اصطناع خمس مركبات عضوية جديدة تحوي حلقات غير متجانسة انطلاقاً من الكربازول ودراسة فعاليتها المضادة للأكسدة

ساهر العثمان[1] ، أ.د.عدنان ديب [2] ، أ.د.فاروق قنديل [3]

[1]طالب دكتوراه، جامعة دمشق، قسم الكيمياء،كيمياء عضوية،
(saher.othman@damacusuniversity.edu.sy)

[2] استاذ دكتور، جامعة دمشق، قسم الكيمياء،كيمياء عضوية،
(adnan.dib@damacusuniversity.edu.s)

[3] استاذ دكتور، جامعة دمشق، قسم الكيمياء،كيمياء عضوية،
(farouk.kandil1@damacusuniversity.edu.sy)

الملخص :

صُنعت عدة مشتقات كربازولية تحوي حلقات غير متجانسة انطلاقاً من تفاعل الكربازول مع حمض أحادي بروم الخل ليعطي مركب 1-(كاربازول-9-يل) حمض الخل(I) ، الذي يعطي بتفاعله مع مركب تيوسيمي كاربازيد وبوسط حمضي مركب يحوي على حلقة غير متجانسة (تياديازول) (II)، الذي يتفاعل مع الإيزاتين والفورفورال لتشكيل أسس شيف (III) ،(IV) على الترتيب، يتبعه تفاعل اصطناع حلقات غير متجانسة (حلقة اللاكتام ، حلقة تيازوليدين-4-ون) ، حيث صُنّعت مشتقات كاربازولية جديدة لحلقة اللاكتام بدءاً من تفاعل أساس شيف (IV) مع كلوريد كلور أستيل ليعطي

المركب (VI)، كما صُنّع مشتق كاربازولي جديد لحلقة التيازوليدين-4-ون بتفاعل أساس شيف (IV) مع حمض مركبتو الخل ليعطي المركب (V) . وُصفت المشتقات المحضرة بالتقانات الطيفية (FTIR,^{1}HNMR,LC-MS) ، تم تقييم الفعالية المضادة للتأكسد للمركبات المحضرة باستخدام طريقة DPPH، حيث أظهرت هذه المركبات قدرة مضادة للتأكسد بلغت لدى المركب (V) حتى 76.63% عند التركيز 300 ميكروغرام/مل وأعطى قيمة IC_{50}=188.5 ميكروغرام/مل مقارنة مع الشاهد حمض الاسكوربيك، الذي بلغت نسبتة المئوية المضادة للتأكسد 165.44% وأعطى قيمة IC_{50}=81.3 ميكروغرام/مل

الكلمات المفتاحية : الكربازول ، أسس شيف ، فورفورال ، حلقة تياديازول ، حلقة اللاكتام ، حلقة تيازوليدين-4-ون ، الفعالية المضادة للتأكسد، DPPH ، حمض الاسكوربيك

Synthesis of five new organic compounds containing heterocyclic rings based on carbazole and study of their antioxidant activity

Saher Othman[(1)] , Adnan Deeb[(2)] and Farouk.Kandil[(3)]

[(1)]PhD Student, Damascus University, Department of Chemistry, Organic Chemistry,* (saher.othman@damacusuniversity.edu.sy)
[(2)] Professor, Damascus University, Department of Chemistry, Organic Chemistry, (adnan53.dib@damacusuniversity.edu.s)
[(3)] Professor, Damascus University, Department of Chemistry, Organic Chemistry, (farouk.kandil1@damacusuniversity.edu.sy)

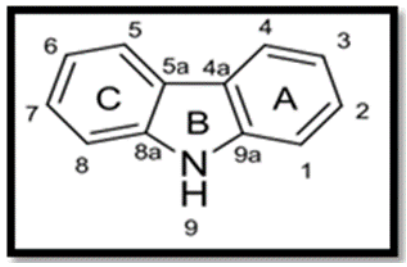
ABSTRACT

Several carbazole derivatives containing heterocyclic rings were synthesized based on the reaction of carbazole with bromoacetic acid to give the compound 1-(carbazole-9-yl)acetic acid (I), which was given by reacting with the compound thiosemicarbazide with medium compound containing the heterocyclic ring (thiadiazole) (II), which reacts with isatin and furfural to form Schiff bases (III) and (IV), respectively, followed by a heterocyclic ring synthesis reaction (lactam ring, thiazolidin-4-one ring), where new carbazole derivatives of the lactam ring were synthesized starting from the Schiff base reaction. (IV) with chloroacetyl chloride to give compound (VI). A new carbazole derivative of the thiazolidin-4-one ring was also synthesized by reacting Schiff base (IV) with mercaptoacetic acid to give compound (V). The prepared derivatives were described using spectroscopic techniques (FTIR, 1HNMR, LC-MS). The anti-oxidant activity of the prepared compounds was evaluated using the DPPH method. These compounds showed an anti-oxidant capacity of compound (V) of up to 76.63% at a concentration of 300 µg/ml and gave IC_{50} value = 188.5 µg/ml compared with the control ascorbic acid, which had an antioxidant percentage of 165.44% and gave an IC_{50} value = 81.3 µg/ml.

Keywords: Schiff bases, furfural, thiadiazole ring, lactam ring, thiazolidin-4-one ring, anti-oxidant activity , DPPH , ascorbic acid.

1- مقدمة:

الكربازول مركب كيميائي عضوي حلقي غير متجانس صيغته الجزيئية $C_{12}H_9N$ ، وزنه الجزيئي 167 وهو مركب صلب متبلور شفاف وهو يغلي في الدرجة 355 سلسيوس ودرجة انصهاره 248-246 C° سلسيوس ، يتألف هذا المركب من ثلاث حلقات (حلقتي بنزن طرفيتين) تتوسطهما حلقة خماسية غير متجانسة تحوي الزمرة NH (حلقة البيرول) و يتم الترقيم في صيغة هذا المركب بدءاً من الحلقة A ثم C ثم B [4]، كما هو مبين في الشكل(1) .



الشكل (1) الصيغة الكيميائية لمركب الكربازول

، لا ينحل مركب الكربازول في الماء ولكنه ينحل في المذيبات العضوية مثل الميتانول وثنائي ميتيل فورم أميد وثنائي ميتيل سلفوكسيد [1].

بفضل تطوير طريقة نزع الهيدروجين التحفيزية ، أصبحت طريقة بورش الصناعية هي المفضلة لاصطناع مركب الكربازول لأنها عملية بسيطة وفي ظروف معتدلة وتكلفة منخفضة ومردود مرتفع ، ولها قيمة إنتاج صناعية عالية.

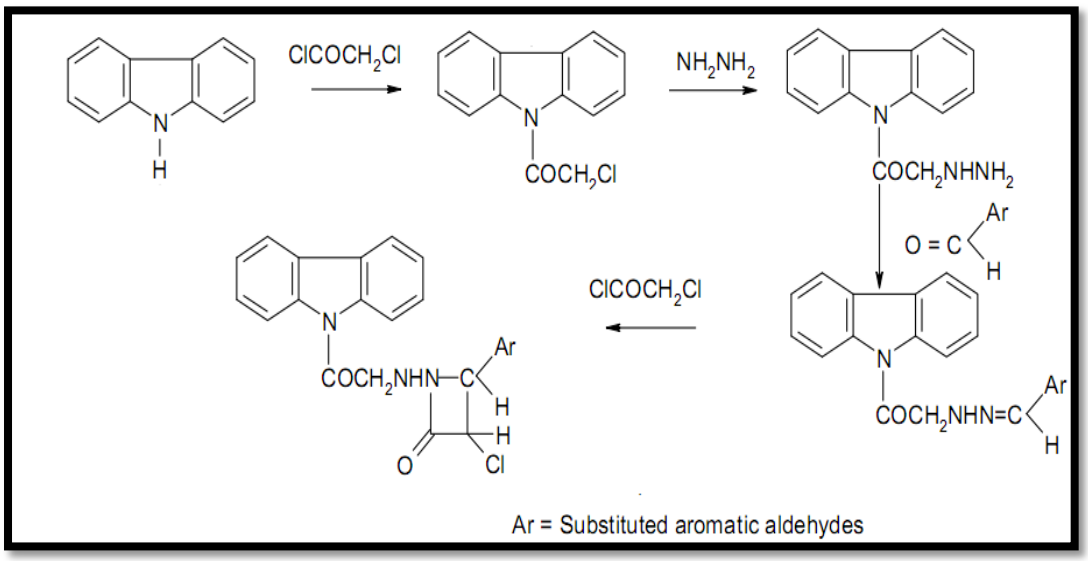
أثار مركب الكاربازول اهتماماً كبيراً بين الباحثين نظراً لبنيته الفريدة وخصائصه الفيزيائية والكيميائية ، في السنوات الأخيرة ، تم اكتشاف أن مشتقات الكربازول المستبدلة الأحادية والبولي منها تحتوي على أنشطة جيدة لمكافحة الأورام والتشنجات ، مما يدل على احتمالات تطبيقية واسعة [2] . في العقد الأخير من القرن العشرين تزايد الطلب على الكاربازول ومشتقاته ، فقد تم استخدام عدد كبير من المعادن الثمينة الجديدة ومحفزات

المعادن الانتقالية في اصطناع الكاربازول ومشتقاته ، مما أدى إلى إثراء الطرق الاصطناعية بشكل كبير ووضع الأساس لتصنيع مشتقات كاربازول الأكثر تعقيدًا، في الوقت الحاضر ، لا يتم تصنيع الكاربازول فقط ، بل يتم اصطناع العديد من مشتقات الكربازول بطرق اصناعية متنوعة ، وتستخدم على نطاق واسع في الصناعات الدوائية والأصبغة ، والموصلات الضوئية ، والمواد الحساسة للضوء ، ومبيدات الحشرات ، حيث يدخل في تحضير المواد العضوية غير الخطية للبصريات (NLO) ، ومواد التلألؤ الكهربائي العضوي (OEL) ، والمواد الانكسارية الضوئية ، والتي تحتوي على نظام ثنائي الوظيفة من كاربازول– كروموفور [3] .

2– الدراسات المرجعية:

شهدت العقود القليلة الماضية نمواً ملحوظا في كيمياء β–لاكتام وذلك لأن هذه المركبات الحلقية تمثل عنصراً هاماً في مجال العوامل المضادة للبكتريا [4]، تدخل بنية β–الاكتام في تركيب العديد من المضادات الحيوية مثل البنسلين واللاكتامات وغيرها ، وتستخدم هذه المضادات لمعالجة العدوى البكتيرية والأمراض المكروبية [5] ، بالإضافة إلى فعالية هذه المركبات كمضادات للخلايا السرطانية ، ولها كذلك تأثير على الجهاز العصبي المركزي ولها فعالية أيضاً في علاج مرض باركنسون وفيروس نقص المناعة المكتسبة HIV [6].

- من خلال الأهمية السابقة لحلقات β–اللاكتام قام Nema وآخرون في عام 2011 باصطناع مشتقات كاربازولية من N–[هيدرازينو أستيل–2–أوكسو–3–كلورو–4–مستبدل أريل آزيتيدين] الكاربازول وتمت دراسة فعاليتها كمضادات للبكتريا ومضادة للفطور حيث أعطت فعالية نشطة تجاه البكتريا والفطور[7] ، ويوضح المخطط التالي التفاعل :

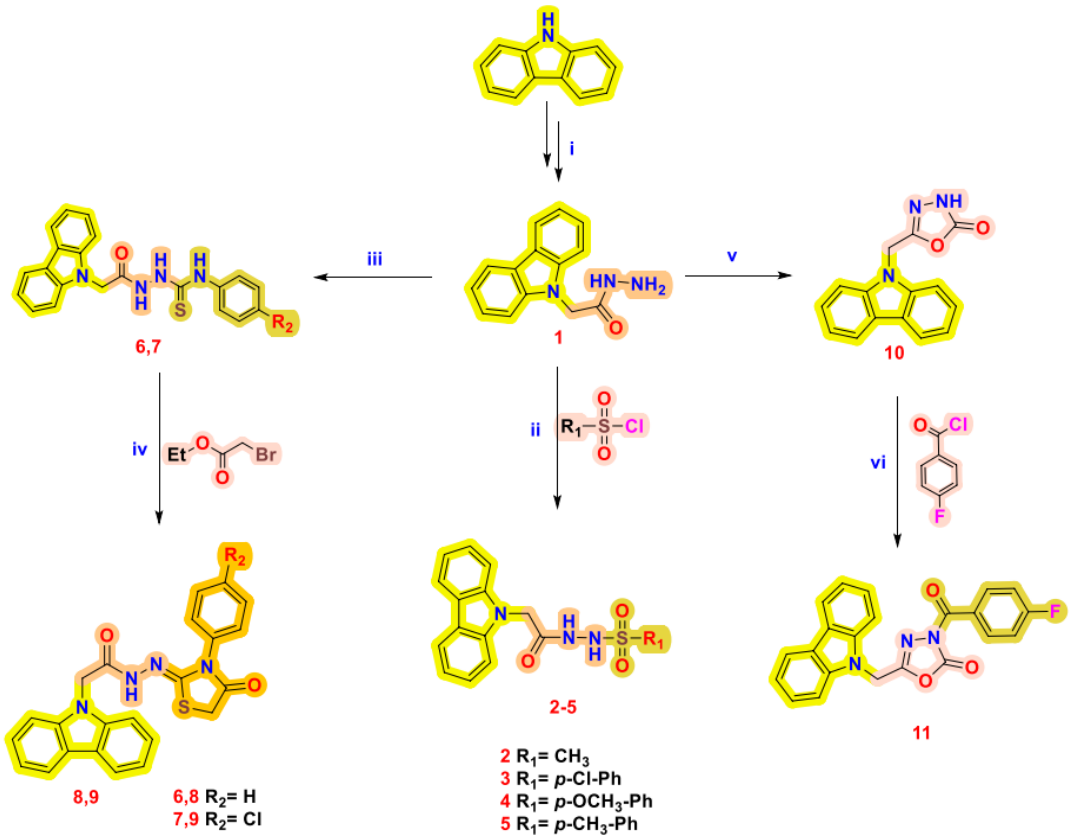


- تعد مركبات التيازوليدينون من أهم المركبات الحلقية الخماسية غير المتجانسة المشتقة من التيازوليدين (Thiazolidine) والحاوية على ذرات (N و O و S) حيث أثبتت العديد من الأبحاث الفعالية الحيوية لمشتقات تيازوليدينون-4 حيث تملك فعالية مضادة للإلتهابات والأورام والهيستامين ولفيروس HIV وللبكتريا وللإختلاج وللصرع ومضادة للفطور والحمى والسل وطاردة للديدان ومخدر موضعي ومضادة لمرض باركنسون [8] ، وتملك أيضاً أهمية في مجال الزراعة حيث تستعمل بعض مشتقاتها كمبيدات للحشرات والأعشاب الضارة وتستخدم في الصناعة كمثبتات للمواد البوليميرية [9].

من هذه الأهمية قام الباحث محمد هواش وزملائه في تركيا عام 2023 باصطناع عدد من مشتقات الكربازول من خلال تشكيل حلقات غير متجانسة (أوكساديازول ، تيازوليدين) وربطها مع مشتقات الكربازول ، وصفت المركبات المحضرة بالتقانات الطيفية (^{1}HNMR,^{13}CNMR,FTIR ,LC-MS) ، دُرست الفعالية الحيوية ضد

خطوط الخلايا السرطانية $HepG_2$ و HeLa وMCF_7 ، ودرست الفعالية المضادة للأكسدة من خلال اختبار DPPH ، ودراسة الالتحام الجزيئي Molecular Docking باستخدام تطبيق AutoDock Vina

أظهرت معظم مشتقات الكاربازول المُصنّعة تأثيرات بيولوجية واعدة مضادة للتكاثر ومضادة للأكسدة ومضادة لليف ، بينت النتائج أن المركبات 10 و11 الحاوية في بنيتها على حلقة الأوكساديازول لها تأثير مضاد للتكاثر أقوى من المركبات(2-5) ضد خطوط الخلايا السرطانية HepG2 و HeLa و MCF7. علاوة على ذلك، أظهر المركب 9 الذي يحوي في بنيته على حلقى تيازوليدين نشاطًا قوياً مضاداً للتكاثر ضد خطوط خلايا سرطان Hela ، أظهرت جميع المركبات المصنعة أنشطة معتدلة مضادة للتكاثر ضد CaCo-2 باستثناء المركب 5 . وتمت مقارنة كل هذه القيم مع عقار السيطرة الإيجابية المضاد للسرطان 5-فلوروبوراسيل (5-FU). بالإضافة إلى ذلك، أظهر المركب 9 أقوى مركب مضاد لليف ، كما أظهرت النتائج أن المركبات 4 و9 لها نشاط قوي أنشطة قوية مضادة للأكسدة ، [10] ويبين المخطط التالي مراحل التفاعل



3- أهمية البحث وأهدافه:

يعد مركب الكربازول من المركبات المهمة بيولوجياً ، حيث دخل في بنية مركبات عديدة تملك فعالية حيوية وبيولوجية كما ظهرت خواص عديدة لمشتقات الكربازول مثل (مضادات أكسدة ، مضادات فطريات ، مضادات سرطان ، مضادات الاختلاج ، عوامل محتملة للجهاز العصبي المركزي ، مضادات جراثيم ، خافضات ضغط الدم ، العوامل المضادة لمرض السكر والعوامل السامة للخلايا [12- 11].

يهدف هذا البحث إلى اصطناع مشتقات كاربازولية تحوي على حلقات غير متجانسة يمكن أن يكون لها فعالية كيميائية وحيوية واعدة وذلك بإدخال زمر وحلقات غير

متجانسة في بنية هذه المركبات ، و توصيف المنتجات النهائية باستعمال الطرائق المطيافية ^{1}H-NMR وLC- MS و FT-IR للتأكد من هويتها وتعيين بعض الثوابت الفيزيائية لها(Rf و درجة الانصهار) ، ودراسة فعاليتها المضادة للأكسدة.

4- مواد البحث والأجهزة :

تم الحصول على المواد المستخدمة في هذا البحث من شركة سيغما الدريش وهي:

الكربازول ، حمض أحادي بروم الخل ، ثنائي ميتيل فورم أميد ، تيوسيمي كاربازيد ، إيزاتين ، الفورفورال، حمض الخل الثلجي ، مركبتو حمض الخل ، DPPH، خلات الإتيل ، الإتانول ، الميتانول ، حلقي الهكسان ، هيدروكسيد الصوديوم.

وتم استعمال الأجهزة التالية :

1- سخان كهربائي مع محرك مغناطيسي نموذج (Nuova Stripate)، حمام زيتي سيليكوني.

2- ميزان حساس الكتروني ذو أربعة أرقام عشرية Sartorios basic.

3- جهاز مطيافية الامتصاص المرئي وما فوق البنفسجي من نوع (UV-VIS) نموذج JASCO-V-630-

4- جهاز مطيافية ما تحت الأحمر FTIR نموذج JASCO -4100 في مخابر الرقابة الدوائية -وزارة الصحة - دمشق

5- جهاز الكروماتوغرافيا السائلة المرتبط بكاشف طيف الكتلة LC-MS من شركة - Kratus جامعة حلب

6- مطياف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني ^{1}HNMR نوع Avance 400MHz من شركة (Bruker) الألمانية

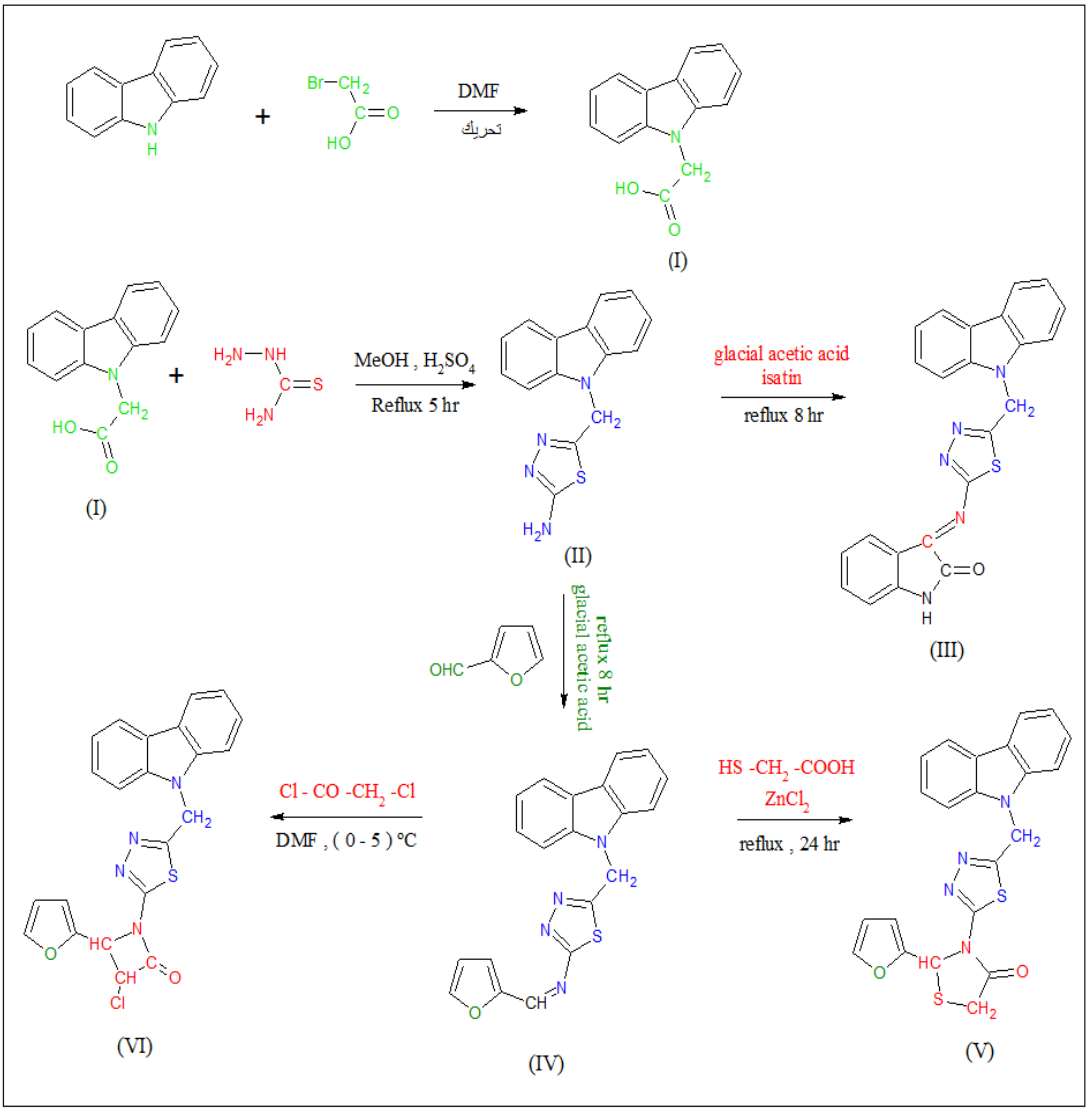
7- جهاز قياس درجة الإنصهار(Electrothermal) من إنتاج شركة(Stauart) الإنكليزية يقيس درجات الإنصهار حتى 300 °C

8- مجفف كهربائي من انتاج شركة(Memert) وحاضنة جرثومية من نوع(Memert) – مخبر علم النبات – جامعة دمشق

9- موصدة أوتوكلاف(صاد موصد) Autoclave من نوع (JSAC) - مخبر علم النبات – جامعة دمشق

5- الاصطناع العضوي :

تم وفق هذا المخطط اصطناع أسس شيف (III ، IV) واصطناع حلقات غير متجانسة (تياديازول ، حلقة اللاكتام ، حلقة تيازوليدين-4-ون) ،حيث صُنعت مشتقات كاربازولية جديدة لحلقة اللاكتام بدءاً من أساس شيف (IV) مع كلوريد كلوروأستيل ليعطي المركب (VI)، كما صنّع مشتق كاربازولي جديد لحلقة التيازوليدين-4-ون بتفاعل أساس شيف (IV) مع حمض مركبتو الخل فتشكل المركب (V) ، ويبين المخطط التالي مراحل الاصطناع العضوي



مخطط الاصطناع العضوي

5-1- اصطناع االمركب الأول (I): 1-(كاربازول-9-يل) حمض الخل:

يُحل 0.059 مول(10غ) من الكربازول مع 6.5 غ من هيدروكسيد الصوديوم في 20 مل من ثنائي ميتيل فورم أميد ، يغلى مزيج التفاعل إلى الدرجة 85 °س مع التحريك المستمر لمدة 30 دقيقة ، بعد ذلك يضاف إليه بالتنقيط 0.059 مول(8.3غ) من برومو حمض الخل ، يستمر تحريك مزيج التفاعل طوال الليل وبدرجة حرارة المخبر ثم يصب المزيج في وعاء حاو على 200 مل من الماء البارد ، يرشح الراسب المتشكل، ويغسل بالماء ثم تعاد البلورة بالكلوروفورم فينتج راسب أبيض . تم التأكد من نقاوة المركب المحضر بتقانة كروماتوغرافية TLC باستخدام المزيج (خلات الإتيل:حلقي الهكسان،8:2). [13]

5-2-اصطناع المركب الثاني(II):5-(H9-كاربازول-9-يل ميثيل)-1،3،4-ثياديازول-2-أمين:

يوضع في حوجلة مصنفرة سعة 50 مل مجهزة بمحرك مغناطيسي ومكثف مرتد 0.037 مول (8.5غ) من المركب (I) ويضاف اليها (0.037 مول ، 3.43 غ) تيو سيمي كاربازيد في 30 مل من الميتانول ثم يضاف 5.0 مل من حمض الكبريت المركز، يقطر مزيج التفاعل تقطيراً مرتداً مدة 5 ساعات، ثم يترك حتى يبرد . يرشح وتعاد بلورته من الإيتانول فتتشكل بلورات صفراء داكنة اللون معطية المركب (II) ، تم التأكد من نقاوة المركب المحضر بتقانة كروماتوغرافية TLC باستخدام المزيج (خلات الإتيل:حلقي الهكسان،8:2). [14]

5-3- اصطناع المركب الثالث أساس شيف(III): (E3)-3-{[5-(H9-كاربازول-9-يل ميثيل)-1،3،4-ثياديازول-2-يل]ايمينو}-1،3-ثنائي هيدرو-H2-اندول-2-أون

يُحل 0.01 مول (3.00غ) من المركب (II) في 10 مل من الميتانول ويضاف إليه بالتنقيط 0.01 مول (1.57غ) من الإيزاتين المنحل في 10 مل من الميتانول، ثم تضاف قطرتان من حمض الخل الثلجي إلى المزيج التفاعلي. يقطر المزيج مدة 8 ساعات تقطيراً مرتداً مع التحريك المستمر، وبعد انتهاء التفاعل يبرد مزيج التفاعل إلى درجة حرارة المخبر ثم يصب الخليط في ماء بارد فيتشكل راسب، يرشح المنتج ويغسل عدة مرات بالماء البارد ويجفف، وتعاد بلورته من الإيتانول فتتشكل بلوارت بنية اللون من المركب (III) تم التأكد من نقاوة المركب المحضر بتقانة كروماتوغرافية TLC باستخدام المزيج (خلات الإتيل:حلقي الهكسان،8:2). [15]

4-4 اصطناع المركب الرابع أساس شيف (IV) : (Z)-N-[5-(H9-كاربازول-9-يل ميثيل)-1،3،4-ثياديازول-2-يل]-1-(فوران-2-يل) ميثانيمين

يُحل 0.017 مول (5.00غ) من المركب (II) في 10 مل من الميتانول ويضاف إليه بالتنقيط 0.017 مول (1.5مل) من الفورفورال المنحل في 10 مل من الميتانول، ثم تضاف قطرتان من حمض الخل الثلجي إلى المزيج التفاعلي. يقطر المزيج مدة 8 ساعات تقطيراً مرتداً مع التحريك المستمر، وبعد انتهاء التفاعل يبرد مزيج التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة ثم يصب الخليط في ماء بارد فيتشكل راسب، يرشح المنتج ويغسل عدة مرات بالماء البارد ويجفف، وتعاد بلورته من الإيتانول فتتشكل بلوارت بنية فاتحة اللون من المركب (IV) تم التأكد من نقاوة المركب المحضر بتقانة كروماتوغرافية TLC باستخدام المزيج (خلات الإتيل:حلقي الهكسان،8:2). [15]

5-5- اصطناع المركب الخامس (V) :3-[5-(H9-كاربازول-9-يل متيل)-4،3،1-ثياديازول -2-يل]-2-(فوران-2-يل)-1،3،1-ثيازوليدين-4-ون

يُحل 0.004 مول (1.5غ) من أساس شيف (III) في 10 مل من ثنائي متيل فورم أميد ويضاف له 0.004 مول (0.18 مل) من حمض مركبتو الخل بحضور(0.28غ) من $ZnCl_2$ اللامائي. يغلى مزيج التفاعل مع التقطير المرتد مدة 24 ساعة، ثم يبرد الناتج إلى درجة حرارة الغرفة و يصب بعد ذلك فوق الثلج المجروش فيتشكل لدينا راسب صلب، يرشح وتعاد بلورته من الإيتانول فتنتج بلوارت صفراء غامقة اللون. تم التأكد من نقاوة المركب المحضر بتقانة TLC باستخدام مزيج (خلات الإتيل:حلقي الهكسان،7:3). [16]

5-6- اصطناع المركب السادس (VI) :1-[5-(H9-كاربازول-9-يل متيل)-4،3،1-ثياديازول -2-يل]-3-كلورو-4-(فوران-2-يل)أزيتيدين-2-ون

يُحل 0.004 مول(1.5غ) من أساس شيف (III) في 10 مل من ثنائي متيل فورم أميد، ثم يضاف (0.2 مل) من ثلاثي إتيل أمين، يحرك مزيج التفاعل بشكل جيد ويضاف إليه قطرة فقطرة 0.004 مول (0.334 مل) من كلوريد كلوروأستيل في 5 مل من ثنائي متيل فورم أميد مع التحريك مدة 30 دقيقة، يستمر تحريك مزيج التفاعل مدة 5 ساعات في الدرجة(0-5 ^{0}س)، عندها يترك المزيج مدة يومين في الظلام وبدرجة حرارة الغرفة ، ثم يصب المزيج في وعاء حاو على ثلج مجروش، يرشح الراسب المتشكل و تعاد بلورته من الإيتانول المطلق ثم يغسل بالماء ويجفف فينتج راسب أبيض.تم التأكد من

نقاوة المركب المحضر بتقانة TLC باستخدام المزيج (خلات الإتيل:حلقي الهكسان،6:4). [17]

6- الدراسة الطيفية للمركبات المحضرة :

6-1- يتضمن الجدول التالي (1) شروط تفاعلات اصطناع المركبات ولون و درجات الانصهار وقيم R_F والمردود للمركبات المحضرة:

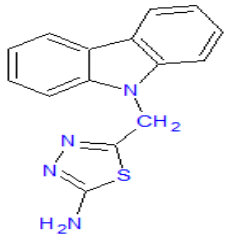
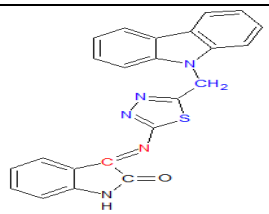
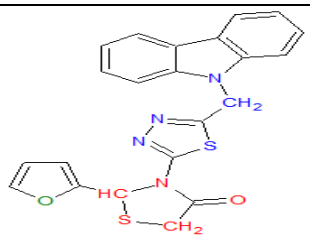
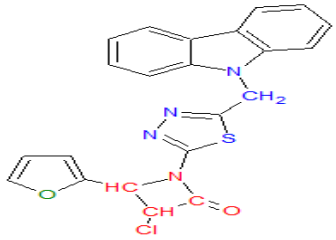
الجدول رقم (1) لون و درجات الانصهار وقيم R_F والمردود للمركبات المحضرة.

المركب	اللون	Rf	درجة الانصهار Co	زمن التفاعل	المردود
I	أبيض	0.6	147-144	طول الليل	%65
II	أصفر غامق	0.7	204-203	5 ساعات	%70
III	بني	0.3	163-160	8 ساعات	%60
IV	بني فاتح	0.7	184-181	8 ساعات	%70
V	أصفر غامق	0.5	206-273	24 ساعة	%55
VI	أبيض	0.4	109-106	5 ساعات	%62

الطور المتحرك : (خلات الإيتيل،حلقي الهكسان)،

2-6- يتضمن الجدول (2) نتائج تحليل ^{1}H-NMR للمركبات المصنعة (II, III,IV,III):

الجدول (2) نتائج تحليل ^{1}H-NMR للمركبات المصنعة (III,IV,V,VII):

رقم المركب	^{1}H-NMR (δppm) in DMSO- d_6 solvent	صيغة المركب
II	4.75 (s ,2H ,N-C<u>H</u>$_2$) 6.72 (s ,2H , N<u>H</u>$_2$) 7.18-8.27 (m,8H, Ar-H)	
III	4.85 (s ,2H ,N-C<u>H</u>$_2$) 10.11 (s ,1H , N<u>H</u>) 7.22-8.33 (m,8H, Ar-H)	
V	4.27 (s ,2H ,C<u>H</u>$_2$ ethyl) 3.17 (s,2H,S-C<u>H</u>$_2$-CO$_{thiazolidenon}$) 5.18 (d,1H,N-C<u>H</u> $_{thiazolidenon}$) 6.17(m,3H $_{Furan}$) 7.31-8.43 (m ,8H ,Ar-H)	
VI	4.41(s ,2H ,C<u>H</u>$_2$ ethyl) 5.74 (d,1H,C<u>H</u>-Cl $_{lactam}$) 4.85(d,1H,N-C<u>H</u> $_{lactam}$) 6.14(m,3H $_{Furan}$) 7.22-8.13 (m ,8H ,Ar-H)	

*(s):قمة واحدة ، (d): قمتان ، (q) : أربعة قمم ، (m) متعددة القمم

أظهرت أطياف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني (^{1}H-NMR) انزياحات كيميائية متعددة للبروتونات المختلفة لجميع المركبات المصنعة وأكثرها تميزاً الأنزياحات الكيميائية للبروتونات العائدة لزمرة (N-C<u>H</u>) وزمرة (C<u>H</u>-Cl) في حلقة β–اللاكتام ، وكذلك الإنزياحات الكيميائية لبروتونات زمرة (C<u>H</u>$_2$-S) وزمرة (N-C<u>H</u>) في حلقة التيازوليدينون–4 التي تدل على تشكل المركبات الجديدة (VI وV) والموضحة بالجدول السابق (2)

6–3– يتضمن الجدول رقم (3): نتائج التحليل الطيفي لامتصاص الزمر الوظيفية في مطيافية FTIR

الجدول (3) نتائج التحليل الطيفي لامتصاص الزمر الوظيفية في مطيافية (FTIR) (سم$^{-1}$)

رقم المركب	قيم امتصاص الزمر الوظيفية في IR						
	N-H	C-H عطرية	C-H أليفاتية	C=O	C=N	C=C	روابط مختلفة
I	--	3033	2960	1721	-	1436	3321 vO-H
II	3247 3291	3039	2980	---	1627	1574	1210 vC-N
III	3415	3014	2872	1697	1663	1582	1231 vC-N Ester
IV	--	3031	2957	--	1645	1509	1244 vC-S
V	--	3032	2951	1728	1587	1551	1249 vC-O 1324
VI	--	3046	2981	1752	1687	1521	1327 vC-O 1324

- نلاحظ من الجدول السابق (3) اختفاء العصابة الحادة العائدة للمركب الأولي الكربازول وظهور عصابة امتصاص عريضة عند 3321 العائدة لزمرة OH الكربوكسيلية وظهور عصابة جديدة عند 1721 سم$^{-1}$ العائدة للزمرة الوظيفية C=O ممايدل على تشكل المركب الجديد (I) كما لوحظ وجود عصابتي امتصاص لدى المركب (II) عند 3247 و 3291 سم$^{-1}$ تعود للزمرة الوظيفية NH_2 ، وهي ماتسمى بالشوكة

- نلاحظ في المركبات (III وV وVI) وجود عصابة امتصاص قوية تعود لزمرة الكربونيل عند (1697 و 1728 و1752 سم$^{-1}$) على الترتيب وذلك بسبب التبدل الكبير في عزم ثنائي قطبها ، ونظراً لأن تواتر امتطاط C=O شديد الحساسية للذرات التي تتصل بها ، نلاحظ وجود فرق في امتصاص الزمرة C=O ، في المركب III نلاحظ قيمة امتطاط أقل من عصابة امتطاط المركب (VI وV) وذلك لأن الزمرة الوظيفية C=O في المركب (III) مجاورة لذرة آزوت التي تعمل على تخفيض تواتر الامتصاص بسبب كهرسلبية الآزوت حيث يكون أكثر ميلاً للتخلي عن الكترونيه الأحاديين كما يؤدي ترافق زمرة الكربونيل مع حلقة عطرية إلى انزياح عصابة الامتصاص إلى اليمين عند 1697 سم$^{-1}$.كما لوحظ أن أمتصاص الزمرة C=O العائدة للمركب (VI) كانت أقوى من امتصاص C=O العائدة للمركب (V) بسبب اجهاد الحلقة الرباعية يزيح الامتصاص إلى اليسار، كما يؤدي وجود ذرة الكلور في موقع الفا بالنسبة لزمرة الكربونيل إلى انزياح الامتصاص إلى اليسار عند1752 سم$^{-1}$.

6-4- يتضمن الجدول رقم (4): نتائج التحليل الطيفي LC- MS لبعض المركبات المحضرة (III ، IV ، VI)

الجدول رقم (4): نتائج التحليل الطيفي LC-MS لبعض المركبات المحضرة (III ، IV ، VI)

المركب	IV	V	VI
$(M_+H)^+$ m/z	359.4	433.5	435.8

- أظهرت أطياف الكتلة (MS) الكتل الجزيئية للمركبات الجديدة المصنعة (III ، IV ، VI) والموضحة بالجدول (4)، ويؤكد طيف الكتلة وجود قمة توافق الكتلة الجزيئية $(M+H)^+$ لكل مركب من المركبات المصنعة.

7-تقييم الفعالية المضادة للأكسدة :

تم تعيين القدرة على كبح الجذور الحرة باختبار الـ DPPH (2,2-ثنائي فنيل-1- بكريل هدرازيل) بطريقة Blois. والتي تتم بواسطة جذر حر وثابت له لون بنفسجي في الحالة الجذرية الحرة يتحول إلى اللون الأصفر في الحالة المعتدلة.

يحل 0.022 غ 2,2-Diphenyl-1-picryl hydrazyl (DPPH) ($C_{18}H_{12}N_5O_6$) في الميتانول المطلق حتى الحصول على تركيز 0.2 ميلي مول/لتر. ثم تحضر خمسة محاليل من المركبات المحضرة(II , III, VI, V,IV,) في الميتانول المطلق بتراكيز (50، 100 ، 150، 200 ، 250، 300) ميكروغرام/مل وهي تعادل(0.1 مول) من المركبات المحضرة . يوضع في أنبوب اختبار 1 مل من المحلول المراد اختباره ، ثم يضاف إليه 1 مل من محلول الـ DPPH. بعد التحريك توضع الأنابيب في مكان مظلم

في درجة حرارة الغرفة مدة 20 دقيقة تقاس الامتصاصية في جهاز الـUV عند طول موجة 517 نانومتر (المحل الشاهد يكون 1 مل من الميتانول المطلق + 1مل من الـDPPH) [18].

إن قدرة مضادات الجذور الحرة تحدد بعبارة كمية حسابية بدلالة تركيز المحلول للقضاء على50% من

الجذور الحرة، ويعبر عن النتيجة ب IC_{50} وهي معرفة بتركيز المحلول المعبر عنه بوحدة ميكروغرام/مل لمسح 50% من جذور DPPH وتحسب انطلاقا من منحنيات التغير في نسب التثبيط المئوي % بدلالة تركيز المحلول ، علماً أنه كلما كانت قيمة IC_{50} صغيرة كانت فعالية مضادات الأكسدة كبيرة .

تحسب نسبة كبح الجذور الحرة بالطريقة الحسابية التالية: [18]

$$\mathbf{DPPH\%} = \frac{\boldsymbol{A_1 - A_0}}{\boldsymbol{A_1}} \times \mathbf{100}$$

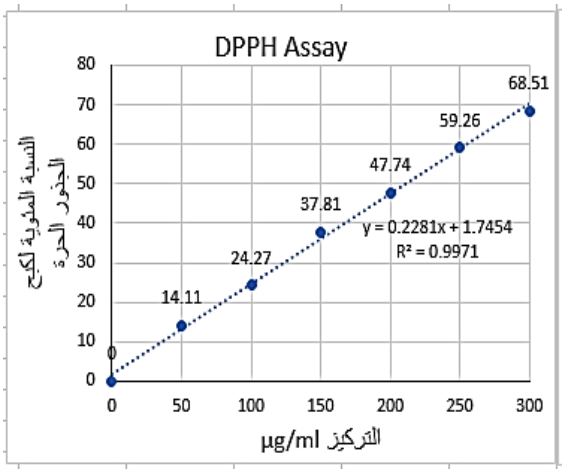
A_1 : امتصاصية العينة الشاهدة

A_0 : امتصاصية العينة.

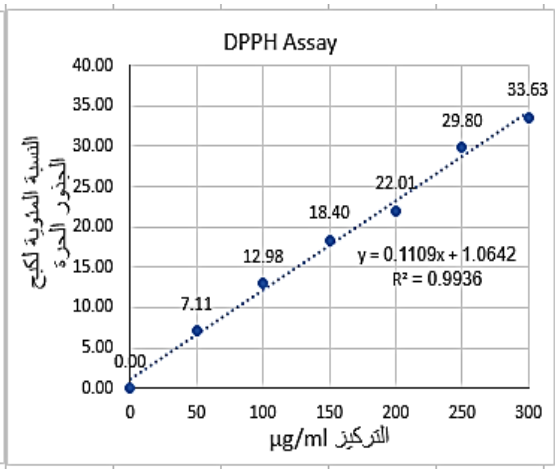
فحصلنا على النسب المئوية لكبح الجذور الحرة الموضحة بالجدول (5) والأشكال (2-8) ، ثم حسبت قيم $\mathbf{IC_{50}}$ انطلاقاً من منحنيات التغيير في نسب التثبيط المئوي بدلالة تركيز المحلول والموضحة بالجدول (5)

الجدول (5) نتائج اختبار الـ DPPH للمركبات (II، III ، IV، V ، VI)

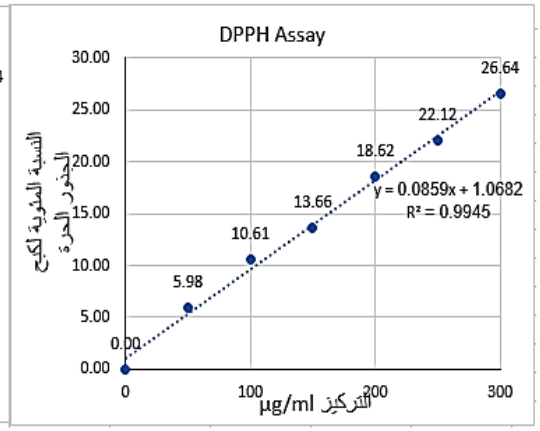
التركيز (ميكروغرام/مل) / المركب	0	50	100	150	200	250	300	قيم IC_{50}
المركبII	0	7.4	12.795	18.39	22.00	29.70	33.63	441.2
المركبIII	0	14.10	24.26	37.81	47.74	59.25	68.51	211.5
المركبIV	0	5.98	10.60	13.65	18.62	22.12	26.63	569.6
المركبV	0	17.26	27.31	41.08	54.08	64.89	76.63	188.5
المركب VI	0	10.72	19.41	29.70	37.47	45.54	53.83	273.7
حمض الاسكوربيك	0	37.12	60.07	92.13	114.75	140.50	165.44	81.3



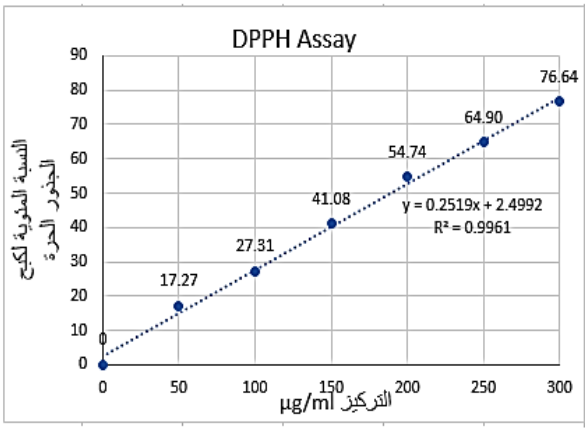
الشكل (3) نتائج اختبار DPPH % للمركبIII



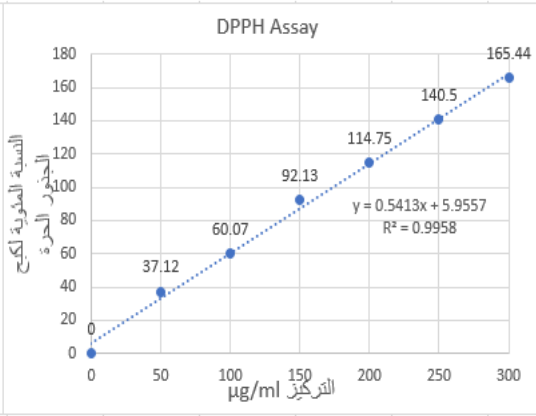
الشكل (2) نتائج اختبار DPPH %للمركب (II)



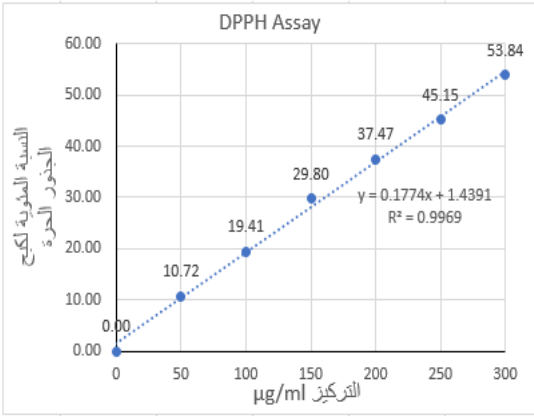
الشكل (4) نتائج اختبار DPPH %للمركب (IV)



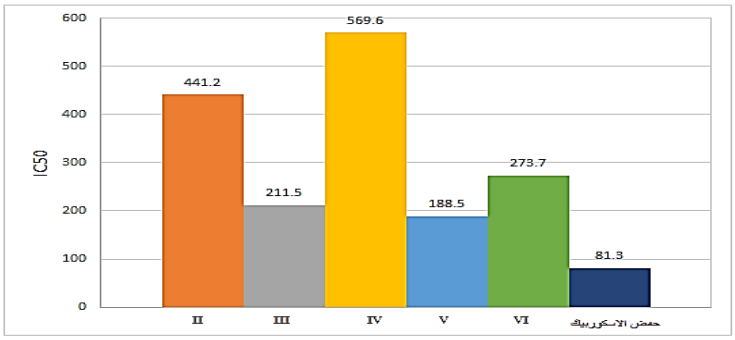
الشكل (5) نتائج اختبار DPPH %للمركب (V)



الشكل (7) نتائج اختبار DPPH % لمركب حمض الاسكوربيك



الشكل (6) نتائج اختبار DPPH % للمركب(VI)



الشكل (8) قيم IC_{50} للمركبات المدروسة

أظهرت نتائج اختبار الـ DPPH على المركبات المحضرة أن النسبة المئوية لكبح الجذور الحرة كانت متوسطة نسبياً مقارنة مع حمض الاسكوربيك الذي أعطى قيمة IC_{50}=81.3 ميكروغرام/مل، وصلت أعلى نسبة لدى المركب (V) حتى 76.63 % عند التركيز 300 ميكروغرام /مل وأعطى قيمة IC_{50}=188.5 ميكروغرام/مل وكانت أخفض من قيم المركبات الأخرى علماً أن هذه المركب يحتوي في بنيته على حلقات فعالة (تيازوليدين –4–ون ، فوران ، تياديازول) ، مقارنة مع المركب (VI) الذي يحوي على حلقات (ß–لاكتام ، فوران ، تياديازول) حيث أعطت قيمة IC_{50}=273.7 ميكروغرام /مل ، أما المركب (III) الذي يحتوي في بنيته على الإيزاتين مع حلقة تياديازول أعطى نسبة مئوية 68.51 % وأعطى قيمة IC_{50}=211.5 ميكروغرام /مل ، كما لوحظ انخفاض النسبة المئوية إلى 33.63 % عند التركز 300 ميكروغرام /مل وأعطى قيمة IC_{50}=441.2 ميكروغرام/مل لدى المركب (II) الحاوي في بنيته على حلقة تياديازول وزمرة مانحة للإلكترونات NH_2 ، في حين أن المركب (IV) أعطى فعالية أقل كمضاد أكسدة حيث كانت النسبة المئوية لكبح الجذور الحرة مساوية إلى 26.63 % عند التركيز 300 ميكروغرام /مل وأعطى قيمة IC_{50}=569.6

ميكروغرام/مل علماً أنه يحوي في بنيته على حلقة الفوران والتياديازول مع زمرة إيمين C=N ، وكان ترتيب فعالية المركبات المدروسة كمضادات أكسدة كالتالي:

$$IV < II < VI < III < V$$

8- الاستنتاجات

- صنعت خمس مشتقات كاربازولية جديدة لبعض الحلقات غير المتجانسة انطلاقاً من تفاعل الكربازول مع حمض أحادي بروم الخل لاصطناع مركب 1-(كاربازول-9-يل) حمض الخل(I) ، وحضرت مركبات تحوي على حلقات غير متجانسة (تياديازول ، حلقة اللاكتام ، حلقة تيازوليدين-4- ون)
- تم توصيف بعض المشتقات المحضرة بالتقانات الطيفية من طيف الأشعة تحت الحمراء IR وطيف الكتلة MS وطيف البروتوني النووي المغناطيسي ^{1}H-NMR لبعض من هذه المشتقات.
- قُيمت الفعالية المضادة للأكسدة لبعض المركبات المحضرة (II ،III ، IV ،V ، VI) ، أظهرت نتائج اختبار الـ DPPH على المركبات المحضرة أن النسبة المئوية لكبح الجذور الحرة كانت متوسطة نسبياً مقارنة مع حمض الاسكوربيك الذي أعطى قيمة IC_{50}=81.3 ميكروغرام/مل، حيث وصلت أعلى نسبة مئوية لدى المركب (V) حتى 76.63 % عند التركيز 300 ميكرو غرام /مل وأعطى قيمة IC_{50}=188.5 ميكروغرام /مل

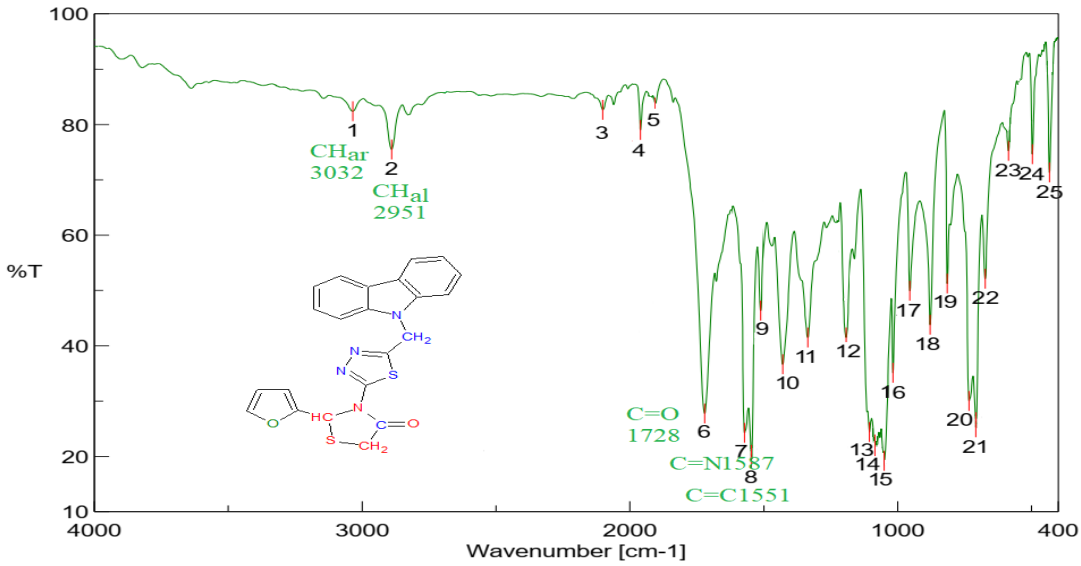
9-التوصيات :

- نتيجة للفعالية المتوسطة المضادة للأكسدة التي أبدتها مشتقات الكربازول المحضرة ننصح بمتابعة هذه الدراسة على مشتقات جديدة للكربازول من الناحية الصيدلانية والطبية.

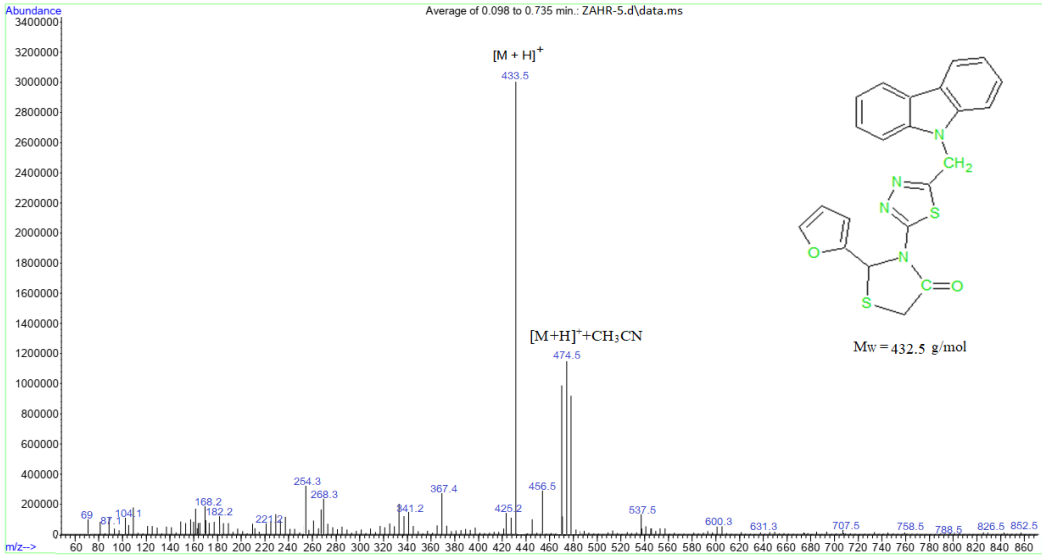
- ننصح المتابعة في استقصاء الفوائد المحتملة للمركبات الناتجة سواء في مجال الاصطناع العضوي لكونها تستخدم مركبات وسطية أو في مجال التطبيقات الصناعية كالأصبغة والبوليميرات وغيرها.[19-20]

الملاحق :

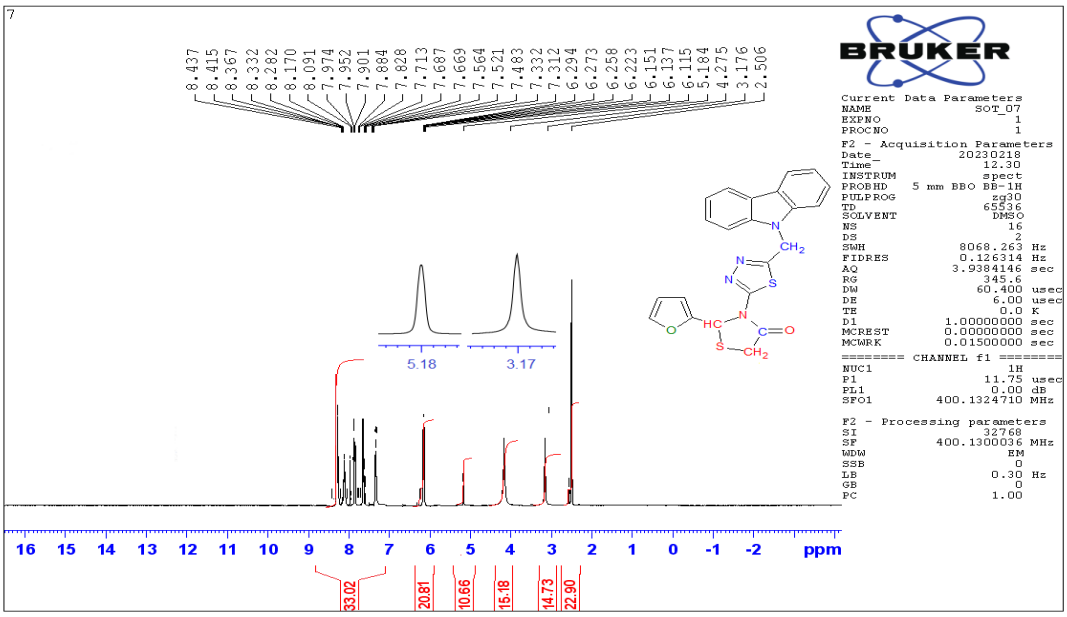
- نرفق الأشكال الطيفية للمركب (V) الذي أعطي فعالية جيدة



الشكل (16) طيف تحت الأحمر FT-IR للمركب (V)



الشكل (17) طيف LC-MS للمركب (V)



الشكل (18) طيف ^{1}H-NMR للمركب (V)

المراجع :

1) Ghazala Yaqub Abdul Hannan,Erum Akbar,(2013),synthesis ,antibacterial and antifungal activities of novel pyriidazino carbazoles, Journal Of Chemistry, Volume 2013, Article ID 818739, 7 pages , Pakistan.

https://doi.org/10.1155/2013/818739

2) Rashid Ali ,(2023),The Borsche–Drechsel (BD) cyclization: Synthesis of tetrahydrocarbazoles and carbazole alkaloids, Tetrahedron, Volume 148, 16 November 2023, 133692 , India, https://doi.org/10.1016/j.tet.2023.133692

3) K. Balakrishna1,2, R. Sampath1, T. Vishwam1, A. B. Samui2, M. P. Joshi3, S. Raj Mohan,(2020), Synthesis and Characterization of Carbazole Based DonorAcceptor-Donor Type Polymer for NLO Applications , Journal of Physics: Conference Series 1495 - 012026 , IOP Publishing, https://www.researchgate.net/publication/342122461.

4) Mohammed Hasan Mohammed AL-Dahlaki,(2022), The Synthesis, Identification, And Evaluation Of Some New Antioxidant Activities B-Lactam From Ncarbazole Derivatives,Earasian Chemical Communications, 4, 209-221, Iraq, DOI: 10.22034/ecc.2022.313207.1259

5) Brianna Viering, Taylor Cunningham, Ashley King, Meghan S. Blackledge, and Heather B. Miller, Brominated Carbazole with Antibiotic Adjuvant Activity Displays Pleiotropic

Effects in MRSA's Transcriptome, ACS Chem Biol.; 17(5): 1239–1248. doi: 10.1021/acschembio.2c00168

6) John E Kelsey , Caroline Neville,2014 , The effects of the β-lactam antibiotic, ceftriaxone, on forepaw stepping and L-DOPA-induced dyskinesia in a rodent model of Parkinson's disease, Psychopharmacology (Berl), (12):2405-15. doi: 10.1007/s00213-013-3400-6. Epub 2014 Jan 9.

7) S K Srivastava , A Nema ,(**2011)**, Conventional As Well As Microwave Assisted Synthesis Of Some New N-[Hydrazinoacetyl-(2-Oxo-3-Chloro-4-Substuted Aryl Azetidine)]-Carbazoles: A Ntifungal And Antibacterial Studies . https://nopr.niscpr.res.in/bitstream/123456789/1440/1/IJCB%2047B(4)%20%20606-612

8) B. Ashok Kumar1,5, Sardar Hussain, 2021, Synthesis Of Thiazolidine-Carbazole Linked 1,2,3- Triazole Hybrids And Their Anti-Cancer Evaluation, Rasayan J. Chem., 14(3), 1551-1557(2021) Http://Doi.Org/10.31788/ Rjc.2021.1436249

9) Pareek,D.Chaudhary,M,Pareek,P.K,Kant,R,Ojha,K.G,(**2011)** ,Synthesis And Biological Evaluation Of 4- Thiazolidinone Derivatives Incorporating Benzothiazole Moiety,Pelagia Research Library , 2(1),170-181. http://www.pelagiaresearchlibrary.com/

10) İrfan Çapan1,(2023) Mohammed Hawash, Design, synthesis, molecular docking and biological evaluation of new carbazole derivatives as anticancer, and antioxidant agents, Çapan et al. BMC Chemistry (2023) 17:60 https://doi.org/10.1186/s13065-023-00961-y

11) Goncagül Serdaroğlu , Nesimi Uludağ , Erol Ercag , (2021), Carbazole derivatives: Synthesis, spectroscopic characterization, antioxidant activity, molecular docking study, and the quantum chemical calculations, Journal of Molecular Liquids, Volume 330, 115651, https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.115651

12) Babita Rawat1 , Sucheta1 , Shivali Rahi2,(2021) , Carbazole: An Updated Profile Of Biological Activities, International Journal Of Research In Pharmacy And Chemistry, Ijrpc, 11(3), 76-98 Arpana Rana Et Al Issn: 2231–2781 Doi: https://dx.doi.org/10.33289/IJRPC.09.7.2021.11(30)

13) H. E. Elkhidr, M. H. Awad And Khaled A. Hreeba, (2021) , Electrochemical Synthesis, And Electrochromic Properties Of Poly(2-(9h-Carbazol-9-Yl)Acetic Acid) Film, Asian Journal Of Applied Chemistry Research, 10(2): 41-52, 2021; Article No.Ajacr.82693 , Issn: 2582-0273 , DOI: 10.9734/AJACR/2021/v10i230234

14) Barbosa, G. A. D.; de Aguiar, A. P,(2019), Synthesis of 1,3,4-Thiadiazole Derivatives and Microbiological

Activities: A Review, Rev. Virtual Quim. |Vol 11| |No. 3| |806-848| , DOI: 10.21577/1984-6835.20190058

15) Rajaram Prakash Chinnasamy, Raja Sundararajan, And Saravanan Govindaraj,(2010), Synthesis, Characterization, And Analgesic Activity Of Novel Schiff Base Of Isatin Derivatives, J Adv Pharm Technol Res. 2010 Jul-Sep; 1(3): 342–347, Https://Doi.Org/10.4103%2f0110-5558.72428

16) Mohamed H. Hekal, Paula S. Farag, Magdy M. Hemdan,(2023) , New 1,3,4-Thiadiazoles As Potential Anticancer Agents: Pro-Apoptotic, Cell Cycle Arrest, Molecular Modelling, And Admet Profile, (Paper) *Rsc Adv.*, 2023, **13**, 15810-15825 Doi: 10.1039/D3ra02716c

17) Lidia Moreira Lima, Bianca Nascimento Monteiro da Silva, ,(2020), β -Lactam antibiotics: an overview from a medicinal chemistry perspective, Journal Pre-proof, PII: S0223-5234(20)30801-1 https://www.researchgate.net/publication/347280522

18) İrfan Çapan, Mohammed Hawash, Nidal Jaradat, Yusuf Sert,(2023), Design, synthesis, molecular docking and biological evaluation of new carbazole derivatives as anticancer, and antioxidant agents, BMC Chem ,2023 Jun 16;17(1):60.farance, https://doi.org/10.1186/s13065-023-00961-y

19) Ceylan Zafer a, Burak Gultekin , (2010) , Carbazole-based organic dye sensitizers for efficient molecular photovoltaics

Author links open overlay panel, Solar Energy Materials and Solar Cells , Volume 94, Issue 4, April 2010, Pages 655-661 , https://doi.org/10.1016/j.solmat.2009.11.014

20) Hongyu Wang , Hongyu Wang , (2023) , Novel Carbazole-Based Porous Organic Polymer for Efficient Iodine Capture and Rhodamine B Adsorption, American Chemical Society, 15, 11, 14846–14853 , https://doi.org/10.1021/acsami.3c00918