

جمهورية العراق  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
جامعة الانبار  
كلية العلوم التطبيقية - هيت  
قسم البيئة

استعمال طرائق صديقة للبيئة في تحضير مركبات عضوية صيدلانية

وتقييم فعاليتها تجاه بعض انواع الفطريات المرضية

بحث مقدّم

إلى

مجلس كلية العلوم التطبيقية - هيت - جامعة الانبار

وهي جزء من متطلبات نيل شهادة البكالوريوس

من قبل الطلبة

1- احمد هاني توفيق

2- ايهاب مؤيد شهاب

3- امجد عبدالسلام ياسين

4- احمد حازم شحادة

بإشراف

أ.م. د. راسم فراج مسلم

2021 م

1442 هـ

*Ministry of Higher Education and Scientific Research  
Anbar University  
College of Applied Sciences - Heet  
Department of Ecology*

*Uses of New ecofriendly to synthesis pharmaceutical  
organic compounds and Evaluated their  
pathogenic fungi*

*A Research Submitted*

*To*

*The Council of the College of Applied Sciences -  
Heet*

*University of Anbar as Partial Fulfillment of the  
Requirements For the Degree of BScs*

*BY*

*Ahmed Hani, Eihab Moaid, Amjad Abdul-Alsalam and  
Ahmed Hazim*

*Supervised*

*By*

*Assist. Prof. Dr. Rasim Farraj Muslim AL-Obaidi*

*2021 A.D.*

*1442 A.H*

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



الْعَظِيمِ

سورة الرعد الآية (17)

## إقرار المشرف على البحث

اشهد أن إعداد هذا البحث قد تم تحت إشرافي في كلية العلوم التطبيقية - هيت - جامعة الانبار وهو جزء من متطلبات نيل شهادة البكالوريوس.

### **التوقيع:**

الاسم: د. راسم فراج مسلم

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

العنوان: جامعة الانبار / كلية العلوم التطبيقية - هيت

التاريخ: / / 2021 م

## إقرار رئيس القسم

بناءً على التوصيات المقدمة من المشرفين والمقوم اللغوي أشرح الاطروحة للمناقشة.

### **التوقيع:**

الاسم: د. راسم فراج مسلم

المرتبة العلمية: استاذ مساعد

العنوان: جامعة الانبار / كلية العلوم التطبيقية - هيت

التاريخ: / / 2021 م

# الأهداء

ماذا بوسعنا أن نقول لقد هربت منا الكلمات وتشتت شمل العبارات .. لا ندري أي

الكلام يوفيك حقه .. بل أي العبارات تليق بمقامك

فإذا كان الأهداء يعبر ولو بجزء من الوفاء

فالإهداء لعلم البشرية ومنبع العلم نبينا محمد (صلى الله عليه وسلم)

إلى من تسعد قلوبنا بليتها

إلى روضة الحب التي تنبت أزكى الأزهار

أمي

إلى رمز الرجولة والتضحية

إلى من دفعنا إلى العلم وبه نزداد افتخار

أبي

إلى من هم اقرب إلي من روعي

إلى من شاركنا حزن ألام وبهم نستمد عزتنا وإصرارنا

اخوتنا

إلى من أنسنا في دراستنا وشاركنا همومنا وأفراحنا

تذكراً وتقديراً

زملائي وزميلاتي

إلى هذا الصرح العلمي الفتي والجبار

كليتنا الغالية

## **كلمة شكر**

**بعد ان شارفت دراستنا على الانتهاء  
وبعد اتمام بحثنا نتقدم بالشكر والتقدير الى  
اساتذة قسم البيئية وباقي الاقسام في الكلية  
المحترمون وخص منهم استاذنا القدير  
ومشرفنا في البحث الاستاذ الفاضل الدكتور  
(راسم فراج مسلم)**

## الخلاصة.

تضمن البحث استخدام قواعد شف لتحضير المركبات الحلقية غير المتجانسة وكما يلي:

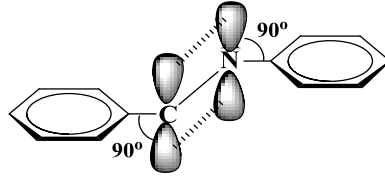
- تحضير بعض قواعد شف باستخدام الديهايدات وامينات مختلفة.
- تحضير حلقات غير متجانسة مختلفة.
- شخّصت المركبات المحضرة طيفياً بواسطة قياس طيف الأشعة فوق البنفسجية-المرئية وطيف الأشعة تحت الحمراء وتم أخذ طيف الرنين النووي المغناطيسي ( $^1\text{H-NMR}$ ) و( $^{13}\text{C-NMR}$ ) وطيف الكتلة Lc-mass لبعض المركبات وأكدت النتائج صحة التراكيب الكيميائية المقترحة.
- تم اختبار الفعالية الحيوية لبعض المركبات المحضرة ضد نمو اربعة انواع من البكتريا:

***Eschershiacoli, Klebsieallapneumonia, Staphylococcuiaureus and Pseudomonas aeruginosa***

## 1-1 التركيب والخواص

## Structure and properties

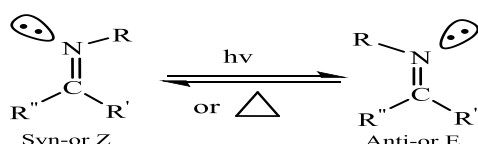
حضرت قواعد شيف لأول مرة من قبل العالم الالماني شيف عام 1864م من تكثيف بسيط للأمينات الأولية مع الالديهيدات الاروماتية أو الكيتونات فسميت نسبة إليه وعرفت هذه القواعد بواسطة المجموعة (-N=CH) وقد ظهرت صيغ مختلفة ومتنوعة من قواعد شيف ومعقداتها وتم دراسة خصائصها<sup>(9,10)</sup>. ويمكن ملاحظة قياس الزاوية على جانبي الأصرة (C=N) من الصيغة التركيبية لأحد قواعد شيف والذي يمثلها التركيب التالي<sup>(11)</sup>.



وتكون الصيغة الكيميائية العامة لقواعد شيف "RR'C=NR" وسميت هذه المركبات الايمينات أو الازوميثينات أو الانيلات أو البنزانيات حيث تمثل كل من R و R' في الانيلات مجموعة اليفاتية أو اروماتية أو ذرة هيدروجين و R حلقة بنزين معوضة أو غير معوضة وفي الايمينات تكون R حلقة بنزين معوضة أو غير معوضة و R' ذرة هيدروجين و R" مجموعة الكيل أو أريل، كما يطلق عليها اسم الكيتيمينات عندما تشتق من الكيتونات إذ تكون كل من R و R' مجموعة الكيل أو أريل وتسمى الديمينات عندما تشتق من الالديهيدات أي تكون R مجموعة الكيل أو أريل و R' ذرة هيدروجين، ويفضل أن تحتوي هذه المركبات على مجموعة أريل على النتروجين أو الكاربن لزيادة استقراريتها وبالتالي الحفاظ عليها من التفكك أو تحولها الى بوليميرات<sup>(12)</sup>. وبهذا فان للصيغة العامة لقواعد شيف شبيهان هندسيان بناءً على التوزيع الفراغي للمجاميع المرتبطة بذرتي النتروجين والكاربن حول الاصرة المزدوجة C=N، اذ يكون الشبيه Syn- او Z عندما تكون المجموعة المعوضة على ذرة



الكاربون للاصرة المزدوجة ذات الاسبقية الاعلى على نفس جانب المجموعة المعوضة على ذرة النتروجين وتكون Anti- او E اذا كانت على الجانب المعاكس وتعتمد استقرارية الشبيهان على طبيعة المجاميع المعوضة ويمكن ان يتحول احدهما للاخر بالضوء او الحرارة<sup>(13)</sup>.

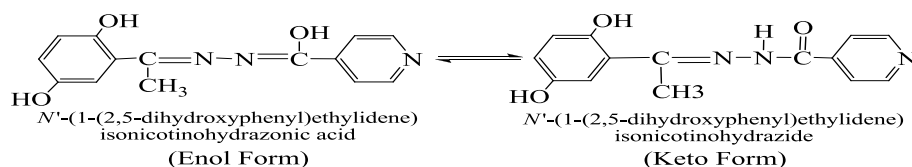


لوحظ أن الأمين الاروماتي الذي يحتوي على معوضات ساحبة لالكترونات في الموقع بارا عند تكافئه مع الالديهيد الاروماتي فان سرعة التفاعل تقل في حين تزداد سرعة التفاعل عندما يكون نفس المعوض وفي نفس الموقع على حلقة الالديهيد الاروماتية<sup>(14)</sup>.

الأنيلات قواعد شف تحضر من تفاعل تكثيفي للأمينات الاروماتية والالديهيدات الاروماتية<sup>(11)</sup>. قواعد شيف قليلة الذوبان في الماء بصورة عامة، وتزداد قابلية ذوبانها بارتباطها بالسكريات<sup>(15)</sup>. وتعاني مركبات اينول امينات تبادلاً توتيمرياً إلى الكيتينامينات<sup>(16)</sup>.

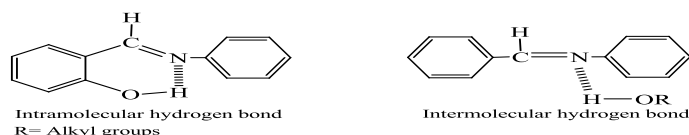


في دراسة طيفية تضمنت أطيف الاشعة تحت الحمراء لوحظ ان السبب الرئيسي في التغير بالقياسات لنفس المركب هو التغير بالاقتران الكيميائي بين ايزومري (Keto-Enol) وايزومري (Syn-Anti)<sup>(17)</sup>.



قاعدة شيف لها القدرة على تكوين اواصر هيدروجينية ضمنية وتتكون تلك الاواصر بين المزدوج الالكتروني لمجموعة الازوميثين ومجموعة الهيدروكسيل في

الموقع أورثو على جزء حلقة البنزين داخل نفس الجزيئة ضمن هيئة حلقيية، كما إن لقواعد شيف القدرة على تكوين اواصر هيدروجينية بينية بين المزدوج الالكتروني لمجموعة الازوميثين والمركبات أو المذيبات الهيدروكسيلية الموجودة في نفس المحلول<sup>(18)</sup>.



إن الأصرة الضمنية الهيدروجينية أكثر استقراراً عندما توجد في هيئة حلقيية سداسية تحتوي على اصرتين مزدوجتين وكذلك في هيئة حلقيية خماسية تحتوي على أصرة مزدوجة واحدة. أن مجموعة الازوميثين (C=N) تسلك كمجموعة واهبة ومكتسبة للالكترونات (Donor-Acceptor) حيث تعد مستقبلية عن طريق الاوربيتال  $\pi$  للأصرة المزدوجة، وواهبة عن طريق مزدوج الالكترونات غير التآصرية لذرة النتروجين<sup>(19)</sup>.

### قواعد شف وفعاليتها الحيوية :

وتم تحضيرها لأول مرة من قبل (imine)(-RCH=N-) تحتوي قواعد شف على مجموعة ايمين ومركبات الكاربونيل (R-NH) العالم هوكو شف سنة 4861 عن طريق التكتيف بين الامين الاولي aryl . [44] أو alkyl هي إما R' ، R حيث ، RCOR الفعالة<sup>[20]</sup>

بينما تعطي الكيتونات ال aldimines تعطي مجموعة الكاربونيل المشتقة من الأدهيدات المسؤولة عن منح هذه المركبات فعالية عالية -C=N<sup>[21]</sup> إن مجموعة الامين-4:(ketoimines).

تشكل قواعد شف مركبات هامة الاستخدام في المركبات العضوية التي تمتلك عدة تطبيقات في مختلف المجالات ، على سبيل المثال ، الحيوية ، اللاعضوية والكيمياء التحليلية .وتعد قواعد شف وسطيات مهمة في العديد من التفاعلات الأنزيمية عن

طريق تفاعل إنزيم مع مجموعة الامينو أو كاربونيل المادة الاساس [22] تشكل قواعد شف اصناف مهمة من المركبات في الكيمياء الطبية والصيدلانية مع العديد من التطبيقات الحيوية الفعالة والتي تشمل مضاد للجراثيم ،فطريات، مضاد للسرطان ، مضاد للأكسدة ،الاضطرابات العصبية ومدر للبول .كذلك فهي ذات اهمية كبيرة في التطبيقات الصناعية مثل صناعة المواد الغذائية ، وصناعة الاصباغ، والكيمياء التحليلية ، والمحفزات ، والكيمياء الزراعية [23]

تمتلك قواعد شف مجموعة واسعة من الأنشطة الحيوية ، بما في ذلك مضاد للفطريات ،مضاد للجراثيم ، ومضاد للملاريا ، مضادة للالتهابات ، مضادة للفيروسات ، خافض للحرارة.ان مجموعة الإيمين أو الأزوميثين موجودة في العديد من المركبات الطبيعية وغير الطبيعية.لقد ثبت أن لهذه المجموعة ذات أهمية عالية لأنشطتها.

#### **المركبات الحلقية الغير متجانسة :**

يمكن تعريف المركبات الحلقية غير المتجانسة بأنها مركبات عضوية تحتوي في تركيبها على ذرة مغايرة واحدة أو اكثر , وان اكثر الذرات غير المتجانسة شيوعا هي الاوكسجين والنتروجين والكبريت والفسفور , [24] إذ تمتاز هذه المركبات بخواصها الجيدة بوصفها أدوية و مبيدات حشرية و أصباغا و بوليمرات. [25] تعد الاوكسادايازولات من المركبات الأروماتية الحلقية غير المتجانسة التي تحتوي على ذرة اوكسجين وذرتين نتروجين وذرتين كاربون واصرتين مزدوجتن ,و يعتبر الايزومر 1,3,4 اوكسادايازول الاكثر استقرار حيث يظهر إستقرارية حرارية عالية و تزداد- إستقرارية هذه المركبات بوجود مجاميع الكيل او فنيل معوضة على الحلقة.[26]

وقد اكتسبت مشتقات 1,3,4 اوكسادايازول اهمية- واسعة و درست وحضرت على نطاق واسع في العقود الماضية نظراً لفعاليتها البايولوجية والطبية وأهميتها الكيمائية والصناعية والصيدلانية والزراعية إذ استخدمت كمضادات للجراثيم والفطريات كما استخدمت كمضادات للفايروسات والالتهابات والملاريا] [27 . [كما تعد مشتقات-

1,3,4-ثايدايازول ذات اهمية كبيرة وواضحة في المجالات الصناعية والطبية والصيدلانية و توجد هذه المركبات باربع ايزوم ارت اعتمادا على موقع ذرات النتروجين في الحلقة إذ تمتلك هذه المركبات فعالية بايولوجية متنوعة وقد وجد انها مضادة للسرطان [28] ومضادة للميكروبات (anti-microbial) (والالتهابات-anti-inflammatory) [29]

وغي رها من المركبات الدوائية الاخرى التي تحتوي على النظام الحلقي 1,3,4-ثايدايازول وهذا الذي شجع الباحثين على دراستها والاهتمام بطرائق تحضيرها.

كما ان لقواعد شف اهمية بيولوجية كبيرة فهي تساهم بدور كبير في الفعاليات الحيوية كما في تفاعلات النقل الانزيمي لمجموعة الامين من الحامض الاميني في تكوين ارتباط معين مع الالدهيد او الكيتون , ولها أهمية كبيرة في الطب والادوية . [30] ان مركبات الثايزولدين 4 - اون عبارة عن مركبات خماسية الحلقة غير متجانسة وتحتوي في تركيبها على ذرة نتروجين و- كبريت , حضرت مشتقات الثايزولدين على نطاق واسع وكبير في العقد الماضي ولهذه المركبات خواص دوائية وصيدلانية وزراعية فهي تمتلك أنشطة بيولوجية قي مة كالدواء rhodanine [31] (المشتق من الثايزولدين والمستخدم في علاج اعتلال الكلى لمرضى السكري وايضا الدواء [32] Pioglitazone ) الخافض للسكر في الدم وقد استخدمت مشتقات الثايزولدينات كمضادات للميكروبات [33] antimicrobial ) و مضاد للملاريا [34] antimalarial ) وتعد عوامل مضادة لفيروس نقص المناعة البشرية ) [35] HIV-anti . تُعرف 3,2-Diaryloxirane-، 3-dicarbonitriles جيداً بأنها مواد وسيطة تركيبية مهمة [36,37]. يؤدي تفاعل هذه المركبات مع النيتروجين والكربون nucleophiles إلى إنتاج العديد من العناصر النشطة بيولوجياً المركبات الحلقية غير المنتظمة. على سبيل المثال ، تم الإبلاغ عن أن البيرازولات المستبدلة فئة مهمة من المركبات في مجالات الكيمياء الزراعية والطبية بسبب طيفها الواسع الأنشطة البيولوجية [38-41] ولها أيضًا تأثيرات مضادة للسرطان [42]. مشتقات إيميدازول فعالة ومضادات مستقبلات الببتيد العصبي Y Y5 الانتقائية

، التي لها نشاط مضاد للفطريات ومضاد للبكتيريا و تستخدم كعوامل محتملة لمرض السل [43-45]. من ناحية أخرى ، فإن مشتقات الأيزوكسازول لها نشاط مضاد للفطريات ضد المبيضات البيض ، الأنشطة المناعية والمناعة [46-48] تتميز قواعد شيف بخصائص تشكيل معقدة رائعة وتعمل بمثابة روابط مذبذبة ممتازة وتم استخدامها ككاشف تحليلي لتحديد مقياس الطيف الضوئي لأيونات المعادن [ 50,49]الخصائص المذكورة أعلاه ، واستمراراً لبرنامجنا في التوليف بيولوجياً المركبات الحلقية غير المتجانسة النشطة [51,52].

قواعد شيف مركبات تحتوي على مجموعة الازوميثين (A-) تم تحضيرها لأول مرة من قبل العالم الألماني Schiff حيث حضرها بتكاثف الأمينات الأولية الالفاتية والاروماتية مع الالدهايدات والكتونات الالفاتية والاروماتية عام ( ١٨٦٤ ) ان خواص واستقرار قواعد شيف لها صلة وثيقة بمركبات الكاربونيل او الأمينات سواء كانت اليفاتية او اروماتية [53] تمتاز القواعد الاروماتية منها بأنها مواد صلبة ذات استقرار حراري عال ولوانها تتميز من الأصفر الفاتح إلى الأحمر إما المحضر من الأمينات الالفاتية فهي في الأغلب سوائل أ). كما إن قواعد شيف تعتبر من المركبات المهمة في الكثير من الأنظمة البايولوجية (٢٥) وان من أهم خواصها أنها مواد أولية جيدة لتخليق الكثير من المركبات الحلقية غير المتجانسة التي لها أهمية كبيرة كيميائياً وبيولوجياً [ 54]". وتمتاز قواعد شيف بتفاعلات الإضافة [55] مع المركبات الغنية بالالكترونات مما يستفاد منها في تحضير الحلقات الرباعية غير المتجانسة). تم استخدام قواعد شيف المحضرة كمادة أولية في تفاعل الإضافة لستوندنكرى Stau Jn في تكوين حلقات ألبيتا لاكتام. تعتبر مركبات ألبيتا لاكتام من المركبات الحاوية على حلقة رباعية غير متجانسة ذرة مغايرة (النيتروجين) وهي تمتلك خواص تختلف إلى درجة كبيرة من الحلقات الأصغر والأكبر منها [56]. تعتبر لمركبات ألبيتا لاكتام أهمية كبيرة من الناحية الدوائية حيث تعتبر من المضادات الحيوية ومثال عليه البنسلين الذي اكتشف قبل أكثر من ٧٠ سنة التي ساهمت في خدمة الإنسانية!" " تعتبر بيتا لاكتام الجزء الرئيسي في هيكل ( تركيب) المركبات التي استخدمت كمضادات

حيوية ومن أمثالها cephalosporins ,carumonam and thienamycine , [82] لذلك ظهر اهتمام واسع بصنف هذه المركبات في مجال الصناعة الصيدلانية ففي أواخر السبعين وبدايات الثمانين من القرن الماضي عزلت مركبات أحادية الحلقة من بيتا لاكتام من مصادر ها الطبيعية (" ") " !ووجد إن المركبات العطرية التي تحتوي حلقات متعددة من كما إن معظم البوليمرات الاروماتية من ألبيتا لاكتام البيتا لاكتام تستعمل كمضاد للسرطان وتكون ذات فعالية بايلوجية [57,58,59] الحلقية تتكون من الايمين imine عن طريق تفاعل ستادينكرل [60]

## Synthesis of Schiff's Bases

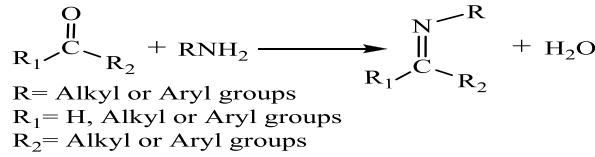
### 2-1 تحضير قواعد شيف

حضرت قواعد شيف بعدة طرائق أهمها:

#### Condensation Reactions

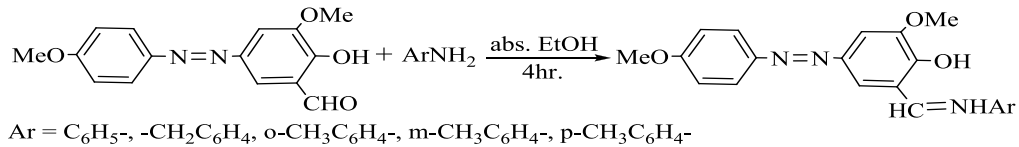
#### 1- تفاعلات التكاثف (61)

توجد طرائق عديدة لتحضير قواعد شيف الا ان اكثرها شيوعاً هي التكاثف المباشر ما بين الالديهيد أو الكيتون والامين الاولي.



حضرت قواعد شيف بتكثيف امينات اروماتية مختلفة وآزو الديهايدات باستخدام

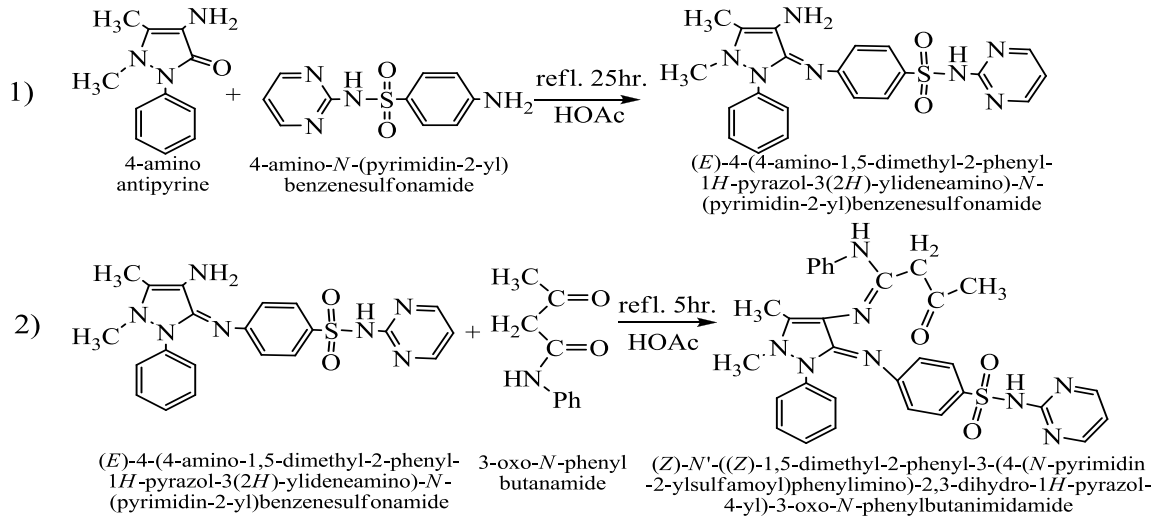
#### الايثانول كمذيب (45).



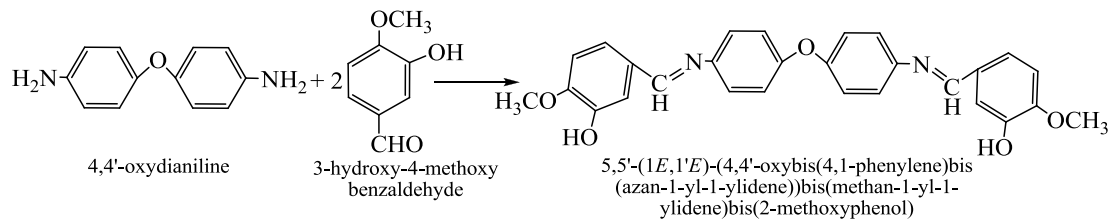
كذلك حضرت من تفاعل 4-Aminoantipyrine والمركب

Sulphadiazine وبتصعيد الخطوة الاولي بمدة (25 ساعة) وفي الخطوة الثانية

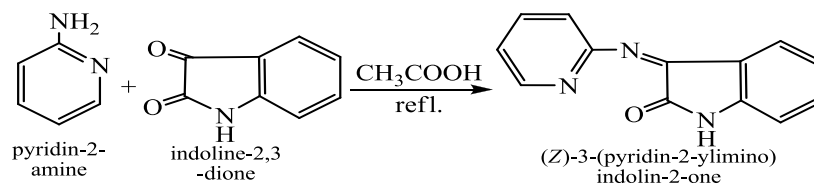
بتصعيد مدته (5 ساعات) (46).



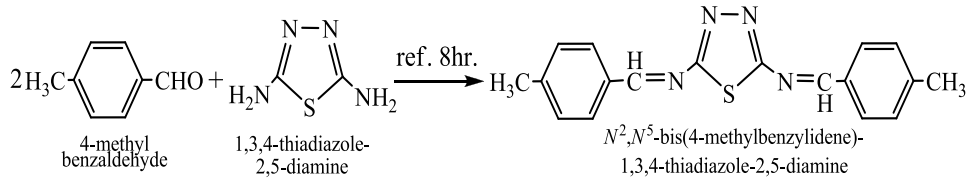
حضرت قاعدة شيف ثنائية مجموعة الإيمين من تكاثف 4,4- ثنائي فنييل ايثر واورثو فنيلين في مذيب الميثانول من دون وجود العامل المساعد كالحامض أو القاعدة بالتحريك المستمر في درجة حرارة الغرفة فترسبت مادة برتقالية اللون وبنسبة منتج عالية<sup>(47)</sup>.



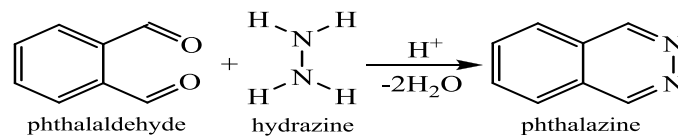
يعتبر المركب Pyridin-2-amine مركبا مهما اذ حضرت منه اعدادا من قواعد شيف بتفاعله مع امينات اولية اليفاتية اروماتية وحلقية غير متجانسة<sup>(49,48)</sup> ومنها المركب التالي.



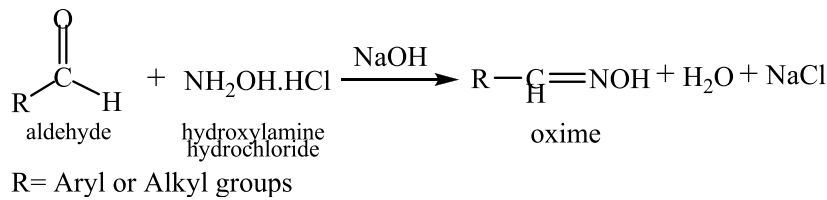
وحضرت كذلك مشتقات جديدة من قواعد تحتوي مجموعتي (C=N) وذلك من التكاثف بين المركبين التاليين مع البنزالديهايدات<sup>(50)</sup>.



حضرت ايمينات ثنائية بصورة مركبات حلقيه من تكاثف الهيدرازين مع المركبات ثنائية الكربونيل حيث يتفاعل الفثالالديهيد مع الهيدرازين ليعطي مركبات حلقيه غير متجانسة تحتوي مجموعتين من الازوميثين (Azomethine) أو الايمين (Imine)<sup>(51)</sup>.



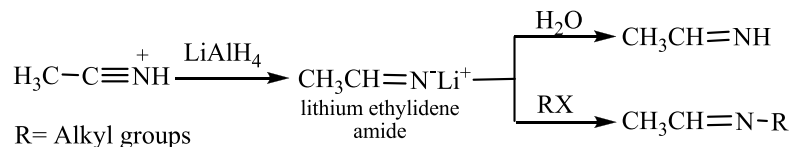
تعتبر طريقة التكاثف المباشر من أهم وأكثر الطرائق المستخدمة في تحضير الاوكزيمات عن طريق تفاعل الالديهيد أو الكيتون مع الهيدروكسيل امين هيدروكلورايد في وسط قاعدي<sup>(52)</sup>.



## Reduction Reactions

## 2- تفاعلات الاختزال

حضرت قواعد شيف من اختزال النتريلات بعوامل مختزلة مثل  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{H}^-$  أو الهيدروجين بوجود المعادن مثل (Ni, Pd, Pt) ثم معاملتها مع الماء مرة ومع هاليدات الالكيل مرة أخرى<sup>(53)</sup>.

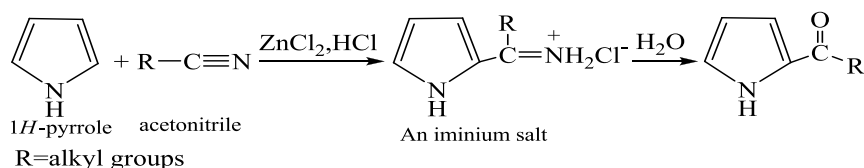


بموجب تفاعل هاوبن-هويش تجري تفاعل أسيلة فريدل-كرافت للحلقات

الاروماتية والاروماتية غير المتجانسة المنشطة مع النتريلات بوجود  $\text{ZnCl}_2, \text{HCl}$



والتي تتحول إلى ايونات الاليمينوم الموجبة بوجود حامض الهيدروكلوريك التي تتحول إلى الكيتونات بالتحلل المائي (53).

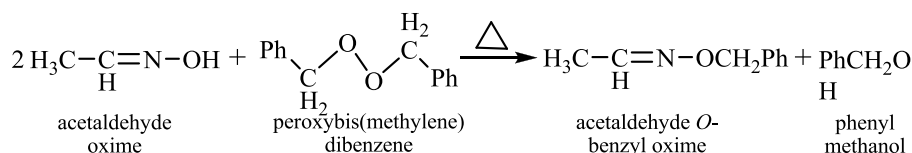


### Addition Reactions

### 3- تفاعلات الإضافة

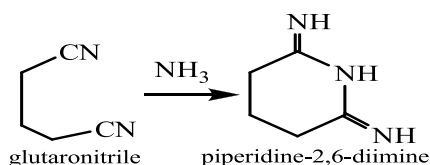
تعطي الإضافة الضمنية للجذور البنزلية الحرة إلى الأوكسيمات مشتقات تعرف

بالبنزائل أو أكسيم كما مبين في التفاعل التالي (54).



كذلك تحضر من إضافة الامونيا أو الامينات إلى النتريلات على شكل املاح

الاليمينوم وقد حضر عدد من الاليمينيدات Imidine بهذه الطريقة (55).



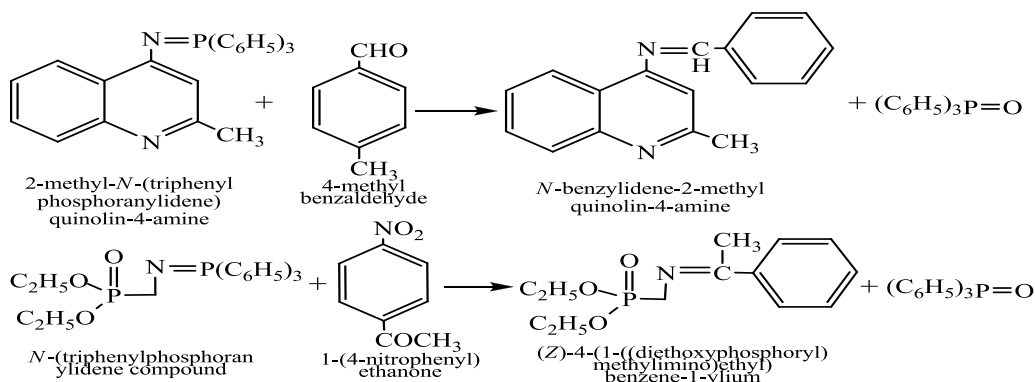
### Reactions of Phosphazenes

### 4- تفاعلات الفوسفازينات

تتفاعل الفوسفازينات مع الالديهيدات أو الكيتونات لتعطي الاليمينات المتنوعة

وذلك بموجب تفاعل ازا-فتك aza-wittig Reaction كما موضح في التفاعلات

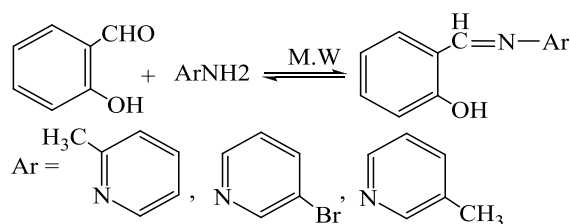
الآتية (56).



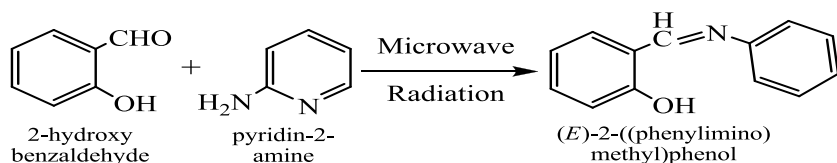
### Uses of microwave

### 5- استخدام المايكروويف

حضرت قواعد شف من تكاثف الالديهيدات أو الكيتونات مع الأمينات الأولية باستخدام المايكرويف وكما في المعادلة (57).



تميزت هذه الطريقة بالسرعة ففي زمن لا يتجاوز من بضع ثواني إلى أربع دقائق تم تحضير عدد من قواعد شيف وبنسبة منتج عالية تجاوزت 90% كما إن هذه الطريقة لا تستخدم المذيب. وقد حضرت كذلك من الامينو بيريدين مع الالديهيدات بتاثير الاشعة المايكروية اذ يتم التفاعل بوقت قصير جدا وبنسبة منتج عالية (57).



### Reactions of Schiff's bases

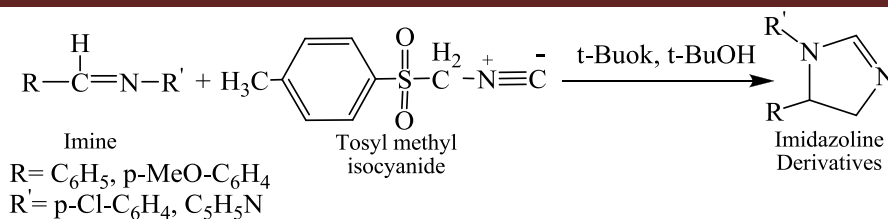
### 3-1 تفاعلات قواعد شف

تعاني قواعد شف العديد من التفاعلات منها تفاعلات الإضافة بنوعيتها النيوكلوفيلية والالكتروفيلية وتفاعلات التكاثر وتفاعلات الاختزال والتحلل المائي وتفاعلات أخرى تقود إلى تكوين مركبات حلقة غير متجانسة متنوعة وتفاعلات تكوين المركبات العضوية المعدنية مع ايونات العناصر الانتقالية.

#### 1- تفاعلات الإضافة النيوكلوفيلية Nucleophilic Addition Reactions

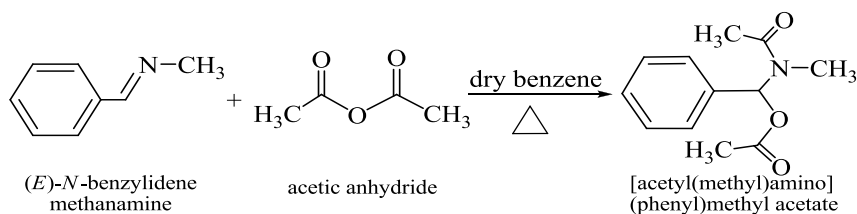
تعد قواعد شيف من الكواشف الباحثة عن النواة متوسطة الفعالية، فهي تدخل العديد من تفاعلات الإضافة النيوكلوفيلية، مثل تفاعلات الإضافة لهاليدات الحوامض الكربوكسيلية لتعطي الاميدات الثالثية (58). ومن الأمثلة لهذه التفاعلات إضافة ايون السيانيد والايوزوسيانيدات حيث تتفاعل قواعد شف مع الايوزوسيانيدات لتعطي الایمیدازولات بموجب تفاعل فان لويسن ثلاثي المكونات (Van Leusen-)

(3CR) (59).



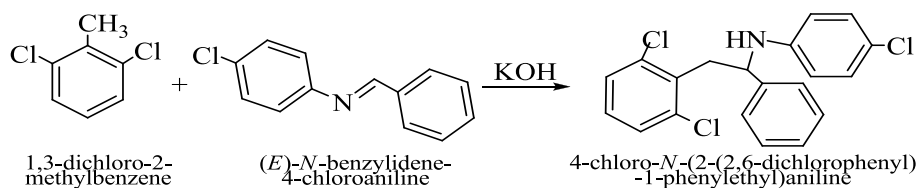
## 2- تفاعلات الإضافة الكتروفيلية Electrophilic Addition Reactions

يضاف الكاشف الكتروفيلي الى نتروجين مجموعة الازوميثين ليعطي مركبا وسطيا يتحول إلى المركب النهائي بإضافة الكاشف النيوكليوفيلي إلى ذرة الكربون الكتروفيلية، حيث تتفاعل قواعد شف مع انهديرات الحوامض الكربوكسيلية في المذيبات الجافة غير البروتينية فتعطي مركبات يكون النتروجين فيها ثلاثي التعويض<sup>(60)</sup>.



## 3- تفاعلات التكاثف Condensation Reactions

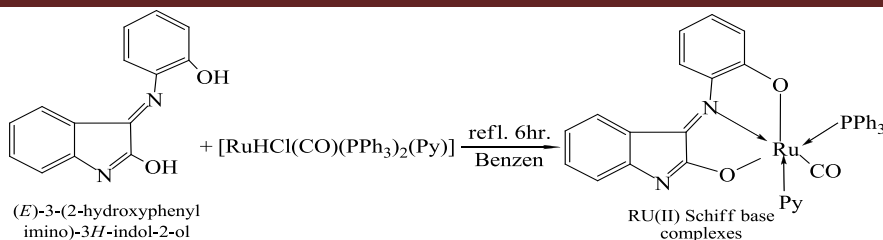
تعطي مجموعة المثيل المرتبطة بالحلقة الاروماتية الحاوية على هيدروجين حامضي ايون بنزيل سالب بوجود قاعدة قوية وذلك بتفاعلها مع قواعد شيف كما موضح في التفاعل التالي<sup>(61)</sup>.



## 4- تكوين مركبات عضوية فلزية Organometallic Complexes

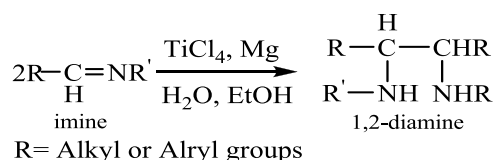
### Formation of

إن لقواعد شيف أهمية كبيرة من الناحية الكيماوية إذ إنها تمثل ليكاندات فعالة تجاه العديد من ايونات العناصر الانتقالية وغير الانتقالية بسبب احتوائها على المزدوج الكتورني الموجود على ذرة نتروجين مجموعة الايمين (C=N). وتكون قواعد شيف معقدات عضوية فلزية مع ايونات العناصر الانتقالية<sup>(62)</sup>.



## 5- تكوين الأمينات الثانوية الثنائية

يمكن أن تتحول الايمينات إلى الأمينات الثانوية الثنائية 1,2-Diamine بالاختزال بعوامل مختزلة محددة مثل Mg, TiCl<sub>4</sub> في مزيج الكحول الايثيلي والماء<sup>(63)</sup> ويدعى هذا التفاعل بالديمرة.

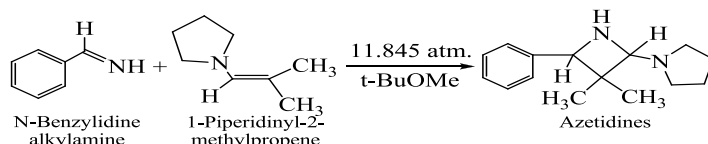


## Cycloaddition Reactions of

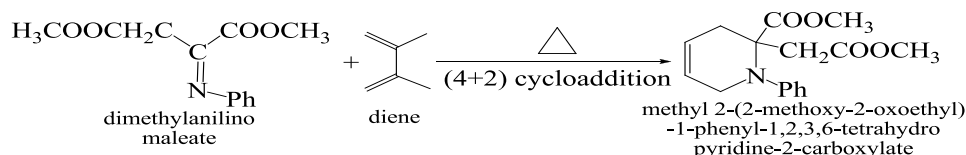
## 6- تفاعلات الإضافة التحلقية

### Schiff's Bases

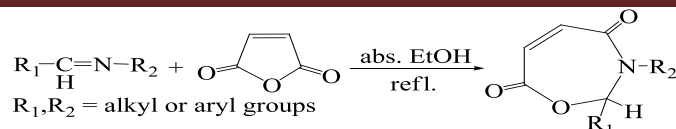
يمكن تكوين حلقات رباعية غير متجانسة (الأزيتيدينات) من خلال تفاعله مع الاينامينات الغنية بالالكترونات تحت ضغط عالٍ<sup>(64)</sup>.



ان تفاعل مجموعة الازوميثين مع الدايمين في ثنائي مثيل انيلينو ماليت ينتج عنه حلقة سداسية<sup>(65)</sup> حيث ان تأثير الزوج الألكترون الموجود والمرتبط بمجموعة الايمين هو المحفز لحدوث التفاعل.

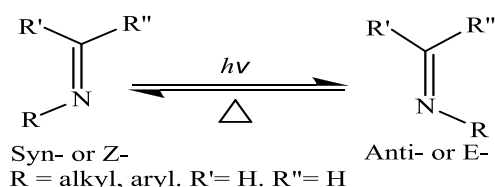


يمكن تحضير مركبات ذات الحلقات السباعية وذلك باضافة مباشرة لمركب انهيدريد الماليك الى الاصرة المزدوجة (-C=N)<sup>(66)</sup>.

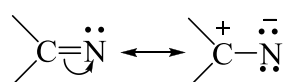


## 4-1 الكيمياء الفراغية لقواعد شيف Stereochemistry of Schiff Bases

يوجد لقواعد شيف شبيهان هندسيان بسبب التوزيع الفراغي حول الأصرة المزدوجة لمجموعة اليمين، فإذا كانت المجموعة المعوضة على ذرة كربون الأصرة المزدوجة ذات الأسبقية الأعلى على نفس جانب المجموعة المعوضة على ذرة النيتروجين كان الشبيه Syn-، وإذا كانت على الجانب المعاكس كان الشبيه Anti- ويعتمد استقرار احدهما بالنسبة للآخر على المجاميع المرتبطة مع كل من ذرتي الكربون والنيتروجين، ويمكن تحويل أي من الشبيهين إلى الآخر حرارياً أو ضوئياً<sup>(67)</sup>. وقد استبدلت التسمية القديمة للأشبه الهندسية تلك من Syn- إلى Z- (مشتقة من الكلمة الألمانية Zusammen وتعني على الجانب نفسه من الأصرة المزدوجة)، ومن Anti- إلى E- (مشتقة من الكلمة الألمانية Entgene وتعني على جانبيين متعاكسين)<sup>(68)</sup>.



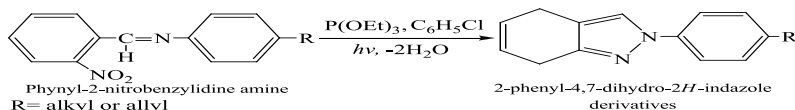
ويختلف احدهما عن الآخر في درجة الانصهار اللون والتركيب البلوري. وبما ان قواعد شف تمتلك أصرة مزدوجة (C=N) فهذا يؤكد وجود شبيهين هندسيين هما سز وترانس، ويوجد هذان الايزومران معاً في نواتج التفاعلات ويصعب الفصل بينهما ويعزى ذلك إلى الدوران حول الأصرة المزدوجة بين الكربون والنيتروجين الذي ينشأ بسبب الاختلاف الكبير في السالبية الكهربائية بين النيتروجين والكربون مما يعمل على تقليل خاصية الأصرة المزدوجة بين الذرتين بسبب الاستقطاب<sup>(69)</sup>.



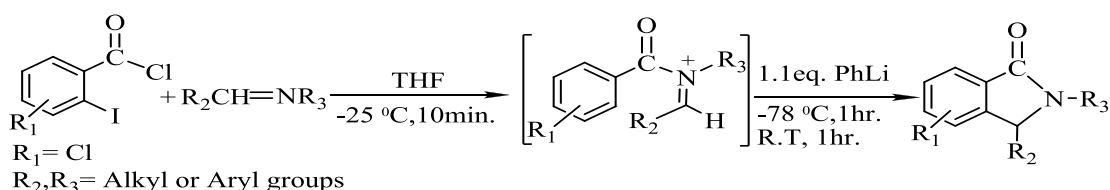
## 5-1 المركبات الحلقية غير المتجانسة Heterocyclic compounds

### 1-5-1 الحلقات الخماسية غير المتجانسة Five Membered Heterocyclic

تعاني قواعد شف المحتوية على مجموعة نيترو في الموقع أورثو في الحلقة الاروماتية للبنزليدهايدات تفاعلاً ضمناً تحت ظروف خاصة بوجود ثلاثي اثيل فوسفيت في مدة قصيرة لتكوين حلقة خماسية غير متجانسة وكما مبين في التفاعل أدناه<sup>(79)</sup>.



من التفاعلات المهمة المستخدمة في تحضير الحلقات الخماسية تفاعلات تدعى بتفاعلات فيرتز- فنك (Wartz-Wittig Reactions) حيث تتفاعل الايمينات مع كلوريدات 2-ايودوبنزويل لتعطي كنواتج وسطية تغلق حلقيًا بوجود قاعدة قوية مثل فنييل ليثيوم كما مبين في التفاعل التالي<sup>(80)</sup>.



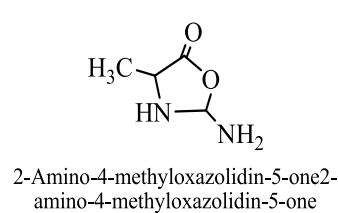
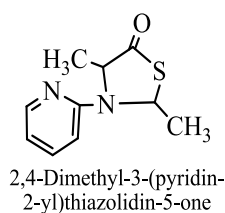
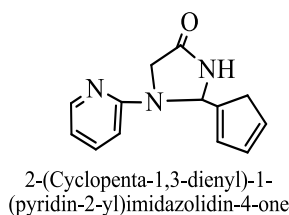
## Azolidinones

## 1-1-5-1 الأزوليدونوات<sup>(81)</sup>

### General Properties

### 1-1-1-5-1 الخصائص العامة

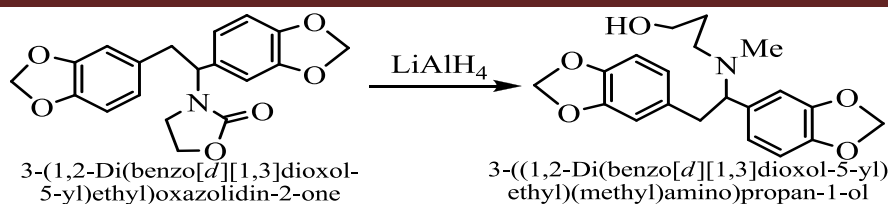
مركبات مشبعة غير اروماتية لعدم تحقيق نظام  $\pi$  فيها  $(4n+2)$  وتسمى بإضافة المقطع idine وحذف e من تسمية الازولات، تشتق التراكييب لمركباتها الثلاثة من المركبات<sup>(77)</sup> Tetrahydrothiophene و Tetrahydrofuran, Pyrrolidine.



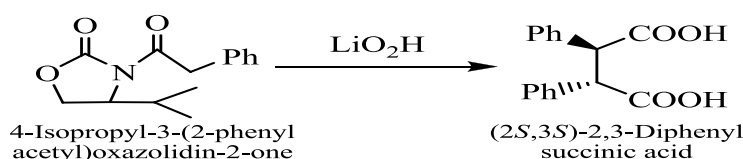
## Reactions of Azolidinones

## 2-1-1-5-1 تفاعلات الأزوليدونوات

تدخل مشتقات 1,3- اوكسازوليدين-2-اون تفاعلات متعددة، مثل تفاعلات الاختزال مع  $\text{LiAlH}_4$  لتعطي أمينات ثالئية هيدروكسيلية كما في المعادلة التالية<sup>(77)</sup>.



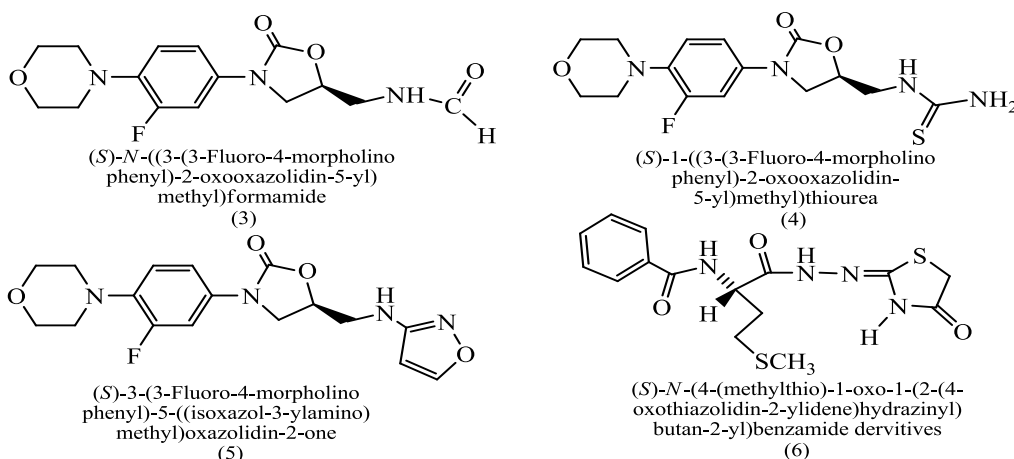
كذلك تدخل مركبات الاوكسازوليدين تفاعلات اكسدة بوجود  $\text{LiO}_2\text{H}$  كعامل مساعد لتعطي المركب (2*S*,3*S*)-2,3-Diphenylsuccinic acid كما في التفاعل التالي (82).



### 3-1-1-5-1 الفعالية الحيوية لمشتقات الآزوليدينونات

#### Biological Activity of Azolidinones Derivatives

عرف المركب (3) كدواء يعد الأول من صنفه كمضادا للبكتريا ومن مشتقاته المركبين (4) و(5) والتي أيضا تمتلك فعالية ضد البكتريا. يمتلك المركب (6) فعالية ضد الميكروبات ولها فعالية معتبرة ضد السل وضد السرطان (83).



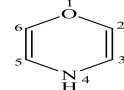
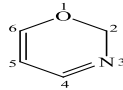
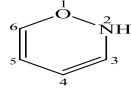
#### Oxazines

#### 2-5-1 الاوكسازينات (87-84)

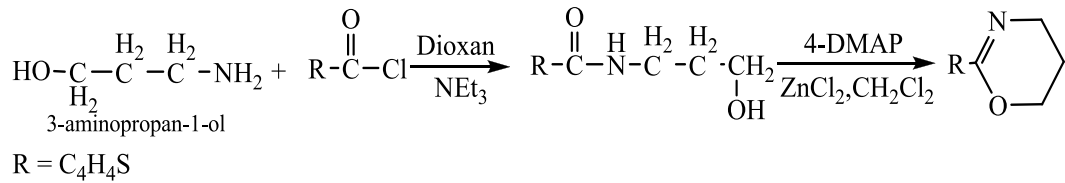
#### Structure and Properties

#### 1-2-5-1 التركيب والخواص

مركبات حلقيه غير متجانسة تتكون من حلقة سداسية تحتوي على الأوكسجين والنتروجين (88) وتعتمد تسميتها على موقع ذرة الأوكسجين بالنسبة لذرة النتروجين وعلى طبيعة المجاميع المعوضة على الحلقة.

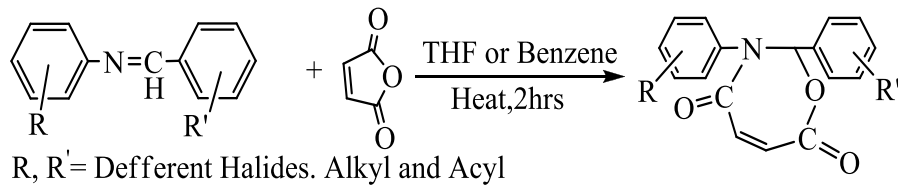


تحضر مشتقات 1,3- اوكسازين بطرائق متعددة منها، من تفاعل 3- Amino propanol مع بعض الحوامض باستخدام Dioxan كمذيب لتعطي المركب N-Acylaminopropanol لذلك الحامض والذي يعاني غلقا حلقيا بوجود  $ZnCl_2$  كعامل مساعد في المذيب ثنائي كلورو ميثان<sup>(88)</sup> كما في التفاعل التالي.



### 4-5-1 الحلقات السباعية غير المتجانسة Seven-Membered Heterocyclic Rings

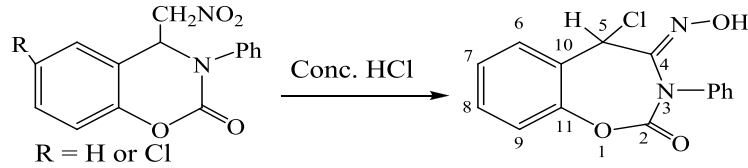
تعطي تفاعلات انهيدرات الحوامض الكربوكسيلية الحلقية مع الايمينات الحلقات السباعية oxazepines مثل تفاعلات انهيدريد السكسنيك والماليك والفتاليك كما في المعادلة التالية التي توضح التفاعل مع انهيدريد الماليك<sup>(89)</sup>.



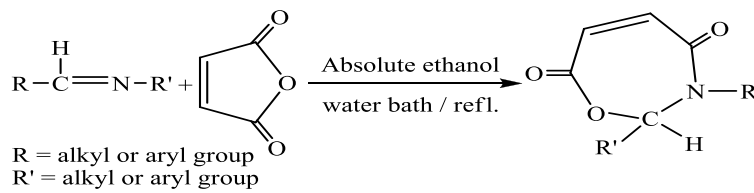
### 3-5-1 مركبات الاوكسازيين<sup>(170-159)</sup> Oxazepine Compounds

ان المركبات الحلقية الخماسية والسداسية غير المتجانسة نالت اهتماماً أكثر من الحلقات السباعية، إلا ان اكتشاف وتأثير المركب 1,4- بنزودايارزين على نظام الأعصاب المركزي (CNS)، شجع الباحثين الكيميائيين على إيجاد عدة طرائق لتحضير المركبات الحلقية السباعية غير المتجانسة ومنها، تحضير مركب جديد هو 1,3- بنزو اوكسازيين بواسطة فتح الحلقة ومن ثم غلقها مرة أخرى وإعادة الترتيب لمركب (benzoxazepine) عند معاملته بواسطة حامض الهيدروكلوريك المركز<sup>(90)</sup>.

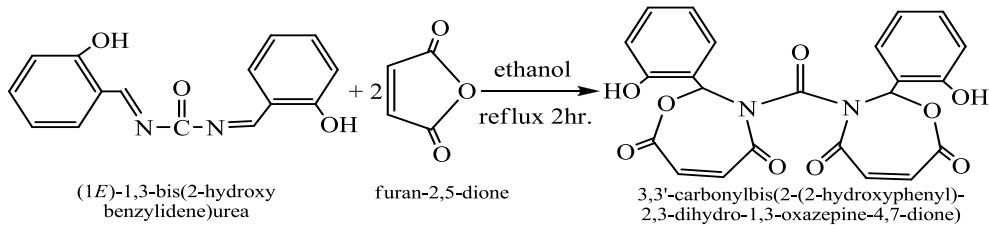




هناك طرائق لتحضير الحلقة السباعية (oxazepine) منها بواسطة الإضافة المباشرة للمركب (أنهيدريد المالك) إلى الأصرة المزدوجة (-C=N-) لقواعد شيف باستخدام الايثانول كمذيب وتبين أن الناتج هو 2,3-dihydro-1,3-oxazepine-4,7-diones وكما يلي<sup>(91)</sup>.



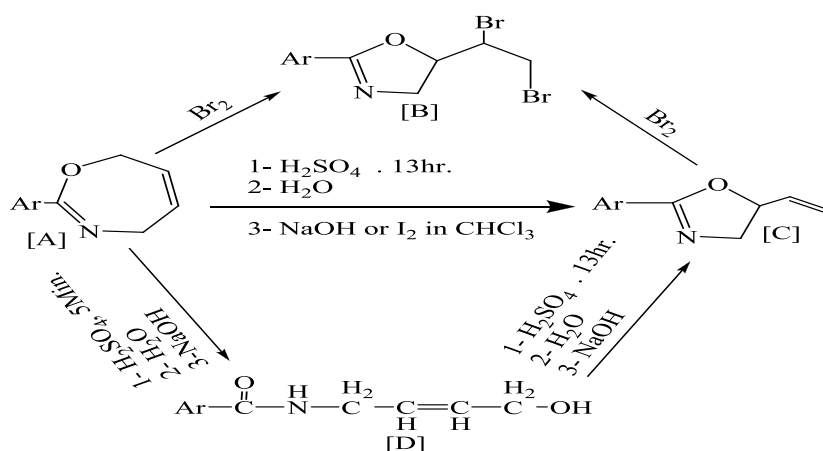
تم تحضير بعض المركبات الحاوية على حلقتين من 3,1-اوكسازيبين-4-7-دايون من تفاعل قواعد شف مع انهيدريد المالك او انهيدريد السكسنيك كما في التفاعل الآتي<sup>(173)</sup>.



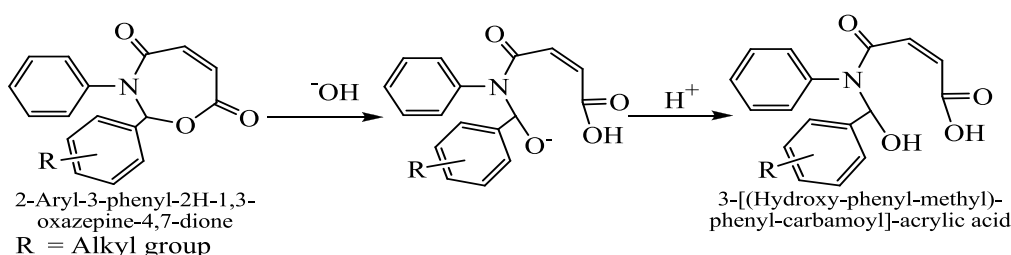
### 1-3-5-1 تفاعلات 1، 3- اوكسازيبين Reactions of 1,3-oxazepine

ان تفاعلات 2- بارا- نايترو فنيل-4-7-ثنائي هايدرو-3,1-اوكسازيبين [A] مع الكواشف الالكتروفيلية مثل البروم او اليود تعطي نواتج حلقة بهيئة مشتقات للمركب 2- بارا- نايترو فنيل-5-(2,1-ثنائي برومومثيل)-2-اوكسازيبين [B] وكذلك 2- بارا نايترو فنيل-5-فنيل-2-اوكسازيبين [C] على التوالي. وان تفاعل المركب [A] مع اليود بوجود الكلوروفورم يعطي المركب [C]، وان تفاعل المركب [A] مع حامض الكبريتيك المركز لمدة (13hr.) متبوعاً بإضافة الماء يعطي أيضاً المركب [C]، إضافة إلى ذلك فان تفاعل الايزومرية للمركب [A] إلى المركب [C] لا تحصل اذا كان وقت التفاعل بوجود حامض الكبريتيك المركز (5min.). وتحت هذه الظروف فان المركب N-(4-هيدروكسي-2-بيوتينايل)-بارا- نايترو بنزامايد [D] يمكن

الحصول عليه. وكذلك فان المركب [C] يمكن الحصول عليه من تفاعل المركب [D] مع حامض الكبريتيك المركز لمدة (13hr.) بدرجة حرارة الغرفة<sup>(91)</sup>.



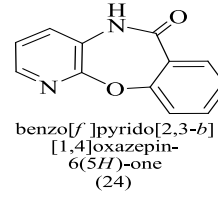
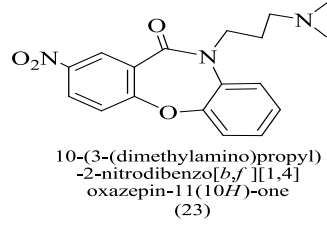
يمكن للاوكسازيبينات أن تدخل تفاعلات فتح الحلقة في وسط قاعدي. كما هو الحال عند تسخين المركب (2-Aryl-3-phenyl-2,3-dihydro-1,3-oxazepine-4,7-dione) مع محلول (10% NaOH) لمدة (15 دقيقة)، ثم معاملة الناتج بحامض الهيدروكلوريك لتعطي الحوامض الكربوكسيلية المقابلة<sup>(92)</sup>.



## Biological activity of 2-3-5-1 الفعالية الحيوية لمركبات الاوكسازيبين

### Oxazepine

ان المركبات العضوية غير المتجانسة المحتوية على النتروجين في تركيبها، لها تطبيقات دوائية وصيدلانية واسعة جدا. ففي عام (2006)م قام Smith<sup>(93)</sup> وجماعته بتقييم الفعالية البايولوجية لمشتقات Pyrimido[4,5-b]-1,4-benzoxazepines كمثبطات لعمل انزيم Tyrosine kinase من خلال تأثيرها في مستقبلات هذا الانزيم. وتستعمل مركبات الاوكسازيبين كمركبات مهمة في الادوية الصيدلانية<sup>(94)</sup>. ولقد وجد أن للمركب (23) فعالية حيوية حيث يستعمل كمسكن<sup>(95)</sup> والمركب (24) كمضاد لنشاط HIV<sup>(96)</sup>.



## Pathogenic Bacteria

## 4-1 البكتيريا المرضية

هنالك العديد من البكتيريا التي تسبب مختلف الأمراض للإنسان تقسم تبعاً لصبغة كرام التفرقية إلى قسمين الأول هي البكتيريا الموجبة لصبغة كرام (Gram positive) تظهر تحت المجهر بلون أزرق أو أرجواني ومن هذا النوع جنس (Staphylococcus aureus) و (Streptococcus viridans) أما القسم الثاني فيظهر لونها تحت المجهر بلون أحمر أو أحمر وردي وهي البكتيريا السالبة لصبغة كرام (Gramnegative) منها جنس (Pseudomonas aeruginosa) و (Escherichia coli)، إن العلاقة بين الإنسان والبكتيريا المرضية نشأت خلال قدرة بعض الأجناس البكتيرية على إحداث المرض من خلال امتلاكها قدرات فتك بالمضيف الذي تعيش فيه، وفيما يلي ملخص لهذه الأجناس:

### Esherichia coli

### 1- الايشيريشيا القولونية

هي عصيات سالبة لصبغة كرام، متحركة بواسطة أسواط محيطية طرفية، لا تكون الأبواغ، هوائية اختيارية. تنمو بسهولة على الأوساط الزرع الاعتيادية من دون الحاجة إلى مواد محفزة للنمو وتتحطم هذه البكتيريا في درجة حرارة (60 درجة مئوية) لمدة (30 دقيقة)، إن بعض سلالات هذه البكتيريا لها القدرة على تكوين الأغلفة أو المحافظ (Capsules) كما إن لهذه البكتيريا القابلية على النمو على مستنبت المكانوكي (Macconkey agar) وتكون مستعمراتها حمراء وردية. إن هذه البكتيريا تكون إيجابية تجاه إنزيم الكتاليز (Catalase) وسالبة تجاه إنزيم الاوكسيديز (Oxidase). تعد بكتيريا الايشيريشيا القولونية من أهم الأنواع المعروفة للبكتيريا المعوية للإنسان والحيوان، غالباً ما تكون هذه البكتيريا مسؤولة عن التهاب المثانة والقناة البولية والتهاب السحايا وكيس الصفراء، وفي حالات نادرة قد يتسبب عن العصيات تعفن دموي والتهاب حاد في البطن القلبية الداخلية (97).

## 2- الكليبسلا الرئوية

### **Klebsilla pneumonia**

هي عصيات سالبة لصبغة كرام، اختيارية لاهوائية، غير متحركة مكونة للمحفظة وهي من البكتيريا الانتهازية الممرضة التي قد تؤدي الى التهاب الرئة او التهاب المجاري البولية والتهاب الأذن والجروح<sup>(97)</sup>.

## 3- المكورات العنقودية الذهبية

### **Staphylococcus aureus**

هي خلايا كروية، موجبة لصبغة كرام، غير متحركة ولا تكون ابواغا، هوائية اختيارية تنمو بسهولة على الأوساط الاعتيادية حيث تنظم مستعمراتها بشكل عنقايد شبيهة لعنقود العنب. يكون نموها ملون وغير شفاف حيث يولد صبغة صفراء تتراوح بين الأصفر الشاحب والبرتقالي الذهبي

ويتوقف ذلك جزئياً على الوسط المستخدم وعلى ظروف الزرع وتكون المكورات العنقودية ذات نشاط كيميائي حيوي حيث غالباً ما تخمر الكلوكوز واللاكتوز والسكروز والمالتوز الى حامض. وتعد هذه البكتيريا من أهم اسباب الاصابات الجلدية حيث تمثل احد أهم الكائنات المجهرية الموجودة على الجلد ويظهر تأثيرها في اصابات الجروح والدمامل إضافة الى خراج العظم، وتعيش المكورات العنقودية طفيلياً في الانف وتكون مسؤولة عن العديد من الالتهابات القيحية في الإنسان والحيوان وكذلك حالات التهاب الأذن الوسطى والإصابة بذات الرئة والآفات الجلدية المختلفة، وإن لهذه البكتيريا القدرة على إفراز عدد من السموم وهذه السموم تحطم كريات الدم الحمراء ولها تأثير متلف لكريات الدم البيضاء كما تنتج سموماً معوية (Enterotoxins) والتي تسبب احيانا اعراضاً معوية حادة في حالات التسمم الغذائي الناجم عن هذه البكتيريا، وتسبب هذه البكتيريا ايضاً مرض ذات الرئة والقصبات خصوصاً لدى الأطفال الصغار<sup>(97)</sup>.

## 4- سيدوموناس ايروجينوزا<sup>(98)</sup>

### **Pseudomonas aeruginosa**

وهي عصيات سالبة لصبغة كرام وهي من البكتيريا الممرضة التي تسبب التهاب المجاري البولية ونادراً التهاب المجاري التنفسية والتهاب العظام والتهاب الجروح والتهاب القناة السمعية.

## The aim of the research

## 5-1 الهدف من البحث

الهدف من البحث هو دراسة أمكانية تحضير بعض المركبات غير المتجانسة المهمة المحتوية على النتروجين، الاوكسجين والكبريت من ضمن تكوين الحلقة وكما يلي:

1- تحضير قواعد شيف أخرى من تفاعل الديهايدات وكيثونات أروماتية مع أمينات أولية أروماتية لتدخل هذه القواعد في تحضير المركبات الحلقية غير المتجانسة الأخرى.

2- اختبار الفعالية الحيوية لبعض المركبات الحلقية غير المتجانسة المحضرة على أربعة أنواع من البكتريا المرضية وهي:

*Staphylococci aureus, Klebsiella pneumonia Eschershiacoli, Pseudomonas aeruginosa*

## Materials Used

## 1-2 المواد الكيميائية المستعملة

جميع المواد المستعملة من شركة سكما الدرج

## Instruments Used

## 2-2 الأجهزة المستعملة

أ- قياس طيف الأشعة تحت الحمراء في جامعة غازي/ تركيا باستعمال جهاز: FT-IR. Thermo Electron Corboratin

ب- قياس درجات إنصهار المركبات المحضرة في مختبر الكيمياء في جامعة الانبار - كلية العلوم التطبيقية - هيت باستعمال جهاز Electrothermal(m.p)-Gallan Kamp بواسطة الأنبوب الشعري.

ج- قياس طيف الرنين النووي المغناطيسي ( $^1\text{H-NMR}$ ) و( $^{13}\text{C-NMR}$ ) في مختبرات قسم الكيمياء- جامعة غازي - أنقرة باستعمال جهاز NMR Ultra shield 300 MHz. Bruker بوجود المذيب DMSO.

د- Heater Magnetic Stirrer- Lab Companion Hp-3000

ه- ميزان حساس نوع Sartorius BL 2105

و- جهاز VITEK2Compact-Biomerieux-USA لاختبار نشاط البكتريا المستخدمة في اختبار الفعالية الحيوية.

## Synthesis of

## 3-2 تحضير الحلقات غير المتجانسة

## heterocyclic rings

مزج (0.01mol) من المركب الاولي مذاب في مزيج (1:10) من (1 مل ايثانول مطلق : 10 مل ماء مقطر) مع (0.01mol) من المركب الوسطي في دورق دائري سعته (50 mL) صعد لمدة (3 ساعات) ثم اضيف لوسط التفاعل (0.01mol) من المركب النهائي المذاب في (20mL) وصعد لمدة (5 ساعات) وترك ناتج التفاعل لمدة ليلة واحدة في ببيكر سعته (100mL) فظهرت بلورات ملونة من المركب الناتج، رشحت تلك البلورات وأعيد بلورتها من الايثانول المطلق ثم جففت وقيست درجة انصهارها.

## Biological

## 4-2 التقييم الحيوي

## evaluation

في هذا المبحث تم اجراء التقييم الحيوي على اربعة انواع مختلفة من البكتريا.

## Types of used

## أولاً: انواع البكتريا المستخدمة

### Bacteria

البكتريا كائنات حية وحيدة الخلية بدائية النواة تمتلك جدار خلوي متحرك او غير متحرك تتكاثر بالانشطار البسيط ذاتية اومتباينة التغذية واسعة الانتشار في الطبيعة هناك العديد من البكتريا التي تسبب مختلف الامراض للانسان تقسم تبعاً لصبغة كرام التيفونيدية الى قسمين:

الاول: البكتريا الموجبة لصبغة كرام (Gram positive)

الثاني: بكتريا سالبة لصبغة كرام (Gram negative)

أستخدم في هذه الدراسة أربع انواع من البكتريا المرضية واحدة منها موجبة لصبغة كرام (Gram positive) هي المكورات العنقودية الذهبية *Staphylocusi aureus*، الباقية سالبة للصبغة (Gram negative) وهي بكتريا اشريشيا القولون *Escherichia Coli* وكالبيسلا رئوية *Kelbesilla Pneumona* وسيدوموناس ايروجينوزا *Psedomonas aeruginosa* وجميع هذه الانواع مهمة جداً في الحقل الطبي لما تظهره من مقاومة تجاه المضادات الحيوية.

### ثانياً: طريقة اختبار حساسية البكتيريا للمركبات المحضرة

تم تحضير محاليل الاختبار لبعض المركبات المحضرة، واستخدم مذيب ثنائي مثيل سلفوكسيد (DMSO) حيث حضرت التراكيز (150, 100, 50) mg/ml لكل مركب من هذه المشتقات وكما يلي:

1- أذيب (150mg) في (1ml) من (DMSO) فتم الحصول على التركيز (150mg/ml).

2- سحب (1ml) من المحلول ذو التركيز (150mg/ml) وأضيف له (0.5ml) من مذيب (DMSO) فتم الحصول على محلول بتركيز (100mg/ml).

3- سحب (1ml) من المحلول ذو التركيز (150mg/ml) وأضيف له (2.0ml) من مذيب (DMSO) فتم الحصول على محلول بتركيز (50mg/ml).

تم اجراء فحص الحساسية لعزلات البكتريا المستخدمة في الدراسة بطريقة الانتشار في وسط الاكار المغذي حيث استخدم الاكار (Muller-Hinton agar) وهو وسط غذائي شفاف ذو لون اصفر داكن مفيد في اختبار حساسية الاحياء المجهرية تجاه المضادات الحيوية. لأنه يحتوي على نقيع حيواني يستخلص الكازئين والنشأ لذلك فهو يدعم نمو اغلب المايكروبات والكائنات المجهرية

---

الآخري حيث حضر الوسط و عقم بالمؤصدة (Autoclave) ثم وزع في اطباق وترك ليتصلب ثم عملت فيه حفر صغيرة بمعدل ثلاث حفر في محيط كل طبق. ثم حضنت عند درجة حرارة (37 درجة مئوية) ولمدة (24 ساعة) ثم قرأت النتائج في اليوم التالي لبيان حساسية المشتقات المستخدمة التي تعتمد على قطر التثبيط الواضح في الاطباق حول الحفر المستخدمة حيث ان الزيادة في قطر التثبيط يعني الزيادة في الفعالية البيولوجية للمركبات المحضرة ومقارنة ذلك مع قطر التثبيط للمضادات الحيوية.



### 3- مناقشة الجزء الحيوي Discussion of Biological Part

تمت دراسة تأثير بعض المركبات المحضرة في هذا البحث على نمو أنواع من البكتريا

وهي:

- 1) *Eschershia coli*
- 2) *Klebsiealla pneumonia*
- 3) *Staphylococculi aureus*
- 4) *Pseudomonas aeruginosa*

اختيرت هذه الجراثيم نظرا لأهميتها في الحقل الطبي اذ انها تسبب عدد من الامراض وكذلك تختلف في طبيعة مقاومتها للمضادات الحيوية والمواد الكيموعلاجية. وتمت دراسة حساسية المركبات باستخدام طريقة الانتشار الوسط الزرعي المحورة (Modified agar diffusion method) اذ حضر الوسط الزرعي المغذي وعقم بجهاز اوتوكليف ثم وزع في أطباق وترك ليتصلب وحضن عند درجة حرارة (37 درجة مئوية) لمدة (24 ساعة) ساعة للتأكد من عدم تلوثها ثم تم تلقيح الاطباق بالعزلات البكتيرية بطريقة النشر ثم وضعت في الحاضنة لمدة ساعة واحدة ومن ثم حفرت الاطباق بمعدل ثلاث حفر في محيط كل طبق واضيف في كل حفرة احد التراكيز من محاليل المواد المحضرة ثم حضنت بدرجة حرارة (37 درجة مئوية).

#### 1-3-3 الفعالية التثبيطية للمركبات المحضرة ضد الجراثيم المستخدمة

قورنت نتائج الفعالية التثبيطية للمركبات في الجدول (3-4) مع نتائج الفعالية التثبيطية في الجدول (3-5) لمعاملات السيطرة (المضادات الحيوية) والتي حضرت في نفس التراكيز.

يتبين من الجدول (3-4) امتلاك المركبات المحضرة مختبريا فعالية تثبيطية متفاوتة تجاه البكتريا المستخدمة في البحث وحسب التركيز المستعمل، اذ أظهرت المركبات المحضرة قيم تثبيطية جيدة عند التركيزين (150, 100)mg/ml وهذه القيم التثبيطية تكون مقارنة لقيم معاملات السيطرة للمضادات (Chloramphenicol, Neomycin, Tetracycline, ) (Ampicillin) أما بالنسبة للتركيز (50) ملغم/مل فجاغت نتائج التثبيط على الاغلب أقل مما هو لمعامل السيطرة المذكور للمضادات الحيوية المستخدمة.

جدول (3-4) الفعالية التثبيطية لعدد من المركبات المحضرة في نمو عدد من الجراثيم السالبة والموجبة (قطر دائرة التثبيط مقاسة بالملم)

Com No.	Conc.	E.Coli	Pseudomonas Aeruginosa	Klebisalla Pneumojae	Staphylococcus Aureus
K <sub>1</sub>	50	10	15	12	30
	100	11	30	12	32
	150	20	34	18	35
K <sub>2</sub>	50	15	22	21	20
	100	17	25	20	32
	150	32	27	333	38
K <sub>3</sub>	50	14	9	19	20
	100	15	20	22	36
	150	30	31	25	37
K <sub>4</sub>	50	25	18	32	28
	100	26	22	34	28
	150	27	30	35	30
K <sub>5</sub>	50	21	31	19	30
	100	22	35	20	32
	150	30	37	26	35
K <sub>6</sub>	50	23	22	24	25
	100	22	25	25	25
	150	29	27	36	33

### 2-3-3 استخدام المضادات الحيوية

تم استخدام المضادات الحيوية المدونة في الجدول ادناه للمقارنة في هذه الدراسة وذلك لانها تعد من المضادات الواسعة الطيف حيث تعمل على البكتريا الموجبة والسالبة لصبغة كرام. وقد تم تحضير هذه المضادات عند التراكيز (50، 100، 150)mg/ml.

جدول (5-3) الفعالية التثبيطية لعدد من معاملات السيطرة (المضادات الحيوية) في نمو عدد من الجراثيم السالبة والموجبة (قطر دائرة التثبيط مقاسة بالملم)

Com No.	Name	Conc.	E.Coli	Pseudomonas Aeruginosa	Klebisalla Pneumojae	Staphylococcus Aureus
1	Neomycin	50	27	23	30	29
		100	29	28	34	32
		150	36	38	40	37
2	Chloramphenicol	50	10	33	10	31
		100	32	36	22	34
		150	33	42	24	41
3	Tetracycline	50	20	28	33	36
		100	20	34	35	38
		150	34	36	38	39
4	Ampicillin	50	--	27	20	26
		100	--	30	35	38
		150	--	39	35	40

## The

## 4-3 الاستنتاجات

## Conclusions

- 1- أمكن تحضير مشتقات من المركبات الحلقية تحتوي على ذرات غير متجانسة أخرى..
- 2- اثبتت الدراسة ومن نتائج Lc-mass و<sup>1</sup>H-NMR و FT-IR بان المركبات الحلقية المحضرة من المركب اتخذت الشكل الفراغي الاقل إعاقة في كل عمليات التحضير وهذا هو الاساس في عمليات التحضير العضوي.
- 3- أمكن الحصول على مركبات ذات فعالية حيوية مميزة وبتراكيز ضئيلة.

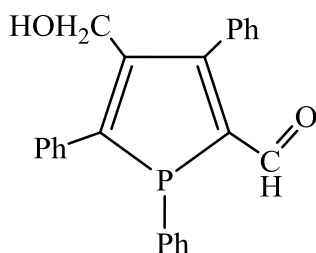
## Suggestions of

## 3-5 مقترحات العمل المستقبلي

### future work

1- الاستفادة من المركبات المحضرة في المجال الطبي من خلال اجراء دراسة وليس مجرد تقييم للفعالية الحيوية تتضمن تطبيق التراكيز المحضرة من مركبات الفوسفانيت على كائنات حية مصابة (كالارانب والفئران) والاصابة تكون حسب الدراسة المقدمة.

2- الاستفادة من بعض الالديهيدات والامينات ذات الحلقات المحتوية على عنصر الفوسفور كأساس في عمليات التحضير العضوي في دراسة اخرى، ومن هذه المركبات مشتقات تسمى بمشتقات الفوسفول ومنها المركب:



4-(hydroxymethyl)-1,3,5-triphenyl  
-1H-phosphole-2-carbaldehyde

---

## References:

- 1- K. Brodowska and E. Łodyga, *CHEMIK*, 68, 2, pp 129-134, (2014).
- 2- F. Safoura, ISSN 2231-606X, *Res. J. Chem. Sci.*, Vol. 4(2), pp. 25-28, (2014).
- 3- B. Priya and S. Lakshmi, *Int. J. ChemTech Res.*, ISSN : 0974-4290, Vol.6, No.1, pp. 87-94, (2014).
- 4- Z. Hussain<sup>1</sup>, E. Yousif, A. Ahmed and A. Altaie, *Organic and Medicinal Chemistry Letters*, 4:1, pp 1-4, (2014).
- 5- G. Mhaske, P. Nilkanth, A. Auti, S. Davange and S. Shelke, *Int. J. of Innovative Res. Sci.*, ISSN: 2319-8753, Vol. 3, Issue 1, pp. 8156-8162, (2014).
- 6- N. Arun and B. Gowramma, *Arun and Gowramma, IJPSR*, E-ISSN: 0975-8232; P-ISSN: 2320-5148, Vol. 5(3), Issue 3, pp. 1008-1014. (2014).
- 7- F. Al-Saif, *Int. J. Electrochem. Sci.*, Vol. 9, pp. 398-417, (2014).
- 8- S. Baluja, S. Chanda And N. Pandya, *world J. of pharmacy and pharm. scie.*, Vol 3, Issue 2, pp. 2539-2547, (2014).
- 9- Y. Vaghasiya, R. Nair, M. Sani, S. Baluya, and S.Chanda, *J. Serb. Chem. Soc.* 62, 12, 991, (2004).
- 10- A.Venturini and J.Gonzalez, *J.Org.Chem.*, 65, 9089, (2002).
- 11- M. Cols., A. Zschunke and M. Nmuchi, *Z.Chem.*, 2, 309, (1962).
- 12- R. Layer, *Chem.Rev.*, 63, p. 489, (1963).
- 13- A. Padwa, *Chem.Rev.*, 77, 1,37,PP. 941-955, (1977).
- 14- E. Pratt, and M. Kamlet, *J. Org. Chem.*, 26 : 1822, (1961).
- 15- Y. Ali, M. Habib and K. Al-Janabi, *Iraqi J. Chem.* , 21, 104, (1996).
- 16- A. Saeed, *J. Univ Kuwait. Sci.* ,17: 101(1990).
- 17- K. Henrick, P. Tasker, *Inborg. Chem. Acta*, 47, 47 (1980).
- 18- A. Maverick, R. Laxman, X. Hankins, D. Martone and F. Fronczek, *J. Chem. Soc. Dallon transe.* 200, (2004) .
- 19- A. El- Sobetei and A. EL- Bindary, *polish J. Chem.*,74, 621, (2000).
- 20- D. Reddy, K. Kumar, *Int. J. of Pharm. and Clin. Res.*, ISSN- 0975 1556

- 
- 6(1): 71-75, (2014).
- 21- A. Jarrahpour, M. Motamedifar, K. Pakshir, N. Hadi and M. Zarei, *Mole.*, 9, 815, (2004).
- 22- L. Mohammed, A. Kadhim, and N. Aubaid, ISSN 2277-288X, *Acta. Chim. Pharm. Indica.*, 3(2), pp.111-118, (2013).
- 23- A. Jarrahpour , M. Zarei, *Malobank M 352* , ISSN 422 . 8599, 22, (2010).
- 24- C. Kumar, S. Pandeya, *Int. J.Pharm. Tech. Res.*, Vol.4,No.2,pp. 590 -598, (2012).
- 25- A. Jarrahpour, D. Khalili, E. Clercq, C. Salmi and J. M. Brunel, *Molecules*, 12,pp,1720-1730, PP. 1420-3049, (2007).
- 26- J. Salimon, N. Salih, E. Yousif , A. Hameed and H. Ibrahim, *Aus. J. B. A. Soc.*, 4,7, pp.216-2021,(2010).
- 27- D. Bhattacharjee , and D. Popp, *J. Heterocyclic Chem.* , 17, pp. 315 (1980).
- 28- F. Cary, “*Organic Chemistry*”, 3<sup>rd</sup> ed., University of Virginia, p. 701,(1996).
- 29- J. Hipworth, D. waring and M. Werring, *the Royal Society of Chemistry (R.S.C)*, PP.68, (2002).
- 30- R. Ramon, J. Bosson, S. Diez-Gonzalez, N. Marion and S. Nolan, *J.Org. Chem.*, 75,PP.33-48, (2010).
- 31- J. Grivas and A. Taurins, *Can J.Chem.*, 39, PP.761,(1961).
- 32- F. Palacios, C. Alonso, D. Aparicio, G. Rubiales and J. Delos, *Tetrahedron Lett*,63,PP.523-575, (2007).
- 33- H. Jian, W. Sun and Z. long, *Chin. Chem. Lett.*, Vol. 1, PP. 3-6 , (2002).
- 34- R. Hiskey and J. Jung, *J. Am. Chem. Soc.* ,85 , 578 (1963).
- 35- S. Ji and Y. Liu, *J. Chin. Chem. Soc.*, 55. pp 292-296, (2008).
- 36- A. Knowls and A. Lawson, *J. Chem. Soc., Perkin1*, 537, (1973).
- 37- R. key and J. Jung, *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 578, (1963).
- 38- C. Betschart, B. Schmidt and D. Seebach, *Helv.Chim.Acta*,71,1999,(1998).
- 39- W. Emmons , *J. Am. Chem. Soc.* , 79 , 5739, (1957).
- 40- R. Aben , R. Smit and J. Scheeren , *J. Oeg. Chem.* , 52, 365, (1987).
- 41- F. Hussein, *Iraqi J. Chem.*, 26, No1, 35– 41, (2000).
- 42- R. Huisgen, *Angew Chem.Internat*, Edil, 7, 321, (1968).

- 
- 43- A. Padwa, *Chem. Rev.*, 77, 1, 37, (1977).
- 44- S. Buxton, and S. M. Roberts, “*Guide to organic stereochemistry*”, Addison Wesley Longman Ltd., 65,(1998).
- 45- R. Layer, *Chem. Rev.*, 63, P. 489, (1963).
- 46- M. Huarotte, A. Bhattacharjee, M. Manhas, and A. K. Bose, J. New Jersey Acad. Of Sc., 45, 5,(2000).
- 47- J. Campbel, R. Dedlans and S. Trumbowe-Walsh, *Synth.*, pp. 3008-3010, (2010).
- 48- S. Bala, M. Saini and S. Kamboj, *Int.J. ChemTech Res.*, ISSN: 0974-4290, Vol. 3, No.3, pp. 1102-1118, (2011).
- 49- J. David, P. Indra, and R. David, *Chem. Rev.*, 96, pp. 835-875, (1996).
- 50- E. Tatar, I. Kucukguzel, E. Clercq, F.Sahin and M. Gullucec, *Arkivoc.*, 16, 191 (2008).
- 51- E. Popova, R. Trifonov and V. Ostrovskii, *ARKIVOC*, (i) 45-65, (2012).
- 52- A. Basheer and Z. Rappoport, *J. Article. Chem.*, 73, 4, (2008).
- 53- H. Hasan, *M.Sc. Thesis*, College of Sciences-Al- Al-Mustansiria University, (2005).
- 54- K. Popov, T. Volovnenko and J. Volovnenko, *Besitstein J.Org.Chem.*, 5,42, (2009).
- 55- S. Rathode, A. Charjan and P. Rajput, *Rasayan. J. Chem.*, 3, 2, pp. 363-367, (2010).
- 56- R. Kalirajan, S. Sivakumar, S. Jubie, B. Gowramma and B. Suresh, *Int. J. of Chem.Tech Research.*, 1. 1.27-43, (2009).
- 57- E. Popova, R. Trifonov and V. Ostrovskii, *Arkivoc.*, 1,45-65, (2012).
- 58- V. Dhayanithi, S. Shafi syed, K. Kumaran, K. Sankar, R. Ragavan, P. Goud, N. Kumari and H. Pati, *J. Serb. Chem. Soc.* 76 (2), 165-175, (2011).
- 59- P. Mohite, R. Pandhare and G. Khanage, *Analele UniversităŃii din Bucuresti -Chimie*, vol. 20 no. 02, pp. 107-113, (2011).
- 60- H. Williams, *Tetrahedron Lett.*, 15,1271-1274, ; *Chem. Abst.*, 83, 42594r, (1975).
- 61- J. Satchell and B. Smith, *Phys.Chem.*,4(18):4314-4318, (2002).
- 62- M. Bhoje and M. Pasha, *J.Chem.Sci.*,123,1,75-79, (2011).
- 63- M. Jeyachandran and K. Shiram, *IJABPT.*, 2, ISSue-2, (2011).

- 
- 64- T. Jin, F. Kitahara, S. Kamijo and Y. Yamamoto, *Tetra. Lett.*,49,2824-2827, (2008).
- 65- R. Yella, N. Khatun, S. Rout and B. Patel, *Org and Bio. Mol. Chem .*, 9, 3235, (2011).
- 66- Z. Tisseh, M. Dabiri, M. Nobahar, H. Khavasi and A. Bazgir, *Tetrahedron*, 86,1769-1773, (2012).
- 67- I. Yass, *K. J. Pharm. Sci.*,1, (2010).
- 68- A. Nagar , A. Vaghasiya , A. Patel , V. Patel and N. Desai, *Research Article*, Vol. 3, Issue: 3, (2013).
- 69- R. Shah, N. Prajapati and P. Patel, *Int. J. of Sci. Inno. and Disc. (IJSID)*, Vol. 2, Issue 1, pp. 90-93, (2012).
- 70- A. Saeed, S. Mahmood and H. Ishida, *Crystals*, ISSN 2073-4352, 1, pp. 171-177, (2011).
- 71- N. Prajapati, R. Shah and P. Patel, *J. Chem. Pharm. Res.*, ISSN: 0975-7384, 4(5): pp 2574-2576, (2012).
- 72- M. Ghashang, *Orient. J. Chem.*, ISSN: 0970-020 X, Vol. 28, No. (3): pp. 1213-1218, (2012).
- 73- J. Safari, S. Gandomi, *C. R. Chimie*, CRAS2C-3786, pp 1-7, (2013).
- 74- D. Alean and R. Russell, *Tetrahedron lett.*,53,4387, (1997).
- 75- O. Paleta, B. Dolensky, J. Palecek and J. Kvicala, *Journal of Fluorine Chemistry*. 55 157, pp. 1-11, (2014).
- 76-M. Narasimhulu and Y. Lee, *Tetrahedron.*,67, pp. 9627-9634,(2011).
- 78- O. Attanasi, S. Berretta, G. Favi, P. Filippone, G. Mele, G. Moscatelli and R. Saladino,*Org.Lett.*, 8, 19, pp. 4291-4293, (2006).
- 79- O. Abid and A. Ahmed, *International Journal of Applied and Natural Sciences (IJANS)*, ISSN(P): 2319-4014; ISSN(E): 2319-4022, Vol. 2, Issue 5, pp.11-20, (2013).
- 80- E. Matveeva, D. Feshin and N. Zefirov, *Abstract.*,37, pp. 1, (2001).
- 81- E. Matveeva, T. Podrugina, N. Sandakova and N. Zefirov, *119992 Russian Received*, 30, (2003).
- 82- E. Borkowski, C. Ardanaz, P. Rosso and C. Tonm, *Molecules*, 5,(2000).
- 83- V. Samaro, Z. Khakimove, R. Okmanov, B. Tashkodzhaev and M.



- 
- Shakidoyatov, *J.Chem.*, 44(4), pp. 480-488,(2008).
- 84- P. Rika, A. Ramrao, B. Narsaiah and M. Raju, *Int.J.Chem.Sci.*, 6(3), pp. 1119-1146,(2008).
- 85- A. Parvez, A. Rana and M. Imran, *Int. J. Pharm. and Bio. Arch.*, 2(6), pp. 1651-1657, (2011).
- 86- S. Manjula, N. Bharath and B. Divya, *Int. J. Pharm. and Bio. Sci.*, 2, 1, (2011).
- 87- M. Narasimhulu and Y. Lee, *Tetrahedron lett.*, 67, pp. 9627-9634, (2011).
- 88- L. Zeng, W. Bin and C. Cai, *Eur. J. Org. Chem.*, pp. 559-566, (2012).
- 89- O. Singh, K. Namdeo and V. Sindhia, *IJPSR*, ISSN: 0975-8232, Vol. 3, Issue 11, pp. 4408-4411, (2012).
- 90- D. Dodiya, S. Vaghasia, A. Trivedi, H. Ram and V. Shah, *Ind. J. Chem.*, 49B, pp. 820-806, (2010).
- 91- G. Buckley, N. Davies, H. Dyke, P. Gilbert, D. Hannah , A. Yaghan, C. Hunt and W. Pitt, *Bioorg.Med.Chem.Lett.*, 15, pp. 751-754, (2005).
- 92- C. Weber, A. Bielik, G. I. Szendrei and I. Greiner, *Tetr. Lett.*, 43, pp. 2971-2974, (2002).
- 93-B. Audeval, P. Bouchacourt and J. Rondier, *Gazette Medicale France*, 95, pp. 70-72 ,(1988).
- 94- A. Tucker and P. Grundt, *Arkivoc.*, pp. 546-569, (2012).
- 95- H. Luo, D. Hu, J. Wu, M. He, L. Jin, S. Yang and B. Song, *Int. J.Mole. Sci.*, 13, pp. 6730-6746, (2012).
- 96- M. Mohamed, M. Ibrahim, A. Alafify, S. Abdel-Hamide and A. Mostafa, *Int. J. Pharm.*, 3, pp. 261-266, (2005).
- 97- S. Didwagh and P. Piste, *IJPSR*, ISSN: 0975-8232, Vol. 4(6): pp. 2045-2061, (2013).
- 98- M. Nagaraj, M. Iniya, M. Boominathan, S. Muthusubramanian, and N. Bhuvanesh, *J. Chem. Sci.* Vol. 124, No. 4, pp. 913-919, (2012).