

اصطناع وتوصيف مشتق ريزورسينول جديد عبر تفاعل مانيج مع السلفاميثا كسازول وتقييم فعاليته الحيوية

ملك إبراهيم الحوري¹

عبد الإله الشيخ حمود²

الملخص

تم في هذا البحث اصطناع مشتق جديد للريزورسينول من خلال تفاعله مع المضاد الحيوي سلفاميثا كسازول، وذلك باستخدام تفاعل مانيج ثلاثي المكونات. تم عزل المنتج على شكل بلورات حمراء. للتأكد من البنية الكيميائية المقترحة، خضع المركب المحضر لتوصيف طيفي. أظهرت نتائج مطيافية الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) تشكل رابطة الميثيلين الجديدة عند العدد الموجي 2923cm^{-1} كدليل على حدوث تفاعل مانيج. بينما قدمت مطيافية الرنين النووي المغناطيسي (^1H NMR و ^{13}C NMR) إثباتاً للبنية المقترحة للمركب المحضر، من خلال ظهور إشارات مميزة لكل من جسر الميثيلين عند الانزياح 4.5ppm بروتون الأمين الثانوي المتشكل عند 11.15ppm تم تقييم النشاط الحيوي للمشتق المُصنَّع (باستخدام طريقة انتشار الأغار بالحفر) ضد البكتيريا موجبة وسالبة الغرام. وقد أظهر نشاطاً انتقائياً ضد الإشريكية القولونية (سالبة الغرام)، بينما أظهر غياباً تاماً للنشاط ضد المكورات العنقودية الذهبية (موجبة الغرام).

الكلمات المفتاحية: ريزورسينول، تفاعل مانيج، سلفاميثا كسازول، جراثيم إيجابية وسلبية الغرام.

¹ طالب ماجستير كيمياء عضوية - قسم الكيمياء - جامعة حمص.

² أستاذ دكتور - قسم الكيمياء - جامعة حمص.

Synthesis and Characterization of a Novel Resorcinol Derivative via Mannich Reaction with Sulfamethoxazole and Evaluation of its Biological Activity

Malak Alhori ¹

Abdulilah Alsheikh Hammoud²

Abstract

In this research, a novel derivative of resorcinol was synthesized through its reaction with the antibiotic sulfamethoxazole, utilizing a three-component Mannich reaction. The reaction was successfully carried out, and the product was isolated as red crystals. To confirm the proposed chemical structure, the prepared compound underwent comprehensive spectroscopic characterization. The results of Fourier-Transform Infrared (FT-IR) spectroscopy revealed the formation of the new methylene group at a wavenumber of 2923 cm^{-1} , serving as evidence for the occurrence of the Mannich reaction. Meanwhile, Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy (^1H NMR and ^{13}C NMR) provided confirmation of the appearance of distinctive signals for both the methylene bridge at 4.5 ppm and the formed secondary amine proton at 11.15 ppm. The biological activity of the synthesized derivative was evaluated using the agar well diffusion method against Gram-positive and Gram-negative bacteria. It showed selective activity against *Escherichia coli* (Gram-negative), while it showed no activity at all against *Staphylococcus aureus* (Gram-positive).

Keywords: Resorcinol; Mannich reaction; Sulfamethoxazole, Gram-positive and negative bacteria .

¹ Master's Student, Organic Chemistry – Chemistry Department– Homs University.

²Professor, Ph.D. – Chemistry Department – Homs University.

1-المقدمة:

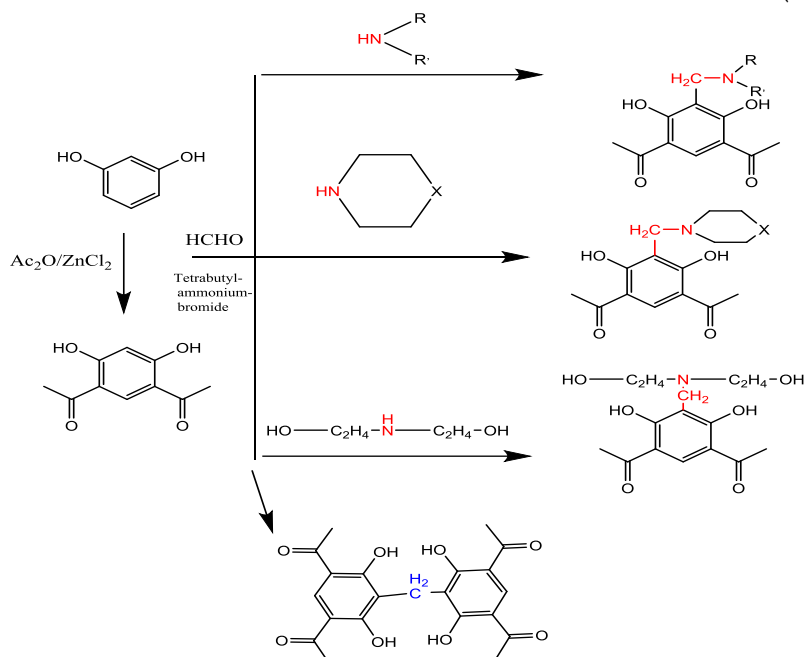
احتلت الفينولات ومشتقاتها اهتمام الباحثين نظراً لتعدد تطبيقاتها عبر مجالات متنوعة. فمن الناحية الصناعية، تدخل هذه المركبات بشكل أساسي في إنتاج الأصباغ، عمليات الدباغة، وتصنيع البوليمرات (كاللدائن واللواصق والمطاط) [1]، بالإضافة إلى استخدامها كمواد محسنة للبنزين وزيت التزليق وفي صناعة المتفجرات [2]. ومن الناحية الطبية الحيوية، تحظى مجموعة الهيدروكسيل المرتبطة بحلقة عطرية (الفينولات) بأهمية بالغة نظراً لمسؤوليتها المباشرة عن طيف واسع من الأنشطة الحيوية، تشمل مضادات الأكسدة، مضادات الفيروسات والميكروبات [3].

ومن أهم الفينولات مركب الريزورسينول (1,3-ثنائي هيدروكسي بنزن)، الذي يتميز بأهمية خاصة. حيث تتمتع معظم مشتقاته بأنشطة مضادة للأكسدة [4]، كما أظهرت الدراسات فعالية سُمِّيَّة تجاه خلايا سرطانية [5]. ويمتلك الريزورسينول تاريخ طويل في الاستخدام العلاجي الموضعي، خاصة في معالجة حب الشباب والأمراض الجلدية الدهنية، مستفيداً من قدرته على تقشير الخلايا الميتة [6]. وتشير البيانات الحديثة المتراكمة إلى تميزه بأنشطة حيوية متنوعة تشمل خواصاً مضادة للميكروبات والطفيليات [7] وكانت لمشتقاته المصنَّعة وفق تفاعل مانِيخ أهمية كبيرة.

يعد تفاعل مانِيخ أحد التفاعلات الأساسية في الكيمياء العضوية، يعتمد على تكثيف ثلاثي المكونات بين مركب ذو كثافة إلكترونية عالية، ومركب ألدهيدي، ومركب يحوي زمرة أمين، لينتج عنه مركبات تُعرف باسم أسس مانِيخ، تُصنف هذه الأسس وفقاً للذرة المتقبلة (الكربون أو النيتروجين أو الكبريت أو الفوسفور) إلى فئات رئيسية هي: قواعد C-مانِيخ، N-مانِيخ، S-مانِيخ، و P-مانِيخ. وتندرج قواعد مانِيخ الفينولية ضمن فئة قواعد C-مانِيخ، نظراً لتكوين الرابطة C-C [8].

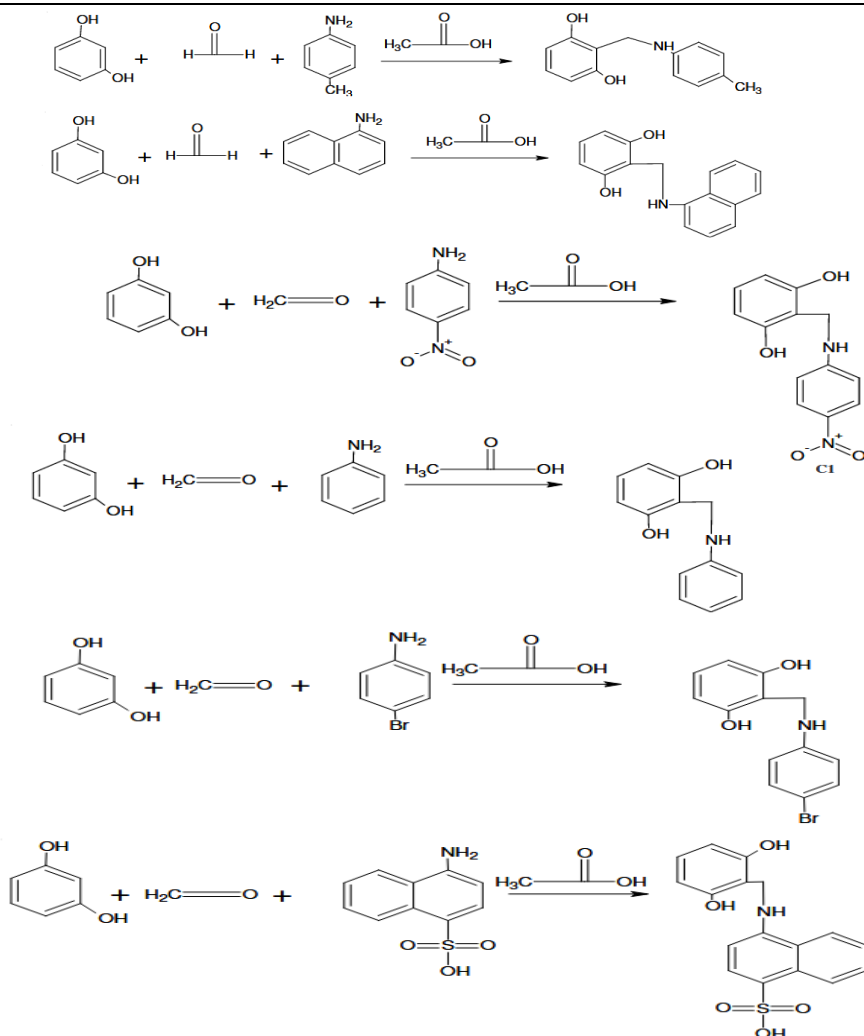
اصطناع وتوصيف مشتق ريزورسينول جديد عبر تفاعل ماناخ مع السلفاميثا كسازول وتقييم فعاليته الحيوية

في عام 2010، قام الباحث MOHAMMED وفريقه باصطناع سلسلة من أسس ماناخ عبر تفاعل تكاثف ثلاثي المكونات لـ 6,4-ثنائي أسيتيل ريزورسينول مع الفورم الدهيد وأمينات ثانوية مختارة وفق المخطط (1).



المخطط (1): اصطناع أساس ماناخ مشتق من 6,4-ثنائي أسيتيل ريزورسينول

أظهرت التحاليل الطيفية أن التفاعل حدث حصرياً على الموضع العطري ذو الكثافة الإلكترونية العالية ، بين مجموعتي الهيدروكسيل الفينوليتين، وليس على مجموعات الأسيتيل. تم تأكيد بنية المركبات باستخدام التحليل العنصري ومطيافيات الرنين النووي المغناطيسي للبروتون والكتلة، وتم تقييم نشاطها الحيوي كمضادات للالتهاب ومثبطات للقرحة ومضادات لأكسدة الدهون [9]. في عام 2013، تم من قبل الباحثة FAREEHA وفريقها تحضير سلسلة من أسس ماناخ عن طريق تفاعل تكاثف الفينولات والأمينات في وجود الفورم الدهيد وفق التفاعلات التالية.

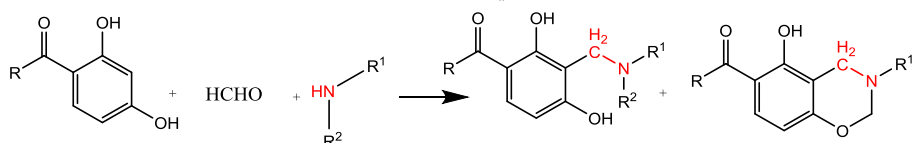


المخطط (2) : تفاعل تكاثف الريزورسينول مع أمينات أولية في وجود الفورم الدهيد.

وتم توصيف أسس ماناخ المُحضَّرة باستخدام مطيافية الأشعة تحت الحمراء، وتم اختبار جميع المركبات المُحضَّرة من حيث فعاليتها المضادة للبكتيريا ضد بكتيريا باستوريا ملتوسيدا والمكورات العنقودية الذهبية. وأظهرت النتائج أن معظم المركبات فعالة بشكل كبير ضد هذه البكتيريا الممرضة [10]. كما أجريت من قبل الباحث Yoshihiko ومجموعته عملية أمينو ميثيلية انتقائية لمركبات 2,4-ثنائي هيدروكسي بنزويل في الموضع C(3) باستخدام تفاعل ماناخ مع الفورم الدهيد والأمينات الثانوية في

اصطناع وتوصيف مشتق ريزورسينول جديد عبر تفاعل مانيخ مع السلفاميثاكسازول وتقييم فعاليته الحيوية

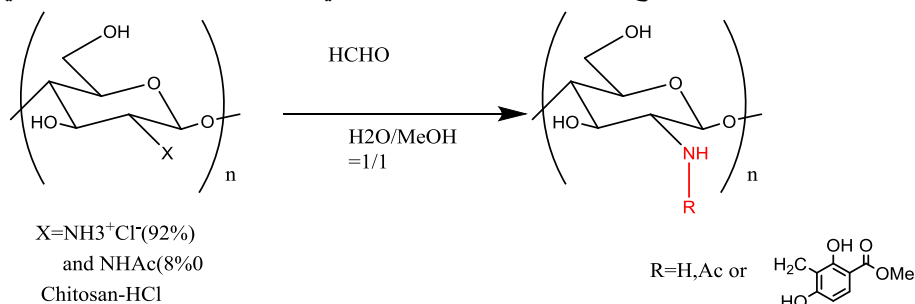
وسط من الميثانول. وفي المقابل، أدى استخدام الأمينات الأولية إلى تكوين مشتقات 3,1-بنزوكسازين عبر خطوة تحلق تلقائية وفق التفاعل التالي:



Substrate R	HCHO / equiv	Amine R ¹ R ²	Time / h	Product	Yield ^b / %
Me 1a	1.1	Et Et	1 h	2a	79
MeO 1b	1.1	Et Et	1 h	2b	76
H 1c	1.1	Et Et	0.8 h	2c	67
Me 1a	1.1	2d	0.4 h	2d	94
Me 1a	1.1	2e	0.5 h	2e	93
MeO 1b	2	n-C ₆ H ₁₃ H	0.5 h and then 3 h ^c	3f	61
MeO 1b	2	3g	1 h and then 1 h ^c	3g	66
MeO 1b	2	PhCH ₂ H	1.5 h and then 5 h ^c	3h	63
MeO 1b	4	3i	0.2 h and then 1 h ^d	3i	81

المخطط (3) : تفاعل تكاثف 4,2- ثنائي هيدروكسي بنزويل مع أمينات مختلفة بوجود الفورم ألدهيد.

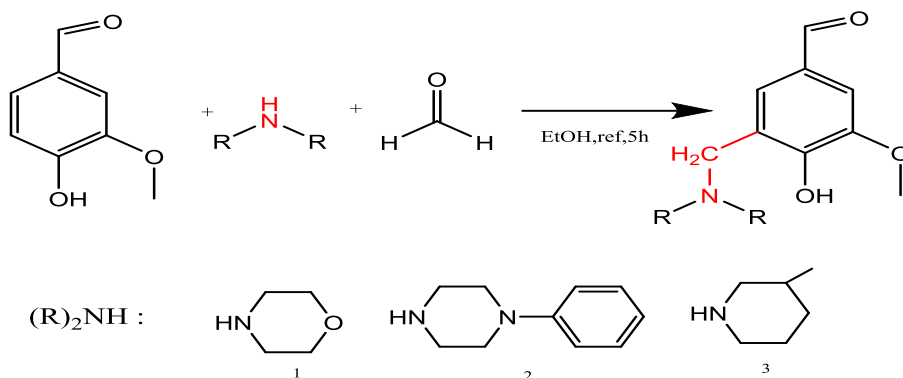
وقد استُخدمت هذه الطريقة بنجاح لإعادة تعديل بنية الكيتوزان في خطوة واحدة وفق التفاعل التالي:



المخطط (4) : تعديل الكيتوزان مع مشتقات مختلفة.

حيث أدخلت سلاسل جانبية N-بنزيل عبر سلوك مشابه للأمين الثانوي، منتجة مشتقاً جديداً يتمتع بدوائية محسنة في المذيبات العضوية. كما تم تحضير مشتقات 3,1-بنزوكسازين من تفاعل أمينات أولية متنوعة مع ريزورسينولات [11].

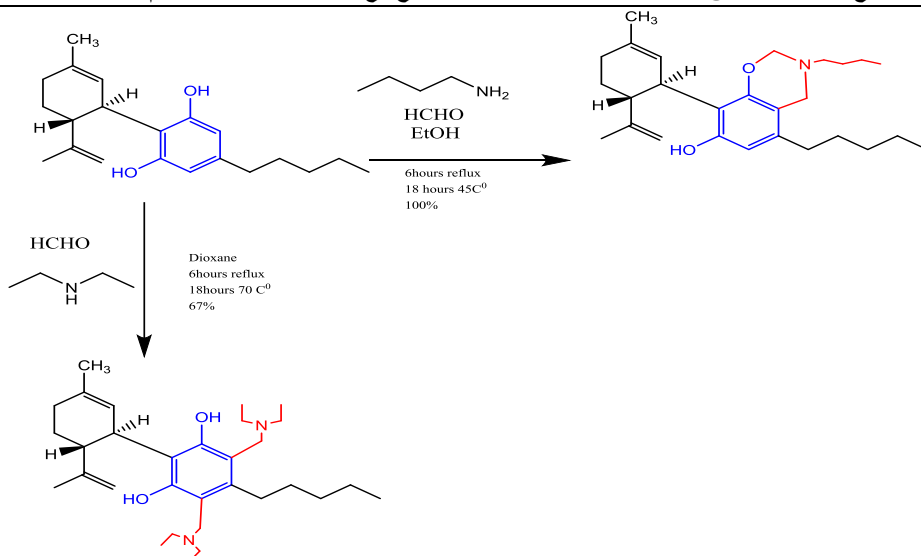
في عام 2022، تم من قبل الباحث Sinan ومجموعته تحضير جزيئات جديدة تحوي جزء أساس مانخ الفينولية وتقييم فعاليتها كمثبطات لأنزيمي ألفا-غليكوسيداز وأستيل كولين إستراز. حيث حُضِرَت ألدهيدات فينولية (1-3) من الفانيلين عبر تفاعل مانخ، وهيدرازيدات كربوكسيلية، ثم خمسة عشر مشتق قاعدة شيف، أظهرت المركبات نشاطاً تثبيطياً قوياً لكلا الإنزيمين [12].



المخطط (5): اصطناع أساس مانخ مشتق من الفانيلين

في عام 2023، تم من قبل الباحث Szőke وفريقه تحضير ثلاثة مشتقات جديدة من الكانابينويدول عبر تفاعلات مانخ على الحلقة العطرية وهي طريقة غير مسبقة لتعديل الكانابينويدات، وتم تقييم تأثيرها الوقائي على خلايا عضلة القلب تحت الإجهاد التأكسدي ونقص التروية مقارنة بالمركب الأصلي [13].

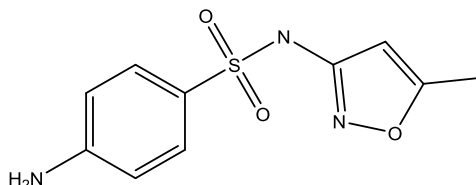
اصطناع وتوصيف مشتق ريزورسينول جديد عبر تفاعل ماناخ مع السلفاميثاكسازول وتقييم فعاليته الحيوية



المخطط (6) : تفاعل تكاثف الكانبيدول مع امينات مختلفة بوجود الفورم ألدهيد.

يعد السلفاميثاكسازول (N,1-(5-ميثيل-3-إيزوكسازوليل) سلفانيلاميد) واحد من أدوية السلفا التي تم اكتشافها في عام 1968. يُستخدم كمضاد حيوي ضد البكتيريا موجبة الجرام وسالبة الجرام [14]، يوجد على شكل مسحوق بلوري أبيض إلى أبيض مصفر قليلاً، عديم الرائحة تقريباً، تبلغ نقطة انصهاره هي 167°C⁰ درجة مئوية، و تشير قيمة معامل الانقسام logP البالغة 0.89 إلى أنه مركب محب للماء [15]،

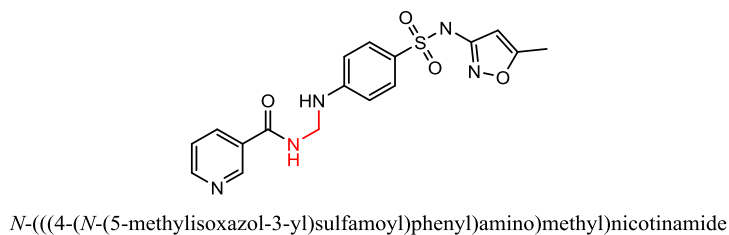
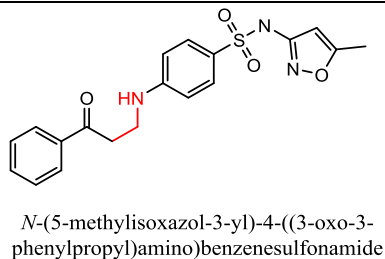
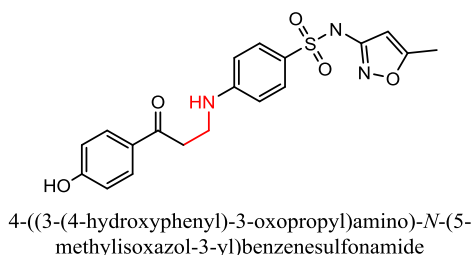
وأشارت التقارير العلمية إلى أن السلفوناميدات المدرجة في قواعد ماناخ أظهرت فعالية ملحوظة كعوامل مضادة للبكتيريا، وكانت أقل سمية من السلفوناميد الأصلي [16].



4-amino-N-(5-methylisoxazol-3-yl) benzene sulfonamide

(Sulfamethoxazole)

الشكل (1): الصيغة البنوية للسلفاميثاكسازول.



الشكل (2): بعض مشتقات مانيج للسلفاميثا كسازول [15][16].

2-هدف وأهمية البحث:

تتميز مشتقات الريزورسينول المحضرة وفق تفاعل مانيج بأهمية علمية، نظراً لكونها تمثل فئة مركبات تجمع بين الخصائص المميزة للهيكل الفينولي المضاد للأكسدة والمضاد للميكروبات، مع الوظيفة الأمينية التي يضيفها جزء أساس مانيج. تُظهر هذه المشتقات عادةً تحسناً ملحوظاً في النشاط الحيوي والاستقرار الدوائي مقارنة بمركباتها الأصلية. انطلاقاً من هذه الأهمية يهدف هذا البحث إلى:

1- اصطناع مشتق أميني جديد للريزورسينول من خلال تفاعله مع سلفاميثا كسازول وفق تفاعل مانيج.

2- اثبات هوية الناتج باستخدام مطيافية الرنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H NMR}$ والكربوني $^{13}\text{C NMR}$ ، ومطيافية الأشعة تحت الحمراء IR.

3- دراسة الفعالية الحيوية للمشتق المحضر على نوعين من الجراثيم إيجابية الغرام، وسلبية الغرام.

3-القسم العملي:

3-1-الأجهزة والأدوات المستخدمة:

اصطناع وتوصيف مشتق ريزورسينول جديد عبر تفاعل مانيخ مع السلفاميثا كسازول وتقييم فعاليته الحيوية

• جهاز طيف الطنين النووي المغناطيسي بروتوني نموذج 400Hz من شركة Bruker السويسرية.
• جهاز طيف الامتصاص الضوئي ما تحت الأحمر نموذج FT-IR 4100 من شركة Jasco في كلية العلوم جامعة دمشق
• صفائح كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة من الألمنيوم مطلية بالسليكا جيل F₆₀254 قياس 20×20 من شركة Merck الألمانية

• ميزان حساس من النوع Sartorius BL-210S الألماني
• سخان مزود بمحرك مغناطيسي Agimatic P-Selecta 243 الصيني

- مجموعة من الأدوات الزجاجية المختلفة.
- حاضنة Heratherm الأمريكية
- أطباق بيتري معقمة قطر 9mm مع وسط الآغار المغذي.
- ماسحة زجاجية معقمة .
- موقد تعقيم باللهب .
- ماسحة زجاجية معقمة .
- ماصات الكترونية معقمة .
- أطباق مأكوني مع عزلات من جراثيم إيجابية الغرام (*Staphylococcus Aureus*)، وسلبية الغرام الإيشريشيا القولونية (*E.Coli*).

3-2- المواد الكيميائية المستخدمة:

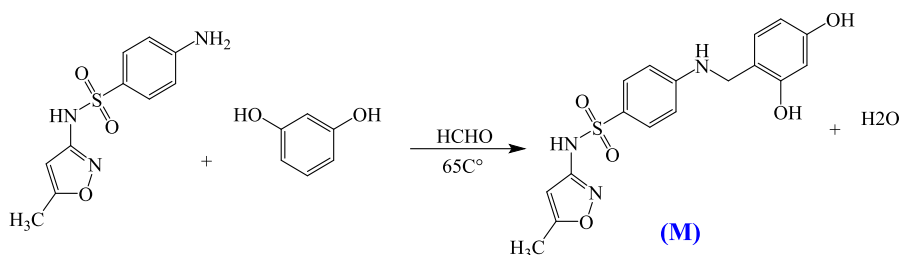
ريزورسينول نقي شركة Rajasthan الهندية ، سلفاميثا كسازول نقي من شركة Telangana الهندية، الفورمالين 36.5% انتاج شركة eurolab البريطانية، مذيبيات عضوية (ميثانول 99.9%، ايثانول 99.9% ثنائي ميثيل سلفوكسيد 99.9%) من أنتاج شركة Sigma Aldrich ماء مقطر .

3-3- تحضير مشتق أميني للريزورسينول وفق مانيخ (M):

يُضاف إلى حوجلة مصفوفة ثنائية الفتحة سعة (100mL) مزودة بسخانة و بمحرك مغناطيسي ومبرد عكوس وحمام مائي (20mmol, 0.5g) من السلفاميثا كسازول. أُضيف إلى الحوجلة (20mmol, 1.6mL) من الفورم ألدهيد بتركيز 36.5%، يليه إضافة بضع قطرات من حمض الخل الثلجي 10% كوسيط و 20mL من الميثانول كمذيب للمواد المتفاعلة. خلط المزيج مع التحريك المستمر عند درجة حرارة 55°C لمدة ساعة.

بعد ذلك، أُضيف محلول الريزورسينول (20mmol, 0.22g) المُذاب في 10mL من الميثانول إلى المزيج السابق تدريجياً باستخدام قمع التقطير. رُفعت بعد ذلك درجة حرارة التفاعل إلى 65°C، وترك المزيج تحت الغليان المرتد مع التحريك المستمر لمدة 15 ساعة.

تم تتبع سير التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC)، باستخدام طور متحرك مكون من ثنائي كلورو الإيثان والميثانول بنسبة (30:70) وكانت قيمة $R_f=0.89$ الشكل (2). بعد انتهاء زمن التفاعل، فُصل الناتج الصلب بالترشيح، ثم نُقي بواسطة إعادة البلورة باستخدام الإيثانول. أمكن الحصول على المنتج النهائي على شكل راسب بلوري بلون أحمر الشكل (3) ودرجة انصهار $m.p=250C^0$ وبلغ مردود التفاعل 60%.



المخطط (7): تفاعل اصطناع المشتق M وفق مانيج.



الشكل (2): كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة للمركب (M) ($R_f=0.89$) الشكل (3): المركب (M)

3-4- دراسة الفعالية المضادة للجراثيم للمشتق (M):

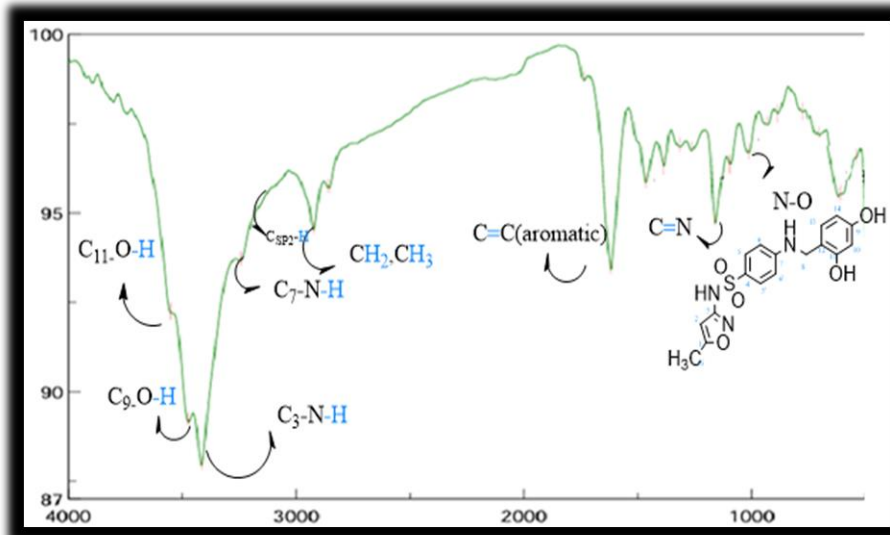
اصطناع وتوصيف مشتق ريزورسينول جديد عبر تفاعل مانيخ مع السلفاميثا كسازول وتقييم فعاليته الحيوية

تم دراسة الفعالية الحيوية للمشتق المحضر (M) والمواد المقارنة باستخدام طريقة الحفر بالأغار في كلية الصيدلة في جامعة حمص ، حُضرت التراكيز المطلوبة بإذابة المواد في المذيب ثنائي ميثيل سلفوكسيد (DMSO) للحصول على تراكيز (50 µg/mL) (100 µg/mL) لكل من: المشتق الجديد (M) (العينات 4 و 5)، والمادة الأولية الريزورسينول (العينات 1 و 6)، والسلفاميثا كسازول (العينات 2 و 3). ووضعت في أطباق بيتري (Petri Dishes) الحاوية على وسط الآغار المغذي بسلالتين معياريتين من الجراثيم: الأولى إيجابية الغرام من نوع (*Staphylococcus aureus*)، والثانية سلبية الغرام من نوع (*Escherichia coli*). أُحدثت حفر في الوسط المزروع باستخدام أسطوانات معدنية من الستانلس ستيل بقطر (8mm)، ثم وُزعت العينات المحلولة داخل الحفر بدقة. نُقلت الأطباق بعد ذلك إلى الحاضنة بدرجة حرارة ثابتة تتراوح بين (36-37°C) ولمدة (36) ساعة. تم قياس أقطار هالات التثبيط المتشكلة حول الحفر وسُجلت النتائج بالمليمتر.

4-النتائج والمناقشة:

4-1- دراسة بنية المنتج M باستخدام مطيافية (FT-IR):

يبين طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمشتق المُحضر الشكل (4) ظهور عصابة مميزة لمجموعة الميثيلين الجسرية (CH_2) في المجال $2856\text{--}2923\text{cm}^{-1}$ أي نجاح حدوث تفاعل مانيخ وتشكل الجسر الرابط بين مكونات التفاعل. كما يظهر امتصاص مجموعات الهيدروكسيل الفينولية (O-H) عند العدد الموجي 3552cm^{-1} و 3471cm^{-1} في حين ظهرت عصابات امتصاص قوية لمجموعة السلفوناميد (S=O) عند 1313cm^{-1} و 1159cm^{-1} ، بالإضافة لامتصاصات أخرى موضحة بالجدول(1).



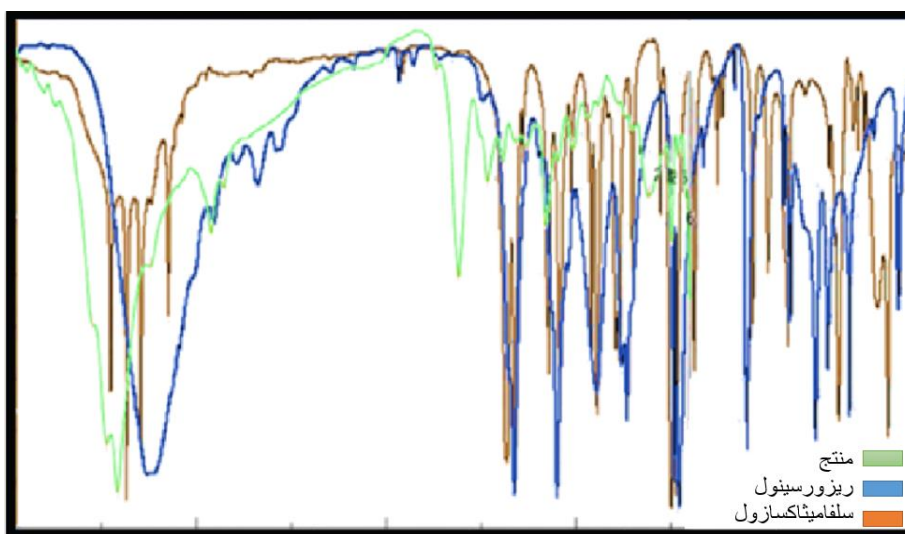
الشكل(4): طيف الأشعة تحت الحمراء للناتج M

الجدول(1): قيم امتصاص طيف IR للمنتج

الزمرة	العدد الموجي للزمر الوظيفية $\nu(\text{cm}^{-1})$
-O-H	3471– 3552
$\text{C}_3\text{-N-H}$	3414
$\text{C}_7\text{-N-H}$	3243.68
CH_2, CH_3	2923.56–2856.06
$\text{C}=\text{C}$	1464 – 1617
SO_2	1156 symmetric 1313 Asymmetric

الشكل(5): مقارنة أطياف الأشعة تحت الحمراء للمنتج وللمواد المتفاعلة.

ومن خلال مقارنة بيانات طيف المركب الناتج مع بيانات المواد الأولية (الريزورسينول، سلفاميثا كسازول) لوحظ اختفاء عصابة امتصاص مجموعة الأمين (NH_2) التي تظهر عند العدد الموجي $3373\text{--}3498\text{cm}^{-1}$ ، وانزياح عصابات امتصاص الزمر الهيدروكسيلية نحو الأعداد الموجية الأكبر. ويوضح الجدول (2) عصابات امتصاص أهم الزمر المميزة لكل من المنتج، والمواد المتفاعلة.



الجدول(2): عصابات امتصاص الزمر المميزة في طيف IR للمنتج M وللمواد المتفاعلة.

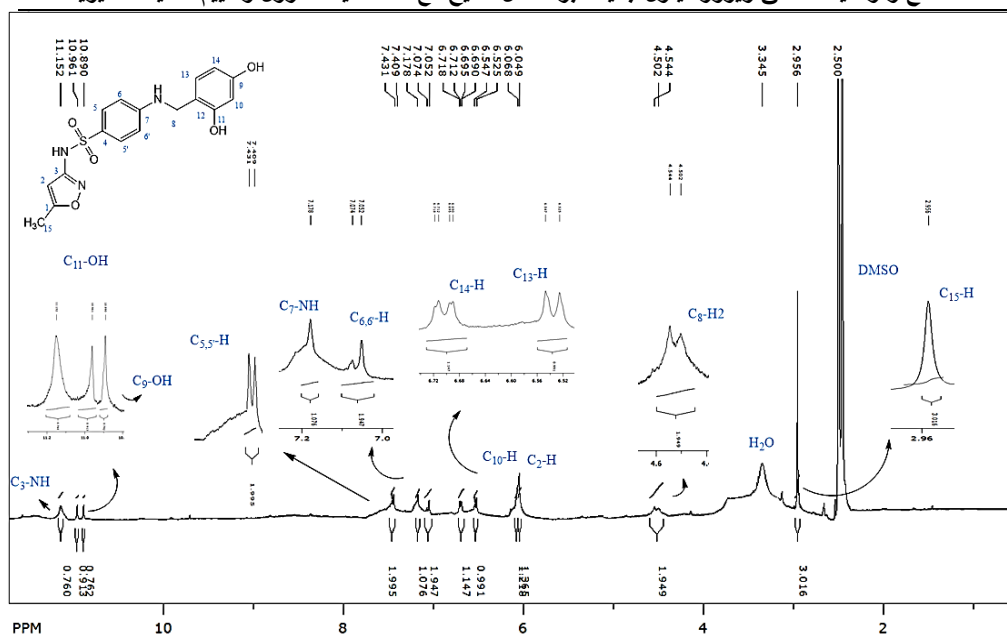
الزمرة	$-\text{O}-\text{H}$	$\text{C}_{\text{sp}^2}-\text{H}$	$\text{C}=\text{C}$	NH_2	NH	CH_2
الريزورسينول	$3266\text{--}3231$	3078	$1608\text{--}1489$	–	–	–
سلفاميثا كسازول	–	3150	$1504\text{--}1597$	$3373\text{--}3498$ stretch 1622 bend	3300	–

2924- 2856	3414	-	1465- 1617	3080	3471- 3552	المنتج
---------------	------	---	---------------	------	---------------	--------

4-2- دراسة بنية المنتج M باستخدام مطيافية الرنين النووي المغناطيسي البروتوني:

يظهر الشكل (6) طيف الرنين النووي المغناطيسي البروتوني للمنتج M باستخدام DMSO- d_6 كمذيب. وفيه نلاحظ وجود إشارة بروتونية عند الانزياح الكيميائي (2.5ppm) وهي تعود للمذيب المستخدم (DMSO). كما يظهر إشارة (d) عند الانزياح الكيميائي (4.5ppm) وهي تعود لزمرة الميثيلين الجسرية الناتجة عن تفاعل مانيج وقد ظهرت ثنائية بسبب ظاهرة التزاوج التوأمي $J^2 = 16.8 \text{ Hz}$ ، إضافة إلى إشارة (S) CH_3 والتي ظهرت عند (2.96ppm)، وتعود الإشارات الواقعة في المجال (-6.049 إلى 7.43ppm) إلى بروتونات الحلقات العطرية، أما الإشارات (S) عند (10.89, 10.56 ppm) فهي تعود إلى بروتونات الهيدروكسيل الفينولية، بينما يعود الامتصاص (S) عند (11.152 ppm) لبروتون الأمين الثانوي (NH) المكون نتيجة التفاعل. ويوضح الجدول (3) جميع قيم انزياحات الإشارات ودلالاتها.

اصطناع وتوصيف مشتق ريزورسينول جديد عبر تفاعل مانيخ مع السلفاميثا كسازول وتقييم فعاليته الحيوية



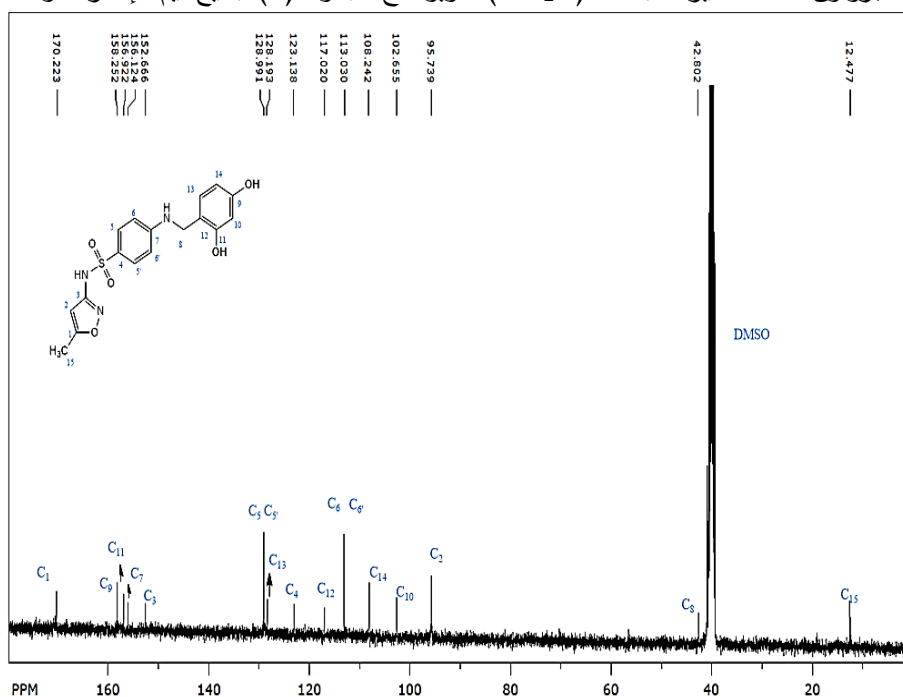
الشكل(6): طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني للمنتج M.

الجدول (3): قيم انزياحات قمم طيف النووي المغناطيسي البروتوني

الانزياح الكيميائي ppm	No	الانزياح الكيميائي ppm	No
6.704ppm(dd,1H,J ³ =8.8H Z, J ⁴ =2.4HZ)	C ₁₄ -H	11.152ppm(S, 1H)	C ₃ -NH
6.536ppm(d,2H, J ³ =8.8HZ)	C ₁₃ -H	10.961ppm(S,1H)	C ₉ -OH
6.608ppm(S,1H)	C ₁₀ -H	10.890ppm(S,1H)	C ₁₁ -OH
6.049ppm(S,1H)	C ₂ -H	7.42ppm(d,2H,J ³ =8.8H Z)	C _{5,5'} -H
4.523ppm(d,2H,J ² =16.8H Z)	C ₈ -H	7.178ppm(S,1H)	C ₇ -NH
2.956ppm(S,3H)	C ₁₅ -H	7.063ppm(d,2H,J ³ =8.8 HZ)	C _{6,6'} -H

4-3 - دراسة بنية المنتج M باستخدام مطيافية (^{13}C NMR):

يظهر الشكل (7) طيف الرنين النووي المغناطيسي الكربوني للمنتج M باستخدام $\text{d}_6\text{-DMSO}$ كمذيب. وفيه نلاحظ 15 إشارة عائدة لذرات الكربون وهو ما يطابق عدد ذرات الكربون الموجودة في صيغة المنتج، حيث نلاحظ الإشارة الظاهرة عند قيمة الانزياح (42.802ppm) العائدة لزمرة الميثيلين (CH_2) الناتجة عن تفاعل ماننيخ، وتعود الإشارة (12.477ppm) لزمرة الميثيل (CH_3) و (95.74ppm) فتعود لبروتون الحلقة الغير متجانسة ($\text{C}_{\text{SP}^2}\text{H}$) ، ويوضح الجدول (4) جميع قيم الإشارات ودلالاتها.



الشكل (7): طيف الطنين النووي المغناطيسي الكربوني للمنتج M

الجدول (4): قيم انزياحات قمم طيف النووي المغناطيسي الكربوني.

الانزياح الكيميائي PPM	NO	الانزياح الكيميائي PPM	NO
117.020	C ₁₂	170.223	C ₁
113.030	C _{6,6'}	158.252	C ₉
108.242	C ₁₄	156.922	C ₁₁
102.655	C ₁₀	156.124	C ₇
95.739	C ₂	152.666	C ₃
42.802	C ₈	128.991	C _{5,5'}
12.477	C ₁₅	128.193	C ₁₃
–	–	123.138	C ₄

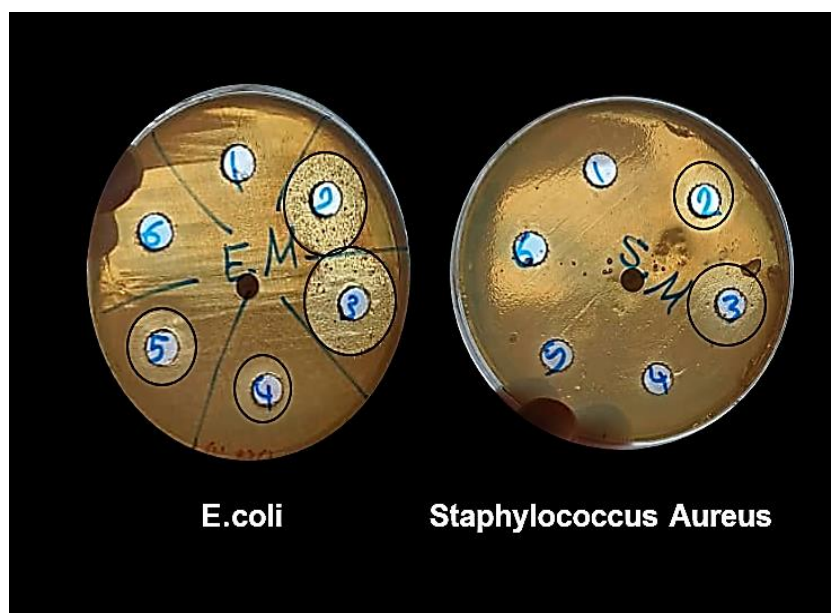
5- نتائج الفعالية الحيوية للمشتق M:

يوضح الجدول (5) والشكل (8) نتائج تقييم الفعالية المضادة للبكتيريا للمشتق المحضر (M) ومقارنتها بالمواد الأولية (الريزورسينول والسلفاميثا كسازول) عند كل من (100 µg/mL)، (50µg/mL)، بالإضافة إلى نتائج التحكم السليبي (DMSO) والإيجابي (جنتاميسين). أظهرت النتائج تبايناً واضحاً في سلوك المشتق (M) تجاه السلالتين الجرثوميتين المدروستين. فبالنسبة للجراثيم إيجابية الغرام (*Staphylococcus aureus*)، لم يُظهر المشتق (M) وكذلك المادة الأولية الريزورسينول أي هالات

تنشيط تذكر عند كلا التركيزين، في حين أبدى السلفاميثاكسازول حالة تنشيط بقطر (15mm) للتركيز المنخفض و (18mm) للتركيز المرتفع.

أما بالنسبة للجراثيم سلبية الغرام (*E. coli*)، فقد أبدى المشتق (M) فعالية تنشيطية ملحوظة ومتوسطة الشدة، حيث بلغ قطر حالة التنشيط (12mm) عند التركيز (50 µg/mL)، وارتفع إلى (17mm) عند التركيز (100 µg/mL)، مما يشير إلى وجود استجابة طردية مع زيادة التركيز. في المقابل، سجل السلفاميثاكسازول أقطار تنشيط أعلى بلغت (20mm) و (27mm) للتركيزات المذكورة على التوالي، بينما لم يُبدِ الريزورسينول أي تأثير يُذكر.

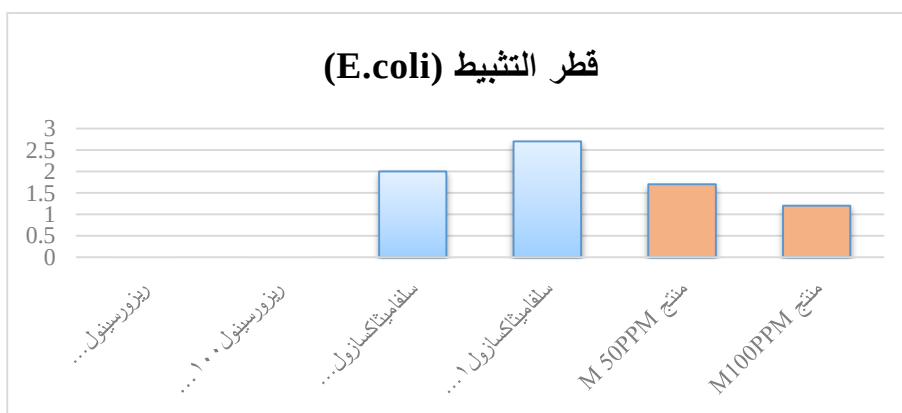
تُثبت هذه النتائج أن المشتق (M) يتمتع بفعالية تنشيطية انتقائية تجاه الجراثيم سلبية الغرام دون إيجابية الغرام.



الشكل (8): مناطق التنشيط للمركبات (منتج M، سلفاميثاكسازول، ريزورسينول) تجاه الجرثومتين (*E. coli*)، (*Staphylococcus Aureus*)

الجدول (5): قيم أقطار التثبيط للمركبات المدروسة.

قطر التثبيط للريزورسينول (mm)		قطر التثبيط للمنتج (mm)		قطر التثبيط للسلفاميثا كسازول (mm)		الجرثومة
100µg/ mL	50µg/ mL	100µg/ mL	50µg/ / mL	100µg/ mL	50µg/ mL	
0	0	17	12	27	20	<i>E.coli</i>
0	0	0	0	18	15	<i>S.aureus</i>



الشكل (9): رسم بياني يوضح فرق الفعالية تجاه (*E. coli*) بين المركبات المدروسة.

6- الاستنتاجات والمقترحات:

(1) تم بنجاح اصطناع مشتق جديد من الريزورسينول مع السلفاميثا كسازول وفق تفاعل مانيخ، حيث تم الحصول على مركب بلوري أحمر اللون.

- (2) أثبتت نتائج التحاليل الطيفية (^{13}C NMR، ^1H NMR، FT-IR) هوية وبنية المركب المحضّر. حيث شكل ظهور إشارة جسر الميثيلين ($-\text{CH}_2-$) في كل من طيفي الأشعة تحت الحمراء والرنين النووي المغناطيسي الدليل المباشر على نجاح تفاعل مانيج وتشكّل الرابطة الجديدة.
- (3) أظهرت البيانات الطيفية تطابقاً تاماً بين الخصائص الطيفية للمنتج والصيغة البنائية المقترحة.
- (4) أظهر المركب المحضّر فعالية انتقائية تجاه الجرثومة سلبية الغرام *E. coli* / لا أنها أقل من فعالية المادة الأولية، بينما كان غير فعال تجاه *S. aureus* موجبة الغرام في التراكيز المختبرة.

المقترحات:

- اختبار الفعالية الحيوية للمركب المحضّر كمضاد للأكسدة، نظراً لفعالية مكوناته.
- اصطناع مشتقات جديدة باستخدام فينولات أخرى أو أدوية أمينية أخرى.

7-المراجع:

- [1]. Gaitan E. Environmental goitrogenesis. CRC Press; 1989 Mar 31.
- [2]. Albuquerque BR, Heleno SA, Oliveira MB, Barros L, Ferreira IC. Phenolic compounds: Current industrial applications, limitations and future challenges. Food & function. 2021;12(1):14-29.
- [3]. Tahir T, Ashfaq M, Saleem M, Rafiq M, Shahzad MI, Kotwica-Mojzych K, Mojzych M. Pyridine scaffolds, phenols and derivatives of azo moiety: current therapeutic perspectives. Molecules. 2021 Aug 11;26(16):4872.
- [4]. Otsubo M, Sakimoto K, Egami H, Hamashima Y. Dearomative enantio- and diastereoselective difluorination of resorcinol derivatives. Tetrahedron. 2021 Sep 10;96:132355.
- [5]. Zheng Y, Wu FE. Resorcinol derivatives from Ardisia maculosa. Journal of Asian natural products research. 2007 Sep 1;9(6):545-9.
- [6]. Romagnoli C, Baldisserotto A, Vicentini CB, Mares D, Andreotti E, Vertuani S, Manfredini S. Antidermatophytic action of resorcinol derivatives: ultrastructural evidence of the activity of phenylethyl resorcinol against Microsporum gypseum. Molecules. 2016 Sep 30;21(10):1306.

- [7]. Stasiuk M, Kozubek A. Biological activity of phenolic lipids. Cellular and Molecular life sciences. 2010 Mar;67(6):841-60.
- [8]. Tokalı FS, Taslimi P, Demircioğlu İH, Şendil K, Tuzun B, Gülçin İ. Novel phenolic Mannich base derivatives: synthesis, bioactivity, molecular docking, and ADME-Tox Studies. Journal of the Iranian Chemical Society. 2022 Feb;19(2):563-77.
- [9]. Khan MS, Husain A, Sharma S. New 4, 6-diacetyl resorcinol mannich bases: synthesis and biological evaluation. Acta Poloniae Pharmaceutica. 2010 May 1;67(3):261-6.
- [10]. Kousar F, Nosheen S, Zahra SN, Kousar S, Jahan N. Synthesis and biological activity of important phenolic Mannich bases. Asian Journal of Chemistry. 2013 Jan 1;25(1):59.
- [11]. Omura Y, Taruno Y, Irida Y, Morimoto M, Saimoto H, Shigemasa Y. Regioselective Mannich reaction of phenolic compounds and its application to the synthesis of new chitosan derivatives. Tetrahedron Letters. 2001 Oct 8;42(41):7273-5.
- [12]. Tokalı FS, Taslimi P, Demircioğlu İH, Şendil K, Tuzun B, Gülçin İ. Novel phenolic Mannich base derivatives: synthesis, bioactivity, molecular docking, and ADME-Tox Studies. Journal of the Iranian Chemical Society. 2022 Feb;19(2):563-77.
- [13]. Szőke K, Kajtár R, Gyöngyösi A, Czompa A, Fésüs A, Lőrincz EB, Petróczi FD, Herczegh P, Bak I, Borbás A, Bereczki I. Pharmacological evaluation of newly synthesized cannabidiol derivatives on H9c2 cells. Antioxidants. 2023 Sep 4;12(9):1714.
- [14]. Sager AG, Abaies JK, Katoof ZR. Design, Molecular Docking, ADMET Studies, Synthesis, Characterization, and Antimicrobial of Nicotinamide Derivatives via Mannich reaction. Iraqi Journal of Science. 2025 Mar 30:992-1009.
- [15]. Rudy BC, Senkowski BZ. Sulfamethoxazole. In Analytical profiles of drug substances 1973 Jan 1 (Vol. 2, pp. 467-486). Academic Press.
- [16]. Sager AG, Abaies JK, Issa RA. Synthesis, Characterization, Biological Activity, and Molecular Docking Study of Some New Sulfamethoxazole Derivatives. Baghdad Science Journal. 2024 Nov 1;21(11):3411-27.