

## دراسة فعالية بعض الالدونايترونات أمحضره من المركبات الحلقية غير المتجانسة كمضادات بكتيرية ومهدئات

علي حسين الموالي      نسرين ناظم مجيد      مريم عبد الباري عريبي \*

جامعة البصرة - كلية العلوم - قسم الكيمياء

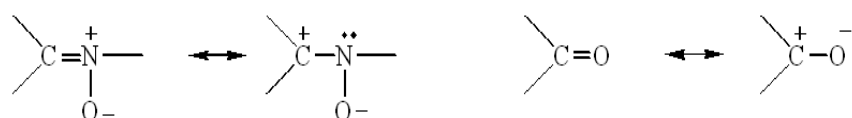
\* جامعة البصرة - كلية الزراعة - قسم علوم الاغذية والتقنيات الاحيائية

### الخلاصة

تم تحضير مركبات جديدة من الالدونايترونات باستخدام المركبات الحلقية غير المتجانسة وتم اختبار فعاليتها كمركبات مثبطة لنمو بعض البكتيريا الموجبة والسالبة لصبغة كرام. أبدت بعض المركبات المحضرة فاعلية ملحوظة في قتل أو تثبيط هذه البكتيريا. درس تأثير حقن المركبات الالدونايترونية المحضرة على الفعاليات الفسيولوجية للفئران لبعض المركبات كالشد العضلي وقياس زمن الانعكاس وقياس زمن السباحة. تبين من هذه الدراسة إن لهذه المركبات تأثير مهدئ فعال جداً وإن ما زاد من أهمية استعمال هذه المركبات هو سميتها القليلة ولذلك فهي مركبات قابلة للتطبيق في هذا المجال.

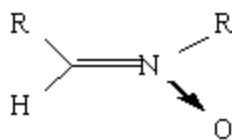
### المقدمة

النايترونات هي المركبات التي تحتوي على الصيغة  $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array} \right]$  المعوضة التي اخترعها (2)، كما حضرها (3) بالكلية نتروجين الاوكزيم oxime وحضر Smith سلسلة من النايترونات وبين صفاتها العامة إذ وجد أن المجاميع المعوضة على ذرة كاربون- $\alpha$  للنايترون تعطي تفاعلات مشابهة للمجاميع المعوضة على ذرة كاربون مجموعة الكاربونيل مثل تفاعلات أنتزاع الهيدروجين وأكسدة مجموعة المثل وإضافة مجموعة المثل وإضافة كواشف كرينيارد.

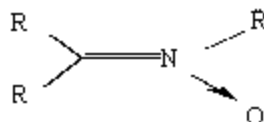


هناك نوعين من النايترونات :-

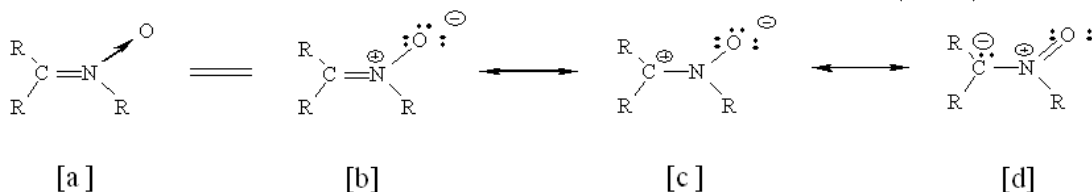
النوع الاول: تسمى النايترونات المشتقة من الالديهيدات بالالدونايترونات Aldonitrones :



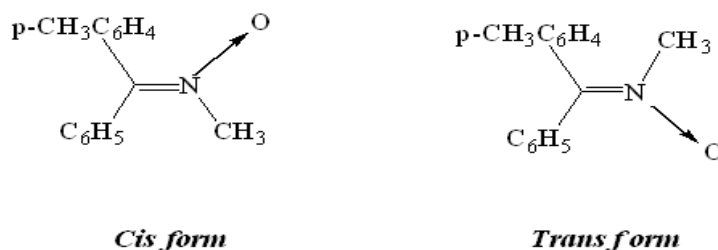
النوع الثاني: تسمى النايترونات المشتقة من الكيتونات بالكيتونيترونات Ketonitrone :



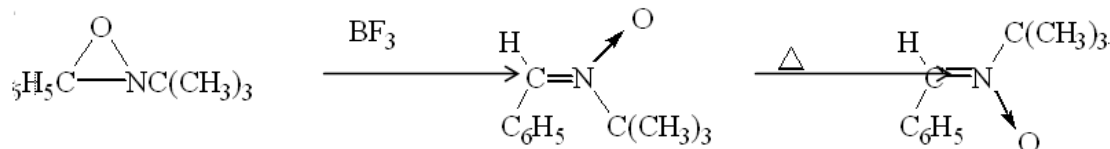
تتميز مركبات النايترون عادة بوجود الشحنة الموجبة على ذرة النيتروجين والشحنة السالبة على ذرة الأوكسجين إذ تتأرجح Delocalized الأصرة ( $\pi$ ) بين نرتي النيتروجين والأوكسجين بصيغتي الرنين ( $d \leftrightarrow c$ ) ويتأثر امتداد التأرجح بواسطة المعوضات على ذرة الكربون المتصلة بمجموعة النايترون (4, 5).



اكتشفت الايزومرات الهندسية لأول مرة عام 1918 للمركب  $\alpha$ -phenyl-p-tolyl-N-methyl nitrone وقد تم التأكد من هذه الايزومرات بدراسة العزم القطبي (3, 6).



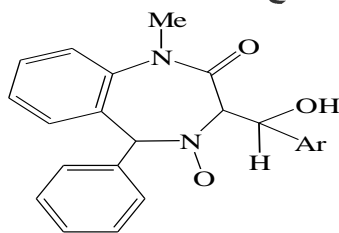
وقد وجد أن المركب ألفا -فينيل-ن-ثالثي بيوتيل نايترون والمتولد من خلال تفاعل ثلاثي الفلور مع ٢-ثالثي بيوتيل-٣-فينيل اوكسازردين على هيئة سس في بداية تولده ولكن يمكن تحوله إلى هيئة ترانس بفعل الحرارة (7) .



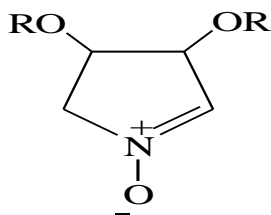
زاد الاهتمام في السنوات القليلة الماضية بتحضير النايترونات التي تحتوي في قوامها على حلقات غير متجانسة تضم الأوكسجين والنيتروجين والثايول لما لهذه المركبات من أهمية دوائية واستعمالات كعقاقير طبية. تمكن (8) من تحضير مركب

3-substitued-7-chloro-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-one-N-oxides

وهو مركب مشتق من الفالسيوم وأثبت أنه مضاد للتشنج و عقار مهدئ .



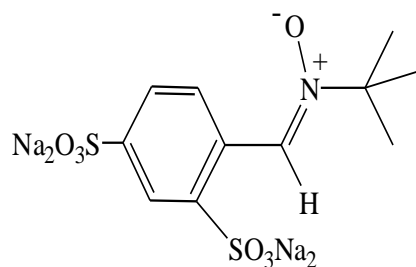
كذلك تمكن (9) من تحضير مركب Pyrroline-N-oxide المعوض ودرس فعاليته البيولوجية كمتببط للإنزيمات وتبين مقدرته الجيدة لهذا الفعل.



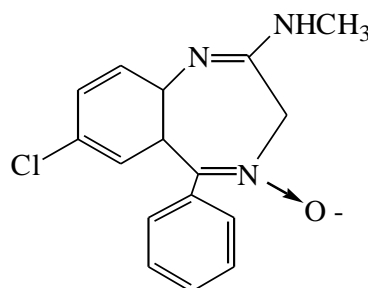
استطاع (10) من دراسة الفعالية البيولوجية للمركب التالي

Disodium 4-[(tri-butylimino)methyl]benzene 1-3disulphonate-N-oxide واثبت فعاليته كعلاج

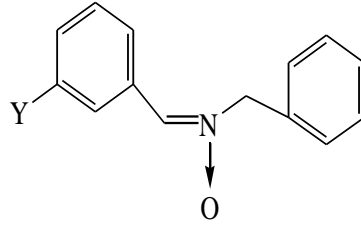
للآلام العصبية .



حضر (11) مركب (٢-امينو ميثيل -٧-كلورو كوينازولين-٤-اوكسايد) التالي ودرس فعاليته البيولوجية واثبت بأنه فعال كمضاد للاضطراب و مهدئ للأعصاب.



قام (12) بتحضير مركبات النايترين الحلقية ودرس تأثيرها على DNA والبروتينات والدهون . واثبت (13) أن بعض مركبات النايترين الحلقية يمكن استعمالها كعقاقير مهدئة ومضادة للاضطرابات. تمكن (14) من تحضير سلسلة من مركبات النايترين ودرس فعاليتها البيولوجية . إذ حضر المركبات التالية واثبت فعاليتها ضد بعض أنواع البكتريا .



ونظرا لأهمية هذا الصنف من المركبات فقد عزمنا على تحضير سلسلة من المركبات الجديدة والتي تربط مجموعة النايترون بحلقتين غير متجانسة تحتوي في قوامها على النتروجين أو الأوكسجين أو الثايول أو الكبريت أو كليهما ثم إجراء القياسات الفسيولوجية لمعرفة إمكانية استعمال هذه المركبات كمهدئات وتجربة فعلها على أنواع من البكتريا من خلال قياس قطر التثبيط الذي يعبر عن قدرة قتل البكتريا أو إخمادها وكذلك قياس سمية هذه المركبات من خلال استعمال جرعة مختلفة على الفئران المختبرية .

### المواد و طرائق العمل

#### ١-٢ : طرائق التحضير *Preparation methods* :

حضرت المركبات النيترونية المستخدمة في الدراسة (A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, C) من تفاعل حلقة الثيادوزول الامينية مع بعض الديهايدات المركبات الحلقية الاروماتية غير المتجانسة ، ثم أكسدة الامينات الناتجة . نقيت المركبات وشخصت بالطرائق الطيفية كيميائية تحت الحمراء وفوق البنفسجية والرنين النووي المغناطيسي (1).

#### ٢-٢ : الفعالية البيولوجية *Biological activity* :

استعملت عدد من الأوساط الزرع لغرض تنمية البكتيريا لدراسة الفعالية البيولوجية ، إذ حضرت هذه الأوساط حسب تعليمات الشركة المجهزة وهذه الأوساط هي :-

- 1- وسط الاكار المغذي Nutrient Agar المجهز من شركة Mast laboratories Leeds (U.K) .
- 2- وسط المرق المغذي Nutrient broth المجهز من شركة Difco laboratories (USA)
- 3- وسط أكار مولر-هنتون Muller-Hinton Agar (MHA) المجهز من شركة Difco laboratories (USA) .

#### ١-٢-٢ : تحديد الفعالية البيولوجية المضادة للمايكرو بات :

اجري اختبار الغريلة الأولية لفعالية مركبات النايترون المضادة للبكتيريا بتركيز (5 ملي غرام /0.1 مل) وقدرت الفعالية البيولوجية للمركبات المحضرة باستعمال نوعين من العزلات الجرثومية

احدهما سالبة لصبغة كرام (Gr-ve) وهي *Escherichia coli* ، والأخرى موجبة لصبغة كرام (Gr+ve) وهي *Staphylococcus aureus* إذ استعملت تقنية الانتشار عبر الاكار (15)، إذ زرعت العزلات البكتيرية بطريقة التخطيط على وسط الاكار المغذي للحصول على مستعمرات فنية بعمر 24 ساعة ، ثم لفق 5 مل من المرق المغذي بمستعمرة واحدة فنية من النمو وحضنت في 37 °م لمدة 6 ساعات للحصول على نمو بكتيري ، بعدها نشر 0.1 مل من النمو على الوسط بواسطة الناشر المعقم . تركت الأطباق لمدة 10 دقائق لكي تجف . تم ثقب سطح الاكار الملقح بواسطة ثاقب الفلين cork porer المعقم بقطر 4 ملم وملئت ثقب الوسط أزرعي بمركبات النايترون بمقدار 0.1 مل بواسطة ماصة معقمة ، ثم حضنت الأطباق في 37 °م لمدة 24 ساعة وسجلت النتيجة بقياس قطر منطقة تثبيط النمو البكتيري (IZ) Inhibition zone حول الثقب بواسطة المسطرة .

## ٢-٣ : تحديد السمية والقياسات الفسيولوجية :

### ٢-٣-١: تحديد الجرعة النصفية القاتلة (LD<sub>50</sub>) Median Lethal Dose

استعمل في هذه التجربة 28 فأر مختبري (Muscuus) سلالة BALB/C من كلا الجنسين، وكانت أوزانها (25+5) غرام وبعمر شهرين تقريباً وقد قسمت بصورة عشوائية إلى سبع مجاميع في كل مجموعة 4 فئران. استعملت طريقة الحقن بالخلب Intra peritoneal كطريقة لإعطاء الدواء وأعطيت إحدى المجاميع جرعة من مزيج (Dimethyl sulfoxide + ماء) وعدت هذه الجرعة مجموعة السيطرة (C) control بينما أعطيت بالطريقة نفسها جرع مترجة لمركبات مختارة وهي المركب A<sub>1</sub> والمركب A<sub>2</sub> والمركب A<sub>3</sub> وبعد حقن الحيوانات تركت لمتابعة الآثار السمية لهذه المركبات ولمدة 48 ساعة ، بعدها تم تسجيل نسبة الوفيات.

### ٢-٣-٢: القياسات الفسيولوجية

أجريت ثلاث دراسات فسيولوجية على الفئران المختبرية إذ قسمت إلى ثلاث مجاميع ضمت كل مجموعة ثلاث فئران . تمثلت المجموعة الأولى بحيوانات السيطرة ، أما المجموعتين الباقيتين فقد حقنت بتراكيز (2.5, 5) ملغم/كغم من مركبات النايترون، ثم أجريت عليها القياسات الفسيولوجية بعد 30 دقيقة من الحقن (16,17).

ومن هذه القياسات:-

## ٢-٣-١: قياس الشد العضلي

أجريت تجربة الشد العضلي باستعمال سلك طوله 130سم مثبت بين قضيبين حديديين. مررت الفئران على السلك بعد حقنها بالجرعات الموضحة في الفقرة السابقة وقيست الفترة الزمنية التي تستغرقها الفئران في قطع المسافة بين طرفي السلك.

## ٢-٣-٢: قياس زمن الانعكاس

أجريت تجربة زمن الانعكاس بمسك الفأر من الذيل ورميها في الهواء ثلاث مرات وملاحظة وضع سقوط الفأر وتسجيل المدة الزمنية التي يستغرقها الفأر للرجوع إلى الوضع الطبيعي عند سقوطه على الظهر. علماً أن الوضع الطبيعي هو السقوط على الأقدام الأربعة.

## ٢-٣-٣: قياس زمن السباحة

أجريت هذه التجربة بوضع الفأر في حوض ماء بدرجة حرارة  $(2 \pm 30)$  درجة مئوية وقياس الفترة الزمنية للسباحة لحين ظهور حالة الإعياء عليها .

## النتائج والمناقشة

### ٣-١: المركبات النيترونية المحضرة

حضرت في هذه الدراسة سبعة مركبات من النيترون وهي  $(C, B_3', B_2', B_1', A_3', A_2', A_1')$  والجدول (٣-١) يوضح تركيب تلك المركبات النيترونية الجديدة المحضرة ورموزها ودرجات انصهارها .

جدول ( ٣-١ ) التركيب الكيميائي والاسم العلمي ودرجات الانصهار للنايترونات المحضرة

درجة الانصهار (°C)	الاسم العلمي	التركيب الكيميائي	الرمز
135-136	$\alpha$ -2-(Furyl)-N-[2-(5-thio-1,3,4-thiadiazolyle)] Nitrone		A <sub>1</sub> '
113-114	$\alpha$ -2-(5-methyl thiophenyl)-N-[2-(5-thio-1,3,4 thiazoyl)]Nitrone		A <sub>2</sub> '
130-131	$\alpha$ -2-(1-methyl-purryl)-N-[2-(5-thio-1,3,4-thiadiazoyl)]Nitrone		A <sub>3</sub> '
125-126	$\alpha$ -2-(furyl)-N-[2-(5-thiomethyl-1,3,4-thyodizoyl)] Nitrone		B <sub>1</sub> '
129-130	$\alpha$ -2-(5-methyl thiophenyl)-N-[2-(5-thio methyl-1,3,4-thiadizoyl)] Nitrone		B <sub>2</sub> '
155-156	$\alpha$ -2-(1-methyl-pyrryl)-N-[2-(5-thio methyl -1,3,4-thiadiazoyl)] Nitrone		B <sub>3</sub> '
195-196	$\alpha$ -2-(Furyl)-N-[2-(5-thio ethyl-1,3,4-thiadiazole)] Nitrone		C'

٣-٢: الفعالية البيولوجية :

أظهرت نتائج الفعالية البيولوجية للمركبات المحضرة بطريقة الغرلة الأولية في تثبيط نمو معين من البكتيريا الموجبة والسالبة لصبغة كرام كما موضح في الجدول (3-6) وبصورة متباينة اختلفت باختلاف المركب والعزلات البكتيرية .

جدول (٣-٢) تثبيط النمو بواسطة الاليدونايترونات المحضرة ضد البكتريا السالبة والموجبة لصبغة كرام مقاسة بالملم

The compounds	A <sub>1</sub> `	A <sub>2</sub> `	A <sub>3</sub> `	B <sub>1</sub> `	B <sub>2</sub> `	B <sub>3</sub> `	C
Gram-positive <i>Staphylococcus aureus</i>	14	8	19	0	0	10	15
Gram-negative <i>Escherichia coli</i>	20	10	20	8	8	10	15

إذ تراوحت أقطار التثبيط ما بين (8-20) ملم ، إذ أبدت جميع مركبات النايترون المحضرة فعاليتها البيولوجية ضد جرثومة *Staphylococcus aureus* ما عدا المركبين (B<sub>2</sub>` , B<sub>1</sub>` ) ، كذلك أبدت جميع المركبات المحضرة فعاليتها ضد بكتيريا *Escherichia coli* كما موضح في الأشكال (٣-١) و(٣-٢) . لذلك عدت هذه المركبات ذات تأثير ملحوظ في نمو البكتيريا المستعملة لان تثبيط النمو قد حصل فعلاً (18,19). مما يجعل إمكانية استعمالها بدائل دوائية بعد إجراء الدراسات السريرية عليها وتحديد جرعاتها الدوائية .



شكل (٣-٢) تأثير مركبات النايترون

على بكتريا (C, B<sub>3</sub>` , B<sub>2</sub>` , B<sub>1</sub>` , A<sub>3</sub>` , A<sub>2</sub>` , A<sub>1</sub>)

*Escherichia coli*



شكل (٣-١) تأثير مركبات النايترون

على بكتريا (C, B<sub>3</sub>` , B<sub>2</sub>` , B<sub>1</sub>` , A<sub>3</sub>` , A<sub>2</sub>` , A<sub>1</sub>)

*Staphylococcus aureus*

٣-٣: تحديد الجرعة النصفية القاتلة:



تم تسجيل نسبة الوفيات للفئران المختبرية كما موضح في الجدول (٣-٣) . وقد أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها عدم سمية المركبات النايترونية المستعملة ، لاسيما مركبات من صنف  $A_3'$  .

جدول (٣-٣) تراكيز المركبات الاليدونايترونات المحضرة وعدد الوفيات للفئران المختبرية والنسبة المئوية للوفيات

رمز المجموعة	الجرعة (ملغم/كغم)	عدد الوفيات	النسبة المئوية للوفيات
$A_1'$	150	-	-
	200	-	-
	250	-	-
	300	-	-
	350	-	-
	400	-	-
	500	1	25%
$A_2'$	150	-	-
	200	-	-
	250	-	-
	300	-	-
	350	-	-
	400	-	-
	500	1	25%
$A_3'$	100	-	-
	200	-	-
	400	-	-
	500	-	-
	600	-	-
	800	-	-
	1000	-	-

### ٣-٤ : القياسات الفسيولوجية

أوضحت نتائج القياسات الفسيولوجية (زمن السباحة ، الشد العضلي ، زمن الانعكاس) للمركبات ( $A_3'$  ,  $A_2'$  ,  $A_1'$ ) المحضرة والموضحة في الجدول (٣-١) إن مركب  $A_1'$  ,  $A_2'$  له تأثير أكثر من المركب  $A_3'$  وذلك من خلال مقارنة النتائج المستحصل عليها مع نتائج مجموعة السيطرة .

جدول (٣-٤) القياسات الفسيولوجية لمجموعة السيطرة للمركبات  $A_1$ ،  $A_2$ ،  $A_3$ .

St+SD	Rt+SD	Mt+SD(min)	التركيز ملغم/كغم	رمز المركب
88+1.16188	-	85+1.7320	-	C
50+1.7320 45+1.7320	30+1.7320 20+1.732034	48+1.5280 34+1.5276	2.5 5	$A_1$
45+1.7320 32+1.7320	30+1.732035 22+1.5275	35+1.7330 25+1.7320	2.5 5	$A_2$
65+1.7320 60+1.7320	- -	78+1.7320 74+1.7320	2.5 5	$A_3$

C : مجموعة السيطرة .

Mt : معدل الزمن الذي تستغرقه الفئران لقطع السلك من البداية إلى النهاية ،

Rt : معدل الزمن الذي تستغرقه الفئران للرجوع إلى الوضع الطبيعي في

حالة سقوطها على الظهر .

St : معدل الزمن الذي تستغرقه الفئران للسباحة لحين ظهور الإعياء عليها .

SD : الانحراف القياسي .

### References

- 1-عربي، مريم عبد الباري (2006). تحضير وتشخيص بعض الالادونايترونات الجديدة ودراسة خواصها كمضادات بكتيرية ومهدئات. رسالة ماجستير، قسم الكيمياء، كلية العلوم جامعة البصرة.
- 2-Ames, B.N., Q. Chen, A. Fisher, J.D. Ragman and L.S. Yan (1999) Oxidative DNA Damage and senescence of Humanpiplod Fibroblast cells. Free Radic Res 92: 4337-4340
- 3- Alberto, B., G. Andrea, M. Coldero, M. Franca, C. Stefano, and F. Valantina (1999) Molecules. Amer J chem Soc. 5: 14-21.
- 4-Armitage, P. (1977) Diffco manual of Dehydrated culture media and Reagents. Detroit Michigan Champman and Hill, New York, USA, 9<sup>th</sup> edition.
- 5-Armitage, P. (1971) Statistical methods for medical Research. Blank well Scientific Publications. USA : 177-183.
- 6-Brain, P.F., K.H. Meallister and S.V. Walmsley (1989) Drug effects on social behavior methods in etho pharmacology. In: AA Boulton, GB Baker

- and AJ Green show (eds.) Neuro methods Clifton New, Jersey. The Humana Press Inc., J Med Chem. 24: 689- 693.
- 7-Breuer, E. (1982) The chemistry of Amino Nitrose and Nitro compounds and their Derivatives. Amer J chem Soc. 1: 459-462.
- 8-Cruickshank, R., G.P. Duguide, B.P. Marmion and R.H. Swain (1979) Medical Microbiology. 12<sup>th</sup> ed Churchill, Living stone Edinburgh, London. 2:143-137.
- 9-Dragen, S., H. Vitomir and S. Zdenko (2003) 1-3-Dipoler cyclo addition chemistry. Jon wiely aldsons, New York.8:1-19.
- 10-Emmons, W.D. ( 1957) Study the chemical properties of some synthesis organic compounds. Amer J chem Soc. 79: 573-577.
- 11-Ereader, L. and L.H. Habach (1961) Synthesis and characterization of some organic compounds. J org chem. 26:111-116.
- 12-Flued, R.A. (1990) Role of oxygen free radicals in carcinogenesis and Brain Ischemia. 4:2587-2590.
- 13-Gloonbilzo, K.W., G.H. Mahran, K.G. Michel, Y.W., and T.K. Motawi Rhom (1994) Hypoglycemic and antihyperglycemic effects of *Zizphus spinachristi* in rats. Planta Med. 60:244-248.
- 14-Grenetal, A.R., Leeskr, A., and A. Shuolb (2003) Study the pharmacological properties of some prepared organic compounds. Pharmacology & therapeutics. 10:195-199.
- 15-Hamer, J. and A. Macaluso (1990) Synthesis and Reactions of organic compounds. Chem Rev. 64:473-476.
- 16-Ismith, L. (1938) Synthesis and Reactions of some organic compounds Chem Rev.23:222-225.
- 17-Komaromi, I. and J.M. Tranch (1926) Journal of molecular structure theo chem. 366:148-151.
- 18- Lichtentandt, L. and L. Semper (1918) The synthesis and Reactions of organic compounds. Ber. 51:998-102.
- 19-Mosawi, S.G. (2001) Synthesis and Characterization of some new Aldonitrones and the study of their Antibacterial activity. Msc. Thesis. College of Science, University of Basrah.

**THE ACTIVITY OF SOME NEW PREPARED  
ALDONITRONES AS ANTIBACTERIAL AND SEDATIVE  
COMPOUNDS**

**Ali H. AL-Muali   Nesrin Nadhum Majeed   Mariam Abdul-bary Auribie\***

*Department of Chemistry, College of Science, University of Basrah*

*\* Department of Food Science, College of Agriculture , University of Basrah*

**SUMMARY**

Anew prepared aldonitrones by using heterocyclic compounds have achieved. The Biological activity of the prepared aldonitrones compounds against Gram negative and Gram positive Bacteria was carried out. Some of the prepared aldonitrones showed highly inhibitions activities.

The effect of some prepared aldonitrones on the physiological properties in mice such as muscle tone, reflex and swimming time have been measured. The aldonitrone compounds showed effective sedative characters .The most important property of the prepared aldonitrones that it show negligible median lethal dose which makes them promising antibacterial and sedative compounds .