

تحضير وتشخيص مشتقات البيرازولين والأوكسازيبين باستخدام الجالكون كسلائف وتقييم نشاطها البيولوجي

شفاء أيوب محمد¹، مها صالح حسين²، خالد عبد العزيز عطية البدراني³

1 المديرية العامة لتربية صلاح الدين، قسم تربية سامراء، العراق

2 قسم الكيمياء، كلية التربية، جامعة سامراء، العراق

3 قسم الكيمياء، كلية التربية للعلوم الصرفة، جامعة تكريت، العراق

البحث مستل من أطروحة دكتوراه الباحث الأول

معلومات البحث:

تاريخ الاستلام: 2022/08/02

تاريخ القبول: 2022/08/23

الكلمات المفتاحية:

البيرازولين، الأوكسازيبين،

الأيزونيازيد، الجالكون

معلومات المؤلف

الإيميل:

shafaa_a_mohamed@st.edu.iq

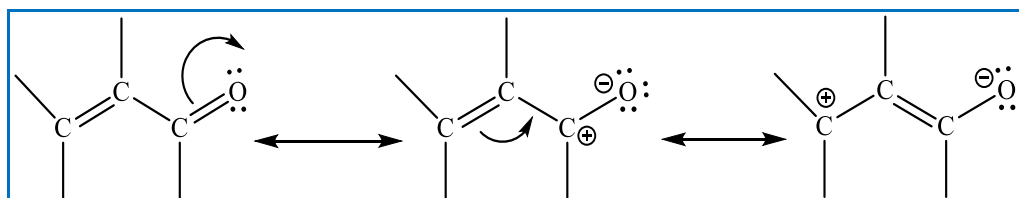
الموبايل: 07706079923

الخلاصة:

تضمن البحث تحضير مشتقات البيرازول والأوكسازيبين الجديدة بتفاعل الجالكون كمواد أولية مع الأيزونيازيد و 2-امينو فينول على التوالي، بينما حضرت مركبات الجالكون من تفاعل برمواستيفينون مع عدد من معوضات البنزالداهيد. تم اثبات الصيغة التركيبية للمركبات المحضرة بقياس بعض الخصائص الفيزيائية كدرجة الانصهار والطرائق الطيفية كطيف الأشعة تحت الحمراء والرنين النووي المغناطيسي للبروتون والكربون، تم تقييم الفعالية الحيوية (ثلاث تراكيذ) لبعض المركبات المحضرة ضد كل من *Staphylococcus aureus* و *Klebsiella pneumoniae* و *Pseudomonas*. وأظهرت بعض المركبات فعالية تثبيطية جيدة بالمقارنة مع عقار الأيزونيازيد وجنتاميسين سلفيت مما يشجع على استعمالها كمضادات بكتيرية مهمة.

المقدمة:

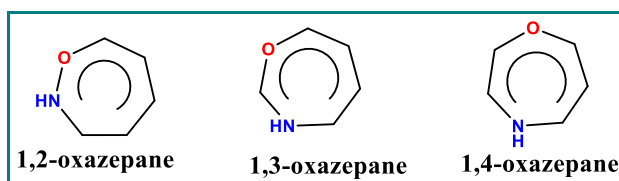
الجالكون كيتون اروماتي يشكل النوى المركزية للعديد من المركبات الفعالة بيولوجيا وبعض النواتج الطبيعية مثل الفلافونويدات والأيسوفلافونويد الشائعة بكثرة في بعض أجزاء النباتات الطبية، الصيغة العامة لنواة الجالكون تحتوي على حلقتين عطريتين مرتبطتين من خلال نظام ألفا-بيتا كاربونيل غير مشبع، تعزى أهمية هذه المركبات إلى وجود مجموعتين فعالة وهما الاصرة المزدوجة ومجموعة الكاربونيل يعزى الرنين وانتشار الشحنة على نظام ذرات الكربون والاكسجين الى وجود تلك المجموعتين في صيغته التركيبية [2]. ويوضح الشكل 1 الهيئة العامة لنواة الجالكون مع نظام التعاقب الرنيني فيها [3-1].



شكل 1: الهيئة العامة لنواة الجالكون مع الأشكال التعاقبية الرنينية لنظام الجالكون

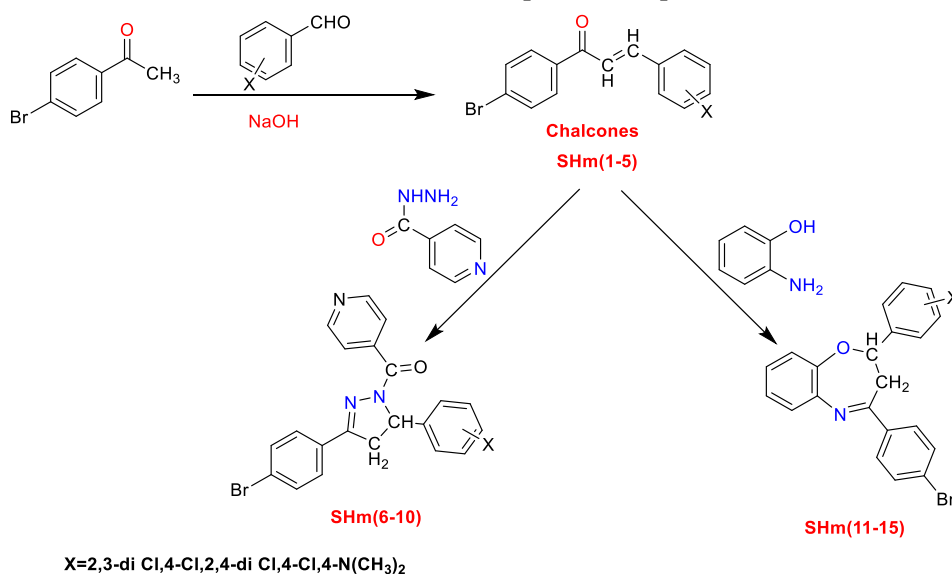
البيرازولين حلقة خماسية غير متجانسة تحتوي على ذرتي نتروجين في الموقع 1,2 من المركبات التي تمتلك نشاط بايولوجي مثل تثبيط نمو خلايا الاورام [4] مضادات للتسمم [5] مضادات للالتهاب [6]، نشاط المسكنات، نشاط مضاد للميكروبات [7-9] مانع α الجليكوسيداز [10] نشاط مضاد للبكتريا [11,12] نشاط مضاد للأكسدة [13,14] والعوامل المضادة للسرطان [15-17].

وإما الأوكسازيبينات فهي صنف من المركبات السباعية الحلقة غير المتجانسة، قد تكون مشبعة فتدعى أوكسازيبان أو غير مشبعة فتدعى أوكسازيبين حيث تحتوي على خمس ذرات كربون وذرة نيتروجين وذرة أكسجين واحدة، وهناك ثلاث أيزومرات لحلقات الأوكسازيبين وهي (1,2-1,3-1,4) إذ يعتمد في تسميتها على ترقيم ذرتي الأوكسجين والنيتروجين وموقعها في الحلقة السباعية، تستخدم الأوكسازيبينات في علاج بعض الأمراض مثل الاضطرابات النفسية مما شجع الباحثين لإيجاد طرق تحضيرية جديدة تستخدم لتحضير الأوكسازيبين والشكل 2 يوضح الصيغة العامة لأيزومراته الثلاث:



شكل 2: الصيغة العامة لأيزومرات حلقة الأوكسازيبين

أثبتت الدراسات أن البايرازولينات والأوكسازيبينات المشتقة من نواة الجالكون لها العديد من التطبيقات طبية وصيدلانية المهمة لذا هدفنا من البحث هو تحضير حلقات غير متجانسة واختبار فعاليتها المضادة لعدد من البكتيريا [18] والمخطط 1 يبين سير التفاعلات العامة لتحضير المركبات [SHm1-15]:



X=2,3-di Cl, 4-Cl, 2,4-di Cl, 4-Cl, 4-N(CH₃)₂

مخطط 1: سير تحضير المركبات (SHm1-15)

طريقة العمل:

الطريقة العامة لتحضير الجالكونات [SHm₁₋₅]:

يذاب (0.01 مول، 0.287g) من الكيتون 4-برمواسيتوفينون في (5 مل) من محلول 10% (NaOH) مع التحريك ويضاف إليه (0.01 مول) من أحد معوضات البنزaldehid المذاب في (10 مل) من الإيثانول. يوضع المزيج في حمام ثلجي لمدة نصف ساعة ثم يحرك المزيج عند حرارة 20-40 °C ويترك المزيج في التلاجة ليلة كاملة [19,20] وبعدها يضاف المزيج إلى الثلج ثم يجمع الراسب يغسل وتعاد بلورته من الإيثانول، الصفات الفيزيائية مبينة في جدول 1:

جدول 1: الخصائص الفيزيائية للمركبات المحضرة (SHm₁₋₅)

Comp. No.	X	Molecular Formula	M.P C°	Yield (%)	Color
SHm ₁	2,3-Cl	C ₁₄ H ₁₁ BrO ₂	150-152	72%	off white
SHm ₂	4-Br	C ₁₅ H ₁₀ Br ₂ O	187-188	87%	White
SHm ₃	2,4-Cl	C ₁₅ H ₉ BrCl ₂ O	185Dec.	88%	Desert
SHm ₄	4-Cl	C ₁₅ H ₁₀ BrClO	169-171	83%	White
SHm ₅	4-N(CH ₃) ₂	C ₁₇ H ₁₇ BrON ₂	134-136	92%	Yellow

الطريقة العامة لتحضير البايرازولينات (SHm6-10) :

أذيب (0.007mol) من الجالكون في (10ml) من الإيثانول المطلق في دورق دائري واضيف إليه (0.007mol) من الأيزونيازيد ثم صعد المزيج لفترات زمنية 2- 3 ساعات وبعد انتهاء التفاعل من خلال متابعته بوساطة TLC برد المزيج وخفف بالماء للحصول على المادة المترسبة رشت وجفت وأعيد بلورتها من الإيثانول. جدول 2 يبين الخواص الفيزيائية للمركبات (SHm6-10):

جدول 2: الخواص الفيزيائية للمركبات SHm6-10

Comp. No.	X	Molecular Formula	M.P °C	Yield (%)	Color
SHm6	2,3-Cl	C ₂₁ H ₁₄ BrCl ₂ N ₃ O	133-135	81%	Yellow
SHm7	4-Br	C ₂₁ H ₁₅ Br ₂ N ₃ O	157-159	78%	White
SHm8	2,4-Cl	C ₂₁ H ₁₄ BrCl ₂ N ₃ O	188-190	80%	Light yellow
SHm9	4-Cl	C ₂₁ H ₁₅ BrClN ₃ O	143-145	77%	Off white
SHm10	4-N(CH ₃) ₂	C ₂₃ H ₂₁ BrN ₃ O	160	84%	Light yellow

الطريقة العامة لتحضير الاوكسازبينات (SHm11-15) :

يذاب (0.003mol) من 2-امينو فينول في (10mL) إيثانول ويضاف إليه (5mL) من (10%NaOH) ويحرك المزيج لمدة (5) دقائق بالتبريد ثم يذاب (0.003mol) من أحد الجالكونات (SHm1-5) في (10mL) من الإيثانول ويصعد المزيج لمدة (6) ساعات ويركز المحلول إلى الثلث و من ثم يضاف إلى مجروش الثلج [21]، ويجمع الراسب بالترشيح وتعاد بلورته من الإيثانول، الجدول التالي يبين بعض الصفات الفيزيائية للمركبات (SHm11-15)، جدول 3.

جدول 3: يبين الخواص الفيزيائية للمركبات SHm11-15

Comp. No.	X	Molecular Formula	M.P °C	Yield (%)	Color
SHm11	2,3-Cl	C ₂₁ H ₁₄ BrCl ₂ NO	260	73%	Light brown
SHm12	4-Br	C ₂₁ H ₁₅ Br ₂ NO	204-206	80%	Light brown
SHm13	2,4-Cl	C ₂₁ H ₁₄ BrCl ₂ NO	189-191	76%	Brown
SHm14	4-Cl	C ₂₁ H ₁₅ BrClNO	140-142	78%	Coffee
SHm15	4-N(CH ₃) ₂	C ₂₃ H ₂₁ BrNO	127-129	82%	Dark brown

اختبار الفعالية البيولوجية لبعض المركبات المحضرة

أنواع البكتريا المستخدمة:

استخدمت في هذه الدراسة ثلاثة أنواع من البكتريا المرضية واحدة منها موجبة لصبغة كرام، (Gram positive) وهي (*Staphylococcus aureus*) التي تم جمعها من الحروق الحديثة واثنتان سالبة لصبغة كرام، (Negative Gram.) وهما (*Klebsiella pneumonia*) و (*pseudomonas*)، تم الحصول على هذه الأنواع من البكتريا من مختبرات كلية التربية قسم علوم الحياة في جامعة سامراء.

الوسط الزرعي:

استخدم الوسط الزرعي نوع أكار مولر هنتون (MHA Muller Hinton Agar) والذي يستخدم في زراعة البكتريا ولقياس وتحديد التركيز المثبط الأدنى (MIC) للمضادات الحيوية والمواد الكيميائية ذات الاستعمالات الطبية.

تحضير محاليل المركبات الكيميائية المحضرة:

تم تحضير المحاليل الكيميائية لبعض المركبات المحضرة (SHm2,4,5,8,9,15) وبالتركيز (2.5,5.5,10) ملغم/مل وباستعمال مذيب ثنائي مثيل السلفوكسايد (DMSO) ، التي استخدمت في الدراسة بطريقة الانتشار في وسط الاكار المغذي مولر-هنتون اكار (Muler- Hinton agar) [22]، حيث حضر الوسط وعقم بالمؤعدة (Autoclave) ثم وزعت في أطباق بمقدار 18 مل لكل طبق وترك ليتصلب ثم لقع وسط أكار مولر- هنتون (MHA) إذ تم وضع 40µl من المركبات المحضرة للتركيز الثلاثة في كل حفرة من الحفر، ثم حضنت الأطباق في الحاضنة تحت درجة حرارة (37°C) لمدة (24h) ، ثم قرأت النتائج بعد 24 ساعة. وقد تم استعمال المضاد الحيوي القياسي isoniazid كعينة للسيطرة، وذلك بالاعتماد على ما يستخدم في مختبرات وزارة [24] الصحة والمعتمد على فحوصات منظمة الصحة العالمية.

التحليل الاحصائي

حللت النتائج احصائيا بتطبيق البرنامج الاحصائي Minitab، وباستخدام اختبار تحليل التباين ANOVA وقورنت المتوسطات الحسابية للمركبات باختبار دنكن متعدد الحدود بمستوى احتمالية 0.05. $P \leq$

النتائج والمناقشة

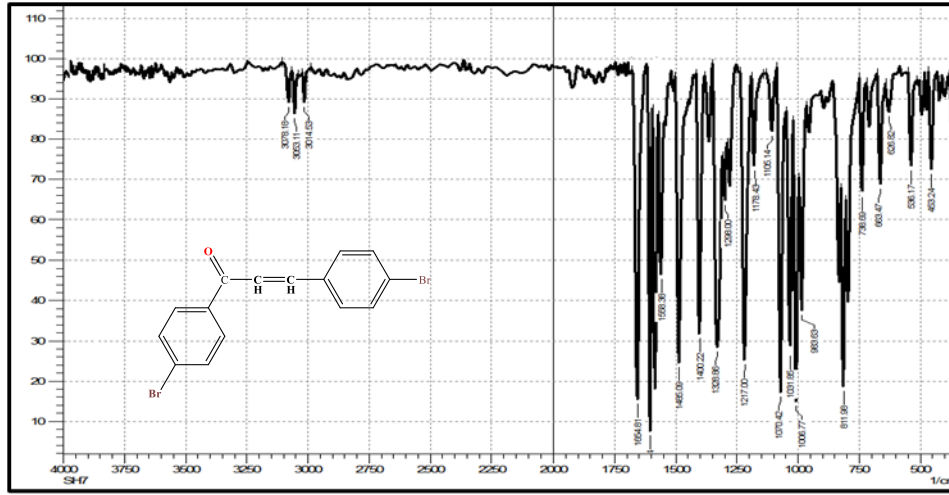
حضرت المركبات الحاوية علي الحلقات الخماسية والسباعية غير المتجانسة (البازارولين و الاوكسازيبين) من تفاعل الغلق الحلقي للجالكونات التي تم تحضيرها من تكاتف 4-برومواستوفينون مع بعض معوضات البنزالدهيد بوسط قاعدي من محلول هيدروكسيد الصوديوم الكحولي يتفاعل يدعى تكاتف كليمنزن شميدت كخطوة أولى ومن ثم تم اتباع تفاعلات الغلق الحلقي المعروفة مع كل من الأيزونيازيد او مع 2-امينو فينول كخطوة ثانية وثالثة للحصول على الحلقات ، إذ تم تحضير جميع المركبات بالاعتماد على طرائق التحضير المتبعة في الدراسات السابقة [19-21] مع إجراء بعض التحويلات عليها، وتم تشخيص المركبات المحضرة باستعمال طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR وطيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون والكاربون ($^1\text{H-NMR}$ & $^{13}\text{C-NMR}$) ، فضلا عن دراسة الفعالية البيولوجية لعدد من المركبات المحضرة على ثلاث أنواع من البكتريا ، وهذه الأنواع من البكتريا المهمة في الحقل الطبي لما تظهره من مقاومة تجاه المضادات الحيوية، إذ أظهرت هذه المركبات فعالية بيولوجية متباينة اتجاه النوعين المستعملين (الموجبة لصبغة اكرام والسالبة لصبغة اكرام).

عند دراسة طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR لمركبات α - β غير المشبعة لوحظ اختلاف بين طيف المركب الناتج والمواد الاولية من خلال اختفاء حزمة المط العائدة لمجموعة (C-H) الالديهيدية والتي يكون مداها بين $2700-2776\text{ cm}^{-1}$ وظهور حزمة عند العدد الموجي $1460-1530\text{ cm}^{-1}$ تعود إلى اصرة (C=C) الاولييفينية مع انخفاض في تردد مجموعة الكاربونيل الكيتونية (C=O) إذ ظهرت بين تردد $1647-1680\text{ cm}^{-1}$ [25] وسبب انخفاضها هو انخفاض في قيمة ثابت القوة للأصرة المزدوجة بسبب التعاقب بين مجموعة الكاربونيل والاصرة المزدوجة.

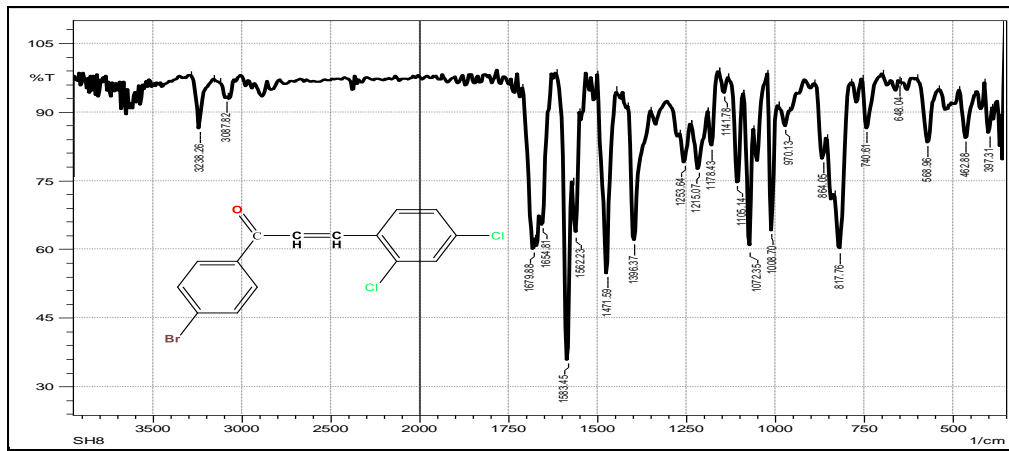
وأظهر طيف الأشعة تحت الحمراء حزمة مط واضحة لمجموعة (ArC-H) عند العدد الموجي $3095-3047\text{ cm}^{-1}$ وظهور حزم عند العدد الموجي $1595-1531\text{ cm}^{-1}$ تعود إلى مط الأصرة المزدوجة ($\text{C}=\text{C}$) للحلقة الأروماتية. الجدول 4 يبين قيم امتصاص الأشعة تحت الحمراء للمركبات (SHm1-5). وكذلك الاشكال 3,4 توضح الأطياف للجالكونات SHm2,3 على التوالي.

جدول 4: قيم ترددات طيف الأشعة تحت الحمراء للمركبات (SHm1-5)

Comp. No.	X	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{C-H})_A$	$\nu(\text{C}=\text{C})$	Others
SHm ₁	Cl	1657	3068	1589	$\nu(\text{C-Cl})$ 1071
SHm ₂	Br	1651	3078	1570	$\nu(\text{C-Br})$ 1070
SHm ₃	Cl	1668	3062	1583	$\nu(\text{C-Cl})$ 1072
SHm ₄	Cl	1667	3083	1595	$\nu(\text{C-Cl})$ 1083
SHm ₅	N-CH ₃	1647	3047	1580	$\nu(\text{C-N})$ 1027

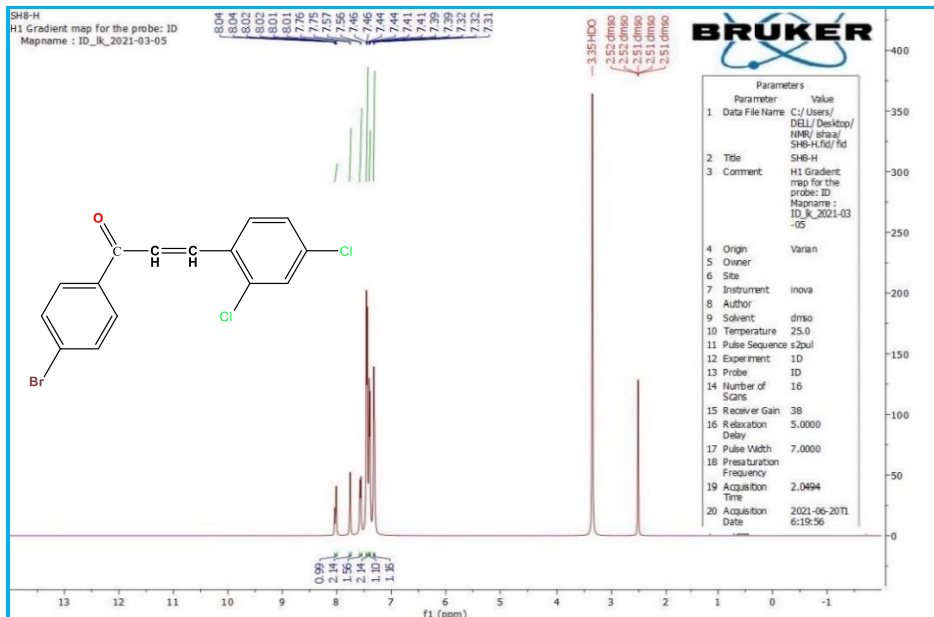


شكل 3: طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب SHm₂



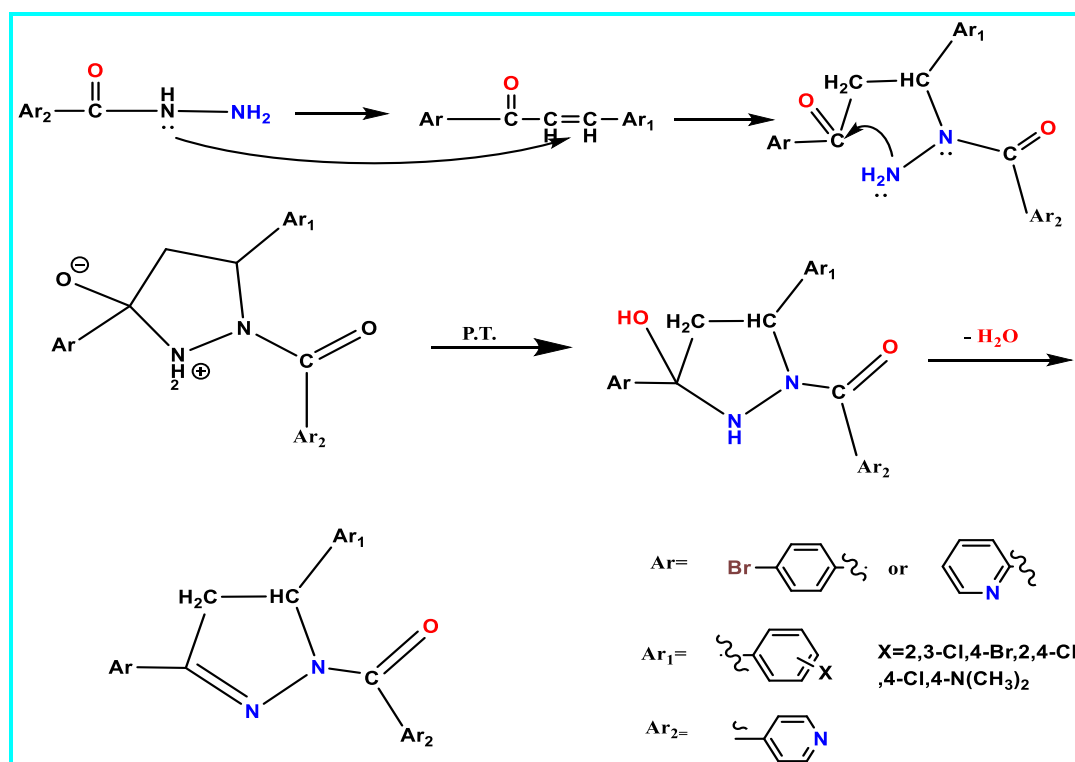
شكل 4: طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب SHm₃

أما طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركب SHm₃ فقد أظهر إشارة ثنائية عند المدى $\delta=7.54$ ppm تعود إلى بروتون مجموعة α - β CH غير المشبعة والبروتون الآخر عند $\delta=7.56$ ppm للبروتون الآخر لمجموعة CH- وإشارة متعددة عند المدى $\delta=7.60-8.56$ ppm تعود إلى بروتونات حلقتي الفينيل والشكل 5 يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركب SHm₃:



الشكل 5 : طيف الرنين النووي المغناطيسي للمركب SHm₃

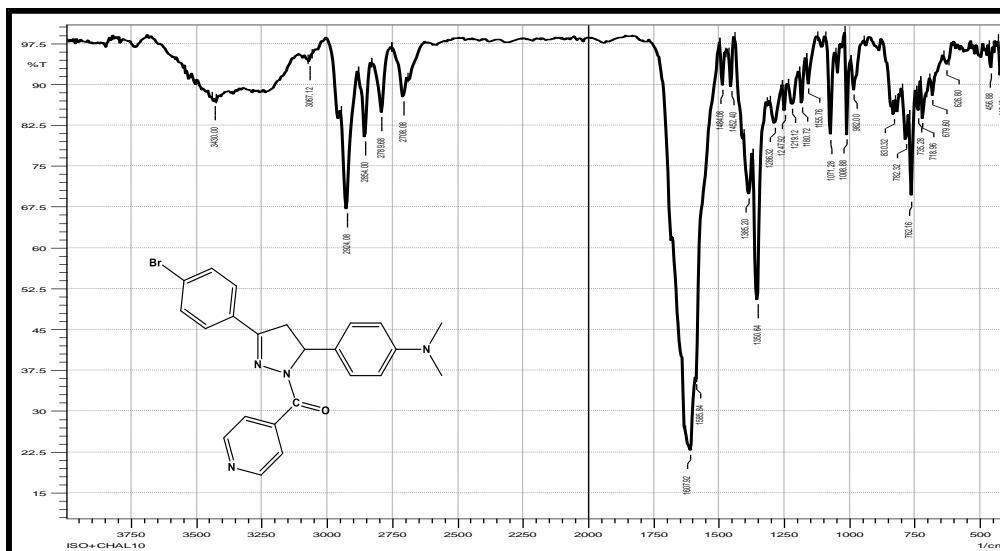
حضرت معوضات البايرازولين من تفاعل مولات متساوية من الجالكونات المحضرة في الخطوة الأولى مع عقار الأيزونيازيد والمخطط 2 يوضح الميكانيكية [26]:



تم تشخيص المركبات المحضرة وذلك بقياس أطياف الأشعة تحت الحمراء (IR) للمركبات المحضرة , إذ أظهر في طيف الأشعة حزم امتصاص عند المدى $(1689-11659) \text{ cm}^{-1}$ تعود إلى مط أصرة $(\text{C}=\text{O})$ وظهور حزمة امتصاص عند المدى $(1605-1575) \text{ cm}^{-1}$, تعود إلى مط أصرة $(\text{C}=\text{N})$, وظهور حزم امتصاص عند المدى $(1271-1220) \text{ cm}^{-1}$ تعود إلى مط الاصرة $(\text{C}-\text{N})$ مع ظهور حزم امتصاص, عند المدى $(1569-1521) \text{ cm}^{-1}$, تعود إلى مط أصرة $(\text{C}=\text{C})$ الأروماتية , فضلاً عن حزم امتصاص, عند المدى $(3153-3039) \text{ cm}^{-1}$, تعود إلى مط أصرة $(\text{Ar}-\text{H})$ الأروماتية وحزمة امتصاص عند $(1091-1025) \text{ cm}^{-1}$ تعود الاصرة $(\text{N}-\text{N})$. وكما موضح بالجدول رقم 5 والشكل 6, يوضح طيف الأشعة تحت الحمراء للمركبات SHm10.

جدول 5 : قيم ترددات الأشعة تحت الحمراء للمركبات SHm6-10

Comp. No.	X	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{Ar}}$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{C}=\text{C})$	Others
SHm ₆	Cl	1689	3114	1605	1550 1514	$\nu(\text{C}-\text{Cl})$ 923
SHm ₇	Br	1668	3050	1581	1525 1503	$\nu(\text{C}-\text{Cl})$ 856
SHm ₈	Cl	1661	3039	1579	1549 1495	$\nu(\text{C}-\text{Br})$ 932
SHm ₉	Cl	1663	3052	1588	1551 1517	$\nu(\text{C}-\text{Cl})$ 873
SHm ₁₀	N-CH ₃	1659	3067	1575	1522 1489	$\nu(\text{C}-\text{Br})$ 712

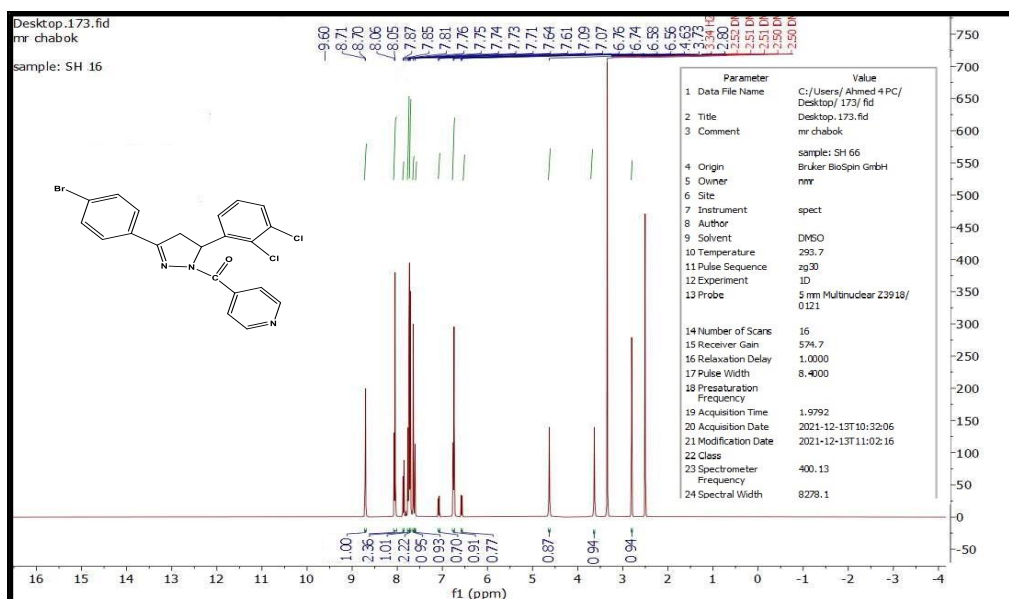


شكل 6 :طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب SHm10

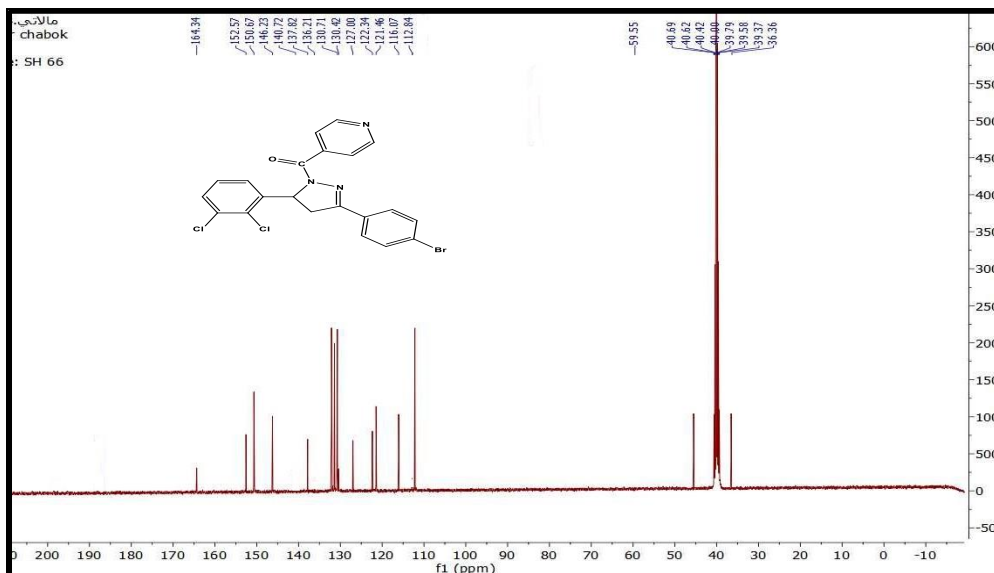
وعند دراسة طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (SH₁₁) لوحظ ظهور إشارة ثنائية عند المدى ($\delta=7.06-8.79$ ppm) والتي تعود لبروتون مجموعة (CH) فضلا عن ظهور إشارات عند المدى ($\delta=384, 3.78$ ppm) والتي تعود لبروتونات النظام الأروماتي.

وأظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$ للمركب SHm₆ إشارتين ثنائيتين عند ($\delta=3.73, 2.80$) ppm تعود إلى بروتونات مجموعة (CH_2) البايرازولين، وإشارات متعددة عند المدى ($\delta 6.56-8.71$ ppm) تعود إلى بروتونات الحلقة الأروماتية، وإشارة عند ($\delta=9.60$ ppm) تعود إلى ذرات الهيدروجين المرتبط بذرات الكربون القريبة من ذرة النتروجين في حلقة البيريدين أما بروتونات المذيب (DMSO) ظهرت لها إشارة احادية في المدى ($\delta=2.53$) ppm، أما بروتونات الماء المديتر فظهرت عند مدى ($\delta=3.34$ ppm) والشكل 7 يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي SHm₆

وأظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي ($\text{C}^{13}\text{-NMR}$) للمركب (SHm₆) إشارة عند الازاحة ($\delta=164.3$ ppm) تعود إلى ذرة كربون الكاربونيل، فضلا عن إشارات عند المدى ($\delta =112-152$ ppm) والتي تعود إلى ذرات كربون حلقة الأروماتية، وإشارة عند المدى ($\delta =59.5$ ppm) تعود إلى مجموعة CH. وإشارة عند ($\delta=36.3$ ppm) تعود إلى مجموعة CH_2 كما موضح بشكل 8.

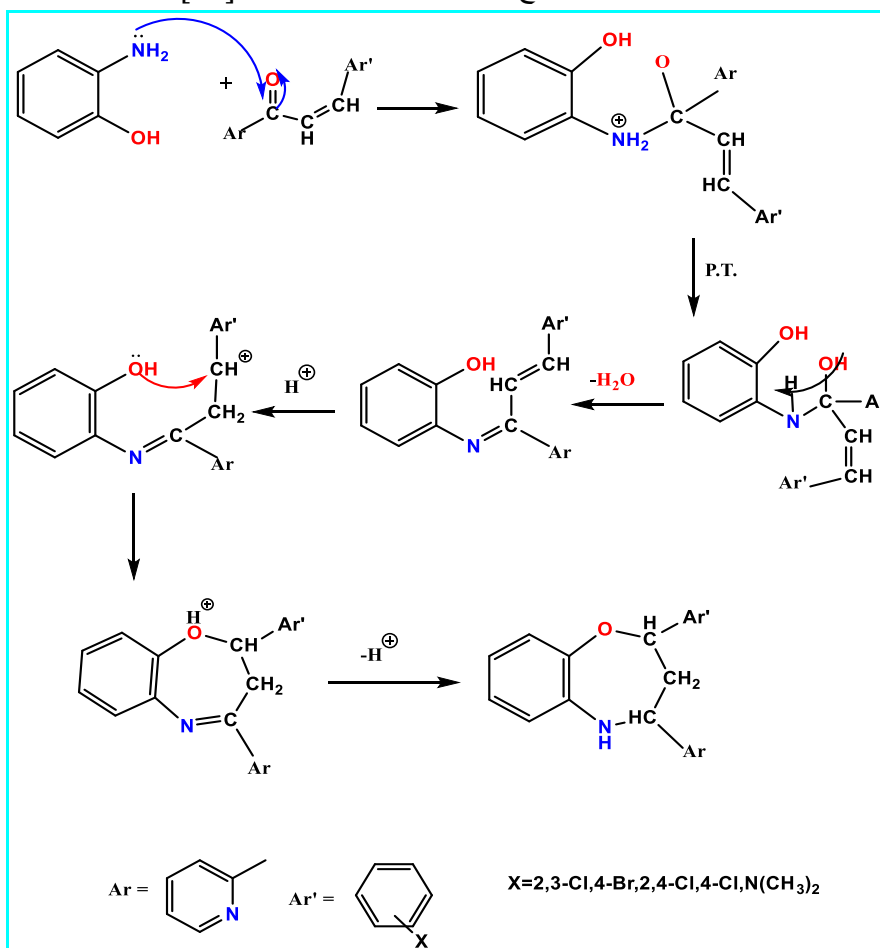


شكل 7 : طيف الرنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$ للمركب SHm₆



شكل 8 : طيف C^{13} -NMR للمركب SHm₆

تم تحضير مركبات الاوكسازيبين (SHm11-15) من مزج مولات متساوية من الجالونات مع 2-امينو فينول في وسط قاعدي لتكوين معوضات الاوكسازيبين والمخطط 3 يوضح الميكانيكية المقترحة للتفاعل [21]:

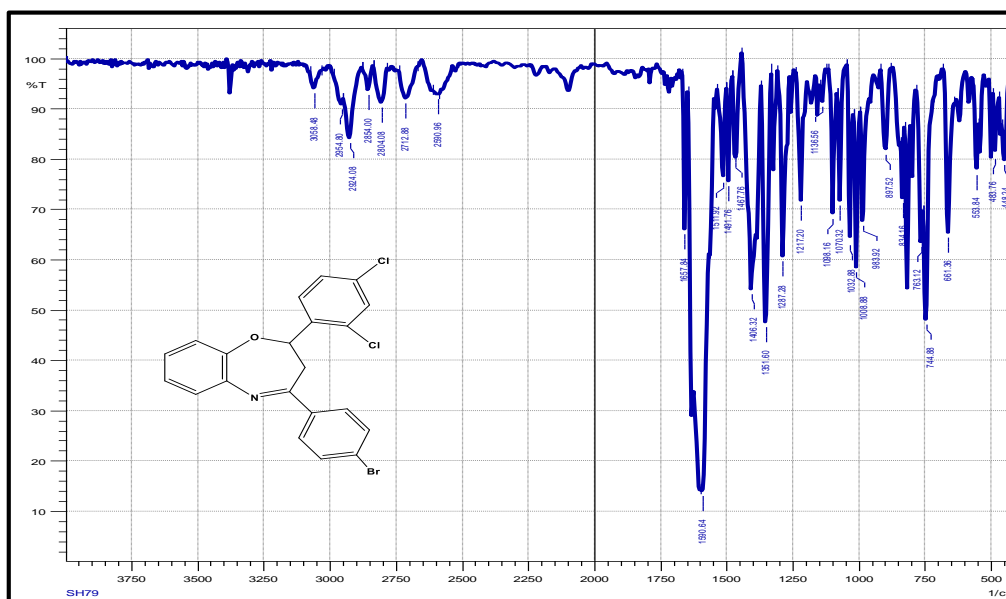


مخطط 3: ميكانيكية تحضير الاوكسازيبينات (SHm11-15)

شخصت المركبات SHm11-15 بطيف الأشعة تحت الحمراء، إذ أظهر طيف الأشعة تحت الحمراء حزما عند المدى (1002-1040) cm^{-1} تعود إلى مجموعة (C-O-C) وحزما عند المدى (1522-1569) cm^{-1} تعود إلى مط الاصرة (C=C) الاروماتية، وحزمة عند المدى (1575-1605) cm^{-1} تعود إلى مجموعة (C=N) وحزمة مط مجموعة C-H Ar عند المدى (3114-3023) cm^{-1} وامتصاص C-H alph اقل من 3000 cm^{-1} فضلا عن حزم (C-N) و (C-Cl) كما موضحة بالجدول 6 وشكل 9.

جدول 6: قيم ترددات طيف الأشعة تحت الحمراء للمركبات SHm11-15

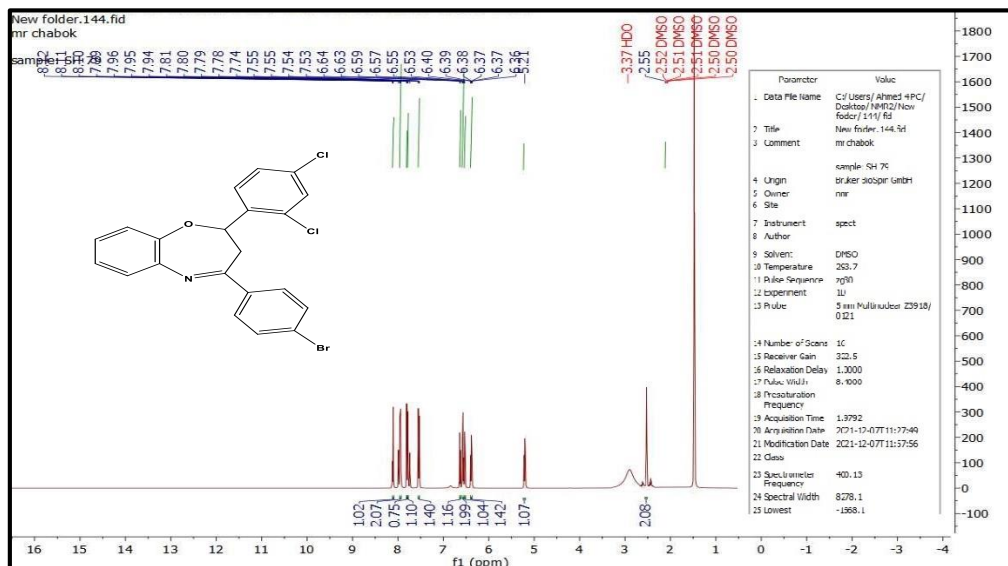
Comp. No.	X	$\nu(\text{C-H})_{\text{Ar}}$	$\nu(\text{C-O-C})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{C}=\text{C})$	Others
SHm11	Cl	3114	1072	1605	1550	$\nu(\text{C-Cl})$ 1243
SHm12	Br	3050	1082	1581	1525	$\nu(\text{C-Br})$ 1151
SHm13	Cl	3039	1040	1579	1549	$\nu(\text{C-Cl})$ 1172
SHm14	Cl	3052	1098	1588	1551	$\nu(\text{C-Cl})$ 1305
SHm15	N-CH ₃	3035	1056	1575	1522	$\nu(\text{C-N})$



شكل 9: طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب SHm14

شخصت المركبات المحضرة لمشتقات الأوكسازيبين من خلال طيف الرنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$ و $^{13}\text{C-NMR}$ ، وأظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركب SHm14 إشارة عند المدى $\delta=2.55\text{ppm}$ تعود إلى مجموعة CH_2 الحلقة السباعية وإشارة عند المدى $\delta=5.21\text{ppm}$ تعود لبروتون مجموعة CH الحلقة السباعية وكذلك إشارات بين المدى $\delta=6.37-8.32\text{ppm}$ عائدة لبروتونات الحلقات الأروماتية، شكل 10 يبين طيف الرنين النووي للبروتون للمركب SHm14.

تم قياس طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب SHm14 إذ أظهر الطيف إشارة عند التردد $\delta=47.99\text{ppm}$ تعود إلى ذرة الكربون مجموعة CH_2 للحلقة السباعية وإشارة عند التردد $\delta=76.30\text{ppm}$ تعود إلى ذرة الكربون مجموعة CH للحلقة السباعية وعدة إشارات ضمن المدى $\delta=114-153\text{ppm}$ تعود إلى ذرات النظام الأروماتي، وكذلك إشارة عند $\delta=172.67\text{ppm}$ عائدة لذرة كربون مجموعة (N=C-) . شكل 10.



شكل 10: طيف الرنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$ للمركب SHm14

نتائج الفعالية البكتيرية

تم إجراء اختبار تأثير بعض المركبات المحضرة في هذه الدراسة على نوعين من البكتيريا كل من المكورات العنقودية البشرية (موجبة لصبغة كرام) والعصيات القولونية (سالبة لصبغة كرام)، إذ تم الاختبار بطريقة الانتشار على أطباق بتري وذلك باستعمال وسط مولر هنتون لبعض المركبات المحضرة عند تراكيز (250,550,1000ppm) وتم تحديد قطر منطقة التثبيط مقدرا بالملي متر، مقارنة مع مضاد حيوي معياري وهو الأيزونيازيد بتركيز (1000ppm) ، وعند مقارنة تأثير بعض هذه المركبات المحضرة على البكتيريا لوحظ أن بعضاً منها لها تأثير واضح ضد النوع الأول من البكتيريا مقارنة بالنوع الآخر وأن بعضها الآخر لها تأثير واضح ضد النوع الثاني من البكتيريا مقارنة بالنوع الآخر والتي لم يظهر لاي من المركبات المحضرة تأثير عليها، وكما موضح بالجدولين التاليين قطر التثبيط ، ومن النتائج يتبين لنا امكانية استعمال المركبات ذات الفعالية والتثبيط القوي في علاج الامراض التي تسببها البكتيريا المدروسة والمذكورة انفا بعد اجراء الدراسات النسيجية والتشريحية للمركبات المحضرة، جدول 7.

جدول 7 : الفعالية التثبيطية لبعض المركبات المحضرة ضد بكتريا *Klebsiella pneumoniae*

Comp. No.	10 mg/ml	5.5mg/ml	2.5 mg/ml	St. 10 mg/ml
SHm ₁	0	0	0	0
SHm ₄	8	5	0	0
SHm ₅	0	0	0	0
SHm ₆	11	8	5	0
SHm ₁₀	13	8	0	0
SHm ₁₃	11	11	13	0
SHm ₁₅	10	8	4	0

جدول 8: الفعالية التثبيطية لبعض المركبات المحضرة ضد بكتريا *Staphylococcus aureus*

Comp. No.	10 mg/ml	5.5mg/ml	2.5 mg/ml	St. 10 mg/ml
SHm ₁	0	0	0	0
SHm ₄	0	0	0	0
SHm ₅	0	0	0	0
SHm ₆	10	9	7	0
SHm ₁₀	10	10	10	0
SHm ₁₃	18	15	11	0
SHm ₁₅	13	9	5	0

تمتلك المركبات الحلقية عدداً كبيراً من التطبيقات الحيوية، إذ أظهرت حقيقة أنّ لهذه المركبات مستقبلًا مهماً في العلوم الصيدلانية وكذلك العلوم الكيميائية، ولا تزال هناك حاجة لاستكشاف خصائص حيوية مهمة جديدة للمركبات الحلقية خصوصاً تلك المشتقة من العقار [26].

إذ أظهرت النتائج فعالية تثبيطيه لبعض المركبات المحضرة ضد نوعي البكتريا المستعملة، وقورنت النتائج بالمضادات القياسية (الأيزونيازيد St) وإذا ما قورن ب (Gentamicin sulphate) الذي يعتبر من المضادات واسعة الطيف الذي يعمل على نوعي البكتريا الموجبة والسالبة لصبغة كرام الذي اظهر قطر تثبيطي بين (17mm- 24) و كما موجود بالبحوث المنشورة حديثاً .

Klebsiella pneumonia-

أظهرت المركبات الحلقية المحضرة فعالية جيدة مقارنة بالجالكونات التي حضرت منها التي لم تظهر فعالية مضادة للبكتريا، أظهرت المركبات (SHm₆, SHm₁₃) فعالية متوسطة عند التراكيز الثلاثة بينما لم تظهر المركبات (SHm₁, SHm₅) أي فعالية. أظهرت المركبات (SHm₁₃, SHm₁₅) أعلى فعالية عند التراكيز الثلاثة مقارنة مع بقية المركبات أي ان مشتقات حلقة الاوكسازبين لها فعالية جيد ضد هذا النوع من البكتريا.

قورنت نتائج الفعالية للمركبات المقاسة لها فعالية بعقار Isoniazid الذي لم يظهر أي فعالية تثبيطية ضد نوعي البكتريا وعند المقارنة بعقار Gentamicin sulphate اظهر الأخير فعالية جيدة ضد نوعي البكتريا يقدر القطر التثبيطي له بين (17mm- 24). والمذيب المستخدم (Control) (DMSO) dimethyl sulfoxide الذي أظهر الفعالية صفر.

staphylococcus aureus

- المكورات العنقودية الذهبية

أظهرت قيم الفعالية المضادة للبكتريا للمركبات المقاسة فعالية جيدة للمركبات (SHm₆, SHm₁₀) عند التركيز الأعلى وفعالية متوسطة عند التراكيز الأخرى، بينما ظهرت اعلى فعالية للمركب (SHm₁₃) ، بينما لم تظهر بقية المركبات المحضرة المختبرة أي فعالية كما في الجدول (8). يلاحظ ان مشتقات حلقة الاوكسازبين ذات فعالية أعلى من بقية المشتقات، بينما لم تظهر الجالكونات وكذلك العقار القياسي أي فعالية تذكر ضد هذا النوع من البكتريا. الجدولين التاليين تبين القيم الإحصائية للمركبات المختبرة.

التحليل الإحصائي للفعالية الحيوية

أظهرت النتائج كما في الجدولين 9 و 10 عدم وجود فروقات معنوية بين St.1 (Isoniazid) والمركبات المختبرة بينما توجد فروق بين St.2 (Gentamicin sulphate) والمركبات المحضرة في تأثيرهما على نمو البكتريا في جميع المركبات المختبرة.

جدول 9: البيانات الإحصائية للفعالية ضد بكتريا *Klebsiella pneumonia*

Groups Conc.	SHm ₁₋₅	SHm ₆₋₁₀	SHm ₁₁₋₁₅
2.5	0.00 ±0.00 a	3.75 ±1.79 c	9.00 ± 2.23 a
5.5	1.00 ±0.24 a	7.75 ±2.06 b	9.75 ± 2.06 a
10	1.6 ± 0.58 a	10.50 ±2.08 a	11.25 ±2.86 a
P -value	ns 0.59	* 0.047	ns 0.50

جدول 10: البيانات الإحصائية للفعالية ضد بكتريا *Staphylococcus aureus*

groups	SHm ₆₋₁₀	SHm ₁₁₋₁₅
Conc.		
2.5	5.50 ± 4.20 a	7.75 ± 2.60 b
5.5	6.75 ± 4.57 a	11.00 ± 2.60 a
10	7.50 ± 5.00 a	12.75 ± 2.00 a
P- Value	Ns 0.828	* 0.048

ns = تعني عدم وجود فروق معنوية

* = تعني فروق معنوية $0.05 \leq$

Klebsiella pneumonia

أظهرت النتائج المبينة في الجدول (9) ان لبعض المركبات المحضرة عند التراكيز الثلاثة وجود فروقات معنوية على نمو البكتريا مقارنة ب St.1 ماعدا المركبات (SHm₁,SHm₅) لأنها لم تظهر فعالية تثبيطية، وكذلك المركبات (SHm₁₃,SHm₁₅) التي أظهرت فعالية لجميع المركبات المختبرة وعند التراكيز الثلاثة. أما مشتقات البايرازولين فقد أظهرت فروقات معنوية في مركباتها بين التراكيز الثلاثة.

- المكورات العنقودية الذهبية *staphylococcus aureus*

وجود فروقات معنوية على نمو البكتريا مقارنة ب St.1 ماعدا المركبات (SHm₁,SHm₅) لأنها لم تظهر فعالية تثبيطية، وكذلك المركبات (SHm₆,SHm₁₀) التي أظهرت فعالية متوسطة للمركبات المختبرة لكن لم تظهر فروقات معنوية لمركباتها عند التراكيز الثلاثة. أما مشتقات الاوكسازولين فقد أظهرت فروقات معنوية في مركباتها بين التراكيز الثلاثة.

الاستنتاجات:

يلاحظ ان حلقات البايرازولينات الاوكسازولينات المشتقة من الجالونات المقابلة أظهر البعض منها تثبيط جيد بالمقارنة مع عقار الأيزونيازيد الذي تقاومه هذه النوع من البكتريا وهذا ما يجعلها مركبات مباشرة كمضادات بكتيرية واعدة بعد اجراء دراسات مستقبلية مستفيضة.

المصادر

1. Engel, D. A., & Dudley, G. B. (2009). The Meyer-Schuster rearrangement for the synthesis of α , β -unsaturated carbonyl compounds. *Organic & biomolecular chemistry*, 7(20), 4149-4158. [doi.10.1039/B912099H](https://doi.org/10.1039/B912099H).
2. Jawad, A. M., Salih, M. N. M., Helal, T. A., Obaid, N. H., & Aljamali, N. M. (2019). Review on chalcone (preparation, reactions, medical and bio applications). *Int. J. Chem. Synth. Chem. React*, 5, 16-27.
3. Selvaraj, G. G., Jayaraman, S., Selvarasu, U., Velumani, B. P., & Parasuraman, K. (2021). An Efficient Synthesis of α , β Unsaturated Ketones via Claisen-schmidt Condensation Reaction using Amino Acid Based Ionic Liquids. *Current Catalysis*, 10(2), 103-107. doi.org/10.2174/2211544710666210716113451.
4. Cui, Y. J., Tang, L. Q., Zhang, C. M., & Liu, Z. P. (2019). Synthesis of novel pyrazole derivatives and their tumor cell growth inhibitory activity. *Molecules*, 24(2), 279. doi.org/10.3390/molecules24020279.
5. Abdu, T., Adnan, A. B., & Yimer, S. (2017). Screening of some pyrazole derivatives as promising antileishmanial agent. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 11(2), 32-37. [doi.10.5897/AJPP2016.4401](https://doi.org/10.5897/AJPP2016.4401).

6. Reviriego, F., Olmo, F., Navarro, P., Marin, C., Ramirez-Macias, I., García-España, E., ... & Aran, V. J. (2017). Simple dialkyl pyrazole-3, 5-dicarboxylates show in vitro and in vivo activity against disease-causing trypanosomatids. *Parasitology*, *144*(9), 1133-1143. doi.org/10.1017/S0031182017000415
7. Nossier, E. S., Fahmy, H. H., Khalifa, N. M., El-Eraky, W. I., & Baset, M. A. (2017). Design and synthesis of novel pyrazole-substituted different nitrogenous heterocyclic ring systems as potential anti-inflammatory agents. *Molecules*, *22*(4), 512. doi.org/10.3390/molecules22040512.
8. kumar Verma, A. (2014). Evaluation of anti-inflammatory and analgesic activity of novel pyrazole derivatives. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, *4*(37), 21. [doi. 10.15272/ajbps.v4i37.594](https://doi.org/10.15272/ajbps.v4i37.594).
9. Kumar, R. S., Arif, I. A., Ahamed, A., & Idhayadhulla, A. (2016). Anti-inflammatory and antimicrobial activities of novel pyrazole analogues. *Saudi journal of biological sciences*, *23*(5), 614-620. doi.org/10.1016/j.sjbs.2015.07.005.
10. Chaudhry, F., Naureen, S., Huma, R., Shaukat, A., Al-Rashida, M., Asif, N., ... & Khan, M. A. (2017). In search of new α -glucosidase inhibitors: Imidazolylpyrazole derivatives. *Bioorganic chemistry*, *71*, 102-109. doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.01.017.
11. Chaudhry, F., Naureen, S., Huma, R., Shaukat, A., Al-Rashida, M., Asif, N., ... & Khan, M. A. (2017). In search of new α -glucosidase inhibitors: Imidazolylpyrazole derivatives. *Bioorganic chemistry*, *71*, 102-109. doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.01.017.
12. Uma, P., Rajanna, K. C., Unnisa, F., & Saiprakash, P. K. (2017). Synthesis, characterization and biological activity studies of certain 1-((benzo [d] thiazol-2-yl) methyl)-4, 5-dihydro-3-methyl-N-phenyl-1H-pyrazol-5-imine and 2-((5-aryl-1H-1, 2, 4-triazol-3-yl) methyl) benzo [d] thiazoles. *Cogent Chemistry*, *3*(1), 1312673. doi.org/10.1080/23312009.2017.1312673.
13. Orabi, E. A., Orabi, M. A., Mahross, M. H., & Abdel-Hakim, M. (2018). Computational investigation of the structure and antioxidant activity of some pyrazole and pyrazolone derivatives. *Journal of Saudi Chemical Society*, *22*(6), 705-714. doi.org/10.1016/j.jscs.2017.12.003.
14. Brahmabhatt, H., Molnar, M., & Pavić, V. (2018). Pyrazole nucleus fused tri-substituted imidazole derivatives as antioxidant and antibacterial agents. *Karbala International Journal of Modern Science*, *4*(2), 200-206. doi.org/10.1016/j.kijoms.2018.01.006.
15. Brahmabhatt, H., Molnar, M., & Pavić, V. (2018). Pyrazole nucleus fused tri-substituted imidazole derivatives as antioxidant and antibacterial agents. *Karbala International Journal of Modern Science*, *4*(2), 200-206. doi.org/10.1016/j.kijoms.2018.01.006.
16. Keter, F. K., & Darkwa, J. (2012). Perspective: the potential of pyrazole-based compounds in medicine. *Biometals*, *25*(1), 9-21. [doi. 10.1007/s10534-011-9496-4](https://doi.org/10.1007/s10534-011-9496-4).
17. Ghafoor, A., Aslam, N., Elliott, M. C., Sajid, N., Nasrullah, M., Ashraf, M., ... & Khan, M. A. (2016). Synthesis, characterization and biological evaluation of some new oxino bis-pyrazole derivatives. *Asian Journal of Chemistry*, *28*(8), 1648-1652. doi.org/10.14233/ajchem.2016.19736.
18. Shaik, A. B., Prasad, Y. R., Nissankararao, S., & Shahanaaz, S. (2020). Synthesis, biological and computational evaluation of novel 2, 3-dihydro-2-aryl-4-(4-isobutylphenyl)-1, 5-benzothiazepine derivatives as anticancer and anti-EGFR tyrosine kinase agents. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, *20*(9), 1115-1128. doi.org/10.2174/1871520620666200130091142.

19. Sarhat, E. R., Zbaar, S. A., Ahmed, S. E., Ahmed, T. S., & Sarhat, T. R. (2022). Salivary biochemical variables of Liver Function in among Individuals with COVID-19 in Thi-Qar Province. *Egyptian Journal of Chemistry*, 65(6), 1-2. [doi. 10.21608/EJCHEM.2021.100246.4767](https://doi.org/10.21608/EJCHEM.2021.100246.4767) .
20. Gaonkar, S. L., & Vignesh, U. N. (2017). Synthesis and pharmacological properties of chalcones: a review. *Research on chemical intermediates*, 43(11), 6043-6077. [doi 10.1007/s11164-017-2977-5](https://doi.org/10.1007/s11164-017-2977-5) .
21. Kumar, S., Kumar, N., & Drabu, S. (2017). Synthesis of benzo [g] quinoxaline-5, 10-dione based pyridine derivatives and their antimycobacterial activity. *Orient. J. Chem*, 33, 821-828.
22. Dalaf, A. H., Jumaa, F. H., & Jabbar, S. A. S. (2018). Synthesis and Characterization of some 2, 3-dihydroquinoxoline and evaluation of their biological activity. *Tikrit Journal of Pure Science*, 23(8), 66-76. doi.org/10.25130/tjps.23.2018.131 .
23. Salih, B. D., Dalaf, A. H., Alheety, M. A., Rashed, W. M., & Abdullah, I. Q. (2021). Biological activity and laser efficacy of new Co (II), Ni (II), Cu (II), Mn (II) and Zn (II) complexes with phthalic anhydride. *Materials Today: Proceedings*, 43, 869-874. doi.org/10.1016/j.matpr.2020.07.083 .
24. Tsukada, K., Shinki, S., Kaneko, A., Murakami, K., Irie, K., Murai, M., ... & Asai, T. (2020). Synthetic biology based construction of biological activity-related library of fungal decalin-containing diterpenoid pyrones. *Nature communications*, 11(1), 1-12. doi.org/10.1038/s41467-020-15664-4 .
25. Sadgir, N. V. (2021). Synthesis, characterization and antimicrobial activity of chalcones, pyrazolines and pyrimidine derivatives. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 10(3), 2202-2208. doi.org/10.17605/OSF.IO/X5JHP .
26. Bhat, P., Shridhar, G., Ladage, S., & Ravishankar, L. (2017). An eco-friendly synthesis of 2-pyrazoline derivatives catalysed by $3\text{CeCl} \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. *Journal of Chemical Sciences*, 129(9), 1441-1448. [doi:10.1007/s12039-017-1327-x](https://doi.org/10.1007/s12039-017-1327-x) .
27. Abbas, A. K., & Jber, N. R. (2020). Synthesis and Characterization of New Oxazepine Compounds and Estimation its Biological Activity. *Al-Nahrain Journal of Science*, 23(3), 17-23. [doi. 10.22401/ANJS.23.3.03](https://doi.org/10.22401/ANJS.23.3.03).

Synthesis and characterization of pyrazolines and oxazepine derivatives using chalcones as precursor and evaluation of their biological activity

Shifaa Ayoob Mohamed¹, Maha Saleh Hussein², Khalid A. Al-badrany³

¹Salahaldine Education Directorate, Samarra Education Department, Iraq

²Department of Chemistry, College of Education, University of Samarra, Iraq

³Department of Chemistry, College of Education for Pure Science, Tikrit University, Iraq

Article Information

Received: 02/08/2022

Accepted: 23/08/2022

Keywords:

pyrazoline, oxazepine,
isoniazid, chalcones

Corresponding Author

E-mail:

shafaa_a_mohamed@st.edu.iq

Mobile: 07706079923

Abstract

The research includes the synthesis of new pyrazolines and oxazepine derivatives by reacting chalcones as raw materials with Isoniazid and 2-aminophenol, respectively, while chalcone compounds were prepared by the reaction of bromoacetophenone with a number of benzaldehyde substitutes. The structural formula of the synthesized compounds has been proven by measuring some physical properties such as melting point and spectroscopic methods such as infrared spectroscopy and nuclear magnetic resonance of proton and carbon. Biological activity of synthesized compounds (three concentrations) was evaluated using *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia* and *pseudomonas*, and comparison with isoniazid and gentamicin sulphate, the results encourage their use as important antibacterial.