



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية العلوم - قسم الكيمياء

اصطناع محدد من مشتقات الفثاليميد ودراسة فعاليتها الحيوية

مرسالة مقدمة لنيل درجة الماجستير في الكيمياء

إعداد الطالب: عامر أكرم قصيده

إشراف الأستاذ الدكتور: أحمد الحمصي

تحكيم

اختصاص كيمياء عضوية

أ.د. فاروق قنديل

اختصاص كيمياء عضوية

أ.د. عدنان شحادة

اختصاص كيمياء عضوية

أ.د. أحمد الحمصي

2015-2014

"اصطناع عدد من مشتقات الفثاليميد ودراسة فعاليتها الحيوية"

تم مناقشة هذه الرسالة وأجيزت يوم الأربعاء بتاريخ 2015/11/4 الموافق لـ 1437/1/23 من قبل لجنة الحكم المؤلفة من السادة الأساتذة:

- 1- الأستاذ الدكتور فاروق قنديل، الأستاذ في قسم الكيمياء، كلية العلوم، جامعة دمشق.
- 2- الأستاذ الدكتور عدنان شحادة الأستاذ في قسم الكيمياء، كلية العلوم، جامعة دمشق.
- 3- الأستاذ الدكتور أحمد الحمصي الأستاذ في قسم الكيمياء، كلية العلوم، جامعة دمشق.

إلى من يهمله الأمر

إن طالب الماجستير عامر اكرم قصيده قد أنهى التعديلات المطلوبة على رسالة الماجستير المحكمة والتي تحمل عنوان:

"اصطناع عدد من مشتقات الفتايميد ودراسة فعاليتها الحيوية"

وتم اعتماد التعديل المطلوب.

أ.د. أحمد الحمصي

أ.د. عدنان شحادة

أ.د. فاروق قنديل

هذه الرسالة مقدمة استكمالاً لمتطلبات نيل درجة الماجستير في الكيمياء - كلية العلوم - جامعة دمشق.

This thesis is submitted in partial in fulfilment of the requirement of the Master Degree in Chemistry – Faculty of sciences – Damascus University.

Candidate:

Amer Kasideh

المرشح:

عامر اكرم قصيده



الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية العلوم - قسم الكيمياء

شهادة

نشهد بأن العمل الموصوف في هذه الرسالة هو نتيجة بحث قام به المرشح عامر اكرم قصيده لنيل درجة الماجستير في الكيمياء، تحت اشراف الأستاذ الدكتور أحمد الحمصي في قسم الكيمياء من كلية العلوم بجامعة دمشق وكل المراجع العائدة لبحث آخر موثقة في النص.

الأستاذ المشرف

أ.د. أحمد الحمصي

المرشح

عامر اكرم قصيده

CERTIFICATE

It is hereby certificate that the work of described in this thesis is the result of the author own. Investigation under supervision of **Prof. Dr. Ahmad Homs** in the Department of chemistry, Faculty sciences, Damascus University. Any references to other research work has been acknowledge in the text.

Supervisor

Prof. Dr. Ahmad Homs

Candidate

Amer Kasideh



الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية العلوم - قسم الكيمياء

تصريح

أصرح بأن هذا البحث " اصطناع عدد من مشتقات الفثاليميد ودراسة فعاليتها الحيوية " لم يسبق أن
قبل لأي شهادة ولا هو مقدم حالياً لأي شهادة أخرى.

المرشح

عامر اكرم قصيده

DECLARATION

It is declared that this work "Synthesis of Some Phthalimide Derivatives and Study Their Biological Activity" has not previously been accepted for any degree and is not submitted for any degree.

Candidate

Amer Kasideh

شكر وعرفان

الحمد لله رب العالمين، والصلاة والسلام على سيد الخلق أجمعين سيدنا محمد النبي الأمي الأمين، وعلى آله وصحبه أجمعين،
أما بعد . .

يسعدني ويسرني أن أتقدم بالشكر الجزيل وعظيم الامتنان، بعد شكر الله عز وجل، للسادة أساتذتي الأفاضل على جهودهم وصبرهم وتحملهم لي طيلة فترة البحث، وكل الامتنان للأستاذ المشرف الأستاذ الدكتور أحمد الحمصي على متابعته لي خطوة بخطوة خلال فترة البحث والأستاذ الدكتور فاروق قنديل على مؤازرته وتشجيعه لي أثناء العمل .
وأخص بالشكر السادة أعضاء لجنة الحكم على توجيهاتهم السديدة ومتابعتهم الحثيثة لإخراج هذا العمل على أفضل صورة ممكنة.

كما لا يفوتني أن أتوجه بالشكر للأستاذ الدكتور حسان الكردي رئيس جامعة دمشق، والأستاذ الدكتور عدنان ديب عميد كلية العلوم والسادة نائبيه .

وأشكر أيضاً الأستاذ الدكتور جمال الخطيب رئيس قسم الكيمياء لتقديمه الدعم والتسهيلات، كما أشكر الأستاذ يحيى محظية لفضله بتسجيل طيوف الكتلة للمركبات المحضرة، وكذلك أشكر السادة العاملين في مخبر الكيمياء المركزي لمساعدتهم في تسجيل بعض طيوف الأشعة تحت الحمراء .

كما أتقدم بالشكر إلى مديرية الرقابة والبحوث الدوائية متمثلة بالدكتور حبيب العبود مدير المخابر، وكذلك للدكتورة رولا حمود رئيس مخبر السل المرجعي والسادة العاملين في وزارة الصحة لتقديمهم كل الدعم والتسهيلات اللازمة لدراسة الفعالية الحيوية .

وأخيراً كل الشكر لعائلي الغالية: والدتي واخوتي واخواتي الذين لم يخلوا عليّ بالدعاء بالنجاح ودعمهم المستمر، كما أشكر زملائي في الكلية لوقوفهم الى جانبي منذ بداية البحث حتى الانتهاء منه .

سائلاً المولى عز وجل التوفيق لما فيه خيري الدنيا والآخرة.

الإهداء

إلى روح والدي الغالي الذي رحل قبل أن يجني ثمار جهده

إلى روح العطاء الدائم وأعلى وأعز ما في الدنيا والدي وأخواتي وأخواني الأعزاء

وإلى روح اختي رنا وأخي عبد الرحمن

وأرواح جميع شهداء الوطن

فهرس الموضوعات

الصفحة	الموضوع
IX	الملخص
1	القسم النظري
2	الفصل الأول: الدراسة النظرية
2	1-1 - المركبات الحلقية غير المتجانسة.
3	1-2-1 - الفتاليميد.
3	1-2-1-1 - تحضير الفتاليميد.
4	1-2-2-1 - تفاعلات الفتاليميد.
5	1-3-1 - مشتقات N-الفتاليميد.
6	1-3-1-1 - تحضير مشتقات N-الفتاليميد انطلاقاً من بلاماء الفتاليك.
7	1-3-1-2 - تحضير مشتقات N-الفتاليميد انطلاقاً من حمض الفتاليك.
8	1-3-3-1 - تحضير مشتقات N-الفتاليميد انطلاقاً من الفتاليميد.
8	1-4-1 - تفاعل مانخ.
10	1-5-1 - الإيزونيازيد.
10	1-6-1 - البنزاييميدازول.
12	الفصل الثاني: الدراسات المرجعية - أهمية البحث وأهدافه
12	1-2-1 - الدراسات المرجعية.
23	2-2-1 - أهمية البحث.
25	2-3-1 - أهداف البحث.
26	الفصل الثالث: الجراثيم - الفطريات - الصادات الحيوية
26	1-3-1 - المقدمة.
26	1-1-3-1 - الجراثيم.
29	1-3-1-2 - الفطريات.
29	1-3-2-1 - لمحة عن الأحياء الدقيقة المستخدمة في البحث.
29	1-3-2-2 - المكورات العنقودية.
30	1-3-2-3 - العصيات القولونية.
31	1-3-3-1 - المتقطرات السلية.
32	1-3-3-2 - فطريات المبيضات البيض.
33	1-3-3-3 - الصادات الحيوية.
33	1-3-3-4 - لمحة تاريخية عن الصادات الحيوية.

34	2-3-3- تعريف الصادات الحيوية.
34	3-3-3- آلية تأثير الصادات الحيوية.
35	1-3-3-3- المجموعة المؤثرة في استقلاب العامل الممرض.
35	2-3-3-3- المجموعة التي تمنع تشكل البروتين في العامل الممرض.
35	3-3-3-3- المجموعة التي تمنع تشكل الجدار الخلوي للعامل الممرض.
35	4-3-3-3- المجموعة التي ترتبط بمكونات الجدار الخلوي أو الغشاء الهيلولي مؤدية إلى تخرب هذا الغشاء.
35	4-3-3- طرائق تحديد درجة حساسية الصادات الحيوية.
36	1-4-3-3- دراسة فعالية الصاد الحيوي.
36	2-4-3-3- اختبار الحساسية الميكروبية لصاد حيوي ما (AST).
38	القسم العملي
39	الفصل الرابع: الأجهزة والأدوات والمواد المستخدمة - الاصطناع العضوي - دراسة الفعالية الحيوية
39	1-4- الأجهزة والأدوات المستخدمة في البحث.
40	2-4- المواد الكيميائية المستخدمة في البحث.
40	1-2-4- المواد الكيميائية المستخدمة في الاصطناع العضوي.
42	2-2-4- المواد الكيميائية المستخدمة في دراسة الفعالية الحيوية.
43	3-4- الاصطناع العضوي.
43	1-3-4- المخطط الأول: تحضير مشتقات بيس الفتاليميد ومشتق تتراكيس الفتاليميد.
43	1-1-3-4- تحضير بلاماء الفتاليك.
43	2-1-3-4- اصطناع مشتقات بيس الفتاليميد والمشتق تتراكيس الفتاليميد.
43	1-2-1-3-4- اصطناع 1،3-بيس (N-فتاليميدو) البروبان (I).
44	2-2-1-3-4- اصطناع 2-متيل، 1،6-بيس (N-فتاليميدو) الهكسان (II).
44	3-2-1-3-4- اصطناع N،N-بيس [2-(N-فتاليميدو) إيتيلن] أمين (III).
45	4-2-1-3-4- اصطناع 1،4-بيس (N-فتاليميدو) بنزن (IV).
45	5-2-1-3-4- اصطناع 3،6-بيس (N-فتاليميدو) أكريدين (V).
46	6-2-1-3-4- اصطناع 3،5-بيس (N-فتاليميدو) 1-هيدرو 1،2،4 تريازول (VI).
46	3-1-3-4- اصطناع N،N،N،N' تتراكيس [2-(N-فتاليميدو) إيتيلن] إيتان-1،2 ثنائي أمين (VII).
47	2-3-4- المخطط الثاني: تحضير مشتقات N-فتاليميد الحموض الأمينية ومشتقات بنزإيميدازول للفتاليميد.
47	1-2-3-4- المرحلة الأولى: تحضير مشتقات- فتاليميد الحموض الأمينية (VIII-XIII).
47	1-1-2-3-4- تحضير N- فتاليميد الحموض الأمينية (VIII-XIII) انطلاقاً من حمض الفتاليك (الطريقة A).

47	4-3-2-1-2- تحضير N- فتاليميد الحموض الأمينية (VIII-XIII) انطلاقاً من بلاماء الفتاليك (الطريقة B).
48	4-3-2-2- المرحلة الثانية: اصطناع مشتقان للفتاليميد يحتويان على حلقة بنزايמידازول (XIV-XV).
48	4-3-2-2-1- اصطناع N-[متيلين (2-بنزايמידازول)] الفتاليميد (XIV).
49	4-3-2-2-2- اصطناع N-[1-(2-بنزايמידازول)-إتيل] الفتاليميد (XV).
49	4-3-3- المخطط الثالث: اصطناع عدد من أسس مانخ مشتقة من الفتاليميد.
49	4-3-3-1- تحضير الفتاليميد من بلاماء الفتاليك.
50	4-3-3-2- تحضير N-هيدروكسي متيل الفتاليميد.
50	4-3-3-3- تحضير أسس مانخ (XVI-XXI).
50	4-3-3-3-1- طريقة الصهر في محم زيتي (الطريقة A).
51	4-3-3-3-2- طريقة التقطير المرتد (الطريقة B).
53	4-4- دراسة الفعالية الحيوية.
53	4-4-1- دراسة الفعالية الحيوية تجاه الجراثيم موجبة الغرام وسالبة الغرام والفطريات.
53	4-4-1-1- تحضير المستنبت الزراعي المستخدم.
53	4-4-1-2- تحضير محاليل المركبات المصطنعة والصادات الحيوية
54	4-4-1-3- تحضير معلق السلالات الجرثومية (أو الفطرية).
54	4-4-1-4- زرع أطباق بتري.
54	4-4-2- دراسة الفعالية الحيوية تجاه عصيات السل.
54	4-4-2-1- الوسط الزراعي المستخدم لوفن شتاين جنسن.
55	4-4-2-2- تحضير المعلق الجرثومي.
56	4-4-2-3- تحضير محاليل المركبات المصطنعة والصادات الحيوية.
57	4-4-2-4- تحضير وزرع الأنابيب.
58	الفصل الخامس: النتائج والمناقشة
58	5-1- تشخيص المشتقات المحضرة
58	5-1-1- المخطط الأول.
59	5-1-1-1- المركب (I): 1،3-بيس (N-فتاليميدو) البروبان.
60	5-1-1-2- المركب (II): 2-متيل، 1،6-بيس (N-فتاليميدو) الهكسان.
63	5-1-1-3- المركب (III): N،N-بيس [2-(N-فتاليميدو) إيتيلين] أمين.
66	5-1-1-4- المركب (IV): 1،4-بيس (N-فتاليميدو) بنزن.
68	5-1-1-5- المركب (V): 3،6-بيس (N-فتاليميدو) أكريدين.
70	5-1-1-6- المركب (VI): 3،5-بيس (N-فتاليميدو) 1-هيدرو 1،2،4-تريازول.

72	5-1-1-7- المركب (VII): N, N', N, N' -تتراكيس [2-(N-فتاليميدو) إيتيل] إيتان-1، 2 ثنائي أمين.
77	5-1-2- المخطط الثاني.
77	5-1-2-1- المرحلة الأولى.
83	5-2-2-1- المرحلة الثانية.
83	5-1-2-2-1- المركب (XIV): المركب N-[ميتيلين (2-بنزإيميدازول)] الفتاليميد.
86	5-2-2-2-1- المركب (XV): N-[1-(2-بنزإيميدازول)-إيتيل] الفتاليميد.
90	5-3-1- المخطط الثالث.
90	5-1-3-1- المرحلة الأولى: تحضير المركبات الابتدائية الفتاليميد وN-هيدروكسي متيل فتاليميد.
90	5-1-1-3-1- تحضير الفتاليميد.
92	5-2-1-3-1- تحضير N-هيدروكسي متيل الفتاليميد.
93	5-2-3-1- المرحلة الثانية: تحضير ستة من أسس مانخ (XVI-XXI) بطريقتين.
93	5-1-2-3-1- المركب (XVI): N-[فنيل أمينو] متيل] فتاليميد.
95	5-2-2-3-1- المركب (XVII): N-[[4-نترو فنيل] أمينو] متيل] فتاليميد.
97	5-3-2-3-1- المركب (XVIII): N-[[2-ثيو فنيل] أمينو] متيل] فتاليميد.
99	5-4-2-3-1- المركب (XIX): N-[بنزئيل أمينو] متيل] فتاليميد.
101	5-5-2-3-1- المركب (XX): N-[متيل(بيريدين-4-كربوهيدرازيد)] فتاليميد.
104	5-6-2-3-1- المركب (XXI): N, N'-[3، 5 بيس (متيل أمينو) 1-هيدرو-تريازول] 1، 2، 4 بيس فتاليميد.
110	5-2- نتائج دراسة الفعالية الحيوية
110	5-1-2- نتائج الفعالية الحيوية تجاه الجراثيم موجبة الغرام وسالبة الغرام والفطريات.
110	5-1-1-2- الفعالية الحيوية تجاه المكورات العنقودية البشرية.
110	5-1-1-1-2- مركبات المخطط الأول.
113	5-2-1-1-2- مركبات المخطط الثاني.
116	5-3-1-1-2- مركبات المخطط الثالث.
118	5-2-1-2- الفعالية الحيوية تجاه العصيات القولونية.
118	5-1-2-1-2- مركبات المخطط الأول.
120	5-2-2-1-2- مركبات المخطط الثاني.
123	5-3-2-1-2- مركبات المخطط الثالث.
125	5-3-1-2- الفعالية الحيوية تجاه فطريات المبيضات البيض.
125	5-1-3-1-2- مركبات المخطط الأول.
127	5-2-3-1-2- مركبات المخطط الثاني.

130	5-2-1-3-3-3- مركبات المخطط الثالث.
132	5-2-2-2- الفعالية الحيوية تجاه المتقطرات السلية.
132	5-2-2-1- مركبات المخطط الأول.
133	5-2-2-2- مركبات المخطط الثاني.
134	5-2-2-3- مركبات المخطط الثالث.
135	الفصل السادس: الاستنتاجات والتوصيات
135	6-1- الاستنتاجات.
137	6-2- التوصيات.
138	المراجع
148	النشر المتعلقة بالبحث

فهرس الجداول

الصفحة	عنوان الجدول	الجدول
40	المواد الكيميائية المستخدمة في الاصطناع العضوي	رقم (1-4)
42	المواد المستخدمة في دراسة الفعالية الحيوية	رقم (2-4)
57	مكونات أنابيب الزرع الجرثومي لعصيات السل	رقم (3-4)
74	الخصائص الفيزيائية للمشتقات (I-VII)	رقم (1-5)
75	معطيات طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمشتقات (I-VII)	رقم (2-5)
75	معطيات طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني ¹ H-NMR لبعض مشتقات (I-VII)	رقم (3-5)
75	نتائج التحليل العنصري للمشتقات (I-VII)	رقم (4-5)
77	الخصائص الفيزيائية للمشتقات (VIII-XIII)	رقم (5-5)
81	معطيات طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمشتقات (VIII-XIII)	رقم (6-5)
82	معطيات التحليل العنصري للمشتقات (VIII-XIII)	رقم (7-5)
89	الخصائص الفيزيائية للمشتقات (XIV-XV)	رقم (8-5)
89	معطيات طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني ¹ H-NMR للمشتقات (XIV-XV)	رقم (9-5)
107	الخصائص الفيزيائية للمشتقات (XVI-XXI)	رقم (10-5)
108	معطيات طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركبات (XVI-XXI)	رقم (11-5)
108	معطيات طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني ¹ H-NMR للمشتقات (XVI-XXI)	رقم (12-5)

108	نتائج التحليل العنصري للمركبات (XVI-XXI)	رقم (5-13)
110	نتائج الفعالية الحيوية للمشتقات (I-VII) تجاه المكورات العنقودية البشرية	رقم (5-14)
115	نتائج الفعالية الحيوية للمشتقات (VIII-XIII) تجاه المكورات العنقودية البشرية	رقم (5-15)
116	نتائج الفعالية الحيوية للمشتقات (XVI-XXI) تجاه المكورات العنقودية البشرية	رقم (5-16)
118	نتائج الفعالية الحيوية للمشتقات (I-VII) تجاه العصيات القولونية	رقم (5-17)
120	نتائج الفعالية الحيوية للمشتقات (VIII-XIII) تجاه العصيات القولونية	رقم (5-18)
123	نتائج الفعالية الحيوية للمشتقات (XVI-XXI) تجاه العصيات القولونية	رقم (5-19)
125	نتائج الفعالية الحيوية للمشتقات (I-VII) تجاه فطريات المبيضات البيض	رقم (5-20)
127	نتائج الفعالية الحيوية للمشتقات (VIII-XIII) تجاه فطريات المبيضات البيض	رقم (5-21)
130	نتائج الفعالية الحيوية للمشتقات (XVI-XXI) تجاه فطريات المبيضات البيض	رقم (5-22)
132	نتائج الفعالية الحيوية تجاه المتقطرات السلية للمشتقات (I-VII)	رقم (5-23)
133	نتائج الفعالية الحيوية تجاه المتقطرات السلية للمشتقات (VIII-XV)	رقم (5-24)
134	نتائج الفعالية الحيوية تجاه المتقطرات السلية للمشتقات (XVI-XXI)	رقم (5-25)

فهرس الأشكال

الصفحة	عنوان الشكل	الشكل
27	مخطط ترسيمي لبنية الخلية الجرثومية	رقم (3-1)
28	تصنيف الجراثيم بحسب الشكل	رقم (3-2)
29	الفرق بين تركيب الجدار الخلوي بين الجراثيم موجبة الغرام وسالبة الغرام	رقم (3-3)
34	تاريخ تطور الصادات الحيوية	رقم (3-4)
59	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (I)	رقم (5-1)
60	طيف الكتلة MS للمركب (I)	رقم (5-2)
61	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (II)	رقم (5-3)
62	طيف الكتلة MS للمركب (II)	رقم (5-4)
63	طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني ¹ H-NMR للمركب (II)	رقم (5-5)
64	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (III)	رقم (5-6)
65	طيف الكتلة MS للمركب (III)	رقم (5-7)

66	طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ للمركب (III)	رقم (8-5)
67	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (IV)	رقم (9-5)
67	طيف الكتلة MS للمركب (IV)	رقم (10-5)
68	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (V)	رقم (11-5)
69	طيف الكتلة MS للمركب (V)	رقم (12-5)
70	طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ للمركب (V)	رقم (13-5)
71	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (VI)	رقم (14-5)
72	طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ للمركب (VI)	رقم (15-5)
73	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (VII)	رقم (16-5)
74	طيف الكتلة MS للمركب (VII)	رقم (17-5)
78	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب N-فتاليميد غليسرين (VIII)	رقم (18-5)
79	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب N-فتاليميد آلانين (IX)	رقم (19-5)
79	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب N-فتاليميد فنيل آلانين (X)	رقم (20-5)
80	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب N-فتاليميد فالين (XI)	رقم (21-4)
80	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب N-فتاليميد لوسين (XII)	رقم (22-5)
81	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب N-فتاليميد أسبارتيك (XIII)	رقم (23-5)
84	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (XIV)	رقم (24-5)
85	طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ للمركب (XIV)	رقم (25-5)
85	طيف الكتلة MS للمركب (XIV)	رقم (26-5)
86	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (XV)	رقم (27-5)
87	طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ للمركب (XV)	رقم (28-5)
88	طيف الكتلة MS للمركب (XV)	رقم (29-5)
91	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR لفتاليميد	رقم (30-5)
93	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR ل-N-هيدروكسي متيل فتاليميد	رقم (31-5)
94	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (XVI)	رقم (32-5)
95	طيف الكتلة MS للمركب (XVI)	رقم (33-5)
96	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (XVII)	رقم (34-5)

96	طيف الكتلة MS للمركب (XVII)	رقم (5-35)
97	طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني ¹ H-NMR للمركب (XVII)	رقم (5-36)
98	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (XVIII)	رقم (5-37)
99	طيف الكتلة MS للمركب (XVIII)	رقم (5-38)
100	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (XIX)	رقم (5-39)
100	طيف الكتلة MS للمركب (XIX)	رقم (5-40)
101	طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني ¹ H-NMR للمركب (XIX)	رقم (5-41)
102	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (XX)	رقم (5-42)
103	طيف الكتلة MS للمركب (XX)	رقم (5-43)
104	طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني ¹ H-NMR للمركب (XX)	رقم (5-44)
105	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (XXI)	رقم (5-45)
105	يبين طيف الكتلة MS للمركب (XXI)	رقم (5-46)
106	طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني ¹ H-NMR للمركب (XXI)	رقم (5-47)
112	الفعالية الحيوية للمشتقات (I-VII) تجاه المكورات العنقودية البشرية	رقم (5-48)
115	الفعالية الحيوية للمشتقات (VIII-XV) تجاه المكورات العنقودية البشرية	رقم (5-49)
117	الفعالية الحيوية للمشتقات (XVI-XXI) تجاه المكورات العنقودية البشرية	رقم (5-50)
119	الفعالية الحيوية للمشتقات (I-VII) تجاه العصيات القولونية	رقم (5-51)
122	الفعالية الحيوية للمشتقات (VIII-XV) تجاه العصيات القولونية	رقم (5-52)
124	الفعالية الحيوية للمشتقات (XVI-XXI) تجاه العصيات القولونية	رقم (5-53)
126	الفعالية الحيوية للمشتقات (I-VII) تجاه فطريات المبيضات البيض	رقم (5-54)
129	الفعالية الحيوية للمشتقات (VIII-XV) تجاه فطريات المبيضات البيض	رقم (5-55)
131	الفعالية الحيوية للمشتقات (XVI-XXI) تجاه المبيضات البيض	رقم (5-56)

المخلص

تم في هذا البحث تحضير واحداً وعشرين مركباً (منها خمسة عشر مركباً جديداً) من مشتقات الفثاليميد بالانطلاق من ركازات متنوعة وبطرائق مختلفة.

حيث تم الحصول على ستة من مشتقات بيس الفثاليميد (I-VI) من خلال تكاثف بلاماء الفثاليك مع ثلاثة من ثنائيات الأمين الألكيلية، ثلاثة من ثنائيات الأمين العطرية.

أعطى المشتق (VI) بتفاعل هوفمان مع 1،2-ثنائي برومو الإيتان مشتق تتراكسيس الفثاليميد (VII).

كما تم تحضير ستة من مشتقات N-فثاليميد الحموض الأمينية (VIII-XIII) بطريقتين مختلفتين، ففي الطريقة الأولى أُجري تفاعل تكاثف حلقي Cyclocondensation لحمض الفثاليك مع ستة من الحموض الأمينية في وسط من حمض الخل الثلجي، وفي الطريقة الثانية أُجري تفاعل تكاثف لبلاماء الفثاليك مع ستة من الحموض الأمينية. أعطت الطريقة الأولى نتائج مقبولة عملياً مقارنة بالطريقة الثانية (التقليدية).

أُجري تفاعل تكاثف حلقي بين كل من N-فثاليميد غليسين (VIII) وN-فثاليميد آلانين (IX) مع 1،2-ثنائي أمينو بنزن، للحصول على مشتقين حاويين على حلقة بنزإيميدازل (XIV-XV).

حضرت ستة من أسس مانخ مشتقة من الفثاليميد (XVI-XXI) بطريقتين مختلفتين، ففي الطريقة الأولى استخدمت طريقة سريعة وبسيطة في الحصول -كمرحلة أولى- على N-هيدروكسي متيل فثاليميد من تفاعل الفثاليميد مع الفورم ألدهيد، وفي المرحلة ثانية استخدمت طريقة بسيطة وسريعة وصديقة للبيئة (بغياص المذيبات)، من خلال الصهر المباشر لـ N-هيدروكسي متيل فثاليميد مع ستة من الأمينات الأولية للحصول على ستة من أسس مانخ (XVI-XXI)، وفي الطريقة الثانية أُجري تفاعل مانخ على الفثاليميد مباشرة مع كل من الفورم ألدهيد وستة من الأمينات الأولية. أعطت الطريقة الأولى مراديد مقبولة خلال زمن قصير مقارنة بالطريقة الثانية (التقليدية).

حددت هوية المشتقات من خلال تحديد ثوابتها الفيزيائية ومن خلال طيوف الأشعة تحت الحمراء FT-IR وطيوف الكتلة MS وطيوف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ وكانت

الطيوف موافقة لبنى المركبات المحضرة وكذلك أجري التحليل العنصري وكانت معطياته متوافقة مع القيم النظرية لجميع المركبات المحضرة.

أجري تقييم الفعالية الحيوية المضادة للجراثيم؛ موجبة الغرام (المكورات العنقودية البشروية) والجراثيم سالبة الغرام (العصيات القولونية) وأيضاً الفعالية الحيوية المضادة للفطريات (المبيضات البيض) لجميع المشتقات، كما تم تقييم الفعالية المضادة لعصيات السل لبعض المشتقات.

بينت دراسة الفعالية الحيوية تجاه المكورات العنقودية البشروية والعصيات القولونية أن المشتقات التي تحوي في بنيتها على حلقات غير متجانسة مثل (الأكريدين والتريازول والبنزإيميدازول والبيريدين) كانت الأكثر فعالية، بشكل عام، من المشتقات الأخرى.

كما بينت أن فعالية المشتقات تجاه فطريات المبيضات أكبر بشكل عام من فعاليتها تجاه المكورات العنقودية البشروية والعصيات القولونية، وأن المشتقات من أسس مانخ هي الأكثر فعالية تجاه فطريات المبيضات البيض من بقية المشتقات.

أعطى كلٌ من المشتقين (XV و XX) فعالية مماثلة لتلك التي يملكها الصاد الحيوي المعياري الإيزونيازيد تجاه المتقطرات السلية.

القسم النظري

THEORETICAL SECTION

الفصل الأول

الدراسة النظرية

1-1- المركبات الحلقية غير المتجانسة Heterocyclic Compounds:

تتصف المركبات الحلقية غير المتجانسة باحتوائها على ذرة غير متجانسة أو أكثر مثل الآزوت أو الكبريت أو الأوكسجين أو غيرها ضمن الجملة الحلقية. لقد وجد أن المركبات الحلقية غير المتجانسة يمكن أن تكون أليفاتية أو عطرية من حيث طبيعتها اعتماداً على تركيبها الكيميائي. ويمتاز الكثير من مشتقات هذه المركبات بفعالية حيوية ودوائية، وهي واسعة الانتشار في الطبيعة وضرورية للحياة في صور متعددة [1،2].

تدخل المركبات الحلقية غير المتجانسة في بنية كثير من المركبات الفعالة حيوياً، مثل البروتينات بنوعها البنيوية والوظيفية، والحموض النووية RNA و DNA، وكذلك في بنى الفيتامينات بنوعها المنحلة بالماء والمنحلة بالدم وفي بنية هيموغلوبين الدم وكلوروفيل النبات، كما تم عزلها من الهرمونات والمركبات الفعالة حيوياً النباتية ولاسيما الألكالويدات (أشباه القلويدات)، كما تدخل في بنية السموم والمضادات الحيوية الطبيعية والصناعية ونصف المصنعة [3،4].

أثبتت الدراسات الحديثة أن الحلقات غير المتجانسة التي تحتوي على ذرة آزوت أو أكثر مثل التريازول والبيريدين والبنزيميدازول وكذلك الفثاليميد لها فعاليات حيوية مختلفة مثل تنظيم ضغط الدم [5-8]، وتأثيرها على الجهاز العصبي المركزي [9-12].

وبينت دراسات أخرى أن الحلقات المشار إليها أعلاه لها فعالية دوائية تجاه مرض السكري [7]، ومرض السل [8]، وكبح النمو السرطاني [9].

ووجد أن بعض الحلقات غير المتجانسة لها فعالية بيولوجية عالية حيث استخدمت كمبيدات للفطريات [10]، ومبيدات للحشرات [11]، ومبيدات للأعشاب [12]، وطاردة للديدان [13].

استخدمت المركبات الحلقية غير المتجانسة في المجال الدوائي أول مرة بعد اكتشاف فعالية أدوية السولفا الناتجة عن وجود الحلقة غير المتجانسة الفعالة في بنيتها، وكذلك استخدمت في اصطناع البنسلين كمضاد حيوي، والسكرين، والفينو باريتول، الذي يستخدم مسكناً، إضافة إلى استخدامها في اصطناع المورفين [14].

يعد الفثاليميد ومشتقاته أحد أهم المركبات الحلقية غير المتجانسة لدخولها في تركيب العديد من المركبات الفعالة حيوياً.

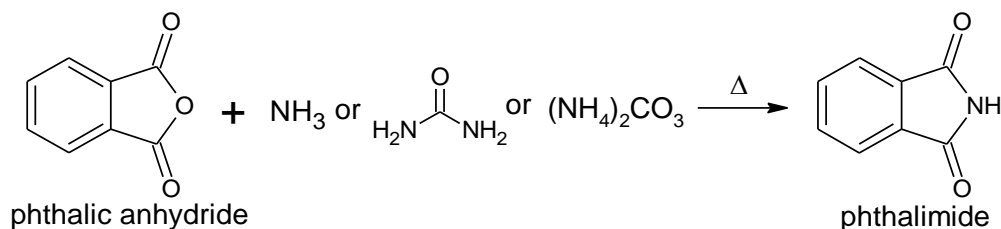
1-2-1 الفثاليميد Phthalimide:

وهو المشتق الإيميدي لبلاماء الفتاليك، يملك الصيغة الجزيئية $C_6H_4(CO)_2NH$ ، كتلته الجزيئية (147.13 غ/مول)، ودرجة انصهاره $232^{\circ}C$ ، وهو مسحوق أبيض اللون، قليل الانحلال بالماء ولكنه أكثر انحلالاً في الأوساط القلوية [15].

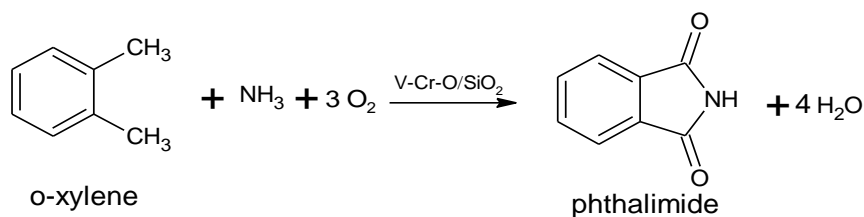
يتصف الهيدروجين في زمرة الايميد بخصائص حمضية جيدة ($pK_a = 8.30$)، ويعود ذلك لمجاورته لزوج من الزمر الساحبة للإلكترونات (زمرتي الكربونيل)، لذلك ينتج عن معالجة الفثاليميد بالأسس المعدنية أملاح الفثاليميد المعدنية، فعند معالجة الفثاليميد بمحلول غولي لهيدروكسيد البوتاسيوم نحصل على ملح فثاليميد البوتاسيوم المستخدم بشكل واسع في الكيمياء كحفاز أو في اصطناع الأمينات الأولية (اصطناع غابرييل) [16].

1-2-1-1 تحضير الفثاليميد:

يحضر الفثاليميد بتسخين بلاماء الفتاليك مع محلول مائي للنشادر وتعطي هذه الطريقة الفثاليميد بمرودود يصل حتى 95-97%. كما يمكن تحضيره بطريقة أخرى من معالجة بلاماء الفتاليك مع كربونات الأمونيوم أو البولة [14]:



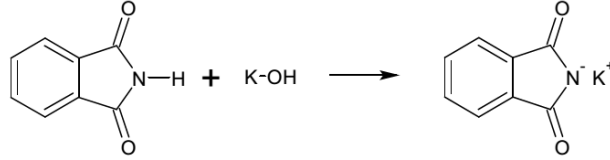
كما أمكن تحضيره بالأكسدة الأمينية Ammoxidation لأورتو الكزيلين [17]:



1-2-2-2- تفاعلات الفتاليميد [18]:

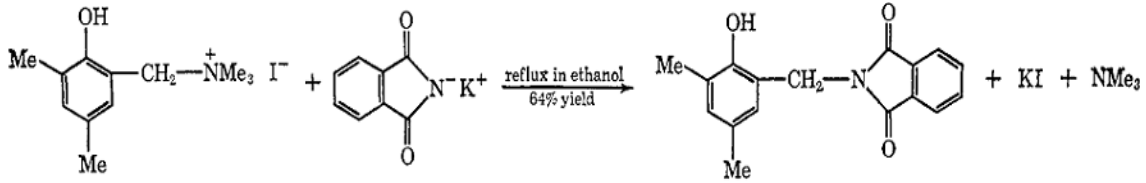
آ- تفاعلات التآين والاستبدال على ذرة الآزوت:

- تآين الفتاليميد: تبلغ قيمة pKa للفتاليميد 8.30، لذلك يتفاعل الفتاليميد مع القلويات بتسخين محلوله المائي أو الغولي ليعطي أملاح الفتاليميد المعدنية:

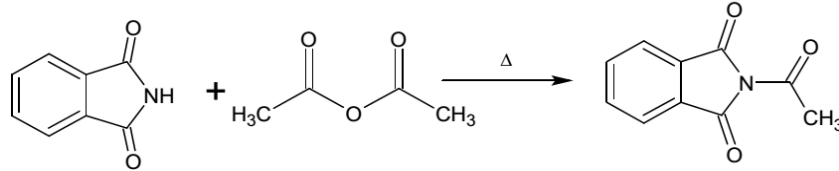


- تفاعلات استبدال الهيدروجين: تتفاعل الأملاح المعدنية للفتاليميد مع هاليدات الألكيل أو الأريل

لتعطي N-ألكيل أو N-أريل فتاليميد:

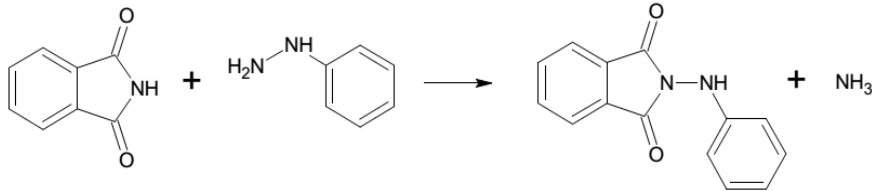


- تفاعل أسيلة ذرة الآزوت: تتم أسيلة الفتاليميد بتسخينه مع بلاماءات الحموض:



- تفاعل ذرة الآزوت في الفتاليميد مع الأمينات: يتفاعل الفتاليميد بدرجات حرارة مرتفعة مع

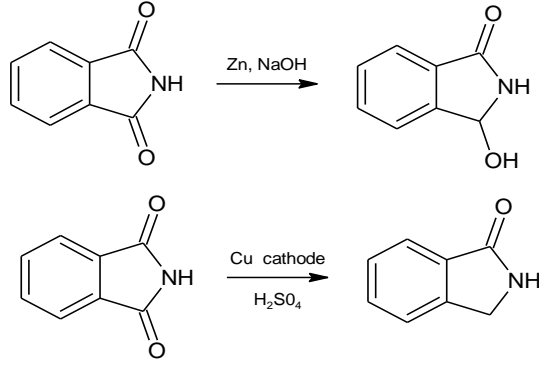
الأمينات ليعطي مشتقات N-ألكيل أو أريل فتاليميد مع انطلاق النشادر:



ب- التفاعلات على مجموعة الكربونيل:

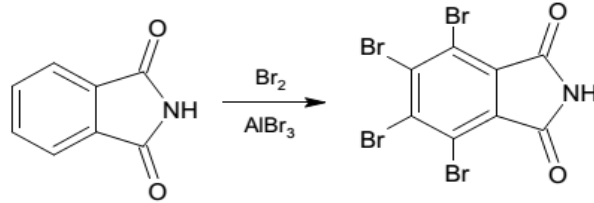
- تفاعل الإرجاع: تختلف منتجات تفاعل الإرجاع بحسب المرجعات المستخدمة وشروط التفاعل

كما توضح التفاعلات:

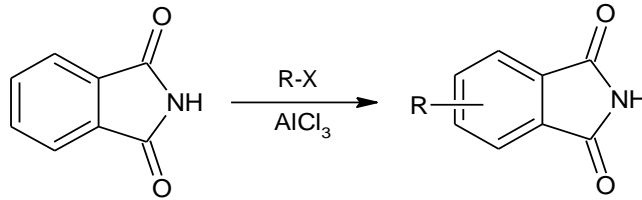


ج- تفاعلات التبادل الإلكتروني على الحلقة العطرية:

- هلجنة الحلقة : تتم هلجنة الحلقة العطرية للفتاليميد بحضور حموض لويس وفق:



- ألكلة الحلقة : تتم ألكلة الحلقة العطرية للفتاليميد بحضور حموض لويس وفق:



يستخدم الفتاليميد كمادة أولية في اصطناع حمض الإنترانيليك الذي يدخل في تفاعلات اصطناع

الأصبغة والسكرين [19].

تستخدم فتاليميدات الألكيل كمادة أولية في الاصطناع الكيميائي للأمينات الأولية، وبشكل خاص

في اصطناع الببتيدات، عبر تفاعل غابرييل [16].

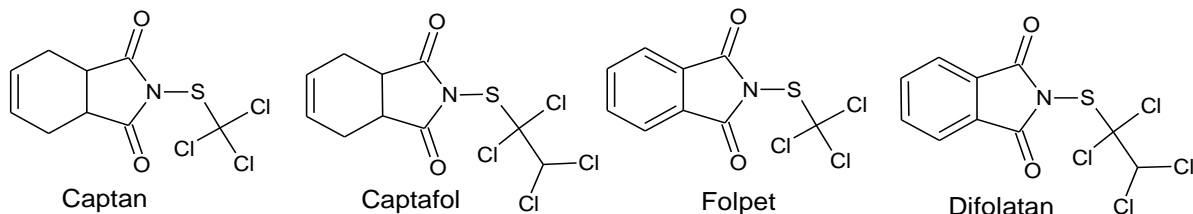
3-1- مشتقات N-الفتاليميد N-Phthalimide Derivatives:

وتدعى أيضاً بالفتاليميدات Phthalimides وهي عبارة عن مشتقات الفتاليميد المستبدلة عند

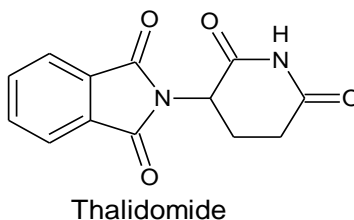
ذرة الأزوت بجذر R يختلف بحسب المركب، تملك هذه المشتقات فعالية حيوية كبيرة لذلك

اصطنعت مشتقات عديدة واستخدمت في مجالات بيولوجية عديدة.

تجارياً؛ يعد كل من كابتان N-Captan (ثلاثي كلورو متيل - ثيو) رباعي هيدرو فتاليميد، وفولبيت N-Folpet (ثلاثي كلورو متيل - ثيو) فتاليميد، وكابتافول N-Captafol (2,2-1,1- رباعي (رباعي كلورو اتيل - ثيو) رباعي هيدرو فتاليميد] وديفولاتان N-Difolatan (2,2-1,1- رباعي كلورو اتيل - ثيو) فتاليميد] من المضادات الفطرية المستخدمة بشكل واسع في مجال الزراعة [20].



بينما يستخدم الثاليدوميد N-Thalidomide (غلوتاريميدو) فتاليميد] كمثبط لعامل النخر السرطاني ألفا TNF- α عند مرضى السرطان [21].



لذلك طورت طرائق مختلفة لتحضير هذه المشتقات انطلاقاً من ركازات substrates مختلفة للحصول عليها بطرائق اقتصادية وصديقة للبيئة.

1-3-1- تحضير مشتقات N-الفتاليميد انطلاقاً من بلاماء الفتاليك:

تحضر مشتقات N-فتاليميد نموذجياً من تكاثف بلاماء الفتاليك مع الأمينات الأولية الموافقة وذلك بطرائق عديدة؛ فقد استخدم التقطير المرتد بحضور مذيبات درجات غليانها مرتفعة، مثل حمض الخل [22] والماء المقطر [23] والتولوين [24].

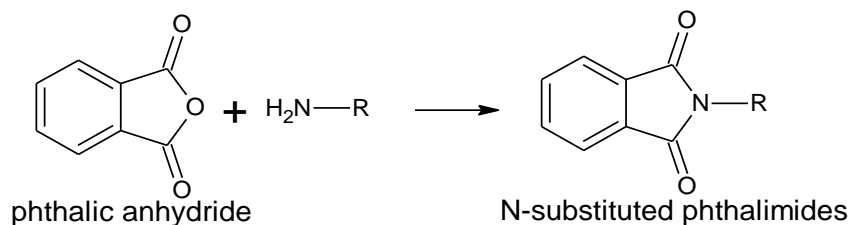
تم الاستبدال بالمذيبات العضوية التقليدية السوائل الأيونية مثل ¹[bmim][BF₄] لإجراء التفاعل بدرجة حرارة الغرفة ولكن استغرق ذلك زمناً طويلاً للحصول على مردود مقبول [25,26]، يؤخذ على هذه الطرائق الزمن الطويل لإجراء التفاعل واستخدام المذيبات العضوية.

¹ [bmim][BF₄]: Butylmethylimidazolium tetrafluoroboride

طورت الطرائق السابقة لتخفيض زمن التفاعل وإجراء التفاعل بدرجة حرارة الغرفة وذلك بإضافة حفازات مثل حمض السلفاميك [27] أو الغليسول الذي يلعب دور الحفاز والمذيب بالوقت ذاته [28]، لكن يؤخذ على الطرائق المطورة أيضاً استخدام المذيبات العضوية وصعوبة التخلص من الحفازات بعد انتهاء التفاعل.

تم تحضير عدد من هذه المشتقات أيضاً في شروط نظيفة خالية من المذيبات وذلك بالصهر المباشر للأمينات الأولية مع بلاماء الفثاليك [29]، لكن ذلك يتطلب شروطاً قاسية من درجات الحرارة العالية.

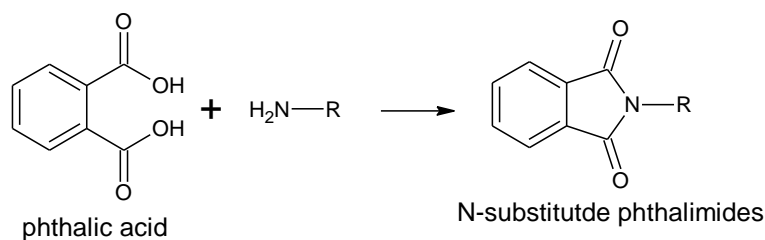
استخدمت مؤخراً طرائق التشعيع بأشعة المايكرويف كمصدر للطاقة بغياب المذيبات ويجري عندها التفاعل خلال دقائق وبمردود مرتفع [30]، بينما أعطت طريقة التشعيع بأشعة المايكرويف بحضور المذيبات كحفازات مردوداً كميّاً وصل حتى 100% وبزمن قصير جداً [31،32].



1-3-2- تحضير مشتقات N-الفثاليميد انطلاقاً من حمض الفثاليك:

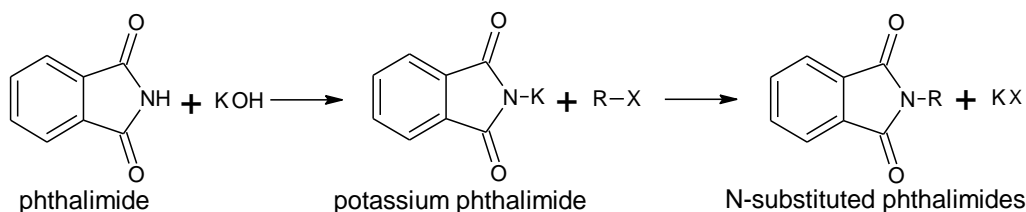
إن تحضير هذه المشتقات انطلاقاً من حمض الفثاليك، أمر غاية في الصعوبة ويتطلب ذلك شروطاً قاسية وزمناً طويلاً إضافة إلى استخدامه للمذيبات العضوية، لأن ذلك يتطلب إغلاق حلقة خماسية، لذلك يفضل استخدام بلاماء الفثاليك على حمض الفثاليك كونه أكثر فعالية من حمض الفثاليك بالإضافة لرخص ثمنه نسبياً [11،13].

إن ذكر طرائق تحضير مشتقات N-الفثاليميد انطلاقاً من حمض الفثاليك أمر نادر جداً في الدراسات السابقة ويعود ذلك للأسباب المذكورة آنفاً، ففي عام 2007 نشرت المجلة الملكية البريطانية للكيمياء بحثاً يتضمن طريقة لاصطناع مشتقات N-الفثاليميد انطلاقاً من حمض الفثاليك وذلك خلال زمن قصير (دقائق)، بحضور مزيج من الايتانول-الماء كمذيب ولكن بشروط قاسية، من ضغط مرتفع ودرجة حرارة عالية [33].



1-3-3- تحضير مشتقات N-الفتاليميد انطلاقاً من الفتاليميد:

يمكن تحضير مشتقات N-الفتاليميد انطلاقاً من الفتاليميد مباشرة أو من ملحه البوتاسيوم، فقد تم تحضير هذه المشتقات من تفاعل فتاليميد البوتاسيوم مع مركبات الهاليد بحضور مذيب عضوي في درجة حرارة الغرفة [34،35]، ويمكن تخفيض زمن التفاعل بإجراء التفاعل بالنقطير المرند [36]. كما تم تحضير هذه المشتقات من تفاعل مانخ على الفتاليميد مباشرة [37].

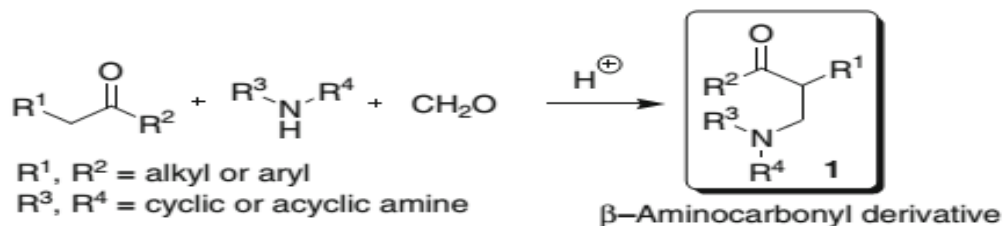


1-4- تفاعل مانخ Mannich Reaction:

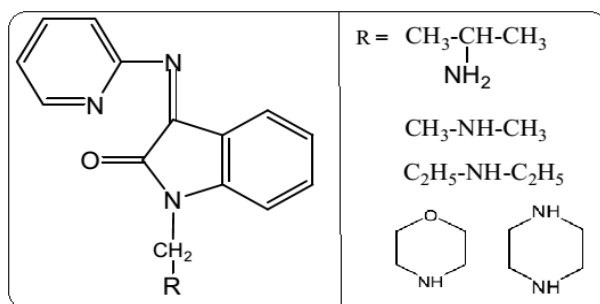
سمي هذا التفاعل نسبة الى العالم الألماني كارل مانخ Carl Mannich، ويعد واحداً من أهم التفاعلات الكيميائية الأساسية في الاصطناع الكيميائي، يجري تفاعل مانخ على مجموعة كبيرة من الزمر الوظيفية، لذلك يشهد هذا التفاعل تطوراً ملحوظاً في مجال الكيمياء العضوية، من حيث التنوع والتطبيقات.

حيث يتم التفاعل بتكاثف المركبات الحاوية على هيدروجينات زلوقة [مثل الهيدروجينات α في المركبات الكربونيلية والهيدروجينات الأستيلينية وهيدروجينات الهيدروكسيل في الفينولات والهيدروجين الفعال في زمر الإيميد]، مع عدد من الألهيدات التي لا تخضع للتماكب الإينولي (غالباً الفورم ألدهيد) والأمينات (الأولية أو الثانوية أو الأمونيا) ويخضع هذا التفاعل لنوع من الضم النوكليوفيلي [38].

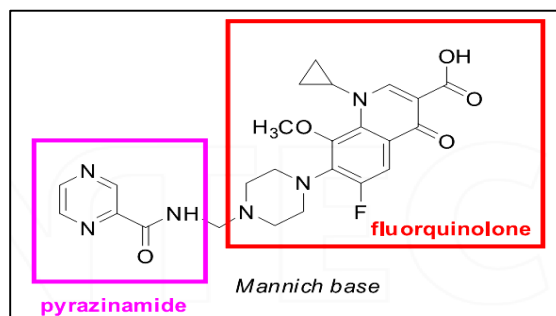
تعرف المركبات الناتجة عن تفاعل مانخ بأسس مانخ Mannich Bases، وهي منتجات تفاعل متيلة أمينية Aminomethylated Products للمركبات الحاوية على الهيدروجينات الزلوقة [39].



استخدم تفاعل مانخ في تحضير عدد كبير من المشتقات الفعالة حيويًا ولا سيما الألكالويدات (أشباه القلويات)، ففي عام 2013 حضر عدد من مشتقات الفثاليميد بتفاعل مانخ ودرست فعاليتها البيولوجية المضادة للجراثيم، فأعطت المشتقات فعالية جيدة تجاه الجراثيم المدروسة [40]. وكذلك في عام 2012 تم تحضير عدة مشتقات للإيزاتين Isatine بتفاعل مانخ، ودرست فعاليتها المضادة للاختلاج فكانت تملك فعالية قوية [41].

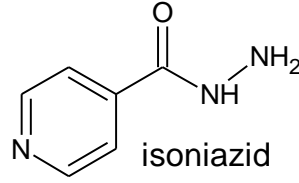


استخدم تفاعل مانخ عام 2012 لإجراء تهجين بين صنفين من الصادات الحيوية المضادة لعصيات السل هما البيرازيناميد والفلوروكينولون. أبدى أساس مانخ الناتج خصائص كاجبة لنمو المتقطرات السلوية في الأوساط الحية Invivo ولاسيما المتقطرات السلوية المتعددة المقاومة الدوائية MDR، كما ساهم بتخفيض أعراض الإصابة الرئوية وتضخم الطحال [42].



1-5- الإيزونيازيد Isoniazid: [43]

هو هيدرازيد لحمض ايزونيكوتينيك، ومماثل بنيوي للبيريدوكسين، وهو من أقوى العوامل المضادة للسل. وقد أحدث اكتشافه ثورة في معالجة مرض السل.



آلية تأثيره: إن الإيزونيازيد والذي يُرمز له عادة INH، هو طليعة دواء يتم تنشيطه بإنزيم Catalase Peroxidase للمتطورات. لقد بينت الأدلة الوراثية والكيميائية الحيوية وجود إنزيمين هدفين على الأقل للإيزونيازيد ضمن الجملة الإنزيمية من النموذج II لاصطناع الحمض الدسم والمسؤولة عن تركيب أحماض المايكوليك*، أما الإنزيمان الهدفان فهما Protein Reductase و-β-ketoacyl-ACP Synthase، حيث يرتبط الإيزونيازيد المُفعَّل بالإنزيمين بشكل تكافؤي ويثبطهما، وهما مُهمَّان لاصطناع حمض المايكوليك.

الطيف المضاد للجراثيم: يعمل هذا الدواء على وقف نمو العصيات في طور السُّبات، وعلى قتل العصيات المنقسمة بسرعة، وهو فعال ضد الجراثيم داخل الخلية، ويعد نوعياً للمتطورات السلية، عندما يستخدم هذا الدواء فسرعان ما تتشكل ذررٍ مقاومة.

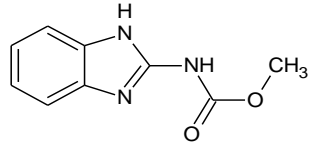
1-6- البنزيميدازول Benzimidazole:

مركب عضوي عطري غير متجانس، ثنائي الحلقة يتألف من حلقتين متكافئتين سداسية عطرية هي البنزن وخماسية غير متجانسة هي الإيميدازول. ينتشر البنزيميدازول في الطبيعة على شكل N-ريبوزيل ثنائي بنزيميدازول، الذي يعمل كمحور رابط للكوبالت في فيتامين B12 [44].

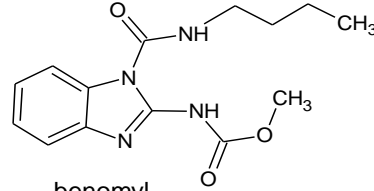
* حمض المايكوليك هو صنف من الأحماض الدسمة ذات β-هيدروكسيل وسلسلة طويلة جداً والتي توجد في جدار خلية المتطورات.

تکمن أهمية البنزایمیدازول ومشتقاته كونها تمتلك خصائص حیویة هامة فمنها ما هو مضاد للمیکروبات ومنها ما هو طارد للديدان ومنها ما له مفعول مثبط للأورام أو مضاد للداء السكري [45].

تجارياً؛ يعتبر كل من بنومیل benomyl، کاربندازیم carbendazim من أهم مبيدات الفطريات المشتقة من البنزایمیدازول [20].



carbendazim



benomyl

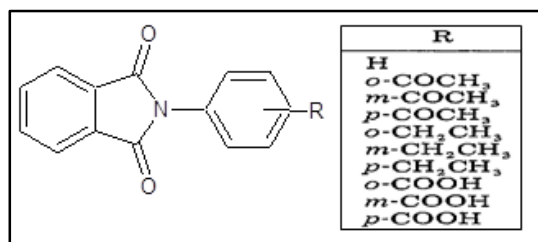
الفصل الثاني

الدراسة المرجعية – أهمية البحث و أهدافه

2-1-1- الدراسات المرجعية :Literatures Review

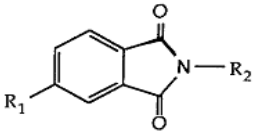
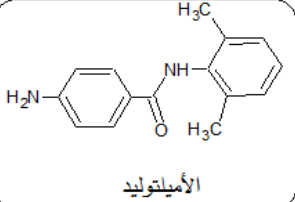
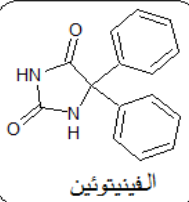
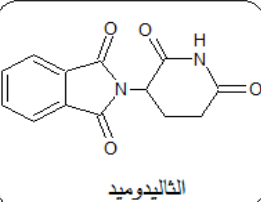
2-1-1- في الولايات المتحدة الأمريكية عام 1983 [46]:

قام James M. Chapman باصطناع مشتقات N-فنيل الفثاليميد ودراسة الفعالية المخفضة لشحوم الدم، اعطى أورتو(N-فتاليميدو) أسيتو فينون فعالية بتخفيض كولسترول المصل بمستوى يصل الى 57% بعد 16 يوماً، بينما خفض ثلاثيات غليسيريدي المصل بنسبة تصل الى 44% بعد 14 يوم بإعطاء جرذان التجارب 20مغ/كغ يومياً من المادة.



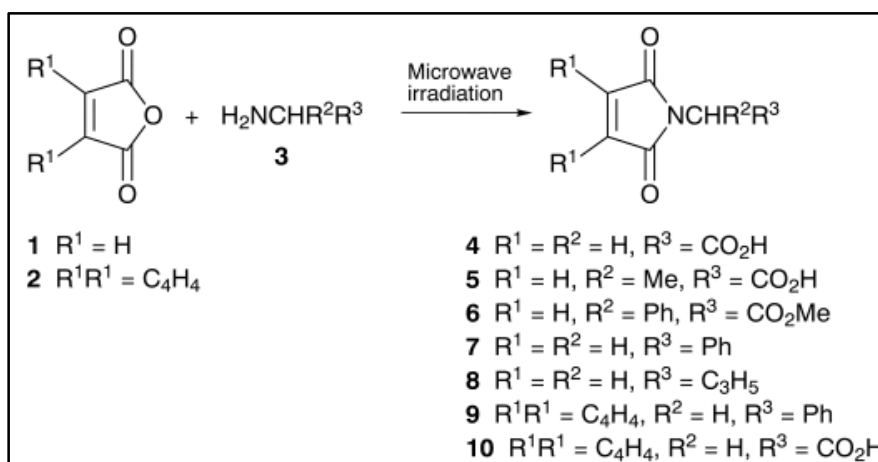
2-1-2- في بلجيكا عام 1997 [47]:

تم تحضير 24 مركباً من مشتقات الفثاليميد مشابهة بنيوياً لكل من الثاليدوميد والفينيتوين والأميلتوليد، ودراسة فعاليتها تجاه فيروس نقص المناعة المكتسبة HIV (العامل المسبب لمرض السيدا)، تبين أن المشتق N-1-أدمانتيل-4-أمينو فثاليميد يمتلك خصائص مضادة لفيروس نقص المناعة المكتسبة لكل من السلالتين HIV-1 و HIV-2 المزروعة على خلايا اللمفاويات التائية البشرية CEM.

المركبات	R ₁	R ₂
	H NH ₂ OH CH ₃ Cl NO ₂ OCH ₃ COOH	Adamantyl 2-MeCyclohexyl 5,6,7,8-Tetrahydronaphthyl 2,6-Me2Phe 2,6-Isopropyl2Phe 2,6-Cl2Phe 2-Cl-6-MePhe 2-NH ₂ -6-MePhe 2-ClPhe 2-MePhe 2-NH ₂ Phe H
 الأميلتوليد	 الفينيتونين	 الثاليدوميد

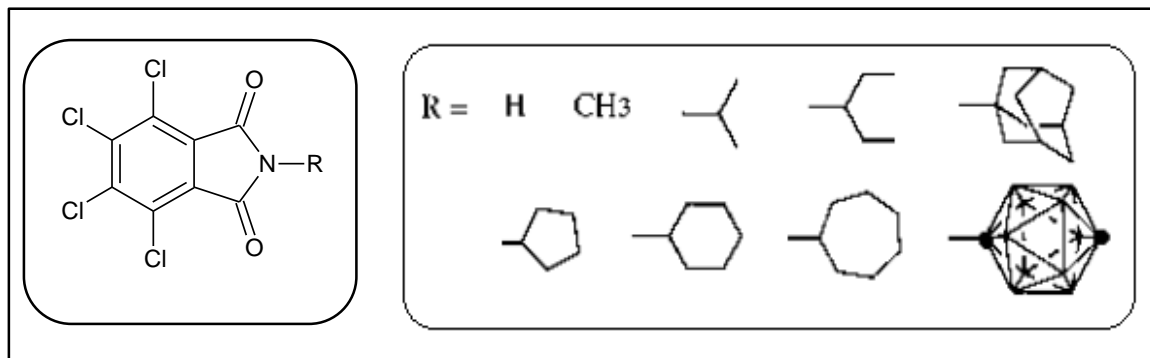
2-1-3- في الهند عام 1998 [48]:

تم تحضير عدداً من مشتقات N-فتاليميد الألكيل وN-فتاليميد الحموض الأمينية، وN-ماليميد الألكيل وN-ماليميد الحموض الأمينية، وذلك من تكاثف بلاماء الفتاليك أو بلاماء المالنك مع عدد الأمينات الأولية والحموض الأمينية، استخدمت تقانة التشعيع بأشعة المايكرويف لتقديم الطاقة اللازمة للتفاعل، أعطت التجربة مراديد عالية من المركبات المرغوبة وصلت حتى 95% وخلال زمن قصير جداً.



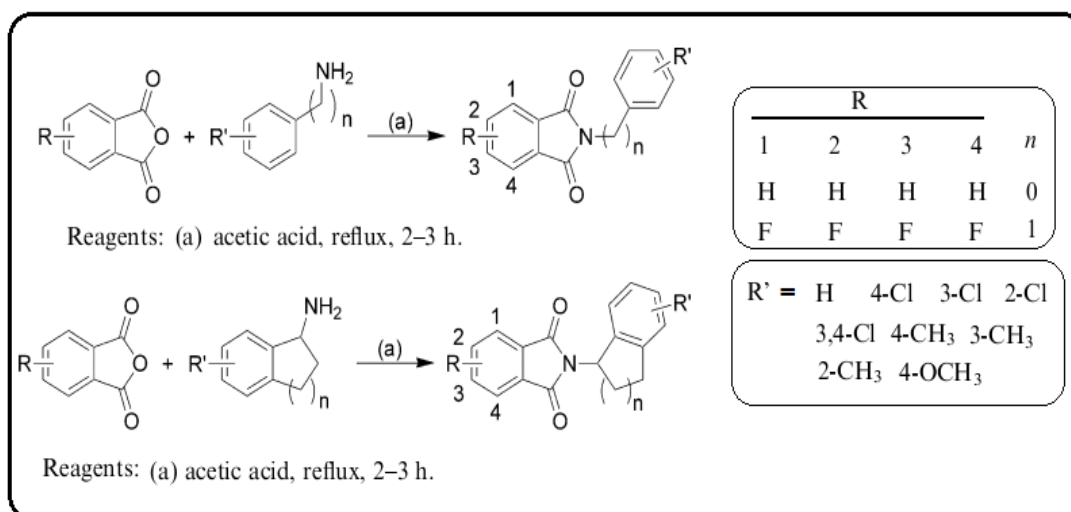
2-1-4- في اليابان عام 2001 [49]:

تم تصميم واصطناع عدد من مشتقات 4,5,6,7-رباعي كلورو-N-ألكيل وN-حلقي ألكيل فتاليميد، واختبرت الفعالية المثبطة لإنزيم α -غلوكوزيداز مقارنة بـ 1-ديوكسينوجيري مايسين، أبدى المشتق 4,5,6,7-رباعي كلورو-N-حلقي بنتيل فتاليميد فعالية تثبيطية للإنزيم تصل حتى 30 مرة مقارنة مع المثبط المعياري المستخدم 1-ديوكسينوجيري مايسين.



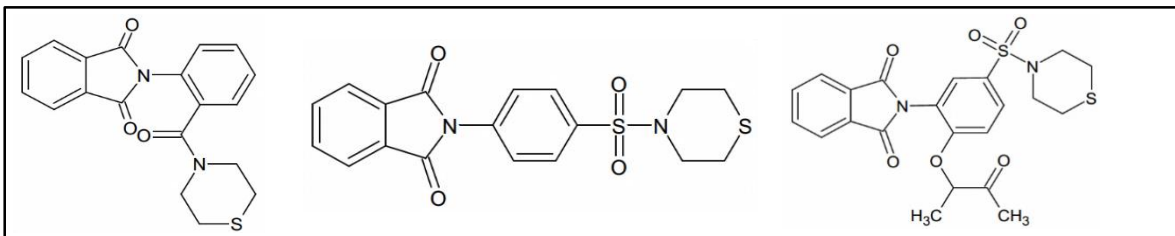
2-1-5- في الولايات المتحدة الأمريكية عام 2003 [50]:

تم اصطناع عدد من مشتقات الفتاليميد تملك فعالية تثبيطية كبيرة لتكاثر خلايا سرطان البروستات وخلايا سرطان الطبقة البطانية للأوعية الدموية، اختبرت هذه المشتقات بحضور وبغياب عامل نمو الطبقة البطانية للأوعية الدموية (VEGF)، أظهرت المشتقات رباعية فلور فتاليميد الفعالية التثبيطية العظمى.



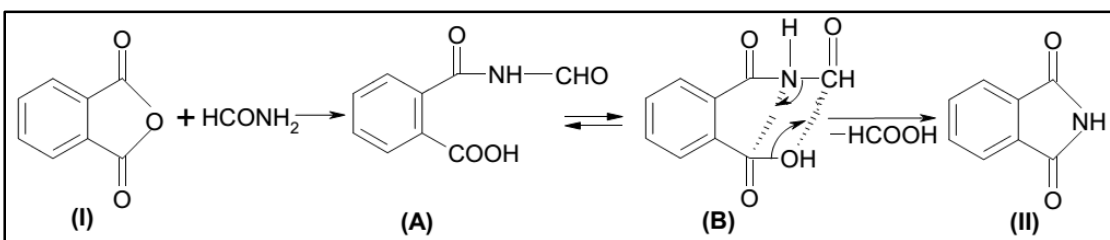
2-1-6- في البرازيل عام 2005 [51]:

اصطنعت بعض المشتقات الجديدة للفتاليميد مشابهة بنيوياً للثاليدوميد Thalidomide. وقيست فعالية المركبات المحضرة تجاه التهاب الزئة الحاد وكانت جميع المركبات المصنعة قادرة على تثبيط عامل النخر السرطاني α -TNF.



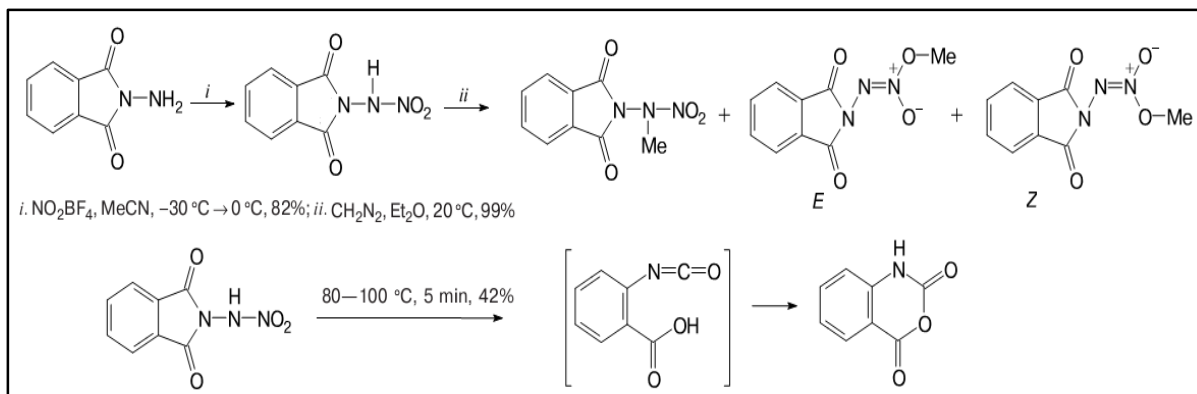
2-1-7- في رومانيا عام 2007 [52]:

حضر عدد من الإيميدات الحلقية العطرية والأليفاتية، بما فيها الفتاليميدات، بمراديد عالية إلى متوسطة انطلاقاً من بلامئات الحموض الكربوكسيلية الحلقية أو من الحموض ثنائية الكربوكسيل، باستخدام الفورم أميد ككاشف في الدرجة 170 - 180⁰ س مدة 5-6 ساعات، وفي حالة المنتجات العطرية استخدم N-متيل 2-بيروليدينون (NMP) كمذيب مساعد، يسهل اجراء التفاعل.



2-1-8- في روسيا عام 2008 [53]:

تم اصطناع N-(نترامينو) فتاليميد وذلك بنترجة N-أمينو فتاليميد ب رباعي فلورو بورات النترونيوم، ودرست بنية المركب باستخدام تقانة انعراج أشعة-X، وتم اثبات بنية المركب باستخدام التقانات المطيافية التالية (^1H , ^{13}C and ^{14}N -NMR)، أُجريت متيلة هذا المركب بواسطة ديازوميثان ليعطي متماكين من N-methyl(phth-NMeNO₂) و O-methyl(phth-N=N(O)OMe) أعطى التحلل الحراري ل N-(نترامينو) فتاليميد في الفراغ بالدرجة 80-100⁰ س 1,3-H-2- بنزوكسازين-4,2(H1)-ديون (بلاماء حمض الإيزاتويك) كمنتج رئيسي.



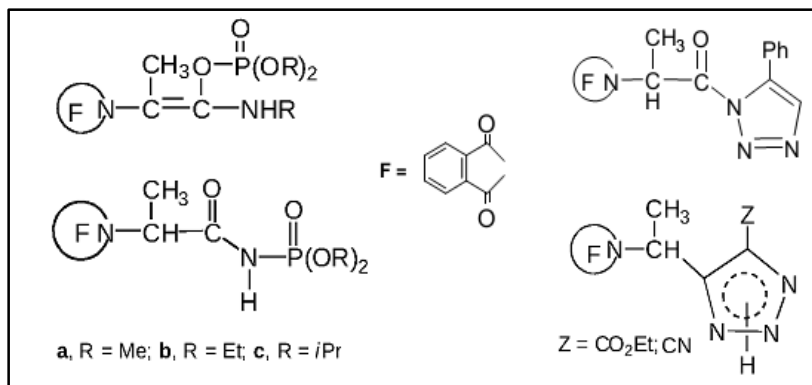
2-1-9- في إيران عام 2009 [54]:

اصطنعت مجموعة مركبات فعالة ضوئياً انطلاقاً من *N*-فتاليميد الحموض الأمينية تحتوي في بنيتها على 1،3،4-أوكساديازول، ذات الأهمية الطبية الكبيرة، بطريقة بسيطة وذات كفاءة عالية بمرحلة واحدة، وقورنت نتائج الطريقة بالطريقة التقليدية متعددة المراحل، تم تشخيص المركبات باستخدام الطرائق الطيفية المعروفة IR، $^1\text{H-NMR}$ ، $^{13}\text{C-NMR}$ ، ويوضح المخطط التالي الطرائق المتبعة والمركبات المدروسة.

	الطريقة الأولى
	الطريقة الثانية
<p> a: R=H, Ar= 4-pyridyl c: R=CH₃, Ar= 4-pyridyl e: R=PhCH₂, Ar= 4-pyridyl b: R=H, Ar= 3-pyridyl d: R=CH₃, Ar= 3-pyridyl f: R=PhCH₂, Ar= 3-pyridyl g: R=(CH₃)₂CH, Ar= 4-pyridyl i: R=(CH₃)₂CHCH₂, Ar= 4-pyridyl h: R=(CH₃)₂CH, Ar= 3-pyridyl j: R=(CH₃)₂CHCH₂, Ar= 3-pyridyl </p>	المركبات المحضرة

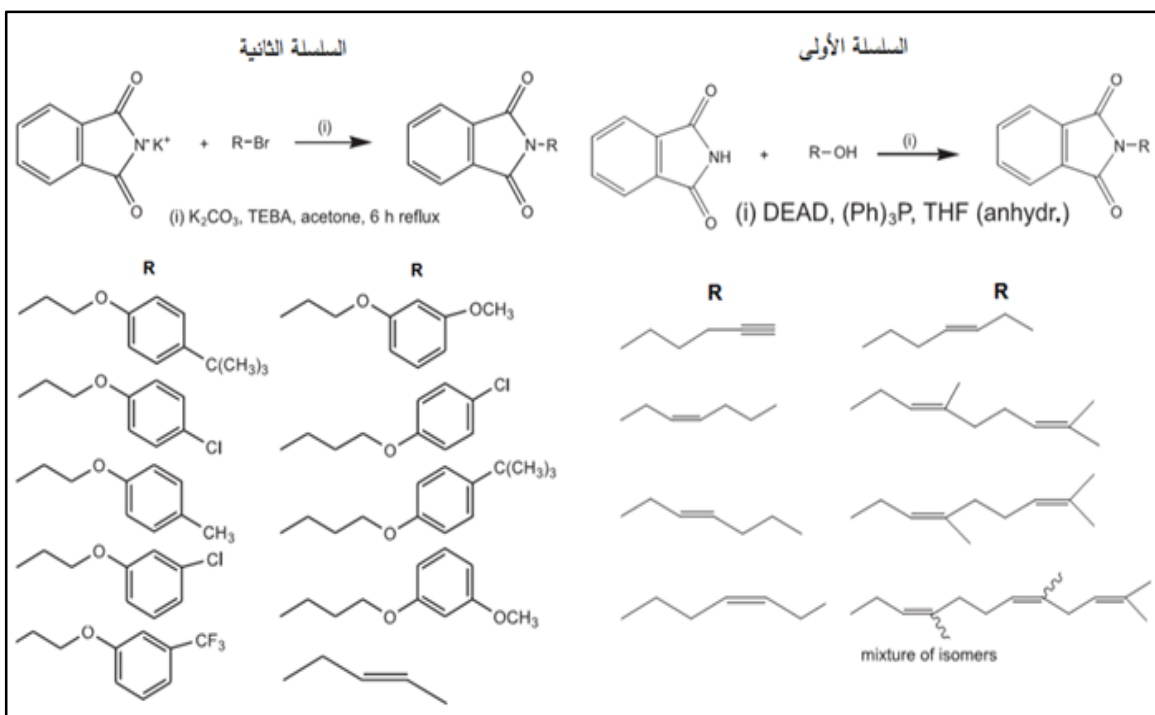
2-1-10- في مصر عام 2009 [55]:

حضرت سلسلتان من المركبات تحتوي الأولى في بنيتها N-فتاليميدو-آلانيل أميدو الفسفات، وأخرى N-فتاليميدو-آلانيل تريازول، أجري تقييم الفعالية المضادة للجراثيم والفطريات، ودرست العلاقة بين البنية والفعالية SAR.



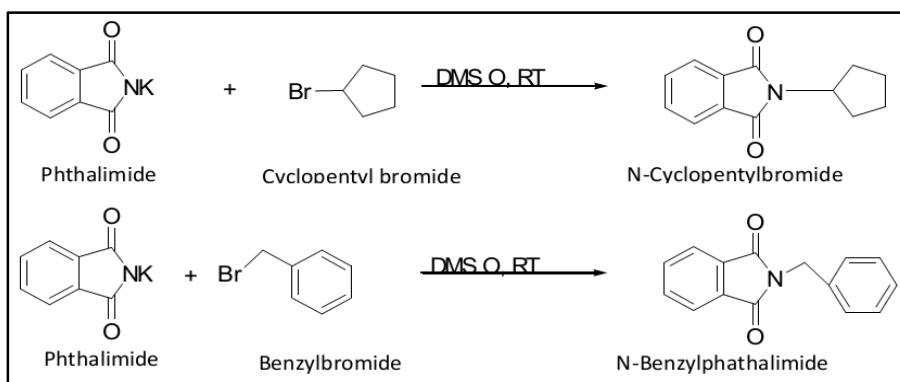
2-1-11- في بولندا عام 2009 [56]:

حضرت سلسلتان من الفثاليميدات، أولاهما من نوع N-فنوكسي ألكيل مستبدلة عند الموقع 3 أو 4 من حلقة الفنيل] فتاليميد، والأخرى من نوع N-[ألكينيل أو ألكينيل] فتاليميد، قيمت الفعالية المضادة للاختلاج، وقدرت خصائصها المحبة للدم في السيليكو In silico lipophilicity باستخدام برامج الحاسوب. تبين أنّ الفثاليميدات المحتوية على مستبدلات غير مشبعة عند ذرة الآزوت هي الأعلى فعالية مضادة للاختلاج من مشتقات N-فنوكسي ألكيل فتاليميدات، ولم تلاحظ أي علاقة بين الخاصية المحبة للدم في السيليكو In silico lipophilicity والخاصية المضادة للاختلاج.



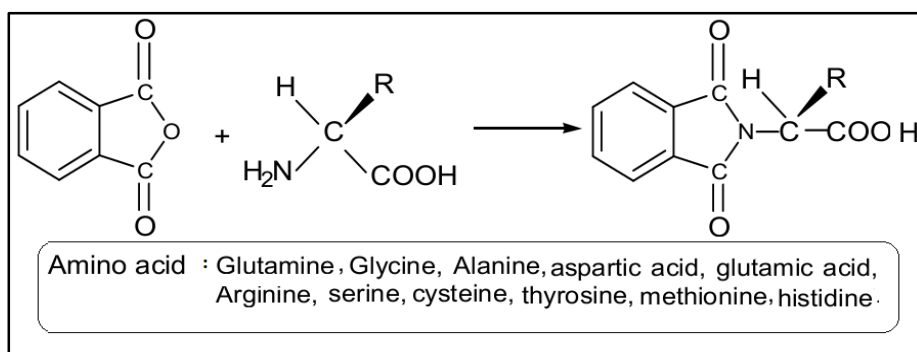
2-1-12 - في نيجيريا عام 2010 [57]:

تم تحضير كل من N-حلقي بنتيل فتاليميد وN-بنزيل فتاليميد انطلاقاً من تفاعل فتاليميد البوتاسيوم مع بروميد البنزيل وبروميد حلقي البننتان في DMSO في درجة حرارة الغرفة، جرى تقييم الفعالية المضادة للاختلاج المحرض بالصدم الكهربائي على الفئران السويسرية، أظهرت النتائج فعالية كبيرة للمركبين في الوقاية من الاختلاج.



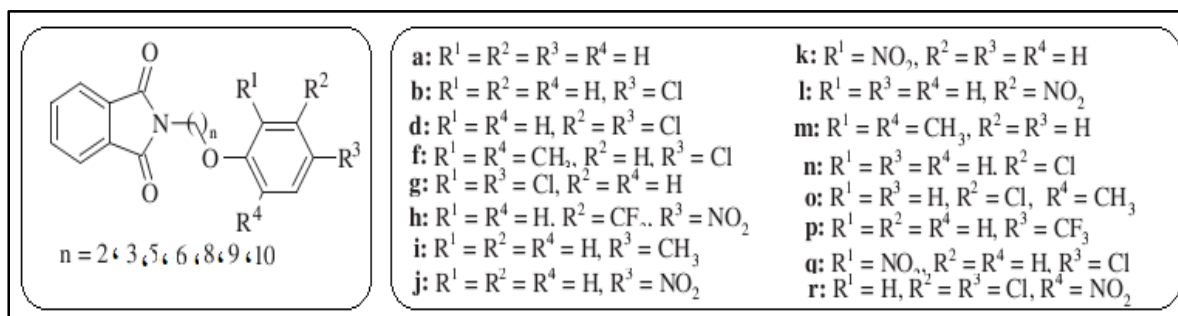
2-1-13- وفي الهند عام 2010 [58]:

قام باحثون بتحضير N-فتاليميد الحموض الأمينية غير الأساسية Non-essential amino acids وذلك بالتقطير المرتد لبلاماء الفتاليك مع الحموض الأمينية غير الأساسية-Non essential amino acids، بحضور الماء المقطر كمذيب. أعطت هذه التجارب مراديد عالية تتراوح بين 80%-92%، تمت دراسة الفعالية المضادة للجراثيم على 6 أنواع من السلالات الجرثومية، وكذلك الفعالية المضادة للفطريات على نوعين من الفطريات.



2-1-14- في إيطاليا عام 2010 [59]:

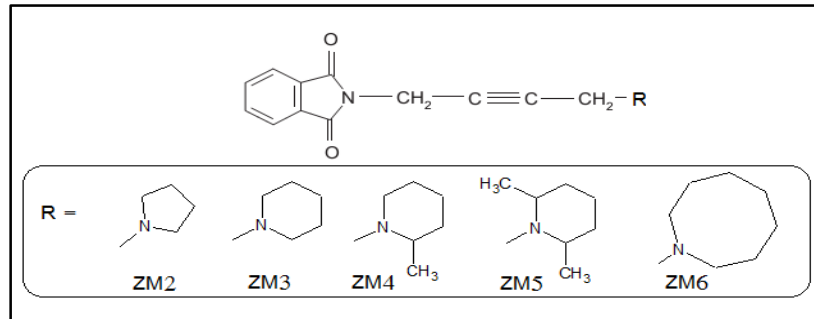
حضرت مجموعة كبيرة من مشتقات الفتاليميد المرتبطة بحلقة فنوكسي عبر سلسلة ألكيلية، ودرست فعاليتها كمثبطات لإنزيم α -غلوكوزيداز، تبين أن المشتقات التي تحتوي 10 ذرات كربون في السلسلة الألكيلية هي الأقوى فعالية حتى من المثبط المعياري المستخدم 1-ديوكسي نوجيري مايسين dNM، درست علاقة البنية بالفعالية، وبينت وجود علاقة ارتباط بين غنى المتبادلات في مجموعة الفنوكسي بالإلكترونات بالفعالية المثبطة للإنزيم.



2-1-15- في الأردن عام 2011 [60]:

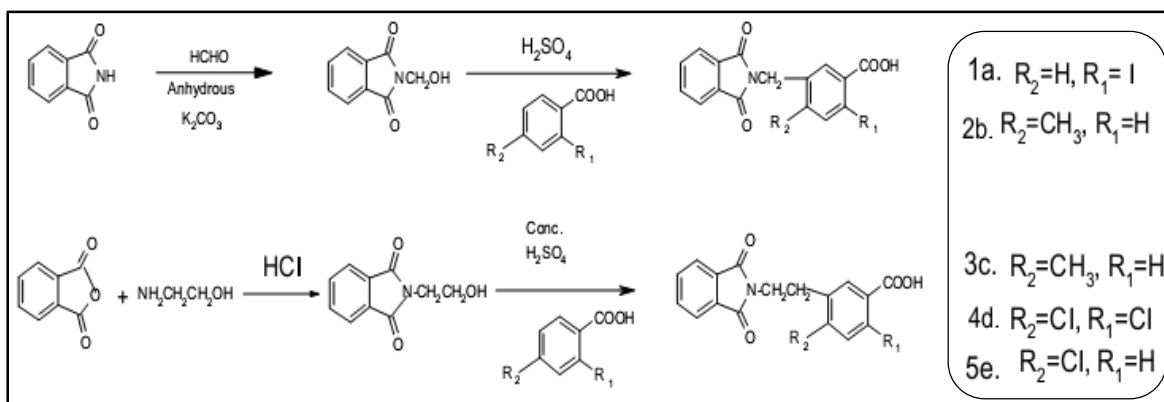
حضرت مشتقات أمينو أستيلينيك فتاليميد انطلاقاً من فتاليميد البوتاسيوم وبروميد البروباجيل، ثم معالجة المنتج مع خمسة أمينات حلقيه مناسبة بتفاعل مانخ لتعطي خمسة من المنتجات النهائية (ZM2,ZM3,ZM4,ZM5,ZM6). تم تشخيص المشتقات باستخدام IR، NMR، والتحليل العنصري.

اختبرت الفعالية المضادة للالتهاب المحرض بالكارجينان Carrageenan المحقون في أدمة فئران التجارب، كانت الفعالية المثبته في ZM3 و ZM5 لا تقل عن تلك الفعالية الناتجة عن استخدام الايبوبروفن أو الديكلوفيناك أو السيليكوسيب، جميع المركبات كانت قادرة على تثبيط كل من COX-1 و COX-2 تثبيطاً أعظماً عند التركيز 5µM، ويبقى هذا التركيز أقل من قيم التثبيط للديكلوفيناك.



2-1-16- في الهند عام 2011 [61]:

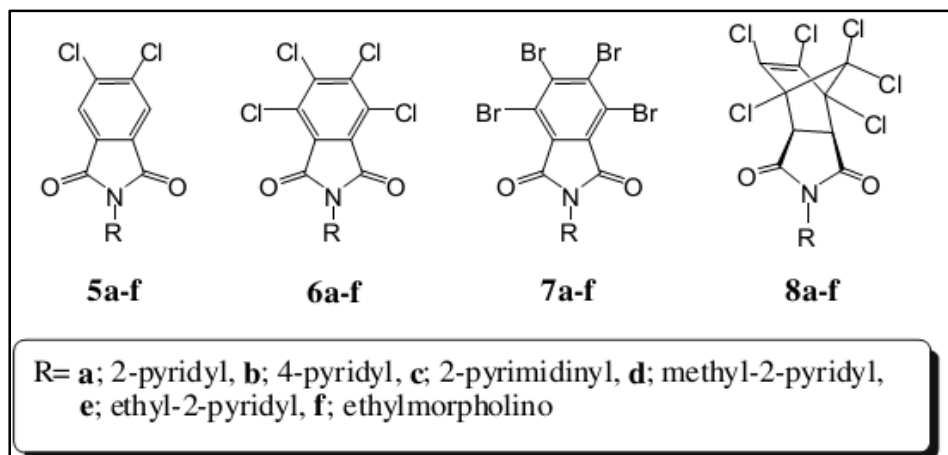
تم اصطناع وتوصيف خمسة مشتقات جديدة لـ N-هيدروكسي متيل فتاليميد، وN-(2-هيدروكسي إيتيل) فتاليميد، أُجري تقييم فعاليتها كمضاد للسرطان على الفئران السويسرية، استخدمت جرعات 20 - 25 مغ/كغ من وزن الجسم، واستخدم 5-فلورو يوراسيل كمعيار للمقارنة، أبدى المشتق 4d أعلى فعالية تثبيطية لنمو الخلايا السرطانية مقارنة بالمشتقات الأخرى.



2-17-1-2 في عام 2011 [62]:

أجري بحث مشترك بين جامعات مصرية وأخرى سعودية تم تحضير مشتقات هالوجينية للفتاليميد مرتبطة بحلقات غير متجانسة عند ذرة الأزوت، وتم تقييم فعاليتها تجاه خفض سكر الدم وخفض شحوم الدم.

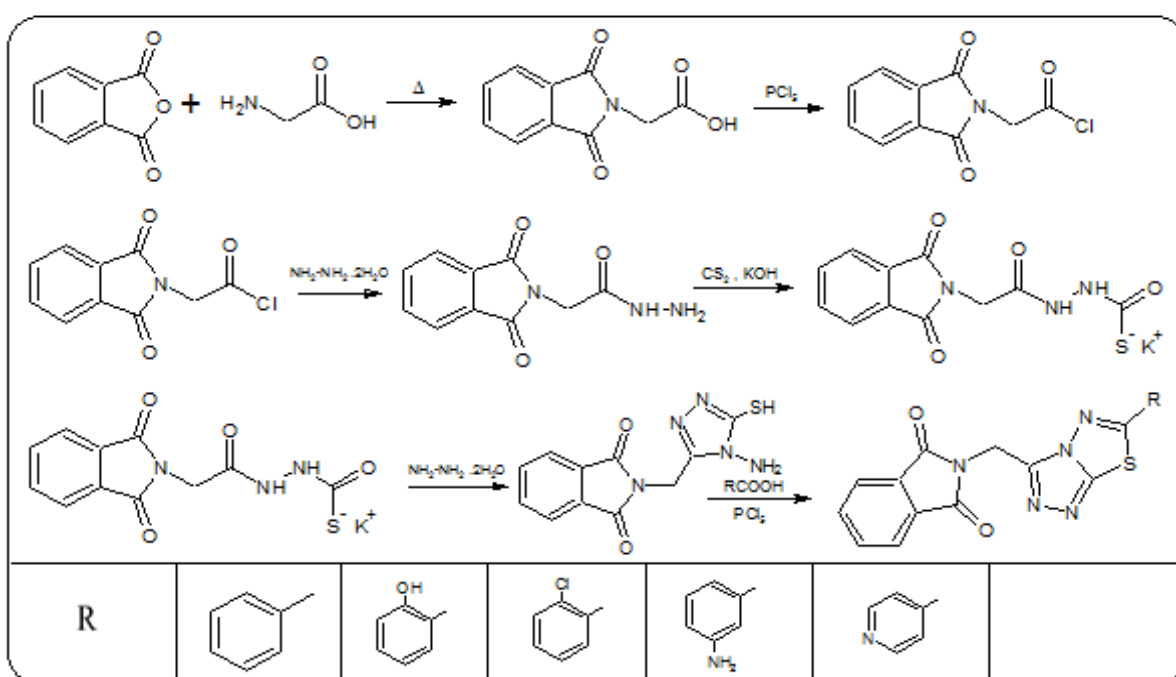
أظهرت بعض المشتقات فعالية قوية في تخفيض سكر الدم وشحوم الدم أكثر من الأدوية المرجعية المستخدمة Glibenclamide و Clofibrate، يخفض المشتق 5e سكر الدم بنسبة 55%، بينما تخفض المشتقات 5c و 5e و 7d و 8e كولسترول المصل الكلي بنسب 58%، 56%، 54%، 53% على الترتيب.



2-18-1-2 في الهند عام 2012 [63]:

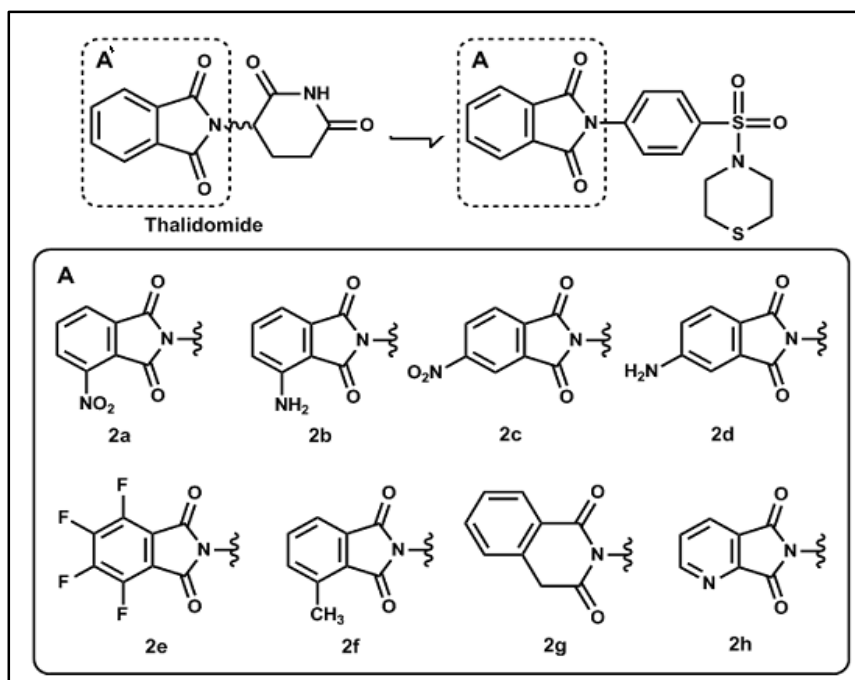
قام باحثون من جامعة Lucknow باصطناع عدد من مشتقات الفتاليميد مرتبطة بحلقة تريازولو ثياديازول انطلاقاً من بلاماء الفتاليك مروراً بـ N-فتالويل الغليسين، أجري الاصطناع بعدة خطوات

لاحقة حتى الحصول على المركبات الهدف، تم تشخيص المركبات المصطنعة بتحديد الثوابت الفيزيائية، واستخدام الطرائق الطيفية IR و NMR والتحليل العنصري. اختبرت الفعالية المضادة للميكروبات للمركبات المحضرة وأظهرت فعالية كبيرة تجاه كل من جراثيم *Escherichia coli*، وأربعة أنواع من السلالات الفطرية هي *Candida albicans*، *Trichophyton*، *Sporothrix Schenkii*، *Cryptococcus Neoformans*، وأيضاً فعالية مضادة للفيروسات من نوع *Japanese encephalitis virus* (JEV).



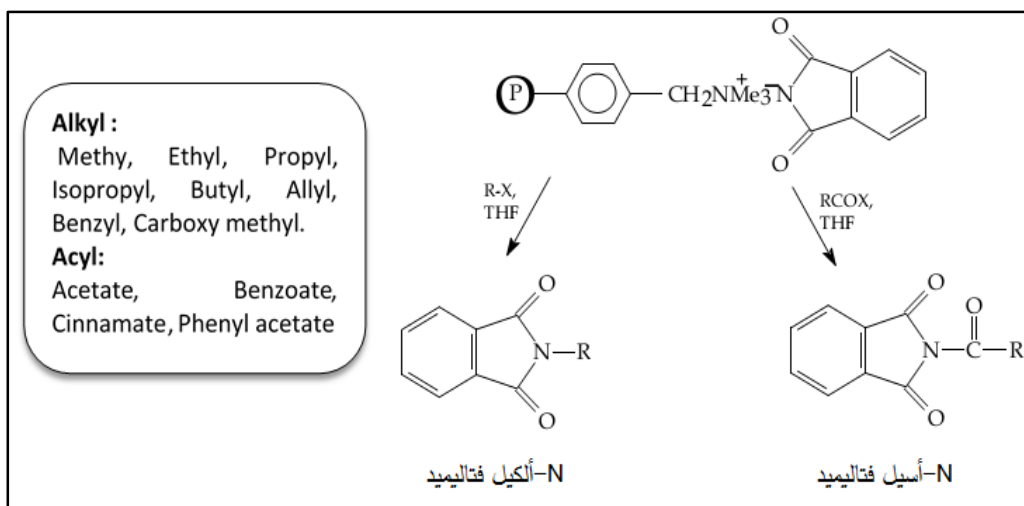
2-1-19 - في البرازيل عام 2012 [64]:

حضرت سلسلة من مشتقات فنيل سلفوناميد مرتبطة بجزء الفثاليميد، تم تقييم الفعالية الدوائية، للمشتقات كمضادات للالتهاب، تبين أن المشتق الحاوي على رباعي فلوروفثاليميد أبدى الفعالية الأقوى كمضاد لعامل النخر السرطاني في المختبر *in vitro anti-TNF-α* بالمقارنة مع الثاليدوميد، تم تأكيد علاقة نواة رباعي فلوروفثاليميد كمضاد التهاب من خلال إعطائه فموياً للفئران المصابة بالالتهاب الرئوي *in vivo*.



2-1-20 - في الهند عام 2014 [65]:

تم اصطناع عدد من مشتقات N-ألكيل وN-أسيل الفثاليميد عبر طريقة بسيطة، سريعة وصديقة للبيئة من خلال استخدام نظام بوليمير داعم الذي لعب دوراً في زيادة نكليفيلية الأنيونات، تم دراسة العلاقة بين البنية والفعالية البيولوجية SAR للمركبات المحضرة تجاه عدد من السلالات الجرثومية وتجاه الفطريات، أبدت جميع المشتقات فعالية جيدة تجاه الجراثيم، وفعالية أقل بكثير تجاه الفطريات.



2-2- أهمية البحث Importance of Research:

أثبتت الميكروبات عبر التاريخ أنها العدو البيولوجي الأول للإنسان، وهذا ما فرض استنفاراً مستمراً للكثير من العلماء والباحثين والمخابر البيولوجية والكيميائية، لمواجهة خطرهما المتمثل في قدرتها المستمرة على إيجاد أساليب وتقنيات جديدة لتقادي تأثير الصادات الحيوية بحيث يصبح معها تأثير الصاد الحيوي الذي كان فعالاً، قليل أو عديم الفعالية، وبالتالي هناك حاجة مستمرة إلى تطوير صادات حيوية جديدة.

لذلك تركز الاهتمام على اصطناع صادات حيوية جديدة وآمنة وفعالة تستخدم كعوامل بديلة عن الصادات التي أصبحت غير فعالة، لقد كانت سرعة تطوير صادات حيوية جديدة بطيئة في السنوات الأخيرة مقارنة بسرعة تفشي المقاومة الدوائية لدى الميكروبات الممرضة.

لقد أصبحت سلالات المتفطرة السلية المقاومة للدواء المضاد للمتقطرات الأساسي الإيزونيازيد INH والسلالات المقاومة لعدة مضادات حيوية (Multi Drug Resistant or MDR) مشكلة عالمية.

تأتي أهمية البحث من أهمية المشتقات التي تحوي في بنيتها على زمرة الإيميد Imide Group، حيث تعد زمرة الإيميد واحدة من أهم الزمر الوظيفية في الكيمياء الحيوية، ويعود ذلك إلى انتشارها الواسع في المنتجات الطبيعية والمركبات الفعالة صيدلانياً، وتعد المركبات الحاوية على جزيء الفثاليميد Phthalimide من أهم المركبات الحاوية على هذه الزمرة.

ففي عام 1979 درست الفعالية الحيوية لهذه المركبات من قبل Chapman ومساعدوه لأول مرة، وأثبتوا فعالية عدد من مشتقات N-فينيل فثاليميد في خفض شحوم وكوليسترول الدم [66]، وفي عام 1982 بينت دراسة أخرى أن أورتو-(N-فثاليميدو) أسيتوفينون يملك أيضاً فعالية قوية في تخفيض شحوم وكوليسترول الدم كما بينت أن استبدال ذرة الأكسجين في زمرة الكربونيل بمجموعة (NH) يزيد من تخفيض كوليسترول الدم بشكل كبير [67]. بينت العديد من الدراسات اللاحقة قدرة هذه المركبات على تثبيط عمل عدد من الإنزيمات [39، 68-70]، كما درست فعاليتها كمضادات للتشنج [54، 55، 71-73]، وفعاليتها كمضاد فيروسي [64، 74، 75]، ومضاد للالتهاب [36، 60، 76، 77]، وأيضاً فعاليتها المضادة للسرطانات [78-80]. ودرست فعالية عدد كبير من

المشتقات تجاه العديد من السلالات الجرثومية [81-84] بما فيها المتقطرات السلية [85،86] كما أظهرت فعالية عالية مضادة للفطريات [87-89]، ومبيدات للحشرات [90،91]، ولها مفعول طارد للديدان [91]، كما أن لبعضها مفعول مسكن للألم [92-94]، وأعطت فعالية جيدة في معالجة الداء السكري [95،96].

ويعتبر هذا البحث الأول من نوعه، على مستوى الجمهورية العربية السورية، يدرس فعالية مركبات محضرة مخبرياً تجاه المتقطرات السلية خارج العضوية الحية *In Vitro*.

2-3- أهداف البحث **Objectives of Research**: يهدف هذا البحث إلى:

2-3-1- تحضير عدد من مشتقات الفثاليميد للحصول على مركبات جديدة ذات فعالية حيوية عالية وهذه المشتقات هي مشتقات ثنائية الفثاليميد ورباعية الفثاليميد ومشتقات N-فثاليميد الحموض الأمينية والبنزاييميدازول وأسس مانخ مشتقة من الفثاليميد، وذلك من خلال ادخال زمر وجزيئات تملك فعالية كيميائية وحيوية هامة الى بنى هذه المركبات. عن طريق تفاعلات التكاثف *Condensation* والتحلّق *Cyclisation* وتفاعل مانخ *Mannich Reaction*.

ودراسة هوية هذه المشتقات بالطرائق الطيفية المتاحة من مطيافية الأشعة تحت الحمراء FT-IR ومطيافية الكتلة MS ومطيافية الطنين النووي المغناطيسي البروتوني ^1H -NMR والطرائق التقليدية من تحديد الثوابت الفيزيائية والتحليل العنصري.

2-3-2- دراسة الفعالية الحيوية للمشتقات المحضرة تجاه عدد من السلالات الجرثومية والفطرية للتحقق من امتلاكها هذه الفعالية وهذه السلالات هي:

- المكورات العنقودية البشرية *Staphylococcus Epidermidis*.
- العصيات القولونية *Escherichia Coli*.
- المتقطرات السلية *Mycobacterium Tuberculosis*.
- فطريات المبيضات البيضاء *Candida Albicans*.

الفصل الثالث

الجراثيم - الفطريات - الصادات الحيوية

3-1-1 مقدمة Introduction:

تشكل الجراثيم مجموعة كائنات بدائية النوى، تعامل معها الانسان دون أن يراها فقد عرف أنها تسبب المرض واستعمل بعضها في عمليات التخمر المختلفة.

لقد ارتبط اسم الجراثيم كثيراً بالأمراض التي تسببها للإنسان، ولكن الاكتشافات الحديثة والتقدم السريع الذي حدث في العلوم التطبيقية أظهر أن الجراثيم تلعب دوراً هاماً في كثير من الصناعات الغذائية والدوائية والتخلص من المواد العضوية وغير العضوية وكذلك معالجة المياه العادمة والمعالجة الحيوية لمخلفات المزارع واستخدامها في إنتاج الطاقة وغاز الميثان [97].

3-1-1-1 الجراثيم Bacteria:

3-1-1-1-1 نبذة تاريخية حول الجراثيم A Brief History About Bacteria : [98]

تميل بعض الأبحاث الى الاعتقاد أن الجراثيم - أو بعض أشكالها - تمثل أول صورة للحياة ظهرت على سطح الأرض، فأقدم الحفريات المعروفة كانت لجراثيم عاشت وتكاثرت على سطح الأرض منذ أمد بعيد قد يصل الى 3.5 مليون عام الأمر الذي حدا ببعض العلماء الى الاعتقاد بأن بعض الجراثيم قد تطور تدريجياً الى كائنات متعددة الخلايا.

وكان أول من وصف الجراثيم العالم الألماني أنتوني فان لوفينهوك (Antoni Van Leewenhock) وذلك عقب تطويره لجهاز مبسط يشبه المجهر، وقد اعتقد بداية الأمر، أن الجراثيم ما هي الا ناتج مواد غير حية، الى أن اثبت العالم الكيميائي الفرنسي لويس باستور (Louis Pasteur) في نهاية القرن الثامن عشر، أن الجراثيم كائن حي وأن الكائن الحي لا يتوالد الا من كائن حي آخر.

ثم توالى بعد ذلك مجموعة من الأبحاث والأعمال العظيمة الناجحة التي قام بها العالم لويس باستور والعالم الألماني روبرت كوخ (Robert Kokh) الذين يعزى لهما الفضل في انشاء علم دراسة الجراثيم في العصر الحديث.

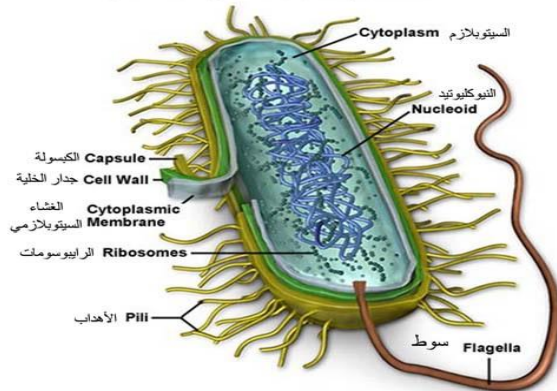
3-1-1-2- تعريف الجراثيم [98]:

الجراثيم كائنات دقيقة الحجم، لا ترى إلا بالمجهر، توجد الجراثيم في كل مكان، في الهواء وفي الماء وعلى جسم الانسان وداخل قناته الهضمية وجهازه التنفسي. وتستطيع الجراثيم العيش لأعوام طويلة متحملة جميع الظروف غير الملائمة من ارتفاع درجة الحرارة، أو انخفاضها، أو غير ذلك من الظروف البيئية القاسية، وعند تحسن الظروف البيئية تتخلص الجراثيم من الغشاء السميك، وتعود الى سابق عهدها نشاطاً وحيوية.

3-1-1-3- الخصائص العامة للجراثيم [98]:

- تصنف الجراثيم ضمن مملكة الكائنات الحية على أنها بدائيات النوى Monera.
- الجراثيم كائنات حية دقيقة يتراوح حجمها بين 0.3 - 2 ميكرون.
- تتميز الجراثيم ببساطة التركيب: تتركب الخلية الجرثومية من جدار وغشاء خلويين يحيطان بالسيتوبلازما التي تحتوي على كروموزوم لولبي مفرد DNA لا تحتوي على بروتين الهيستون وقد تحتوي على واحد أو أكثر من جزيئات الـ DNA على شكل حلقات صغيرة تدعى البلازميدات وتتكاثر بصورة مستقلة عن الكروموزوم والريبوزومات وبعض المدخرات.
- تحتوي الجراثيم على غلاف، قاس، متماسك، متمم للجراثيم وهو المسؤول عن حماية شكل الخلية من الاضطرابات الناتجة عن تأثير الضغط الخارجي كالأجسام الغريبة. وهناك أنواع أخرى تحتوي على محفظة خارجية حول الغلاف تدعى Capsule.
- درجة الحرارة المناسبة لنمو الجراثيم تتراوح بين 31 - 45⁰س، حيث يمكنها ضمن هذا المجال التكاثر خلال فترة وجيزة بأعداد كبيرة.

تركيب العام للخلية بدائية النواة (مثال البكتيريا)

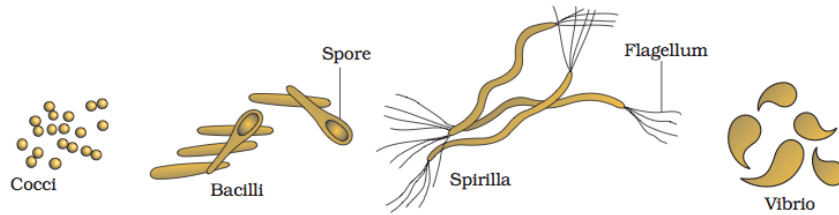


الشكل رقم (1-3) مخطط ترسمي لبنية الخلية الجرثومية.

3-1-1-4- تصنيف الجراثيم: صنف الباحثون الجراثيم على اعتبار عدة معايير [98]:

➤ من حيث الشكل:

- الجراثيم العصوية (**Bacilli**): تأخذ خلاياها شكل العصويات الصغيرة تحت المجهر وتسمى العصيات مثل عصيات السل.
- الجراثيم الكروية (**Cocci**): التي تأخذها شكل الكريات الصغيرة وتدعى المكورات منها المكورات البنية المسببة لداء السيلان.
- الجراثيم الحلزونية (**Spiral**): التي تأخذ الشكل الحلزوني وتدعى اللولبيات ومنها اللولبية الشاحبة المسببة لمرض الزهري.
- الجراثيم الضمية (**Vibrio**): التي تأخذ شكل حرف الواو أو الضمة منها ضمات الهيضة المسؤولة عن مرض الكوليرا.



الشكل رقم (2-3) تصنيف الجراثيم بحسب الشكل

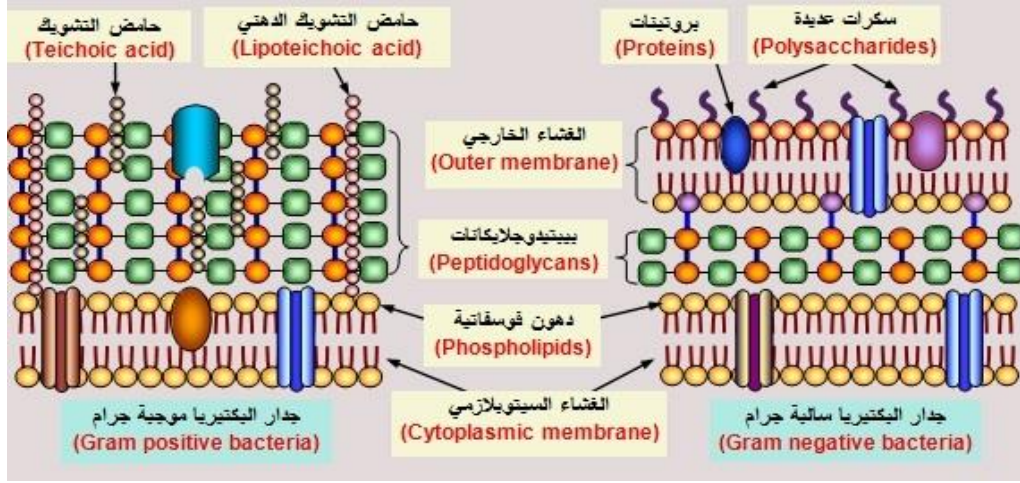
➤ من حيث الوسط الذي تعيش فيه:

- جراثيم هوائية (**Aerobic**): وهي جراثيم تعيش فقط بوجود الأوكسجين الجوي وهي تعتبر المصدر الأساسي لتسمم المواد الغذائية.
- جراثيم لاهوائية (**Anaerobic**): وهي الجراثيم التي تعيش فقط بغياب الأوكسجين الجوي.
- جراثيم لاهوائية مخيرة (**Facultative Anaerobic**): وهي الجراثيم التي يمكنها أن تعيش وتتكاثر بحضور أو بغياب الأوكسجين الجوي.

➤ من حيث الاستجابة لتلوين غرام:

- تعتبر صبغة غرام من أهم أنواع الصبغات المستخدمة في المستشفيات للتعرف على البكتيريا. ويعود الفضل في اكتشافها إلى الطبيب ذو الأصل الدانماركي هانس كريستيان غرام (Hans Christian Gram). لذلك تقسم الجراثيم بحسب تلوينها بملون غرام (بنفسجية الجانسيان) إلى:
- جراثيم موجبة الغرام: وتتلون إجمالاً باللون البنفسجي الغامق بملون بنفسجية الجانسيان.

- جراثيم سالبة الغرام: تبقى دون تلوين - وإنما تتلون باللون الأحمر عبر ملون الفوكسين.
ويعود سبب اختلاف تلوين كل من النوعين الى اختلاف تركيب الجدار الخلوي.



الشكل رقم (3-3) الفرق بين تركيب الجدار الخلوي بين الجراثيم موجبة الغرام وسالبة الغرام

3-1-2- الفطريات Fungi [99]:

الفطريات من الأحياء الدقيقة التي لا يزال الجدل قائماً حول تصنيفها في النظام الحيوي، لأنها تنضوي عادة تحت لواء العالم النباتي، لكن هناك رأي آخر يضمها إلى كل من المملكة النباتية والحيوانية، ذلك أن الفطور لا تشبه النباتات لأنها لا تحوي يخضوراً Chlorophyll، كما أنها لا تشبه الجراثيم لاحتوائها على نواة حقيقية وجدار خلوي فيه السيللوز أو الكيتين Chitin. تسبب بعضها أمراضاً مختلفة للإنسان، فهناك أنواع من الفطور تقتصر إصابتها على الطبقة السطحية للجلد (البشرة) وملحقاته (الأظفار والأشعار) تدعى بالفطريات السطحية أو السعفات. كما أن هناك بعض الفطور العميقة، إضافة إلى ذلك فإن هنالك أنواعاً من الفطور تصيب مختلف أنسجة الجسم كالرئتين والجهاز الشبكي البطني والجملة العصبية تدعى بالفطور المجموعية أو الجهازية.

3-2- لمحة عن الأحياء الدقيقة المستخدمة في البحث: [98-102]

3-2-1- المكورات العنقودية Staphylococcus:

إن المكورات العنقودية واسعة الانتشار في بيئة الانسان والفلورا الإنسانية الطبيعية، ويتألف جنس المكورات العنقودية من حوالي 30 نوع وتحت نوع ولكن أكثرها شيوعاً هو: العنقودية الذهبية S. aureus والعنقودية البشرية S. epidermidis والعنقودية الرمامة S. saprophyticus.

3-2-1-1-1-الصفات العامة لجنس المكورات العنقودية:

المكورات العنقودية خلايا جرثومية كروية بقطر (1 ميكرون) تقريباً، إيجابية الغرام، جدرانها سميكة، غير متحركة، غير مبوغة ومخمرة للسكاكر، جميع أنواعها تنتج الكتالاز الإنزيم الذي يفكك الماء الأوكسجيني.

تتوضع على شكل تجمعات تشبه عناقيد العنب، تنمو بسهولة على الأوساط الاعتيادية هوائياً ولا هوائياً (مخيرة Facultative)، وهي جراثيم مقاومة للحرارة (60 - 70) °م وتقاوم الجفاف.

3-2-1-2-الإمراضية:

توجد المكورات العنقودية البشرية S.epidermidis عادة في فلورا الجلد والأغشية المخاطية وتسبب حوالي 70 - 80% من عداوى المكورات العنقودية سلبية المختراز والتي تسبب بشكل رئيسي عداوى الأجسام الأجنبية، مثل القناطر الوريدية والبولية، والبدائل الصناعية الداخلية، والصفائح والبراغي المعدنية في تصنيع العظام والصمامات القلبية الصناعية وغيرها.. الخ.

3-2-2-العصيات القولونية Escherichia coli:

3-2-2-1-الصفات العامة للعصيات القولونية:

العصية القولونية أو الإشريكية القولونية Escherichia coli جرثوم سلبي الغرام Negative Gram يسكن أمعاء الإنسان، ويؤلف نحو 80% من نبيتها Flora الهوائي، علماً أن الجراثيم اللاهوائية Anaerobe هي الغالبة في أمعائه.

يشير وجود هذا الجرثوم في الوسط المحيط إلى تلوث بالبراز، لذا غالباً ما يستخدم مشعراً للدلالة على تلوث الماء، والحكم عليه فيما إذا كان شروباً أم غير شروب، من الناحية الجرثومية، ولا بد من الإشارة إلى أن كلورة الماء تقضي على القولونيات.

قد يكون هذا الجرثوم في تأثيراته الطبية الأساسية غير ممرض، لكن العديد من سلالاته Strains يسبب أنماطاً مختلفة من الأخماج المعوية والبولية وغيرها.

3-2-2-2-الإمراضية:

تم استفراد الإشريكيات القولونية من 20% من الإنتانات الدموية Septicemia، كما تبين أنها قد تكون سبباً لظهور أخماج تلي المداخلات الجراحية، وتحدث التهاب المرارة الحاد والمزمن، والتهاب

الإحليل والموتة (البروستات)، والخصية والبربخ Epididymis والمهبل والبوقين Tuba Uterina، وحدوث التهابات سحائية Meningitis عند الرضع وحديثي الولادة.

ترتبط الأخماج المعوية بعوامل عديدة، أهمها وجود تلوث برازي في الغذاء أو الماء، ويمكن للإصابات أن تكون فردية أو تظهر على هيئة فاشيات Outbreaks تحدث غالباً في أماكن تنعدم فيها الشروط الصحية، وتجمع عدداً من الأفراد يرجعون إلى مصدر واحد لغذائهم أو شربهم. أما الأخماج البولية فممنشؤها ذاتي من جراثيم المريض نفسه، وهي على الجملة حالات فردية، وأكثر شيوعاً عند النساء، وقد تتكرر الإصابة عند الشخص ذاته. وتنشأ الأخماج الأخرى من إنتانات دموية والتهابات سحائية وغيرها من حوادث ومدخلات غير عقيمة.

يتم تشخيص الإصابات بتحري الجراثيم، وتحديد سلالتها في البراز أو الدم أو البول أو السائل الدماغي الشوكي، ويجب استقرادها ودراسة تحسسها للصادات. وتقيد بعض التقنيات كالتصوير الطبقي المحوري CT scan وتخطيط الصدى Echography، والوسم بالنظائر المشعة Radioactive Isotopes في تفسير النتائج التي يصعب تفسيرها بالوسائل المخبرية المألوفة.

3-2-3- المتفطرات السلية Mycobacterium Tuberculosis:

ينتمي جنس المتفطرة إلى عائلة المتفطرات Mycobacteriaceae ويتضمن هذا الجنس أنواعاً رمامة منتشرة بشكل واسع في الطبيعة وأنواعاً أخرى ممرضة للإنسان تسبب أمراضاً كثيرة مثل السل والجذام. والمتفطرة إيجابية الغرام بالرغم من عدم أخذها ملون غرام بشكل كافٍ. يعزى هذا إلى محتوى جدارها الخلوي الكبير من الدسم لا تسمح للملونات القلوية بالنفوذ عبر هذا الجدار. على كل الأحوال عندما تتلون المتفطرات فإنها تقاوم إزالة اللون حتى بمزيج الغول وحمض كلور الماء، تعرف هذه الميزة بمقاومة الحمض. تم كشف الأمراض السيرية للسل على يد العالم الألماني روبرت كوخ عام 1882م حيث تمكن من عزل المتفطرات بشكل منتظم من الآفات السلية.

3-2-3-1- الخصائص العامة للمتفطرات:

المتفطرة السلية هي عصيات نحيفة وتقيس $0.4 \times 4-3$ ميكرون، مقاومة للحمض، هوائية مجبرة، غير متحركة وغيره مبوغة، يمكن تلوينها بطرق خاصة مثل تسيل نيلسون Ziehl-Neelsen وكينون Kinyoun والفلورة Fluorescence.

تنمو المتقطرة السلوية ببطء (زمن تضاعفها حوالي 18 ساعة على عكس معظم الجراثيم التي يمكن أن تتضاعف في أقل من ساعة). وبما أن النمو بطيء جداً فيجب أن تحضن العينات السريرية من 6 - 8 أسابيع قبل اعتبارها سلبية. والأوساط المستخدمة لنموها (مثل وسط لوفن شتاين-جنسن Lowenstein - Jensesn) تحوي مغذيات مركبة (مثل مح البيض) و أصبغة (مثل خضرة المالاشيت)، لتثبيط النبيت الطبيعي غير المرغوب فيه الموجود في عينات القشع. يحوي جدارها الخلوي شحوماً معقدة عديدة:

- حموض دسمة طويلة السلسلة (C₇₈-C₉₀) تدعى الحموض الفطرية Mycolic acids التي تساهم في مقاومة المتعضية للحمض.
- الشمع D وهو أحد المكونات الفعالة في مساعد فرويند Freund's Adjuvant الذي يستخدم لتقوية الاستجابة المناعية ضد العديد من المستضدات في حيوانات التجربة.
- الفوسفاتيدات التي تلعب دوراً في النخر الجبني.

3-2-3-2- الإراضية:

تسبب هذه الجراثيم مرض السل وعلى مستوى العالم تسبب وفيات أكثر من أي نوع جرثومي آخر. تقريباً ثلث سكان العالم مصابون بالعدوى بهذا الجرثوم. يقدر عدد الذين يموتون بالسل بحوالي ثلاثة ملايين سنوياً وعدد الإصابات الجديدة بحوالي ثمانية ملايين في العام. المتقطرة السلوية هوائية مجبرة مما يفسر ولعها بإحداث المرض في النسيج عالي الأكسجة كالفص العلوي للرئة والكلية.

لقد أصبحت سلالات المتقطرة السلوية المقاومة للدواء المضاد للمتقطرات الأساسي الإيزونيازيد INH والسلالات المقاومة لعدة مضادات حيوية (Multi Drug Resistant or MDR) مشكلة عالمية. تعزى هذه المقاومة الى طفرة صبغية أو أكثر لأنه لم يكتشف أية بلازميدات في هذه الجراثيم إحدى هذه الطفرات هي جين في تركيب حمض الميكوليك وأخرى هي جين للكاتالاز بيروكسيداز وهو انزيم يلزم لتفعيل الإيزونيازيد INH داخل العصية السلوية.

3-2-4- فطريات المبيضات البيض Candida Albicans Fungi:

توجد خمائر المبيضات على سطح الجلد والأغشية المخاطية بشكل طبيعي ويحد جهاز المناعة من نموها غير المنظم الذي قد يسبب المرض، كما أن بكتيريا النبيت الموجودة على سطح الجسم تمنع

انتشار المبيضة البيضاء، تسبب العدوى السطحية للمبيضات الالتهاب في الجلد والأغشية المخاطية المصابة، وهي عدوى شائعة لدى البشر خاصة لدى النساء حيث تصيب المهبل على وجه الخصوص. تصنف عدوى المبيضات بشكل عام على أنها عدوى انتهازية إلا أنها قد تحدث كجزء من متلازمات مختلفة في أسبابها ومآلها.

تسبب هذه الفطور داء المبيضات Candidiasis وهو عدوى مختلفة تتراوح ما بين عدوى سطحية مقتصرة على الجلد إلى عدوى مجموعة تهدد حياة المصاب.

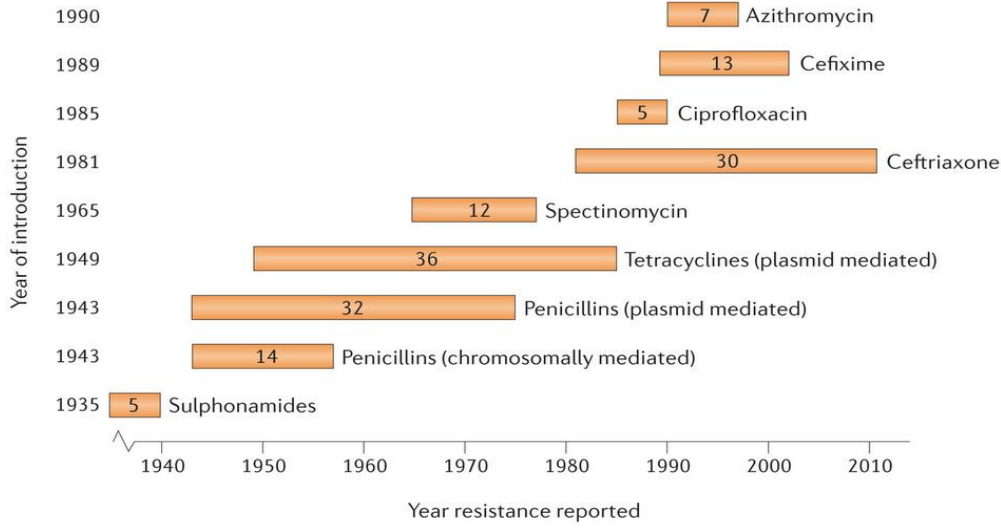
3-3-3- الصادات الحيوية Antibiotics:

3-3-3-1- لمحة تاريخية عن الصادات الحيوية A Brief History of Antibiotics: [105]

رغم أن مفهوم الصادات الحيوية لم ينشأ إلا في القرن العشرين إلا ان استخدامها قد بدأ في الصين منذ أكثر من 2500 سنة، وكثير من الحضارات القديمة كالحضارة الفرعونية والحضارة الاغريقية قد استعملوا النباتات في علاج الكثير من الامراض والعدوى دون التنبه إلى المادة الفعالة داخل النباتات. في ألمانيا عام 1909م طور باول إرليخ (Paul Ehrlich) صاد حيوي ضعيف المدى أسماه سالفارسان (Salvarsan) واستخدم في علاج السيلان الذي كان منتشراً بكثرة في تلك الفترة. وفي لندن عام 1929م جاء الاكتشاف الحقيقي للصادات الحيوية على يد الطبيب البريطاني أليكسندر فليمنغ Alexander Fleming، عندما نشر مقالة وصف فيها اكتشاف البنسلين وطريقة عزله من فطر البنسيليوم واستخدمه في الضمادات الجراحية. أما أول تقييم لفعالية البنسلين حيويًا فكان على يد هاورد والتر فلوري Howard Walter Florey في جامعة أوكسفورد عام 1935م، تبع ذلك اصطناع السولفانيل أميد Sulfanylamide على يد جيرارد دوماجك Gerhard Domagk من ألمانيا، وفي عام 1939م حضر رينيه دوبوس Rene' Dobos في مركز البحث العلمي في نيويورك التيروثريسين Tyrothricin صناعياً بسرعة كبيرة، تبع ذلك اكتشاف أنواع جديدة من الصادات الحيوية وتطويرها.

ظهرت في الستينات والسبعينات سلالات جرثومية مقاومة للصادات، خاصة في المشافي والمراكز الطبية، مما استدعى التركيز على تعديل المركبات الطبيعية المنشأ إلى مركبات أكثر فعالية، لتتسأ فكرة المركبات نصف الصناعية Semi-synthetic antibiotics.

في أواخر السبعينات وأوائل الثمانينات تم اصطناع الفلوروكينولونات متمثلة بالنورفلوكساسين، والسيبروفلوكساسين، ليكونا ثورة في مجال الصادات الحيوية خاصة بعد اصطناعهما تجارياً من قبل شركة Bayer في ألمانيا، لتنشأ فكرة المركبات الصناعية Synthetic antibiotics.



Nature Reviews | Microbiology

الشكل (2-4) تاريخ تطور الصادات الحيوية

3-3-2- تعريف الصادات الحيوية:

اشتقت كلمة (صاد) من (الصد)، وهي كلمة أوجدها فيولمين P.Vuillemin عام 1889م، الذي عرف الصادات الحيوية بأنها، الظروف التي يمكن من خلالها لكائن حي إبادة كائن آخر ليحتفظ هو بحياته ووجوده [106]، ولا يختلف هذا التعريف عن التعريف الحالي الذي يقول بأنها، عوامل كيميائية طبيعية أو صناعية أو نصف صناعية تمتاز بتأثير قاتل للعوامل الممرضة أو موقف لتكاثرها ونموها، مع تأثيرات جانبية مقبولة عموماً على جسم المضيف [107].

3-3-3- آلية تأثير الصادات الحيوية [108-111]:

لا تزال آلية تأثير الصادات الحيوية موضع الكثير من الجدل والبحث كما لا تزال آلية تأثير بعضها مجهولة تماماً، ومن جهة أخرى أصبح تأثير بعض الصادات الحيوية معروفاً نسبياً فيمكن تقسيم الصادات الحيوية من ناحية آلية تأثيرها إلى:

3-3-3-1- المجموعة المؤثرة في استقلاب العامل الممرض:

تؤثر أفراد هذه المجموعة في العمليات الاستقلابية التي تتم في خلية العامل الممرض وذلك على النحو التالي:

1. تنشيط إنزيم DNA gyrase، وهو الإنزيم المسؤول عن تحويل الـ DNA من الشكل الملفوف إلى الشكل المسترخي، مثل الكينولونات، والفلوروكينولونات.

2. تنشيط إنزيم RNA Polymerase، وبالتالي تنشيط تضاعف الـ DNA مثل الريفامبيسين.

3. تشابه التركيب: إن آلية تأثير السلفوناميدات التي تشبه بتركيبها تركيب حمض بارا أمينو البنزويك (PABA)، الذي يدخل في تركيب حمض الفوليك (Vit-B9) الضروري لتركيب الأسس البورية، والبيريميدينية للـ DNA، وبالتالي تركيب البروتينات، فالإنزيمات التي تتركب حمض الفوليك تخطئ وعوضاً عن حمض بارا أمينو بنزويك تأخذ السلفوناميدات المشابهة له في البنية وبالتالي يتوقف نمو خلية العامل الممرض ولا يؤدي إلى موت الجراثيم.

3-3-2- المجموعة التي تمنع تشكل البروتين في العامل الممرض:

ترتبط صادرات هذه المجموعة بالوحدات الريبوزومية مما يؤدي إلى تعطل عملية تكوين البروتين مثلاً: ترتبط التتراسيكلينات والأمينوغليكوزيدات بتحت الوحدة الريبوزومية S.30، بينما ترتبط صادرات حيوية أخرى بتحت الوحدة الريبوزومية S.50 مثل الماكروليدات والكلورامفينيكول.

2-3-3- المجموعة التي تمنع تشكل الجدار الخلوي للعامل الممرض:

من خلال التدخل في عملية اصطناع بيتيدوغليكان Peptidoglycan، وهو الوحدة البنائية للجدار الخلوي، مثل صادرات الباسيتراسين Bacitracin ومجموعة البييتالاكتام.

3-3-3-4- المجموعة التي ترتبط بمكونات الجدار الخلوي أو الغشاء الهيلولي مؤدية إلى تخرب هذا الغشاء:

مثل متعدد الميكسين ب (Polymyxin B) والكوليستين (Colistin) حيث تحدث تغييراً في سطح خلية العامل الممرض مما يؤدي ضعف النفوذية، أو قد يؤثر في الضغط الحلولي، وبالتالي خروج الشوارد والحموض الأمينية والأسس البورية والبيريميدينية، ويؤدي ذلك في النهاية إلى موت الخلية.

3-3-4- طرائق تحديد درجة حساسية الصادات الحيوية [105،102]:

يهدف تحديد درجة حساسية الصاد الحيوي تجاه العوامل الممرضة إلى هدفين رئيسيين، أولهما اختيار الصاد الحيوي الأكثر فعالية على هذه العوامل، وبالتالي معرفة نوع الصاد الحيوي اللازم استخدامه في علاج المرض، وثانيهما تحديد التركيز اللازم للتخلص من العامل الممرض، ولتحقيق ذلك توجد طرائق عديدة منها:

3-3-4-1- دراسة فعالية الصاد الحيوي:

ويعني دراسة مدى حساسية الميكروب لصاد بدلالة الزمن وبدلالة التركيز، ويتم ذلك برسم منحنيين الأول يسمى منحني النمو، حيث عدد الميكروبات بدلالة الزمن (ساعة)، والمنحني الثاني نسبة التثبيط بدلالة التركيز، ويحدد من المنحنيين الحد الأدنى للتثبيط Minimum Inhibitory Concentration (MIC)، وتحديد التركيز الأدنى المبيد للجراثيم Minimum Bactericide Concentration (MBC).

إن القيمتين MIC وMBC متقاربتين بالنسبة للصادات الحيوية المبيدة للجراثيم ومتباعدتين بالنسبة للصادات الحيوية المثبطة للنمو الجرثومي. وتوجد عدة طرائق لقياس التزايد الميكروبي منها، قياس الوزن الجاف، تقدير قيمة استهلاك الجراثيم للمادة العضوية أو الاوكسيجين.

3-3-4-2- اختبار الحساسية الميكروبية لصاد حيوي ما (AST):

وهو اختبار تحليلي لتحديد مدى فعالية الصاد الحيوي على الميكروب، ويعتمد على تحديد مدى نمو الميكروبات في وسط زرع بوجود صاد حيوي ما بتركيز معين. وهناك طرائق عدة لإجراء هذا الاختبار:

1- طريقة الانتشار Disk Diffusion أو تدعى طريقة Kirby-Bauer:

وهي الطريقة المطبقة في المشافي والمختبرات بشكل روتيني لتشخيص الأمراض المعدية، من أجل تحديد الصاد الحيوي الأنسب للقضاء عليها. تعتمد هذه الطريقة على انتشار صاد حيوي بتركيز معين من قرص أو مضغوظة أو شريحة عبر وسط زرع صلب من الآغار زرعت فيه العينة الجرثومية المعزولة بشكل نقي. تظهر منطقة من التثبيط الجرثومي (وهي منطقة واضحة محددة تشير إلى عدم وجود نمو جرثومي)، وهي متناسبة مع حساسية هذه السلالة الجرثومية للصاد الحيوي المدروس، وقطر هذه المنطقة متناسبة عكسياً مع MIC، أي أن زيادة قطر منطقة التثبيط تعني نقص التركيز اللازم لتثبيط نمو السلالة الجرثومية، وبالتالي فعالية أكبر.

2- طريقة التمديد Dilution Method أو طريقة تحدد الـ MIC:

تتم هذه الطريقة بالتمديد بوسط صلب من آغار مولر هينتون Mueller Hinton Agar – نسبة إلى العالم الألماني الذي حضره عام 1941م – أو وسط سائل من مرق مولر هينتون Mueller Hinton Broth، وتعتمد على تحديد التركيز الأدنى المثبط لنمو الجراثيم (MIC)، وذلك بحضن العامل الممرض المراد اختبار حساسيته مع الوسط (آغار – مرق)، الذي يحتوي تمديدات مضاعفة من الصاد الحيوي المختبر (1 و2 و4 و8 و16 .. مكغ/مل).

3- اختبار النقطة الحدية Breakpoints:

تعتمد هذه الطريقة على اختبار فيما إذا كان الصاد الحيوي فعال تجاه سلالة جرثومية ما بالتركيز المحقق في موضع الانتان في الجسم، واعتماداً على ذلك يجب تحديد أولاً القيمة الحدية للصاد الحيوي في موضع الإصابة، ثم في مرحلة ثانية اختبار حساسية هذه الجراثيم لذلك التركيز من الصاد. غالباً ما يستخدم قيمتين حديتين للصاد الحيوي هما:

- القيمة الحدية العليا: وهي توافق التركيز الأعظمي للصاد الحيوي في البلازما (C_{max}).
 - القيمة الحدية الدنيا: وهي توافق ربع التركيز الأعظمي للصاد الحيوي في البلازما ($\frac{1}{4} C_{max}$).
- ويشار إلى النتائج بأن السلالة الجرثومية حساسة، أو متوسطة الحساسية، أو مقاومة للصاد الحيوي المدروس بالتركيز المستخدم.

القسم العملي

PRACTICAL SECTION

الفصل الرابع

الأجهزة والأدوات والمواد المستخدمة – الاصطناع العضوي – دراسة الفعالية

الحيوية

4-1- الأجهزة والأدوات المستخدمة The Used Apparatus and Instruments:

- مطياف الامتصاص الضوئي فوق البنفسجي - المرئي من طراز T70 UV-VIS Spectrophotometer من انتاج شركة PG البريطانية.
- مطياف الامتصاص الضوئي تحت الأحمر IR (FT-IR spectrum) نموذج Impact 415 smart من انتاج شركة Nicolet الأمريكية.
- مطياف الكتلة LC-MS نوع Shimadzu من انتاج شركة (Shimadzu) اليابانية، حشوة الانبوب (Octa Decyl Silane (ODS)، درجة حرارة الحاقن: 350⁰س، درجة حرارة الكاشف 350⁰س، سرعة التدفق 0.5 مل/د، المسح من 50 m/z – 600 m/z، من نوع SEA 183 UM 20X0.21، ضغط العمود 0.1 Mpa، حجم الحقنة 10 مكغ/ل، الطور المتحرك: أسيتونتريل: ماء (10:90).
- جهاز تحليل عنصري دقيق نوع (EuroElemental Analyser CHNS) من انتاج شركة Algient الإيطالية.
- مطياف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني ¹H-NMR (Nuclear Magnetic Resonance) نموذج Avance 400MHz من شركة (Buker) الألمانية. تم استعمال الـ TMS كمركب عيار داخلي Internal Standard أثناء تسجيل الأطياف.
- جهاز قياس درجة الانصهار (Electrothermal) من انتاج شركة (Stauart) الإنكليزية يقيس درجات الانصهار حتى 300⁰س.
- مبخر دوار Rotavapor من إنتاج شركة (Hiedolph) الألمانية.
- ميزان الكتروني حساس ذو أربعة أرقام عشرية (Sartorius Basic).
- سخان كهربائي مزود بمحرك مغناطيسي من نوع (Nuova Stripate).
- مجفف كهربائي من انتاج شركة (Memert). وحاضنة جرثومية من نوع (Memert).
- جهاز قراءة مناطق تثبيط النمو Antibiotic Zone Reader نوع Fisher-Lilly.

- معقمة (صاد موصد) Autoclave من نوع (Jsac-40).
- أدوات زجاجية مختلفة (أرلينات متعددة القياسات ومقاييس مدرجة وأنابيب اختبار وبياسر زجاجية متعددة القياسات ودوارق متعددة القياسات ومكثف حلزوني وأطباق بتري .. الخ).

4-2- المواد الكيميائية المستخدمة : The Used Chemicals

4-2-1- المواد الكيميائية المستخدمة في الاصطناع العضوي:

المواد الكيميائية المستخدمة في قسم الاصطناع العضوي من هذا البحث مستوردة من شركات Fine و Laboratory Rasayan و Alfa Aesar و Fluka و Merck و Sigma Aldrich و chem-Limited و Chem-Sure و Avochem. ويبين الجدول التالي رقم (3-1) المواد الكيميائية المستخدمة في الاصطناع العضوي من البحث:

الجدول رقم (4-1) المواد الكيميائية المستخدمة في الاصطناع العضوي

المصدر	الكتلة الجزيئية غ/مول	الصيغة الجعلة	الحموض
Laboratory Rasayan	166.13	C ₈ H ₆ O ₄	حمض الفتاليك
Merck	148.11	C ₈ H ₄ O ₃	بلاماء الفتاليك
Merck	102.08	C ₄ H ₆ O ₄	بلاماء الخل
Merck	60.05	C ₂ H ₄ O ₂	حمض الخل الثلجي
Fine chem-Limited	36.46	HCl	حمض كلور الماء
المصدر	الكتلة الجزيئية غ/مول	الصيغة الجعلة	المركبات الأمينية
Merck	74.12	C ₃ H ₁₀ N ₂	1،3-ثنائي أمينو بروبان
Merck	130.23	C ₇ H ₁₈ N ₂	2-ميتيل، 1،6 ثنائي أمينو الهكسان
Merck	103.16	C ₄ H ₁₃ N ₃	ثنائي إيتيلن ثلاثي أمين
Merck	108.14	C ₆ H ₈ N ₂	1،4-ثنائي أمينو البنزن
Sigma Aldrich	209.24	C ₁₃ H ₁₁ N ₃	3،6-ثنائي أمينو أكرديين
Sigma Aldrich	99.09	C ₂ H ₅ N ₅	3،5-ثنائي أمينو 1-هيدرو 4،2،1 تريازول
Sigma Aldrich	108.14	C ₆ H ₈ N ₂	1،2-ثنائي أمينو بنزن
Avochem	93.12	C ₆ H ₇ N	أنيلين

Merck	138.24	$C_6H_6N_2O_2$	بارا نترو أنيلين
Merck	125.19	C_6H_7NS	2-أمينو ثيوفينول
Sigma Aldrich	107.15	C_7H_9N	بنزيل أمين
Fluka	137.13	$C_6H_7N_3O$	إيزونيازيد
Merck	101.19	$C_6H_{15}N$	ثلاثي إيثيل أمين
المصدر	الكتلة الجزيئية غ/مول	الصيغة المجملة	الحموض الأمينية
Sigma Aldrich	75.06	$C_2H_5NO_2$	غليسين
Alfa Aesar	89.09	$C_2H_5NO_2$	L- آلانين
Sigma Aldrich	165.18	$C_9H_{11}NO_2$	L- فنيل آلانين
Sigma Aldrich	117.14	$C_5H_{11}NO_2$	L- فالين
Merck	131.17	$C_6H_3NO_2$	L- لوسين
Sigma Aldrich	133.10	$C_4H_7NO_4$	L- أسبارتيك
المصدر	الكتلة الجزيئية غ/مول	الصيغة المجملة	مركبات عضوية أخرى
Merck	60.05	CH_4N_2O	البولة
Sigma Aldrich	147.13	$C_8H_5NO_2$	الفتاليميد
SureChem	30.02	CH_2O	الفورم ألدهيد
Merck	187.86	$C_2H_4Br_2$	1،2-ثنائي برومو الايتان
المصدر	الكتلة الجزيئية غ/مول	الصيغة المجملة	المذيبات العضوية
SureChem	74.12	$C_4H_{10}O$	الإيثير
SureChem	46.06	C_2H_6O	الإيثانول
SureChem	84.93	CH_2Cl_2	ثنائي كلور الميثان
Merck	41.05	C_2H_3N	الأسيتونتريل
Merck	32.04	CH_4O	ميثانول
SureChem	قطعة بترولية د. غ 40 – 60 ⁰ س		إيثير بترولي
Sigma Aldrich	73.09	C_3H_7NO	ثنائي ميثيل فورم أميد DMF
Merck	58.07	C_3H_6O	الأسيتون
المصدر	الكتلة الجزيئية غ/مول	الصيغة المجملة	أملاح لاعضوية
Merck	138.20	K_2CO_3	كربونات البوتاسيوم

4-2-2- المواد الكيميائية المستخدمة في دراسة الفعالية الحيوية:

أما المواد المستخدمة في قسم دراسة الفعالية الحيوية فهي مستوردة من شركات Himedia و Chemfine international و SureChem و Merck و Sigma Aldrich. ويبين الجدول التالي رقم (2-3) المواد الكيميائية المستخدمة في قسم دراسة الفعالية الحيوية من البحث:

الجدول رقم (2-4) المواد المستخدمة في دراسة الفعالية الحيوية

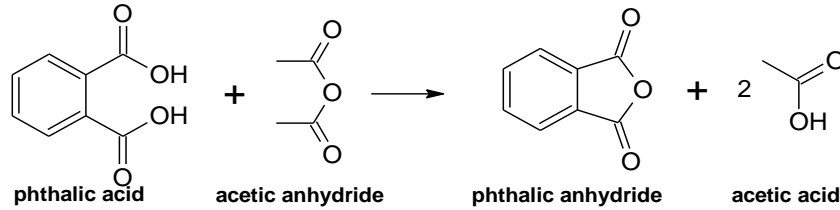
المصدر	المادة
Himedia	غراء مولر هينتون Mueller-Hinton Agar
السوق المحلية	بيض طازج
Chemfine international	خضرة الملائيت
مخابر الرقابة والبحوث الدوائية/ وزارة الصحة	سلالات جرثومية وفطرية مشخصة ونقية
SureChem	ثنائي متيل سلفوكسيد DMSO
SureChem	غول طبي (إيتانول 70%)
Merck	فسفات أحادية البوتاسيوم
Merck	كبريتات المغنيزيوم
Merck	سيترات المغنيزيوم
Sigma Aldrich	أسبارجين
Sigma Aldrich	جليسرين
Sigma Aldrich	صادات حيوية

3-4- الإصطناع العضوي Organic Synthesis:

3-4-1- المخطط الأول: تحضير مشتقات بيس الفتاليميد ومشتق تتراكيس الفتاليميد:

3-4-1-1- تحضير بلاماء الفتاليك:

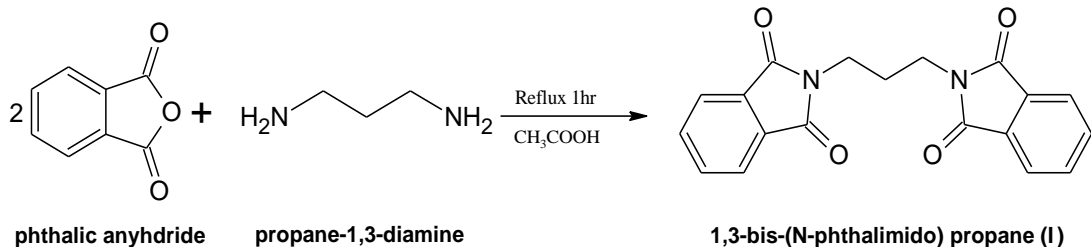
يوضع 16.6 غ (0.1 مول) من حمض الفتاليك و 18.5 مل (20 غ = 0.2 مول) من بلاماء الخل في دورق كروي مصنفر مزود بمكثف مرتد يسخن بلطف حتى يصبح المحلول رائقاً وعندها يستمر التسخين مدة 10 دقائق إضافية. يصب المزيج (تحت الساحة) في جفنة من البورسلان ويترك حتى يبرد، ثم تطحن الكتلة الصلبة بالهاون وترشح على قمع الترشيح بالضغط المخفف (قمع بوشنر)، تعاد البلورات الى الهاون وتطحن مع الإيتر المجفف بالصوديوم وترشح. وتعاد ثانية الى الهاون وتغسل بالإيتر الخالي من الغول، تجفف بالهواء -بالدرجة 100⁰س- لفترة قصيرة حتى الوصول الى الوزن الثابت.



3-4-1-2- اصطناع مشتقات بيس الفتاليميد والمشتق تتراكيس الفتاليميد:

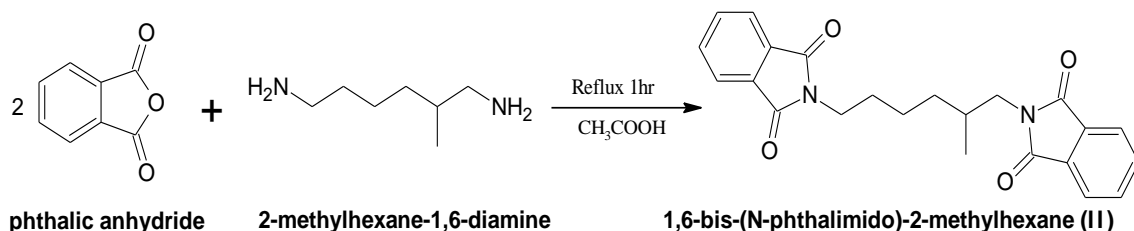
3-4-1-2-1- اصطناع 1،3-بيس (N-فتاليميدو) البروبان (المركب I):

يوضع 2 غ (13.5 ميلي مول) من بلاماء الفتاليك مع 15 مل من حمض الخل الثلجي في دورق كروي مصنفر مجهز بمكثف مرتد ويضاف إليها 0.57 مل (0.50 غ = 6.75 ميلي مول) من 1،3-ثنائي أمينو البروبان، يقطر المزيج تقطير مرتد مدة ساعة كاملة، ويبخر المذيب تحت ضغط منخفض بالمبخر الدوار، ويضاف إلى المتبقي 16 مل تقريباً من الإيتانول 95%، يستمر التحريك حتى ظهور راسب يجمع ويغسل بالإيتانول البارد، ينقى بإعادة البلورة من الإيتانول.



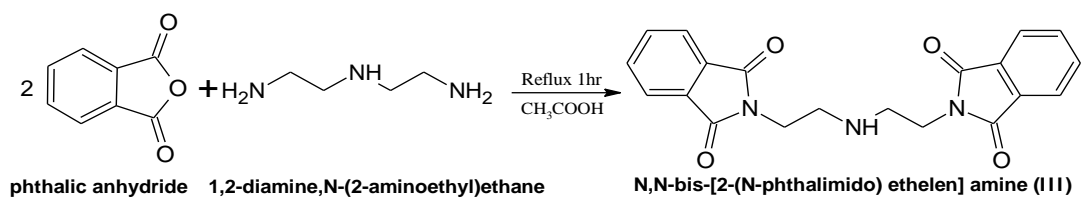
4-3-1-2-2-اصطناع 2-متيل، 1،6-بيس (N-فتاليميدو) الهكسان (المركب II):

يوضع 2 غ (13.5 ميلي مول) من بلاماء الفتاليك مع 15 مل من حمض الخل الثلجي في دورق كروي مصنف مجهز بمكثف مرتد ويضاف إليها 1.03 مل (0.88 غ = 6.75 ميلي مول) من 2-متيل، 1،6-ثنائي أمينو الهكسان، يقطر المزيج تقطير مرتد مدة ساعة كاملة، ويبخر المذيب تحت ضغط مخفف بالمبخر الدوار، ويضاف إلى المتبقي 16 مل تقريباً من الإيتانول 95%، يستمر التحريك حتى ظهور راسب يجمع ويغسل بالإيتانول البارد. ينقى بإعادة البلورة من ثنائي كلور الميثان/إيتانول.



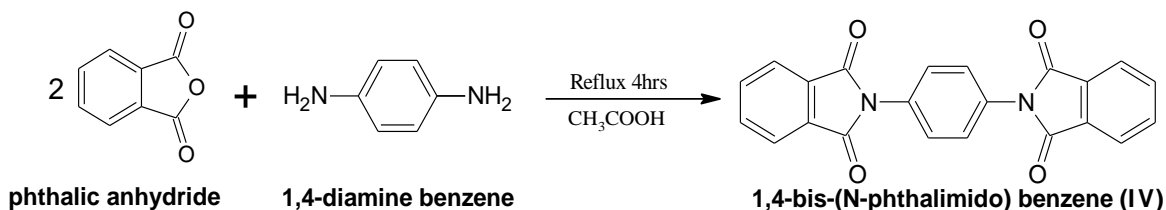
4-3-2-1-3-4-اصطناع N,N-بيس [2-(N-فتاليميدو) إيتيلن] أمين (المركب III):

يوضع 2.96 غ (20 ميلي مول) من بلاماء الفتاليك مع 16 مل من حمض الخل الثلجي في دورق كروي مصنف مجهز بمكثف مرتد ويضاف إليها 1.09 مل (1.03 غ = 10 ميلي مول) من ثنائي إيتيلن ثلاثي أمين، يقطر المزيج تقطير مرتد مدة ساعة كاملة، ويبخر المذيب تحت ضغط مخفف بالمبخر الدوار، ويضاف إلى المتبقي 16 مل تقريباً من الإيتانول 95%، يستمر التحريك حتى ظهور راسب يجمع ويغسل بالإيتانول البارد ليعطي راسب أبيض ينقى بإعادة البلورة من الإيتانول/ثنائي كلور الميثان.



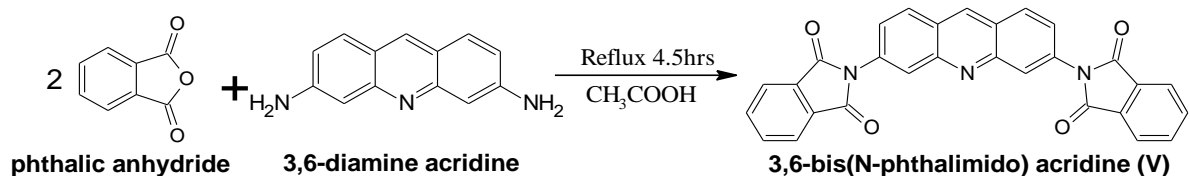
4-3-1-2-4- اصطناع 1،4-بيس (N-فتاليميدو) بنزن (المركب IV):

يوضع 1 غ (6.8 ميلي مول) من بلاماء الفتاليك و 0.37 غ (3.4 ميلي مول) من 1،4-ثنائي أمينو البنزن في دورق كروي مصنفر مجهز بمكثف مرتد، ويضاف إليها 15 مل من حمض الخل الثلجي، يقطر المزيج تقطير مرتد مدة 4 ساعات، يترك حتى يبرد، ويبخر المذيب تحت ضغط مخفف بالمبخر الدوار، يضاف للباقي الصلب 30 مل تقريباً من الماء المقطر ويترك حتى يبرد مدة 24 ساعة في درجة حرارة الغرفة، ثم يرشح الراسب، وينقى بإعادة البلورة من الإيتانول.

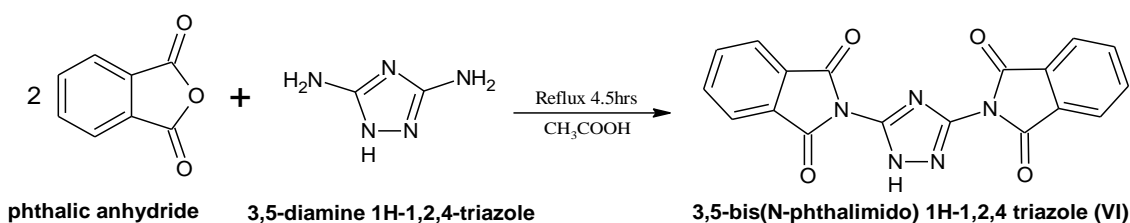


4-3-1-3-4- اصطناع 3،6-بيس (N-فتاليميدو) أكردين (المركب V):

يوضع 1 غ (6.8 ميلي مول) من بلاماء الفتاليك و 0.71 غ (3.4 ميلي مول) من 3،6-ثنائي أمينو أكردين في دورق كروي مصنفر مجهز بمكثف مرتد، ويضاف إليها 15 مل من حمض الخل الثلجي، أجري للمزيج تقطير مرتد مدة 4 ساعات ونصف، ثم يترك حتى يبرد، ويبخر المذيب تحت ضغط مخفف بالمبخر الدوار، يضاف للباقي الصلب 30 مل تقريباً من الماء المقطر ويترك حتى يبرد مدة 24 ساعة في درجة حرارة الغرفة، ثم يرشح الراسب، وينقى بإعادة البلورة من الإيتانول.

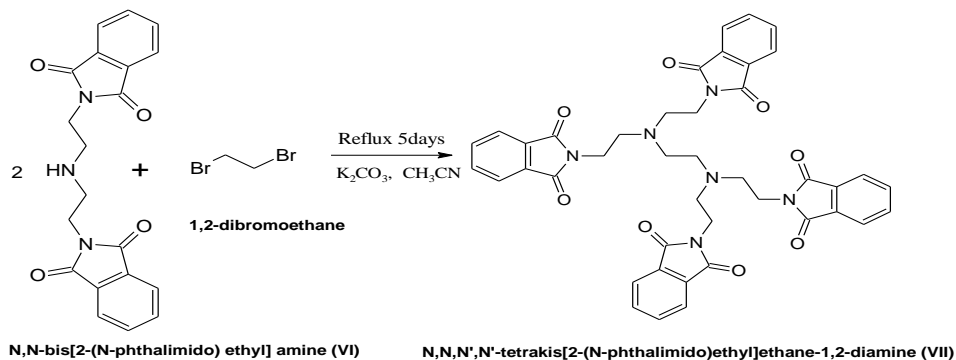


4-3-1-2-6-اصطناع 5,3-بيس (N-فتاليميدو) 1-هيدرو 4,2,1-تريازول (المركب VI):
يوضع 1 غ (6.8 ميلي مول) من بلاماء الفتاليك و0.33 غ (3.4 ميلي مول) من 5,3-ثنائي أمينو 1-هيدرو-4,2,1-تريازول في دورق كروي مصنفر مجهز بمكثف مرتد، ويضاف اليها 15 مل من حمض الخل الثلجي، أجري للمزيج تقطير مرتد مدة 4 ساعات ونصف، يترك حتى يبرد، ويبخر المذيب تحت ضغط مخفف بالمبخر الدوار، يضاف للباقي الصلب 30 مل تقريباً من الماء المقطر ويترك حتى يبرد مدة 24 ساعة في درجة حرارة الغرفة، ثم يرشح الراسب، وينقى بإعادة البلورة من الميثانول.



4-3-1-3-3-اصطناع N',N',N,N-تتراكيس [2-(N-فتاليميدو) إيثيل] إيثان-1,2 ثنائي أمين (المركب VII):

يحل 0.29 غ (0.8 ميلي مول) من N,N-بيس [2-(N-فتاليميدو) إيثيل] أمين في 100 مل من الأستونتريل، ويمزج جيداً قبل إضافة كمية زائدة من 1,2-ثنائي برومو الإيثان 5.26 غ (28 ميلي مول) و0.124 غ (0.9 ميلي مول) من كربونات البوتاسيوم، يقطر المزيج تقطيراً مرتداً مدة 5 أيام، بعدها يرشح المزيج وتركز الرشاحة على المبخر الدوار لتعطي مادة كريمية صلبة. تستخلص المادة العضوية بثنائي كلور الميثان وترشح، تترك الرشاحة لتتبخر ببطء وتعطي بلورات بلون كريمي تنقى بإعادة البلورة من مزيج الإيثانول/ثنائي كلور الميثان.



4-3-2- المخطط الثاني: تحضير مشتقات N-فتاليميد الحموض الأمينية ومشتقات بنزايמידازول للفتاليميد:

3-3-2-1- المرحلة الأولى: تحضير مشتقات- فتاليميد الحموض الأمينية (VIII-XIII): أجريت تفاعلاتها بطريقتين:

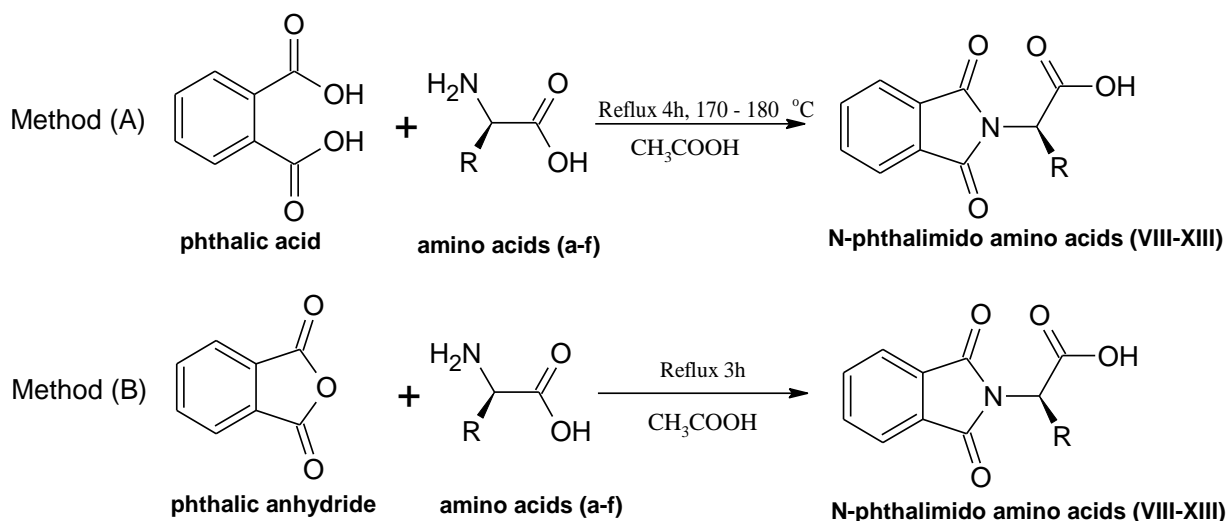
4-3-2-1-1- تحضير N- فتاليميد الحموض الأمينية (VIII-XIII) انطلاقاً من حمض الفتاليك (الطريقة A):

يوضع في ستة أنابيب اختبار زجاجية من البايريكس 1 غ (6 ميلي مول) من حمض الفتاليك و 8 مل من حمض الخل الثلجي، يضاف الى كل أنبوب 6.2 ميلي مول من الحمض الأميني المناسب (0.465 غ غليسين (a)، و 0.552 غ L- ألانين (b)، و 1.023 غ L- فنيل ألانين (c)، و 0.725 غ L- فالين (d)، و 0.812 غ L- لوسين (e)، و 0.818 غ L- أسبارتيك (f)). تجهز أنابيب الاختبار بأنابيب زجاجية طويلة تعمل كمكثفات، وتغمس النهاية السفلية لأنابيب الاختبار بمحم زيتي مسخن مسبقاً الى الدرجة (170 - 180 °س)، تقطر المزائج تقطير مرتد مدة 4 ساعات، ثم تترك حتى تبرد، ثم يبخر المذيب تحت ضغط منخفض بالمبخر الدوار، يضاف إلى الباقي الصلب 30 مل تقريباً من الماء المقطر ويترك حتى يبرد مدة 24 ساعة في درجة حرارة الغرفة، ثم ترشح الرواسب وتجفف فنحصل على مشتقات N- فتاليميد الحموض الأمينية المقابلة، تتقى بإعادة البلورة من الماء المقطر.

4-3-2-1-2- تحضير N- فتاليميد الحموض الأمينية (VIII-XIII) انطلاقاً من بلاماء الفتاليك (الطريقة B):

يوضع في ستة دوارق مصنفة مجهزة بمكثف مرتد، 1 غ (6.76 ميلي مول) من بلا ماء الفتاليك و 6.76 ميلي مول من الحموض الأمينية (0.505 غ غليسين (a)، و 0.602 غ L- ألانين (b)، و 1.114 غ L- فنيل ألانين (c)، و 0.790 غ L- فالين (d)، و 1.112 غ L- لوسين (e)، و 0.898 غ L- أسبارتيك (f))، ثم يضاف إلى كل منها 15 مل من حمض الخل الثلجي، يجري للمزائج تقطير مرتد، مدة ثلاث ساعات، ويبخر المذيب بالمبخر الدوار، يضاف إلى الباقي الصلب 30 مل تقريباً من الماء المقطر ويترك حتى يبرد مدة 24 ساعة في درجة حرارة الغرفة، ثم

ترشح الرواسب وتجفف فنحصل على مشتقات N- فتاليميد الحموض الأمينية المقابلة، وتنقى بإعادة البلورة من الماء المقطر.

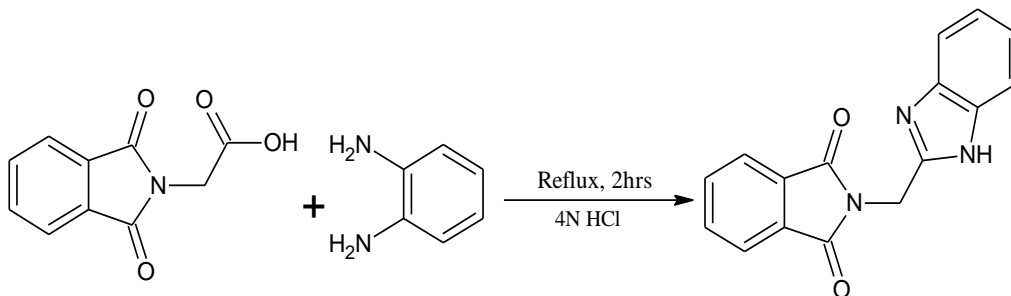


	a	b	c	d	e	f
R	-H	-CH ₃				

4-3-2-2- المرحلة الثانية: اصطناع مشتقان للفتاليميد يحتويان على حلقة بنزيميدازول (XIV- XV):

3-3-2-2-1- اصطناع N- [متيلين (2-بنزيميدازول)] الفتاليميد (المركب XIV):

يوضع 1 غ (3.6 ميلي مول) من N- فتاليميد غليسرين (VIII) و 0.39 غ (3.6 ميلي مول) من 1،2-ثنائي أمينو البنزن في دورق مصنفر سعة 50 مل مجهز بمكثف مرتد، ثم يضاف 10 مل من حمض كلور الماء 4N، يقطر المزيج تقطيراً مرتداً مدة ساعتين، حيث يتشكل راسب أبيض يرشح ويجفف للحصول على المنتج، ينقى بإعادة البلورة من الإيتانول.



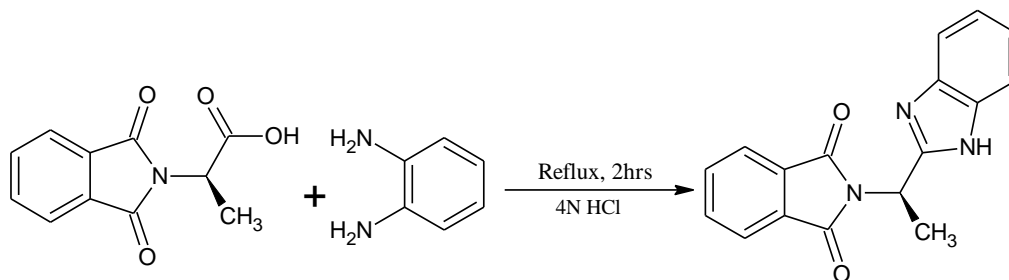
N-phthalimido glycine (VIII)

1,2-diaminobenzen

benzimidazole derivative (XIV)

4-3-2-2-2-3-4-اصطناع N-1-(2-بنزإيميدازول)-إتيل] الفتاليميد (المركب XV):

يوضع 1 غ (3.4 ميلي مول) من N-فتاليميد آلانين (IX) و 0.37 غ (3.4 ميلي مول) من 1،2-ثنائي أمينو البنزن في ورق مصفر سعة 50 مل مجهز بمكثف مرتد، ثم يضاف 10 مل من حمض كلور الماء 4N، يجري تقطير مرتد مدة ساعتين، يتشكل راسب أبيض يرشح ويجفف للحصول على المنتج، ينقى بإعادة البلورة من الإيتانول.



N-phthalimido alanine (IX)

1,2-diaminobenzen

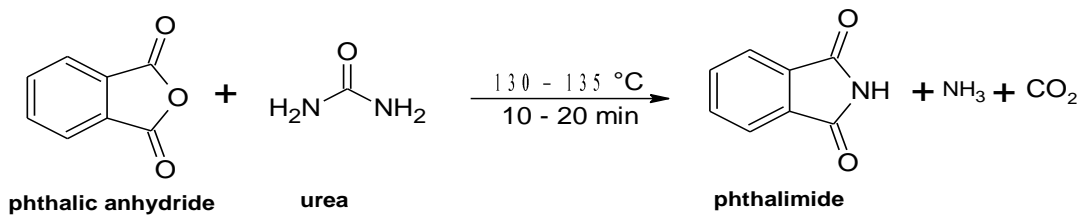
benzimidazole derivative (XV)

4-3-3-3-المخطط الثالث: اصطناع عدد من أسس مانخ مشتقة من الفتاليميد:

4-3-3-1- تحضير الفتاليميد من بلاماء الفتاليك:

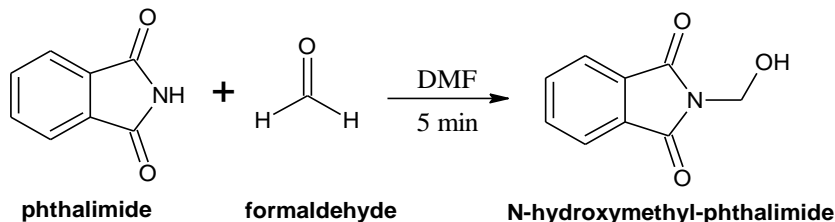
يوضع 67 ميلي مول (9.9 غ) من بلاماء الفتاليك مع 33.3 ميلي مول (2 غ) من البولة في ورق كروي يوضع في محم زيتي مسخن مسبقاً الى الدرجة 130-135⁰س، عندما ينصهر المزيج يبدأ بالفوران ويزداد حجمه تدريجياً. بعد 10-20 دقيقة يزداد حجم المزيج ثلاث أضعاف حجمه الأصلي ويترافق مع ارتفاع درجة الحرارة إلى 150-160⁰س ويصبح المزيج صلباً تقريباً. عندها يوقف التسخين ويترك ليبرد، ثم يضاف 8 مل من الماء لتفتيت المادة الصلبة، وترشح على قمع

الترشيح بالضغط المخفف (قمع بوشنر)، تغسل بالقليل من الماء وتجفف بالفرن بالدرجة 100⁰س، تمت التنقية بإعادة البلورة من البنزن.



4-3-3-2- تحضير N-هيدروكسي متيل الفثاليميد:

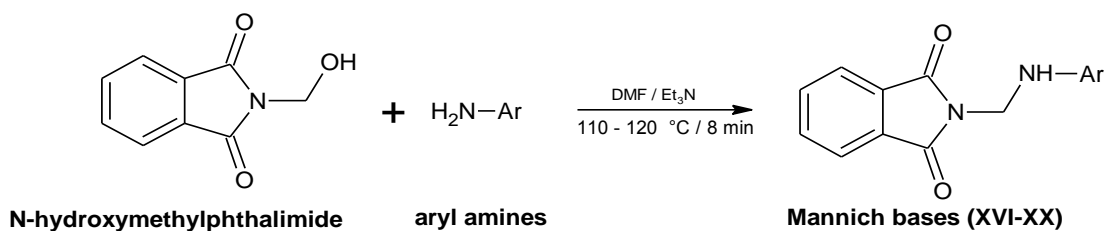
يوضع في دورق كروي مصنف 5.9 غ (0.04 مول) من الفثاليميد و 3.8 مل (0.044 مول) = 1.32 غ، (C=35%) من الفورم ألدهيد و 30 مل من الماء المقطر و 10 مل DMF يسخن المزيج بلطف مع التحريك حتى انحلال كامل المادة الصلبة، وبعد 5 دقائق مع التسخين والتحريك، يترك طوال الليل بالبراد، ثم ترشح البلورات المتشكلة وتغسل بالماء البارد جداً، وتجفف بالهواء، تمت التنقية بإعادة البلورة بمزيج من DMF: ماء مقطر (4:1).



4-3-3-3- تحضير أسس مانخ (XVI-XXI):

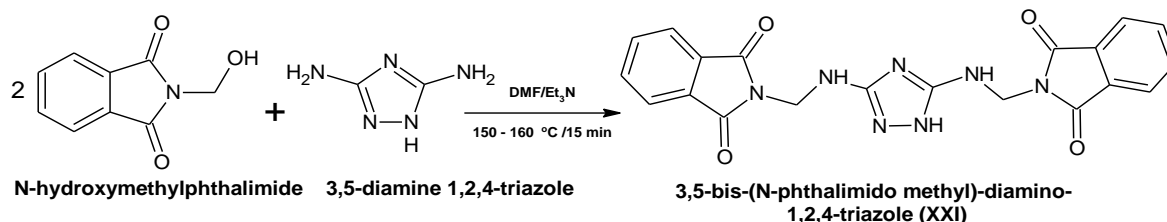
4-3-3-3-1- طريقة الصهر في محم زيتي (الطريقة A):

في حالة أحادييات الأمين، يوضع في خمسة أنابيب اختبار زجاجية من البايركس 0.5 غ (2.8 ميلي مول) من N-هيدروكسي متيل فتاليميد و 2.8 ميلي مول من الأمين العطري (0.26 غ أنيلين (a)، و 0.4 غ بارا نترو أنيلين (b)، و 0.35 غ 2-أمينو ثيوفينول (c)، و 0.3 غ بنزيل أمين (d)، و 0.39 غ إيزونيازيد (e)) على الترتيب، يضاف الى كل منها قطرة من ثلاثي إيثيل أمين Et₃N وقطرة من ثنائي متيل فورم أميد DMF، تغمر النهاية السفلية للأنابيب في محم زيتي مسخن مسبقاً الى الدرجة 110-120⁰س، مدة 8 دقائق، تخرج عندها من المحم وتترك حتى تبرد، تجمع الكتل الصلبة وتعاد بلورتها من الأسيتون.



	a	b	c	d	e
Ar					

وفي حالة ثنائيات الأمين، يوضع في أنبوب اختبار من البايركس 0.5 غ (2.8 ميلي مول) من N-هيدروكسي متيل فتاليميد و1.4 غ (1.4 ميلي مول) من الأمين الثنائي 3،5-ثنائي أمينو 4،2،1-تريازول (f) ويضاف إليه قطرة من ثلاثي إيثيل أمين Et₃N وقطرة من ثنائي متيل فورم أميد DMF، ثم تغمر النهاية السفلية للأنبوب في محم زيتي مسخن مسبقاً الى الدرجة 150-160 °س⁰، مدة 15 دقيقة، تخرج بعد ذلك من المحم وتترك حتى تبرد، تجمع الكتل الصلبة المتشكلة وتعاد بلورتها من الإيثانول.

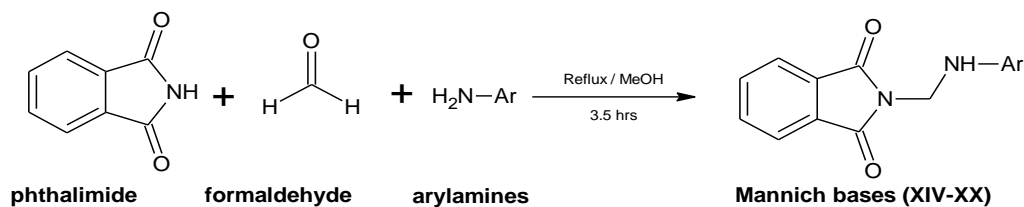


ملاحظة: تسحق الأمينات الصلبة جيداً مع N-هيدروكسي متيل فتاليميد في هاون صغير قبل وضعها في أنبوب الاختبار.

4-3-3-2- طريقة التقطير المرتد (الطريقة B):

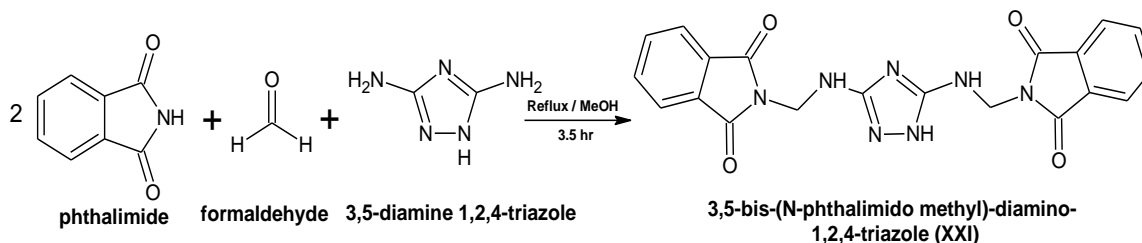
في حالة أحاديات الأمين، يوضع في خمسة دوارق مصنفة سعة 50 مل مجهز بمحرك مغناطيسي ومكثف، 0.5 غ (2.8 ميلي مول) من N-هيدروكسي متيل فتاليميد ثم يضاف الى كل منها على الترتيب 2.8 ميلي مول من الأمين العطري (0.26 غ أنيلين (a)، 0.4 غ بارا نترو أنيلين (b)، 0.35 غ 2-أمينو ثيوفينول (c)، 0.3 غ بنزيل أمين (d)، 0.39 غ إيزونيازيد (e))، ثم

يضاف الى كل دورق 8 مل من الميثانول، تقطر المزائج تقطيراً مرتداً مدة ثلاث ساعات ونصف، تترك حتى تبرد ثم ترشح وتعاد بلورتها من الأسيتون.



	a	b	c	d	e
Ar					

حالة ثنائيات الأمين، يوضع في دورق زجاجي مصنفر سعة 50 مل مجهز بمحرك مغناطيسي، 0.5 غ (2.8 ميلي مول) من *N*-هيدروكسي متيل فتاليميد و 1.4 غ (1.4 ميلي مول) من الأمين العطري 3,5-ثنائي أمينو 1,2,4-تريازول ويحل المزيج في 8 مل من DMF، ثم يقطر المزيج تقطيراً مرتداً مدة ثلاث ساعات ونصف، يترك حتى يبرد ثم يرشح وتعاد بلورته من الإيثانول.



4-4-4- دراسة الفعالية الحيوية:

4-4-4-1- دراسة الفعالية الحيوية تجاه الجراثيم موجبة الغرام وسالبة الغرام والفطريات: [108]

4-4-4-1-1- تحضير المستنبت الزراعي المستخدم:

استخدم غراء مولر هينتون Mueller-Hinton Agar لاستنبتات السلالات الجرثومية والفطرية، حيث حضر بجل 38 غ من مسحوق الغراء في لتر من الماء المقطر في دورق زجاجي بالتحريك مع التسخين، وبعدها يعقم بالطريقة الرطبة باستخدام الصاد الموصل (Autoclave) بدرجة حرارة 121⁰س وضغط 15 بار ولمدة 15 دقيقة، ثم يوزع الوسط في أطباق بتري معقمة وبمعدل 15 مل لكل طبق، ثم تترك حتى تتصلب ثم توضع في البراد.

4-4-4-1-2- تحضير محاليل المركبات المصطنعة والصادات الحيوية:

تحضر سلسلة تراكيز من المركبات المدروسة وفق التراكيز (100 ppm، 250 ppm، 500 ppm، 1000 ppm) على النحو التالي:

- تركيز 1000 ppm: ويحضر بجل 10 مكغ في 10 مل من المذيب النقي ثنائي متيل سلفوكسيد DMSO.

- تركيز 500 ppm: ويحضر بالاعتماد على قانون التمديد على الشكل التالي:

$$C.V = C'.V'$$

$$1000 \times V = 500 \times 10$$

$$V = 5 \text{ mL}$$

أي يؤخذ 5 مل من المحلول السابق وتمدد بالمذيب النقي DMSO حتى الحجم 10 مل في بالون معاير.

- تركيز 250 ppm: ويحضر باستخدام الأسلوب السابق نفسه، يؤخذ 5 مل من محلول التركيز 500 ppm ويمدد الى 10 مل بالمذيب النقي ثنائي متيل سلفوكسيد DMSO.

- تركيز 100 ppm: ويحضر باستخدام الأسلوب السابق نفسه، يؤخذ 1 مل من محلول التركيز 1000 ppm ويمدد الى 10 مل بالمذيب النقي ثنائي متيل سلفوكسيد DMSO.

4-4-1-3- تحضير معلق السلالات الجرثومية (أو الفطرية):

استخدمت سلالات جرثومية وفطرية ممرضة معزولة ومشخصة باستخدام الاختبارات الكيميائية الحيوية والمجهرية. تم الحصول عليها من مخابر الرقابة والبحوث الدوائية في وزارة الصحة. تضمنت هذه السلالات الأنواع الثلاثة التالية:

- المكورات العنقودية البشرية *Staphylococcus Epidermises*.

- العصيات القولونية *Escherichia Coli*.

- فطريات المبيضات البيض *Candida Albicans Fungi*.

يحضر معلق للسلالات الجرثومية والفطرية المرضية قيد الدراسة بأخذ عدة مستعمرات جرثومية من المزارع المشخصة وتمدد بالمصل الفيزيولوجي بحيث تضبط امتصاصية المعلق A على القيمة (3) عند طول موجة 480 نانومتر.

4-4-1-4- زرع أطباق بتري:

تغمس ماسحة معقمة في المعلق الجرثومي (أو الفطري) وتقرش على سطح المستنبت الزرعي المحضر، تترك علب بتري مدة 30 دقيقة لامتناس المعلق ثم توزع الأكواب المعقمة (سعة كل منها 250 ميكرون) تضاف محاليل المركبات المصطنعة ضمن الأكواب ثم تحضن في الحاضنة بدرجة حرارة 37⁰س مدة 24 ساعة (7 أيام بالنسبة للفطريات). ثم تقاس بعد ذلك منطقة التثبيط بالملم باستخدام جهاز قراءة منطقة تثبيط النمو.

استخدم للمقارنة شاهد سالب من المذيب النقي المستخدم ثنائي مثيل سلفوكسيد DMSO، وآخر موجب من صاد حيوي معياري فعال تجاه السلالات المستخدمة.

4-4-2- دراسة الفعالية الحيوية تجاه عصيات السل: [109]

4-4-2-1- الوسط الزرعي المستخدم لوفن شتاين جنسن Lowenstein Jensen:

ويتألف من المكونات التالية:

A. بيض طازج.

B. محلول ملحي.

C. محلول من خضرة الملائيت 2%.

ويتم تحضير هذه المكونات على الشكل التالي:

A. تحضير البيض: يجب أن يكون البيض طازجاً لا تزيد مدة الحصول عليه عن 7 أيام، ويغسل البيض بالماء والصابون، ويترك ليجف ثم يوضع البيض في وعاء يحوي إيتانول 70%، ويترك مدة 15 دقيقة ثم يرفع البيض من الإيتانول، ويكسر بصورة معقمة، ويمزج في دورق يحتوي على كرات زجاجية معقمة، ثم يرشح عبر قمع مغطى بشاش معقم ويحرك جيداً أثناء السكب بقضيب زجاجي معقم.

B. تحضير المحلول الملحي: يؤخذ في دورق زجاجي معقم المكونات التالية:

- 3 غ فسفات أحادية البوتاسيوم.
- 0.3 غ كبريتات المغنيزيوم.
- 0.75 غ سيترات المغنيزيوم.
- 4.5 غ الحمض الأميني الأسبارجين.
- 15 مل غليسرين.

تمزج المقادير السابقة معاً بشكل جيد، ثم يضاف 750 مل من الماء المقطر المعقم، يسخن المزيج مع التحريك المستمر حتى تمام الانحلال، ثم يعقم بالصاد الموصد ويترك حتى يبرد.

C. تحضير خضرة الملائيت (2%): يؤخذ في دورق زجاجي معقم 2 غ من خضرة الملائيت وتحل في 100 مل من الماء المقطر المعقم، يمزج جيداً حتى تمام الانحلال، يوضع في محم مائي في حالة الغليان مدة 1-2 ساعة، ثم يترك حتى يبرد، ومن المفضل عدم تخزين المحلول بسبب إمكانية ترسبه وإحداث تغيرات فيه (لا يعقم بالصاد الموصد).

D. تحضير الوسط الزرعي المستخدم: يؤخذ من المكونات السابقة الكميات التالية:

- 250 مل من البيض.
- 150 مل من المحلول الملحي.
- 5 مل من محلول خضرة الملائيت 2%.

تمزج المكونات السابقة بشكل جيد، ويترك المزيج مدة 15-30 دقيقة حتى تمام التجانس.

4-4-2-2- تحضير المعلق الجرثومي: يشترط أثناء العمل استخدام أدوات ومواد معقمة.

- يؤخذ كمية من المستعمرات المزروعة بواسطة عروة معدنية، وتوضع في دورق زجاجي يحوي على كرات زجاجية (حوالي 15 كرة بقياسات مختلفة)، ثم تمزج المستعمرات داخل

- الدورق حتى تصبح كالكريم على جدرانها، ثم يضاف بعد ذلك 4-5 قطرات من الماء المقطر، وتمزج جيداً ثم نعاود إضافة 2-3 مل من الماء المقطر وتمزج جيداً.
- يؤخذ من المعلق السابق 2 مل بواسطة ممص باستور وتوضع أنبوب زجاجي، ويقارن تركيز المعلق السابق مع أنبوب زجاجي حاوي على عياري BCG يعادل 1ملغ/مل أو أنبوب زجاجي حاوي على ما يعادل 0.5 وحدة ماكفارلنك¹ فيكون لدينا الأنبوب الأول تركيزه 1 ملغ/مل وهذا العكر يحفظ بالظلام ويهدف إلى ضبط حجم المزرعة.
- تجرى سلسلة تمديدات من المعلق العياري السابق:

$$10/1، 100/1، 1000/1، 10000/1، 100000/1$$

يحضر أول تركيز 10/1 بأخذ 0.5 مل من المعلق العياري مع 4.5 مل من الماء المقطر، تحضر باقي التمديدات بنفس الأسلوب.

4-4-2-3- تحضير محاليل المركبات المصطنعة والصادات الحيوية:

- A. **محلول الشاهد السلبي:** عبارة عن المذيب النقي ثنائي متيل سلفوكسيد DMSO.
- B. **محلول الشاهد الإيجابي:** يؤخذ 20 مغ من الايزونيازيد (INH) وتحل في 10 مل من المذيب النقي ثنائي متيل سلفوكسيد DMSO ويحضر منه التراكيز (20، 200، 2000 مكغ/مل).
- C. **محاليل المركبات المدروسة:** تحضر محاليل المركبات المدروسة بثلاث تراكيز وهي:
- تركيز 2000 مكغ/مل: ويحضر بحل 20 مغ من المركب المدروس في 10 مل من المذيب النقي ثنائي متيل سلفوكسيد DMSO.
- تركيز 200 مكغ/مل: ويحضر بالاعتماد على قانون التمديد على الشكل التالي:

$$C.V = C'.V'$$

$$2000 \times V = 200 \times 10$$

$$V = 1 \text{ mL}$$

أي يؤخذ 1 مل من المحلول السابق ذي التركيز 2000 مكغ/مل ويمدد الى 10 مل بالمذيب النقي ثنائي متيل سلفوكسيد DMSO.

¹ وحدة ماكفارلنك: تعادل تركيز عياري من كبريتات الباريوم يحضر بإضافة 0.5 مل من محلول كلور الباريوم بتركيز 1.17% إلى 19.5 مل من حمض الكبريت 1% = 0.36 نظامي.

- تركيز 20 مكغ/مل: ويحضر باستخدام الأسلوب السابق نفسه، يؤخذ 1 مل من محلول التركيز 200 مكغ/مل ويمدد الى 10 مل بالمذيب النقي ثنائي متيل سلفوكسيد DMSO.

4-4-2-4- تحضير وزرع الأنابيب: تحضر مجموعتان من الأنابيب الحاوية على الصادات الحيوية بتركيز محددة كما يلي:

- تضاف المكونات المحضرة السابقة الى الأنابيب كما هو موضح في الجدول التالي رقم (3-3) مع الانتباه إلى عدم وجود فقاعات فيه:

الجدول رقم (3-4) مكونات أنابيب الزرع الجرثومي لعصيات السل

الأنبوب	الوسط الزرعي (مل)	محلول الصاد الحيوي (ميكرون)
أنبوب الشاهد السلبي	15	15 (DMSO)
أنبوب الشاهد الايجابي	15	15 (INH)
أنابيب الاختبار بتركيز 2000 مكغ/مل	15	15 (مركب مدروس)
أنابيب الاختبار بتركيز 200 مكغ/مل	15	15 (مركب مدروس)
أنابيب الاختبار بتركيز 20 مكغ/مل	15	15 (مركب مدروس)

- ثم توضع الأنابيب بشكل مائل في المختر (حرارة 85 درجة مئوية مدة 50 دقيقة) حتى تمام عملية تخثر الوسط.

- ثم يضاف الى كل أنبوب 0.1 مل من المعلق الجرثومي ذي التمديد 10/1 للمجموعة A، و0.1 مل من المعلق الجرثومي ذي التمديد 1000/1 للمجموعة B وتقرش على سطح الوسط الزرعي.

- توضع الأنابيب في المحم بشكل مائل وتفتح السدادة قليلاً لمدة يومين حتى يجف السائل ثم تغلق وتقرأ النتيجة بين 28 حتى 42 يوماً.

الفصل الخامس

النتائج والمناقشة

5-1-1- تشخيص المشتقات المحضرة Diagnosing the Prepared Derivatives:

جرى في هذا العمل تحضير مشتقات الفتاليميد وفق ثلاثة مخططات رئيسية:

5-1-1- المخطط الأول:

تم تحضير ستة من مشتقات بيس الفتاليميد وذلك على ثلاث مراحل:

ففي المرحلة الأولى؛ تم تحضير بلاماء الفتاليك من خلال تفاعل حمض الفتاليك مع بلاماء الخل. تم تشخيص المركب من خلال تحديد درجة انصهاره 132°C (من المراجع 131.6°C [110]). وفي المرحلة الثانية؛ اصطنع ستة من مشتقات بيس الفتاليميد (I-VII) وذلك من خلال تفاعل تكاثف بلاماء الفتاليك مع ستة من الأمينات الأولية ثنائية الأمين (a-f) بحضور حمض الخل الثلجي.

وفي المرحلة الثالثة؛ أجري تفاعل هوفمان بين المشتق (VI) و 1،2-ثنائي برومو إيتان لنحصل على المشتق (VII) تتراكيس الفتاليميد.

تم تشخيص هذه المشتقات من خلال التقانات الطيفية المتاحة من طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR وطيف الكتلة MS وطيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ وتحديد ثوابتها الفيزيائية.

أبدت طيوف الأشعة تحت الحمراء FT-IR غياب عصابات الامتصاص الثنائية في المجال $3200-3500\text{ سم}^{-1}$ الخاصة بالأمينات الأولية (a-f).

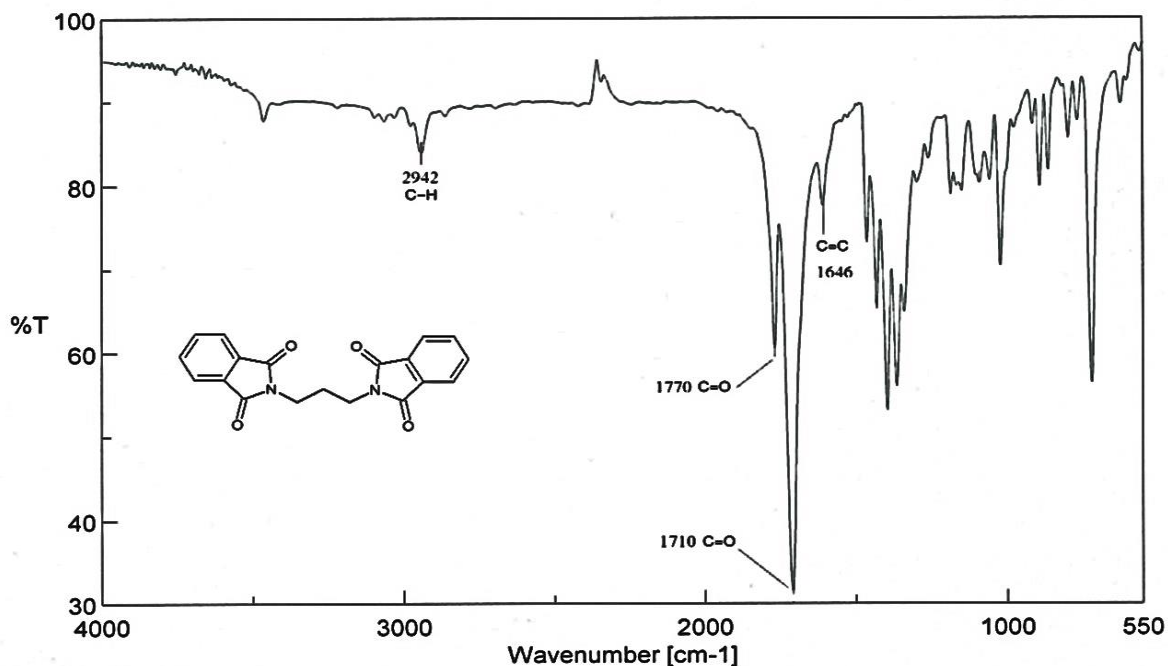
كما أعطت طيوف الكتلة MS قمماً متوافقة مع الكتل الجزيئية للمركبات المحضرة في مناطق $[\text{M}+\text{H}]^+$ وأيضاً قمماً تزيد عن القمم السابقة ب (41) وهي تعود إلى الجزيء المدروس مرتبطاً معه جزيء من المذيب المستخدم (الأسيتونتريل CH_3CN) كطور متحرك في الكروماتوغرافيا السائلة السابقة لعملية التحليل.

أما طيوف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ فأظهرت غياب الإشارات الخاصة بالانزياحات الكيميائية للزمر الأمينية.

5-1-1-1- المركب (I): 3,1-بيس (N-فتاليميدو) البروبان:

حضر هذا المركب من خلال تفاعل تكاثف بلاماء الفتاليك مع 3,1-ثنائي أمينو البروبان (a)، تم تنقية المركب بإعادة بلورته من الإيتانول، وتم التأكد من نقاوته بتقانة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة ثم تم تحديد Rf باستخدام مزيج من خلات الإيتيل: إيتانول (1:9) كطور متحرك فكانت (Rf=0.44)، وقيست درجة انصهاره فكانت (199-200 °س)، ينحل المركب بكل من الأسيتون والأسيتونتريل و DMF.

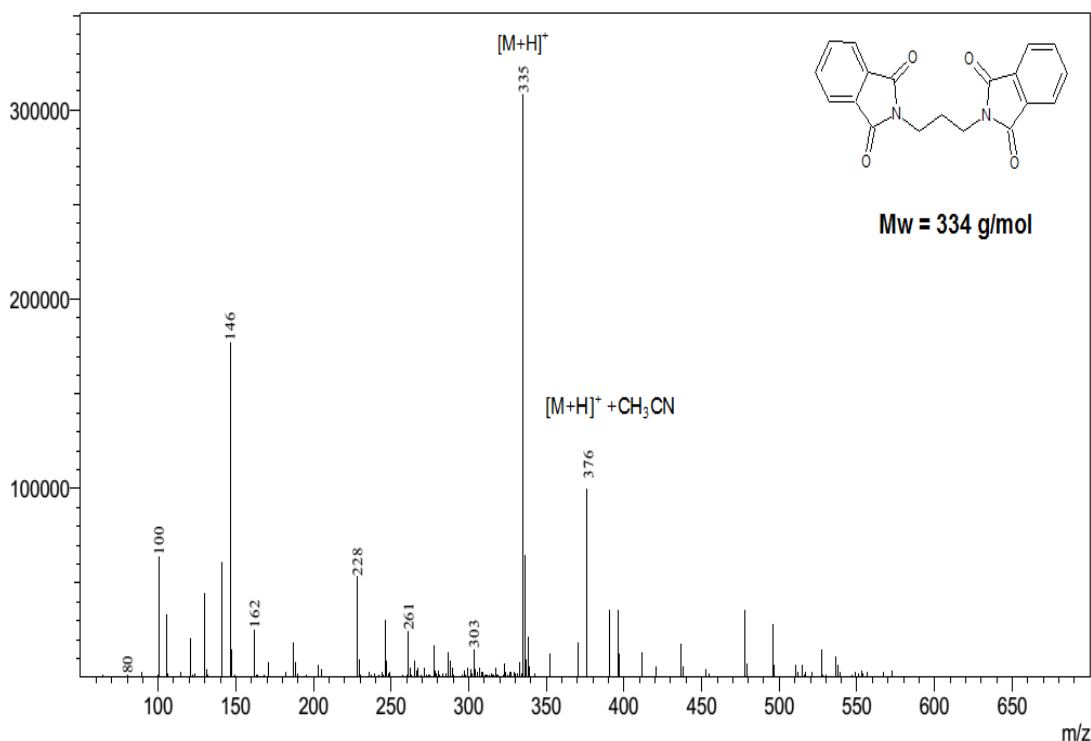
بيدي طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (I) - الشكل (1-5) - عصابات امتصاص في المنطقة القريبة من العدد الموجي 2942 سم⁻¹ وهي تعود لامتطاط الروابط C-H، كما يظهر الطيف عصابتي امتصاص عند الأعداد الموجية (1770 سم⁻¹، 1710 سم⁻¹) وهي تعود الى امتطاط الروابط C=O في زمر الكربونيل لجزء الفتاليميد، بينما تعود عصابة الامتصاص عند العدد الموجي 1646 سم⁻¹ لامتطاط الروابط C=C في الحلقات العطرية لجزئيات الفتاليميد.



الشكل رقم (1-5) طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (I)

كما يؤكد طيف الكتلة MS للمركب (I) - الشكل رقم (2-5) - وجود قمة توافق الكتلة الجزيئية للمركب ذي الصيغة (C₁₉H₁₄N₂O₄ + H) عند القيمة (335=m/z) وهي توافق [M+H]⁺، كما

توجد قمة أخرى توافق الصيغة (C₁₉H₁₄N₂O₄+H+CH₃CN) عند القمة (376=m/z) وهي توافق
 .[M+H]⁺+CH₃CN



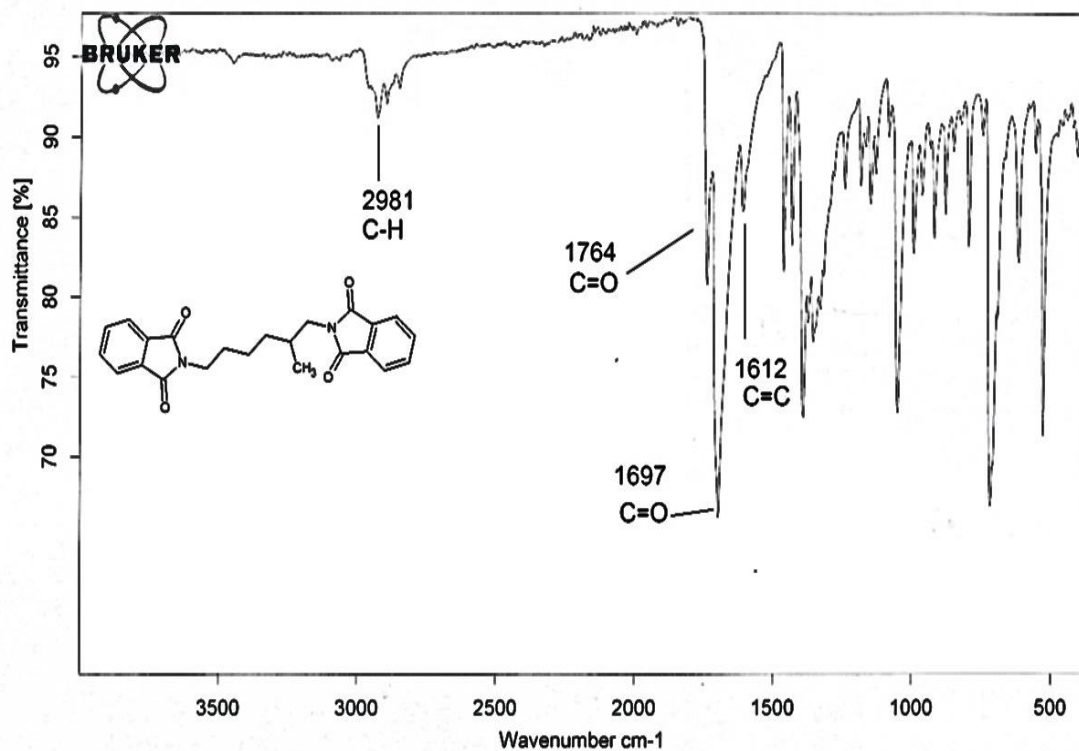
الشكل رقم (2-5) طيف الكتلة MS للمركب (I)

5-1-1-2- المركب (II): 2-مтил، 1،6-بيس (N-فتاليميدو) الهكسان:

حضر هذا المركب من تكاثف بلاماء الفتاليك مع 2-مтил، 1،6-ثنائي أمينو الهكسان (b)، تم تنقية المركب بإعادة بلورته من مزيج الإيتانول/ثنائي كلور الميثان، وتم التأكد من نقاوته بتقانة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة ثم حددت قيمة Rf باستخدام مزيج من خلات الإيتيل: إيتانول (1:9) كطور متحرك فكانت (0.45=Rf)، وقيست درجة انصهاره فكانت (138-141⁰س)، ينحل المركب بكل من الأسيتون والأسيتونتريل.

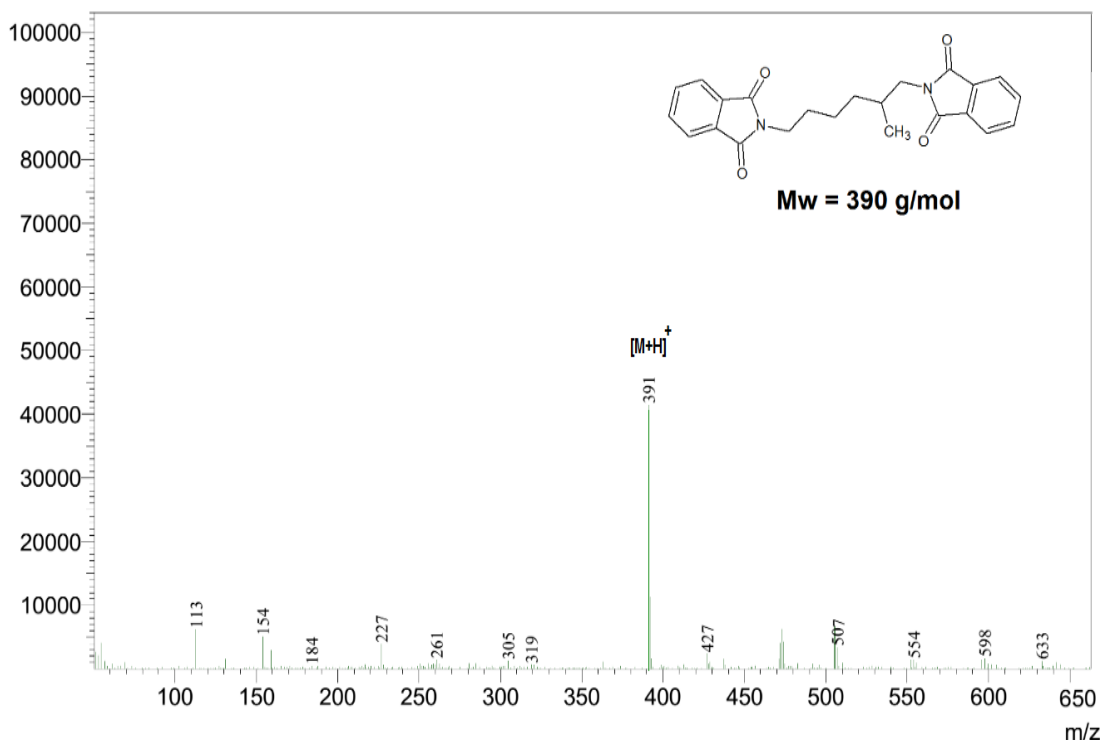
ييدي طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (II) -الشكل (3-5)- عصابات امتصاص في المنطقة القريبة من العدد الموجي 2981 سم⁻¹ وهي تعود لامتطاط الروابط C-H، كما يظهر الطيف عصابات امتصاص عند الأعداد الموجية (1697سم⁻¹، 1764سم⁻¹) وهي تعود الى

امتطاط الروابط C=O في زمر الكربونيل لجزء الفثاليميد، بينما تعود عصابة الامتصاص عند العدد الموجي 1612 سم⁻¹ لامتطاط الروابط C=C في الحلقات العطرية لجزئيات الفثاليميد.



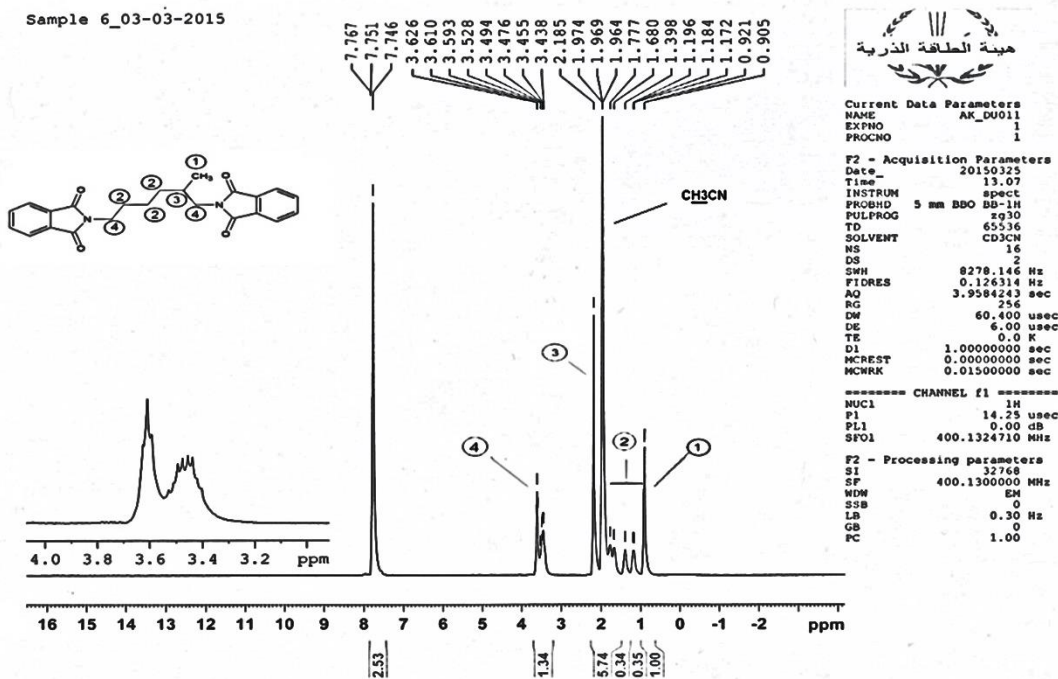
الشكل رقم (3-5) طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (II)

كما يؤكد طيف الكتلة MS للمركب (II) -الشكل رقم (4-5)- وجود قمة توافق الكتلة الجزيئية للمركب ذي الصيغة (C₂₃H₂₂N₂O₄+H) عند القيمة (391=m/z) وهي توافق [M+H]⁺.



الشكل رقم (4-5) طيف الكتلة MS للمركب (II)

يظهر طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ -الشكل رقم (5-5)- إشارة أحادية واضحة عند القيمة (0.90 ppm) من الانزياحات الكيميائية وتعود هذه الإشارة إلى المجموعة البروتونية CH_3 المتفرعة من السلسلة الألكيلية، وعدة إشارات متعددة عند المجال (1.17-1.77 ppm) من الانزياحات الكيميائية وهي تعود إلى المجموعات البروتونية CH_2 وسط السلسلة الألكيلية من المركب، وإشارة متعددة عند القيمة (1.97-2.18 ppm) من الانزياحات الكيميائية وتعود إلى البروتون المرتبط بذرة الكربون عند التفرع CH ، وإشارات متعددة في المجال (3.43-3.62 ppm) تعود إلى المجموعات البروتونية CH_2 المجاورة مباشرة لجزء الفثاليميد، أما الإشارة المتعددة عند (7.74-7.76 ppm) فتعود إلى بروتونات الحلقة العطرية من جزء الفثاليميد، حيث استخدم الأسيونتريل المُدَيَّر كـمذيب.



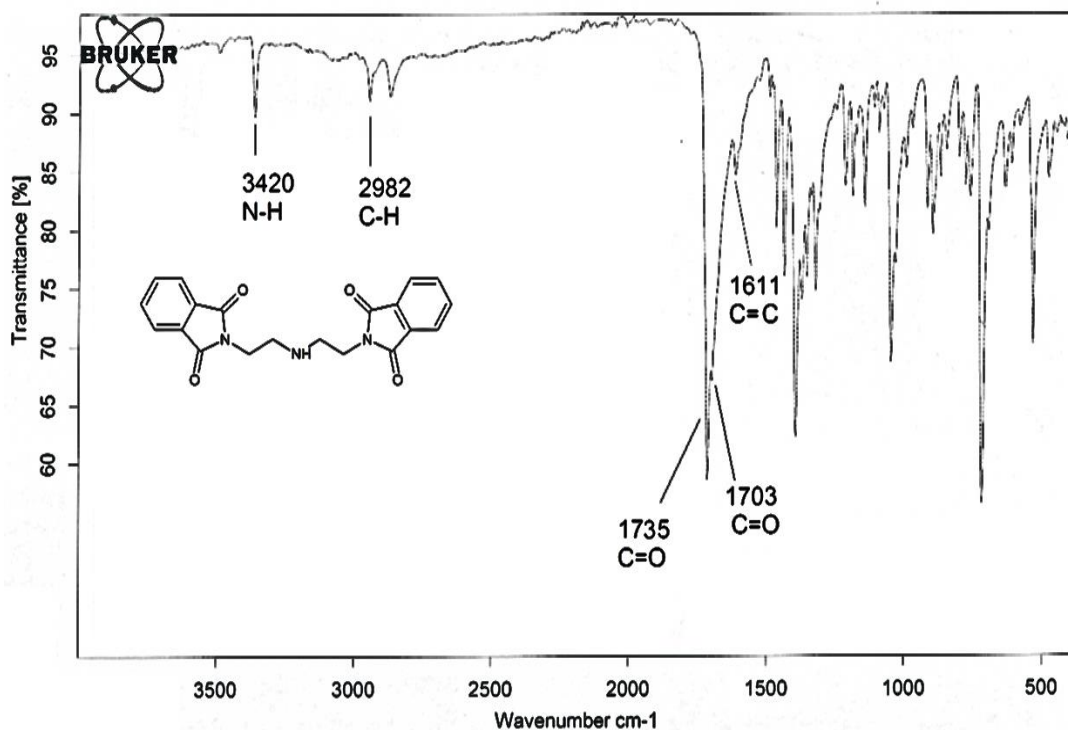
الشكل رقم (5-5) طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ للمركب (II)

5-1-1-3- المركب (III): N,N-بيس [2-(N-فتاليميدو) إيتيلين] أمين:

حضر هذا المركب من تكاثف بلاماء الفتاليك مع ثنائي إيتيلين ثلاثي أمين (C)، تم تنقية المركب بإعادة بلورته من مزيج الإيتانول/ثنائي كلور الميثان، وتم التأكد من نقاوته بتقانة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة ثم حددت قيمة Rf باستخدام مزيج خلات الأيتيل: إيتانول (1:9) كطور متحرك فكانت (Rf=0.55)، وقيست درجة انصهاره فكانت (179-182 °س)، المركب تام الانحلال بثنائي كلور الميثان والأسيتون والأسيتونتريل.

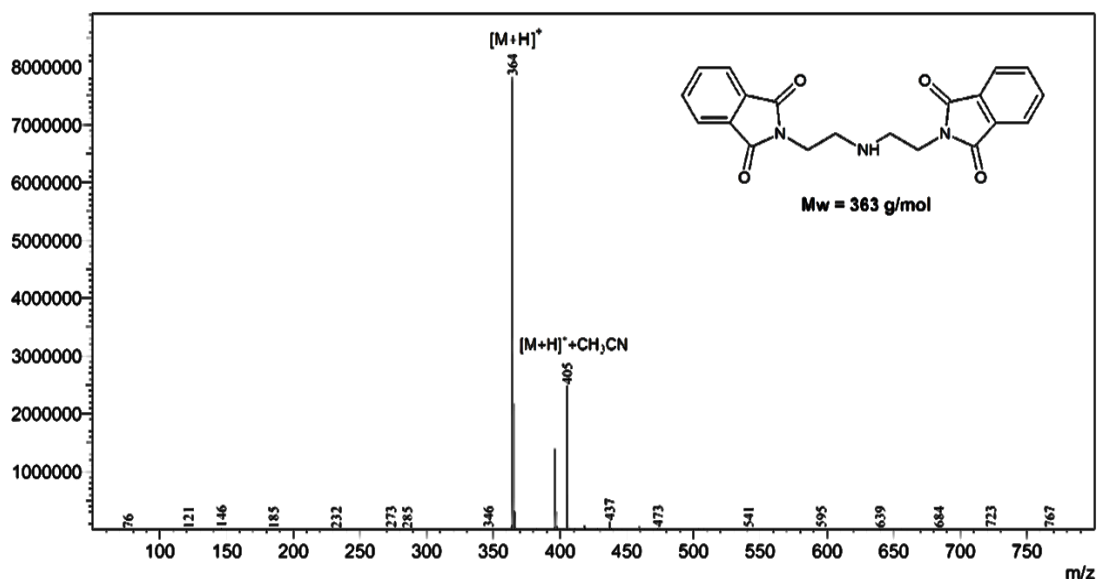
بيدي طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (III) - الشكل (5-6) - عصابة امتصاص أحادية عند العدد الموجي (3420 سم⁻¹) تعود إلى امتطاط الرابطة N-H في زمرة الأمين الثانوي وعصابات امتصاص في المنطقة القريبة من العدد الموجي 2982 سم⁻¹ وهي تعود لامتطاط الروابط C-H، كما يظهر الطيف عصابتي امتصاص عند الأعداد الموجية (1703 سم⁻¹، 1735 سم⁻¹) وهي تعود إلى امتطاط الروابط C=O في زمر الكربونيل لجزء الفتاليميد، بينما تعود

عصابة الامتصاص عند العدد الموجي 1611 سم⁻¹ لامتطاط الروابط C=C في الحلقات العطرية لجزيئات الفثاليميد.



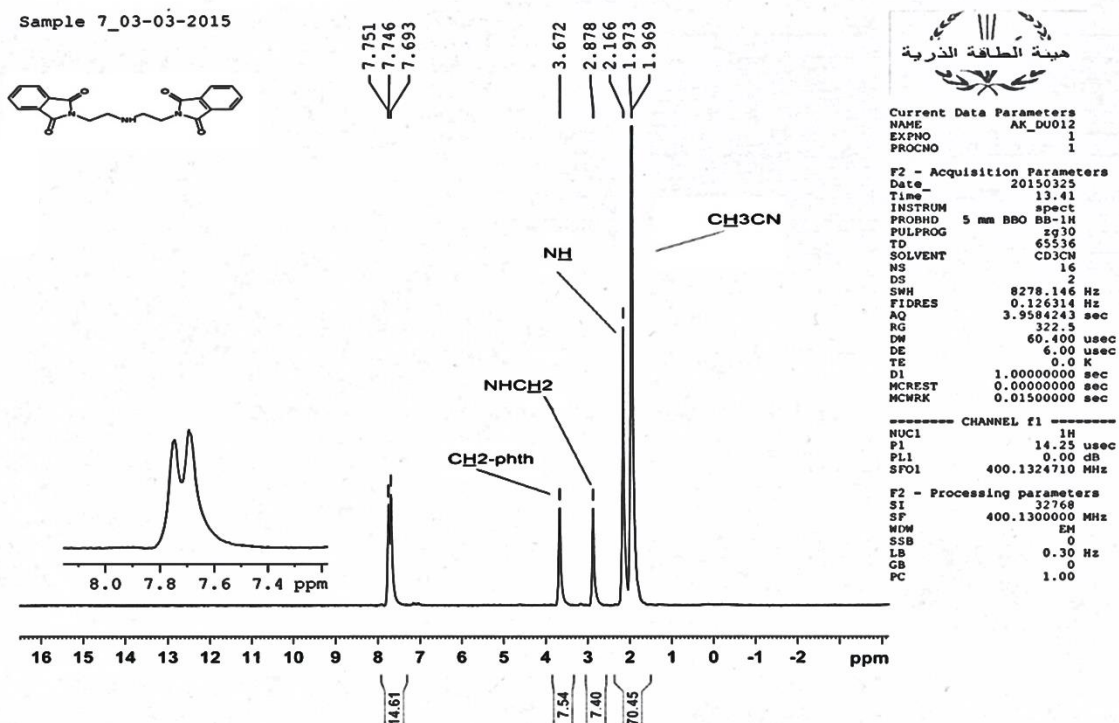
الشكل رقم (5-6) طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (III)

كما يؤكد طيف الكتلة MS للمركب (III) -الشكل رقم (5-7)- وجود قمة توافق الكتلة الجزيئية للمركب ذي الصيغة (C₂₀H₁₇N₃O₄+H) عند القيمة (364=m/z) وهي توافق [M+H]⁺، كما توجد قمة أخرى توافق الصيغة (C₂₀H₁₇N₃O₄ +H+CH₃CN) عند القمة (405=m/z) وهي توافق [M+H]⁺+CH₃CN.



الشكل رقم (5-7) طيف الكتلة MS للمركب (III)

يظهر طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ -الشكل رقم (5-8)- إشارة متعددة عند القيمة (ppm 2.16-1.79) من الانزياحات الكيميائية وتعود هذه الإشارة إلى المجموعة البروتونية في الأمين الثانوي (NH) وإشارة متعددة عند القيمة (ppm 2.87) من الانزياحات الكيميائية وهي تعود إلى المجموعات البروتونية (NH-CH_2) المجاورة لزمرة الأمين الثانوي، وإشارة متعددة عند القيمة (ppm 3.67) وهي تعود لبروتونات المجموعة ($\text{CH}_2\text{-phth}$) المجاورة لجزء الفثاليميد، أما الإشارة المتعددة عند (ppm 7.75-7.69) فتعود إلى بروتونات الحلقة العطرية من جزيء الفثاليميد، حيث استخدم الأسيتونتريل المُدبتر كذيب.

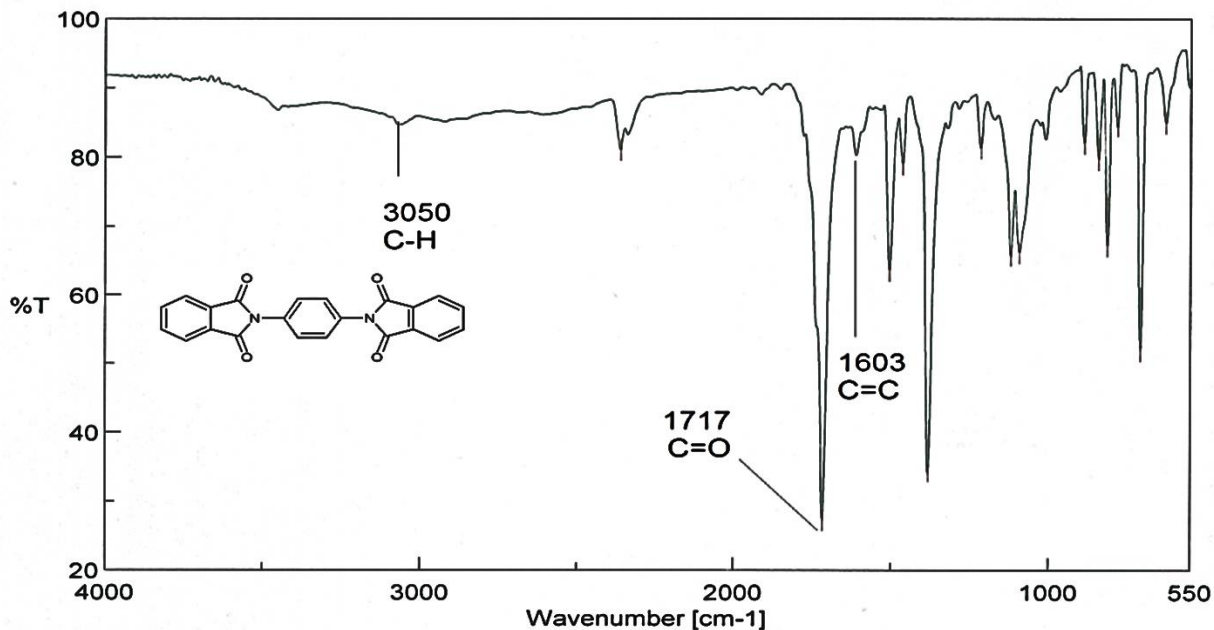


الشكل رقم (5-8) طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ للمركب (III)

5-1-1-4- المركب (IV): 4،1-بيس (N-فتاليميدو) بنزن:

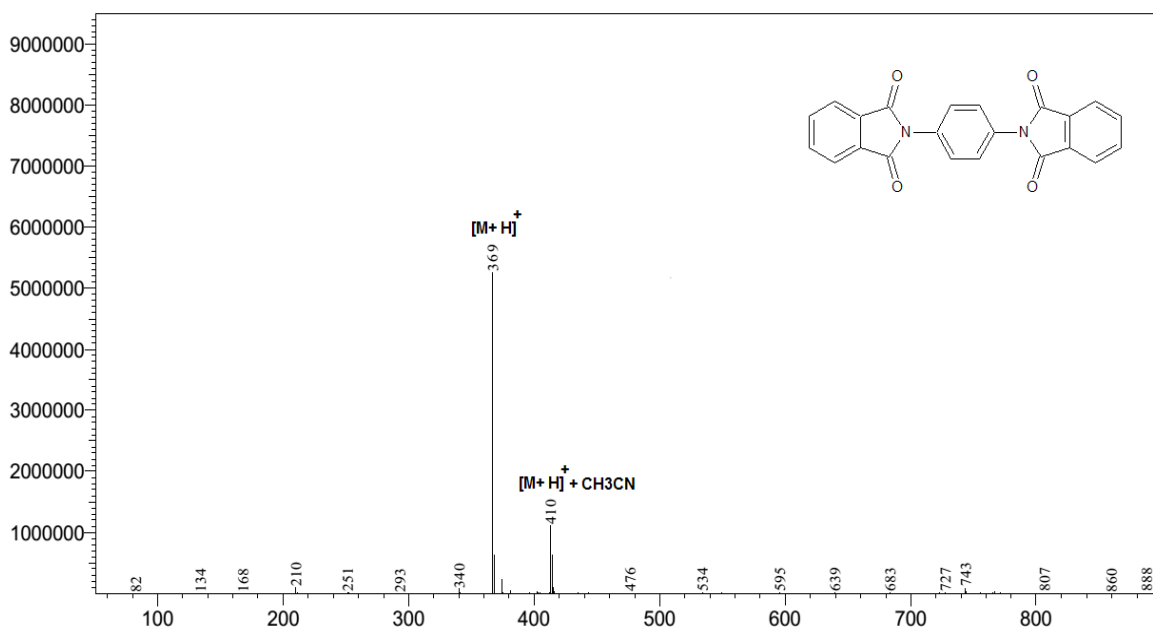
حضر هذا المركب من تكاثف بلاماء الفتاليك مع 4،1-ثنائي أمينو البنزن (d)، تم تنقية المركب بإعادة بلورته من الإيثانول، وتم التأكد من نقاوته بتقانة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة ثم حددت قيمة Rf باستخدام مزيج من ميتانول: إيتير البترول (8:2) كطور متحرك فكانت ($R_f = 0.52$)، وقيست درجة انصهاره فكانت ($< 300^\circ\text{C}$)، ينحل المركب بكل من الأسيتون و DMF.

بيدي طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (IV) - الشكل (5-9) - عصابات امتصاص في المنطقة القريبة من العدد الموجي 3050 سم $^{-1}$ وهي تعود لامتطاط الروابط C-H، كما يظهر الطيف عصابة امتصاص عند العدد الموجي (1717 سم $^{-1}$) وهي تعود الى امتطاط الروابط C=O في زمر الكربونيل لجزء الفتاليميد، بينما تعود عصابة الامتصاص عند العدد الموجي 1603 سم $^{-1}$ لامتطاط الروابط C=C في الحلقات العطرية لجزئيات الفتاليميد.



الشكل رقم (5-9) طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (IV)

كما تؤكد معطيات طيف الكتلة MS للمركب (IV) -الشكل رقم (5-10)- وجود قمة توافق الكتلة الجزيئية للمركب ذي الصيغة $(C_{22}H_{12}N_2O_4+H)$ عند القيمة $(m/z=369)$ وهي توافق $[M+H]^+$ ، كما توجد قمة أخرى توافق الصيغة $(C_{22}H_{12}N_2O_4 + H + CH_3CN)$ عند القمة $(m/z = 410)$ وهي توافق $[M+H]^+ + CH_3CN$.

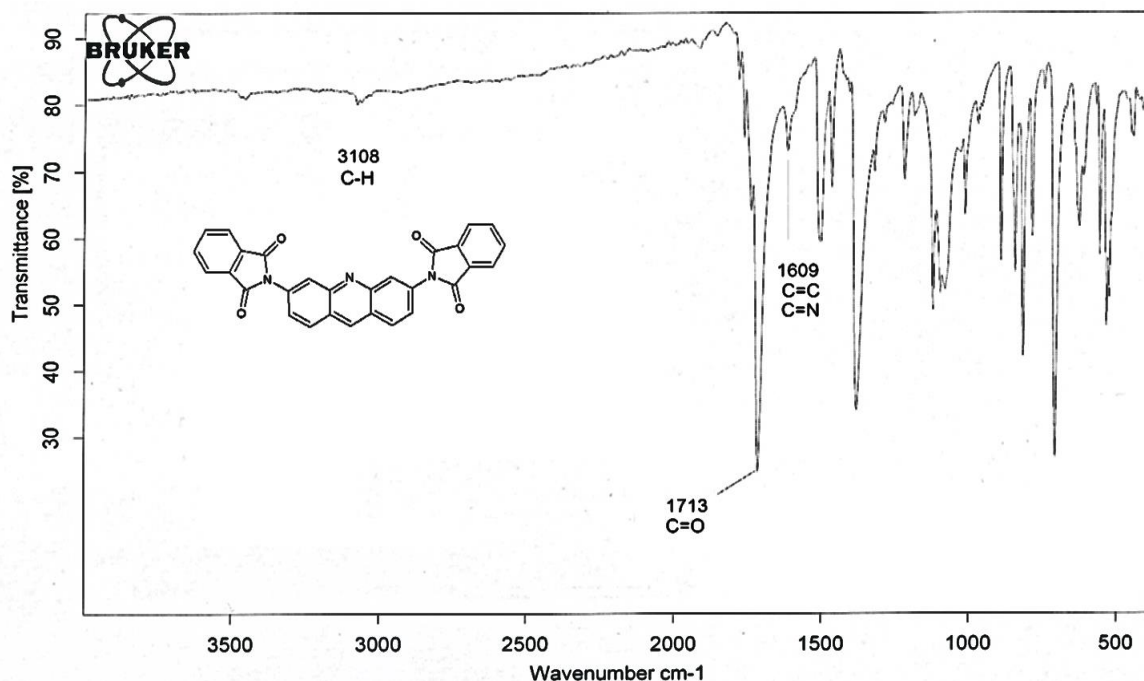


الشكل رقم (5-10) طيف الكتلة MS للمركب (IV)

5-1-1-5- المركب (V): 6.3-بيس (N-فتاليميدو) أكردين:

حضر هذا المركب من تكاثف بلاماء الفتاليك مع 6,3-ثنائي أمينو أكردين (e)، تم تنقية المركب بإعادة بلورته من الإيتانول، وتم التأكد من نقاوته بتقانة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة ثم حددت قيمة Rf باستخدام مزيج من ميثانول: إيتر البترول (7:3) كطور متحرك فكانت ($R_f = 0.25$)، وقيست درجة انصهاره فكانت ($< 300^{\circ}\text{C}$)، ينحل المركب بكل من الأسيتون و DMF.

تظهر معطيات طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (V) -الشكل (4-11)- عصابات امتصاص في المنطقة القريبة من العدد الموجي 3108 سم⁻¹ وهي تعود لامتصاص الروابط C-H، كما يظهر الطيف عصابة امتصاص عند العدد الموجي (1713 سم⁻¹) وهي تعود الى امتصاص الروابط C=O في زمر الكربونيل لجزء الفتاليميد، بينما تعود عصابة الامتصاص عند العدد الموجي 1609 سم⁻¹ لامتصاص الروابط C=C في الحلقات العطرية لجزئيات الفتاليميد والأكردين.

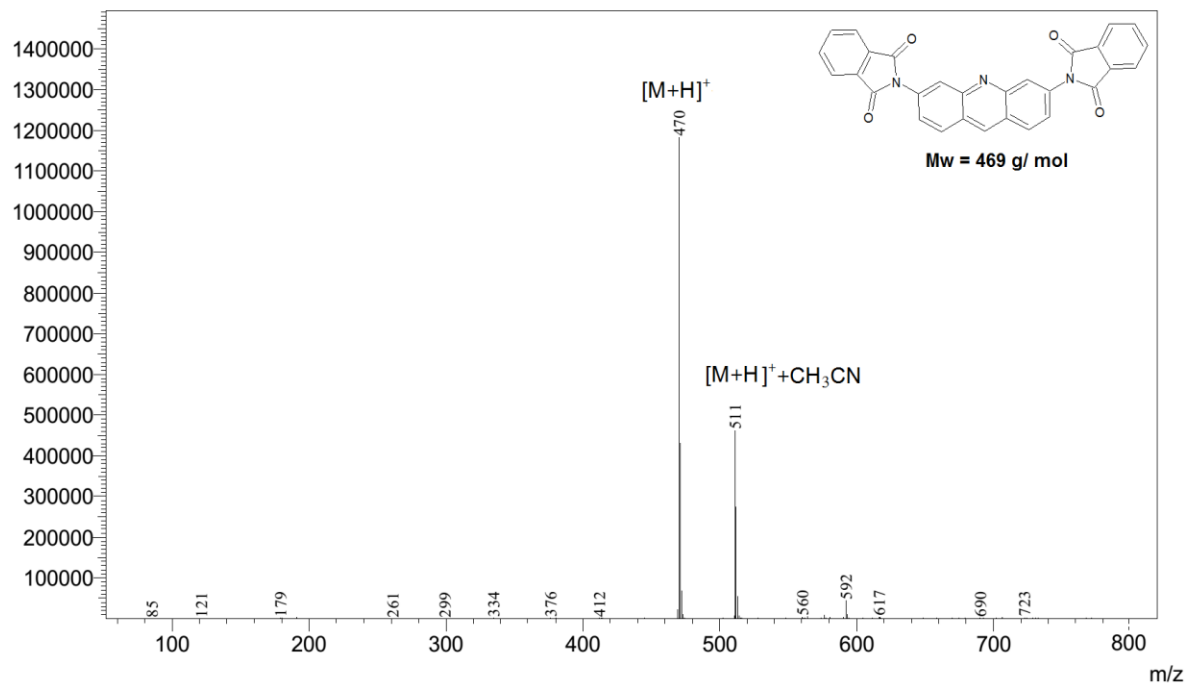


الشكل رقم (5-11) طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (V)

تؤكد المعطيات الطيفية لطيف الكتلة MS للمركب (V) -الشكل رقم (5-12)- وجود قمة توافق الكتلة الجزيئية للمركب ذي الصيغة ($\text{C}_{29}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}$) عند القيمة ($m/z = 470$) وهي توافق

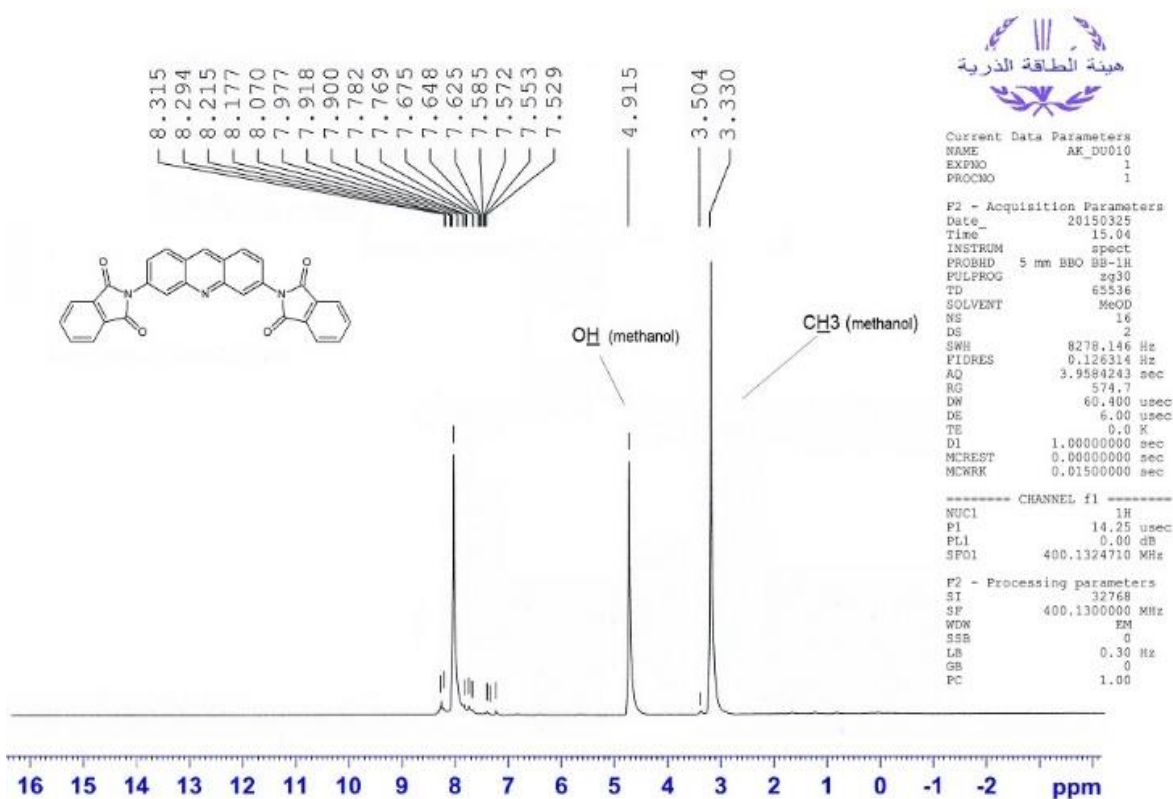
$[M+H]^+$ ، كما توجد قمة أخرى توافق الصيغة $(C_{29}H_{15}N_3O_4 + H + CH_3CN)$ عند القمة $m/z =$

511 وهي توافق $[M+H]^+ + CH_3CN$.



الشكل رقم (5-12) طيف الكتلة MS للمركب (V)

يظهر طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني ^1H-NMR - الشكل رقم (5-13) - إشارة متعددة عند القيم (ppm 8.31-7.75) من الانزياحات الكيميائية تعود إلى بروتونات الحلقات العطرية في الأكردين وأيضاً إلى بروتونات الحلقة العطرية في جزيء الفثاليميد، حيث استخدم الميثانول المُدَبَّر كـ مذيب.



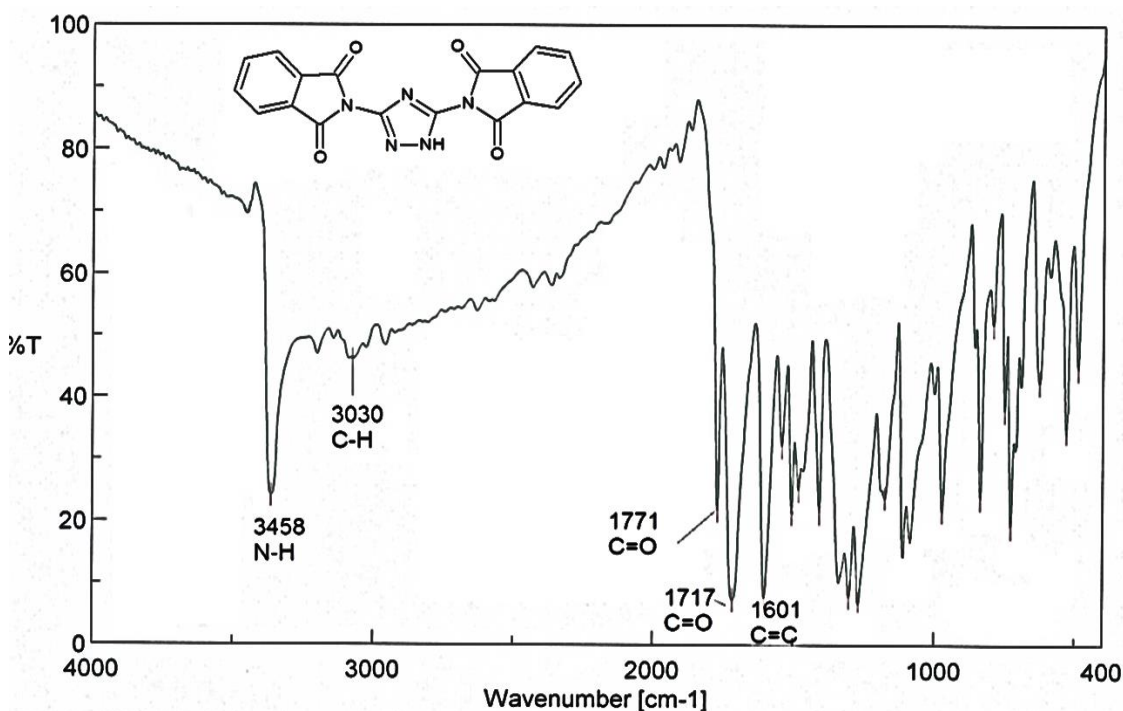
الشكل رقم (5-13) طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ للمركب (V)

5-1-1-6- المركب (VI): 3،5-بيس (N-فتاليميدو) 1-هيدرو-1،2،4-تريازول:

حضر هذا المركب من تكاثف بلاماء الفتاليك مع 3،5-ثنائي أمينو 1-هيدرو 1،2،4-تريازول (f)، تم تنقية المركب بإعادة بلورته من الميثانول، وتم التأكد من نقاوته بتقانة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة ثم حددت قيمة R_f باستخدام مزيج من ميثانول: إيثر البترول (7:3) كطور متحرك فكانت ($R_f = 0.42$)، وقيست درجة انصهاره فكانت ($< 300^\circ\text{C}$)، ينحل المركب بكل من الأسيتون و DMF.

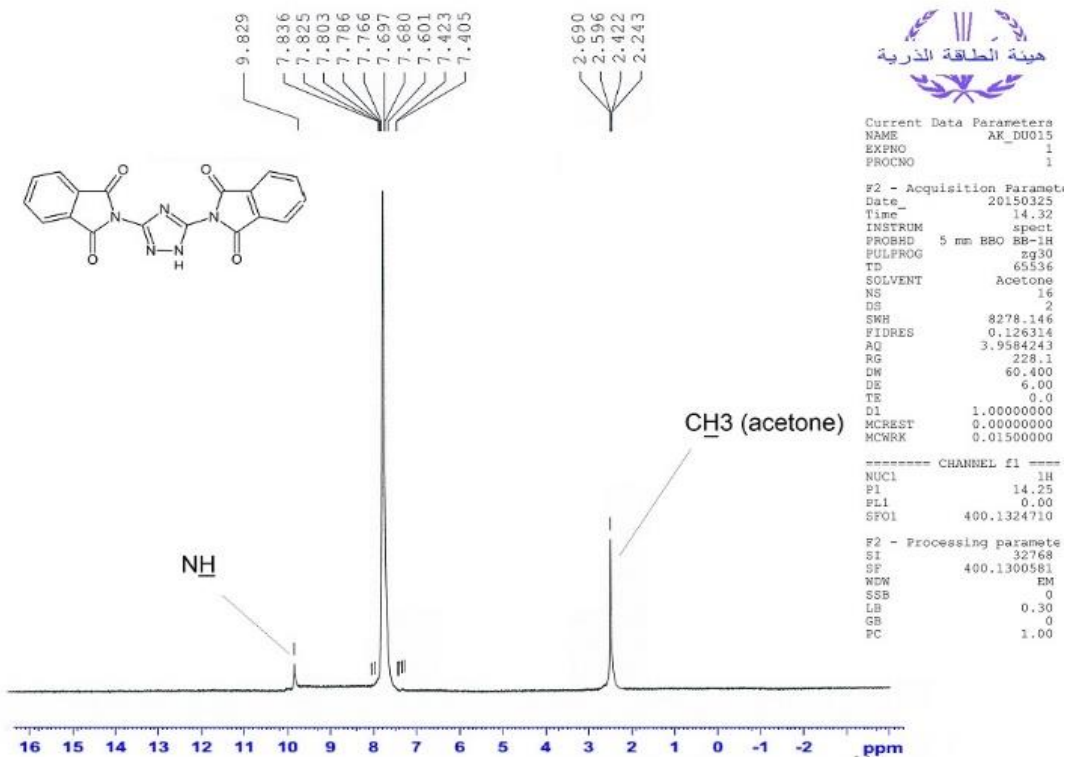
بيدي طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (VI) - الشكل (5-14) - عصابة امتصاص أحادية عند العدد الموجي (3458 سم^{-1}) تعود إلى امتطاط الرابطة N-H في حلقة التريازول وعصابات امتصاص في المنطقة القريبة من العدد الموجي (3030 سم^{-1}) وهي تعود لامتطاط الروابط C-H، كما يظهر الطيف عصابتي امتصاص عند الأعداد الموجية (1717 سم^{-1})، (1771 سم^{-1}) وهي تعود إلى امتطاط الروابط C=O في زمر الكربونيل لجزيء الفتاليميد، بينما تعود

عصابة الامتصاص عند العدد الموجي 1601 سم⁻¹ لامتطاط الروابط C=C في الحلقات العطرية
لجزيئات الفثاليميد وامتطاط الرابطة C=N في حلقة التريازول.



الشكل رقم (5-14) طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (VI)

تظهر معطيات طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني ¹H-NMR - الشكل رقم (5-15) - إشارة متعددة عند القيم (7.83-7.40 ppm) من الانزياحات الكيميائية تعود إلى بروتونات الحلقة العطرية في جزيء الفثاليميد، وإشارة ضعيفة عند القيمة (9.82 ppm) من الانزياحات الكيميائية تعود إلى بروتون المرتبط بذرة الآزوت NH في حلقة التريازول، حيث استخدم الأسيون المُدَيَّر كمنظف.



الشكل رقم (5-15) طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ للمركب (VI)

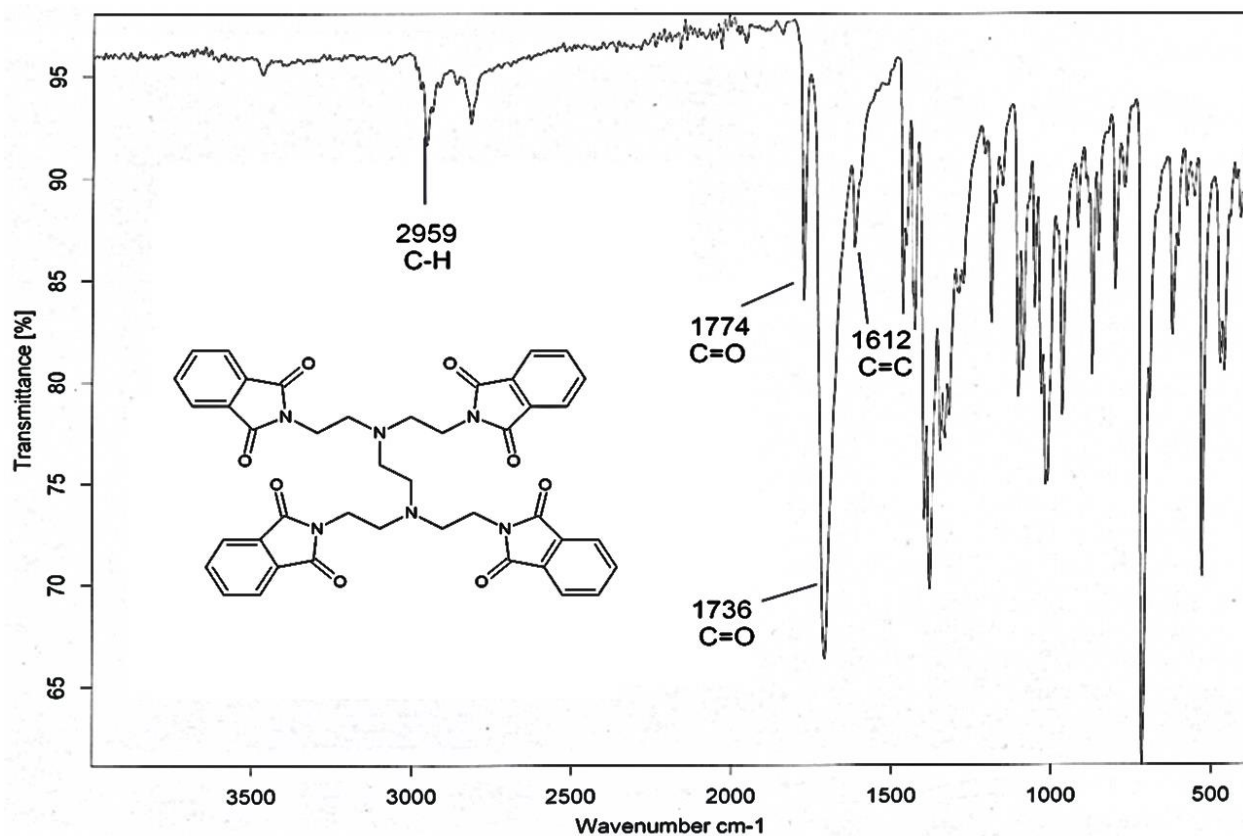
5-1-1-7- المركب (VII): $\text{N}, \text{N}', \text{N}'\text{-N}$ -تراكيس [2-(N-فتاليميدو) إيتيل] إيتان-1، 2،

ثنائي أمين:

حضر هذا المركب من خلال تفاعل هوفمان Hofmann reaction بين المشتق (III) كأمين ثانوي و1، 2-ثنائي برومو الإيتان، تم تنقية المركب بإعادة بلورته من مزيج الإيتانول/ ثنائي كلور الميثان، وتم التأكد من نقاوته بتقانة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة ثم حددت قيمة R_f باستخدام مزيج من ميثانول: إيتير البترول (6:4) كطور متحرك فكانت ($R_f=0.23$)، وقيست درجة انصهاره فكانت (214-216 $^{\circ}\text{C}$)، المركب منحل بكل من DMF و DMSO.

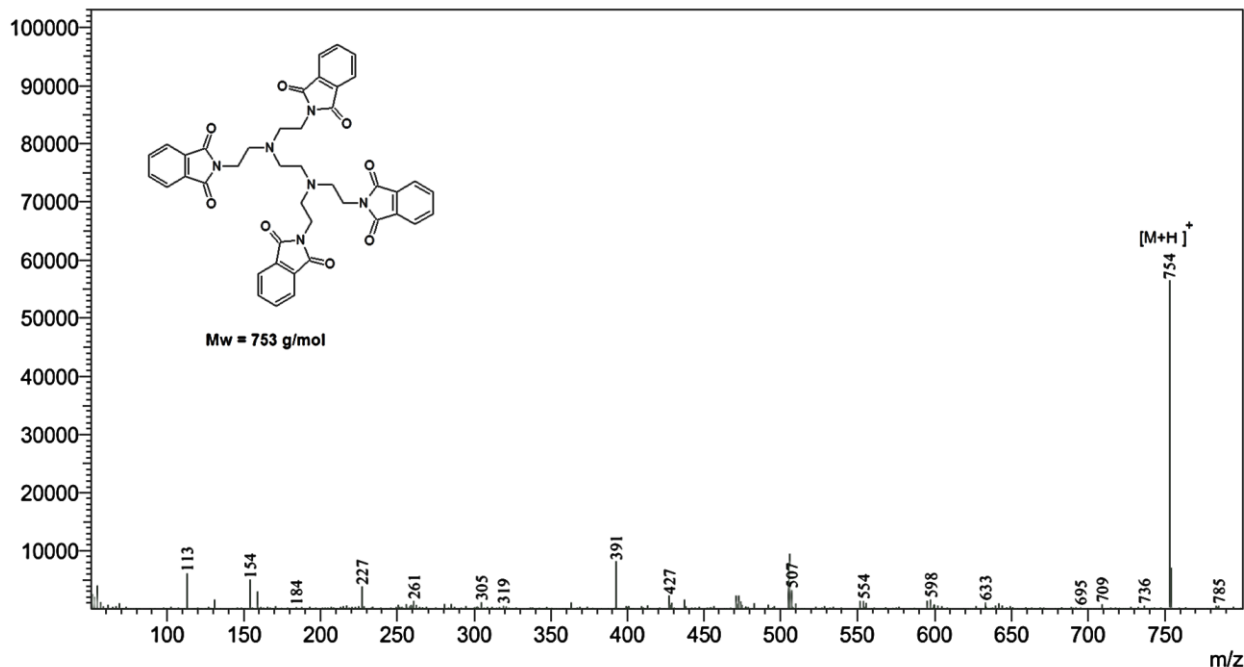
ييدي طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (VII) - الشكل (5-16) - عصابات امتصاص في المنطقة القريبة من العدد الموجي 2959 سم $^{-1}$ وهي تعود لامتطاط الروابط C-H، كما يظهر الطيف عصابتي امتصاص عند الأعداد الموجية (1736 سم $^{-1}$ ، 1774 سم $^{-1}$) وهي تعود الى

امتطاط الروابط C=O في زمر الكربونيل لجزء الفثاليميد، بينما تعود عصابة الامتصاص عند العدد الموجي 1612 سم⁻¹ لامتطاط الروابط C=C في الحلقات العطرية لجزئيات الفثاليميد.



الشكل رقم (5-16) طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (VII)

كما يؤكد طيف الكتلة MS للمركب (VII) -الشكل رقم (5-17)- وجود قمة توافق الكتلة الجزيئية للمركب ذي الصيغة (C₄₂H₃₆N₆O₈+H) عند القيمة (754=m/z) وهي توافق [M+H]⁺.



الشكل رقم (5-17) طيف الكتلة MS للمركب (VII)

ويخلص الجدول التالي رقم (5-1) الخصائص الفيزيائية للمشتقات المحضرة وفق المخطط الأول:

الجدول رقم (5-1) الخصائص الفيزيائية للمشتقات (I-VII)

المركب	المردود %	زمن التفاعل	درجة الانصهار ⁰ س	Rf	مذيب إعادة البلورة	اللون
I	59.82	ساعة واحدة	199-200	¹ 0.44	EtOH	أبيض
II	49.62	ساعة واحدة	138-141	¹ 0.45	EtOH/CH ₂ Cl ₂	أبيض
III	78.19	ساعة واحدة	179-182	¹ 0.55	EtOH/CH ₂ Cl ₂	أبيض
IV	62.33	4 ساعات	300<	² 0.52	EtOH	أبيض
V	64.19	4 ساعات ونصف	300<	³ 0.25	EtOH	قرميدي
VI	72.71	4 ساعات ونصف	300<	³ 0.42	MeOH	أبيض
VII	58.51	5 أيام	214 - 216	⁴ 0.25	EtOH/CH ₂ Cl ₂	كريمي

الطور المتحرك: ¹خلات الأيتيل: إيتانول (1:9)، ²ميتانول: إيتانول (8:2)، ³ميتانول: إيتانول (7:3)، ⁴ميتانول: إيتانول (6:4).

ويخلص الجدول التالي رقم (5-2) معطيات طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمشتقات المحضرة وفق المخطط الأول (I-VII)

الجدول رقم (2-5) معطيات طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمشتقات (I-VII)

عصابات أخرى	(C = C) _{arom}	(C = O)	(C - H, str.)	المركب
-	1646	1710- 1770	2942	I
-	1612	1697- 1764	2981	II
3420 (N-H)	1611	1703- 1735	2982	III
-	1603	1717	3050	IV
-	1609	1713	3108	V
3458 (N-H)	1601	1717-1771	3030	VI
-	1612	1736-1774	2959	VII

كما يلخص الجدول التالي رقم (3-5) الانزياحات الكيميائية للمجموعات البروتونية في المركبات المحضرة.

الجدول رقم (3-5) معطيات طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني ¹H-NMR لبعض مشتقات (I-VII)

الانزياحات الكيميائية (ppm)	المركب
¹ H-NMR (CD ₃ CN) δ(ppm): 0.90(s, 3H, CH ₃), 1.17-1.77(m, 6H, CH ₂), 1.97-2.18(m, 1H, CH), 3.43-3.62 (m, 4H, CH ₂ -phth), 7.74-7.76 (m, 8H, phth(H)).	II
¹ H-NMR (CD ₃ CN) δ(ppm): 2.16 (s, 1H, NH), 2.87 (m, 4H, CH ₂ , CH ₂ -NH), 3.67(m, 4H, CH ₂ -phth), 7.69-7.75 (m, 8H, phth(H)).	III
¹ H-NMR (MeOD) δ(ppm): 7.75-8.31 (m, 15H, Ar (H)).	V
¹ H-NMR (Acetone) δ(ppm): 7.40- 7.83 (m, 8H, phth(H)), 9.82 (s, 1H, NH (triazole)).	VI

ويبين الجدول التالي رقم (4-5) أن نتائج التحليل العنصري للمشتقات المحضرة كانت متوافقة مع القيم المحسوبة نظرياً:

الجدول رقم (4-5) نتائج التحليل العنصري للمشتقات (I-VII)

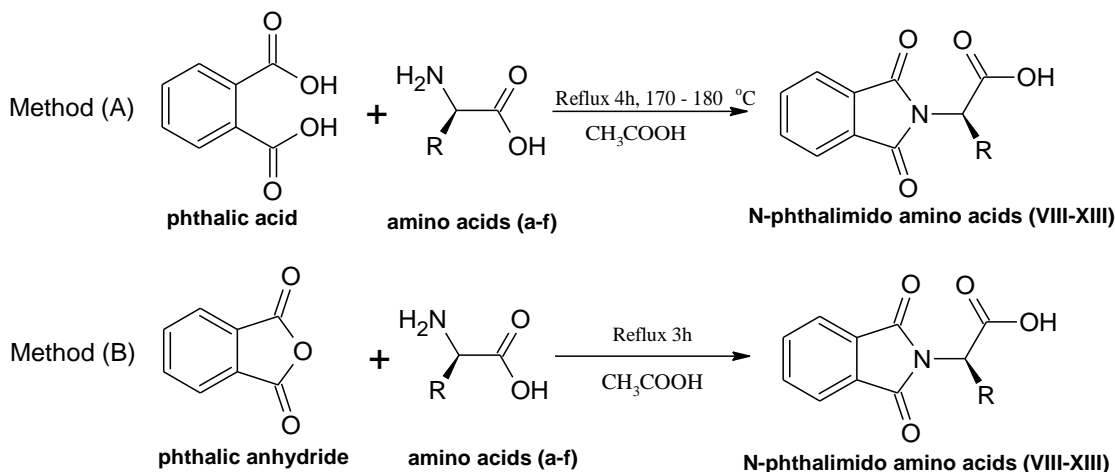
التحليل العنصري				الصيغة M _w	المركب
% N	% H	% C	النسبة %		
8.38	4.22	68.26	نظرياً	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₄	I
8.33	4.36	68.12	تجريبياً	334.325	
7.17	5.68	70.75	نظرياً	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₄	II
7.22	5.62	70.71	تجريبياً	390.431	
11.56	4.72	66.11	نظرياً	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₄	III
11.55	7.72	66.15	تجريبياً	363.366	
7.61	3.28	71.74	نظرياً	C ₂₂ H ₁₂ N ₂ O ₂	IV
7.60	3.22	71.71	تجريبياً	368.341	
8.95	3.22	74.20	نظرياً	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O ₃	V

8.99	3.19	74.26	تجريبياً	469.477	
19.49	2.52	60.17	نظرياً	C ₂₀ H ₁₅ N ₇ O ₄	VI
19.51	2.55	59.98	تجريبياً	359.295	
11.16	4.82	67.01	نظرياً	C ₄₂ H ₃₆ N ₆ O ₈	VII
11.23	4.98	66.87	تجريبياً	252.771	

5-1-2- المخطط الثاني: أجري هذا المخطط على مرحلتين:

5-1-2-1- المرحلة الأولى: حضر ستة من مشتقات N-فتاليميد الحموض الأمينية (VIII-)

(XIII) انطلاقاً من تكاثف حمض الفتاليك مع ستة من الحموض الأمينية (a-f)، كما حضرت نفس المشتقات بالطريقة التقليدية بالانطلاق من بلاماء الفتاليك ثم تمت مقارنة نتائج الطريقتين.



R	a	b	c	d	e	f
	-H	-CH ₃				

تم تشخيص هذه المركبات من خلال تحديد الثوابت الفيزيائية من تحديد درجة الانصهار وقيمة Rf وتحديد زوايا التدوير النوعية $[\alpha]_D^{25}$ ومقارنتها بالقيم المرجعية، جميع المشتقات منحلة بكل من الأسيتون والإيثانول والكلوروفورم. ويلخص الجدول رقم (5-5) التالي هذه الثوابت:

جدول رقم (5-5) الخصائص الفيزيائية للمشتقات (VIII-XIII)

** $[\alpha]_D^{25}$	* Rf	درجة الانصهار من المراجع ⁰ س	درجة الانصهار (B) ⁰ س	درجة الانصهار (A) ⁰ س	المردود طريقة (B) %	المردود طريقة (A) %	R	المركب
-	0.6	^a 193-191	194	193	88	85.3	H	VIII
-23.3	0.65	^a 146-144	144	146	95.8	80.6	CH ₃	IX
-20.9	0.39	^a 183-181	178	180	89.1	87.1	PhCH ₂	X
-68.9	0.43	^b 115-114	114	116	71.3	56.3	(CH ₃) ₂ CH	XI
-27.6	0.45	^a 118-115	116	116	69.1	51.4	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	XII
-57.1	0.61	^b 225-223	223	221	66.8	56.4	HOOCCH ₂	XIII

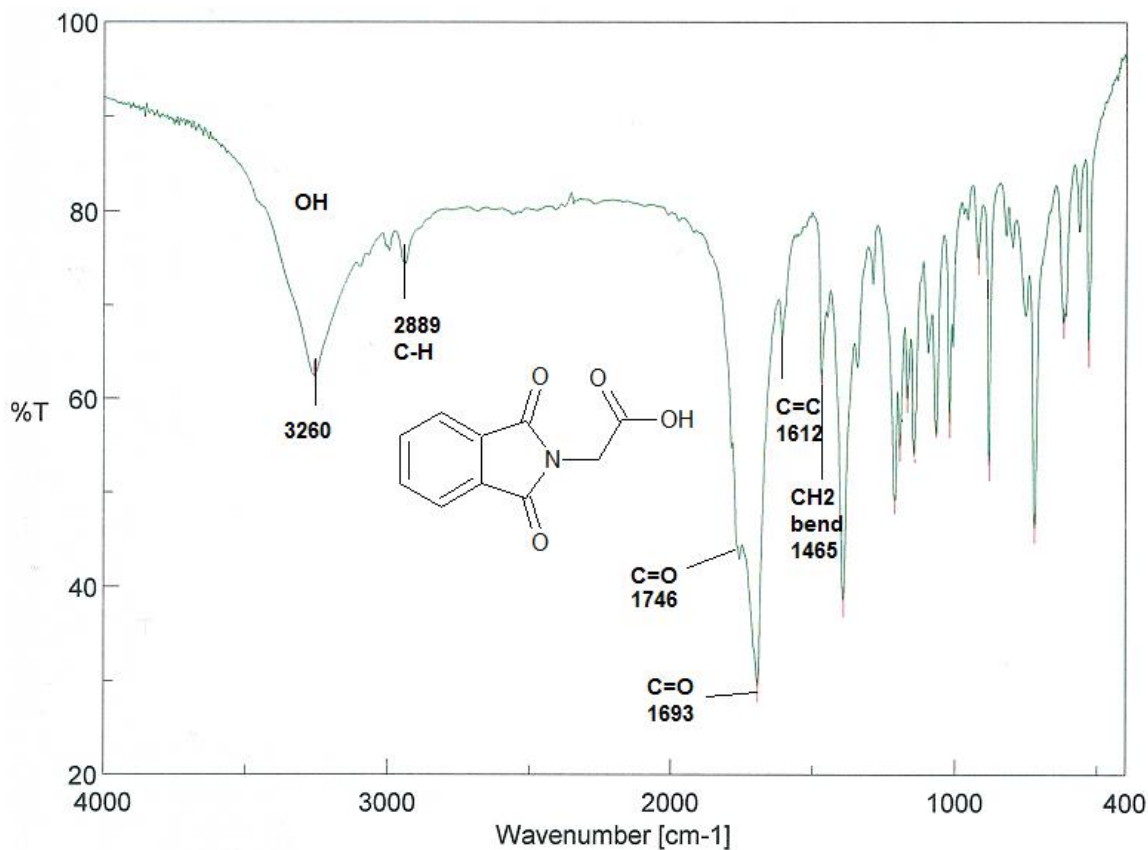
* الطور المتحرك: بنزن - إيثانول (1:1).

** قيست زاوية التدوير النوعية عند تركيز 0.5 غ/د.ل في الإيثانول عند درجة الحرارة المخبر 25⁰ س، a: [31]

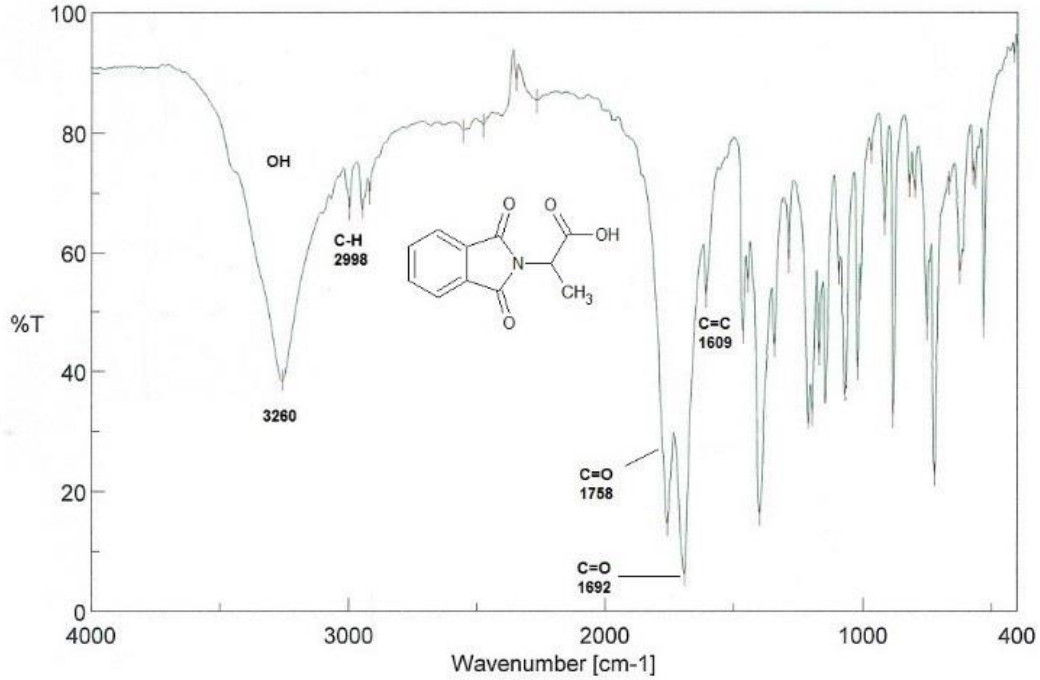
. [111] : b

كما أكدت معطيات طيوف الأشعة تحت الحمراء FT-IR ومعطيات التحليل العنصري أن بنى هذه المشتقات متوافقة مع البنى المتوقعة.

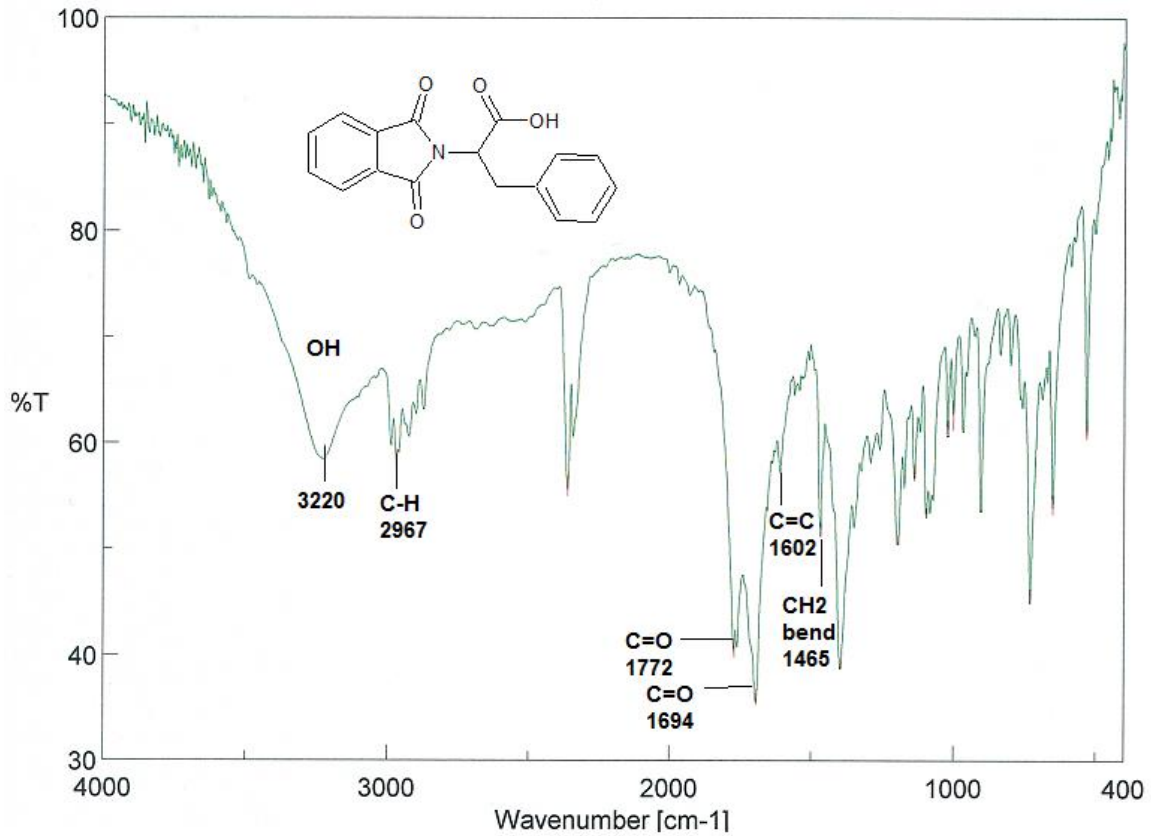
حيث أظهرت طيوف الأشعة تحت الحمراء FT-IR - كما توضح الأشكال (18-5) حتى (18-5) - عصابات امتصاص عريضة في المجال 3700-2650 سم⁻¹ تعود لامتطاط الروابط O-H في المجموعات الكربوكسيلية، أما عصابات الامتصاص القريبة من 3000 سم⁻¹ فتعود إلى امتطاط الروابط C-H في المركبات المدروسة، بينما ظهرت عصابات الامتصاص المميزة لامتطاط الروابط المضاعفة في زمر الكربونيل C=O في المناطق القريبة من 1700 سم⁻¹، ظهرت عصابات الأمتصاص للروابط المضاعفة C=C في حوالي 1600 سم⁻¹. والأشكال التالية توضح طيوف الأشعة تحت الحمراء FT-IR المسجلة للمشتقات VIII-XIII:



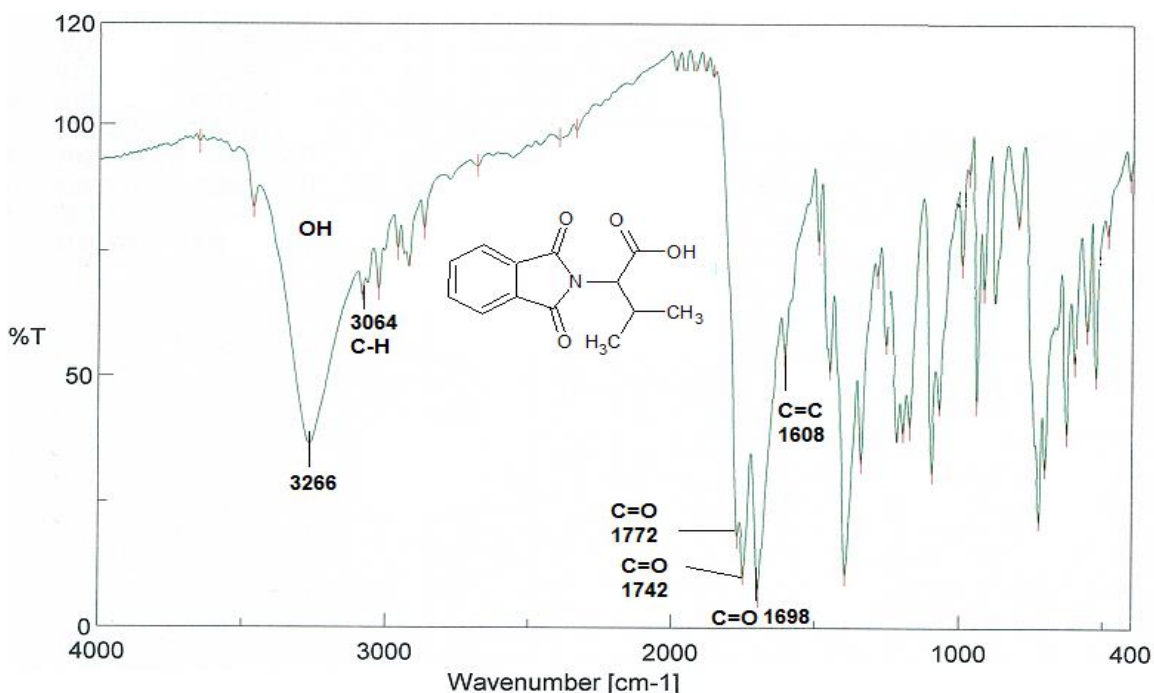
الشكل رقم (18-5) طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب N-فتاليميد غليسين (VIII)



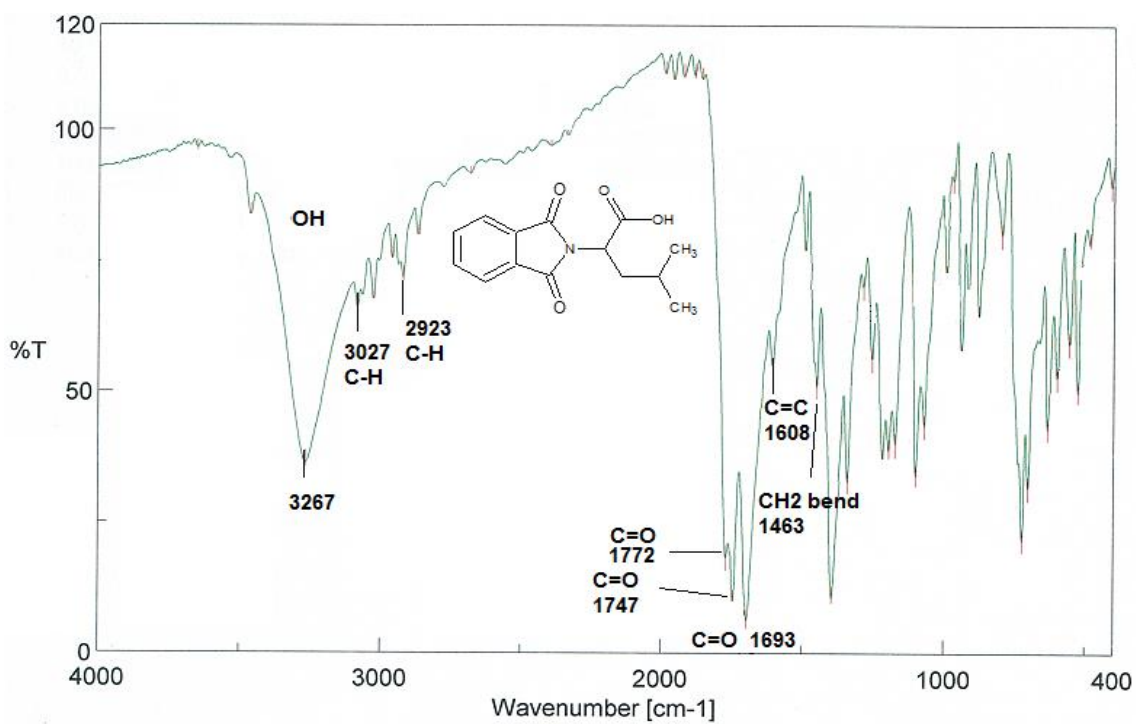
الشكل رقم (5-19) طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب N-فتاليميد آلانين (IX)



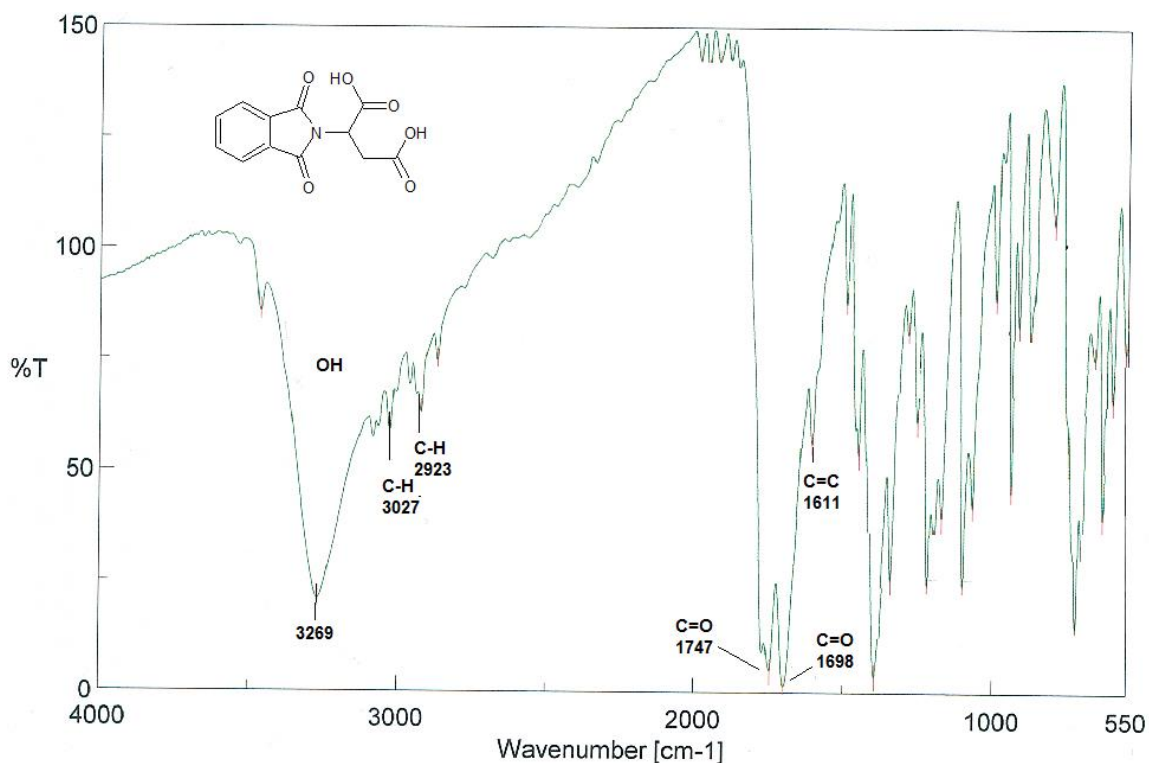
الشكل رقم (5-20) طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب N-فتاليميد فنيل آلانين (X)



الشكل رقم (21-5) طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب N-فتاليميد فالين (XI)



الشكل رقم (22-5) طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب N-فتاليميد لوسين (XII)



الشكل رقم (5-23) طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب N-فتاليميد أسبارتيك (XIII)

ويخلص الجدول التالي رقم (5-6) معطيات طيف الأشعة تحت الحمراء للمشتقات المحضرة:

الجدول رقم (5-6) معطيات طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمشتقات (VIII-XIII).

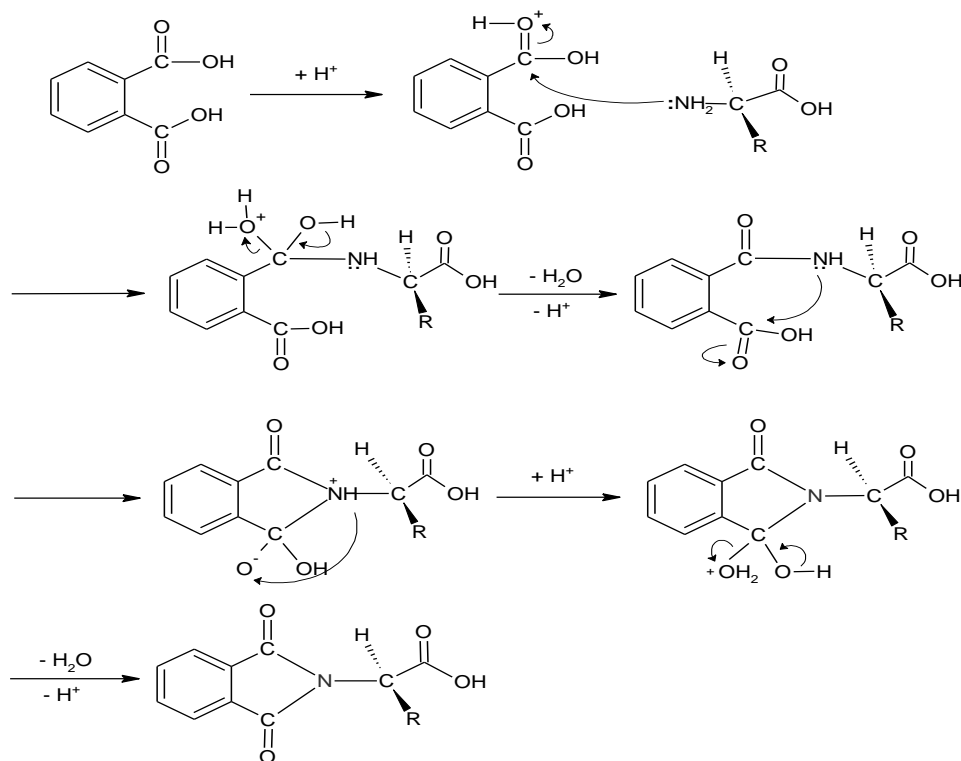
عصابات أخرى	(C = C) _{arom}	(C = O)	(C - H, str.)	(O - H, str.)	المركب
1465 (CH ₂ , ben.)	1612	1693-1746	2889	3600	VIII
1466 (CH ₃ , ben.)	1609	1692-1758	2998	3700	IX
1465 (CH ₂ , ben.)	1602	1694-1772	2967	3550	X
1451 (CH ₂ , ben.)	1608	1698-1742 -1772	3064	3450	XI
1463 (CH ₂ and CH ₃ , ben.)	1608	1693-1747 -1772	3027	3500	XII
1466 (CH ₂ , ben.)	1611	1698-1747	3027	3500	XIII

كما تؤكد نتائج التحليل العنصري للمركبات توافق النسبة المئوية للعناصر (C-H-N) مع القيم النظرية المحسوبة للمركبات:

الجدول رقم (5-7) معطيات التحليل العنصري للمشتقات (VIII-XIII)

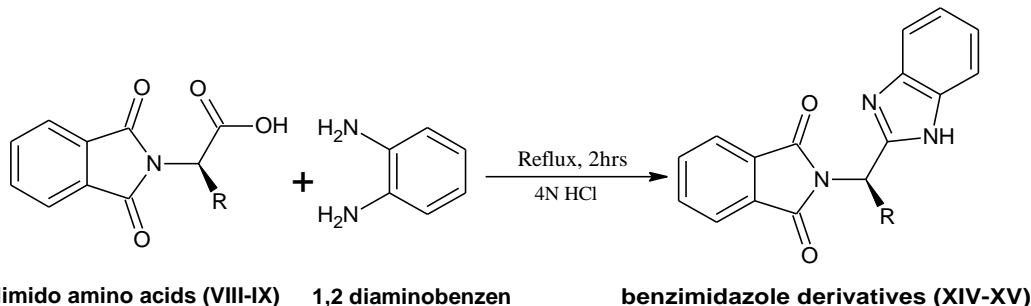
التحليل العنصري				الصيغة M_w	التسمية	المركب
%N	%H	%C	النسبة %			
6.83	3.44	58.54	نظرياً	$C_{10}H_7NO_4$	N-فتاليميد غليسين	IIIV
6.71	3.344	58.58	تجريبياً	205.166		
6.36	4.14	60.27	نظرياً	$C_{11}H_9NO_4$	N-فتاليميد ألانين	IX
6.25	3.942	59.95	تجريبياً	219.193		
4.74	4.44	69.15	نظرياً	$C_{17}H_{13}NO_4$	N-فتاليميد فنيل ألانين	X
4.69	4.210	69.33	تجريبياً	295.289		
5.67	5.30	63.15	نظرياً	$C_{13}H_{13}NO_4$	N-فتاليميد فالين	XI
5.45	5.277	62.90	تجريبياً	247.246		
5.36	5.79	64.36	نظرياً	$C_{14}H_{15}NO_4$	N-فتاليميد لوسين	XII
5.34	5.610	64.09	تجريبياً	261.273		
5.32	3.45	54.76	نظرياً	$C_{12}H_9NO_6$	N-فتاليميد أسبارتيك	XIII
5.21	3.304	54.77	تجريبياً	263.202		

وفيما يلي مخطط يبين آلية التفاعل المقترحة لتشكل المشتقات (VIII-XIII):



5-1-2-2-2- وفي المرحلة الثانية؛ اصطنع اثنان من مشتقات بنزإيميدازول المرتبط بالفتاليميد وهما N-متلين (2-بنزإيميدازول) [(XIV) الفتاليميد (XIV) N-1-(2-بنزإيميدازول)-إتيل] الفتاليميد (XV).

جرى تحديد هوية هذين المركبين من خلال معطيات طيوف الأشعة تحت الحمراء وطيوف الكتلة وطيوف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني وأيضاً تحديد ثوابتها الفيزيائية.

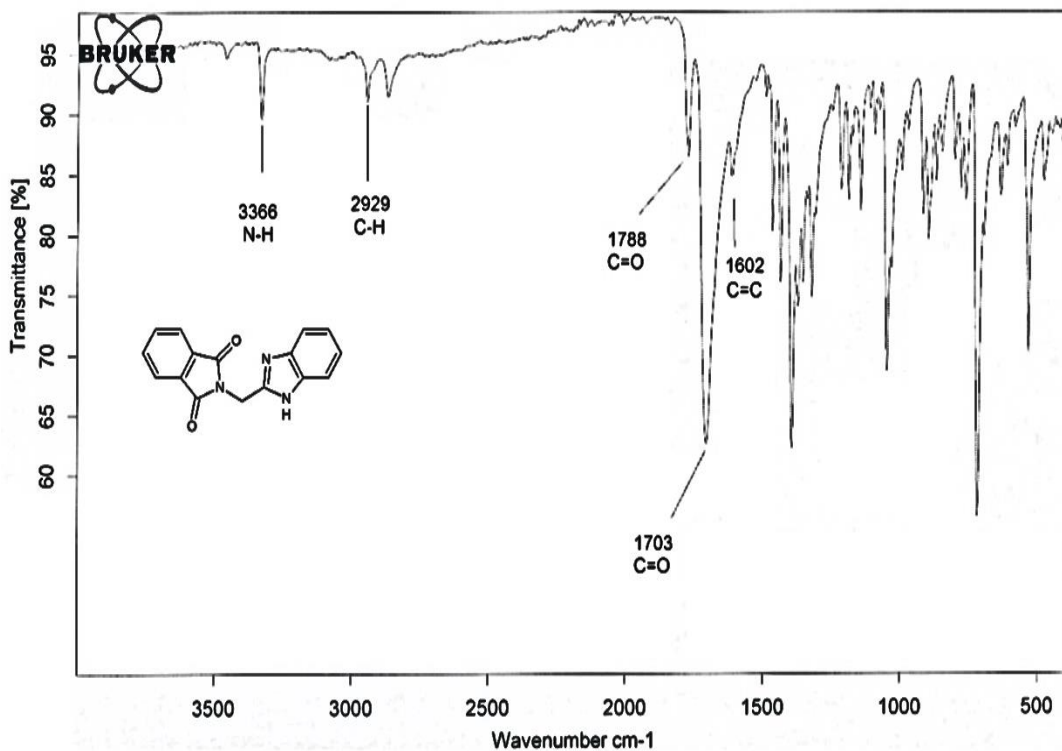


R = H, CH₃

5-1-2-2-1- المركب (XIV) N-متلين (2-بنزإيميدازول) الفتاليميد:

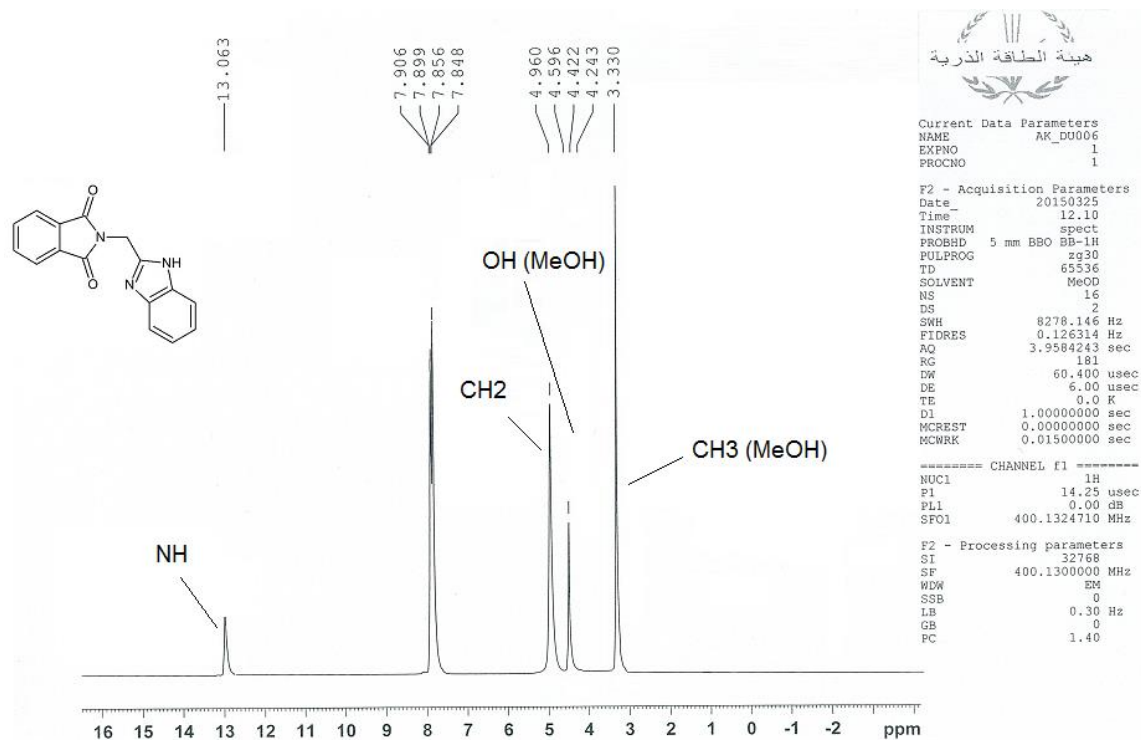
اصطنع هذا المركب من خلال تكاثف N-فتاليميد غليسين (VIII) مع 1،2-ثنائي أمينو بنزن، بحضور حمض كلور الماء، تم تنقية المركب بالبلورة المتكررة من الإيتانول، وتم التأكد من نقاوته بتقانة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة ثم حددت قيمة Rf باستخدام مزيج من بنزن: إيتانول (1:1) كطور متحرك فكانت (Rf = 0.33)، وقيست درجة انصهاره فكانت (211⁰ س)، ينحل المركب بكل من الأسيتونتريل والميتانول وDMF.

ييدي طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (XIV) -الشكل (5-24)- عصابة امتصاص أحادية عند العدد الموجي (3366 سم⁻¹) تعود إلى امتطاط الرابطة N-H في حلقة البنزإيميدازول وعصابات امتصاص في المنطقة القريبة من العدد الموجي (2929 سم⁻¹) وهي تعود لامتطاط الروابط C-H، كما يظهر الطيف عصابتي امتصاص عند الأعداد الموجية (1703 سم⁻¹، 1788 سم⁻¹) وهي تعود إلى امتطاط الروابط C=O في زمر الكربونيل لجزيئة الفتاليميد، بينما تعود عصابة الامتصاص عند العدد الموجي 1602 سم⁻¹ لامتطاط الروابط C=C في الحلقات العطرية للفتاليميد والبنزإيميدازول وامتطاط الرابطة C=N في حلقة البنزإيميدازول.



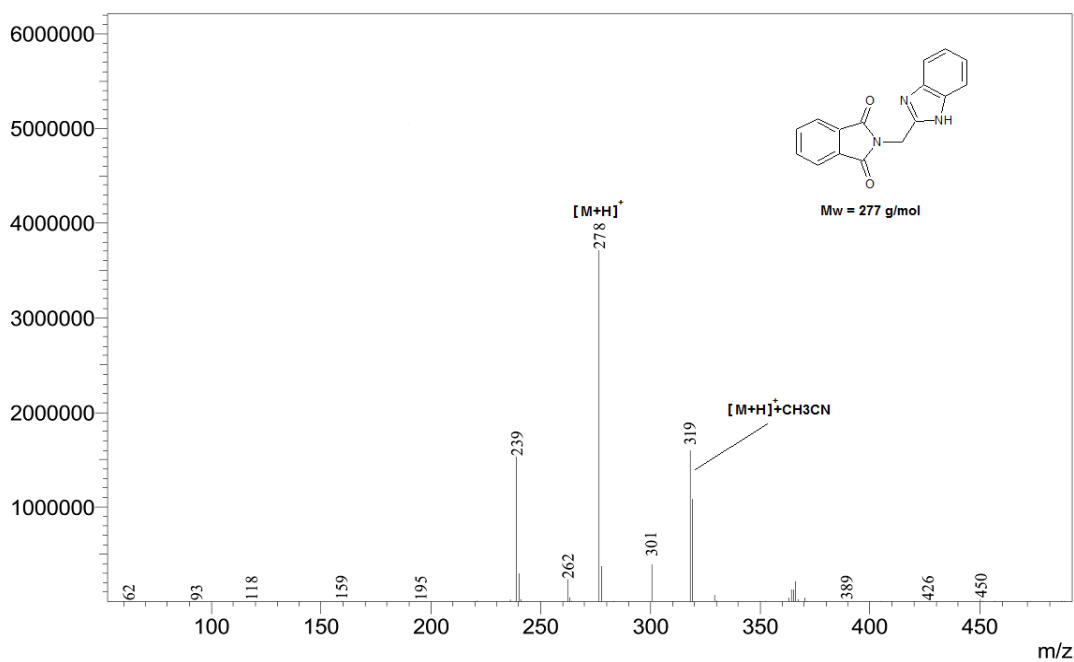
الشكل رقم (5-24) طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (XIV)

يظهر طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ - الشكل رقم (5-25) - إشارة أحادية عند القيمة (ppm 4.96) من الانزياحات الكيميائية وتعود هذه الإشارة إلى المجموعة البروتونية CH_2 المجاورة لجزيئة الفثاليميد، وإشارة المتعددة عند (ppm 7.90-7.84) فتعود إلى بروتونات الحلقات العطرية لكل من الفثاليميد والبنزإيميدازول، أما الإشارة الوحيدة عند (13.06 ppm) فتعود إلى البروتون المرتبط بذرة الآزوت (NH) في حلقة البنزإيميدازول، حيث استخدم الميثانول المُدَيتر كـمذيب.



الشكل رقم (5-25) طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ للمركب (XIV)

كما يؤكد طيف الكتلة MS للمركب (XIV) -الشكل رقم (5-26)- وجود قمة توافق الكتلة الجزيئية للمركب ذي الصيغة $(\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2+\text{H})$ عند القيمة $(m/z=278)$ وهي توافق $[\text{M}+\text{H}]^+$.

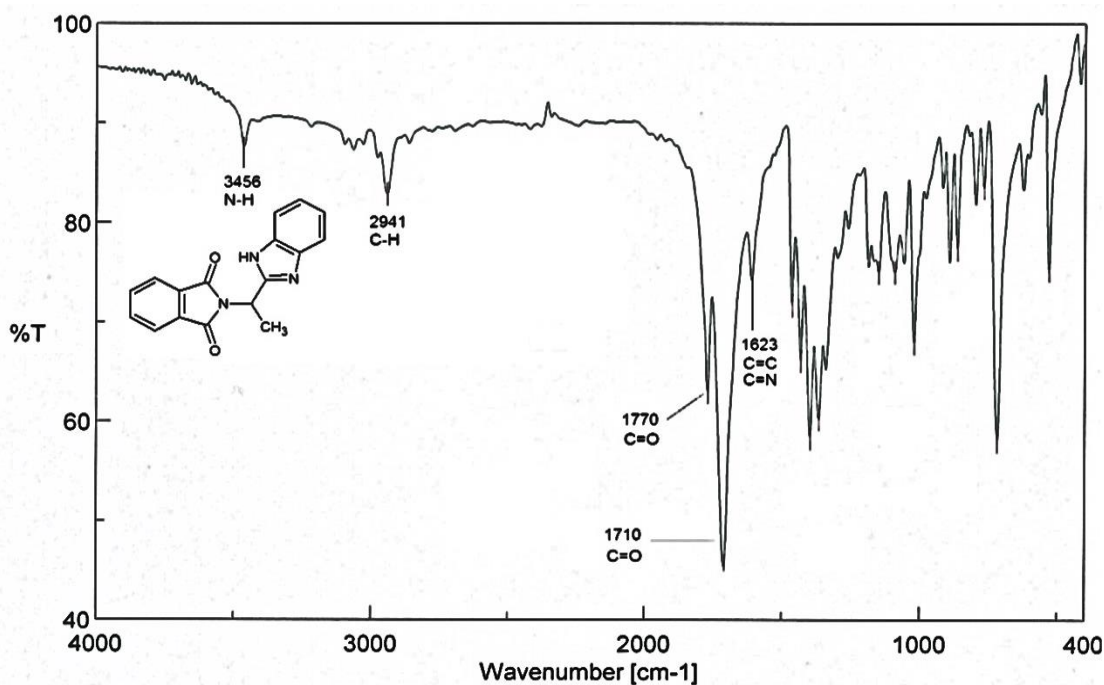


الشكل رقم (5-26) طيف الكتلة MS للمركب (XIV)

5-1-2-2-2-المركب (XV): N-1-(2-بنزإيميدازول)-إثيل] الفثاليميد:

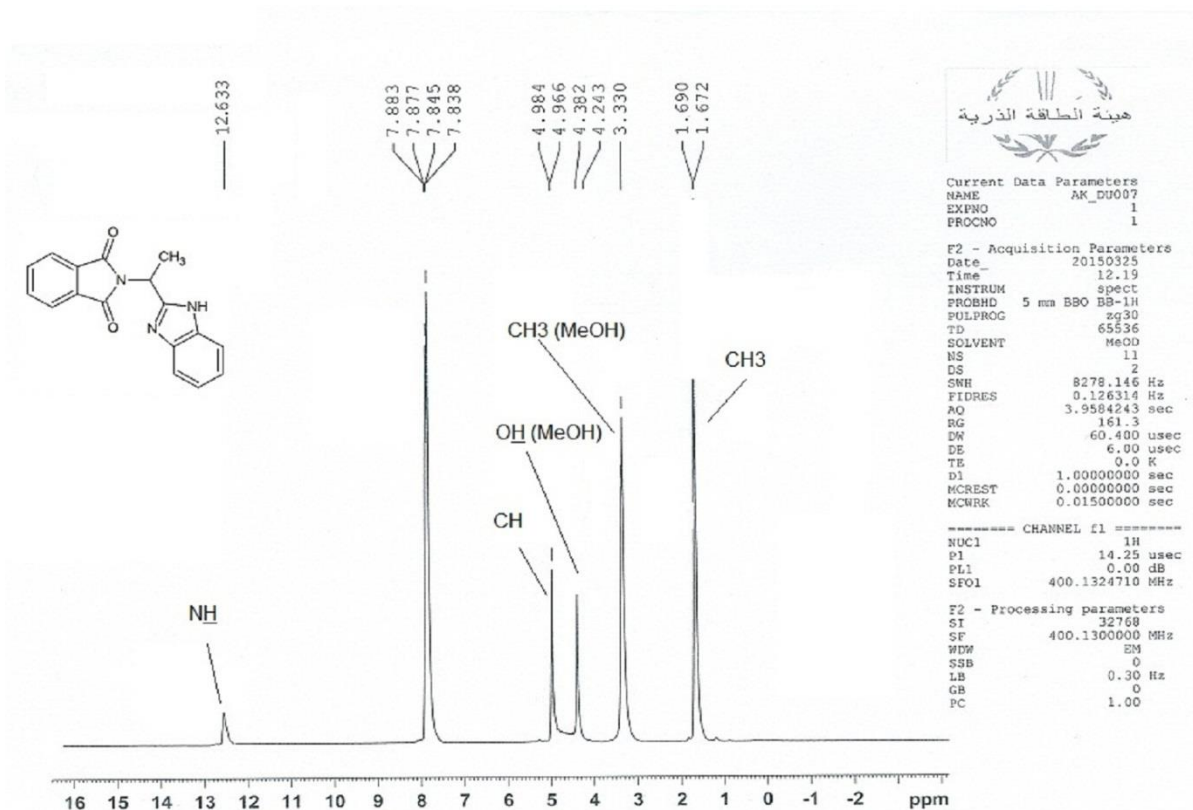
حضر هذا المركب من خلال تكاثف N-فتاليميد الألائين (IX) مع 1،2-ثنائي أمينو بنزن، بحضور حمض كلور الماء، تم تنقية المركب بالبلورة المتكررة من الإيثانول، وتم التأكد من نقاوته بتقانة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة ثم حددت قيمة Rf باستخدام مزيج من بنزن: إيثانول (1:1) كطور متحرك فكانت (Rf=0.25)، وقيست درجة انصهاره فكانت (204 °س)، ينحل المركب بكل من الأسيتونتريل والميثانول و DMF.

بيدي طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (XV) -الشكل (5-27)- عصابة امتصاص أحادية عند العدد الموجي (3456 سم⁻¹) تعود إلى امتطاط الرابطة N-H في حلقة البنزإيميدازول وعصابات امتصاص في المنطقة القريبة من العدد الموجي (2941 سم⁻¹) وهي تعود لامتطاط الروابط C-H، كما يظهر الطيف عصابتي امتصاص عند الأعداد الموجية (1710 سم⁻¹، 1770 سم⁻¹) وهي تعود الى امتطاط الروابط C=O في زمر الكربونيل لجزيئة الفثاليميد، بينما تعود عصابة الامتصاص عند العدد الموجي 1623 سم⁻¹ لامتطاط الروابط C=C في الحلقات العطرية للفتاليميد والبنزإيميدازول وامتطاط الرابطة C=N في حلقة البنزإيميدازول.



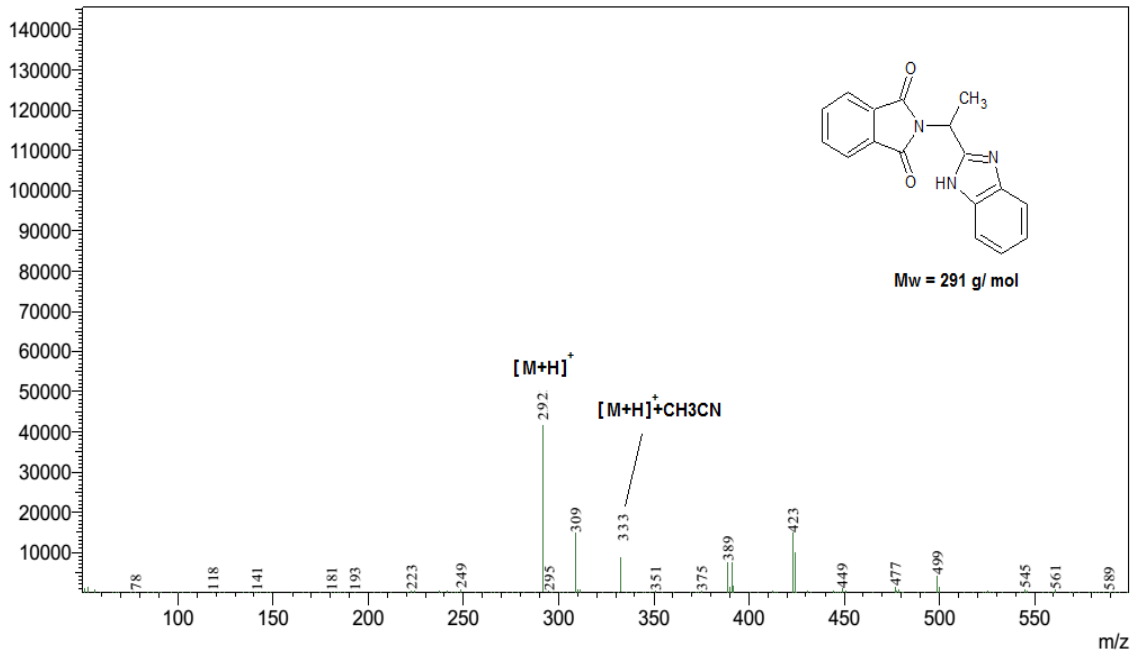
الشكل رقم (5-27) طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (XV)

يظهر طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ -الشكل رقم (5-28)- إشارة ثنائية عند القيم (ppm 1.67-1.69) من الانزياحات الكيميائية وتعود هذه الإشارة إلى المجموعة البروتونية CH_3 في المركب، وإشارة متعددة عند المجال (ppm 4.96-4.98) تعود إلى المجموعة البروتونية CH ، وإشارة متعددة عند (ppm 7.83-7.88) فتعود إلى بروتونات الحلقات العطرية في كل من الفثاليميد والبنزإيميدازول، أما الإشارة الوحيدة عند (12.63 ppm) فتعود إلى البروتون المرتبط بذرة الآزوت (NH) في حلقة البنزإيميدازول، حيث استخدم الميثانول المُدَيَّر كـمذيب.



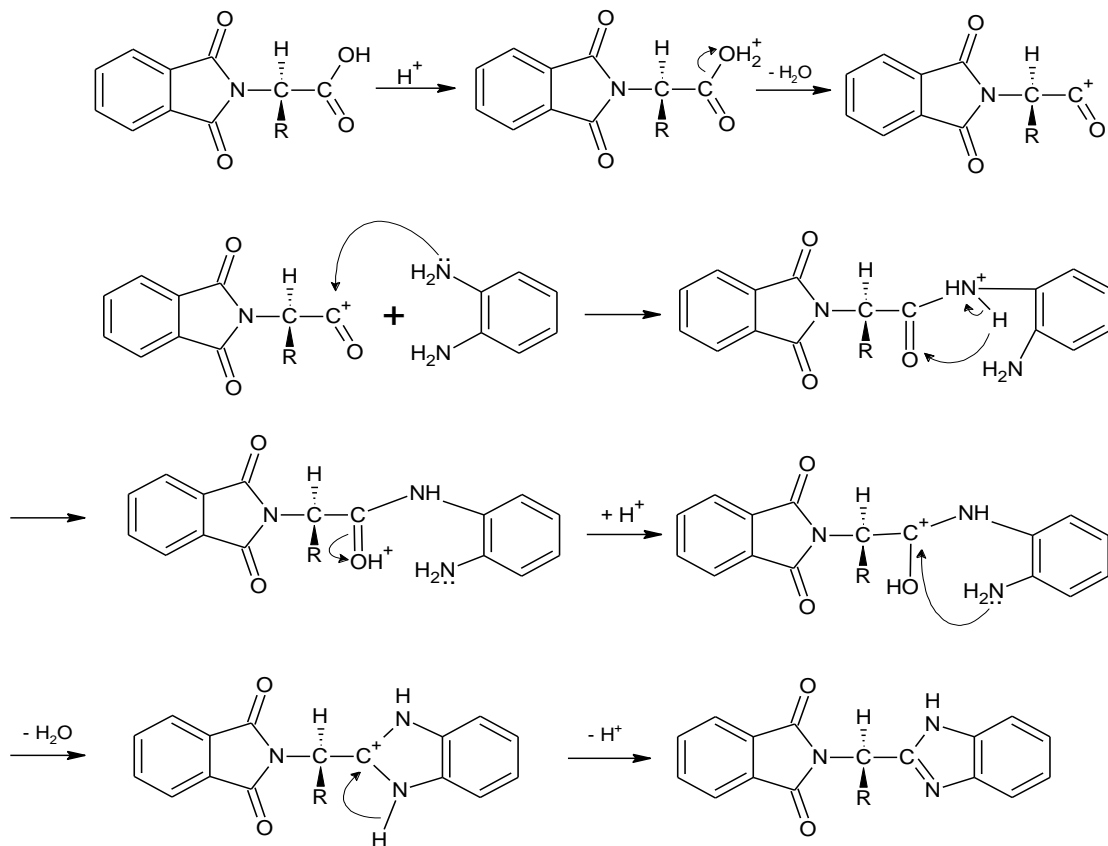
الشكل رقم (5-28) طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ للمركب (XV)

كما يؤكد طيف الكتلة MS للمركب (XV) -الشكل رقم (5-29)- وجود قمة توافق الكتلة الجزيئية للمركب ذي الصيغة $(\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2+\text{H})$ عند القيمة $(291=m/z)$ وهي توافق $[\text{M}+\text{H}]^+$.



الشكل رقم (5-29) طيف الكتلة MS للمركب (XV)

وفيما يلي مخطط يوضح الآلية المقترحة للمرحلة الثانية:



ويخلص الجدول التالي رقم (8-5) الخصائص الفيزيائية للمشتقات (XIV-XV):

الجدول رقم (8-5) الخصائص الفيزيائية للمشتقات (XIV-XV)

$^{25}D[\alpha]$	*Rf	درجة الانصهار ⁰ س	المردود%	R	المركب
-	0.33	211	57.2	H	XIV
-19.3	0.25	204	46.1	CH ₃	XV

*الطور المتحرك: بنزن - ايتانول (1:1).

** قيست زاوية التدوير النوعية عند تركيز 0.5 غ/د.ل في الايتانول عند درجة الحرارة المخبر 25⁰س.

كما يبين الجدول التالي رقم (9-5) الانزياحات الكيميائية للمشتقات (XIV-XV):

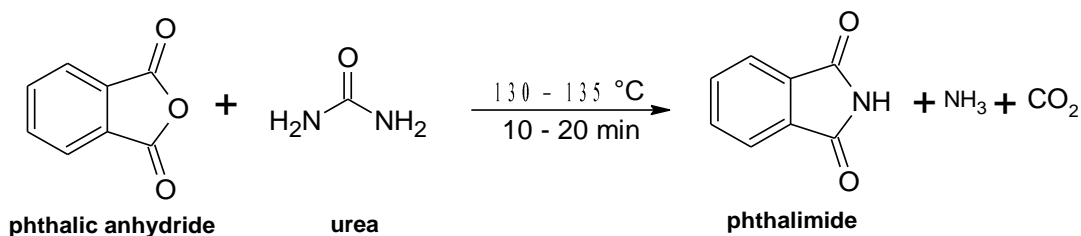
الجدول رقم (9-5) معطيات طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني ¹H-NMR للمشتقات (XIV-XV)

الانزياحات الكيميائية (ppm)	المركب
¹ H-NMR (MeOH) δ (ppm): 4.96 (s, 2H, CH ₂), 7.84-7.90 (m, 8H, Ar (H)), 13.06 (s, 1H, NH _{benzimidazole})	XIV
¹ H-NMR (MeOH) δ (ppm): 1.67,1.69 (d, 3H, CH ₃), 4.96-4.98 (m, H, CH), 7.83-7.88 (m, 8H, Ar (H)), 12.63 (s, 1H, NH _{benzimidazole})	XV

5-1-3-3- المخطط الثالث: أجري هذا المخطط على مرحلتين:

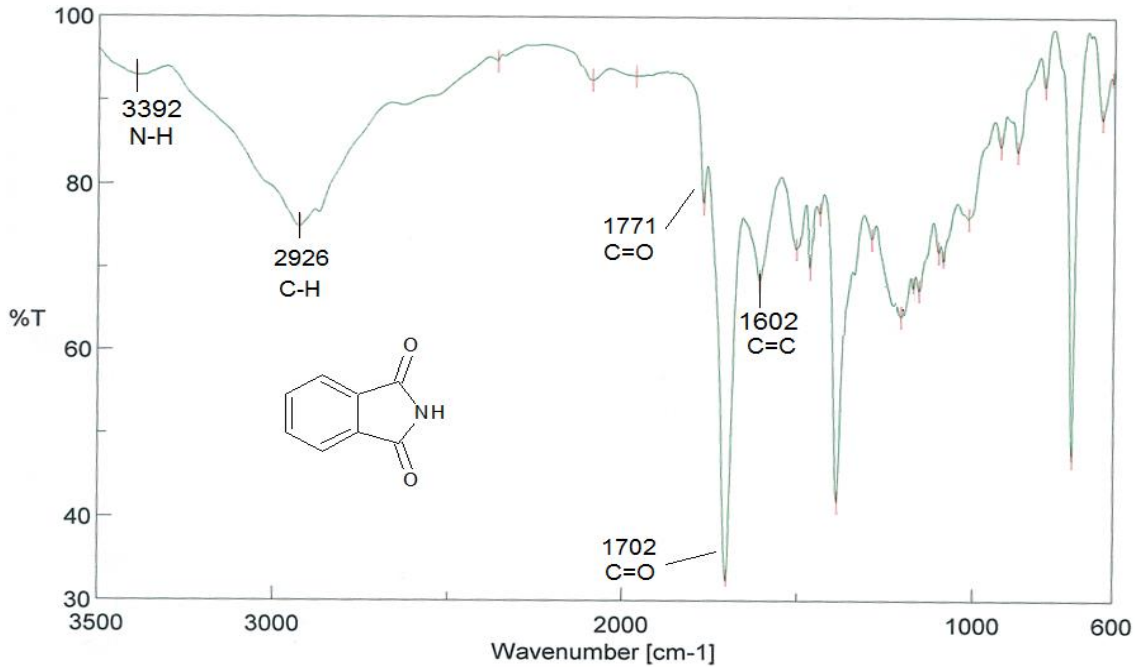
5-1-3-1- المرحلة الأولى: تحضير المركبات الابتدائية الفتاليميد و-N-هيدروكسي متيل فتاليميد:

5-1-3-1-1- تحضير الفتاليميد: تم تحضير الفتاليميد من خلال تفاعل البولة مع بلاماء الفتاليك، خلال زمن قصير وبمردود 87%، تم تحديد بنيته من خلال تحديد ثوابته الفيزيائية ومقارنتها بالدراسات المرجعية، كذلك من خلال معطيات طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR.



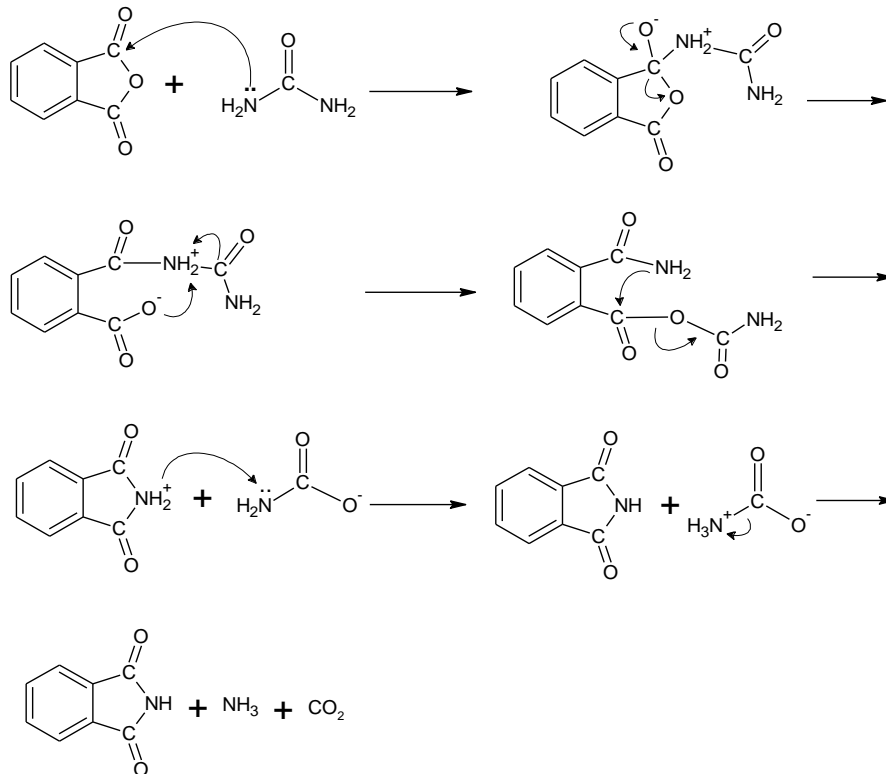
تمت تنقية المركب بإعادة البلورة من البنزن والتأكد من نقاوته بتقانة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة ثم حددت قيمة Rf باستخدام مزيج من خلات الإيثيل: إيتانول (1:9) كطور متحرك فكانت (0.45=Rf)، وقيست درجة انصهاره فكانت 232-234 °س (232-233 °س [110]).

بيدي طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للفتاليميد -الشكل (5-30)- عصابة امتصاص أحادية عند العدد الموجي (3392 سم⁻¹) تعود إلى امتطاط الرابطة N-H في حلقة الفتاليميد وعصابات امتصاص في المنطقة القريبة من العدد الموجي (2926 سم⁻¹) وهي تعود لامتطاط الروابط C-H، كما يظهر الطيف عصابتي امتصاص عند الأعداد الموجية (1702 سم⁻¹، 1771 سم⁻¹) وهي تعود إلى امتطاط الروابط C=O في زمر الكربونيل لجزء الفتاليميد، بينما تعود عصابة الامتصاص عند العدد الموجي 1602 سم⁻¹ لامتطاط الروابط C=C في الحلقة العطرية للفتاليميد.



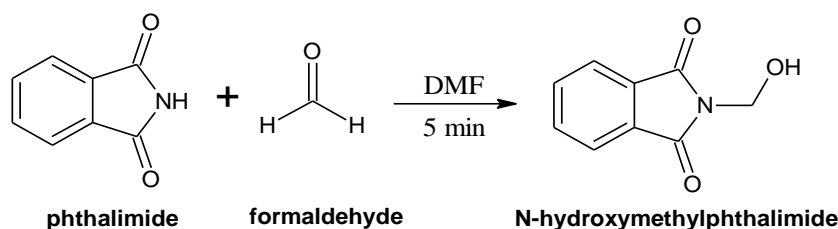
الشكل رقم (5-30) طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للفتاليميد

وفيما يلي مخطط يبين الآلية المقترحة لتفاعل تحضير الفتاليميد انطلاقاً من بلاماء الفتاليك والبولية:

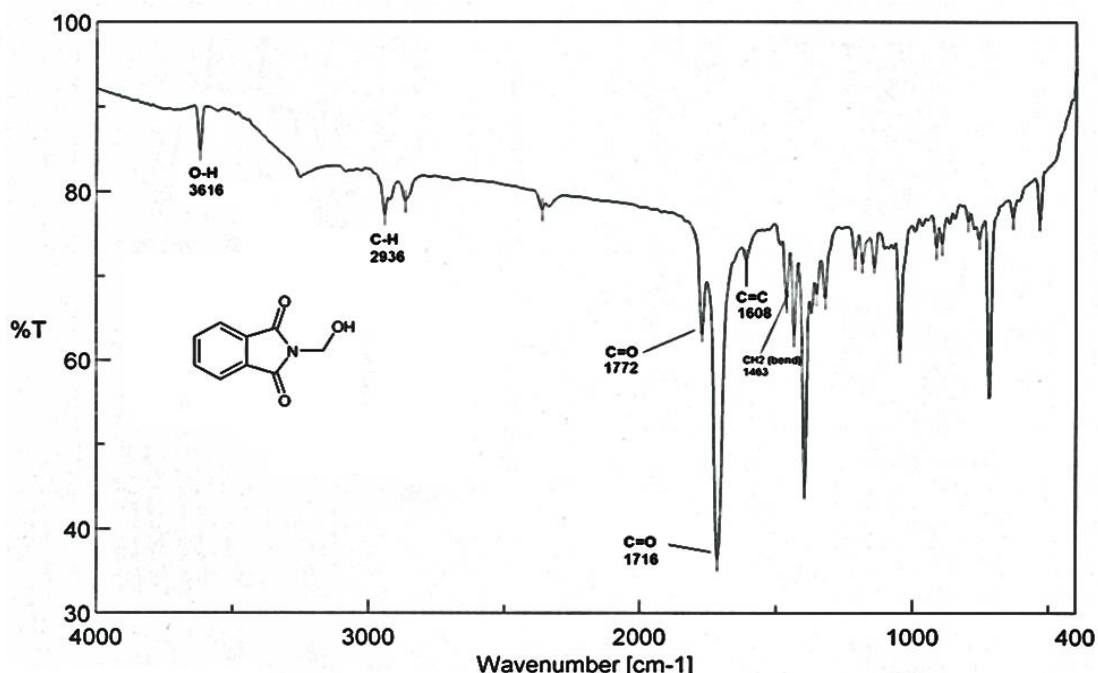


5-1-3-1-2- تحضير N- هيدروكسي متيل الفثاليميد:

حضر N-هيدروكسي متيل الفثاليميد بطريقة سريعة من خلال تفاعل الفورم ألدهيد مع الفثاليميد بحضور ثنائي متيل فورم أميد، تم تنقية المركب من خلال إعادة البلورة من مزيج مكون من ماء مقطر: DMF (1:4)، تم التأكد من النقاوة بتقانة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC، ثم حددت قيمة Rf باستخدام مزيج من بنزن: إيتانول (2:8) كطور متحرك فكانت (0.66=Rf)، وقيست درجة انصهاره فكانت 141⁰س (138⁰س [112]).



بيدي طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR لـ N-هيدروكسي متيل فتاليميد -الشكل (5-31)- عصابة امتصاص أحادية عند العدد الموجي (3616 سم⁻¹) تعود إلى امتطاط الرابطة O-H في زمرة هيدروكسي متيل وعصابات امتصاص في المنطقة القريبة من العدد الموجي (2936 سم⁻¹) وهي تعود لامتطاط الروابط C-H، كما يظهر الطيف عصابتي امتصاص عند الأعداد الموجية (1716 سم⁻¹، 1772 سم⁻¹) وهي تعود إلى امتطاط الروابط C=O في زمر الكربونيل لجزيء الفثاليميد، بينما تعود عصابة الامتصاص عند العدد الموجي 1608 سم⁻¹ لامتطاط الروابط C=C في الحلقة العطرية لفتاليميد، أما عصابة الامتصاص عند العدد الموجي 1463 سم⁻¹ فتعود لانحناء الروابط CH₂.



الشكل رقم (5-31) طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR لـ N-هيدروكسي متيل فتاليميد

5-1-3-2- المرحلة الثانية: تحضير أسس مانخ (XVI-XXI) بطريقتين:

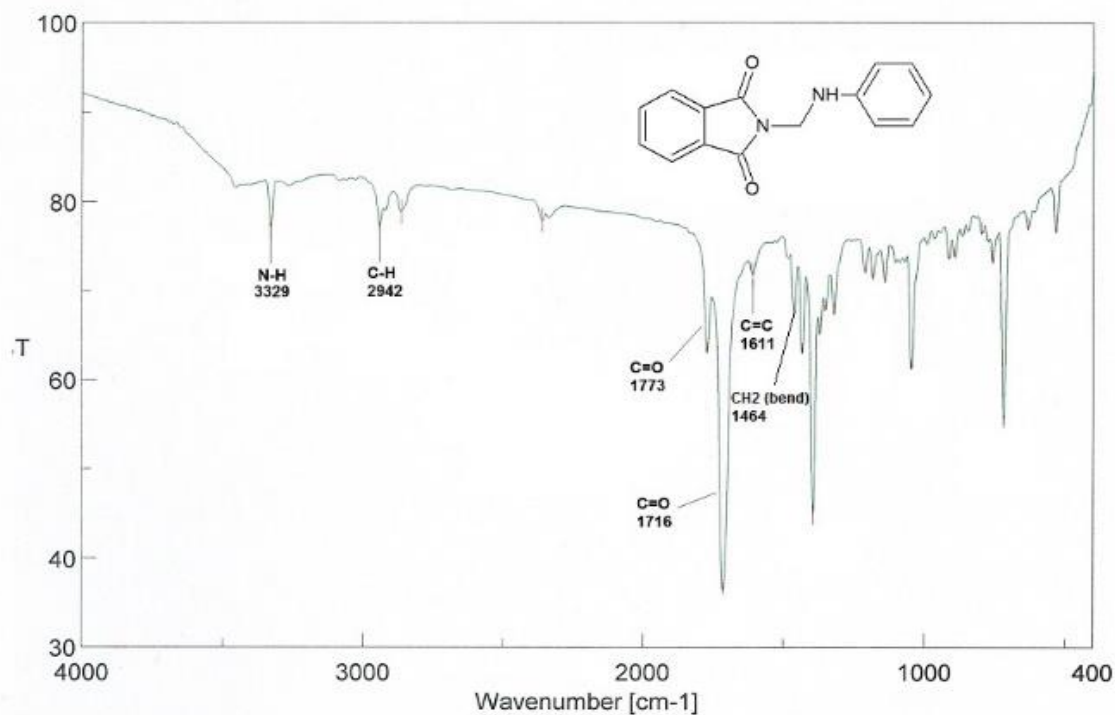
في الطريقة الأولى (الطريقة التقليدية): استخدم التقطير المرتد بين الفتاليميد والفورم ألدهيد وستة من الأمينات العطرية الأولية (a-f) بحضور الميثانول (كضد).

وفي الطريقة الثانية (طريقة الصهر): استخدمت طريقة الصهر في محم زيتي كطريقة بسيطة وسريعة وصديقة للبيئة من خلال تفاعل N-هيدروكسي متيل فتاليميد مع ستة من الأمينات العطرية الأولية (a-f) بحضور كل من ثنائي متيل فورم أميد DMF وثلاثي إيثيل أمين Et_3N .

تم الحصول في كل من الطريقتين على ستة من أسس مانخ (XVI-XXI) تم توصيفها من خلال تحديد ثوابتها الفيزيائية وأيضاً من خلال الطرائق الطيفية كما يلي:

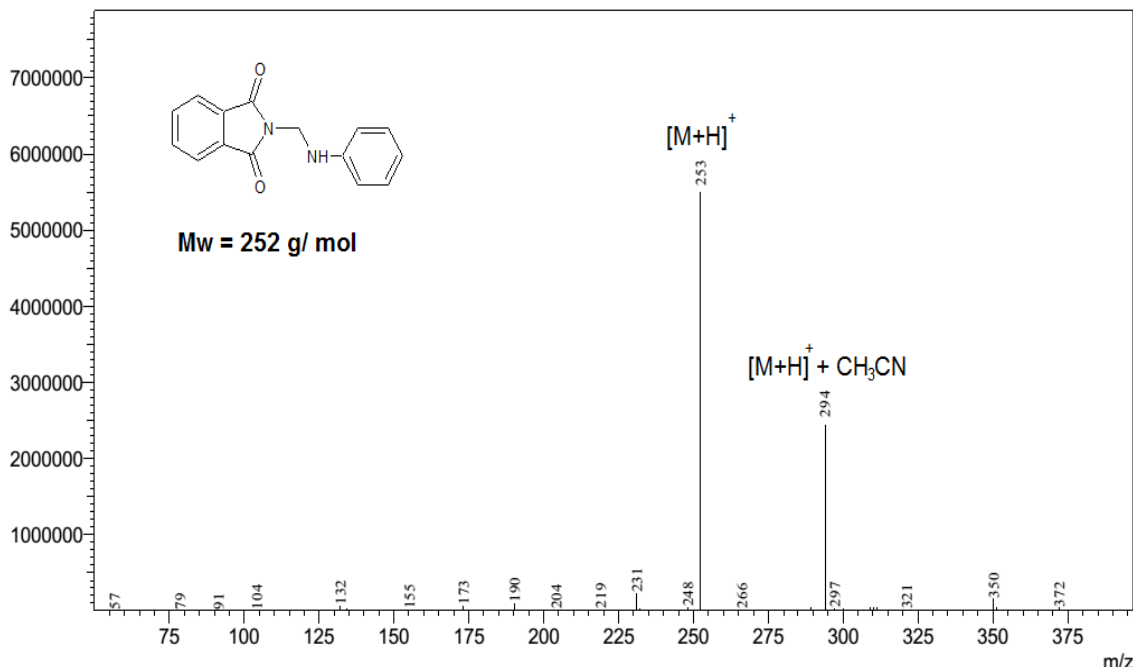
5-1-2-3-1- المركب (XVI): [فنيل أمينو) متيل] فتاليميد: تم تحضيره بكلٍ من الطريقتين الموصوفتين أعلاه باستخدام الأنيلين (a) كأمين عطري أولي، تمت تنقية المركب بإعادة البلورة من الأسيتون، تم التأكد من النقاوة بتقانة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC، ثم حددت قيمة Rf باستخدام مزيج ميثانول: إيثير البترول (9:1) كطور متحرك فكانت (Rf=0.4)، وقيست درجة انصهاره فكانت 145-146 °س (148 °س [113])، المركب منحل بالكلوروفورم والميثانول.

بيدي طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (XVI) -الشكل (5-32)- عصابة امتصاص أحادية عند العدد الموجي (3329 سم⁻¹) تعود إلى امتطاط الرابطة N-H في المركب وعصابات امتصاص في المنطقة القريبة من العدد الموجي (2942 سم⁻¹) وهي تعود لامتطاط الروابط C-H، كما يظهر الطيف عصابتي امتصاص عند الأعداد الموجية (1773 سم⁻¹، 1716 سم⁻¹) وهي تعود إلى امتطاط الروابط C=O في زمر الكربونيل لجزء الفثاليميد، بينما تعود عصابة الامتصاص عند العدد الموجي 1611 سم⁻¹ لامتطاط الروابط C=C في الحلقات العطرية، أما عصابة الامتصاص عند العدد الموجي 1464 سم⁻¹ فتعود لانحناء الروابط CH₂.



الشكل رقم (5-32) طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (XVI)

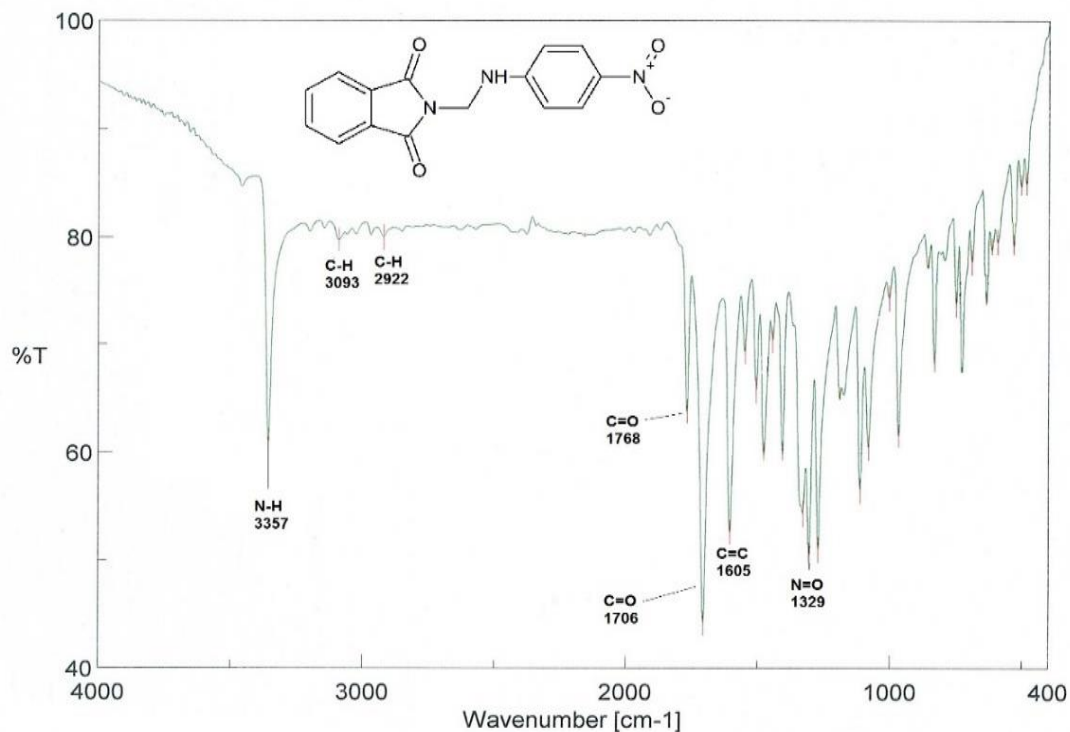
كما يؤكد طيف الكتلة MS للمركب (XVI) -الشكل رقم (5-33)- وجود قمة توافق الكتلة الجزيئية للمركب ذي الصيغة (C₁₅H₁₂N₂O₂+H) عند القيمة (253=m/z) وهي توافق [M+H]⁺، كما توجد قمة أخرى توافق الصيغة (C₁₅H₁₂N₂O₂ +H+ CH₃CN) عند القمة (294=m/z) وهي توافق [M+H]⁺+CH₃CN.



الشكل رقم (5-33) طيف الكتلة MS للمركب (XVI)

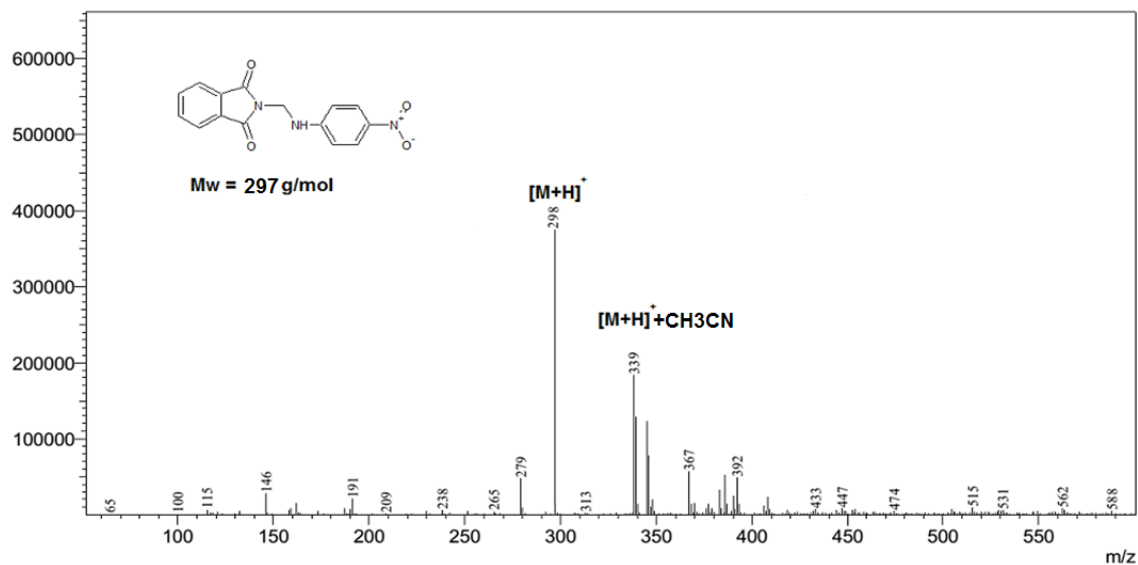
5-1-2-2-3-1-2 المركب (XVII): N-{[4-نترو فنيل] أمينو} متيل فتاليميد: تم تحضيره بكلٍ من الطريقتين الموصوفتين أعلاه باستخدام بارا نيترو الأنيلين (b) كأمين عطري أولي، تمت تنقية المركب بإعادة البلورة من الأسيتون، تم التأكد من النقاوة بتقانة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC، ثم حددت قيمة Rf باستخدام مزيج ميثانول: إيتير البترول (9:1) كطور متحرك فكانت (0.45=Rf)، وقيست درجة انصهاره فكانت 288 °س، المركب منحل بالأسيتونتريل والكلوروفورم.

بيدي طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (XVII) - الشكل (5-34) - عصابة امتصاص أحادية عند العدد الموجي (3357 سم⁻¹) تعود إلى امتطاط الرابطة N-H في المركب وعصابات امتصاص في المنطقة القريبة من العدد الموجي (2922 سم⁻¹) وهي تعود لامتطاط الروابط C-H، كما يظهر الطيف عصابتي امتصاص عند الأعداد الموجية (1706 سم⁻¹، 1768 سم⁻¹) وهي تعود إلى امتطاط الروابط C=O في زمر الكربونيل لجزء الفتاليميد، بينما تعود عصابة الامتصاص عند العدد الموجي 1605 سم⁻¹ لامتطاط الروابط C=C في الحلقات العطرية، أما عصابة الامتصاص عند العدد الموجي 1329 سم⁻¹ فتعود لامتطاط الروابط N=O.



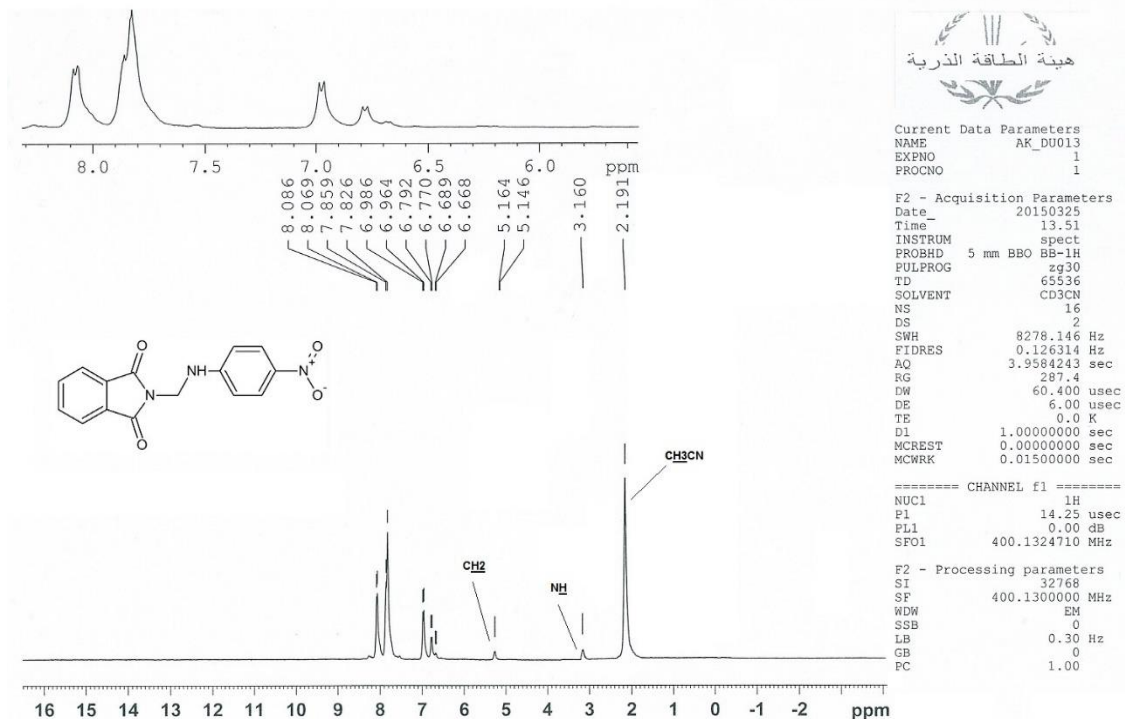
الشكل رقم (5-34) طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (XVII)

كما يؤكد طيف الكتلة MS للمركب (XVII) -الشكل رقم (5-35)- وجود قمة توافق الكتلة الجزيئية للمركب ذي الصيغة (C₁₅H₁₁N₃O₄+H) عند القيمة (m/z=297) وهي توافق [M+H]⁺.



الشكل رقم (5-35) طيف الكتلة MS للمركب (XVII)

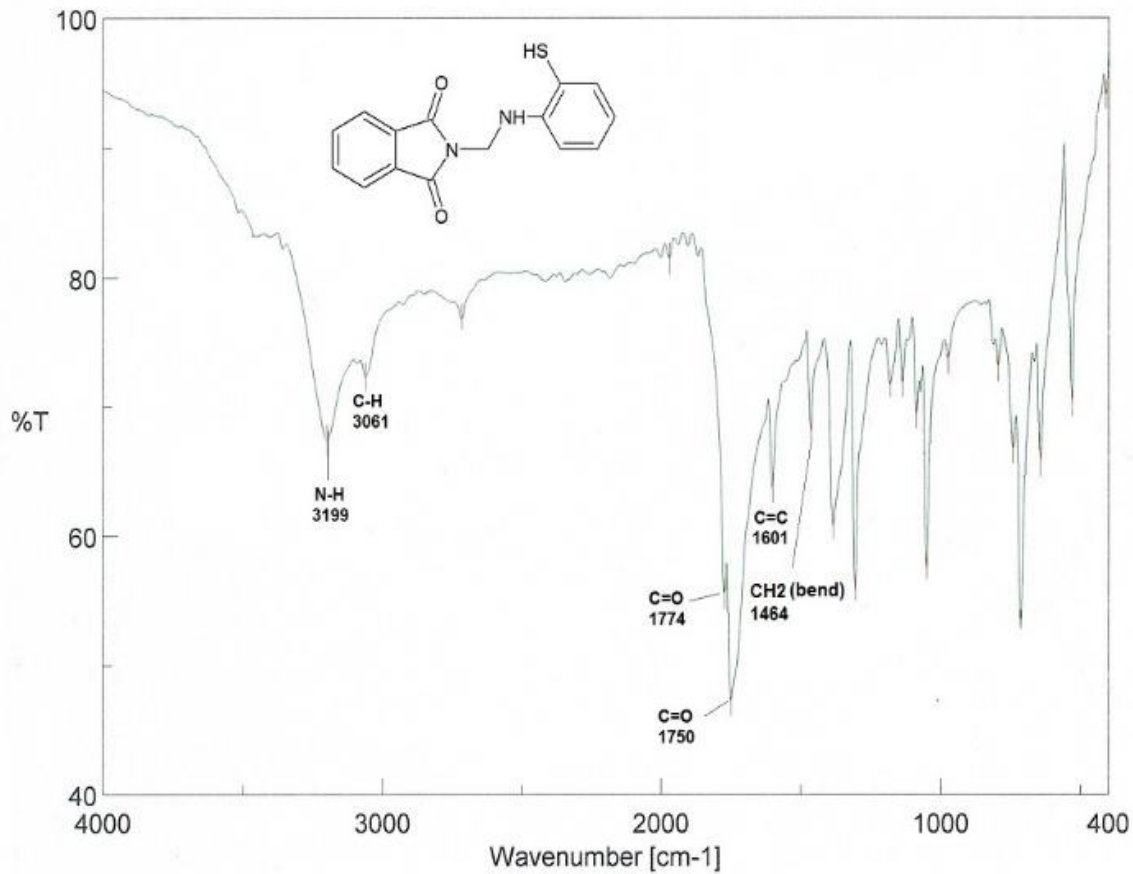
يظهر طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ - الشكل رقم (5-36) - إشارة واضحة عند القيمة (3.16 ppm) من الانزياحات الكيميائية وتعود هذه الإشارة إلى المجموعة البروتونية NH المجاورة لجزء الفثاليميد، وإشارة عند القيمة (5.16 ppm) تعود إلى المجموعة البروتونية CH_2 ، وإشارة متعددة عند (6.66-8.08 ppm) فتعود إلى بروتونات الحلقات العطرية، حيث استخدم الأسيتونتريل المُدَبَّر كـمذيب.



الشكل رقم (5-36) طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ للمركب (XVII)

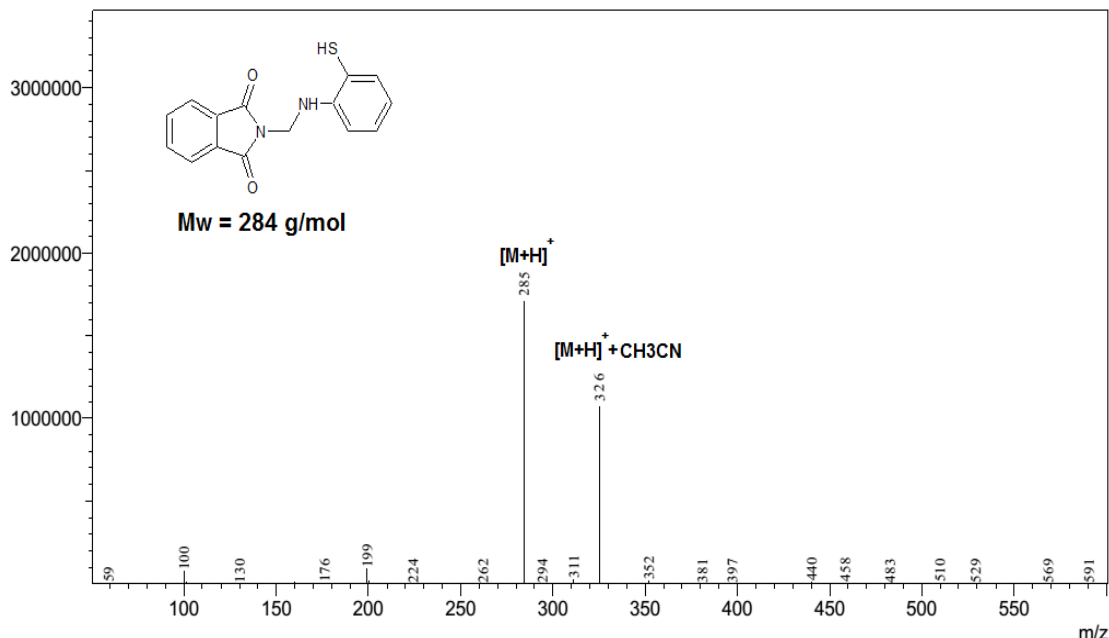
5-1-3-2-3- المركب (XVIII): N-[(2-ثيو فينيل) أمينو] مثيل فثاليميد: تم تحضيره بكلٍ من الطريقتين الموصوفتين أعلاه باستخدام 2- أمينو ثيوفينول (C) كأمين عطري أولي، تمت تنقية المركب بإعادة البلورة من الأسيتون، تم التأكد من النقاوة بتقانة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC، ثم حددت قيمة Rf باستخدام مزيج ميتانول: إيتير البترول (9:1) كطور متحرك فكانت (Rf = 0.34)، وقيست درجة انصهاره فكانت 226-227⁰س، المركب منحل بالكلوروفورم و DMF. يبدي طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (XVIII) - الشكل (5-37) - عصابة امتصاص أحادية عند العدد الموجي (3199 سم⁻¹) تعود إلى امتطاط الرابطة N-H في المركب

وعصابات امتصاص في المنطقة القريبة من العدد الموجي (3060 سم⁻¹) وهي تعود لامتصاص الروابط C-H، كما يظهر الطيف عصابتي امتصاص عند الأعداد الموجية (1750 سم⁻¹، 1774 سم⁻¹) وهي تعود الى امتصاص الروابط C=O في زمر الكربونيل لجزيء الفثاليميد، بينما تعود عصابة الامتصاص عند العدد الموجي 1601 سم⁻¹ لامتصاص الروابط C=C في الحلقات العطرية، أما عصابة الامتصاص عند العدد الموجي 1463 سم⁻¹ فتعود لانحناء الروابط CH₂.



الشكل رقم (5-37) طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (XVIII)

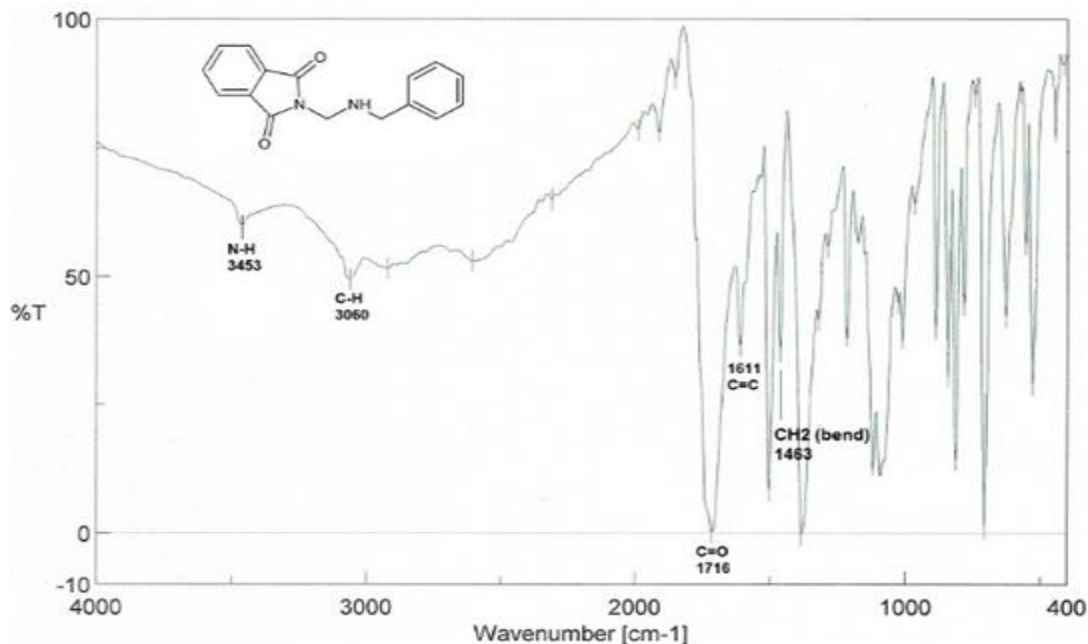
كما يؤكد طيف الكتلة MS للمركب (XVII) -الشكل رقم (5-38)- وجود قمة توافق الكتلة الجزيئية للمركب ذي الصيغة (C₁₅H₁₂N₂O₂S+H) عند القيمة (284=m/z) وهي توافق [M+H]⁺، كما توجد قمة أخرى توافق الصيغة (C₁₅H₁₂N₂O₂S +H+CH₃CN) عند القمة (326=m/z) وهي توافق [M+H]⁺+CH₃CN.



الشكل رقم (5-38) طيف الكتلة MS للمركب (XVIII)

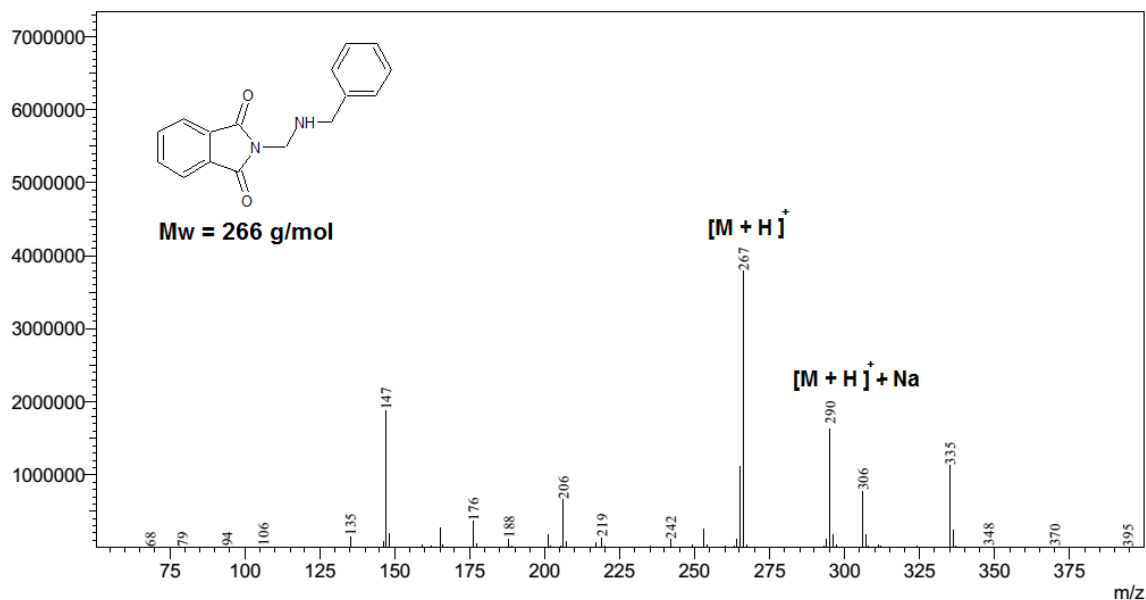
5-1-3-2-4- المركب (XIX): N-[بنزيل أمينو) متيل] فتاليميد: تم تحضيره تم تحضيره بكلا الطريقتين الموصوفتين أعلاه باستخدام أمينو البنزيل (d) كأمين عطري أولي، تمت تنقية المركب بإعادة البلورة من الأسيتون، تم التأكد من النقاوة بتقانة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC، ثم حددت قيمة Rf باستخدام مزيج ميثانول: إيتير البترول (9:1) كطور متحرك فكانت (Rf=0.52)، وقيست درجة انصهاره فكانت 120-119 °س، المركب منحل بالأسيتونتريل و DMF.

بيدي طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (XIX) - الشكل (5-39) - عصابة امتصاص أحادية عند العدد الموجي (3453 سم⁻¹) تعود إلى امتطاط الرابطة N-H في المركب وعصابات امتصاص في المنطقة القريبة من العدد الموجي (3060 سم⁻¹) وهي تعود لامتطاط الروابط C-H، كما يظهر الطيف عصابة امتصاص عند العدد الموجي (1716 سم⁻¹) وهي تعود الى امتطاط الروابط C=O في زمر الكربونيل لجزء الفتاليميد، بينما تعود عصابة الامتصاص عند العدد الموجي 1611 سم⁻¹ لامتطاط الروابط C=C في الحلقات العطرية، أما عصابة الامتصاص عند العدد الموجي 1463 سم⁻¹ فتعود لانحناء الروابط CH₂.



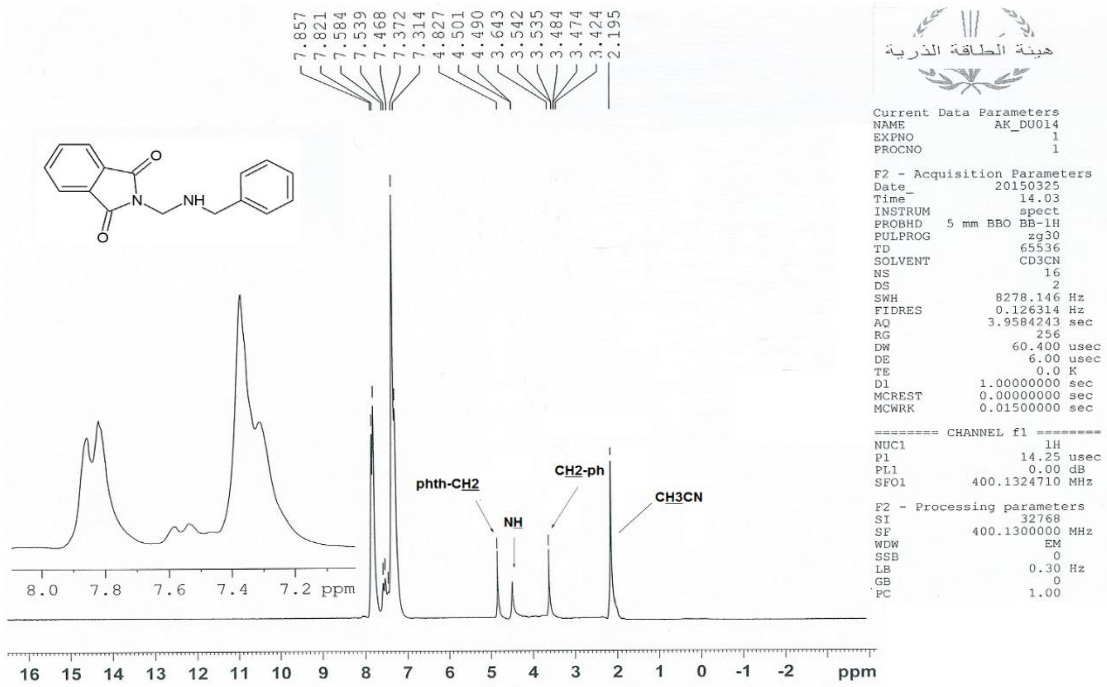
الشكل رقم (5-39) طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (XIX)

كما يؤكد طيف الكتلة MS للمركب (XIX) -الشكل رقم (5-40)- وجود قمة توافق الكتلة الجزيئية للمركب ذي الصيغة $(C_{16}H_{14}N_2O_2+H)$ عند القيمة $(267=m/z)$ وهي توافق $[M+H]^+$ ، كما توجد قمة أخرى توافق الصيغة $(C_{16}H_{14}N_2O_2+H+Na)$ عند القمة $(290=m/z)$ وهي توافق $[M+H]^+ + Na$.



الشكل رقم (5-40) طيف الكتلة MS للمركب (XIX)

يظهر طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ -الشكل رقم (5-41)- إشارة واضحة عند القيمة (ppm3.48) من الانزياحات الكيميائية وتعود هذه الإشارة إلى المجموعة البروتونية CH_2 المجاورة لزمرة الفئيل وإشارة عند القيمة (ppm4.49) تعود إلى المجموعة البروتونية N-H ، وإشارة عند القيمة (ppm4.82) تعود إلى المجموعة البروتونية CH_2 المجاورة لجزء الفثاليميد CH_2 ، وإشارة متعددة عند (ppm 7.85-7.31) فتعود إلى بروتونات الحلقات العطرية، حيث استخدم الأسيتونتريل المُدَيتر كذيب.

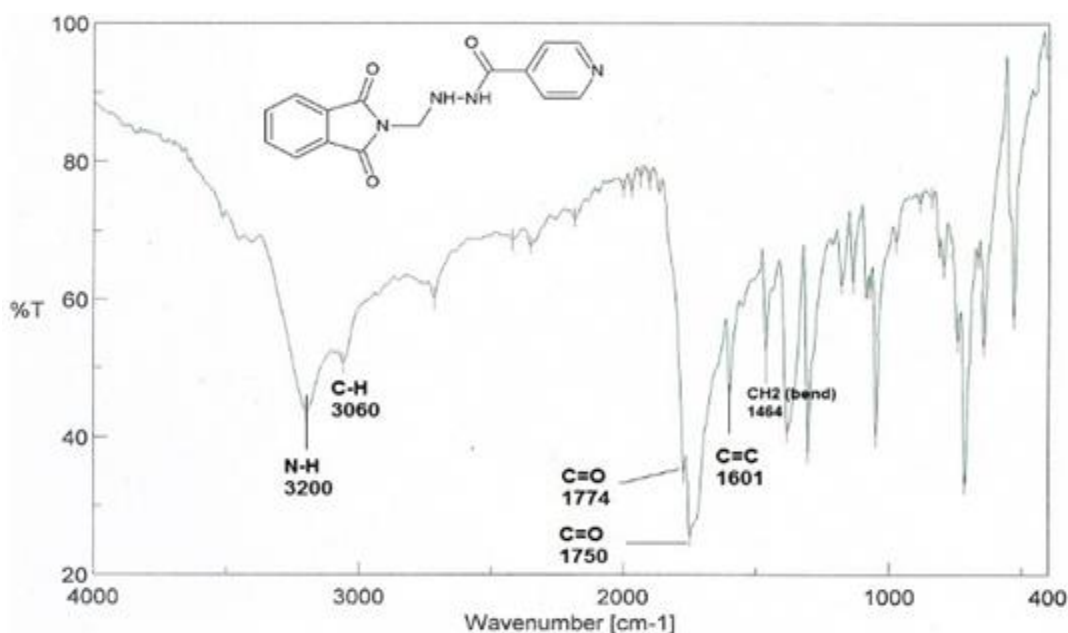


الشكل رقم (5-41) طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ للمركب (XIX)

5-1-3-2-5- المركب (XX): [N-متيل(بيريدن-4-كربوهيدرازيد)] فثاليميد:

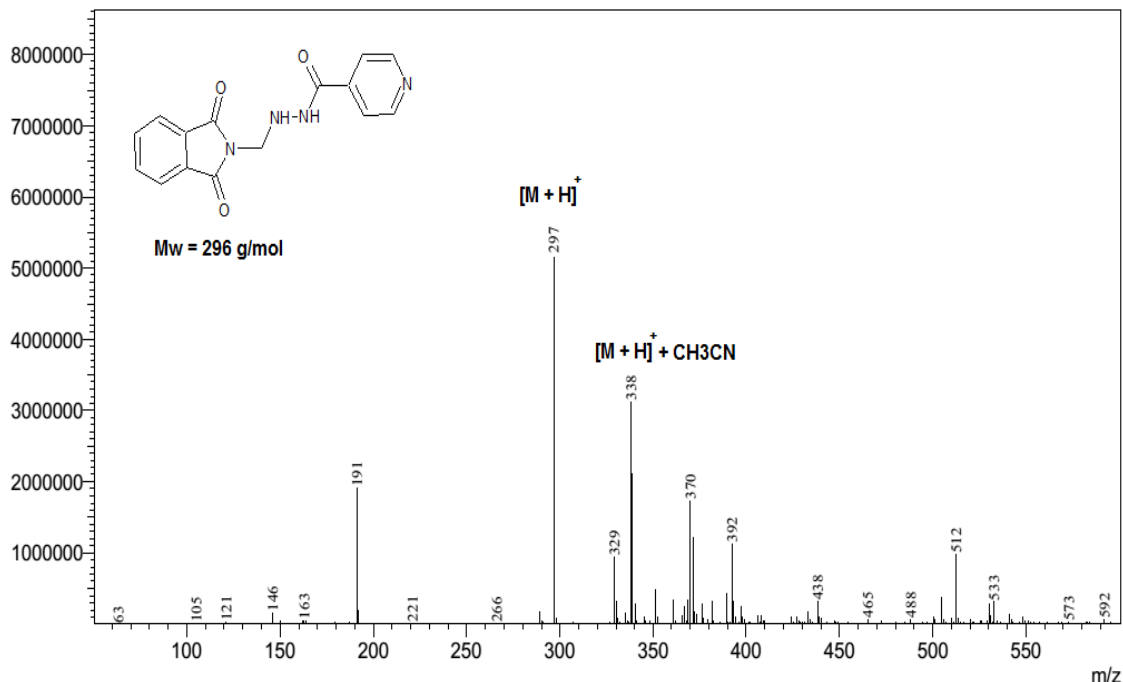
تم تحضيره بكلٍ من الطريقتين الموصوفتين أعلاه باستخدام الإيزونيازيد (e) كأمين عطري أولي، تمت تنقية المركب بإعادة البلورة من الأسيتون، تم التأكد من النقاوة بتقانة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC، ثم حددت قيمة R_f باستخدام مزيج ميتانول: إيثر البترول (7:3) كطور متحرك فكانت ($R_f=0.34$)، وقيست درجة انصهاره فكانت 211-210 $^{\circ}\text{C}$ ، المركب منحل بكلٍ من الأسيتونتريل و DMSO.

يبيد طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (XX) - الشكل (5-42) - عصابة امتصاص أحادية عند العدد الموجي (3200 سم⁻¹) تعود إلى امتطاط الرابطة N-H في المركب وعصابات امتصاص في المنطقة القريبة من العدد الموجي (3060 سم⁻¹) وهي تعود لامتطاط الروابط C-H، كما يظهر الطيف عصابتي امتصاص عند الأعداد الموجية (1750-1774 سم⁻¹) وهي تعود الى امتطاط الروابط C=O في زمر الكربونيل لجزء الفثاليميد، بينما تعود عصابة الامتصاص عند العدد الموجي 1601 سم⁻¹ لامتطاط الروابط C=C في الحلقات العطرية، أما عصابة الامتصاص عند العدد الموجي 1464 سم⁻¹ فتعود لانحناء الروابط CH₂.



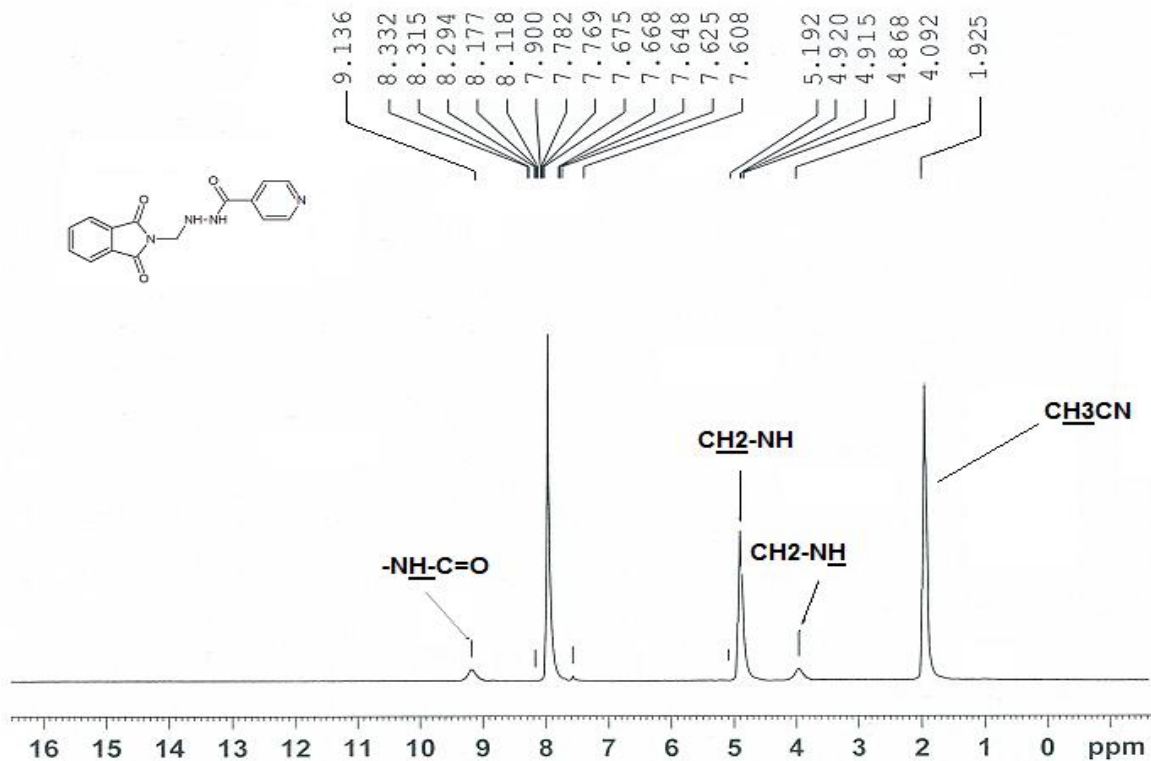
الشكل رقم (5-42) طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (XX)

كما يؤكد طيف الكتلة MS للمركب (XX) - الشكل رقم (5-43) - وجود قمة توافق الكتلة الجزيئية للمركب ذي الصيغة (C₁₅H₁₂N₄O₃ + H) عند القيمة (296=m/z) وهي توافق [M+H]⁺، كما توجد قمة أخرى توافق الصيغة (C₁₅H₁₂N₄O₃ + H + CH₃CN) عند القمة (338= m/z) وهي توافق [M+H]⁺+CH₃CN.



الشكل رقم (5-43) طيف الكتلة MS للمركب (XX)

يظهر طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ - الشكل رقم (5-44) - إشارة واضحة عند القيمة (ppm 4.06) من الانزياحات الكيميائية وتعود هذه الإشارة إلى المجموعة البروتونية N-H المجاورة لزمرة الميثيلين (CH_2) وإشارة عند القيمة (ppm 4.92) تعود إلى المجموعة البروتونية CH_2 ، وإشارة متعددة عند (ppm 8.33-7.60) فتعود إلى بروتونات الحلقات العطرية، وإشارة عند القيمة (ppm 9.13) تعود إلى المجموعة البروتونية NH المجاورة لمجموعة الكربونيل C=O، حيث استخدم الأسيتونتريل المُدَيَّر كـ مذيب.



الشكل رقم (5-44) طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني ¹H-NMR للمركب (XX)

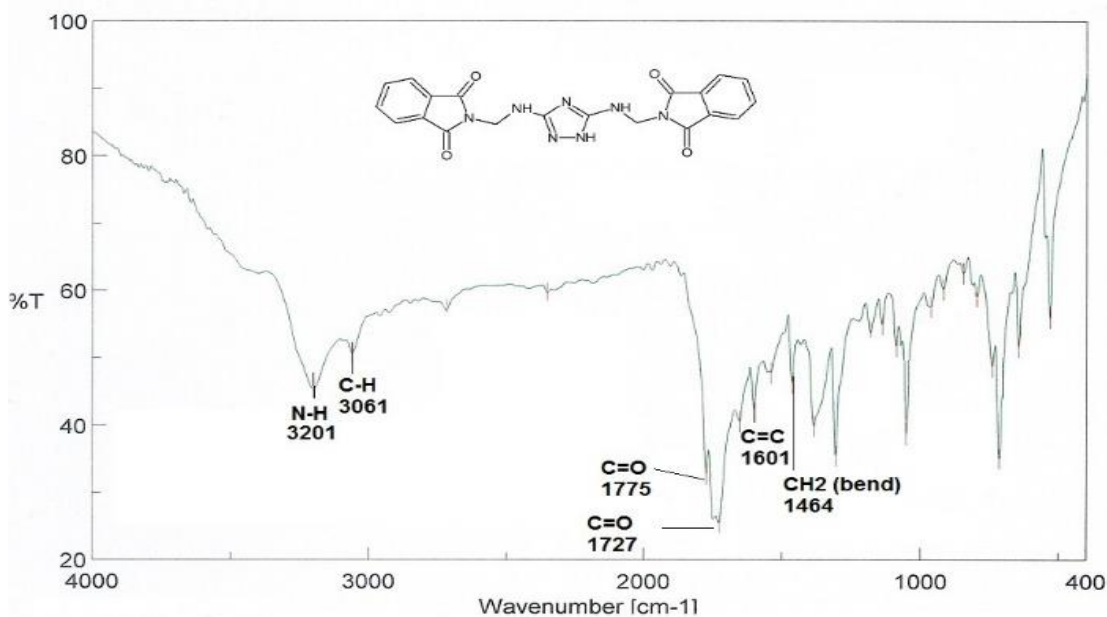
5-1-3-2-6- المركب (XXI): N,N'-[5,3-ثنائي (متيل أمينو) 1-هيدرو-تريازول، 1،2،4]

بيس فتاليميد:

تم تحضيره بكلٍ من الطريقتين الموصوفتين أعلاه باستخدام 5,3-ثنائي أمينو 1،2،4 تريازول (f) كأمين عطري أولي، تمت تنقية المركب بإعادة البلورة من الأسيتون، تم التأكد من النقاوة بتقانة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC، ثم حددت قيمة R_f باستخدام مزيج ميتانول: إيثر البترول (7:3) كطور متحرك فكانت (R_f = 0.2)، وقيست درجة انصهاره فكانت < 300 °س، المركب منحل بالأسيتونتريل و DMSO.

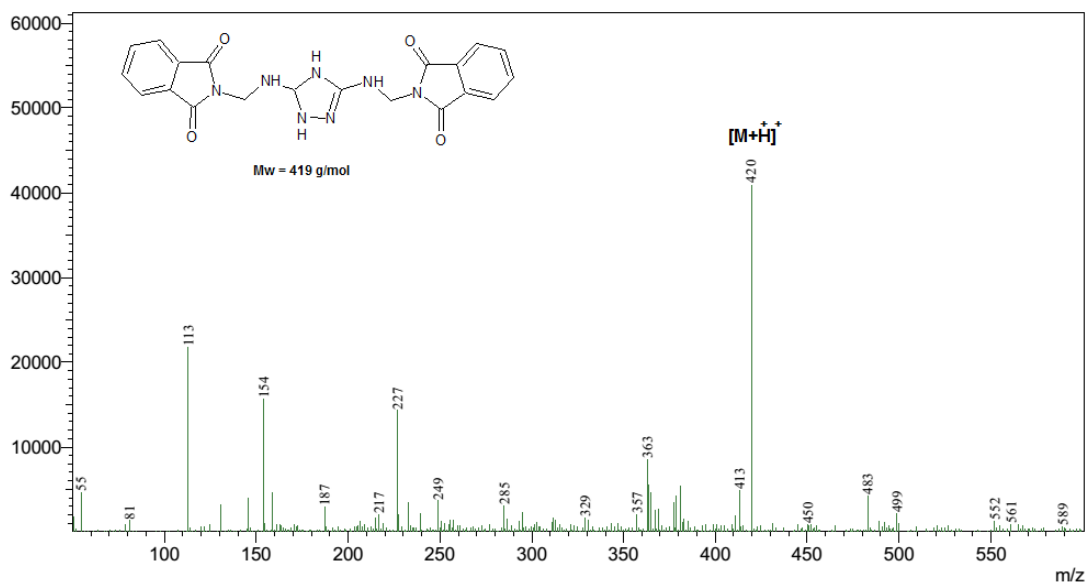
بيدي طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (XXI) - الشكل (5-45) - عصابة امتصاص أحادية عند العدد الموجي (3201 سم⁻¹) تعود إلى امتطاط الرابطة N-H في المركب وعصابات امتصاص في المنطقة القريبة من العدد الموجي (3061 سم⁻¹) وهي تعود لامتطاط الروابط C-H، كما يظهر الطيف عصابتي امتصاص عند الأعداد الموجية (1775-1727 سم⁻¹) وهي تعود إلى امتطاط الروابط C=O في زمر الكربونيل لجزء الفتاليميد، بينما تعود عصابة الامتصاص عند

العدد الموجي 1601 سم⁻¹ لامتطاط الروابط C=C في الحلقات العطرية، أما عصابة الامتصاص عند العدد الموجي 1464 سم⁻¹ فتعود لانحناء الروابط CH₂.



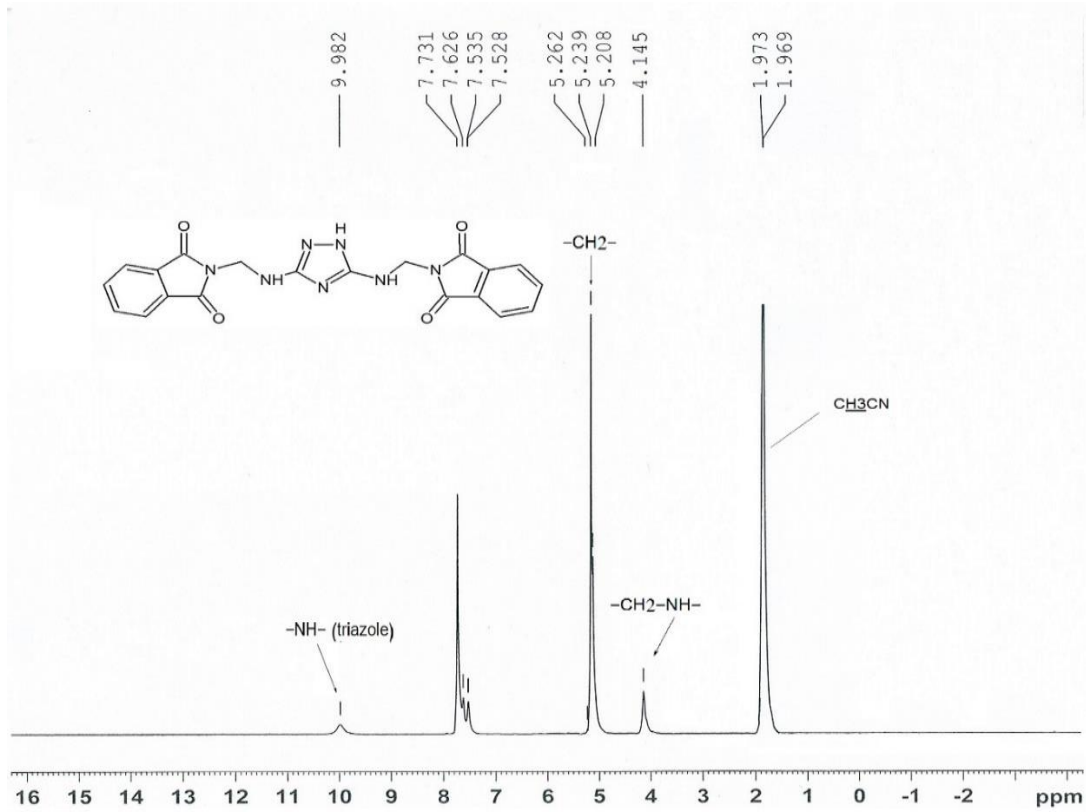
الشكل رقم (5-45) طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (XXI)

كما يؤكد طيف الكتلة MS للمركب (XXI) -الشكل رقم (5-46)- وجود قمة توافق الكتلة الجزيئية للمركب ذي الصيغة (C₂₀H₁₇N₇O₄ +H) عند القيمة (m/z = 420) وهي توافق [M+H]⁺.



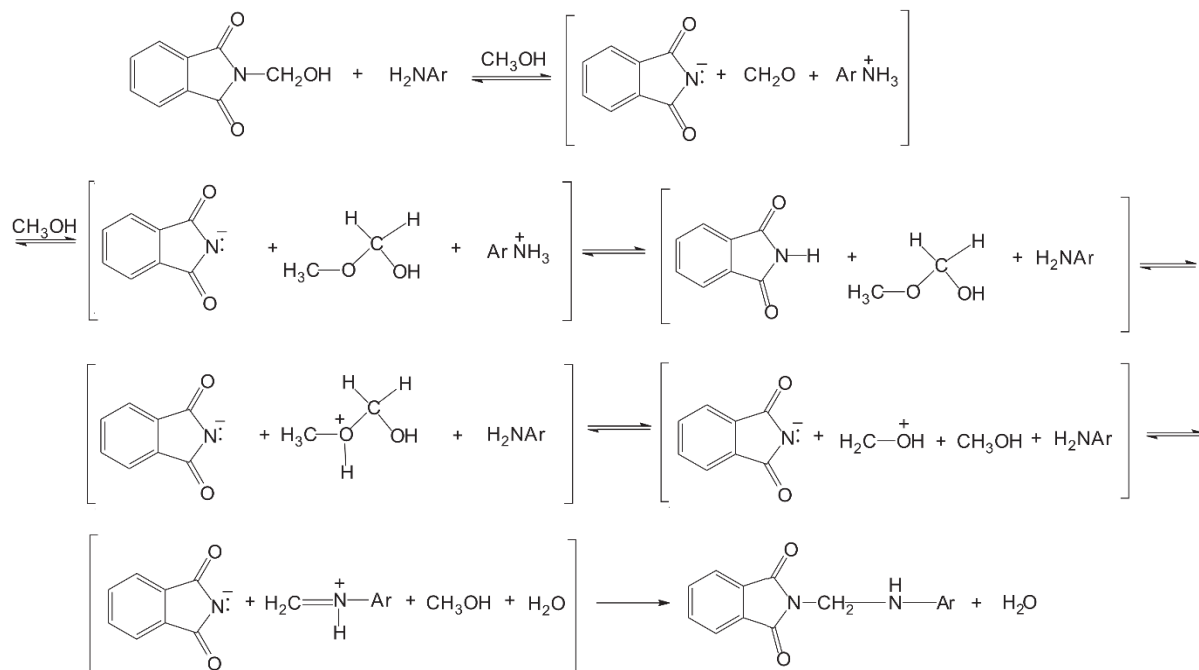
الشكل رقم (5-46) يبين طيف الكتلة MS للمركب (XXI)

يظهر طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ -الشكل رقم (5-47)- إشارة واضحة عند القيمة (ppm 4.14) من الانزياحات الكيميائية وتعود هذه الإشارة إلى المجموعة البروتونية NH المجاورة لزمرة المتلين (CH_2) وإشارة عند القيمة (ppm 5.23) تعود إلى المجموعة البروتونية CH_2 ، وإشارة متعددة عند (ppm 7.52 - 7.73) فتعود إلى بروتونات الحلقات العطرية، وإشارة عند القيمة (ppm 9.98) تعود إلى المجموعة البروتونية NH في حلقة التريازول، حيث استخدم الأسيتونتريل المُدَيَّر كـمذيب.



الشكل رقم (5-47) طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ للمركب (XXI)

وفيما يلي الآلية المقترحة للمرحلة الثانية من التفاعل [113]:



ويلخص الجدول التالي رقم (5-10) الخصائص الفيزيائية للمشتقات المحضرة (XVI-XXI) وفق المخطط الثالث:

الجدول رقم (5-10) الخصائص الفيزيائية للمشتقات (XVI-XXI)

المركب	المردود طريقة (A) %	درجة الانصهار (A)	زمن التفاعل (A)	المردود طريقة (B) %	درجة الانصهار (B)	زمن التفاعل (B)	Rf	اللون
XVI	72	149-150	8 دقائق	87	146-148	210 دقائق	*0.4	أصفر
XVII	79	285-287	8 دقائق	72	288	210 دقائق	*0.45	أصفر
XVIII	69	226	8 دقائق	86	225-227	210 دقائق	*0.34	أبيض
XIX	81	119-120	8 دقائق	88	119-121	210 دقائق	*0.52	أبيض
XX	67	211-213	8 دقائق	83	210-211	210 دقائق	**0.34	أبيض
XXI	54	>300	15 دقيقة	63	>300	210 دقائق	**0.2	أبيض

الطور المتحرك : * ميثانول: إيتير البترول (9:1)، ** ميثانول: إيتير البترول (7:3).

ويلخص الجدول التالي رقم (5-11) معطيات طيف الأشعة تحت الحمراء للمركبات (XVI-XXI) المحضرة وفق المخطط الثالث:

الجدول رقم (5-11) معطيات طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركبات (XVI-XXI)

المركب	(N - H, str.)	(C - H, str.)	(C = O)	(C = C) _{arom}	Others
XVI	3329	2942	1716-1773	1611	1464(CH ₂) ben.
XVII	3357	2922-3093	1768-1706	1605	1329(N=O) _{NO2}
XVIII	3199	3061	1750-1774	1601	1464(CH ₂) ben.
XIX	3453	3060	1716	1611	1463(CH ₂) ben.
XX	3200	3060	1750-1774	1601	1464(CH ₂) ben.
XXI	3201	3061	1775 -1727	1601	1464(CH ₂) ben.

كما يلخص الجدول التالي رقم (5-12) الانزياحات الكيميائية للمشتقات (XVI-XXI) المحضرة وفق المخطط الثالث:

الجدول رقم (5-12) معطيات طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني ¹H-NMR للمشتقات (XVI-XXI)

المركب	الانزياحات الكيميائية (ppm)
XVII	¹ H-NMR (CD ₃ CN) δ(ppm): 3.16(s,1H,NH), 5.16(s,2H,CH ₂), 6.66-8.08(m, 8H, Ar).
XIX	¹ H-NMR (CD ₃ CN) δ(ppm): 3.4 (s,2H, CH ₂ -ph.), 4.5 (s,1H,NH), 4.8 (s,2H, CH ₂ -phth), 7.31-7.85 (m,8H,Ar).
XX	¹ H-NMR (CD ₃ CN) δ(ppm): 4.09 (s,1H, NH-CH ₂), 4.91 (s,2H, NH-CH ₂), 7.6-8.9 (m,7H,phth.), 9.13 (s, 1H, O=C-NH).
XXI	¹ H-NMR (CD ₃ CN) δ(ppm): 4.1 (s,2H, CH ₂ -NH), 5.2 (s,4H, CH ₂ -NH), 7.52-7.73 (m,8H,phth.), 9.98 (s,1H, CH ₂ -NH, triazole).

كما تؤكد نتائج التحليل العنصري للمركبات توافق النسبة المئوية للعناصر (C-H-N) مع القيم النظرية المحسوبة للمركبات:

الجدول رقم (5-13) نتائج التحليل العنصري للمركبات (XVI-XXI)

المركب	الصيغة M _w	النسبة %	التحليل العنصري		
			%C	%H	%N
XVI	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂ 252.267	نظرياً	71.42	4.79	11.10
			71.04	4.505	11.03
XVII	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₄ 297.265	نظرياً	60.61	3.73	14.14
			60.75	3.36	13.83
XVIII	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂ S 284.332	نظرياً	63.36	4.25	9.85
			61.41	4.625	10.52
XIX	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ 266.294	نظرياً	72.16	5.30	10.52
			73.36	4.780	9.63
XX	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ 296.280	نظرياً	60.81	4.08	18.91

0	18.09	4.235	59.98	تجريبياً	$C_{15}H_{12}N_4O_3$	
0	23.49	3.62	57.55	نظرياً	417.377	XXI
0	22.96	3.688	58.01	تجريبياً	$C_{20}H_{15}N_7O_4$	

5-2- نتائج الفعالية الحيوية:

5-2-1- نتائج الفعالية الحيوية تجاه الجراثيم موجبة الغرام وسالبة الغرام والفطريات:

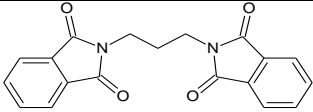
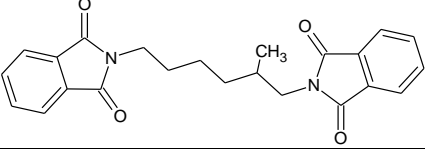
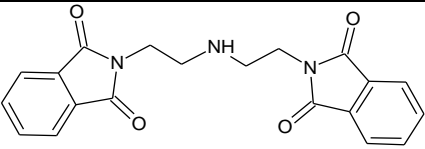
أجري اختبار التحسس الدوائي، تجاه كل من المكورات العنقودية البشرية (جراثيم موجبة الغرام) والعصيات القولونية (جراثيم سالبة الغرام) وفطريات المبيضات البيض¹، بطريقة الانتشار على أطباق بتري وذلك باستخدام وسط مولر هنتون لجميع المركبات عند تراكيز (100 و 250 و 500 و 1000 ppm) وتم تحديد قطر منطقة التثبيط مقدراً بالميلي متر، مقارنة بصادات حيوي معيارية، تم تكرار كل تجربة ثلاث مرات وأخذ المتوسط الحسابي في كل مرة.

5-2-1-1- الفعالية الحيوية تجاه المكورات العنقودية البشرية:

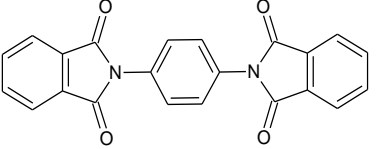
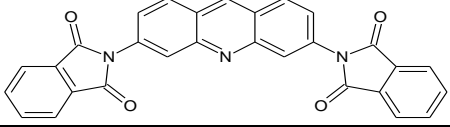
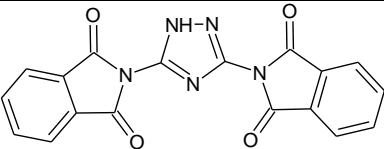
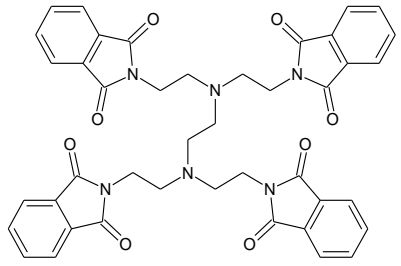
5-2-1-1-1- مركبات المخطط الأول:

يبين الجدول التالي رقم (5-14) - نتائج الفعالية الحيوية لمركبات المخطط الأول تجاه المكورات العنقودية البشرية.

جدول رقم (5-14) نتائج الفعالية الحيوية للمشتقات (I-VII) تجاه المكورات العنقودية البشرية

التركيز ppm		100			250			500			1000			
													3،1-بيس (N-فتاليميدو) البروبان (I)	
قطر التثبيط (مم)	3	1.5	3.5	3.5	3	3	4.5	4	5	5	4.5	6		
المتوسط	2.7			3.2			4.5			5.2				
													2-مethyl، 6،1-بيس (N-فتاليميدو) الهكسان (II)	
قطر التثبيط (مم)	8	8	7	6	5	9	9	9	10	10	10	9.5		
المتوسط	7.7			6.7			9.3			9.8				
													N، N-بيس [2-(N-فتاليميدو) ايتيلن] أمين (III)	

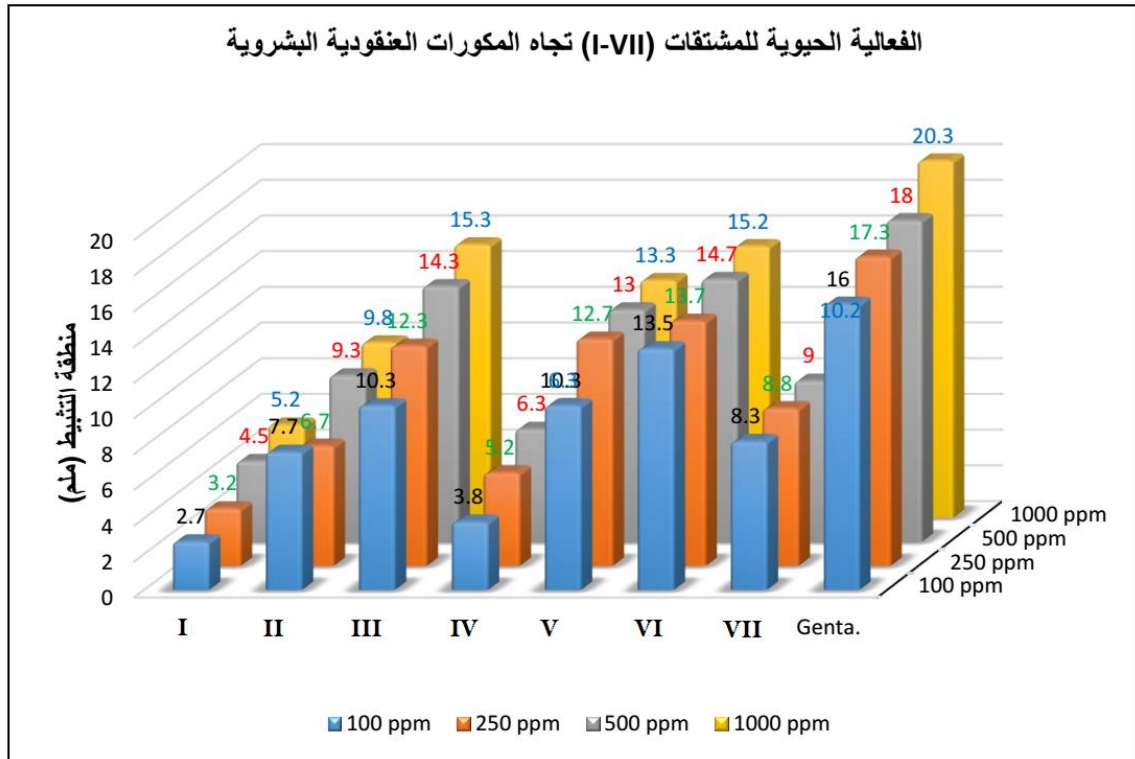
¹ تم الحصول على سلالات جرثومية وفطرية نقية من مخابر الرقابة والبحوث الدوائية في وزارة الصحة بعد اجراء الاختبارات التشخيصية المجهرية والمصلية والكيميائية الحيوية للتأكد من هويتها ونقاوتها.

16	15	15	14	14	15	13	11	13	11	9	11	قطر التثبيت (ملم)
15.3			14.3			12.3			10.3			المتوسط
							4،1-بيس (N-فتاليميدو) بنزن (IV)					
7	6	6	6	6	7	5.5	5	5	4	4	3.5	قطر التثبيت (ملم)
6.3			6.3			5.2			3.8			المتوسط
							6،3-بيس (N-فتاليميدو) أكريدين (V)					
14	13	13	15	12	12	14	13	11	11	9	11	قطر التثبيت (ملم)
13.3			13			12.7			10.3			المتوسط
							3،5-بيس N- (فتاليميدو) 1-هيدرو 4،2،1 تريازول (VI)					
16	14.5	15	15	15	14	15	13.5	12.5	13.5	12	15	قطر التثبيت (ملم)
15.2			14.7			13.7			13.5			المتوسط
							N',N'',N''',N'''-تتراكيس [2-(N-فتاليميدو) إيثيل] إيتان-1،2 ثنائي أمين (VII)					
10	10.5	10	9	8.5	9.5	8.5	8.5	9.5	6	9	10	قطر التثبيت (ملم)
10.2			9			8.8			8.3			المتوسط
الصاد الحيوي المعياري جنتاميسين Gentamycin												
22	19	20	18	17	19	16	18	18	17	15	16	قطر التثبيت (ملم)
20.3			18			17.3			16			المتوسط

ويلخص المخطط البياني التالي -رقم (5-48)- نتائج الفعالية الحيوية لمشتقات المخطط الأول

تجاه المكورات العنقودية البشرية:

المخطط رقم (5-48) الفعالية الحيوية للمشتقات (I-VII) تجاه المكورات العنقودية البشرية

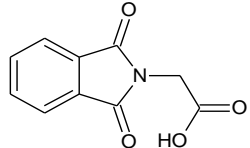
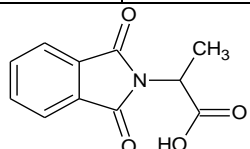
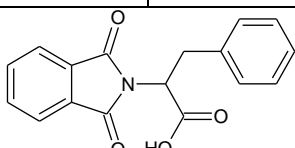
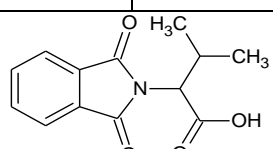
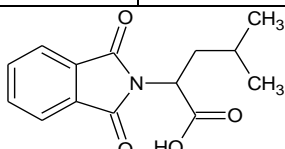


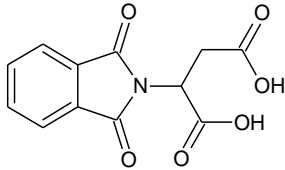
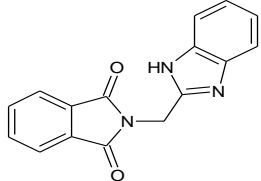
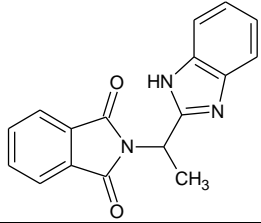
إن كل من المشتقات N,N-بيس [2-(N-فتاليميدو) إيتيلين] أمين (III) و 6,3-بيس (N-فتاليميدو) أكريدين (V) و 3,5-بيس (N-فتاليميدو) 1-هيدرو-4,2,1-تريازول (VI) تملك فعالية تثبيطية جيدة تجاه المكورات العنقودية البشرية وخاصة عند التراكيز 1000 ppm مقارنة بالصاد الحيوي المعياري المستخدم جنتاميسين.

5-2-1-1-2-5 مركبات المخطط الثاني:

يبين الجدول التالي -رقم (5-15)- نتائج الفعالية الحيوية لمركبات المخطط الثاني تجاه المكورات العنقودية البشرية.

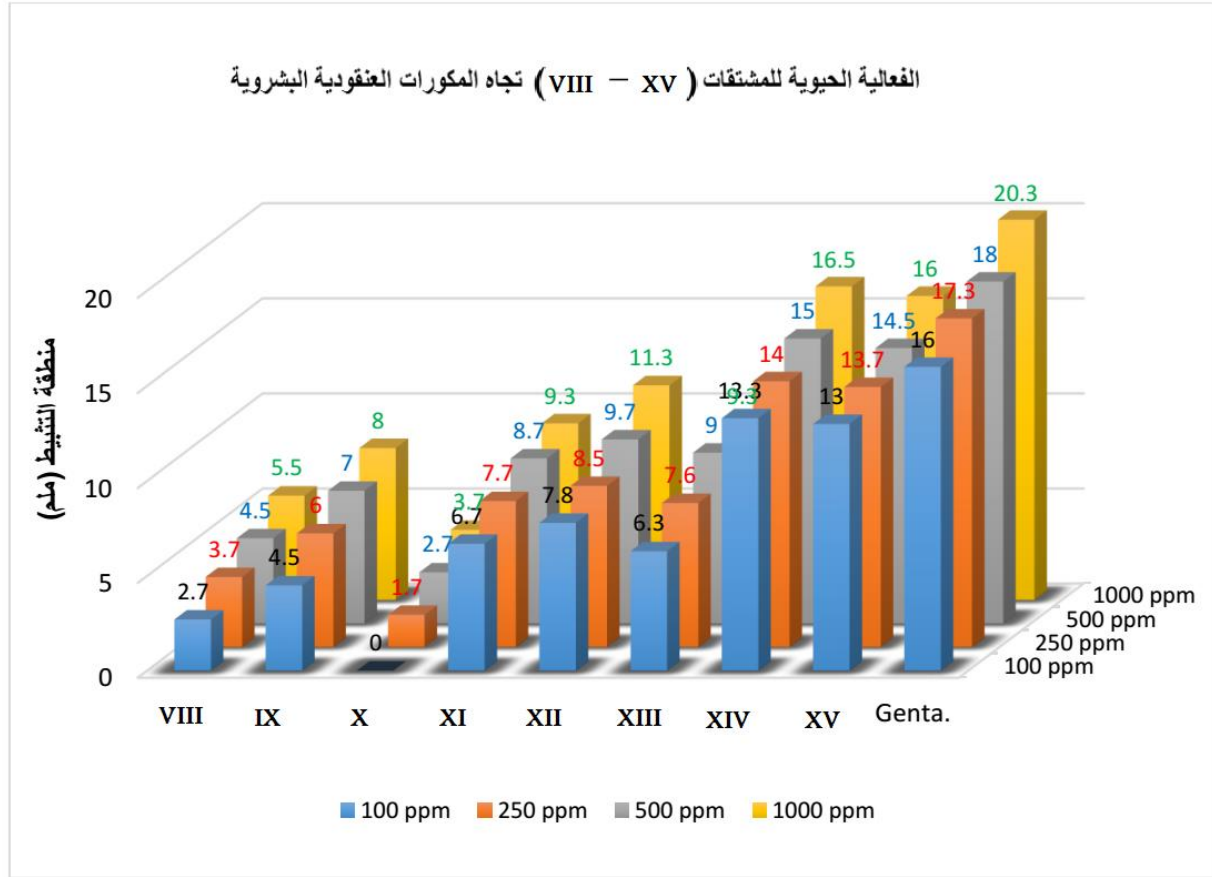
جدول رقم (5-15) نتائج الفعالية الحيوية للمشتقات (VIII-XV) تجاه المكورات العنقودية البشرية

1000			500			250			100			التركيز ppm
												(VIII) -N فتاليميد الغليسين
6.5	5	5	3.5	5	5	4	4	3	3	3	2	قطر التثبيط (ملم)
5.5			4.5			3.7			2.7			المتوسط
												(IX) -N فتاليميد الألانين
9	7	8	7	7	7	5.5	7.5	6	5.5	4	4	قطر التثبيط (ملم)
8			7			6			4.5			المتوسط
												(X) -N فتاليميد فنيل ألانين
4	3	4	3	2	3	1	1	2	0	0	0	قطر التثبيط (ملم)
3.7			2.7			1.7			0			المتوسط
												(XI) -N فتاليميد فالين
9	10	9	8	9	9	7	9	7	8	6	6	قطر التثبيط (ملم)
9.3			8.7			7.7			6.7			المتوسط
												(XII) -N فتاليميد لوسين
10	12	12	9	9	11	9	9	7.5	8	9	6.5	قطر التثبيط (ملم)
11.3			9.7			8.5			7.8			المتوسط

						N- فتاليميد أسبارتيك (XIII)						
9	9	10	9	9	9	8	7	8	6	6	7	قطر التثبيط (ملم)
9.3			9			7.6			6.3			المتوسط
						N-[متيلين (2-بنزيميدازول)] الفتاليميد (XIV)						
16.5	17	16	15	15	15	14	13	15	14	13.5	12.5	قطر التثبيط (ملم)
16.5			15			14			13.3			المتوسط
						N-[1-(2-بنزيميدازول)-إتيل] الفتاليميد (XV)						
16	16	16	14	15	14.5	13	13	15	13	13	13	قطر التثبيط (ملم)
16			14.5			13.7			13			المتوسط
الصاد الحيوي المعياري جنتاميسين Gentamycin												
22	19	20	18	17	19	16	18	18	17	15	16	قطر التثبيط (ملم)
20.3			18			17.3			16			المتوسط

ويلخص المخطط البياني التالي رقم (5-49)- نتائج الفعالية الحيوية لمشتقات المخطط الثاني (VIII-XV) تجاه المكورات العنقودية البشرية:

المخطط رقم (5-49) الفعالية الحيوية للمشتقات (VIII-XV) تجاه المكورات العنقودية البشرية

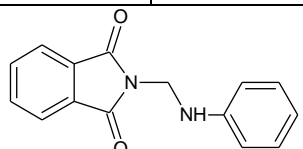
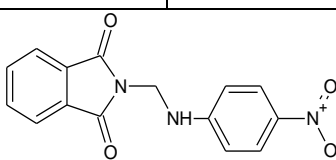
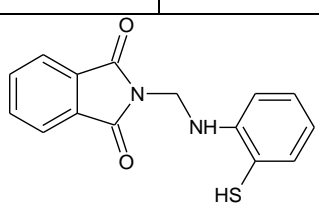
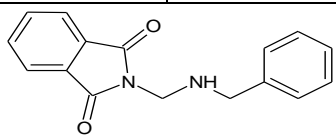
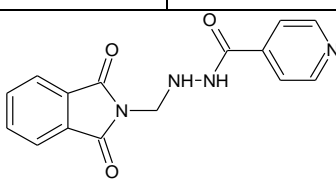


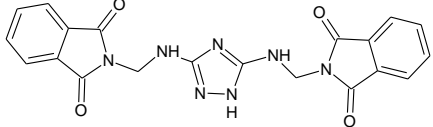
أعطى كل من المشتقين N- [متيلين (2-بنزايמידازول)] الفتاليميد (XIV) و N- [1-2] - أعطى التراكيز المحضرة، بينما أبدت N- فتاليميد الغليسين (VIII)، و N- فتاليميد آلانين (IX)، و N- فتاليميد فنيل آلانين (X) أبدت فعالية ضعيفة جداً تجاه المكورات العنقودية البشرية، مقارنة بالصاد الحيوي المعياري المستخدم جنتاميسين.

5-2-1-1-3- مركبات المخطط الثالث:

يبين الجدول التالي -رقم (5-16)- نتائج الفعالية الحيوية لمركبات المخطط الثالث تجاه المكورات العنقودية البشرية.

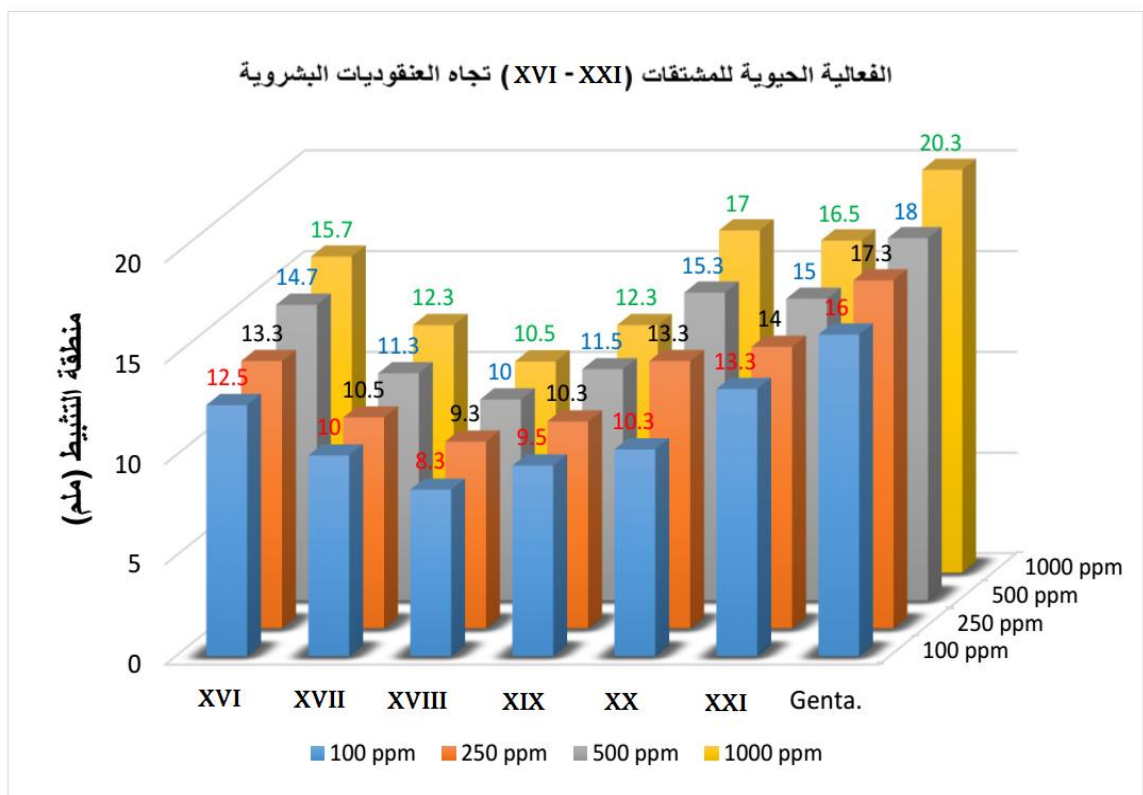
جدول رقم (5-16) نتائج الفعالية الحيوية للمشتقات (XVI-XXI) تجاه المكورات العنقودية البشرية

1000			500			250			100			التركيز ppm
												N-(بنيل أمينو) مئيل [فتاليميد (XVI)]
15	16	16	15	15	14	14	13	13	13	12.5	12	قطر التثبيط (ملم)
15.7			14.7			13.3			12.5			المتوسط
												N-[[4-نترو بنيل] أمينو] مئيل { فتاليميد (XVII)}
12	11	14	10	13	11	11.5	10	10	10	12	8	قطر التثبيط (ملم)
12.3			11.3			10.5			10			المتوسط
												N-[[2-ثيو فنيل] أمينو] مئيل { فتاليميد (XVIII)}
10	10	11.5	10	10	10	10	9	9	8	8	9	قطر التثبيط (ملم)
10.5			10			9.3			8.3			المتوسط
												N-(بنزيل أمينو) مئيل [فتاليميد (XIX)]
13	12	12	11.5	11	12	11	10	10	9	9	10.5	قطر التثبيط (ملم)
12.3			11.5			10.3			9.5			المتوسط
												N- [مئيل (بيريدين-4-كربوهيدرازيد)] فتاليميد (XX)
17	16	18	17	14	15	14	13	13	10	11	10	قطر التثبيط (ملم)
17			15.3			13.3			10.3			المتوسط

						N,N'-[3,5-ثنائي (متيل أمينو) 1-هيدرو-تريازول[4,2,1] ثنائي قتاليميد (XXI)						
16.5	17	16	15	15	15	14	13	15	14	13.5	12.5	قطر التثبيط (ملم)
16.5			15			14			13.3			المتوسط
الصاد الحيوي المعياري جنتاميسين Gentamycin												
22	19	20	18	17	19	16	18	18	17	15	16	قطر التثبيط (ملم)
20.3			18			17.3			16			المتوسط

ويلخص المخطط البياني التالي -رقم (5-50)- نتائج الفعالية الحيوية لمشتقات المخطط الثالث (XVI-XXI) تجاه المكورات العنقودية البشرية:

المخطط رقم (5-50) الفعالية الحيوية للمشتقات (XVI-XXI) تجاه المكورات العنقودية البشرية



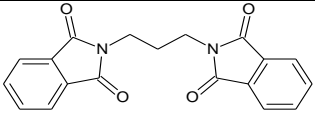
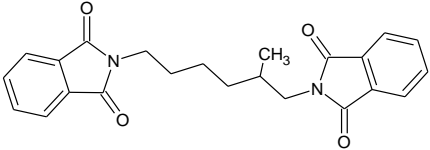
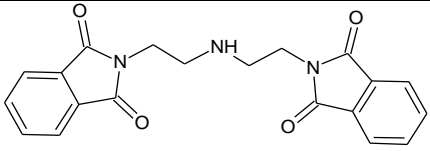
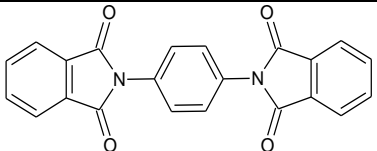
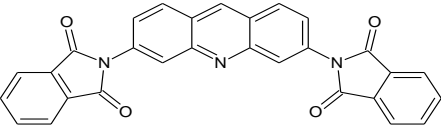
تبدي جميع المشتقات من أسس مانخ المحضرة فعالية عالية تجاه المكورات العنقودية البشرية مقارنة بالصاد الحيوي المعياري جنتاميسين.

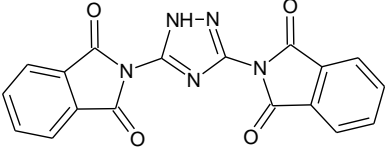
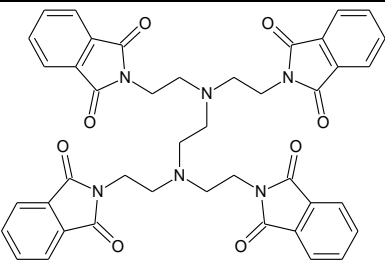
5-2-1-2-2- الفعالية الحيوية تجاه العصيات القولونية:

5-2-1-2-1- مركبات المخطط الأول: يبين الجدول التالي -رقم (5-17)- نتائج الفعالية

الحيوية لمركبات المخطط الأول تجاه العصيات القولونية.

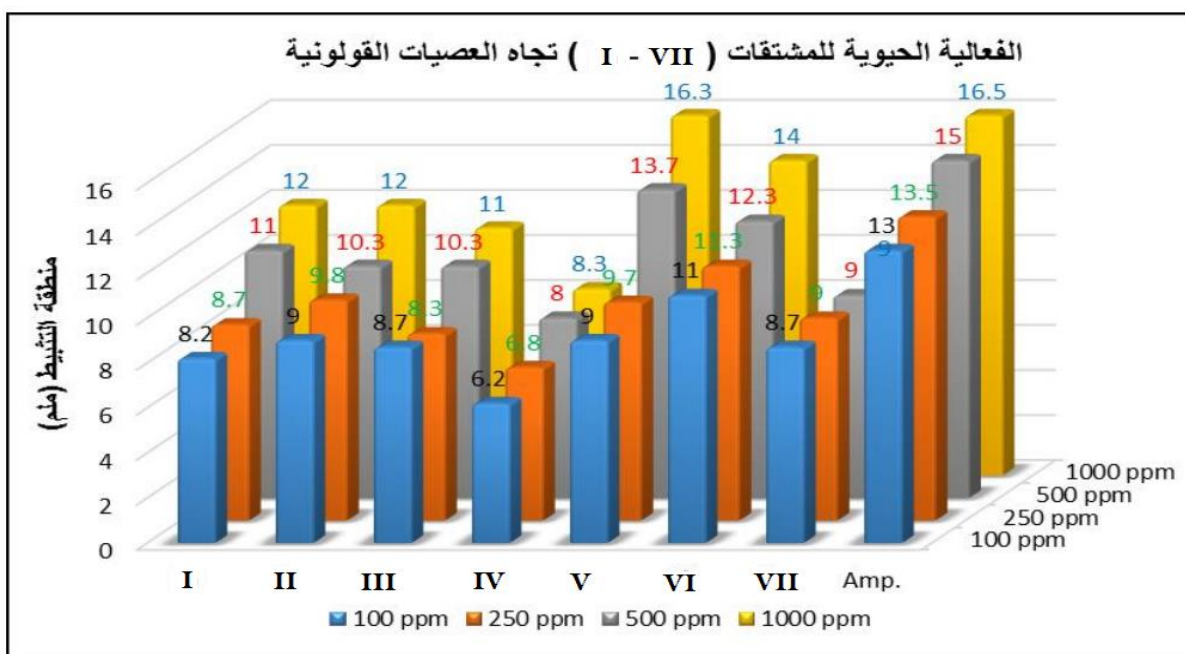
جدول رقم (5-17) نتائج الفعالية الحيوية للمشتقات (I-VII) تجاه العصيات القولونية

1000		500		250		100		ppm		التركيز		
										3،1-بييس (N-فتاليميديو) البروبان (I)		
12	13	11	12	12	9	9	10	7	7.5	9	8	قطر التثبيط (ملم)
12		11		8.7		8.2		المتوسط				
										2-متيل، 6،1-بييس (N-فتاليميديو) الهكسان (II)		
11	13	12	11	10	10	10	10	9.5	9	9	9	قطر التثبيط (ملم)
12		10.3		9.8		9		المتوسط				
										N، N-بييس [2-(N-فتاليميديو) ايتيلين] أمين (III)		
11	11	11	10	10	11	9	9	7	8	9	9	قطر التثبيط (ملم)
11		10.3		8.3		8.7		المتوسط				
										4،1-بييس (N-فتاليميديو) بنزن (IV)		
9	8	8	7	8	9	6	7.5	7	6	7.5	5	قطر التثبيط (ملم)
8.3		8		6.8		6.2		المتوسط				
										6،3-بييس (N-فتاليميديو) أكريدين (V)		
17	16	16	15	15	11	11	9	9	9	9	9	قطر التثبيط (ملم)
16.3		13.7		9.7		9		المتوسط				

												3،5-بيس (N-فتاليميدو)-1-هيدرو 4،2،1 تريازول (VI)	
14	15	13	13	13	11	12	11	11	10	12	11	قطر التثبيط (ملم)	
14			12.3			11.3			11			المتوسط	
												N,N',N'',N'''-تتراكيس [2-(N-فتاليميدو) إيثيل] إيثان-2،1 ثنائي أمين (VII)	
9	9	9	11	9	7	8	9	10	9	10	7	قطر التثبيط (ملم)	
9			9			9			8.7			المتوسط	
الصاد الحيوي المعياري الأمبيسيلين Ampicillin													
16.5	16	17	15	15	15	13.5	14	13	13	12	14	قطر التثبيط (ملم)	
16.5			15			13.5			13			المتوسط	

ويلخص المخطط البياني التالي رقم (5-51)- نتائج الفعالية الحيوية لمشتقات المخطط الأول تجاه العصيات القولونية:

المخطط رقم (5-51) الفعالية الحيوية للمشتقات (I-VII) تجاه العصيات القولونية

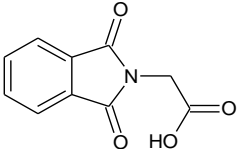
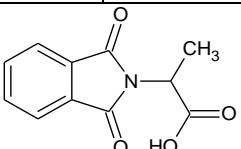
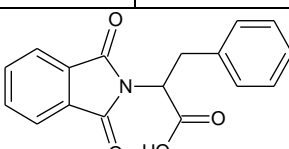
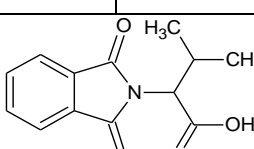


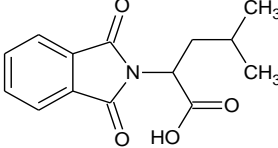
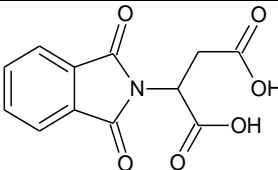
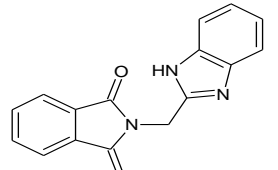
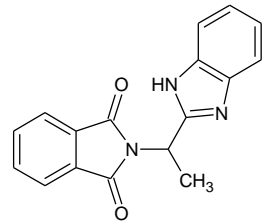
أبدى المشتقان 3،6-بيس (N-فتاليميدو) أكردين (V) و3،5-بيس (N-فتاليميدو) 1-هيدرو 4،2،1 تريازول (VI) فعالية عالية تجاه العصيات القولونية، بينما أبدى المشتقان 1،4-بيس (N-فتاليميدو) بنزن (IV)، (N،N،N،N'-تترakis [2-(N-فتاليميدو) إيتان]-1،2 ثنائي أمين (VII) فعالية ضعيفة تجاه العصيات القولونية، مقارنة بالصاد الحيوي المعياري أمبيسيلين.

5-2-1-2-2-2 مركبات المخطط الثاني: يبين الجدول التالي -رقم (5-18)- نتائج الفعالية

الحيوية لمركبات المخطط الثاني تجاه العصيات القولونية.

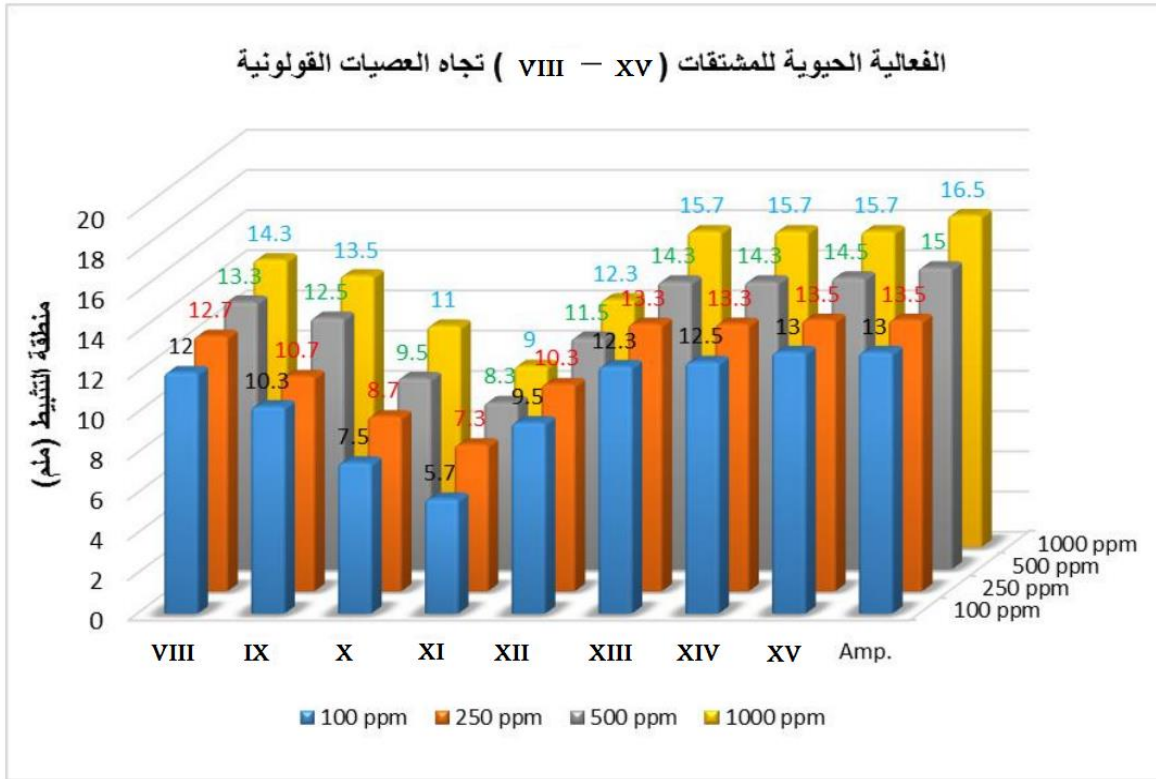
جدول رقم (5-18) نتائج الفعالية الحيوية للمشتقات (VIII-XV) تجاه العصيات القولونية

1000			500			250			100			التركيز ppm
												(VIII) - فتاليميد الغليسرين
12	16	15	14	15	11	12	13	13	13	10	13	قطر التثبيط (ملم)
14.3			13.3			12.7			12			المتوسط
												(IX) - فتاليميد الألانين
13	14	13	13.5	12	12	11	10	11	11	10	10	قطر التثبيط (ملم)
13.3			12.5			10.7			10.3			المتوسط
												(X) - فتاليميد فنيلى آلانين
11	11	11	10	9	9.5	9	9	8	7.5	8	7	قطر التثبيط (ملم)
11			9.5			8.7			7.5			المتوسط
												(XI) - فتاليميد فالين
9	9	9	9	8	8	8	7	7	5	7	5	قطر التثبيط (ملم)
9			8.3			7.3			5.7			المتوسط

						N- فتاليميد لوسين (XII)						
14	11	12	12	11	11.5	10	11	10	8	9	11.5	قطر التثبيت (ملم)
12.3			11.5			10.3			9.5			المتوسط
						N- فتاليميد أسبارتيك (XIII)						
15	17	15	14	14	15	13	14	13	13	12	12	قطر التثبيت (ملم)
15.7			14.3			13.3			12.3			المتوسط
						N-[متيلين (2-بنزإيميدازول)] الفتاليميد (XIV)						
17	15	15	15	14	14	14	13	13	12	13	12.5	قطر التثبيت (ملم)
15.7			14.3			13.3			12.5			المتوسط
						N-[1-(2-بنزإيميدازول)-إتيل] الفتاليميد (XV)						
17	15	15	14.5	14.5	14.5	14	13	13.5	13	13	13	قطر التثبيت (ملم)
15.7			14.5			13.5			13			المتوسط
Ampicillin الصاد الحيوي المعياري												
16.5	16	17	15	15	15	13.5	14	13	13	12	14	قطر التثبيت (ملم)
16.5			15			13.5			13			المتوسط

ويخلص المخطط البياني التالي رقم (5-52) - نتائج الفعالية الحيوية لمشتقات المخطط الثاني (VIII-XV) تجاه العصيات القولونية:

المخطط رقم (5-52) الفعالية الحيوية للمشتقات (VIII-XV) تجاه العصيات القولونية

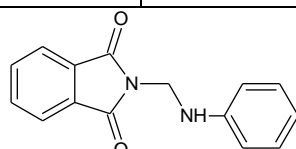
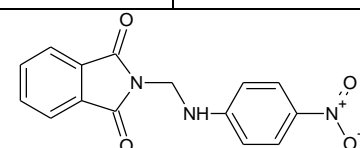
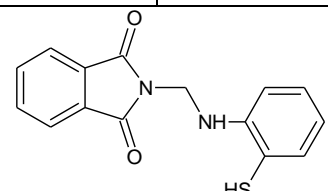
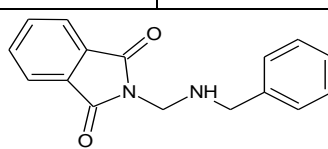
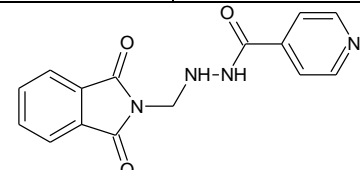


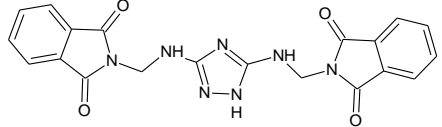
أبدت جميع المشتقات من N-فتاليميد الحموض الأمينية (باستثناء N-فتاليميدو فالين) فعالية جيدة تجاه العصيات القولونية، كما أبدى كل من المشتقين N-[متيلين (2-بنزايמידازول)] الفتاليميد (XIV) و N-[1-(2-بنزايמידازول)-إتيل] الفتاليميد (XV) فعالية عالية تجاه العصيات القولونية وخاصة عند التركيز 1000 ppm، مقارنة بالصاد الحيوي المعياري أمبيسيلين.

5-2-1-2-3- مركبات المخطط الثالث: يبين الجدول التالي رقم (5-19)- نتائج الفعالية

الحيوية لمركبات المخطط الثالث تجاه العصيات القولونية.

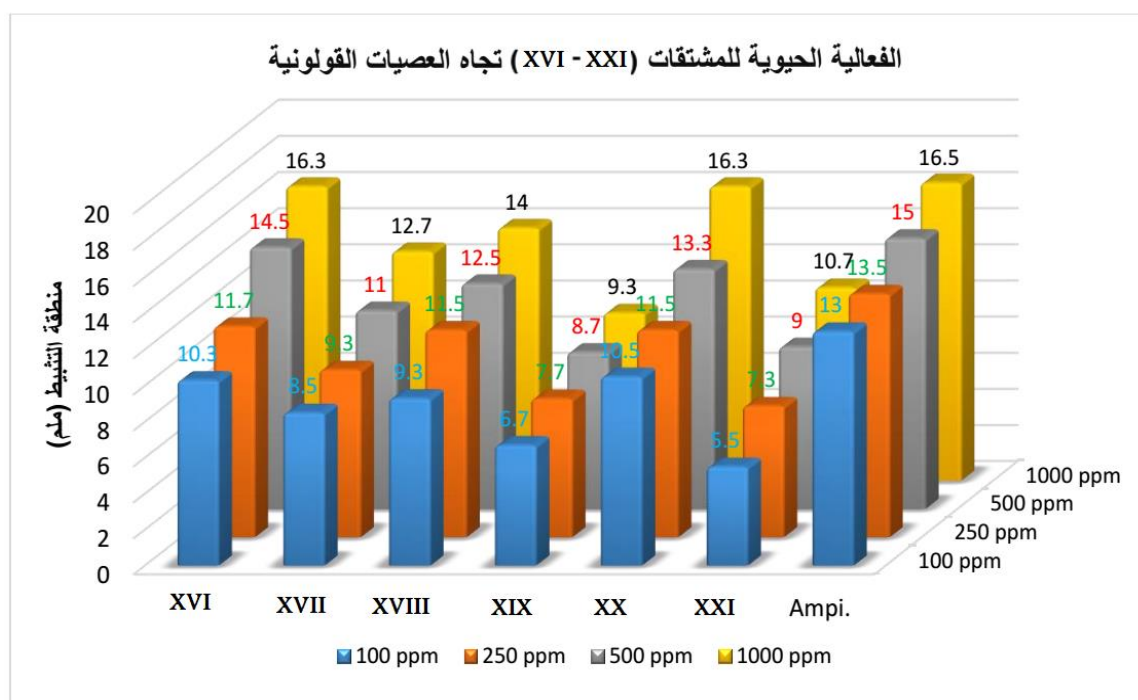
جدول رقم (5-19) نتائج الفعالية الحيوية للمشتقات (XVI-XXI) تجاه العصيات القولونية

1000			500			250			100			التركيز ppm
												N-[فنييل أمينو] مثيل] فتاليميد (XVI)
17	18	14	14.5	15	14	13	11	11	11	10	10	قطر التثبيط (ملم)
16.3			14.5			11.7			10.3			المتوسط
												N-[(4-نترو فنييل) أمينو] مثيل] فتاليميد (XVII)
14	12	12	10	12	11	10	9	9	8.5	9	8	قطر التثبيط (ملم)
12.7			11			9.3			8.5			المتوسط
												N-[(2-ثيو فنييل) أمينو] مثيل] فتاليميد (XVIII)
14	14	14	13	12.5	12	11.5	12	11	9	10	9	قطر التثبيط (ملم)
14			12.5			11.5			9.3			المتوسط
												N-[بنزيل أمينو] مثيل] فتاليميد (XIX)
7	7	8	5.5	7.5	6.5	4	5	4	4	3	3	قطر التثبيط (ملم)
7.3			6.5			4.3			3.3			المتوسط
												N-[مثيل] (بيريدين-4-كربو هيدرازيد)] فتاليميد (XX)
17	16	16	14	13	13	12	11.5	11	10	11	10.5	قطر التثبيط (ملم)
16.3			13.3			11.5			10.5			المتوسط

						N,N'-[5,3]-ثنائي (متيل أمينو) 1-هيدرو-تريازول[4,2,1] بيس - فتاليميد (XXI):						
11	11	10	9	9	9	8	7	7	5.5	6	5	قطر التثبيط (ملم)
10.7			9			7.3			5.5			المتوسط
الصاد الحيوي المعياري Ampicillin												
16.5	16	17	15	15	15	13.5	14	13	13	12	14	قطر التثبيط (ملم)
16.5			15			13.5			13			المتوسط

ويخلص المخطط البياني التالي رقم (5-53) - نتائج الفعالية الحيوية لمشتقات المخطط الثالث للمشتقات (XVI-XXI) تجاه العصيات القولونية:

المخطط رقم (5-53) الفعالية الحيوية للمشتقات (XVI-XXI) تجاه العصيات القولونية



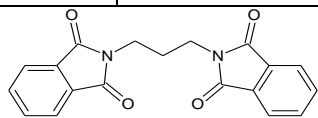
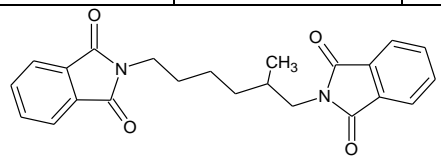
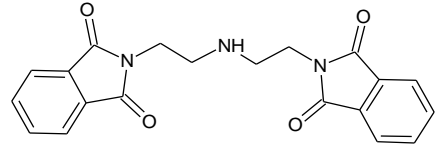
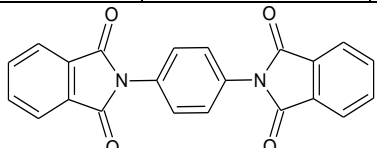
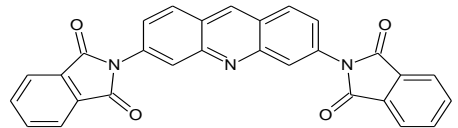
أبدى كل من المشتقات N-[(فيل أمينو) متيل] فتاليميد (XVI) و N-[(2-ثيو فيل) أمينو] متيل {فتاليميد (XVIII) و N-[(ميتيل) بيريدين-4-كربوهيدرازيد]} فتاليميد (XX)، فعالية عالية تجاه العصيات القولونية عند التركيز 1000 ppm، مقارنة بالصاد الحيوي أمبسيلين.

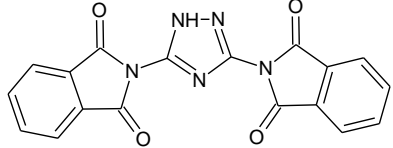
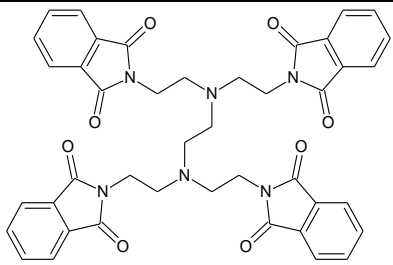
5-2-1-3- الفعالية الحيوية تجاه فطريات المبيضات البيض:

5-2-1-3-1- مركبات المخطط الأول: يبين الجدول التالي -رقم (5-20)- نتائج الفعالية

الحيوية لمركبات المخطط الأول تجاه فطريات المبيضات البيض.

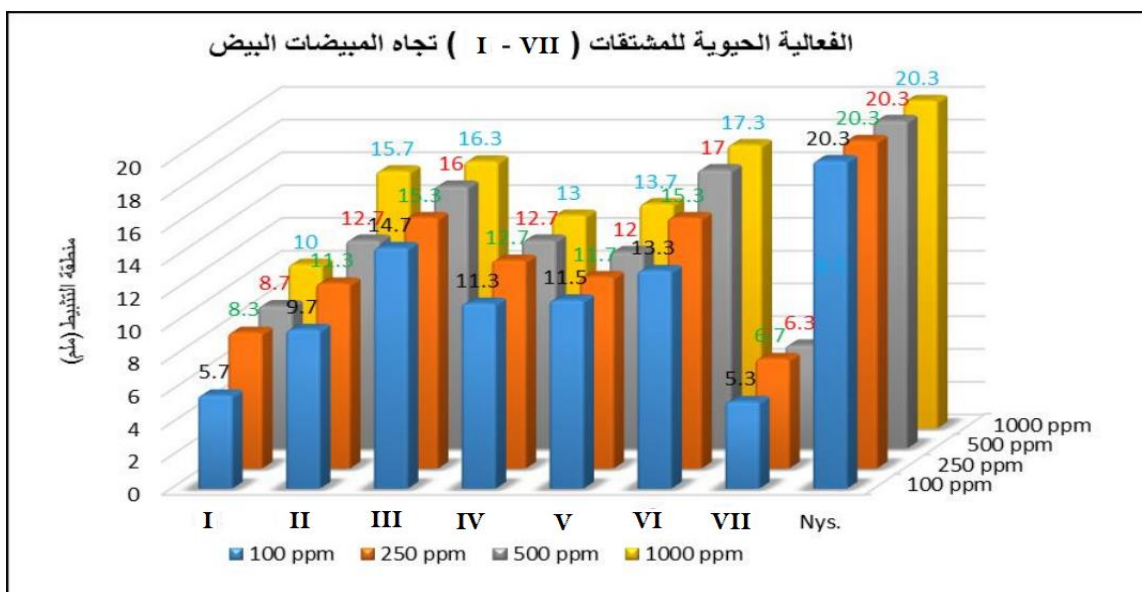
جدول رقم (5-20) نتائج الفعالية الحيوية للمشتقات (I-VII) تجاه فطريات المبيضات البيض

1000			500			250			100			التركيز ppm
												3،1 - بيس (N-فتاليميدو) البروبان (I)
10	10	10	9	9	8	7	9	9	7	5	5	قطر التثبيط (ملم)
10			8.7			8.3			5.7			المتوسط
												2-مethyl، 6،1 - بيس (N-فتاليميدو) الهكسان (II)
17	16	14	13	12	13	12	11	11	10	10	9	قطر التثبيط (ملم)
15.7			12.7			11.3			9.7			المتوسط
												N، N - بيس [2-(N-فتاليميدو) إيتيلين] أمين (III)
17	17	16	17	18	13	16	15	15	15	14	15	قطر التثبيط (ملم)
16.3			16			15.3			14.7			المتوسط
												4،1- بيس (N-فتاليميدو) بنزن (IV)
13	13	13	14	12	12	12	13	13	12	12	10	قطر التثبيط (ملم)
13			12.7			12.7			11.3			المتوسط
												6،3 - بيس (N-فتاليميدو) أكردين (V)
14	14	13	12	12	12	13	11	11	11	12	11.5	قطر التثبيط (ملم)
13.7			12			11.7			11.5			المتوسط

													3،5-بيس-(N-فتاليميدو) 1-هيدرو 4،2،1 تريازول (VI)	
20	17	15	18	18	15	16	15	15	14	12	14	قطر التثبيط (ملم)		
17.3			17				15.3			13.3			المتوسط	
													N،N'،N''،تتراكيس N' رباعي [2-(N-فتاليميدو) إيتيل] إيتان-1،2 ثنائي أمين (VII)	
9	8.5	8	7	6	6	8	6	6	7	4	5	قطر التثبيط (ملم)		
8.5			6.3				6.7			5.3			المتوسط	
Nystatin الصاد الحيوي المعياري النيساتين														
20	21	20	20	21	20	20	21	20	20	21	20	قطر التثبيط (ملم)		
20.3			20.3				20.3			20.3			المتوسط	

ويخلص المخطط البياني التالي - رقم (54-5) - نتائج الفعالية الحيوية لمشتقات المخطط الأول تجاه الفطريات:

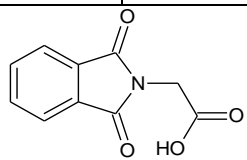
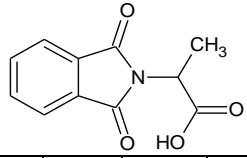
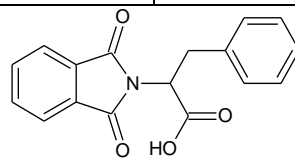
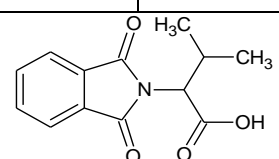
المخطط رقم (54-5) الفعالية الحيوية للمشتقات (I-VII) تجاه فطريات المبيضات البيض

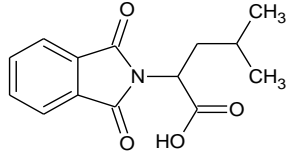
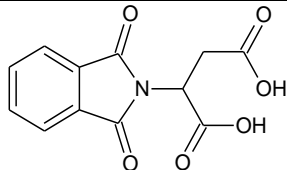
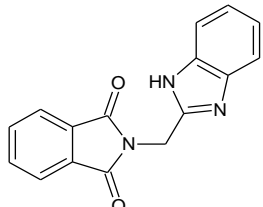
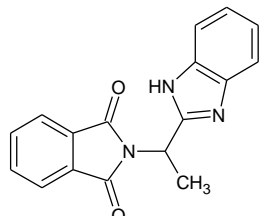


أبدى كل من المركبات 2-متيل، 1،6-بيس (N-فتاليميدو) الهكسان (II) و N،N ثنائي [2-N- فتاليميدو] ايتيلين أمين (III) و 3،5 ثنائي (N-فتاليميدو) 1-هيدرو 1،2،4 تريازول (VI) فعالية جيدة تجاه فطريات المبيضات البيض خاصة عند التركيز 1000 ppm، بينما أبدى المشتق رباعي الفتاليميد (VII) فعالية ضعيفة عند جميع التراكيز المستخدمة مقارنة بالصاد الحيوي المعياري النيستاتين.

5-2-3-1-2-5 - مركبات المخطط الثاني: يبين الجدول التالي - رقم (5-21) - نتائج الفعالية الحيوية لمركبات المخطط الأول تجاه فطريات المبيضات البيض.

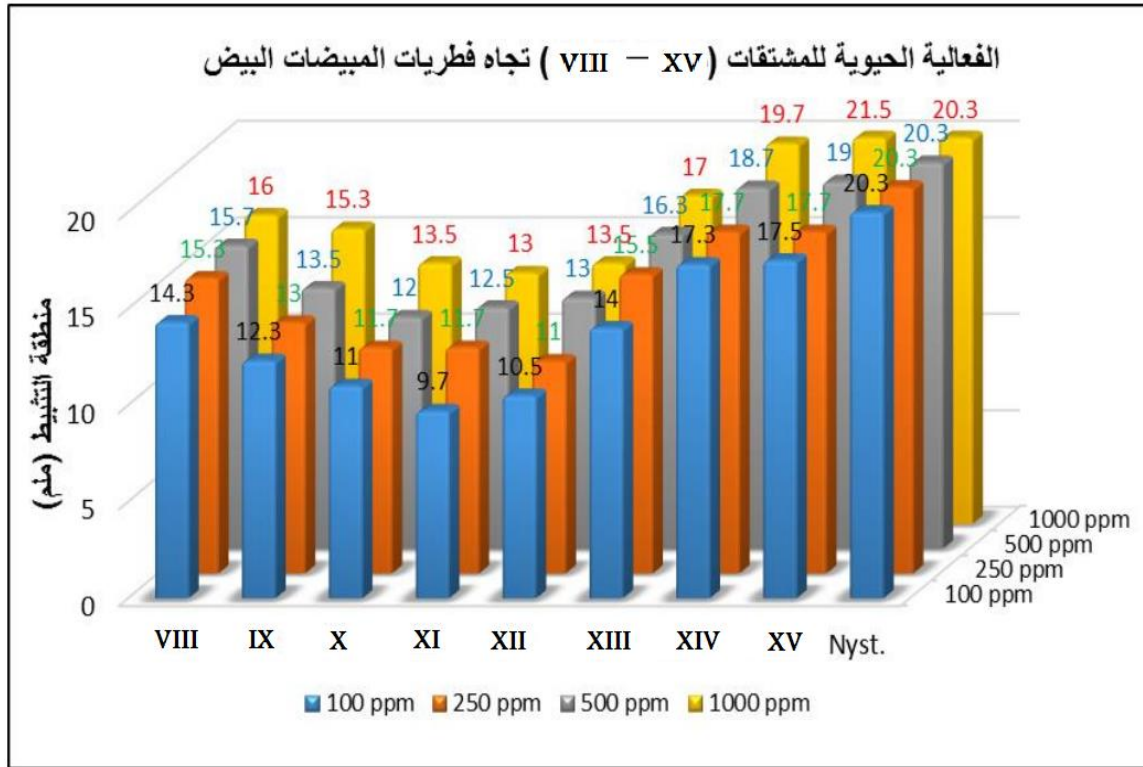
جدول رقم (5-21) نتائج الفعالية الحيوية للمشتقات (VIII-XV) تجاه فطريات المبيضات البيض

1000			500			250			100			التركيز ppm
												N- فتاليميد الغليسرين (VIII)
16	16	16	17	15	15	17	13	16	15	14	14	قطر التشبيط (ملم)
16			15.7			15.3			14.3			المتوسط
												N- فتاليميد الألانين (IX)
16	15	15	13.5	12	15	13	13	13	13	12	12	قطر التشبيط (ملم)
15.3			13.5			13			12.3			المتوسط
												N- فتاليميد فينيل ألانين (X)
15	13.5	12	11	13	12	12	12	11	11	11	11	قطر التشبيط (ملم)
13.5			12			11.7			11			المتوسط
												N- فتاليميد فالين (XI)
13	13	13	11.5	13.5	12.5	12	12	11	9	11	9	قطر التشبيط (ملم)
13			12.5			11.7			9.7			المتوسط

						N- فتاليميد لوسين (XII)						
14	13.5	13	13	13	13	12	11	11	11.5	10	10	قطر التثبيط (ملم)
13.5			13			11.3			10.5			المتوسط
						N- فتاليميد أسبارتيك (XIII)						
17	16	18	17	16	16	16	15.5	14	14	14	14	قطر التثبيط (ملم)
17			16.3			15.5			14			المتوسط
						N-[متيلين (2-بنزيميدازول)] الفتاليميد (XIV)						
19	21	19	19	18	18	19	17	17	17	18	17	قطر التثبيط (ملم)
19.7			18.7			17.7			17.3			المتوسط
						N-[1-(2-بنزيميدازول)-إتيل] الفتاليميد (XV)						
21.5	22	21	19	19	19	19	17	17	17	17	18.5	قطر التثبيط (ملم)
21.5			19			17.7			17.5			المتوسط
Nystatin الصاد الحيوي المعياري النيسنتين												
20	21	20	20	21	20	20	21	20	20	21	20	قطر التثبيط (ملم)
20.3			20.3			20.3			20.3			المتوسط

ويخلص المخطط البياني التالي رقم (5-55) نتائج الفعالية الحيوية لمشتقات المخطط الثاني (-VIII) تجاه فطريات المبيضات البيض:

المخطط رقم (5-55) الفعالية الحيوية للمشتقات (VIII-XV) تجاه فطريات المبيضات البيض

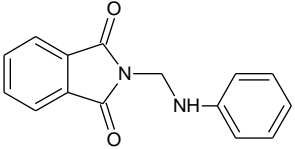
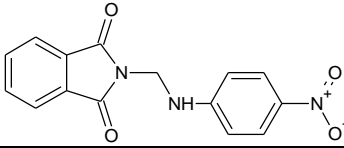
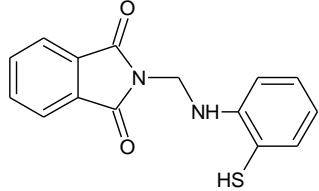
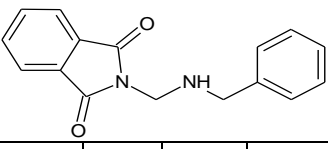
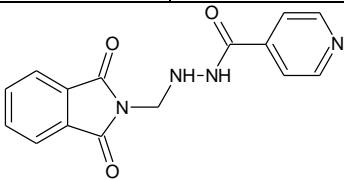


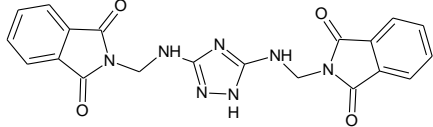
أبدت جميع مشتقات N-فتاليميد الحموض الأمينية والمشتق N-إمتيلين (2-بنزإيميدازول)] الفعالية جيدة وعند جميع التراكيز المحضرة تجاه فطريات المبيضات البيض، بينما أبدى المشتق N-1-(2-بنزإيميدازول)-إتيل] الفتاليميد (XV) فعالية عالية جداً أعلى حتى من تلك التي يملكها الصاد الحيوي المعياري نيستاتين، تجاه فطريات المبيضات البيض عند التركيز 1000 ppm.

5-2-1-3-3-3- مركبات المخطط الثالث: يبين الجدول التالي - رقم (5-22) - نتائج الفعالية

الحيوية لمركبات المخطط الثالث تجاه فطريات المبيضات البيض.

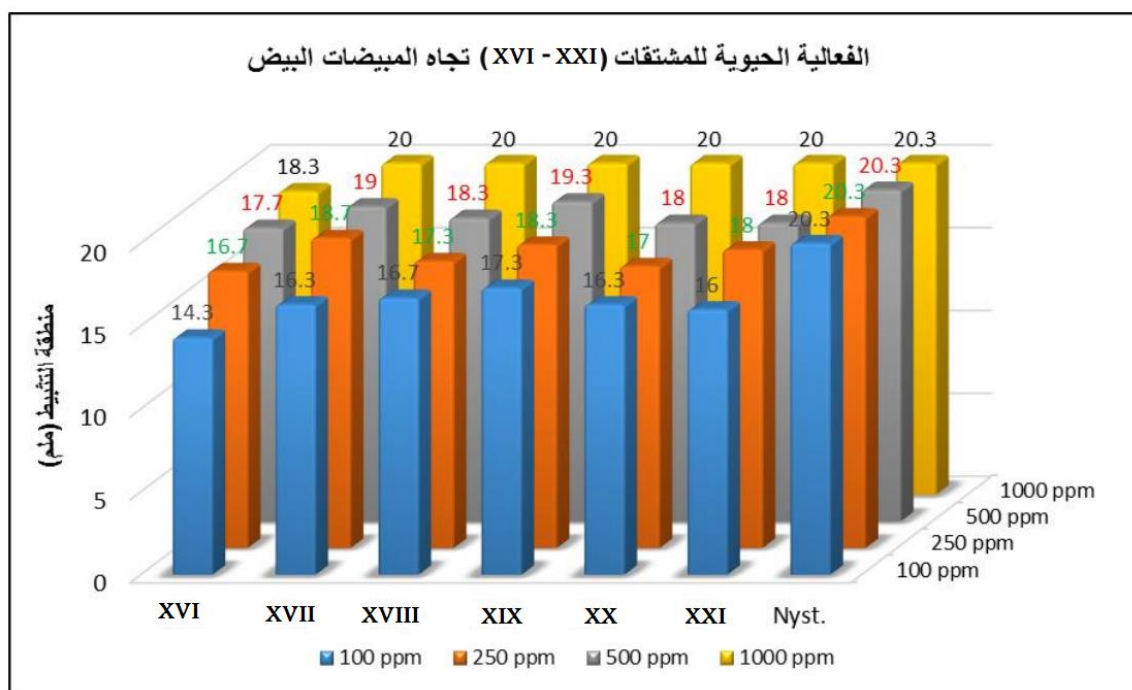
جدول رقم (5-22) نتائج الفعالية الحيوية للمشتقات (XVI-XXI) تجاه فطريات المبيضات البيض

1000			500			250			100			التركيز ppm
												N-[فثاليميد (XVI)]-N (بنزيل أمينو) متيل
20	16	19	17	19	17	16	17	17	15	14	14	قطر التشبيط (ملم)
18.3			17.7			16.7			14.3			المتوسط
												N-[[4-نترو فنييل) أمينو] متيل] فثاليميد (XVII)
18	22	20	21	20	16	20	18	18	17	16	16	قطر التشبيط (ملم)
20			19			18.7			16.3			المتوسط
												N-[[2-ثيو فنييل) أمينو] متيل] فثاليميد (XVIII)
20	18	22	20	17	18	18	17	17	16	17	17	قطر التشبيط (ملم)
20			18.3			17.3			16.7			المتوسط
												N-(بنزيل أمينو) متيل] فثاليميد (XIX)
20	20	20	19	19	20	20	17	18	17	18	17	قطر التشبيط (ملم)
20			19.3			18.3			17.3			المتوسط
												N- [متيل] (بيريدين-4-كربوهيدرازيد) فثاليميد (XX)
20	20	20	17	19	18	17	17	17	17	16	16	قطر التشبيط (ملم)
20			18			17			16.3			المتوسط

						N,N'-[5,3]-ثنائي (متيل أمينو) 1-هيدرو-تريازول [4,2,1] بيس- فتاليميد (XXI):						
21	19	20	17	20	17	19	18	17	16	16	16	قطر التثبيط (ملم)
20			18			18			16			المتوسط
الصاد الحيوي المعياري النيستاتين Nystatin												
20	21	20	20	21	20	20	21	20	20	21	20	قطر التثبيط (ملم)
20.3			20.3			20.3			20.3			المتوسط

ويخلص المخطط البياني التالي رقم (5-56) نتائج الفعالية الحيوية لمشتقات المخطط الثالث للمشتقات (XVI-XXI) تجاه فطريات المبيضات البيض:

المخطط رقم (5-56) الفعالية الحيوية للمشتقات (XVI-XXI) تجاه المبيضات البيض



أبدت جميع المشتقات (XVI-XXI) فعالية جيدة تجاه الفطريات المبيضات البيض عند جميع التراكيز المحضرة مقارنة بالصاد الحيوي المعياري المستخدم نيستاتين.

5-2-2- الفعالية الحيوية تجاه المتفطرات السلية:

تم الحصول على سلالة جرثومية متحسسة تجاه الايزونيازيد INH من قشع مريض سل، اعتمدت الطريقة المستخدمة في مخبر السل المرجعي (طريقة الأنابيب) في تقييم الفعالية المضادة لعصيات السل في مستنبت (لوفن شتاين جنسن Lowenstein Jensen).

استخدمت محاليل المشتقات، بتركيز (20 و 200 و 2000 ppm) في مذيب DMSO، بينما استخدمت تمديدات المعلق الجرثومي (10/1 و 1000/1). تم حضن الأنابيب بدرجة الحرارة 37⁰س مدة 42 يوم ثم قرأت نتائج التحسس الدوائي بالمقارنة مع شاهد إيجابي من الإيزونيازيد (INH) وشاهد سلبي من المذيب DMSO، حيث يشير الرمز R على أن الجرثوم مقاوم تجاه الصاد الحيوي المستخدم، بينما يشير الرمز S أن الجرثوم متحسس تجاه الصاد الحيوي المستخدم.

5-2-2-1- مركبات المخطط الأول:

يبين الجدول التالي -رقم (5-23)- نتائج الفعالية الحيوية تجاه المتفطرات السلية للمشتقات

(I-VII):

جدول رقم (5-23) نتائج الفعالية الحيوية تجاه المتفطرات السلية للمشتقات (I-VII)

التمديد 1000/1			التمديد 10/1			تمديد المعلق الجرثومي
2000	200	20	2000	200	20	التركيز مكغ/مل
R	R	R	R	R	R	3،1-بييس (N-فتاليميدو) البروبان (I)
R	R	R	R	R	R	2-متيل، 1،6-بييس (N-فتاليميدو) الهكسان (II)
S	R	R	S	R	R	N،N-بييس [2-(N-فتاليميدو) إيتيلان] أمين (III)
R	R	R	R	R	R	4،1-بييس (N-فتاليميدو) بنزن (IV)
R	R	R	R	R	R	6،3-بييس (N-فتاليميدو) أكريدين (V)
S	R	R	S	R	R	3،5-بييس N- (فتاليميدو) 1-هيدرو 4،2،1 تريازول (VI)
R	R	R	R	R	R	N،N،N'-نتراكييس [2-(N-فتاليميدو) إيتيلان] إيتان-1،2 ثنائي أمين (VII)
S	S	R	S	S	R	شاهد إيجابي إيزونيازيد (INH)
R	R	R	R	R	R	شاهد سلبي DMSO

أعطى كل من المشتقين N,N-بيس [2-(N-فتاليميدو) إيتيلين] أمين (III) و 3،5-بيس N- (فتاليميدو) 1-هيدرو-4،2،1-تريازول (VI)، فعالية تثبيطية تجاه المتقطرات السلية عند التركيز (2000 مكغ /مل).

5-2-2-2-2- مركبات المخطط الثاني:

أجري اختبار التحسس تجاه المتقطرات السلية فقط للمشتقين (VIII-XV) ويبين الجدول التالي - رقم (5-24) - نتائج هذه الفعالية:

جدول رقم (5-24) نتائج الفعالية الحيوية تجاه المتقطرات السلية للمشتقات (VIII-XV)

التمديد 1000/1			التمديد 10/1			تمديد المعلق الجرثومي
2000	200	20	2000	200	20	التركيز مكغ/مل
R	R	R	R	R	R	N- فتاليميد الغليسين (VIII)
R	R	R	R	R	R	N- فتاليميد الألانين (IX)
R	R	R	R	R	R	N- فتاليميد فنيل آلانين (X)
R	R	R	R	R	R	N- فتاليميد فالين (XI)
R	R	R	R	R	R	N- فتاليميد لوسين (XII)
R	R	R	R	R	R	N- فتاليميد أسبارتيك (XIII)
S	R	R	S	R	R	N-[ميتلين (2-بنزايמידازول)] الفتاليميد (XIV)
S	S	R	S	S	R	N-1-[2-بنزايמידازول]-إتيل] الفتاليميد (XV)
S	S	R	S	S	R	شاهد إيجابي إيزونيازيد (INH)
R	R	R	R	R	R	شاهد سلبي DMSO

أبدى المشتق N-1-[2-بنزايמידازول]-إتيل] الفتاليميد (XV) فعالية تثبيطية مماثلة لتلك التي يملكها الصاد الحيوي المعياري إيزونيازيد (INH) عند جميع التركيزات المحضرة، بينما أبدى المشتق N-[ميتلين (2-بنزايמידازول)] الفتاليميد (XIV) فعالية تثبيطية تجاه المتقطرات السلية فقط عند التركيز (2000 مكغ/مل).

5-2-2-3- مركبات المخطط الثالث:

يبين الجدول التالي -رقم (5-25)- نتائج الفعالية الحيوية تجاه المتقطرات السلية للمشتقات (XVI-XXI):

جدول رقم (5-25) نتائج الفعالية الحيوية تجاه المتقطرات السلية للمشتقات (XVI-XXI)

التمديد 1000/1			التمديد 10/1			تمديد المعلق الجرثومي
2000	200	20	2000	200	20	التراكيز مكغ/مل
R	R	R	R	R	R	N-[فنيل أمينو] متيل [فتاليميد (XVI)]
R	R	R	R	R	R	N-[[4-نترو فنيل] أمينو] متيل { فتاليميد (XVII)}
S	R	R	S	R	R	N-[[2-ثيو فنيل] أمينو] متيل { فتاليميد (XVIII)}
R	R	R	R	R	R	N-[بنزيل أمينو] متيل [فتاليميد (XIX)]
S	S	R	S	S	R	N-[متيل (بيريدين-4-كربوهيدرازيد)] فتاليميد (XX)
R	R	R	R	R	R	N,N'-[3،5 ثنائي (متيل أمينو) 1-هيدرو- تريازول [4،2،1]] ثنائي فتاليميد (XXI)
S	S	R	S	S	R	شاهد إيجابي إيزونيازيد (INH)
R	R	R	R	R	R	شاهد سلبي DMSO

أبدى المشتق N-[متيل (بيريدين-4-كربوهيدرازيد)] فتاليميد (XX) فعالية تثبيطية مماثلة لتلك التي يملكها الصاد الحيوي المعياري إيزونيازيد (INH) عند جميع التراكيز المحضرة، بينما أبدى المشتق N-[[2-ثيو فنيل] أمينو] متيل { فتاليميد (XVIII) فعالية تثبيطية تجاه المتقطرات السلية فقط عند التركيز (2000 مكغ/مل).

الفصل السادس

الاستنتاجات والتوصيات

6-1- الاستنتاجات Conclusions:

1. تم في هذا البحث تحضير 21 مركباً (خمسة عشر منها جديدة) من مشتقات الفثاليميد بالانطلاق من ركازات متنوعة وبطرائق مختلفة. وهذه المشتقات هي:
 - ستة من مشتقات بيس الفثاليميد (I-VI) ومشتق تتراكيس الفثاليميد (VII) انطلاقاً من بلاماء الفثاليك.
 - ستة من مشتقات N-فثاليميد الحموض الأمينية (VIII-XIII) بطريقتين مختلفتين، في الطريقة الأولى تم تحضير المشتقات انطلاقاً من حمض الفثاليك وفي الطريقة الثانية انطلاقاً من بلاماء الفثاليك.
 - مشتقان للفثاليميد حاويين على حلقة بنزإيميدازل (XIV-XV).
 - ستة من أسس مانخ مشتقة من الفثاليميد (XVI-XXI) بطريقتين مختلفتين، في الطريقة الأولى (طريقة الصهر) بالانطلاق من N-هيدروكسي متيل فثاليميد وفي الطريقة الثانية استخدمت طريقة التقطير المرتد انطلاقاً من الفثاليميد.
2. أعطت طريقة تحضير مشتقات N-فثاليميد الحموض الأمينية (VIII-XIII) مراديد مقبولة عملياً مقارنة بالطريقة التقليدية بالانطلاق من بلاماء الفثاليك.
3. أعطت طريقة الصهر في تحضير أسس مانخ (XVI-XXI) مراديد مقبولة من الناحية العملية (بسيطة وسهلة الإجراء) والاقتصادية (توفر الوقت والطاقة)، مقارنة بالطريقة التقليدية خلال زمن قصير وبغياب المذيبات (صديقة للبيئة).
4. أجريت دراسة الفعالية الحيوية لجميع المشتقات تجاه أربعة من الأحياء الدقيقة الممرضة، وهي المكورات العنقودية البشرية (جراثيم موجبة الغرام) والعصيات القولونية (جراثيم سالبة الغرام) وفطريات المبيضات البيض والمتقطرات السلية.

5. بينت دراسة الفعالية الحيوية على الجراثيم موجبة الغرام وسالبة الغرام أن المركبات التي تحوي في بنيتها على الحلقات غير متجانسة (الأكرديدن والتريازول والبنزإيميدازول والبيريدين) كانت الأكثر فعالية بشكل عام من المشتقات الأخرى.
6. لوحظ أن المشتقات من أسس مانخ الأكثر فعالية تجاه الفطريات من بقية المشتقات ربما يعود ذلك لوجود زمرة الأمين الثانوي فيها.
7. كما بينت دراسة الفعالية الحيوية أن فعالية المشتقات تجاه الفطريات أكبر بشكل عام من فعاليتها على الجراثيم موجبة الغرام وسالبة الغرام.
8. أعطت كلاً من المشتقات (XX و XV) فعالية مماثلة لتلك التي يملكها الصاد الحيوي المعياري الإيزونيازيد تجاه المتفطرات السلية.

6-2- التوصيات Recommendations:

- نوصي عموماً بمتابعة العمل في مجال الاصطناع العضوي للحلقات غير المتجانسة عامة ولمشتقات الفثاليميد بصورة خاصة بآليات جديدة وطرائق اصطناع مختلفة.
- ننصح بتوسيع دراسة الفعالية الحيوية تجاه الجراثيم موجبة الغرام وسالبة الغرام خاصة للمركبات ذات الفعالية الحيوية العالية لتشمل سلالات جرثومية أخرى.
- نقترح دراسة حيوية معمقة للمشتقات (XV و XX) تجاه عصابات السل للتأكد من فعاليتها الحيوية ضمن العضوية الحية. (in vivo)
- ننصح بتوسيع دراسة التطبيقات وبشكل خاص الحيوية منها على مشتقات الفثاليميد.

المراجع¹:References

- [1] الحمصي أحمد، ديب عدنان، الكردي محمد حسان، 2015، الكيمياء العضوية (3) "الجزء النظري"، منشورات جامعة دمشق-كلية العلوم، دمشق، سوريا.
- [2] John a. Joule, Keith Mills, 2013, *Heterocyclic Chemistry at a Glance*, John Wiley & Sons, Ltd, **United Kingdom**.
- [3] Clemens Lamberth, Jurgen Dinges, 2012, *Bioactive Heterocyclic Compound Classes: Agrochemicals*, John Wiley & Sons, Ltd, **United Kingdom**.
- [4] Louis D. Quin, John Tyrell, 2010, *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry: Importance in Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals*, first Edition, New York, **USA**.
- [5] H. S. Nagendra Prasad, C. S. Karthik, L. Mallesha and P. Mallu, 2014, *A Short Review on Biological Activity of Triazole Containing Metal Complexes*, Asian Journal of Pharmaceutical Analysis and Medicinal Chemistry. 2(4), 2014, 214-229, **India**.
- [6] Cappelli A1, Pericot Mohr GI, Giuliani G, Galeazzi S, Anzini M, Mennuni L, Ferrari F, Makovec F, Kleinrath EM, Langer T, Valoti M, Giorgi G, Vomero S, 2006, *Further studies on imidazo[4,5-b]pyridine AT1 angiotensin II receptor antagonists. Effects of the transformation of the 4-phenylquinoline backbone into 4-phenylisoquinolinone or 1-phenylindene scaffolds*, J Med Chem. 2006 Nov 2;49(22):6451-64, **Italy**.
- [7] Namrata Singh, Annamalai Pandurangan, Kavita Rana, Preeti Anand, Arsad Ahamad and Amit Kumar Tiwari, 2012, *Benzimidazole: A short review of their antimicrobial activities*, International Current Pharmaceutical Journal 2012, 1(5): 119-127, **India**.
- [8] Farshid Hassanzadeh, Mohammad Rabbanib, Ghadam Ali Khodarahmia and Mehrnoosh Moosavi, 2012, *Synthesis and Evaluation of the Anxiolytic Activity of Some Phthalimide Derivatives in Mice Model of Anxiety*, Iranian Journal of Pharmaceutical Research (2012), 11 (1): 109-115, **Iran**.
- [9] Ying-Quan Fang,a,b Chun-Ling Sun,a Da-Chuan Liu,a Shi-Ben Wang,a and Zhe-San Quan, 2015, *Synthesis and Anticonvulsant Activity Evaluation of 3-alkoxy-4-(4-(hexyloxy/heptyloxy)phenyl)-4H-1,2,4 -triazole*, Iran J Pharm Res. 2015 Winter; 14(1): 77-87, **Iran**.
- [10] Yasuyoshi Iso, Ewa Grajkowska, Jarda T. Wroblewski, Jared Davis, Nicholas E. Goeders, Kenneth M. Johnson, Subramaniam Sanker, Bryan L. Roth, Werner Tueckmantel, and Alan P. Kozikowski, 2006, *Synthesis and Structure-Activity Relationships of 3-[(2-Methyl-1,3-thiazol-4-yl)ethynyl]pyridine Analogues as Potent, Noncompetitive Metabotropic Glutamate Receptor Subtype 5 Antagonists; Search for Cocaine Medications*, J. Med. Chem., 2006, 49 (3), pp 1080-1100, **USA**.

¹ مرفق بالرسالة قرص مضغوط CD يحتوي جميع المراجع التي استند إليها البحث بصيغة الكترونية (pdf).

- [11] Yellol Gs1, Yellol Jg, Kenche Vb, Liu Xm, Barnham Kj, Donaire A, Janiak C, Ruiz J., **2015**, *Synthesis of 2-pyridyl-benzimidazole iridium(III), ruthenium(II), and platinum(II) complexes. Study of the activity as inhibitors of amyloid- β aggregation and neurotoxicity evaluation*, American Chemical Society, 2015, 54(2):470-5, **Spain**.
- [12] Mashooq A. Bhat and Mohammed A. Al-Omar, **2011**, *Synthesis, Characterization and In Vivo anticonvulsant and Neurotoxicity Screening Of Schiff Bases Of Phthalimide*, Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research, Vol. 68 No. 3 pp. 375-380, 2011, **Saudi Arabia**.
- [13] Rita Bannela and S. P. Shrivastava, **2012**, *Synthesis and Characterization of Some N-Mannich Bases as Potential Antimicrobial, Anthelmintic and Insecticidal Agents*, Chemical Science Transactions, 2012, 1(2), 431-439, Madhya Pradesh, **India**.
- [14] حسن ظاهر، **2008**، *الصناعات العضوية (2) "الجزء النظري"*، منشورات جامعة البعث، كلية العلوم، حمص، سوريا.
- [15] *Phthalimide* [internet]. Available on: <https://en.wikipedia.org/wiki/Phthalimide>
- [16] Gabriel synthesis [internet]. Available on: https://en.wikipedia.org/wiki/Gabriel_synthesis
- [17] Xie Guangyong, Zheng Qiong, Huang Chi and Chen Yuanyin, *Preparation of Phthalimide by ammoxydation of o-xylene and characterization of V-Cr-O/SiO₂ catalyst*, **2002**, Indian Journal of Chemistry, Vol. 41A, May 2002, pp.963-966, **China**.
- [18] M. K. Hargreaves, J. G. Pritchard and H. R. Dave, **1970**, *Cyclic Carboxylic Monoimides*, Chemical Reviews, Vol. 70, No. 4,439-469, August 1970, London, **England**.
- [19] Joonseok Koh , Hoegyeong Kim, and Jongseung Park, **2008**, *Synthesis and Spectral Properties of Phthalimide Based Alkali-clearable Azo Disperse Dyes*, Fibers and Polymers 2008, Vol.9, No.2, 143-151, **Korea**.
- [20] Cilve Tomlin, **1985**, *The pesticide manual "incorporating the agrochemicals handbook"*, 10th edition, 1985, pp. 143-145.
- [21] Monica Dua, S revathi, Love Kumar Soni, Arun Kumar Gupta and Kaskhedikar, **2007**, *QSAR modeling of thalidomide analogs as antiangiogenic and prostate cancer inhibitor using AM1 calculations*, Indian Journal of Chemistry, Vol.46A, pp. 238-246, 2007, **India**.
- [22] Radia Mahboub, *Synthesis of Some (S)-Alanine Derivatives*, **2009**, Int. J. Chem. Sci.: 7(1), 2009, 28-36, **Algeria**.
- [23] R. Srinivasan, K.Ravi Kumar, P.Prem Kumar, **2010**, *Synthesis and Antimicrobial Activity of some New α N-Phthilimido Amino Acids Analogues*, International Journal of ChemTech Research, Vol.2, No.2, pp 895-898, 2010, **India**.
- [24] Áron Pintér, Gebhard Haberhauer, Isabella Hyla-Kryspin and Stefan Grimme, **2007**, *Configurationally Stable Propeller-like Triarylphosphine and Triarylphosphine Oxide*, The Royal Society of Chemistry, pp 1-13, 2007, **Germany**.

- [25] Dong Chu Chen, Hong Qi Ye, Hao Wu, **2007**, *Ionic liquid [bmim][BF₄] acts as solvent and promoter for synthesis of halo-containing N-arylphthalimides*, Chinese Chemical Letters 18 (2007) 27–29, **China**.
- [26] Shunmugam Nagarajan, Syamantak Majumder, Upendra Sharma, Saranya Rajendran, Neeraj Kumar, Suvro Chatterjee, Bikram Singh, **2013**, *Synthesis and anti-angiogenic activity of benzothiazole, benzimidazole containing phthalimide derivatives*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 23 (2013) 287–290, **India**.
- [27] Mallinath M. Langade, **2011**, *Efficient one pot synthesis of N-alkyl and N-aryl imides*, Der Pharma Chemica, 2011, 3(2): 283-286, **India**.
- [28] Y. Dathu Reddy, P. Praveen Kumar, B. Rama Devi, Ch. Venkata Ramana Reddy and P. K. Dubey, **2014**, *Green Synthesis of Novel Phthalimide Derivatives of P-Aminosalicylic Acid as Potential Antituberculosis Agents*, Eur. Chem. Bull., 2014, 3(5), 460-462, **India**.
- [29] Bin Wang, Yang Gao, Hong-Wei Li, Zhi-peng Hu and Yuqing Wu, **2011**, *The Switch-on Luminescence Sensing of Histidine-rich Proteins in Solution: A Further Application of a Cu²⁺ Ligand*, The Royal Society of Chemistry 2011, **Japan**.
- [30] Roberto Antunes, Hildson Batista, a R. M. Srivastava, G. Thomas, b and C. C. Araujo, **1998**, *New Phthalimide Derivatives With Potent Analgesic Activity: II*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 8 (1998) 3071-3076, **Brazil**.
- [31] Abdol Reza Hajipour, Shadpour E. Mallakpour & Gholamhasan, Imanzadeh, **2001**, *Microwave-assisted rapid synthesis of Phthalimide derivatives*, Indian Journal of Chemistry, Vol. 40B, March 2001, pp. 250-251, **India**.
- [32] Bhushan M. Khdilkar, Virendra R. Madyar, **2002**, *Protect of amino group as N-phthalyl derivative using microwave irradiation*, Indian Journal of Chemistry, Vol. 41B, May 2002, pp. 1083-1085, **India**.
- [33] Joan Fraga-Dubreuil, Gu'rbu'z, omak, Alasdair W. Taylor and Martyn Poliakoff, **2007**, *Rapid and clean synthesis of phthalimide derivatives in high-temperature, high-pressure H₂O/EtOH mixtures*, Green Chem., 2007, 9, pp. 1067–1072, **UK**.
- [34] Sau Hing Chan, Kim Hung Lam, Chung Hin Chui, Roberto Gambari, Marcus Chun Wah Yuen, Raymond Siu Ming Wong, Gregory Yin Ming Cheng, Fung Yi Lau, Yiu Kwok Au, Chor Hing Cheng, Paul Bo Shan Lai, Chi Wai Kan, Stanton Hon Lung ok, Johnny Cheuk On Tang and Albert Sun Chi Chan, **2009**, *The preparation and in vitro antiproliferative activity of phthalimide based ketones on MDAMB-231 and SKHep-1 human carcinoma cell lines*, European Journal of Medicinal Chemistry, 44 (2009) 2736–2740, **China**.
- [35] Xiaoli Bian, Qian Wang, Changhu Ke, Guilan Zhao, Yiping Li, **2013**, *A new series of N₂-substituted-5-(p-toluenesulfonylamino)phthalimide analogues as α -glucosidase inhibitors*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 23 (2013) 2022–2026, **China**.

- [36] Lucky O. Okunrobo, Cyril O. Usifoh and Gerhard K.E. Scriba, **2006**, *Synthesis and Pharmacological Evaluation of 2-Hydroxymethylbenzamides As Anti-Inflammatory and Analgesic Agents*, Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research, Vol. 63 No. 1 pp. 25-31, 2006, **Germany**.
- [37] N.D. Zargar and K.Z.Khan, **2012**, *N-Methylthiomethylation and N-Hydroxymethylation of Phthalimide*, Chemistry and Materials Research, Vol 2, No.3, 2012, **India**.
- [38] Mauriolio Tramontini, **1973**, *Reviews: Advance in the Chemistry of Mannich Bases*, Synthesis journal, December 1973, pp.705-775, **Italy**.
- [39] Selva Ganesan Subramaniapillai, **2013**, *Mannich reaction: A versatile and convenient approach to bioactive skeletons*, J. Chem. Sci. Vol. 125, No. 3, May **2013**, pp. 467–482, **India**.
- [40] Kamelia M. Amin, Afaf H. El-masry, Neama A. Mohamed, Ghada E. A. Awad and Basma S. Habib, **2013**, *Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some novel isoindole-1,3-dione derivatives*, Der Pharma Chemica, 2013, 5(5):97-108, **Egypt**.
- [41] Chaubey Ajit kumar and Pandeya S.N, **2012**, *Synthesis & Anticonvulsant Activity (ChemoShock) of Schiff and Mannich bases of Isatin derivatives with 2-Amino pyridine (Mechanism of Action)*, International Journal of PharmTech Research, Vol.4, No.2, pp 590-598, April-June 2012, **India**.
- [42] Jean Leandro dos Santos and Luiz Antonio Dutra, **2012**, *New Antitubercular Drugs Designed by Molecular Modification, Understanding Tuberculosis - New Approaches to Fighting Against Drug Resistance*, InTech Europe, February **2012**, pp.169-186, **Brazil**.
- [43] Richard A. Harvey, Pamela C. Champe, Richard Finkel, Luigi X. Cubeddu and Michelle A. Clark, **2009**, Lippincott's Illustrated Reviews "Pharmacology", Lippincott Williams & Wilkins, 4th edition, 2009, **USA**.
- [44] Ramanpreet Walia, Md. Hedaitullah, Syeda Farha Naaz, Khalid Iqbal and HS. Lamba, **2011**, *Benzimidazole Derivatives– An Overview*, International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry, 1(3) 2011, pp. 565-574, **India**.
- [45] Namrata Singh, Annamalai Pandurangan, Kavita Rana, Preeti Anand, Arsad hamad, Amit Kumar Tiwari, **2012**, *Benzimidazole: A short review of their antimicrobial activities*, International Current Pharmaceutical Journal 2012, 1(5): 119-127, **India**.
- [46] James M. Chapman, Jr., P. Jos6e Voorstad, George H. Cocolas, and Iris H. Hall, **1983**, *Hypolipidemic Activity of Pht halimide Derivatives. 2. N-Phenylpht halimide and Derivatives*, Journal of Medicinal Chemistry, 1983, Vol. 26, No. 2, **USA**.
- [47] K Van Derpoorten, J Balzarini, E De Clercq and JH Poupaert, **1997**, *Anti-HIV of N-1-adamantyl4-aminophthalimide*, Biomed & pharmacother 1997: 51: 464-468, **Belgium**.

- [48] Harsha N. Borah, Romesh C. Boruah and Jagir S. Sandhu, **1998**, Microwave-induced One-pot Synthesis of N-carboxyalkyl Maleimides and Phthalimides, J. Chem. Research (S), 1998, 272-273, **India**.
- [49] Sonei Sou, Hiroyasu Takahashi, Ryu Yamasaki, Hiroyuki Kagechika, Yasuyuki Endo, And Yuichi Hashimoto, **2001**, *α -Glucosidase Inhibitors with a 4,5,6,7-Tetrachlorophthalimide Skeleton Pendanted with a Cycloalkyl or Dicarba-closo-dodecaborane Group*, Chem. Pharm. Bull. 49(6) 791—793 (2001), **Japan**.
- [50] Scott M. Capitosti, Todd P. Hansen and Milton L. Brown, Thalidomide analogues demonstrate dual inhibition of both angiogenesis and prostate cancer, Bioorganic & Medicinal Chemistry 12 (**2004**) 327–336, **USA**.
- [51] Alexandre Le'gora Machado, Li'dia Moreira Lima, Joa'õ Xavier Arau 'jo-Jr, Carlos Alberto M. Fraga, Vera Lu'cia Gonc,alves Koatz and Eliezer J. Barreiro, **2005**, *Design, synthesis and antiinflammatory activity of novel phthalimide derivatives, structurally related to thalidomide*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 15 (2005) 1169–1172, **Brazil**.
- [52] Constantin I. Chiriac, Marioara Nechifor and Fulga Tanasã, **2007**, Formamide, A Novel Challenging Reagent Forthe Direct Synthesis Of Non-N-Substituted Cyclic Imides, Revue Roumaine de Chimie, 2007, 52(8–9), 883–886, **Roumania**.
- [53] M. S. Klenov, A. M. Churakov, O. V. Anikin,a, Yu. A. Strelenko, I. V. Fedyanin, K. A. Lyssenko, and V. A. Tartakovsky, **2008**, *Synthesis, structure, and properties of N(nitramino)Phthalimide*, Russian Chemical Bulletin, International Edition, Vol. 57, No. 3, pp. 638-643, March, 2008, **Russian Federation**.
- [54] Naser Foroughifar, Akbar Mobinikhaledi and Sattar Ebrahimi, **2010**, *A simple and efficient procedure for synthesis of optically active 1,3,4-oxadiazole derivatives containing L-amino acid moieties*, Turkish Journal of Chemistry, 34 (2010) , 603 – 611, **Iran**.
- [55] Wafaa M. Abdou, Neven A. Ganoub, and Eman Sabry, **2009**, *Synthesis of Antimicrobial N-Phthaloyl-alanyl-derived Amidophosphates and Triazoles*, Z. Naturforsch, 2009, 64b, 1057 – 1064, **Egypt**.
- [56] Małgorzata Wi Cek and Katarzyna Kiec-Kononowicz, **2009**, *Synthesis and Anticonvulsant Evaluation of Some N-Substituted Phthalimides*, Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research, Vol. 66 No. 3 pp. 249-257, 2009, **Poland**.
- [57] Iniaghe LO and Usifoh CO, **2010**, *Anticonvulsant properties of N-cyclopentylphthalimide and N-benzylphthalimide*, Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical, October – December 2010 1(4), pp.1068-1072, **Nigeria**.
- [58] C.Uma Maheswara Reddy, B. Jayakar and R. Srinivasan, **2010**, *Synthesis and Antimicrobial Activity of A N-Phthalimido and Acetimido Derivatives from Amino Acids and Anhydrides*, International Journal of Pharma and Bio Sciences, Vol.1, Issue-4, Oct-Dec.2010, **India**.

- [59] Rossana Pascale, Alessia Carocci, Alessia Catalano, Giovanni Lentini, Anna Spagnoletta, Maria Maddalena Cavalluzzia, Francesco De Santis, Annalisa De Palma, Vito Scalera, Carlo Franchini, **2010**, *NewN-(phenoxydecyl)phthalimide derivatives displaying potent inhibition activity towards α -glucosidase*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 18 (2010) 5903–5914, **Italy**.
- [60] Jinan A. Al-Qaisi, Tawfik M. Alhussainy, Nidal A. Qinna, Khalid Z. Matalka, Elham N. Al-Kaissi, Zuhair A. Muhi-Eldeen, **2011**, *Synthesis and pharmacological evaluation of aminoacetylenic isoindoline-1,3-dione derivatives as anti-inflammatory agents*, *Arabian Journal of Chemistry* (2011), **Jordan**.
- [61] Jagadish Singh, Tanushree Singha, Arup Naskar, Mrityunjoy Kundu, Ranjit Kumar Harwansh, Arijit Mondal, Tirtha Ghosh and T K Maity, **2011**, *Synthesis and Anti-Proliferative Activity Of Some Isoindoline-1, 3-Dione Derivatives Against Ehrlich's Ascites Carcinoma Bearing Mice Model*, *Pharmacologyonline* 2: 976-987 (2011), **India**.
- [62] Alaa A.-M. Abdel-Aziz, Adel S. El-Azab, Sabry M. Attia, Abdulrahman M. Al-Obaid, Mohamed A. Al-Omara, Hussein I. El-Subbagh, **2011**, *Synthesis and biological evaluation of some novel cyclic-imides as hypoglycaemic, anti-hyperlipidemic agents*, *European Journal of Medicinal Chemistry* 46 (2011) 4324-4329, **Saudi Arabia**.
- [63] Ridam. Misra, V .K. Pandey and Shradhasinha, **2012**, *Synthesis of 2-(6-Aryl-[1,2,4] Triazolo [3,4b] [1,3,4] Thiadiazole-3-yl Methyl) Isoindole 1,3-Diones Involving Six Synthetic Steps for Examining Their Antimicrobial Potentials*, *Ultra Scientist* Vol. 24(3)B, 399-404 (2012), **India**.
- [64] Maria Letícia de Castro Barbosa, Thiago José Figueira Ramos, Ana Carolina Santos de Arantes, Marco Aurélio Martins, Patrícia Machado Rodrigues e Silva, Eliezer J. Barreiro and Lídia Moreira Lima, **2012**, *Synthesis and Pharmacological Evaluation of Novel Phenyl Sulfonamide Derivatives Designed as Modulators of Pulmonary Inflammatory Response*, *Molecules* 2012, 17, 14651-14672, **Brazil**.
- [65] Nilesh S. Pawar and Sanjay M. Zalte, **2014**, *Studies An Antimicrobial Activity Of Various N-Substituted Phthalimides Derivatives*, *An International Quarterly Journal Of Biology & Life Sciences*, 2(4):1027-1033, 2014, **India**.
- [66] James M. Chapman, Jr., George H. Cocolas, and Iris H. Hall, **1979**, *Hypolipidemic Activity of Phthalimide Derivatives. 1. N-Substituted Phthalimide Derivatives*, *Journal of Medicinal Chemistry*, 1979, Vol. 22, No. 11, pp. 1399- 1402, **USA**.
- [67] James M. Chapman, Jr., P. Josee Voorstad, George H. Cocolas, and Iris H. Hal, *Hypolipidemic Activity of Phthalimide Derivatives. 2. N-Phenylphthalimide and Derivatives*, *Journal of Medicinal Chemistry*, 1983, Vol. 26, No. 2, pp.237-243, **USA**.
- [68] Saâdia Asgatay, Christine Champion, Gâel Marloie, Thierry Drujon, Catherine Senamaud-Beaufort, Alexandre Ceccaldi, Alexandre Erdmann, Arumugam Rajavelu, Philippe Schambel, Albert Jeltsch, Olivier Lequin, Philippe Karoyan, Paola B.

- Arimondo, and Dominique Guianvarc'h, **2014**, *Synthesis and Evaluation of Analogues of N-Phthaloyl-L-tryptophan (RG108) as Inhibitors of DNA Methyltransferase I*, Journal of Medicinal Chemistry, J. Med. Chem. 2014, 57, 421 - 434, **France**.
- [69] Wanchai Pluempanupat, Sirichai Adisakwattana, Sirintorn Yibchok-Anun, and Warinthorn Chavasiri, **2007**, Synthesis of N-phenylphthalimide Derivatives as α -Glucosidase Inhibitors, Arch Pharm Res Vol 30, No 12, 1501-1506, 2007, **Thailand**.
- [70] Jiraporn Ungwitayatorna, Chutima Matayatsuka, Pathanakarn Sothipatcharasai, **2001**, *Quantitative Structure-Activity Relationship Study on Phthalimide Derivatives as HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors*, ScienceAsia 27 (2001) : 245-250, **Thailand**.
- [71] Veena Kathuria, Dr. D. P. Pathak, **2012**, *Synthesis And Anticonvulsant Activity Of Some N-Substituted-Phthalimide Analogs*, The Pharma Innovation, Vol. 1 No. 10 2012, pp. 55-59, **India**.
- [72] Mashooq A. Bhat and Mohammed A. Al-Omar, **2011**, *Synthesis, Characterization And In Vivo Anticonvulsant And Neurotoxicity Screening Of Schiff Bases Of Phthalimide*, Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research, Vol. 68 No.3 pp. 375-380, 2011, **Saudi Arabia**.
- [73] Cyril O. Usifoh, Didier M. Lambert, Johan Wouters, Gerhard K. E. Scriba, **2001**, *Synthesis and anticonvulsant activity of N,N-phthaloyl derivatives of central nervous system inhibitory amino acids*, Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 2001, 334, 323-331, **Germany**.
- [74] V K Pandey, V D Gupta, Mrinalini Upadhyay, Mridula Upadhyay, V K Singh and Meenal Tanadon, **2005**, *Synthesis, Characterization and biological activity of 1,3,4-substituted 2-azetidines*, Indian Journal of Chemistry, Vol. 44B, January 2005, pp. 158-162, **India**.
- [75] V K Pandey, Sarah Tusi and Zehra Tusi, **2004**, *Thiadiazolyl quinolones as potential antiviral and antihypertensive agents*, Indian Journal of Chemistry, Vol. 43B, January 2004, pp. 180-183, **India**.
- [76] Xavier Collina, Jean-Michel Robert, Gae 'tane Wielgosz, Guillaume Le Baut, Christine Bobin-Dubigeon, Nicole Grimaud, Jean-Yves Petit, **2001**, *New anti-inflammatory N-pyridinyl(alkyl)phthalimides acting as tumour necrosis factor- α production inhibitors*, Eur. J. Med. Chem. 36 (2001) 639- 649, **France**.
- [77] Kishor V Gaikwad, Sandip V Gaikwad, Satish B Jadhav and Shantilal D Rathod, **2010**, *Synthesis of some novel chalcones of phthalimidoester possessing good anti-inflammatory and anti-microbial activity*, Indian Journal of Chemistry, Vol. 49B, January 2010, pp. 131-136, **India**.
- [78] Sau Hing Chan, Kim Hung Lam, Chung Hin Chui, Roberto Gambari, Marcus Chun Wah Yuen, Raymond Siu Ming Wong, Gregory Yin Ming Cheng, Fung Yi Lau, Yiu Kwok Au, Chor Hing Cheng, Paul Bo Shan Lai, Chi Wai Kan, Stanton Hon Lung

- Kok, Johnny Cheuk On Tang, Albert Sun Chi Chan, **2009**, *The preparation and in vitro antiproliferative activity of phthalimide based ketones on MDAMB-231 and SKHep-1 human carcinoma cell lines*, European Journal of Medicinal Chemistry 44 (2009) 2736–2740, **Italy**.
- [79] Stanton Hon Lung Kok, Roberto Gambari, Chung Hin Chui, Marcus Chun Wah Yuen, Eva Lin, Raymond Siu Ming Wong, Fung Yi Lau, Gregory Yin Ming Cheng, Wing Sze Lam, Sau Hing Chan, Kim Hung Lam, Chor Hing Cheng, Paul Bo Shan Lai, Michael Wing Yiu Yu, Filly Cheung, Johnny Cheuk On Tang and Albert Sun Chi Chan, **2008**, *Synthesis and anti-cancer activity of benzothiazole containing phthalimide on human carcinoma cell lines*, Bioorganic & Medicinal Chemistry 16 (2008) 3626–3631, **China**.
- [80] Monica Dua, S Revathi, Love Kumar Soni, Arun Kumar Gupta and S G Kaskhedikar, **2007**, *QSAR modeling of thalidomide analogs as antiangiogenic and prostate cancer inhibitor using AMI calculations*, Indian Journal of Chemistry, Vol. 46A, February 2007, pp. 238-246, **India**.
- [81] Danish Bhambi, Vijay Kumar Salvi, Archita Banpna, Gangotri Pmawat and Talesara, **2009**, *Synthesis and antimicrobial evaluation of alkoxyphthalimide derivatives of naphthyridine*, Indian Journal of Chemistry, Vol. 48B, May 2009, pp. 697-704, **India**.
- [82] C.Uma Maheswara Reddy, B.Jayakar and R. Srinivasan, **2010**, *Synthesis and Antimicrobial Activity of A N-Phthilimido and Acetimido Derivatives from Amino Acids and Anhydrides*, International Journal of Pharma and Bio Sciences, Vol.1/Issue-4/Oct-Dec.2010, pp. 81-86, **India**.
- [83] Ravi Varala, Vijay Kotra, M Mujahid Alam, N Ramesh Kumar, S Ganapaty and Srinvas R Adapa, **2008**, *Synthesis of mandelic acid derived phthalimides as a new class of inflammatory and antimicrobial agents*, Indian Journal of Chemistry, Vol. 47B, August 2008, pp. 1243-1248, **India**.
- [84] M.S. Al-Ajely, H.A.Basheer and S.M. Sulaman, **2005**, *Synthesis and Antibacterial Evaluation of Some N-Amino Acid -3- Phthalimidine Amino Acid Esters*, Teachers College Researchers Journal Vol. 1, No. 1, pp.244-252, **Iraq**.
- [85] Jean L. Santos, Paulo R. Yamasaki, Chung Man Chin, Célio H. Takashi, Fernando R. Pavan, Clarice Q. F. Leite, **2009**, *Synthesis and in vitro antiMycobacterium tuberculosis activity of a series of phthalimide derivatives*, Bioorganic & Medicinal Chemistry 17 (2009) 3795–3799, **Brazil**.
- [86] Karthikeyan Elumalai, Mohammed Ashraf Ali, Manogaran Elumalai, Kalpana Eluri, Sivaneswari Srinivasan, Srinivasan Sivannan, Sujit Kumar Mohanthi, **2013**, *Synthesis, characterization and biological evaluation of acetazolamide, cycloserine and isoniazid condensed some novel phthalimide derivatives*, international journal of chemical and analytical science xxx (2013) 1-5, **Malaysia**.

- [87] Elso Almeida, Yasmin Hemberger, Sven Marcel Schmitt, Sarah Bouhired, Lavanya Natesan, Stefan Kehraus, Konstantinos Dimas, Michael Gutschow, Gerhard Bringmann and Gabriele M. Kçnig, **2012**, Marilines A–C: *Novel Phthalimidines from the Sponge-Derived Fungus Stachylidiumsp.*, Chem. Eur. J.2012, 18, 8827 – 8834, **Germany**.
- [88] D M Badgular, M B Talawar, S N Asthana and P P Mahulikar, **2008**, *Novel synthesis of biologically active nitro heterocyclic compounds*, Journal of Scientific and industrial Research, Vol. 67, January 2008, pp. 54-57, **India**.
- [89] Jainendra Kumar, Girish Kumar Sinha, Manindra Kumar and Rimjhim Sheel, **2012**, *Studies on biological activity of synthetic mannichbase nitrogen mustard of 3-aminophthalimide–1*, International Multidisciplinary Research Journal, 2012, 2(9):24-26, **India**.
- [90] N S Pawar, U R Kapadi, D G Hundiware and P P Kumbhar, **2002**, *Application of polymer-supported reactions in the synthesis of pesticides I: Alkylation and Acylation of N-Hydroxy Phthalimide*, Journal of Scientific and industrial Research, Vol. 61, June 2002, pp. 454-456, **India**.
- [91] Rita Bannela And S. P. Shrivastava, **2012**, *Synthesis and Characterization of Some N-Mannich Bases as Potential Antimicrobial, Anthelmintic and Insecticidal Agents*, Chem Sci Trans., 2012, 1(2), 431-439, **India**.
- [92] Mallinath M. Langade, **2011**, *efficient one pot synthesis of N-alkyl and N-aryl imides*, Der Pharma Chemica, 2011, 3(2): 283-286, **India**.
- [93] Suvarna Prabhakar Gajare and Dr. (Mrs.) Supriya S. Mahajan, **2012**, *Eco-friendly Synthesis of Phthalimide Derivatives, their Analgesic Activity and QSAR Studies*, Int.J.Pharm.Phytopharmacol.Res.2012, 1(6): 357-362, **India**.
- [94] Rasika A. Pophale, Meenakshi N. Deodhar, **2010**, *Synthesis And Evaluation of Novel Phthalimide Derivatives as Analgesic and Anti-inflammatory Agents*, Der Pharma Chemica, 2010, 2(1): 185-193, **India**.
- [95] Sumitra Nain, Garima Mathur and Anu Sharma, **2013**, *2D-QSAR Analysis of Phthalimide Derivatives as Potent Hypoglycemic Agents*, IJPSR, 2013; Vol. 4(11): 4470-4476, **India**.
- [96] T.K. Maity, **2013**, *3D-QSAR, Homology Modelling And Docking Studies of Phthalimide Derivatives as α -glucosidase Inhibitors*, T.K. Maity, J Diabetes Metab 2013, 4:6, **India**.
- [97] *Important Roles That Bacteria Plays in Our Lives*, [internet]. Available on: <https://biology.knoji.com/why-bacteria-plays-an-important-roles-in-our-world-or-lives/>.
- [98] عبید میخائیل، **2008**، علم الجراثیم " الجزء النظري" ، منشورات جامعة دمشق، كلية الصيدلة، دمشق، سوريا.
- [99] Fungus, [internet]. Available on: <https://en.wikipedia.org/wiki/Fungus>.

- [100] البني تيسير، عرفات عواطف، السحار أحمد، 2009، *الجراثيم والفيروسات الطبية*، منشورات جامعة دمشق - كلية الطب، دمشق، سوريا.
- [101] الحمصي أحمد، أبو حجر إيمان، 2010، *تحضير مشابه بنيوي لأحد المشتقات الكينولونية ودراسة خصائصه الفيزيولوجية*، رسالة ماجستير، جامعة دمشق - كلية العلوم، دمشق، سوريا.
- [102] قنديل فاروق، شحادة عدنان، اسبهندي شكوفه، 2013، *تحضير مركبات جديدة أساسها الأكريدون والأكريدين وتحديد هويتها بالطرائق الطيفية*، رسالة دكتوراه، جامعة دمشق - كلية العلوم، دمشق، سوريا.
- [103] المهائني أكرم، عباس عبد الرؤوف، داوود هند، *مختصر علم الأدوية "الجزء الثاني"*، منشورات جامعة دمشق - كلية الطب، دمشق، سوريا.
- [104] R. Jayaraman, 2009, *Antibiotic Resistance: An Overview of mechanisms and a paradigm*, Current Science, Vol. 96, No. 11, 10 June 2009, **India**.
- [105] Thomas Hermann, 2008, *Lecture 8: Antibiotics Classes & Targets Lecture 8: Antibiotics Classes & Targets Part III: Drugs Targeting DNA & RNA Biosynthesis*, Medicinal Chemistry of Modern Antibiotics, Chemistry 259, **USA**.
- [106] Joseph Wiel, Joseph Miramonti and Michael R., 1995, *Cephalosporin C: Mode of Action and Biosynthetic Pathway*, Enzyme and Microbial technology, 17: 85-87, 1995, **USA**.
- [107] Alexander O'Neill, Brunello Oliva, Christopher Storey, Anthony Hoyle, Colin Fishwick,3 and Ian Chopra, 2000, *RNA Polymerase Inhibitors with Activity against Rifampin-Resistant Mutants of Staphylococcus aureus*, Antimicrob Agents Chemother. 2000 Nov; 44(11): 3163–3166, **UK**.
- [108] Anthony C Moffat, M David Osselton, Brian Widdop, Jo Watts, 2011, *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons "in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material"*, Fourth Edition, 2011, Pharmaceutical Press, 1559 St Paul Avenue, Gurnee, IL 60031, **USA**.
- [109] حمود رولا وآخرون، 2009، *دليل العمل وضبط الجودة الداخلي والخارجي لمخابر السل*، مديرية مخابر الصحة العامة، وزارة الصحة ومنظمة الصحة العالمية، دمشق، سوريا.
- [110] Brain S. Furniss, Antony J. Hannaford, Peter W. G. Smith and Austin R. Tatchell, 1989, Vogel's "Textbook of Practical Organic Chemistry", Fifth Edition, 1989, **UK**.
- [111] K. Faghihi, 2007, *Facile and Rapid Synthesis of Some Optically Active Imide-Acid Derivatives Using Microwave Irradiation*, J. Sci. I. A. U (JSIAU), Vol 17, No. 64, summer 2007, **Iran**.
- [112] S. S. Tiwari, Amrapali and R. K. Satsangi, 1982, *Possible Antifertility Compounds- Part IV: Synthesis of 2-(phthalimido methylamino)- Substituted Benzanilides*, J. Chem. Soc. Pak. Vol. 4, No.2, 1982. **India**.
- [113] era L. M. Sena, Rajendra M. Srivastava, Carlos A. de Simone, Simone M. da Cruz Gonçalves, Ricardo O. Silva and Mariano A. Pereira, 2007, *Conventional and Microwave-Assisted Reaction of N-Hydroxymethylphthalimide with Arylamines:*

Synthesis of N-(Arylaminomethyl)-phthalimides, J. Braz. Chem. Soc., Vol. 18, No. 6, 1224-1234, 2007, **Brazil**.



ChemTech

International Journal of ChemTech Research

CODEN (USA): IJCRGG ISSN: 0974-4290
Vol.8, No.4, pp 1817-1825, 2015

Synthesis of some N-phthalimide amino acids derivatives and Evaluation their Biological Activity

Ahmad Homs¹, Amer Kasideh¹

¹Faculty of Sciences- Damascus University-Syria

Abstract: In this research six of N-phthalimides of amino acids (**IIIa-f**) have been synthesized, as a first step, through cyclocondensation of o-phthalic acid with amino acids (glycine, L-alanine, L-valine, L-leucine, L-phenylalanine, L-aspartic) in the presence of glacial acetic acid in bath oil (170-180 °C), the results of this step were compared with the results of traditional method.

In the second step, (**IIIa-b**) were refluxed with o-phenylene diamine (**IVa**) in the present of (HCl,4N) for 2hrs to give N-(1H benzimidazol-2-yl methyl) phthalimide (**Va**) N-[1-(1H benzimidazol-2-yl) ethyl] phthalimide (**Vb**).

All products were characterized by FT-IR, MS and ¹H-NMR spectroscopies and elementary analysis.

The synthesized compounds were screened for their antimicrobial activity against four microorganisms: Streptococcus Epidermidis, Escherichia Coli, Mycobacterium Tuberculosis and Candida Albicans.

Keywords: o-phthalic acid, N-phthalimide amino acids, benzimidazole, antimicrobial, anti-mycobacterial.

1. Introduction:

N-phthalimide derivatives are an important class of substrates for biological and chemical applications. They are used for synthesis of lots of biological compounds such as hypoglycemic agents [1,2], antihypertensive agents [3], anticonvulsant [4], anti-inflammatory [5], anti-nociceptive [5], peripheral analgesics[6], anti mycobacterium tuberculosis [7], and antimicrobial activity [8,9]. moreover they also employed as pre vulcanization inhibitor used in sulphurcured rubber polymer systems [10].

Typically, N-phthalimide derivatives are synthesized using the condensation of amine with phthalic anhydride in many methods that used refluxing in organic solvents. High boiling point solvents such as acetic acid [7], water [9], and toluene [11] are commonly used. These solvent were replaced by ionic liquids such as [bmim] [BF₄] with acceptable yields to carry out the reaction in the room temperature [12]. There has also been work on using microwave irradiation as a heating method both in the presence [13] or absence [6] of organic solvents. Microwave-mediated and/or solventless syntheses give generally high yields of phthalimides within just a few minutes.

In this paper, we propose an alternative method, to produce N-phthalimide amino acids derivatives from o-phthalic acid and amino acids as the reagents. There are just a few reports of the use of o-phthalic acid as starting material [14], the preparation of anhydrides generally requires long reaction times in an organic solvent under reflux conditions [15], and furthermore, anhydrides are known to undergo hydrolysis in hot water [16]. Therefore, we decided to carry out the reaction with o-phthalic acid as reactant instead.

الرقم : 1796
التاريخ : 11/9/2015

وثيقة نشر

عامر قصيده
طالب دراسات عليا (ماجستير)
قسم الكيمياء ، كلية العلوم
جامعة دمشق

الدكتور أحمد الحمصي
قسم الكيمياء ، كلية العلوم
جامعة دمشق

يسرنا إعلامكم أنه تمت الموافقة على نشر بحثكم بعنوان:
اصطناع ستة من أسس مانِيخ جديدة مشتقة من الفثال إيميد بطريقة سريعة
وبسيطة ونظيفة وتحديد فعاليتها الحيوية
في العدد /107/ لعام 2015 من مجلة بحوث جامعة حلب سلسلة العلوم الأساسية
علماً بأن البحث ورد للمجلة بتاريخ 2015/6/1 وقبل للنشر بتاريخ 2015/9/7.

وتفضلوا بقبول فائق التحية.

مدير مجلة بحوث جامعة حلب



صورة طبق الأصل

Abstract

In this research, twenty-one of phthalimide derivatives (fifteen of them are new) were synthesized starting with different substrates and using variety methods. The synthesized compounds were classified in three schemes:

In first scheme: Condensation reaction was carried out between phthalic anhydride and three primary alkyl-diamines and three primary aryl-diamines, in presence of glacial acetic acid, to give six bis-phthalimide derivatives, on the other hand, we have prepared tetrakis-phthalimid (VII) using Hofmann reaction between (VI) and 1,2-dibromoethane.

In second scheme: This scheme was carried out on two steps:

In the first step, cyclocondensation reaction was carried out between phthalic acid and six of amino acids to give six N-phthalimido amino acids (VIII-XIII). This method was given acceptable yields comparing with conventional method.

In the second step, cyclocondensation reaction was carried out between N-phthalimidoglycine (VIII), N-phthalimidoalanine (IX) and 1,2-diaminobenzen, in the presence of hydrochloric acid, to give two benzimidazole phthalimide derivatives (XIV) and (XV).

In the third scheme: Six of Mannich bases(XVI-XXI), were prepared using simple, fast and clean method on two steps:

In the first step, N-hydroxymethylphthalimide was prepared using simple and fast method.

In the second step, Mannich bases were synthesized using fusing method by the reaction between N-hydroxymethylphthalimide and six aromatic amines, in the presence of Et₃N and DMF. This method was given acceptable yields comparing with conventional method using Mannich reaction between phthalimide, formaldehyde and six aromatic amines.

Physical constants were determined for all synthesized compounds and were characterized using FT-IR, MS and ¹H-NMR spectra and elemental analysis.

The synthesized compounds were screened for their antimicrobial activity against four microorganisms: Staphylococcus Epidermidis, Escherichia Coli, Candida Albicans and Mycobacterium Tuberculosis.

The anti-bacterial activity against Staphylococcus Epidermidis and Escherichia Coli has shown that the derivatives which have heterocyclic moieties (acridine, triazole, benzimidazole and pyridine), in general, they have inhibition activities more than others do.

The anti-fungal activity against *Candida Albicans* has shown almost all derivatives have inhibition activities more than against *Staphylococcus Epidermidis* and *Escherichia Coli*. In addition, Mannich bases have had the highest inhibition activities.

Finally, anti-mycobacterial activity showed that (XV and XX) have inhibition activity as the same as that the isoniazid has.

Syrian Arab Republic

Damascus University

Faculty Sciences- Department of Chemistry



*Synthesis of Some of Phthalimide Derivatives and
Study Their Biological Activity*

Thesis Submitted for Master Degree in Chemistry

Submitted by: Amer Kasideh

Supervised by: Prof. Dr. Ahmad Homsy

2014-2015