقات مدمجة تحتوي على أنظمة غير متجانسة، وتتميز بتأثيرات بيولوجية متنوعة. تتطابق هذه نتائج مع دراسات [18-19]، حيث أظهرت بعض المركبات مثل **84, 80, 77**، سمية مرتفعة بسبب وجود مجموعات فينيل التي تزيد من كارهية المركبات للماء، مما يعزز التفاعل مع الأغشية الخلوية، بينما يحتوي المركب **84** على حلقة ثياديازين مدمجة مع بيورين مما يقلل السمية لوجود الكبريت.

أما المركبات **88, 85** فتتمتع بسمية منخفضة إلى متوسطة بفضل وجود مجموعات قطبية تحسن ذوبانها في الماء وتقلل تراكمها في الأغشية الخلوية (مثل الهيدروكسيل في **88** أو الكيتون في **85**) على سبيل المثال، يظهر المركب **88** توازناً بين النفاذية والذوبانية بفضل مجموعة الهيدروكسيل والميثوكسي، بينما تعمل مجموعة الكيتون في **85** على استقرار الجزيء وتقليل تفاعله مع البروتينات وفق ما تم عرضه في دراسة [20, 21].

الخلاصة

في هذا الفصل تم التعرف على طرق جديدة لتحضير مركبات متعددة الحلقات غير المتجانسة التي تحتوي على *imidazo-pyrimidine* في هذا الفصل تم التعرف على طرق جديدة لتحضير مركبات متعددة الحلقات غير المتجانسة التي تحتوي على *imidazo-pyrimidine*، *thiadiazole*، *thiadiazino-purine*، *pyrimido-thiadiazine*، *imidazo-purine* ثم توجيهنا للتقييم البيولوجي، حيث تم تحديد النشاط المضاد للأوكسدة باستخدام اختبارين مختلفين: اختبار تثبيط الجذر الحر *DPPH* واختبار فوسفات موليبيدات. تشير النتائج المتحصل عليها إلى أن بعض المركبات المحضرة تظهر قدرة حقيقية على مقاومة الأوكسدة، حيث أظهر بعضها نشاطاً يفوق مضادات الأوكسدة المرجعية مثل حمض الأسكوربيك (فيتامين C)، إضافة إلى ذلك، خضعت بعض المشتقات *thiadiazole* لتقييم في المختبر للنشاط المضاد للبكتيريا باستخدام طريقة الآبار ضد السلالتين *Escherichia coli* (ATCC 25922) و *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) وقد أظهرت النتائج أن المركبات المحضرة فعالة ضد سلالة محددة دون الأخرى، كما تم إجراء اختبار السمية للبعض المركبات المحضرة، تبين أن المركبات التي تحتوي على حلقة العطرية، مثل مجموعة الفينيل المزدوجة أو البنى الكارهة للماء، تظهر سمية أعلى. بينما المركبات الأكثر قطبية أو التي تحتوي على مجموعات مانحة للهيدروجين، مثل الهيدروكسيل، أظهرت توافقاً حيويًا أفضل وسمية أقل.

References

المراجع

- [1]. Favier, A., " Le stress oxydant. L'actualité chimique". ,**2003**, 108(10): p. 863-832.
- [2]. Afonso, V., R., Mitrovic, D., Collin, P., Lomri, A., et al., "Radicaux libres dérivés de l'oxygène et superoxydes dismutases: rôle dans les maladies rhumatismales". *Revue du rhumatisme*. ,**2007**,74(7): p. 636-64 . Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2006.12.009>
- [3]. MOULAY, Y., " Investigation Phytochimique de l'Acacia arabica Aux propriétés antioxydantes et inhibitrices" . *UNIVERSITE KASDI MERBAH OUARGLA*. ,**2012**.
- [4]. Rahal, A., Kumar, A., Singh, V., Yadav, B., Tiwari, R., Chakraborty, S., et al., "Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay ". *BioMed research international*., **2014**, p. 761264. Doi: <https://doi.org/10.1155/2014/761264>
- [5]. Pinchuk, I., Shoval, H., Dotan, Y., Lichtenberg, D., et al., "Evaluation of antioxidants: scope, limitations and relevance of assays ". *Chemistry and physics of lipids*., **2012**, 165(6): p. 638-647. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2012.05.003>
- [6]. Wang, L., Yen, J. H., Liang, H. L., Wu, M. J., et al., "Antioxidant effect of methanol extracts from lotus plumule and blossom (Nelumbo nucifera Gertn)" . *Journal of food and drug Analysis*., **2003**, 11(1): p. 3. Doi: <https://doi.org/10.38212/2224-6614.2726>
- [7]. Bouguessa, I., Aber, M., Khier, N., Dehamchia, M., Bayou, S., et al., Water- Mediated Synthesis, Antibacterial and Antioxidant Evaluation of New Fused Pyrimido-pyrimidine and Pyrimido-purines Derived From Nucleobases. *Current Green Chemistry*, **2024**, 11(1), 75-83. Doi: <https://doi.org/10.2174/2213346110666230720152024>
- [8]. Adaika, C., et al., "Aqueous medium synthesis, characterization and evaluation of the antioxidant and antibacterial activities of new pyrimidine-and purine-ligated pyrrole" . *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*., **2025**, 39(6): p. 1185-1200. Doi: <https://dx.doi.org/10.4314/bcse.v39i6.13>
- [9]. Callaway, E., " E. coli strain linked to cancer in mice ". *Nature*., **2012**. Doi: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1224820>
- [10]. Hassooni, H.R., Al Ezee, A. S., Al-Azawi, E. F., Alaa, M. O. A., et al., " Detection of virulence of Staphylococcus aureus isolated from wounds ".**2022**.
- [11]. Kiehlbauch, J.A., et al." Use of the National Committee for Clinical Laboratory Standards guidelines for disk diffusion susceptibility testing in New York state laboratories" . *Journal of clinical microbiology*., **2000**, 38(9): p. 3341-3348.

- [12]. Bonev, B., Hooper, J., and Parisotà J., "Principles of assessing bacterial susceptibility to antibiotics using the agar diffusion method" . *Journal of antimicrobial chemotherapy.*, **2008**, 61(6): p. 1295-1301. Doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dkn090>
- [13]. Ben Amor, A., Hemmami, H., Gherbi, M. T., Seghir, B. B., Zeghoud, S., Gharbi, A. H., et al., "Synthesis of spherical carbon nanoparticles from orange peel and their surface modification with chitosan: Evaluation of optical properties, biocompatibility, antioxidant and antihemolytic activity" . *Biomass Conversion and Biorefinery.*, **2024**. Doi: <https://doi.org/10.1007/s13399-024-06291-w>
- [14]. Pincemail, J., Meurisse, M., Limet, R., Defraigne, J. O., et al., " L'évaluation du stress oxydatif d'un individu: une réalité pour le médecin" . *Vaisseaux, Coeur, Poumons.*, **1999**,4(5), 12-23.
- [15]. Çil, E., Kasurka, C. B., Erturk, A. G., Konaş, S., et al., "Antibacterial Effect Of Some 3-Imino-4-Substituted-1, 2, 5-Thiadiazolidine 1, 1-Dioxides". *Eskişehir Teknik Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi-C Yaşam Bilimleri Ve Biyoteknoloji.*,**2020**, 9(2): p. 255-264. Doi: <https://doi.org/10.18036/estubtdc.561008>
- [16]. Saxena, D., Maitra, R., Bormon, R., Czekanska, M., Meiers, J., et al., " Tackling the outer membrane: facilitating compound entry into Gram-negative bacterial pathogens". *npj Antimicrobials and Resistance.*, **2023**, 1(1): p. 17. Doi: <https://doi.org/10.1038/s44259-023-00016-1>
- [17]. Lee, T.-H., Charchar, P., Separovic, F., Reid, G. E., Yarovsky, I., et al., "The intricate link between membrane lipid structure and composition and membrane structural properties in bacterial membranes" .*Chemical science.*, **2024**, 15(10): p. 3408-3427. Doi: <https://doi.org/10.1039/D3SC04523D>
- [18]. Banik, B.K. and F.F." Becker, Polycyclic aromatic compounds as anticancer agents: structure–activity relationships of chrysene and pyrene derivatives" .*Bioorganic & medicinal chemistry.*, **2001**, 9(3): p. 593-605. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(00\)00297-2](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(00)00297-2)
- [19]. Sahoo, B.M., Ravi Kumar, B. V., Banik, B. K., Borah, P.," Polyaromatic hydrocarbons (PAHs): structures, synthesis and their biological profile". *Current Organic Synthesis.*, **2020**,17(8): p. 625-640. Doi: <https://doi.org/10.2174/1570179417666200713182441>
- [20]. Rojas Martinez, P., "Synthesis and characterization of coordination polymers based on coinage metal ions and thio-derivatives of guanosine and uridine " .*Newcastle University.* ,**2022** .
- [21]. Robertson, A.D. and Murphy, K.P., " Protein structure and the energetics of protein stability" *Chemical reviews.*, **1997**, 97(5): p. 1251-1268. Doi: <https://doi.org/10.1021/cr960383c>

الفصل الثالث

Experimental Part الجزء العملي

مقدمة

تم تحضير مركبات حلقيّة غير متجانسة جديدة مشتقة من *hydarazine*، من خلال تفاعل مشتقات *hydarazine* مع الألددهيدات العطرية وثيوسيانات البوتاسيوم (*KSCN*)، كما تم تحضير مركبات حلقيّة غير متجانسة جديدة مشتقة من القواعد الأزوتية عن طريق استبدال مشتقات *hydarazine* بالقواعد الأزوتية مثل الـ *adénine*، *guanine* و *cytosine* انطلاقاً من تفاعلها مع مشتقات سيانات البوتاسيوم و الألددهيدات العطرية.

خصص هذا الفصل لشرح طريقة العمل المتبعة، بحيث تم التعرف على الأجهزة والطرق المستعملة في تحضير مركبات وعرض أهم النتائج المتحصل عليها.

I. الأجهزة والمواد المستعملة (*Equipment and Materials Used*)1.1. طيف الأشعة تحت الحمراء *infrared spectrum*

تم تسجيل طيف الأشعة تحت الحمراء باستخدام جهاز تحويل فوررييه (*Marque Agilent (Fourier FT-IR630)*، وذلك لتحديد الترددات المميزة بواسطة العدد الموجي الذي يعبر عنه بوحدة cm^{-1} ، حيث تم المسح في المجال من $4000cm^{-1}$ إلى $400cm^{-1}$.

2.1. نقطة الانصهار *Melting point*

يتم تحديد نقطة الانصهار *mp* (غير المصححة) بإستعمال جهاز قياس نقطة الانصهار *PRINCETON*.

3.1. الكروماتوغرافيا (*Chromatography*)

نقوم بتتبع سير التفاعل بواسطة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة *CCM* التي تم إجراؤها على ألواح ألنيوم "ألواح تجارية من *Merck Kieselgel* 60 F254 بسمك سيليكاً $0.2mm$ " والكشف عن المركبات بواسطة مصباح الأشعة فوق البنفسجية $\lambda=245cm$.

4.1. جهاز التبخر الدوراني (*Rotary Evaporator*)

يتم نزع المذيبات من المركبات بإستعمال جهاز المبخّر الدوراني

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

يتم إستخلاص المركبات الناتجة بطريقة استخلاص سائل – سائل، وذلك بفصل الطور العضوي عن الطور المائي بعد إذابة المركبات في مذيب مناسب، باستعمال قمع الفصل.

6.I. الترشيح (*Filtration*)

يتم فصل أغلب المركبات بتقنية الترشيح التي تقوم بفصل المادة الصلبة عن السائل.

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

جذور حرة *DPPH*.

بيئة مغذية للبكتيريا مولر-هنتون (*Mueller-Hinton Agar*).

مذيب عضوي للمركبات *DMSO*.

مضاد حيوي مرجعي *Gentamicin sulfate*.

أوساط لتنمية خلايا الخميرة *YPD agar* و *YPD broth*.

أوساط لتنمية البكتيريا *Nutrient agar* و *Nutrient broth*.

ماصات دقيقة

صفائح ميكروية

حاضنة بكتيريا *Bacterial Incubator*

ماسح ضوئي *Epson® scanner*

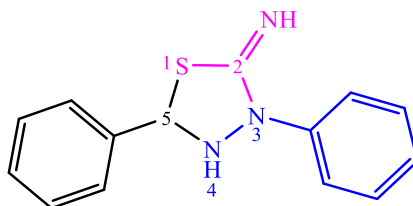
خلايا *Saccharomyces cerevisiae*

III. طريقة العمل (Procedure)

III.2. تحضير مشتقات الثياديازول (Synthesis of thiadiazole derivatives)

في دورق كروي سعته 100mL نضع مكافئ واحد من مشتقات الهيدرازين (phenylhydrazine أو hydarazine) مع مكافئ واحد من ألدهيد عطري (vaniline أو benzaldéhyde أو salicylaldéhyde) تترك لمدة 30 دقيقة مع المغناطيسي في وجود الايثانول تحت درجة حرارة الغرفة، ثم نضيف مكافئ واحد من ثيوسيانات البوتاسيوم KSCN ثم يتم وضع المزيج في المكثف الارتدادي مع التسخين لمدة 8 ساعات مع مراقبة التفاعل بواسطة الكروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة CCM باستخدام ثنائي كلوروميثان CH_2Cl_2 كمذيب. في نهاية تفاعل يتم تبخير الإيثانول تحت ضغط منخفض ثم يضاف 15mL من محلول NaOH ذا تركيز 1N يليه الاستخلاص بالكلوروفورم ($2 \times 10mL$). يتم فصل الطور المائي ونضيف له حمض الفسفوريك H_3PO_4 لتعديل pH عند 2 ثم يوضع في الثلاجة لمدة تتراوح بين يوم الي يومين ثم يرشح ويغسل بالماء المقطر عدة مرات .

77: 3,5-diphenyl-1,3,4-thiadiazolidin-2-imine

الصيغة الكيميائية: $C_{14}H_{13}N_3S$

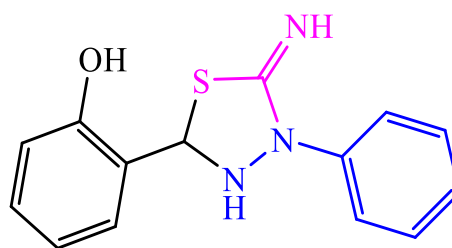
الكتلة المولية: 255.34 g/mol

نقطة الانصهار: $140-138^{\circ}C$

المردود: 62%

الحالة الفيزيائية: صلب بني غامق (Dark brown solid)

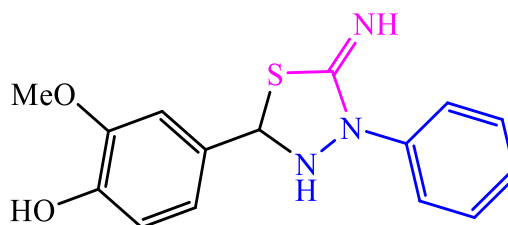
FT-IR ($\bar{\nu} \text{ cm}^{-1}$): (N-H)3309 (C-S)685 (N-H_{imine})1564 (C=N)1740

78: 2-(5-imino-4-phenyl-1,3,4-thiadiazolidin-2-yl)phenolالصيغة الكيميائية: $C_{14}H_{13}N_3OS$

الكتلة المولية: 271.34 g/mol

نقطة الانصهار: 145-143°C

المرودود: 51 %

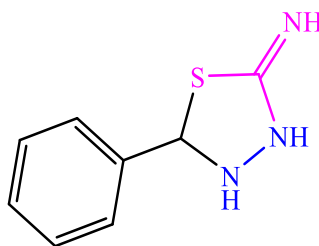
الحالة الفيزيائية: راسب بني (*Brown precipitate*)FT-IR ($\bar{\nu} \text{ cm}^{-1}$): (N-H)3317 (C-S)686 (N-H_{imine})1565 (C=N)1742**79: 4-(5-imino-4-phenyl-1,3,4-thiadiazolidin-2-yl)-2-methoxyphenol**الصيغة الكيميائية: $C_{15}H_{15}N_3O_2S$

الكتلة المولية: 301.36 g/mol

نقطة الانصهار: 148-146°C

المرودود: 25%

الحالة الفيزيائية: مادة صلبة بنية (*Brown precipitate*)FT-IR ($\bar{\nu} \text{ cm}^{-1}$): (N-H)3321 (C-S)692 (N-H_{imine})1496 (C=N)1742

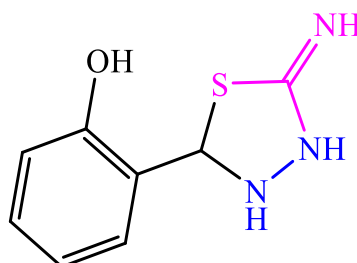
80: 5-phenyl-1,3,4-thiadiazolidin-2-imineالصيغة الكيميائية: $C_8H_9N_3S$

الكتلة المولية: 179.24 g/mol

نقطة الانصهار: $100-97^\circ C$

المردود: 51%

الحالة الفيزيائية: راسب اصفر (Yellow precipitate)

FT-IR ($\bar{\nu} \text{ cm}^{-1}$): (N-H)3332 (C-S)685 (N-H_{imine})1618 (C=N)1737**81:** 2-(5-imino-1,3,4-thiadiazolidin-2-yl)phenolالصيغة الكيميائية: $C_8H_9N_3OS$

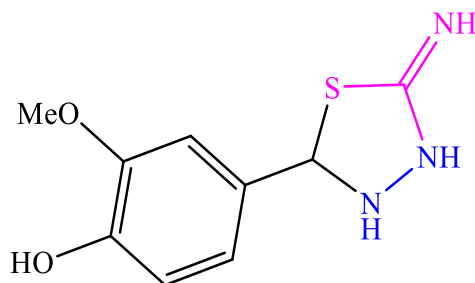
الكتلة المولية: 195.24 g/mol

نقطة الانصهار: $222-220^\circ C$

المردود: 48%

الحالة الفيزيائية: راسب ابيض مصفر (Yellowish-white precipitate)

FT-IR ($\bar{\nu} \text{ cm}^{-1}$): (N-H_{imine})1572 (C-S)678 (C=N)1738

82: 4-(5-imino-1,3,4-thiadiazolidin-2-yl)-2-methoxyphenolالصيغة الكيميائية: $C_9H_{11}N_3O_2S$

الكتلة المولية: 255.27 g/mol

نقطة الانصهار: 220-218°C

المردود: 46%

الحالة الفيزيائية: راسب اصفر (Yellow precipitate)

FT-IR ($\bar{\nu} \text{ cm}^{-1}$): (N-H)3477 (C-S)753 (N-H_{imine})1599 (C=N)1743**III.2. تخضير مركبات imidazo-purine و imidazo-pyrimidine و pyrimido - thiadiazine****و thiadiazino- purine**

في دورق كروي نضع مكافئ واحد من القواعد الأزوتية (*adénine* أو *guanine* أو *cytosine*) مع مكافئ واحد من الألديهيد عطري (

benzaldehyde أو *vaniline*)، تترك لمدة 30 دقيقة مع الرج المغناطيسي في وجود الإيثانول تحت درجة حرارة الغرفة، ثم نضيف مكافئ

واحد من مشتقات سيانات البوتاسيوم (*KCN* أو *KSCN*)، ثم يتم وضع المزيج في المكثف الارتدادي مع التسخين لمدة 8 إلى 10

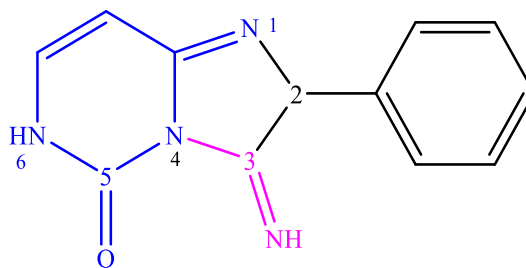
ساعات، كما يتم مراقبة التفاعل بواسطة الكروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة *CCM* باستخدام ثنائي كلوروميثان CH_2Cl_2 كمذيب.

بعد انتهاء التفاعل يتم تبخير الإيثانول تحت ضغط منخفض ثم يضاف 15mL من محلول *NaOH* 1N ذا تركيز 1N و باستعمال كلوروفورم

كمذيب للاستخلاص (2×10mL).

يتم فصل الطور المائي ونضيف له حمض الفسفوريك H_3PO_4 لتعديل pH عند 2 ثم يوضع في الثلاجة لمدة ثم يرشح و يغسل بالماء المقطر عدة مرات.

83: 3-mino-2-phenyl-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidin-5(3H)-one



الصيغة الكيميائية: $C_{12}H_{10}N_4O$

الكتلة المولية: 226.24g/mol

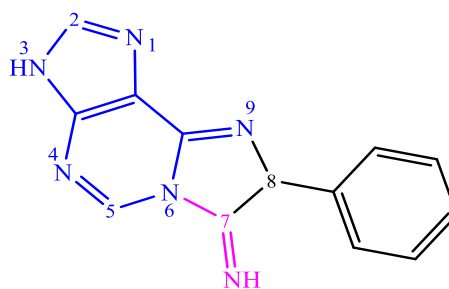
نقطة الانصهار: /

المردود: ضعيف جدا

الحالة الفيزيائية: صلب ابيض (White precipitate)

FT-IR ($\bar{\nu}$ cm^{-1}): /

84: 8-phenyl-3,8-dihydro-7H-imidazo[2,1-i]purin-7-imine



الصيغة الكيميائية: $C_{13}H_{10}N_6$

الكتلة المولية: 250.27g/mol

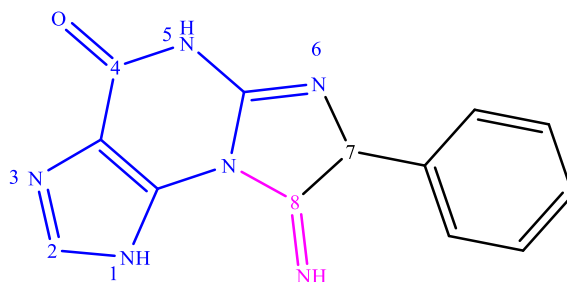
نقطة الانصهار: أكبر من $300^{\circ}C$

المردود: 93%

الحالة الفيزيائية: صلب ابيض (White precipitate)

(N-H_{imine})1598 (C=C)1671 (C=N)1738 (N-H)3290 :($\bar{\nu}$ cm⁻¹) FT-IR

85: 8-imino-7-phenyl-7,8-dihydro-1H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-one



الصيغة الكيميائية: C₁₃H₁₀N₆O

الكتلة المولية: 266.26g/mol

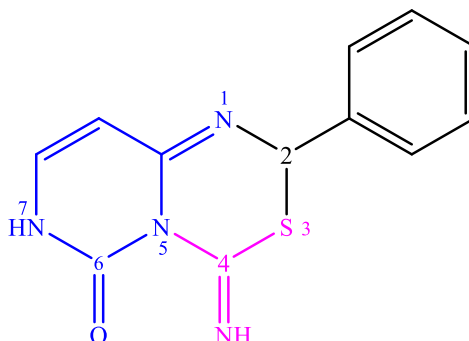
نقطة الانصهار: 253-251°C

المرئود: 55 %

الحالة الفيزيائية: راسب ابيض (White precipitate)

(N-H_{imine})1543 (C=C)1558 (C=N) 1735 (C=O) 1615 (N-H)3456 :($\bar{\nu}$ cm⁻¹) FT-IR

86: 4-imino-2-phenyl-2,7-dihydro-4H,6H-pyrimido[1,6-c][1,3,5]thiadiazin-6-one

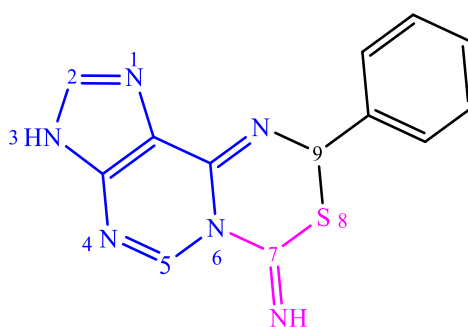


الصيغة الكيميائية: C₁₂H₁₀N₄OS

الكتلة المولية: 258.30g/mol

نقطة الانصهار: /

المردود: ضعيف جدا

الحالة الفيزيائية: راسب ابيض (*White precipitate*)/:($\bar{\nu}$ cm^{-1}) FT-IR**87: 9-phenyl-3,9-dihydro-7H-[1,3,5]thiadiazino[4,3-i]purin-7-imine**الصيغة الكيميائية: $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{S}$

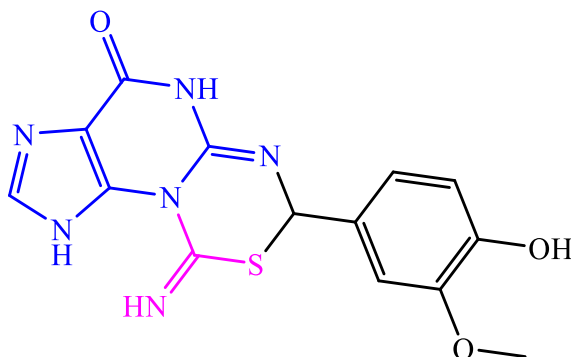
الكتلة المولية: 282.33g/mol

نقطة الانصهار: 198-196°C

المردود: 92%

الحالة الفيزيائية: راسب ابيض مصفر (*Yellowish-white precipitate*)(N-H_{imine})1699 (C-S)625 (C=C)1650 (C=N)1736 :($\bar{\nu}$ cm^{-1}) FT-IR

88: 7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-9-imino-5,7-dihydro-9H-[1,3,5]thiadiazino
[4,3-b]purin-4(1H)-one



الصيغة الكيميائية: $C_{14}H_{12}N_6O_3S$

الكتلة المولية: 344.35g/mol

نقطة الانصهار: $280-278^{\circ}C$

المردود: 67%

الحالة الفيزيائية: راسب ابيض (*White precipitate*)

FT-IR ($\bar{\nu} \text{ cm}^{-1}$): (NH)3302 (C=O)1680 (C=N)1631 (C-S)643 (N-H_{imine})1609

الخلاصة العامة

General conclusion

يتمثل الهدف الرئيسي من مذكرتنا في تحضير مركبات حلقيّة غير متجانسة جديدة مشتقة من القواعد الأزوتية مثل البيورين، البيريميدين، مع دراسة فعاليتها البيولوجية كمضادات للأكسدة، مضادات للبكتيريا، وتقييم سميتها. اعتمدت المنهجية على التحضير الكيميائي لهذه المركبات من خلال تفاعلات التكتيف بين مشتقات الهيدرازين أو القواعد الأزوتية مع الألديهيدات العطرية، ثم تم وصف المركبات المحضرة باستخدام تقنيات التحليل الطيفي مثل مطيافية الأشعة تحت الحمراء IR .

تم إجراء اختبارات بيولوجية شملت تقييم النشاط المضاد للأكسدة باستخدام اختباري DPPH و PM، و النشاط المضاد للبكتيريا ضد سلالاتي *S. aureus*, *E. coli*، إضافة إلى اختبار السمية الخلوية باستخدام خلايا الخميرة *Saccharomyces cerevisiae*. أظهرت النتائج أن بعض المركبات، مثل 80,78 تمتلك نشاطا مضادا للأكسدة يفوق فيتامين C، بينما أظهرت مركبات 82,81 فعالية ملحوظة ضد البكتيريا سالبة الغرام (*E. coli*). من ناحية السمية، أظهرت المركبات 84,77 سمية عالية، في حين كانت المركبات 87,85 أقل سمية، مما يشير إلى إمكانية تطويرها كمركبات واعدة في التطبيقات الطبية كما يمكن توسيع نطاق اختبار السمية على خلايا أخرى مثل الكبد والكلي. عموما ساهمت المذكرة في توسيع نطاق المركبات الحلقيّة غير المتجانسة ذات فعالية بيولوجية وتفتح آفاق لتطوير أدوية جديدة مضادة للأكسدة ومضادة للبكتيريا.

الملخص

كان الهدف من مذكرتنا هو تصنيع وكبات حلقيه غير متجانسة جديدة ودراسة أنشطتها المضادة للأكسدة والسمية والبكتيريا. في الجزء الأول، قمنا بتطوير طرق جديدة لتحضير مشتقات الثياديازول والبيريميدين والبيورين عن طريق إجراء تفاعلات التكتيف مشتقات هيدرزين أو القواعد الآزوتية (السيوزين والأدينين والجوانين) مع ألدهيدات العطرية و مشتقات سيانات البوتاسيوم.

في الجزء الثاني، قمنا بدراسة القوة المضادة للأكسدة و المضادة للبكتيريا و المضادة السمية. تم إجراء تقييم إمكانات مضادات الأكسدة من خلال طريقة الاختزال الجفري DPPH واختبار موليبينات الفوسفات PM حيث أظهر بعضها نشاطا أكبر من مضادات الأكسدة القياسية مثل حمض الأسكوربيك. وقد تم تحقق من سمية للكبات باستخدام اختبار البقعة السمية. كما تم تحديد التأثير المضاد للبكتيريا بواسطة تقنية المواجهة المباشرة في طبق بترى، على وسط صلب. النتائج المتحصل عليها أظهرت نوعية تجاه فوع البكتيريا.

تم التحقق من الخصائص الهيكلية لجميع للكبات المحضرة بطرق تحليل مختلفة كالأشعة تحت الحمراء.

الكلمات المفتاحية: بيريميدين، بيورين، ثياديازول، نشاط مضاد للأكسدة، نشاط مضاد لسمية، نشاط المضاد

للبيكتيريا.

Abstract

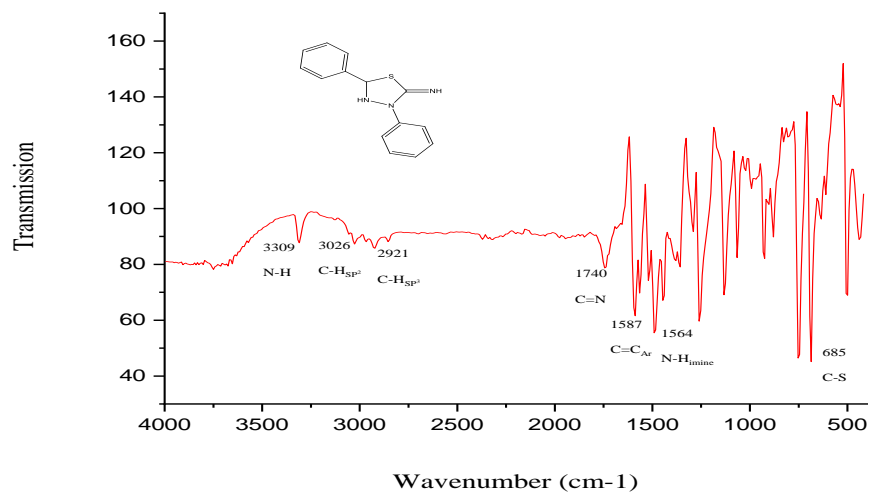
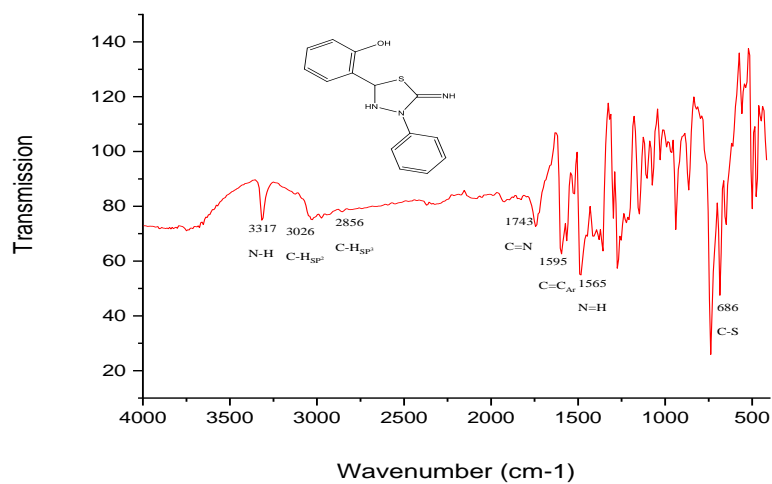
The objective of our thesis is the synthesis of new heterocyclic compounds and the investigation of their antioxidant, toxicity, and antibacterial activities. In the first part, we developed new methods for the preparation of thiadiazole, pyrimidine, and purine derivatives through condensation reactions involving hydrazine derivatives and nitrogenous bases (cytosine, adenine, and guanine) with aromatic aldehydes and potassium cyanate derivatives.

In the second part, we evaluated the antioxidant, antibacterial, and toxic potentials of the synthesized compounds. The antioxidant capacities were assessed using the DPPH radical scavenging method and the phosphomolybdate assay (PM), with some compounds exhibiting greater activity than standard antioxidants such as ascorbic acid. The toxicity of the compounds was evaluated using the spot toxicity test. Antibacterial activity was determined using the direct confrontation method in Petri dishes on solid media. The results showed selectivity depending on the type of bacteria. The structural properties of all synthesized compounds were confirmed using various analytical techniques, including infrared spectroscopy.

Keywords: Pyrimidine, Purine, Thiadiazole, Antioxidant Activity, Toxicity Activity, Antibacterial Activity.

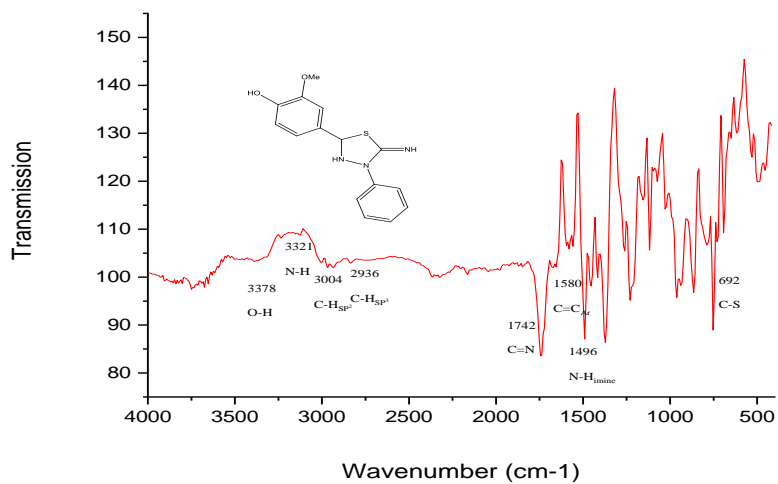
الملحق

Appendix

Comp**infrared spectrum****77****Comp****infrared spectrum****78**

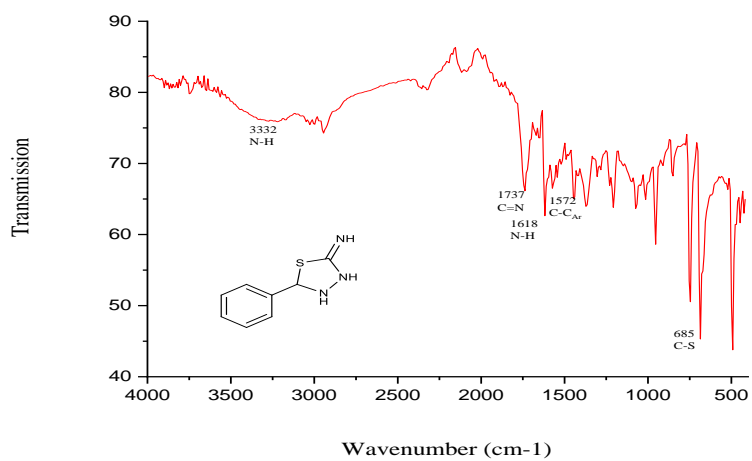
Comp

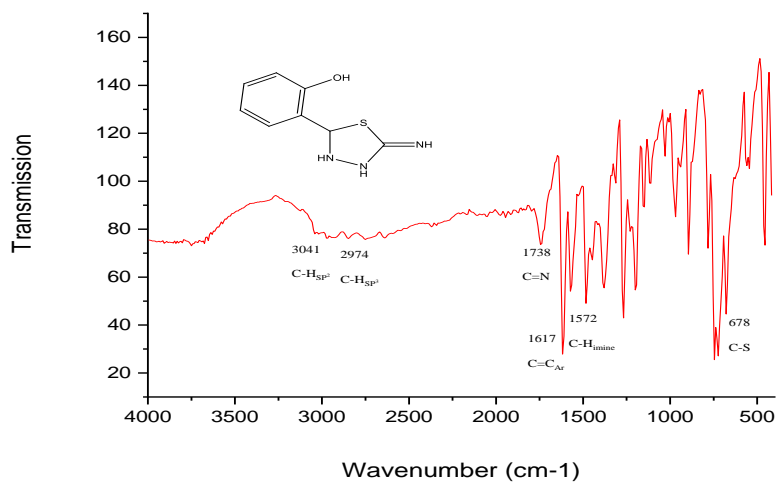
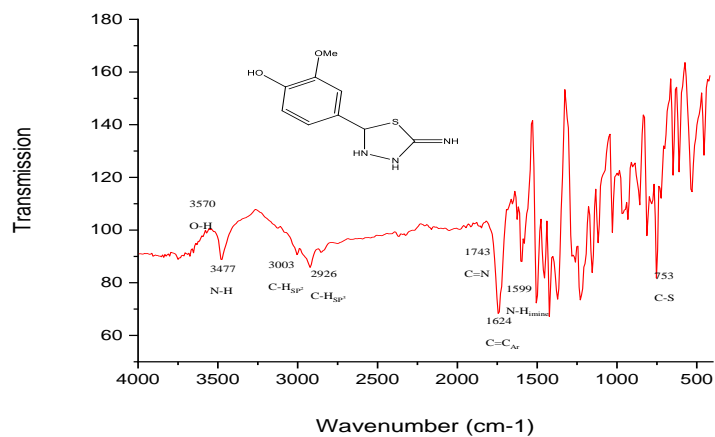
infrared spectrum

79

Comp

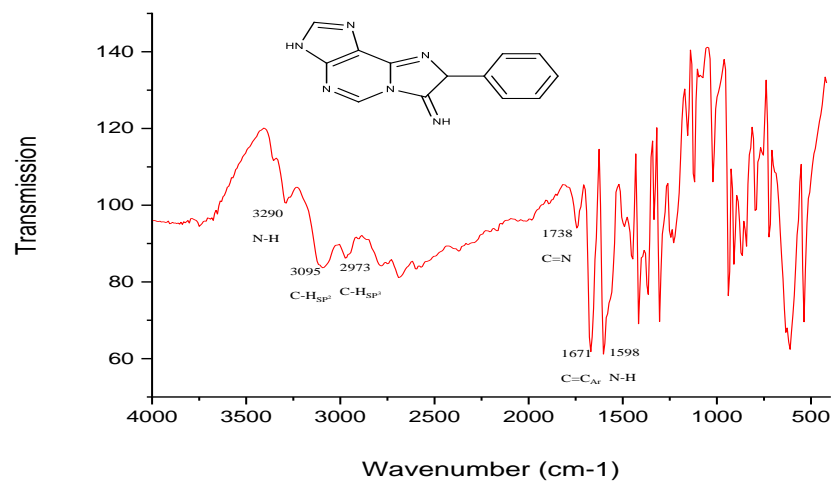
infrared spectrum

80

*Comp**infrared spectrum*81*Comp**infrared spectrum*82

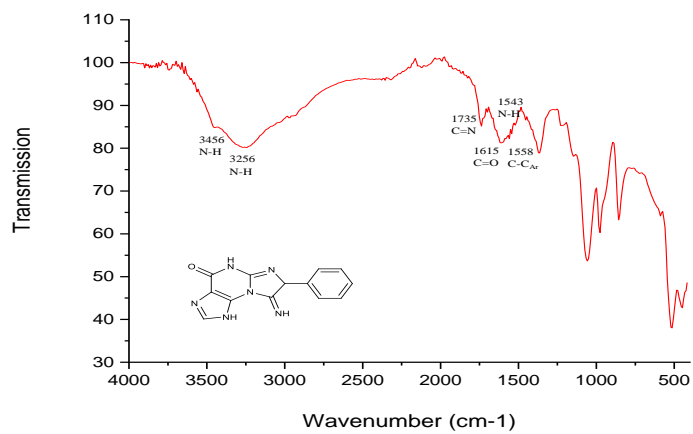
Comp

infrared spectrum

84

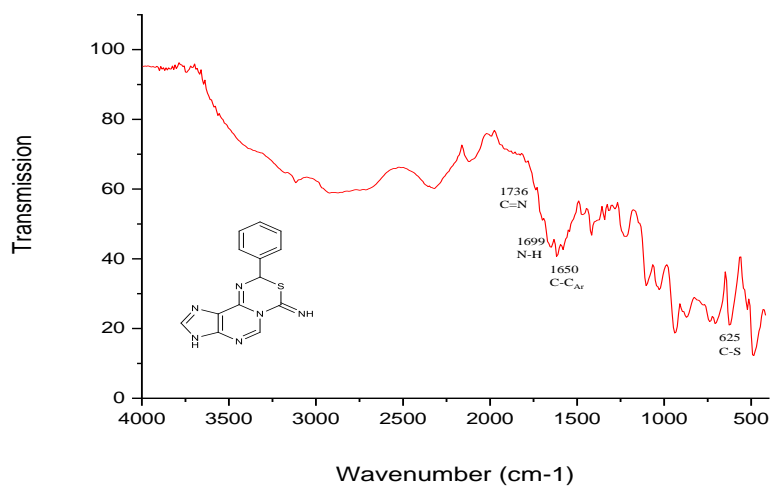
Comp

infrared spectrum

85

Comp

infrared spectrum

87

Comp

infrared spectrum

88