



# جامعة قاصدي مرياح - ورقلة



كلية الرياضيات وعلوم المادة

قسم الكيمياء

رسالة لنيل شهادة الدكتوراه علوم

تخصص: كيمياء

إعداد: شولة سميرة

بعنوان:

التّصنيع والتّشخيص ودراسة الفعّالية المضادة للأكسدة و المضادة  
للبيكتيريا للسلفوناميدات الجديدة المحتوية على البنثافلوروبيريدين  
ومشتقاتها

أمام لجنة المناقشة

نوقشت يوم: 2022/02/21

رئيسا	جامعة ورقلة	أستاذ التعليم العالي	حجاج محمد
مناقشا	المدرسة العليا للأساتذة	أستاذ التعليم العالي	العابد إبراهيم
مناقشا	جامعة ورقلة	أستاذ محاضر أ-	علاوي عبد الفتاح
مناقشا	جامعة تمنراست	أستاذ محاضر أ-	بلعالم محمد عبد القادر
مناقشا	المدرسة العليا للأساتذة	أستاذ محاضر أ-	بن زاهي خديجة
مشرفا و مقررا	جامعة ورقلة	أستاذ التعليم العالي	سمارة ونيسة

السنة الجامعية 2021-2022



# جامعة قاصدي مرباح - ورقلة



كلية الرياضيات وعلوم المادة

قسم الكيمياء

رسالة لنيل شهادة الدكتوراه علوم

تخصص: كيمياء

إعداد: شولة سميرة

بعنوان:

*Synthesis, characterization, antioxidant and antibacterial studies of new sulfonamides containing pentafluoropyridine and their derivatives*

أمام لجنة المناقشة

نوقشت يوم 21/02/2022.

رئيسا	جامعة ورقلة	أستاذ التعليم العالي	حجاج محمد
مناقشا	المدرسة العليا للأساتذة	أستاذ التعليم العالي	العابد إبراهيم
مناقشا	جامعة ورقلة	أستاذ محاضر أ-	علاوي عبد الفتاح
مناقشا	جامعة تمنراست	أستاذ محاضر أ-	بلعالم محمد عبد القادر
مناقشا	المدرسة العليا للأساتذة	أستاذ محاضر أ-	بن زاهي خديجة
مشرفا و مقررا	جامعة ورقلة	أستاذ التعليم العالي	سمارة ونيسة

السنة الجامعية 2021-2022

الى كل من علّمني حرفا في هذه الحياة الدنيا  
إلى الرّوح التي جعل الله سبحانه و تعالى الجنّة تحت أقدامها، أمي الغالية،  
أمي الرحيمة رحمها الله و جعل الجنّة مثواها.  
إلى روح أبي العزيز الطاهرة الذي كان عوننا وسندا لي، وكان لدعائه الأثر العظيم في  
حياتي. رحمه الله وجعل الجنة مثواه.  
إلى من ساندني وخطى معي خطواتي، يسّر لي الصّعاب، إلى زوجي ورفيق دربي.  
إلى فلذّات كبدي و زهرات حياتي، أولادي أحبّتي اللذين حرمتهم منّي  
طيلة فترة إعداد هذا البحث.  
إلى كلّ اخوتي و الأهل و الأصدقاء الذين رافقوني طيلة هذه الفترة.  
إلى كل أساتذتي وزملائي و أهل الفضل عليّ الذين غمروني بالاهتمام  
والمرافقة والنّصيحة والتوجيه والإرشاد.  
إلى هؤلاء جميعا أهدي هذا العمل المتواضع، سائلة المولى  
عز وجلّ العليّ القدير أن ينفعنا به ويمدّني بتوفيقه.

## شكر و عرفان

أحمد الله سبحانه وتعالى وأشكره جزيل الشكر الذي بعونه و توفيقه أتممت بحثي هذا، فاللهم لك الحمد كما ينبغي لجلال وجهك و عظيم سلطانك.

هذا العمل أنجز بالمخابر التالية :- مخبر البحث العلمي لتثمين و ترقية لموارد الصحراوية VPRS بكلية الرياضيات و علوم المادة بجامعة ورقلة، تحت إدارة البروفيسور حجاج محمد له كل الشكر و التقدير على تعاونه معنا، و على توفير الشروط والوسائل للمساهمة في إنجاز هذا العمل.

-المخبر البيداغوجي لكلية العلوم التطبيقية قسم هندسة الطرائق بجامعة ورقلة، تحت إدارة الدكتور طبشوش أحمد فلتتقبل منا كل الشكر و التقدير للمساهمة في هذا العمل.

-مخابر الأرضية التقنية للتحاليل الفيزيو-كيميائية بورقلة تحت إدارة الدكتور بلخلفة حكيم له كل الشكر و العرفان لتوفير كل الشروط اللازمة للعمل .

أتقدم بأسمى عبارات الامتتان والعرفان لمدير أطروحتي الفقيه البروفيسور لخضر صخري على تشجيعه ونصائحه القيّمة، واقتراحاته ذات الصلة ونقده البناء، وخاصة على صبره معي في إنجاز هذا المشروع. فطالما كنت ممتة له على تواضعه الذي سمح لي بالتغلب على الصعوبات، من أجل إكمال هذا العمل ،

فلا يسعني إلا أن أتقدم بكامل عزائي للأسرة الجامعية على فقدانها أحد أعمدتها. رحم الله الفقيه. كما أتقدم بأسمى معاني الامتتان والشكر للدكتورة سمارة ونيسة على قبولها الإشراف على أطروحتي.

كل معاني الشكر و التقدير لكل أعضاء لجنة مناقشة هذه الأطروحة إن شاء الله :

▪ الأستاذ الدكتور حجاج محمد على قبورك رئاسة لجنة المناقشة، وتأكد من امتناني العميق لكل التسهيلات المقدمة لنا.

- الأستاذ العابد ابراهيم حضورك كمنافش يشرفني، تجدني هنا أعرب عن خالص شكري وتأكد من امتناني الخالص.
- الأستاذ علاوي عبد الفتاح، حضورك كمنافش يشرفني، أعرب عن امتناني العميق على المساهمة في تحسين هذه الأطروحة.
- الأستاذ بلعالم محمد عبد القادر، حضورك كمنافش يشرفني، أنا ممتنة جدًا لك وأرسل لك شكري الخالص.
- الأستاذة بن زاهي خديجة، حضورك كمنافشة، وإسهامك في إثراء هذه الأطروحة يشرفني.
- خالص شكري وتقديري للأستاذ طبشوش أحمد بجامعة قاصدي مرياح على توفير كل الإمكانيات والوسائل لإتمام هذا البحث، وذلك بتسخير مخبر هندسة الطرائق بكلية العلوم التطبيقية لتحضير مركباتنا.
- اشكر الأستاذة خلاف سكيمة أستاذة محاضرة -بكلية الميكروبيولوجيا التي قدّمت لي كلّ المساعدة في الجانب البيولوجي (الفعالية المضادة للبكتيريا).
- أتقدم بكل الشكر والعرفان إلى الأستاذة رحيم أم الخير لمساعدتها بنصائحها القيمة والهادفة كما لا أنسى شكر الأستاذ دندوقي وكلّ أعضاء مخبر تثمين وترقية الموارد الصحراوية (VPRS) على المساعدات المقدّمة، و أخصّ بالذكر بلقيدوم مهدي، شيماء بن ساسي وكمالية خرياش. كذلك أشكر كل الزملاء الذين مدّوا لي يد المساعدة من قريب أو من بعيد.

## ملخص

يهدف هذا العمل إلى تصنيع مركبات أزو مفلورة وقواعد شيف، لاستخدامها لاحقاً في مجال المستحضرات الصيدلانية، الطبية والصناعية. حيث، تمّ تحويل البنثافلوروبيريدين 1 إلى أمين 2 (4-amino (2,3,5,6-tetrafluoropyridine)، بعدها تمّ تحويل الأمين إلى ملح الديازونيوم 3. تقترن أيونات الديازونيوم الناتجة مع الساليسلدهيد في الموقع 4، مما ينتج عنه مركبا الأزو التاليين وهما على شكل بلورات بلون أحمر آجوري، ويمردود 80%.

2-hydroxy-5-(2',3',5',6')-tétrafluoropyridylazo) benzaldéhyde (4) et

2-hydroxy-3-(2',3',5',6')-tétrafluoropyridylazo) benzaldéhyde (5)

مركب azo المفلور (4) تمّ اقترانه بالسيلفانيلاميد لإعطاء قاعدة شيف مفلورة جديدة:

2-hydroxy-5-(2',3',5',6')-tétrafluoro-pyridylazo) phényl N- Sulphanilamide-1- imine (6)

على شكل بلورات برتقالية و بمردود 40% . تمت تنقية هذه المركبات المصنّعة بواسطة العمود الكروماتوغرافي، بينما تمّ التّعرف على الهياكل الكيميائية لهذه المركّبات بالطرق الطيفية المعتادة و المتمثلة في الأشعة فوق البنفسجية UV، طيف الأشعة تحت الحمراء IR، طيف الكتلة MS و طيف الرنين النووي المغناطيسي RMN. أجرينا اختبار هذه المركبات في المجال البيولوجي، حيث تركّز اختيارنا على دراسة مضادّات البكتيريا و مضادّات الأكسدة، أين كان تقييم النشاط المضاد للبكتيريا للمركبات مهمّاً جدّاً، فقد أظهر الأمين المفلور 4-ATFP حساسية مهمّة بالنسبة لكلّ من السلالات البكتيرية العشر المختبرة: Staphylococcus aureus ATCC 25923 MRSA, Staphylococcus aureus M450 Staphylococcus aureus LGA 257, Bacillus cereus ATCC 14579, Enterococcus faecalis WDCM 0009, Escherichia coli K12, Escherichia coli ATCC 25922, Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027 .Salmonella typhi ATCC 14028 Staphylococcus aureus ATCC43300 MRSA, Bacillus cereus Enterococcus faecalis WDCM 0009, Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027 ATCC 14579, Salmonella typhi ATCC 14028

تلتها قاعدة شيف BS ثم مركب الأزو AS. بالنسبة لفعالية المضادّة للأكسدة أجرينا ثلاثة اختبارات : اختبار المليدات PM، والذي أظهرت نتائجه أنّ مركب الأزو AS كان أكثرهم فعالية، يليه مركب قاعدة شيف و أخيراً الأمين الفلوري (4-ATFP). كما أجرينا اختبار DPPH حيث استخدمنا حمض الأسكوربيك كمعيار ، فكانت النتيجة أنّ مركّب الأزو AS أيضاً كان أكثر فعالية، تليه قاعدة شيف، بعدها الأمين الفلوري. بالنسبة لاختبار FRAP تحقّقنا من النتائج على المركبات

الثلاثة مع أخذ حمض الأسكوربيك كمعيار أي : AS>BS>4-ATFP.

الكلمات المفتاحية : تصنيع، tetrafluoropyridine، Sulphanilamide، azoïque fluorés، schiff base de

## Résumé

Le but de ce travail est de synthétiser de nouveaux composés azoïques fluorés et des bases de Schiff, A utiliser plus tard dans le domaine des produits pharmaceutiques, médical et industriel. Ainsi que, le composé pentafluoropyridine 1 a été aminé en 4-amino-(2, 3, 5, 6)-tétrafluoropyridine 2, Ensuite, l'amine a été transformée en un sel de diazonium 3. Les ions diazonium résultants s'associent au salicyaldéhyde au site 4, ce qui donne les composés azoïques correspondant: 2-hydroxy-5-(2',3',5',6')-tétrafluoropyridylazo) benzaldéhyde 4 et 2-hydroxy-3-(2',3',5',6')-tétrafluoropyridylazo) benzaldéhyde 5 sous forme de cristaux rouges briques avec un rendement de 85%. Le composé azoïque fluoré 4 s'est couplé à la sulfanilamide pour donner une nouvelle base de schiff fluorée : la 2-hydroxy-5-(2',3',5',6')-tétrafluoro-pyridylazo) phényl N-Sulphanilamide-1- imine 6, sous forme de cristaux oranges avec un rendement de 42%. La pureté de ces composés a été estimée par la collone chromatographique, tandis que leurs structures ont été établies par les méthodes spectroscopiques habituelles telles que l'ultraviolet/visible UV, l'infrarouge IR, la spectrométrie de masse MS et la Résonance magnétique nucléaire RMN.

Nous avons testé ces composés dans le domaine biologique, notre sélection s'est concentrée sur l'étude antibactérienne et antioxydante, où l'évaluation de l'activité antibactérienne de nos composés était très importante, l'amine fluorée (4-ATFP) a montré une sensibilité significative pour chacune des dix souches bactériennes testées: Staphylococcus aureus ATCC 25923 MRSA, Staphylococcus aureus M450 Staphylococcus aureus LGA 257, Bacillus cereus ATCC 14579, Enterococcus faecalis WDCM 0009, Escherichia coli K12, Escherichia coli ATCC 25922, Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027 .Salmonella typhi ATCC 14028 Staphylococcus aureus ATCC43300 MRSA, Bacillus cereus ATCC 14579, Enterococcus faecalis WDCM 0009, Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027 Salmonella typhi ATCC 14028n, suivi par le Schiff BS et ensuite le composé azo. En termes d'efficacité antioxydante, nous avons réalisé trois tests: Le test PM molybdate, dont les résultats ont montré que le composé azo-AS était le plus efficace, suivi du composé de base de schiff et enfin l'amine fluorescente. Pour le test de DPPH, où nous avons utilisé l'acide ascorbique comme étalon, le résultat étant que le composé azoïque était également plus efficace, suivi de base de Schiff et l'amine fluorescente. Pour le troisième test: FRAP, les mêmes résultats ont également été obtenus: AS > BS > 4-ATFP.

**Mots Clés : Synthèse, Tétrafluoropyridine, Sulphanilamide, Azoïque Fluoré, Base de Schiff.**

## Abstract

The aim of this work is to synthesis new fluorinated azo compounds and Schiff bases, For later use in the pharmaceutical, medical and industrial field. Thus, pentafluoropyridine 1 was aminated to 4-amino-(2, 3, 5, 6)-tetrafluoropyridine 2, and then the amine was converted to a diazonium salt 3.. The resulting diazonium ions associate with salicylaldehyde at site 4, giving the corresponding azo: 2-hydroxy-5-(2', 3', 5', 6') -tetrafluoropyridylazo) benzaldehyde 4 and 2-hydroxy-3-(2', 3', 5', 6')-tetrafluoropyridylazo) 5 in the form of red brick crystals with an efficiency of 85%. The fluorinated azo compound 4 coupled with sulphanilamide to give a new fluorinated base schiff: 2-hydroxy-5-(2',3',5',6')-tetrafluoro-pyridylazo) phenyl N- Sulphanilamide-1- imine 6 as orange crystals in 42%.

The purity of these compounds was estimated by chromatographic column, while their structures were established by the usual spectroscopic methods such as ultraviolet/visible UV, infrared IR, mass spectrometry MS and Nuclear magnetic resonance RMN, we tested these compounds in the biological field, where our selection focused on the study of antibacterials and antioxidants, as the evaluation of the antibacterial activity of our compounds was very important, the fluorinated amine (4-ATFP) showed significant sensitivity for each of the ten bacterial strains tested: Staphylococcus aureus ATCC 25923 MRSA, Staphylococcus aureus M450 Staphylococcus aureus LGA 257, Bacillus cereus ATCC 14579, Enterococcus faecalis WDCM 0009, Escherichia coli K12, Escherichia coli ATCC 25922, Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027 .Salmonella typhi ATCC 14028 Staphylococcus aureus ATCC43300 MRSA, Bacillus cereus ATCC 14579, Enterococcus faecalis WDCM 0009, Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027 Salmonella typhi ATCC 14028O. followed by the Schiff BS and then the azo compound. In terms of antioxidant efficacy, we performed three tests: The PM molybdate test, the results of which showed that the azo-AS compound was the most effective, followed by the schiff base compound and finally the fluorescent amine. For the DPPH test, where we used ascorbic acid as a standard, the result was that the azo compound was also more effective, followed by the Schiff base and the fluorescent amine.

For the third test, FRAP, the same results were also obtained: AS> BS> 4-ATFP..

**Keywords:** Synthesis, Tetrafluoropyridine, Sulphanilamide, Fluorinated Azo, Schiff base.



## قائمة الأشكال

### الفصل الأول : الدراسات السابقة

- الشكل I 1: الأدوية الثلاثة المحتوية على الفلور [5]..... 5  
الشكل I 2: الأدوية الثلاثة المكوّنة من Fluoropyridine [5]..... 5  
الشكل I 3: البنية الكيميائية للبنتافليوروبيرين بشكليته D3..... 6  
الشكل I 4: البنية الكيميائية لـ ( Undecafluoropiperidine )..... 7  
الشكل I 5: الصيغة الكيميائية للسيلفانيلاميد..... 25  
الشكل I 6: آلية كبح الجذور الحرة..... 28  
الشكل I 7: جزيئة TPTZ + Fe<sup>3+</sup>..... 32

### الفصل الثاني : طرق و مواد الدراسة

- الشكل II 1: مخطط عام للعمل التجريبي..... 35  
الشكل II 2: البنية الكيميائية لقاعدة شيف..... 40  
الشكل II 3: العمود الكروماتوغرافي لتنقية BS..... 41  
الشكل II 4: البنية الكيميائية لمركبي الأزو و الميزوميري..... 42  
الشكل II 5: طريقة تنقية المركب AS بالعمود الكروماتوغرافي..... 43  
الشكل II 6: البنية الكيميائية للأمين 4-أمينو(2،3،5،6-رباعي فلوروبيريدين)..... 44  
الشكل II 7: الطريقة التحليلية الكروماتوغرافيا الغازية للمركبات المصنّعة..... 46

### الفصل الثالث: النتائج و المناقشة

- الشكل III 1: طيف الأشعة فوق البنفسجية للمركب BS..... 58  
الشكل III 2: طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب BS..... 60  
الشكل III 3: طيف الرنين المغناطيسي للبروتون <sup>1</sup>H RMN للمركب BS..... 61  
الشكل III 4: طيف الرنين المغناطيسي للبروتون <sup>13</sup>C للمركب BS..... 62  
الشكل III 5: طيف الكتلة لجزيئة قاعدة شيف BS..... 63  
الشكل III 6: الطيف الكروماتوغرافي للمركب BS..... 64  
الشكل III 7: مختلف الشظايا الناتجة عن جزيئة قاعدة شيف BS..... 65  
الشكل III 8: طيف الأشعة فوق البنفسجية و المرئية UV/V طيف الأشعة تحت الحمراء:..... 69  
الشكل III 9: طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب AS..... 70  
الشكل III 10: طيف الرنين المغناطيسي <sup>1</sup>H RMN للمركب AS..... 72  
الشكل III 11: طيف الرنين المغناطيسي <sup>13</sup>C RMN للمركب AS..... 73  
الشكل III 12: الطيف الكروماتوغرافي للمركب AS..... 74  
الشكل III 13: طيف الكتلة لمركب AS..... 75  
الشكل III 14: مختلف الشظايا المقترحة للمركب AS..... 76

- الشكل III 15: طيف الكتلة للمركب الأيزوميري AS..... 77
- الشكل III 16: طيف الكتلة للمركب الأيزوميري AS..... 78
- الشكل III 17: طيف الأشعة فوق البنفسجية و المرئية UV/V للمركب 4-ATFP..... 81
- الشكل III 18 : طيف الأشعة الحمراء للمركب الأمين 4-ATFP..... 82
- الشكل III 19: شكل AA'XX في القمتين من طيف  $^{19}F$  RMN لـ 4-ATFP..... 83
- الشكل III 20: طيف الرنين المغناطيس RMN 1H للمركب 4-ATFP..... 84
- الشكل III 21: طيف الرنين المغناطيسي  $^{13}C$  RMN للمركب 4-ATFP..... 85
- الشكل III 22: التحليل ب الكروماتوغرافيا الغازية – طيف الكتلة GC-MS للمؤك 4-ATFP..... 86
- الشكل III 23: مختلف الشظايا الخاصة بالمركب 4-ATFP..... 87
- الشكل III 24: الطيف الكروماتوغرافي للمركب 4-ATFP..... 88
- الشكل III 25: المنحنى البياني للقوة المضادة للأكسدة للمركبات المصنعة لكبح الجذر DPPH..... 92
- الشكل III 26: المنحنى البياني للقوة المضادة للأكسدة لحمض الأسكوربيك..... 94
- الشكل III 27: منحنى امتصاصية المركبات الثلاثة بدلالة التركيز. AS، BS و 4-ATFP..... 94
- الشكل III 28: المنحنى البياني لامتصاصية بدلالة التركيز للمركبات الثلاثة AS، BS و 4-ATFP..... 95
- الشكل III 29: تأثير المركبات المصنعة 4-ATFP، BS، AS على أنواع البكتيريا عند التركيز 1.4 mM..... 98
- الشكل III 30: تأثير المركبات المصنعة 4-ATFP، BS، AS على أنواع البكتيريا عند التركيز 4.4 mM..... 99
- الشكل III 31: تأثير المركبات المصنعة 4-ATFP، BS، AS على أنواع البكتيريا عند التركيز 8.1mM..... 101

## قائمة الجداول

### الفصل الأول: الدراسات السابقة

- الجدول I 1: أهم عصابات حلقة البنثافليوروبيريدين (C=N) ومشتقات للأشعة تحت الحمراء. .... 9
- الجدول I 2: مختلف المركبات المصنعة انطلاقا من البنثافليوروبيريدين. .... 20
- الجدول I 3: تصنيف مضادات الأكسدة حسب المصدر. .... 29

### الفصل الثاني: مواد و طرق الدراسة

- الجدول II 1: الكواشف والمذيبات المستخدمة في هذه الدراسة. .... 37
- الجدول II 2: المحاليل و الكواشف المستعملة في الدراسة. .... 47
- الجدول II 3: أنواع سلالات البكتيريا. .... 53

### الفصل الثالث: النتائج و المناقشة

- الجدول III 1: اختبار الذوبانية لقاعدة شيف. .... 65
- الجدول III 2: الخصائص الفيزيائية لـ BS. .... 66
- الجدول III 3: اختبار الذوبانية للمركب AS. .... 78
- الجدول III 4: الخصائص الفيزيائية للمركب AS. .... 79
- الجدول III 5: نتائج طيف الكتلة للمركبات (AS, BS, 4-ATFP). .... 89
- الجدول III 6: اختبار الذوبانية للمركبات 4-ATFP. AS BS-. .... 89
- الجدول III 7: الخصائص الفيزيائية للمركبات 4-ATFP AS BS-. .... 90
- الجدول III 8: تركيز الإزاحة للمركبات : -ASQ- AS - BS - 4-ATFP. .... 93
- الجدول III 9: ترتيب قوة الفعالية المضادة للأكسدة. .... 94
- الجدول III 10: ترتيب قوة الفعالية المضادة للأكسدة. .... 96
- الجدول III 11: تأثير المركبات الثلاثة على مختلف أنواع البكتيريا بالتركيز الأول 1.4 mM. .... 97
- الجدول III 12: تأثير المركبات الثلاثة على مختلف أنواع البكتيريا بالتركيز الثاني 4.4 mM. .... 99
- الجدول III 13: تأثير المركبات الثلاثة على مختلف أنواع البكتيريا بالتركيز الثاني 8.1mM. .... 100

## قائمة المعادلات

### الفصل الأول: الدراسات السابقة

- المعادلة I 1: ملخص لأهم المركبات المصنعة كمشتقات للبنتاfluoropyridine..... 8
- المعادلة I 2: ملخص لأهم المركبات المصنعة كمشتقات للبنتاfluoropyridine..... 10
- المعادلة I 3: المسار العام لرباعي هيدروبيروبيرازينات من بنتاfluoropyridine..... 11
- المعادلة I 4: استراتيجية تصنيع أمينات perfluorohétéroaromatiques..... 11
- المعادلة I 5: تصنيع و ميكانيزم تشكيل كربوانيون و الحمض المرافق له..... 11
- المعادلة I 6: تفاعل البنتاfluoropyridine مع malononitrile..... 13
- المعادلة I 7: تفاعل البنتاfluoropyridine مع methyl-tetrazole-5-thiol..... 13
- المعادلة I 8: تفاعل البنتاfluoropyridine مع Piperazine..... 13
- المعادلة I 9: تفاعل البنتاfluoropyridine مع 8،5-ديهيدروكسيفثالين 4،1 ديون..... 14
- المعادلة I 10: استراتيجية تصنيع الجزيئات الكبيرة انطلاقا من البنتاfluoropyridine..... 15
- المعادلة I 11: استراتيجية تصنيع الجزيئات الكبيرة انطلاقا من البنتاfluoropyridine..... 15
- المعادلة I 12: آلية تفاعل الإضافة انطلاقا من البنتاfluoropyridine..... 16
- المعادلة I 13: آلية تحلق جذرية انطلاقا من البنتاfluoropyridine..... 16
- المعادلة I 14: تفاعل المجموعة 14 Dialkylamino-metallenes مع pentafluoropyridine..... 18
- المعادلة I 15: تحويل البنتاfluoropyridine إلى معقدات باستعمال محفزات انتقائية مثل النيكل..... 18
- المعادلة I 16: تصنيع بعض مشتقات البنتاfluoropyridine (مبيدات الأعشاب) انطلاقا من النيكل..... 19
- المعادلة I 17: تشكيل حلقات كبيرة غير متجانسة انطلاقا من البنتاfluoropyridine..... 19
- المعادلة I 18: مختلف المركبات المصنعة انطلاقا من البنتاfluoropyridine..... 22
- المعادلة I 19: آلية تشكل ملح الديازونيوم في تفاعل الديازة..... 23
- المعادلة I 20: أكسدة الأمين الفلوري 4-aminotetrafluoropyridine..... 24
- المعادلة I 21: ديازة مركب الفوسفونيوم..... 24
- المعادلة I 22: تصنيع قاعدة شيف انطلاقا من البنتاfluoropyridine..... 24
- المعادلة I 23: تصنيع قاعدة شيف انطلاقا من السيلفوناميد..... 26
- المعادلة I 24: تشكيل قواعد شيف انطلاقا من السيلفانوميد..... 27
- المعادلة I 25: تشكيل قاعدة شيف انطلاقا من سيلفومايد..... 27
- المعادلة I 26: آلية عمل مضاد الأكسدة..... 29
- المعادلة I 27: تفاعل حمض الأسكوربيك مع DPPH..... 30
- المعادلة I 28: آلية كبح جذر (DPPH)..... 30

### الفصل الثالث : النتائج و المناقشة

- المعادلة III 1: الشكل العام لتشكيل قاعدة شيف..... 56
- المعادلة III 2: آلية تشكيل قاعدة شيف..... 57
- المعادلة III 3: تشكيل قاعدة شيف BS..... 57

- 67.....المعادلة III 4: آلية تشكل ملح الديازونيوم.
- 68.....المعادلة III 5: آلية تشكل المكبين الايزوميريين AS.
- 79.....المعادلة III 6: آلية تصنيع الأمين(4-ATFP) 4-aminotetrafluoropyridine.
- 80.....المعادلة III 7: آلية تفاعل الاستبدال نيوكليوفيلي (SN1).

THF	Tetrahydrofuran
DPPH	2,2-diphenyl-1-picrylhydrazil
FRAP	Ferric reducing antioxydant power
4ATFP	4-amino-2,3,5,6-tetrafluoropyridine
BS	Fluorinated schiff base
AS	Azo compound
EC <sub>50</sub>	Efficient Concentration at 50%
GC/MS	Gas chromatography coupled with mass spectrometry
TPTZ	Tripyridyltetriazine
NaOMe	Sodium methanolate
CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	Diazomethane
NaOH	Sodium Hydroxide
Me <sub>2</sub> NH	Dimethylamine
NH <sub>3</sub>	Ammonia
N <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	Hydrazine
LiAlH <sub>4</sub>	Lithium aluminium hydride
MeOH	Methanol
HNO <sub>3</sub>	Nitric acid
CuSO <sub>4</sub>	Copper (II) Sulfate
Group 14	The fourteenth column of the periodic table, comprising carbon©, silicon (Si), germanium (Ge), tin (Sn) and lead (Pb).
AA	Anti oxidant activity
TAC	Total Antioxidant Capacity
VEAC	Vitamine E, Equivalent, Antioxydant, Capacity



38	II -2-1-1-الأجهزة و تقنيات التحليل
38	II -1-2-1-1-كروماتوغرافيا
38	II -2-2-1-1- نقطة الانصهار:
39	II -2-1-1-3- طيف الأشعة تحت الحمراء: IR
39	II -2-1-1-4- الأشعة فوق البنفسجية /المرئية (UV/VIS):
39	II -2-1-1-5- طيف الرنين النووي المغناطيسي:
40	II -2-1-1-6- كروماتوغرافيا الغازية مع مطيافية الكتلة GC -MS
40	II -3-1-1- طرق التصنيع
40	II-3-1-1-1- تصنيع قاعدة شيف المفلورة Synthèse de la base de Schiff fluorée
42	II-3-1-2-2- تصنيع المركب آزو AS:
44	II-3-3-1-2- تصنيع الأمين (4-ATFP) 4-amino-2,3,5,6-tetrafluoropyridine
47	II-2-2- مضادات الأكسدة :
47	II-1-2-2- المحاليل والكواشف الكيميائية:
48	II-2-2- طرق تقدير فعالية مضادات الأكسدة
48	II-2-2-1-2- اختبارات الـ (DPPH) 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl :
49	II-2-1-2-2- اختبار إرجاع موليبيدات الفوسفات:
50	II-2-1-3- اختبار النشاطية المضادة للأكسدة بطريقة (FRAP)
52	II-3-2- الفعالية المضادة للبكتيريا :
53	II-1-3-1- السلالة البكتيرية Souches bactériennes utilisées
55	II-2-3-2- دراسة تأثير المركبات الثلاثة على مختلف أنواع البكتيريا :
55	II-2-3-2-1- دراسة تأثير المركبات الثلاثة على مختلف أنواع البكتيريا بتركيز 1.4mM
55	II-2-3-2-2- دراسة تأثير المركبات الثلاثة على مختلف أنواع البكتيريا بتركيز 4.4 mM
55	II-2-3-2-3- دراسة تأثير المركبات الثلاثة على مختلف أنواع البكتيريا بتركيز 8.1mM
56	III- الفصل الثالث: النتائج والمناقشة
56	III-1- الجانب التصنيعي:
56	III-1-1-1- تصنيع قاعدة شيف .
58	III-1-1-1- الخصائص الطيفية والبنوية للمركب BS
65	III-1-1-2- الخصائص الفيزيائية و التحليلية للمركب BS:
66	III-1-2-1- تصنيع مركب الأزو AS.
66	III-1-2-1- الخصائص الطيفية و البنوية للمركب AS
78	III-1-2-2- الخصائص الفيزيائية و التحليلية للمركب AS:
79	III-1-3-1- تصنيع الأمين (4-ATFP) 4-aminotetrafluoropyridine
79	III-1-3-1- الخصائص الطيفية و البنوية للمركب 4-ATFP
89	III-1-3-3- الخصائص الفيزيائية و التحليلية للمركبات المصنعة.
91	III-2-1- تقدير الفعالية المضادة للأكسدة :
91	III-1-1-2- اختبار جذر DPPH:



93	III – 2-1-2- اختبار إرجاع مولبيدات الفوسفات
95	III – 2-1-2- اختبار النشاطية المضادة للأكسدة بطريقة FRAP.
96	III-2-2- تقدير الفعالية المضادة للبكتيريا :
97	III-2-2-1- دراسة تأثير المركبات الثلاثة على أنواع البكتيريا عند التركيز 1.4mM
98	III-2-2-2- دراسة تأثير المركبات الثلاثة على أنواع البكتيريا عند التركيز 4.4mM
100	III-2-2-3- دراسة تأثير المركبات الثلاثة على أنواع البكتيريا عند التركيز 8.1mM.
102	الخلاصة :
103	الخلاصة العامّة
106	التوصيات و آفاق الدراسة :
107	المراجع
112	المنشور

# مقدمة عامّة

تشغل المركبات العضوية المفلورة مكانة هامة في الأوساط الحيّة، لأنها القاعدة الأساسية التي تنطلق منها أساسيات الصيدلة، الطب، البيولوجيا و الكيمياء بفضل استخدامها في مختلف مجالات الحياة، سواء في الأدوية أو في الصناعة أو في أنظمة التبريد والكيماويات الزراعية [1] [2] [3]، [4]. و بما أنّ استخلاصها من منبعها الطبيعي غالبا ما يكون صعبا، و بكميات محدودة توسّع مجال تصنيعها. [3]

يعتبر البننتافلوروبيريدي Pentafuoropyridine، أين استبدلت جميع ذرات الهيدروجين في حلقة البيريدين بذرات الفلور أحد هذه المركبات النشطة، حيث نشرت العديد من المقالات البارزة في الكيمياء الحيوية، و في المجال الطبي عن مركبات الكربون والفلور، كما تم تحضير العديد من المركبات الجديدة المحتوية على الفلور، وتقييمها سريريا، وفي كثير من الحالات، تسويقها كأدوية ذات فعالية معتبرة، والتي غالبا ما ترتبط بانخفاض الآثار الجانبية لها [5].

المركبات المفلورة استخدمت كأدوية، مضادات أفضية، وأدوية مضادة للالتهاب والمسكنات غير الستيرويدية، ومضادات حيوية، ومركبات مضادة للفطريات [5].

أما بالنسبة للمضادات الحيوية السلفانيلاميدية Sulfanilamides فهي أيضا تتوفر على عدد كبير من الأبحاث العلمية التي تتناول تقييم استخدام مختلف مشتقاتها حيث تقوم بإيقاف نمو البكتيريا طبيعيا، فيكون من السهل على آليات الدفاع الطبيعي للجسم (المناعة) قتل تلك البكتيريا. إلا أنّ استخدامها قد تضاعف بسبب تطوير بعض الأدوية كالبنسلين و المضادات الحيوية الأخرى لتعالج كثيرا من الأمراض البكتيرية، و كذلك اكتسب الكثير من البكتيريا مناعة و مقاومة ض النوع من المضادات الحيوية، ارتأينا أنّ نزيد في قوتها و ذلك بمفاعلتها مع المركبات المفلورة و كذا الأزوتية التي بدورها تتشكل منها أدوية مختلفة و ذلك لامتلاكها

## مقدمة عامة

صفات مثبتة للجراثيم و البكتيريا . و تكون هذه الأخيرة ذات أهمية إذا احتوت في تركيبها مجموعة الأزوميتين أي ما يدعى قواعد شيف. فبما أنه يمكن اشتقاق السلفوناميدات التي تمتلك مجموعة أمينية حرة بسهولة ، مما قد يؤدي إلى مجموعة واسعة من التطبيقات الحيوية ، فقد أظهرت السلفوناميدات التي تضم مجموعة مشتقات إيمينو أو هيدرازينو تثبيط فعال للإنزيمات والبكتيريا[5][6]، [7]. إن الجمع بين المجموعات المفلورة و السلفوناميدات في مركبات الأزو سيجعلها، على ما نأمل، جزيئات نشطة بيولوجيا مثيرة للاهتمام ونظرًا أيضا لأنّ الأبحاث تحتوي على القليل من المعلومات أو لا تحتوي على معلومات على مركبات الأزو المفلورة مع السلفوناميدات، فقد تقرر البث في ذلك من خلال هذا العمل المتواضع حيث قمنا بتحضير مجموعة من المركبات كمشتقات للسلفوناميدات و تشخيصها بالطرق الطيفية التالية : طيف الأشعة تحت الحمراء (IR) طيف الأشعة المرئية-فوق البنفسجية (UV-Visible) طيف الرنين النووي المغناطيسي (RMN) إضافة إلى كروماتوغرافيا الغزوية المزودة مع طيف الكتلة (GC-MS) و دراسة تطبيقاتها المضادة ببكتيريا و كذا المضادة للأكسدة ، حيث قسمناه هذا العمل إلى ثلاثة فصول:

**الفصل الأول:** الذي قدمنا فيه معلومات عامة عن جزيئة البننافلوروبيريدين وعن بعض مشتقاتها التي تم تطبيقها في مجالات مهمة كالصيدلة والبيولوجيا، و المجال الزراعي والتكنولوجي وكذا الصناعي .

**الفصل الثاني:** مخصّص للموسائل و الطّرق المستعملة .

**الفصل الثالث:** تمت مناقشة النتائج التي تمّ الحصول عليها من التصنيع؛ و تمّ تحديد بنية مركباتنا من

خلال IR, RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C وكذا MS

وتمت دراسة أنشطتها المضادة للبكتيريا حيث تمّ اختبار عشرة أنواع منها و هي

## مقدمة عامة

---

Staphylococcus aureus ATCC 25923 MRSA, Staphylococcus aureus M450

Staphylococcus aureus LGA 257, Bacillus cereus ATCC 14579, Enterococcus faecalis WDCM 0009, Escherichia coli K12, Escherichia coli ATCC 25922,

Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027 .Salmonella typhi ATCC 14028 Staphylococcus aureus ATCC43300 MRSA, Bacillus cereus ATCC 14579, Enterococcus faecalis WDCM 0009, Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027 Salmonella typhi ATCC 14028

و كذا تمّ اختيار ثلاثة أنواع من مضادّات الأوكسدة، و المتمثّلة في: DPPH - FRAP - PM لدراسة نشاط المركّبات المصنّعة عليها، كما اشتمل هذا العمل المتواضع على خلاصة عامة ، توصيات ووجهات نظر مع آفاق الدّراسة.

# الفصل الأول

## الدراسات السابقة

I - الفصل الاول: الدراسات السابقة

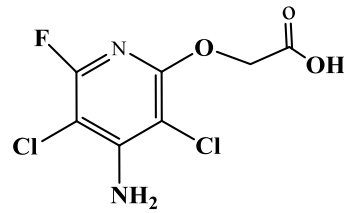
I-1 - مقدمة

شهد تصنيع الجزيئات المحتوية على الفلور ( بشكل رئيسي في شكل ذري أو في شكل مجموعة ثلاثي فلورو ميثيل (-CF<sub>3</sub>) نموًا كبيرًا في الخمس وعشرون سنة الماضية، ولا سيما في الصّيدلة وفي تصنيع الكيماويات الزراعيّة [8][3، 5].

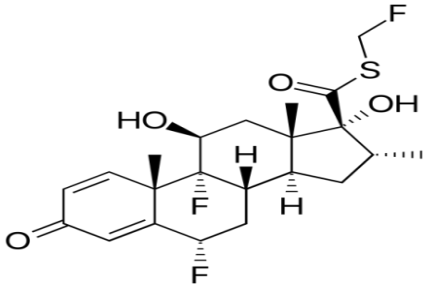
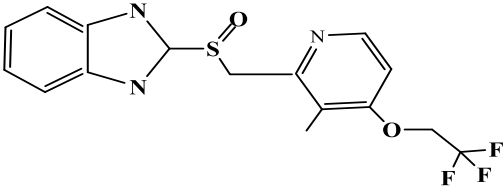
في الواقع، فإن إدخال الفلور في الجزيء يعدل الخصائص الفيزيائية والكيميائية له، ففي علم العقاقير من الشائع استبدال الهيدروجين بذرات الفلور لزيادة قابليتها للدهون وزيادة النشاط البيولوجي للمركبات [9] تمّ استخدام Pentafluoropyridine ، وهو أحد أهمّ المركّبات العطرية المشبّعة بالفلور، في تصنيع مركبات خاصة بالأدوية المختلفة [4]. كانت المركّبات النّشطة التي تحتوي على الفلور سنة 2014 تمثل حوالي 25% من الأدوية في السوق و33% من أفضل الأدوية من ناحية الأداء [5].

إنّ الفلور على وجه الخصوص موجود في ثلاثة من أفضل خمسة أدوية مبيعا في العالم اليوم:

- (1) atorvastatine, Lipitor (مخفّض للدهون )
- (2) propionate de fluticason (مضاد للالتهابات )
- (3) Prevacidet lelanzoprazole (مضاد لإفرازات المعدة ) .

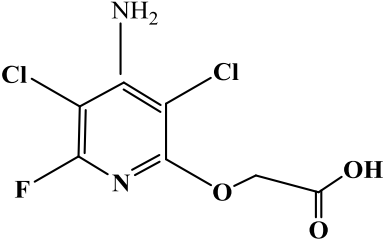
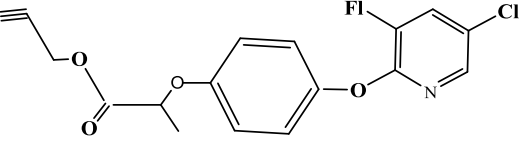
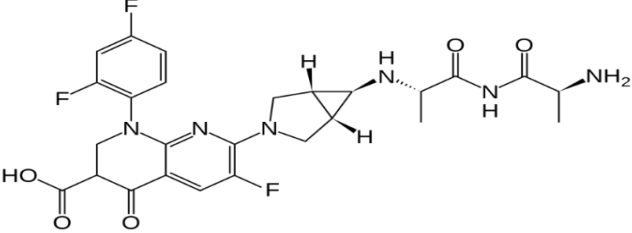
الفعالية البيولوجية والعلاجية	الصيغة الكيميائية
atorvastatine, Lipitor (مخفّض للدهون)	

الفصل الأول: الدراسات السابقة

<p>propionate de fluticasone (مضاد للالتهابات)</p>	
<p>Lanzoprazole (مضاد لإفرازات المعدة)</p>	

الشكل I 1: الأدوية الثلاثة المحتوية على الفلور [5].

كما أنّ العديد من هذه الأدوية الفلورية النشطة تشمل fluoropyridine مثل :

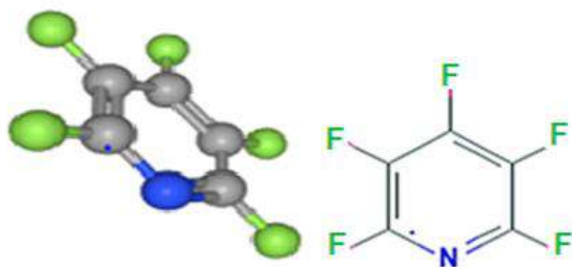
الفعالية البيولوجية والعلاجية	الصيغة الكيميائية
<p>Fluoroxypyr (مبيدات الحشرات)</p>	
<p>Clodinafip (مبيدات الأعشاب)</p>	
<p>Alatrofloxacin (مضاد حيوي)</p>	

الشكل I 2: الأدوية الثلاثة المكوّنة من Fluoropyridine [5].



نظرا للأهمية المتزايدة للمركبات المفلورة في الطب و الصيدلة، وكذا وقاية النباتات وفي المنتجات التكنولوجية ، توسع البحث في هذا المجال، وتمّ تصنيع عدد من هذه المركبات لتلبية المتطلبات المختلفة للأوساط الأكاديمية والصناعية. ومن بين هذه الدراسات، تلك التي كانت على جزيئة البنتافلوروبيريدين Pentafuoropyridine [10]. تعطي هذه الجزيئة خصوصية هامّة مقارنة بالبنتاكلوروبيريدين pentachloropyridine، حيث تتمركز هذه الخصوصية في الموضع 4 افي تفاعل الاستبدال نيكليوفيلي العطري. بالإضافة إلى ذلك، يتم إجراء هذا الاستبدال بفاعلية كبيرة، حتّى عند  $0C^0$ . إنّ الكهروسالبية العالية، والحجم الصغير لذرة الفلور يجعل من رابطة الكربون والفلور (C-F) واحدة من أقوى الروابط الكيميائية، مع طاقة ربط تبلغ 116 kcal/mol [11].

## I-2- عموميات حول جزيئة البنتافلوروبيريدين (Pentafluoropyridine).



الشكل I 3: البنية الكيميائية للبنتافلوروبيريدين بشكليه D3.

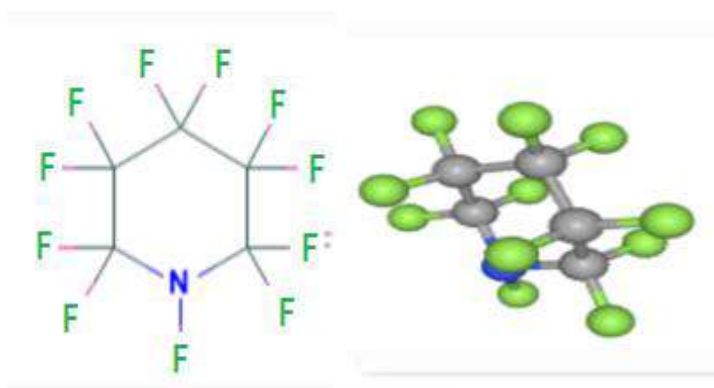
## I-2-1- الخصائص الفيزيائية لجزيئة البنتافلوروبيريدين :

البنتافلوروبيريدين Pentafluoropyridine: عبارة عن سائل عديم اللون وعديم الرائحة تقريبا، صيغته الكيميائية هي  $C_5F_5N$ ، كتلته المولية تقدر بـ: 169.05 g/mol، وكثافته 1.618، درجة غليانه بين  $83C^0$  و  $85C^0$ ، قرينة انكسار هذه الجزيئة تقدر بـ 1.3865 [4].

## الفصل الأول: الدراسات السابقة

بالنسبة للذوبانية فالبنثافلوروبيريدين Pentafluoropyridine قابلة للامتزاج مع عدد من المذيبات العضوية، لكنها غير قابلة للامتزاج مع الماء و تتأثر بالماء البارد [4].

البنثافلوروبيريدين (Pentafluoropyridine) سائل تمّ تحضيره عن طريق إزالة الفلورة (défloration) من جزيئة (Undecafluoropiperidine) بواسطة الحديد الساخن أو النيكل أو عن طريق تفاعل خماسي كلورووبيريدين مع مادة لا مائية مثل فلوريد البوتاسيوم [12] [13] [14].



الشكل I 4: البنية الكيميائية لـ (Undecafluoropiperidine)

- ✓ تمّ التعرف على الميزة العطرية للبنثافلوروبيريدين من خلال خصائصه الطيفية.
- ✓ التحليل المفصل لأطياف الأشعة تحت الحمراء و Ramane يدعم الفرضية القائلة بأنّ الحلقة مستوية [13]
- ✓ "طيف الأشعة تحت الحمراء لبخار Pentafluoropyridine في النطاق  $1800-650\text{Cm}^{-1}$  يُظهر عصابات قوية عند  $1081, 980, 1075\text{Cm}^{-1}$  مزدوج، منسوبة إلى الرابطة C-F، وثلاث اهتزازات حلقيّة قوية عند  $1645$  و  $1529, 1497\text{Cm}^{-1}$  الامتصاص عند  $1497\text{Cm}^{-1}$  هو أقوى عصابة في الطيف [13].
- ✓ طيف الأشعة فوق البنفسجية يظهر عصابة عند  $\lambda_{\text{max}}=256\text{ nm}$  ( $\epsilon=1118$  hexane) يبدو أنّ Pentafluoropyridine غير قاعدي، فهو لا يشكل هيدروكلوريد عند معالجته بكلوريد الهيدروجين في الايثير، ولا يتم ملاحظة نقطة نهاية عند معايرته بشكل فعال ضد الحمض المخفّف في الايثير و الإيثانول المائي [11]، [15].

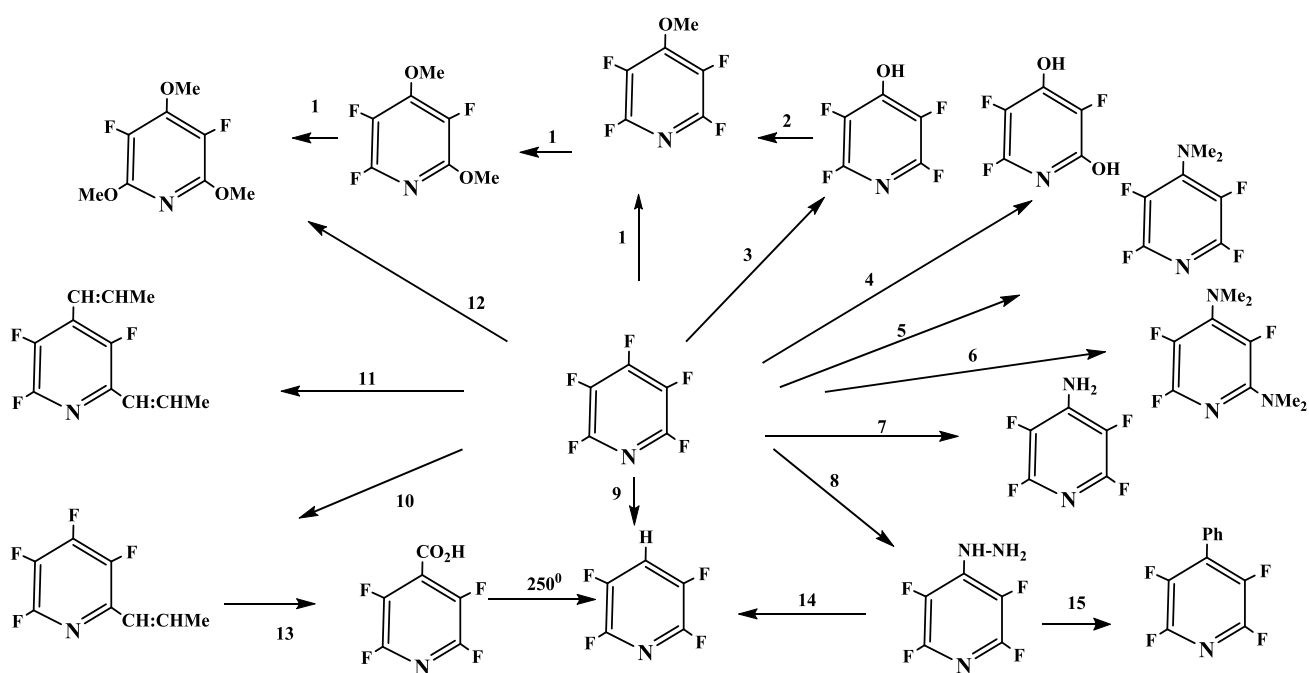
2-2-I-الدراسات التي تمت على البنتافلوروبيريدين

I-2-2-1- في المجال الحيوي و البيولوجي

تمت العديد من الدراسات حول هذه الجزيئة من بينها تلك التي أنجزت من قبل:

a-الباحث R. E. Banks et al حيث قاموا بتصنيع ودراسة بعض الخصائص الفيزيو-كيميائية لأربعة

عشر (14) مركبا جديدا تعتبر من مشتقات Pentafluoropyridine تم وصفها هنا وفقا للمعادلة I-1 [14]:



1)-NaOMe ; 2)-CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> ; 3)-aq.NaOH ; 4)-40% NaOH ; 5)-Me<sub>2</sub>NH ; 6)-exces de Me<sub>2</sub>NH ; 7)-NH<sub>3</sub> ; 8)-N<sub>2</sub>H<sub>4</sub> ; 9)-LiAlH<sub>4</sub> ; 10)-MeCH : CHLi ; 11)- exces de MeCH : CHLi ; 12)- exces de NaOMe ; 13), HNO<sub>3</sub> ; 14,) aq.CuSO<sub>4</sub> ; 15)- C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CaOCl<sub>2</sub>

المعادلة I 1: ملخص لأهم المركبات المصنعة كمشتقات للبنتافلوروبيريدين

حيث استبدل الموضع 4 في البنتافلوروبيريدين بمجموعة من المستبدلات أي 4-X-C<sub>5</sub>F<sub>4</sub>N حيث:

X = ( H, OH, OMe, NH,, NH-NH,, NMe,, and CHXHMe)

والتي تم الحصول عليها انطلاقا من معالجة pentafluoropyridine بالكواشف النيكلوفيلية المناسبة ،

حيث أثبتوا أنّ البنتافلوروبيريدين لا يتأثر بحمض الهيدروكلوريك المركز الساخن، ولكنه يتفاعل مع

## الفصل الأول: الدراسات السابقة

محلول هيدروكسيد الصوديوم المائي الساخن يعطي 4-hydroxy-(2,3,5,6-) tetrafluoropyridine بمردود % 58، حيث يكشف التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء لهذه المركبات، عن اهتزاز الحلقة المميّز لمشتقات البيريدين المفلورة بالقرب من  $1448\text{ cm}^{-1}$  وهذا راجع في الأساس إلى الرابطة C—F. و فيما يلي أهمّ العصابات التي تظهر على بعض مشتقات جزيئة البنتافلوروبيريدين المذكورة في الجدول I-1 [14].

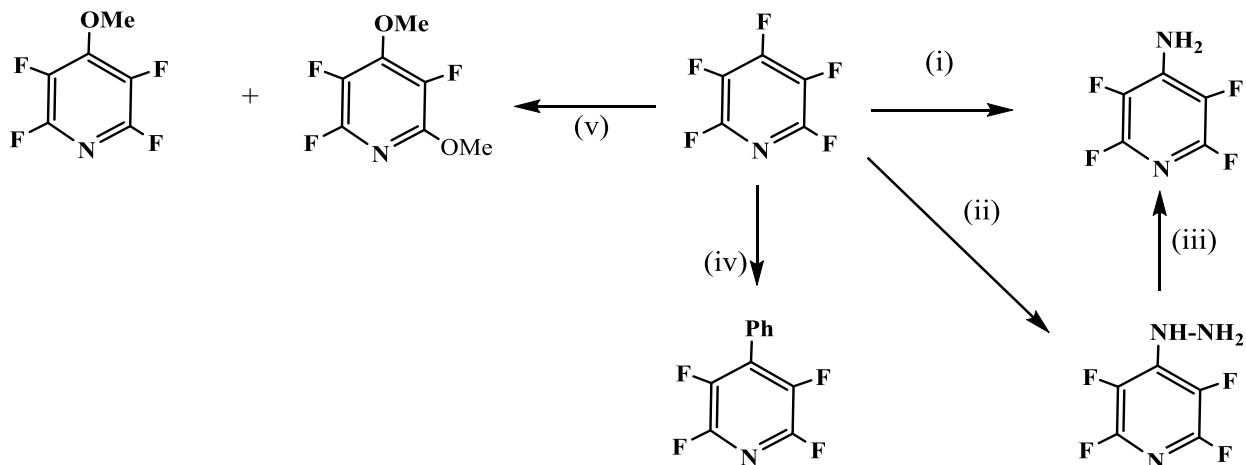
الجدول I 1: أهم عصابات حلقة البنتافلوروبيريدين (C=N) ومشتقات للأشعة تحت الحمراء.

Vibration frequencies of the main ring (cm.-1) for polyfluoropyridines	
المركب	الأطوال الموجية
- Pentafluoropyridine	Vap1497.
-2,3,5,6Tetrafluoropyridine	Vap. 1497
-2,3,5,6Tetrafluoro-4-hydroxypyridine	Mult 148 1
- 2,3,5,6Tetrafluoro-4-methoxypyridine	Liq. 1481
-4Amino-2,3,5,6-tetrafluoropyridine	Mult 1486
-4Dimethylamino-2,3,5,6-tetrafluoropyridine	Solid 1479
- 2,3,5,6--Tetrafluoro-4-hydrazinopyridine	Solid 1481
- 2,3,5,6--Tetrafluoro-4-propenylpyridine	Liq. 1460
2,3,5,6 -Tetrafluoropyridine-4-carboxylic acid	Mul 1471
-3,5,6--Trifluoro-2,4-dihydroxypyridine	Solid 1495, 1529
-3,5,6-Trifluoro-2,4-dimethoxypyridine	Liq.,1437, 1481, 1488 (doublet)
-2,4-Bisdimethylamino-3,5,6-trifluoropyridine	Mult 1433, 1499
-3,5-Difluoro-2,4,6-trimethoxypyridine	Solid 1481
-2,3,5,6-Tetrafluoro-4-phenylpyridine	Mul t 1439, 1468

حيث أكد Banks et al في جميع تفاعلات الاستبدال النيكلوفيلي العطري أنّ العمليات انتقائية، وتجري وفقاً للمبادئ المعمول بها، على سبيل المثال، يحدث تفاعل الحلقات العطرية مثل pentafluoroiodobenzene بشكل انتقائي في المواقع المجاورة للجزيء المستبدل [17] [16]، [17].

ويحدث تفاعل pentafluoropyridine مع النيكليوفيل nucleophiles في أكثر المواقع نشاطاً والمتمثلة في الموقع 4 [16، 17].

b - كما قام الباحث R. D. Chambers, et al بعدة اشتقاقات لجزيئة البننافلوروبيريدين. و درس خواصها الفيزيو-كيميائي. [18]



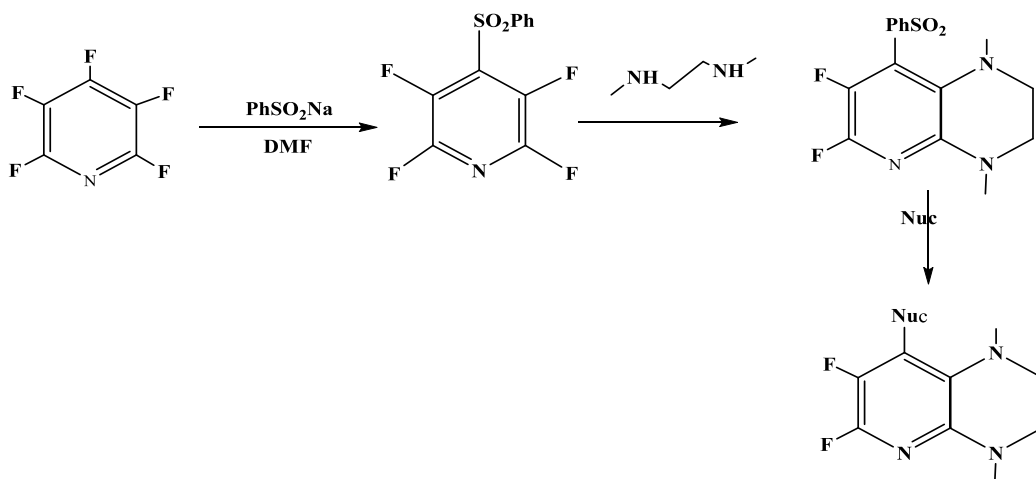
(i) aq.  $\text{NH}_3$ , (ii) hydrazine hydrate, (iii) aq.  $\text{HI}$ , (iv)  $\text{PhLi}$  (v)  $\text{MeOH}$  (anhyd.+Na)

المعادلة 2 I: ملخص لأهم المركبات المصنعة كمشتقات للبننافلوروبيريدين

### I-2-2-2- في المجال الصيدلي و الطبي.

a - كما قام مؤخرًا الباحث Hargreaves et al بإنشاء تحلق للجزيئة 4-amino tetrafluoropyridine مع nucleophiles لتحدث في الموضع 2 والحصول على دواء جديد حيث قام بحجب الموقع النشط في الجزيئة (الموضع 4) ليجري التحلق في الموقع المجاور له (ortho) [19].

## الفصل الأول: الدراسات السابقة

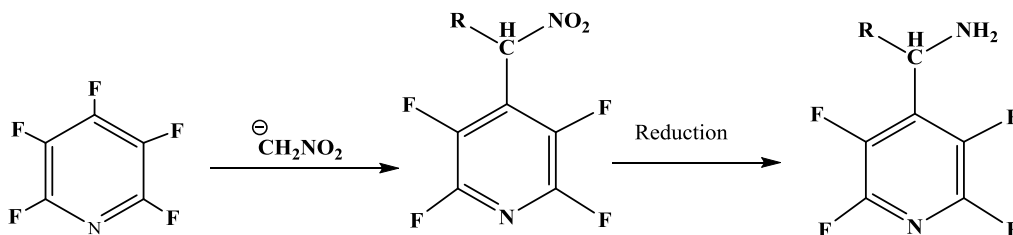


المعادلة I 3: المسار العام لرباعي هيدروبيروبيرازينات من بنتافلوروبيريدين

b- قام أيضا Colgin et al عام 2012 بتصنيع مجموعة من المركبات المحتوية على متعدد الفلور بغرض

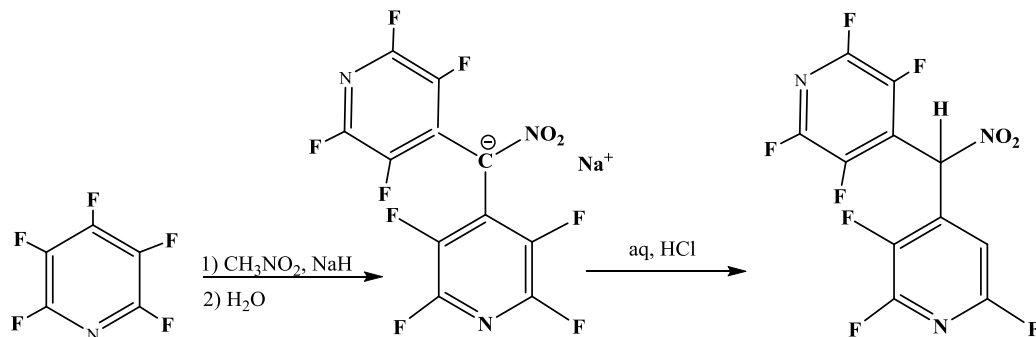
الحصول على أمينات. tetrafluorohétéroaromatiques. و أحماض مرافقة جديدة و تجريبها في المجال الطبي

[20].



R=H Or alkyl's group

المعادلة I 4: استراتيجية تصنيع أمينات perfluorohétéroaromatiques.



المعادلة I 5: تصنيع وآلية تشكيل كربوانيون و الحمض المرافق له

c- كما قام الباحثون ، Reza Haydari et al بآلية تصنيع مجموعة من المركبات انطلاقاً من نفس الجزيئة Pentafluoropyridine في المجال الطبي، و التي تمّ فيها استبدال جميع ذرات الهيدروجين في الحلقة غير المتجانسة بذرات الفلور عن طريق تفاعل فلوريد البوتاسيوم مع المركبات غير المتجانسة البيركلورية [21][22]. في علم العقاقير ، من الشائع استبدال الهيدروجين بذرات الفلور لزيادة قابليتها للدهون والنشاط البيولوجي للمركبات [9].

تم استخدام Pentafluoropyridine ، وهو أحد أهمّ المركّبات العطرية المشبّعة بالفلور، في تصنيع جزيئات استعملت كأدوية مختلفة، هذه الجزيئات نشطة للغاية عند الإضافات النيكليوفيلية بسبب وجود ذرات الفلور ذات الكهروسالبية العالية، ووجود ذرة النيتروجين غير المتجانسة ، بحيث يمكن استبدال ذرات الفلور الخمس من pentafluoropyridine بواسطة نيكليوفيل (nucleophil) مناسب [23] [9]. يحدث تفاعل الاستبدال النيكليوفيلي لحماسي فلوروبيريدين في آلية الإزالة-الإضافة  $\text{elimination-addition}$  المكوّنة من خطوتين  $\text{SN}_1$ ، بحيث يتمّ تثبيت الإضافة المحبّة للنّواة ، بعد تشكل الكربوكاتيون و إزالة الفلور من الحلقة. [20]

إنّ إجراء أيّ تفاعل للاستبدال النيكليوفيلي مع الفلور في pentafluoropyridine معروف جداً: حيث يكون ترتيب التنشيط نحو هجوم nucleophilic يتبع التسلسل التالي [20]:

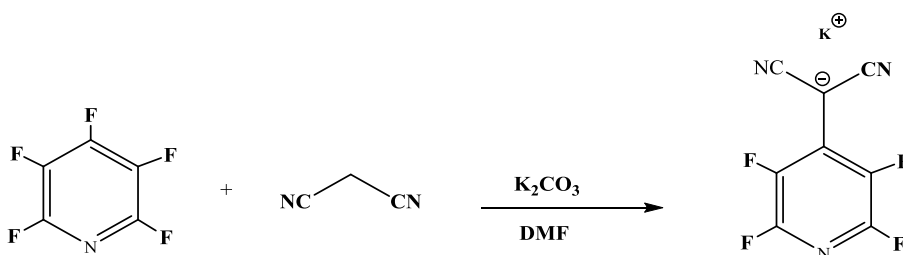
**Para > Ortho > meta**

حسب نوع المجموعات المستبدلة: هل هي ساحبة أو مانحة ، وهكذا ، تحدث تفاعلات pentafluoropyridine مع بعض أنواع النيوكليوفيل بشكل انتقائي في موضع Para ، لأنّ هذا الأخير

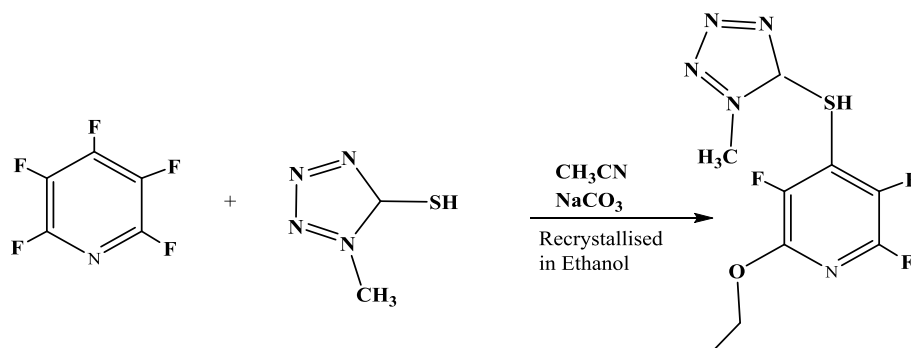
## الفصل الأول: الدراسات السابقة

هو الأكثر نشاطاً في الاستبدالات النيكلوفيلية nucleophilic لإعطاء رباعي فلوروبيريدين المستبدل ، في هذا البحث ، نصف الاستبدال المحب للنيوكليوفيل لخماسي فلوروبيريدين مع مجموعة واسعة من محبي النيوكليوفيل، ونوضح كيف أنّ المنتجات الناتجة استبدلت في الموضع 4 لإعطاء مشتقات

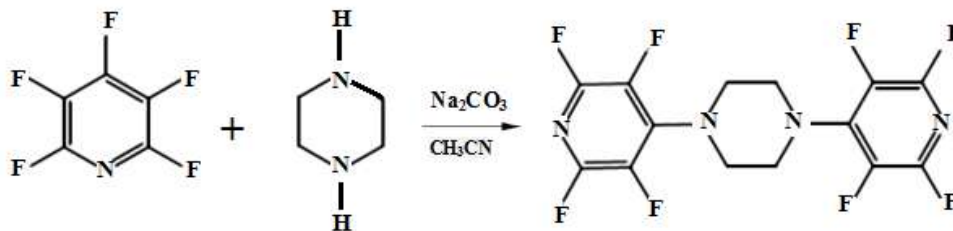
2,3,5,6-رباعي فلورو بيريدين. [20]



المعادلة I 6: تفاعل البنثافلوروبيريدين مع malononitrile



المعادلة I 7: تفاعل البنثافلوروبيريدين مع methyl-tetrazole-5-thiol.

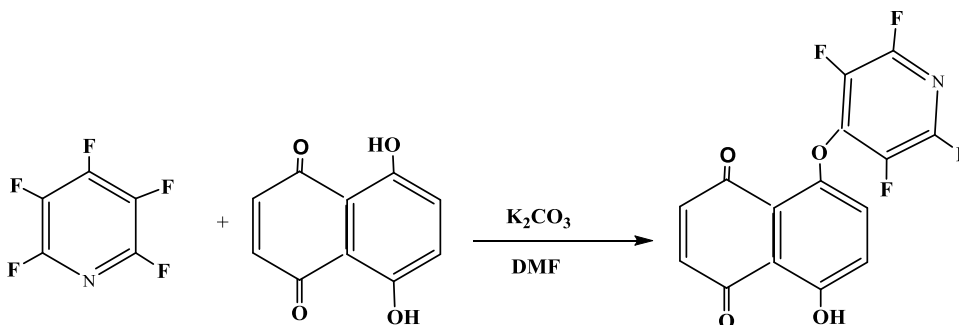


المعادلة I 8: تفاعل البنثافلوروبيريدين مع Piperazine.



d-قام الباحث Maghsoodlou et al باستخدام مركبات الفلورين العضوية في صناعة الأدوية وفي علم المواد

بسبب خصائصها الفريدة في علم الصيدلة والبحوث الطبية. [24]

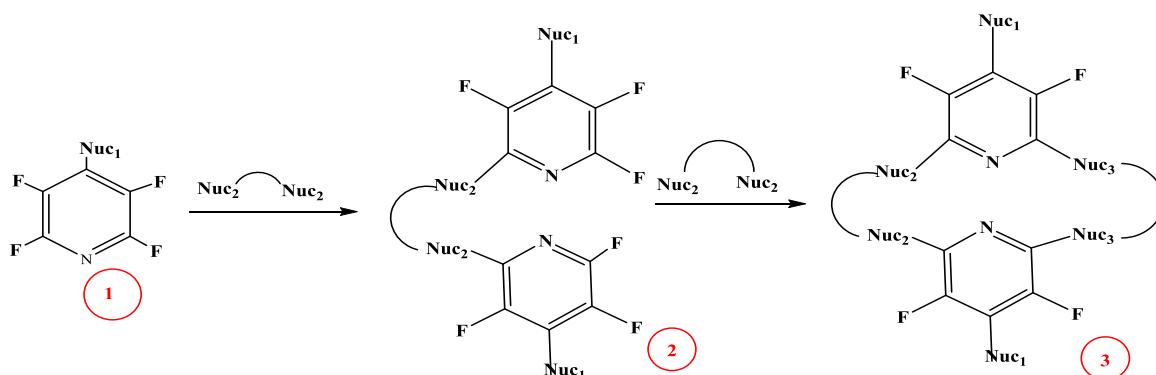


المعادلة I 9: تفاعل البنثافلوروبيريدين مع 8,5-ديهيدروكسينافثالين 4,1 ديون

### I-2-2-3- في المجال الصناعي

a- كما كان تحضير الحلقات الكبيرة (macrocyclics) من طرف الباحث Reza Ranjbar بداية انطلاقاً جديدة في مجال الكيمياء فوق الجزيئية ، لتطور تقنيات التصوير الطبي مثل التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) أو الموجات فوق الصوتية، حيث تم تصنيع هذه المركبات الكبيرة عن طريق عمليات الاستبدال النيوكليوفيلي للمركبات العطرية المتسلسلة التي تتضمن tetrafluoropyrimidine و pentafluoropyrimidine ومختلف ديامين كمكونات هيكلية. حيث تعتمد الاستراتيجية على، أولاً "حجب الموضع 4 الأكثر نشاطاً" لإعطاء مشتقات تترافلوروبيريدين التي تتفاعل مع "مجموعات التجسير" المختلفة والمناسبة في الموضعين 2 و 6 للمركبات الموصلة" المقابلة وأخيراً تشكيل الحلقات الكبيرة [25] [26] [27]، [28]. Pentafluoropyrimidine

## الفصل الأول: الدراسات السابقة

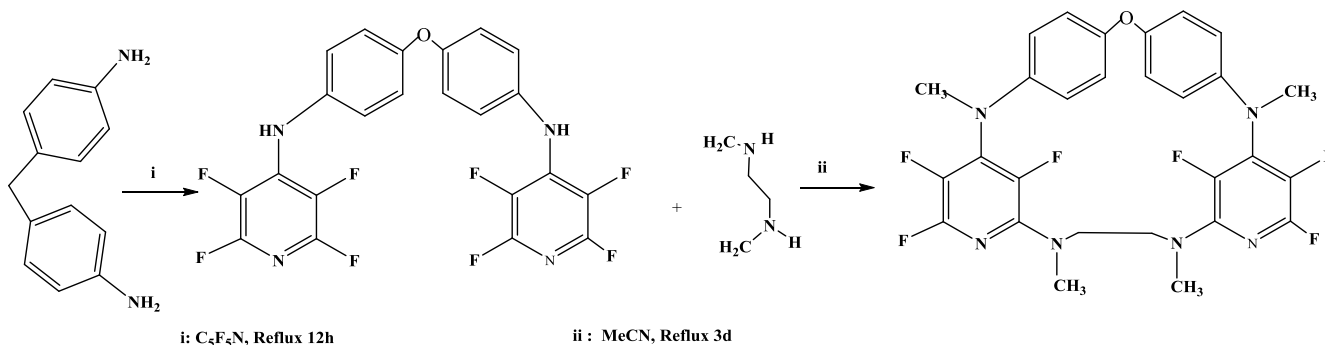


المعادلة I 10: استراتيجية تصنيع الجزيئات الكبيرة انطلاقاً من البنتاfluoropyridine.

**b**- كما تمكنت نفس المجموعة مع Dietrich, B., P et al. من تصنيع مجموعة من المركبات الحلقية الكبيرة ، من

خلال عمليات الاستبدال النيوكليوفيلي في المركبات العطرية المتسلسلة والتي تتضمن Pentafluoropyridine

و Tetrafluoropyridine ومختلف ديامين كمكونات هيكلية أساسية. وهذا وفقاً للمعادلة I 11 [25, 29].



المعادلة I 11 : استراتيجية تصنيع الجزيئات الكبيرة انطلاقاً من البنتاfluoropyridine.

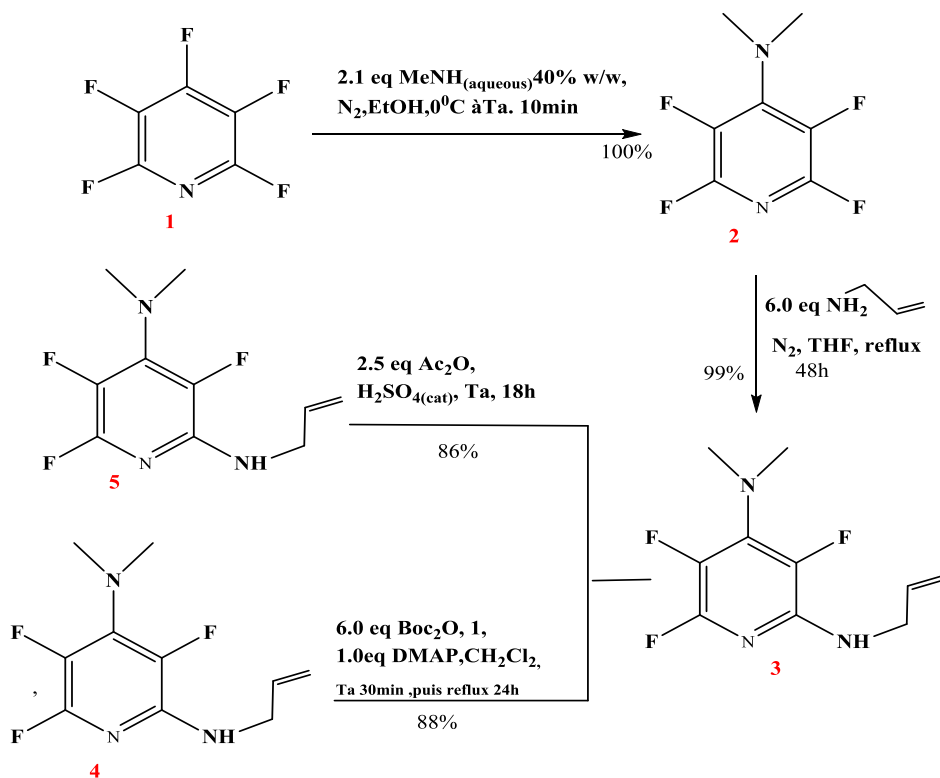
### I-2-2-4- في مجال في الكيمياء الجذرية

**a** - كما قام الباحث Yan Laot et al بتصنيع بعض المركبات الحلقية غير المتجانسة المحتوية على النيتروجين

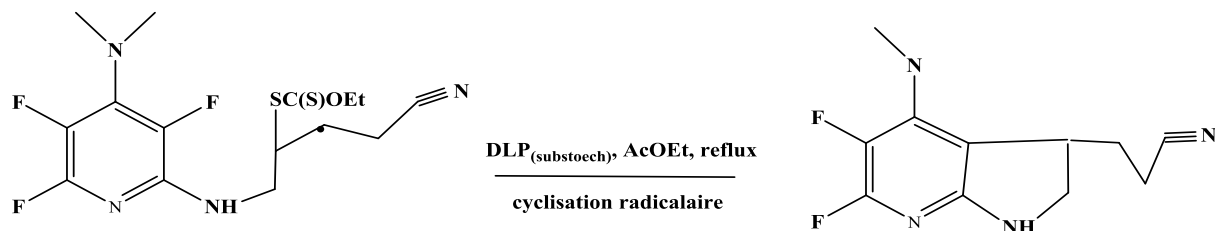
في الكيمياء الجذرية انطلاقاً من Pentafluoropyridine حيث أجرى تفاعلاً لإضافة الجذرية ( Addition

radicalaire و كذا التحلّق الجذري radicalaire cyclisation [11].

## الفصل الأول: الدراسات السابقة



المعادلة I 12: آلية تفاعل الإضافة انطلاقاً من البنتاfluوروبيريدين.



المعادلة I 13: آلية تحلق جذرية انطلاقاً من البنتاfluوروبيريدين.

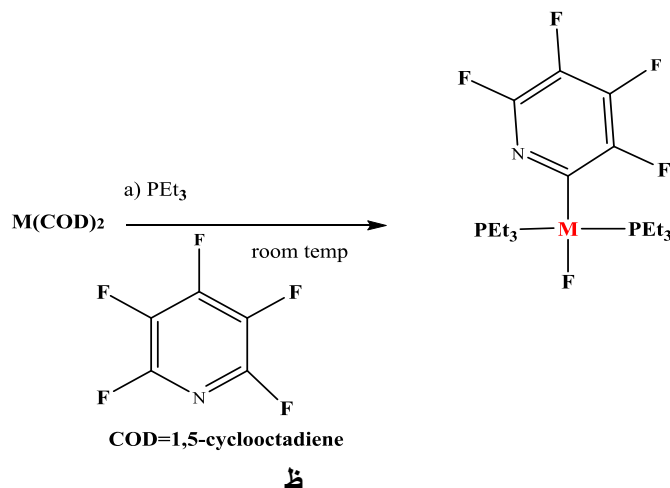
### I-2-2-5- في مجال المعقدات :

أثارت كيمياء مركبات الفلور العضوية اهتماماً كبيراً منذ أول عزل لعنصر الفلور بواسطة Henri Moissan في عام 1886 [30]. حيث تستخدم المركبات العضوية المفلورة عناصر البناء الخاصة بها على نطاق واسع في التطبيقات المتعلقة بعلوم المعادن، وكيمياء البوليمر والكيمياء الزراعية والصناعات الدوائية [31]. ومع ذلك ، فإن التدمير الفعال لمركبات الكربون الكلورية و فلورية ، المسؤولة عن الاحتباس الحراري واستنفاد

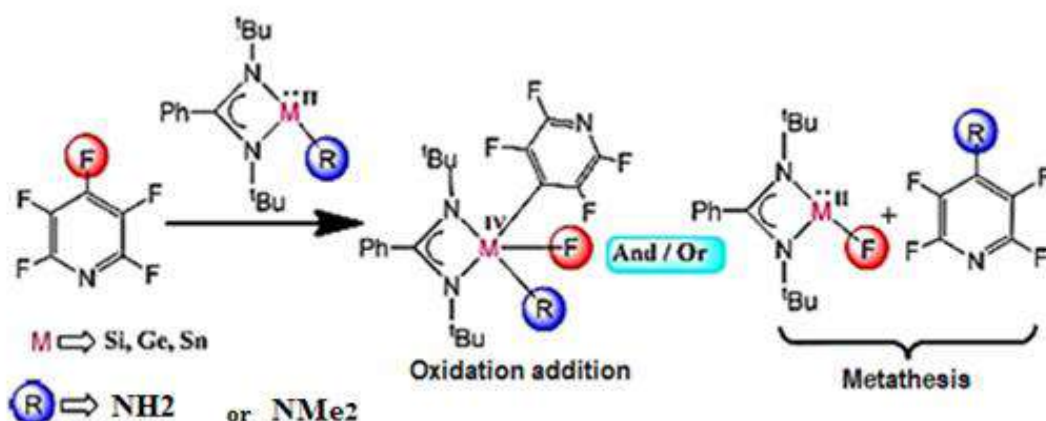
## الفصل الأول: الدراسات السابقة

طبقة الأوزون ، يحدث من خلال تنشيط روابط C-F [32] . بالنظر إلى المخاوف البيئية والصناعية ، فإن تنشيط رابطة C-F لا تقل أهمية عن تكوين رابطة C-F [33]. ومع ذلك ، فإن الكهروسالبية العالية والحجم الصغير لذرة الفلور يجعل الرابطة C-F قوية جداً وبالتالي يصعب تنشيطها في تفاعل بسيط [34].

**a-** ومع ذلك فقد تمّت الكثير من الأبحاث التي تستند إلى تفاعلات التنشيط الانتقائية للرابطة C-F التي تتم بواسطة المعادن الانتقالية. حيث تمّ تقديم المثال الأول لتفاعل تبادل M-F / C-F حيث (M is Ni, Pd, or Pt; L is trialkylphosphine) مركبات فلورية من طرف MacGregor et al لتنشيط الرابطة C-F بمساعدة الفوسفين بواسطة مجمّعات معدنية انتقالية مختلفة في الموضع أورثو Ortho من pentafluoropyridine، حيث استخدم الفوسفين لتسهيل كيفية تأثير البدائل المفلورة أورثو على الديناميكا الحرارية والحركية والانتقائية النسبية. [35]



**b-** في الآونة الأخيرة ، Ding et al ذكرت أن الإيريديوم والفوسفين يعززان تنشيط رابطة C-F لتكوين فلوريد أريل. حيث بتفعيل رابطة C-F يتم تصنيع المعقدات انطلاقاً من المجموعة 14. أي مجموعة العمود الرابع عشر في الجدول الدوري. [36، 37]



المعادلة I 14 : تفاعل المجموعة 14 Dialkylamino-metallenes مع pentafluoropyridine.

c - أجرى Cronin, L. et al دراسات مكثفة حول تفاعلات الفلوروارينات مع 10 مركبات من المجموعة

( Pt و Ni Pd ) بدءاً من  $\text{Ni}(\text{COD})_2$  (COD 1,5-cyclooctadiene)، حيث أن تفاعل هذا الأخير بحضور

$\text{Pet}_3$  مع البنتافلوروبيريدين يعطي المتماكب  $\text{trans-Ni}(\text{PET}_3)_2(\text{C}_5\text{F}_4\text{N})\text{F}$  مقارنة مع هذا تمت الدراسات على

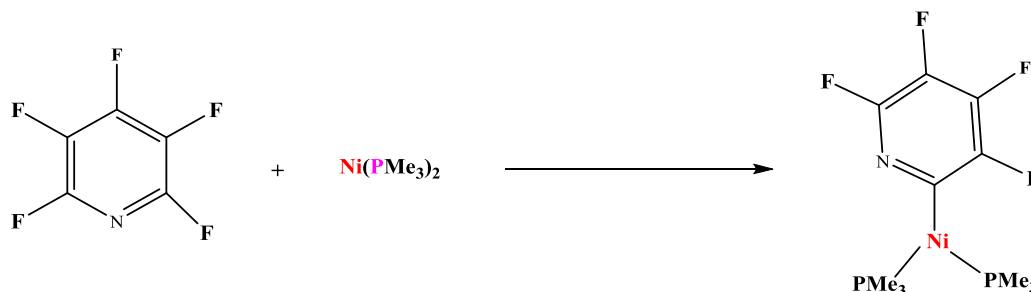
البنتافلوروبيريدين ومصدر عام للنكل و المتمثل في فوسفين وترايكيل فوسفين اين استعملوا كروابط تثبيت،

اكتشفوا بالإضافة المؤكسدة لتفاعلات سداسي فلورو بنزين وخماسي فلوروبيريدين وبيريدين مفلور جزئياً لتكوين

منتجات من شكل trans كما هو موضح في الشكل أدناه في هذه التفاعلات، والتي تميل إلى نقل شحنة سالبة

في الساحة، تكون البيريدين دائماً أكثر فاعلية من للبنزين المفلور بسبب ارتفاع كهربية النيتروجين مقارنة

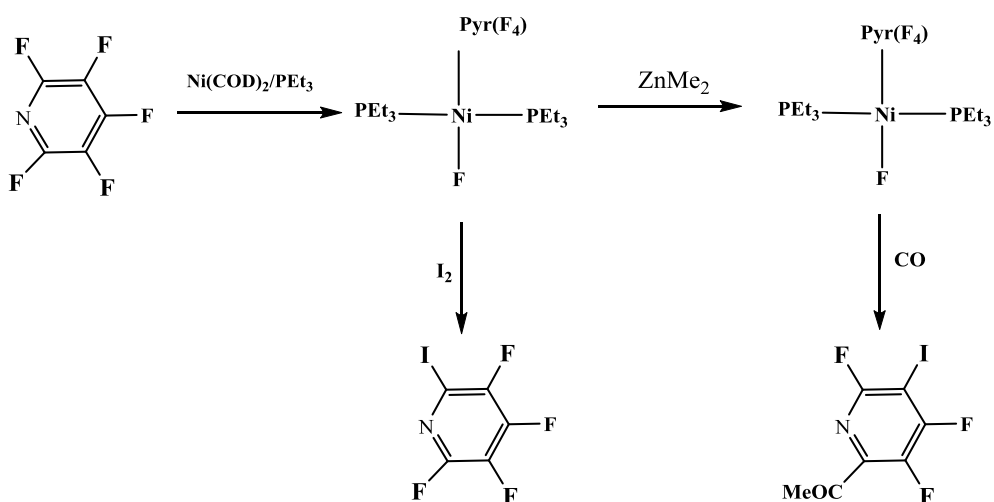
بالكربون [38].



المعادلة I 15: تحويل البنتافلوروبيريدين إلى معقدات باستعمال محفزات انتقائية مثل النيكل .

## الفصل الأول: الدراسات السابقة

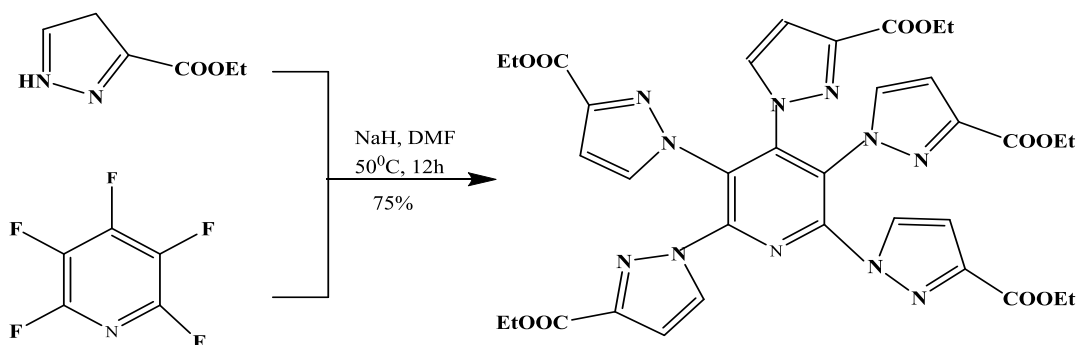
**d-** كما قام نفس الباحث Braun, T et al باستخدام النيكل أيضاً في تصنيع المركبات العطرية الحلقية غير المتجانسة المفلورة. تستخدم هذه العطريات المفلورة، وخاصة بيريميدين وبيريدين، في شكل بلورات سائلة ومبيدات الأعشاب والمضادات الحيوية والعوامل المضادة للسرطان. لاحظ براون وبيروتز أن محفز النيكل  $Ni(COD)_2$  في وجود ثلاثي إيثيل فوسفين أعطت إضافة للرابطة C-F بواسطة أكسدة هذه الجزيئات العطرية الحلقية غير المتجانسة وإزالتها عن طريق اختزال منتج بديل [39].



المعادلة I 16: تصنيع بعض مشتقات البنتافلوروبيريدين (مبيدات الأعشاب) انطلاقاً من النيكل.

**e-** كما قام الباحث Matthieu starck بتصنيع معقدات اللانثانيد انطلاقاً من البنتافلوروبيريدين بواسطة

الاستبدال النيكلوفيلي العطري SNAr لتنشيط الرابطة C-F [39] [40]

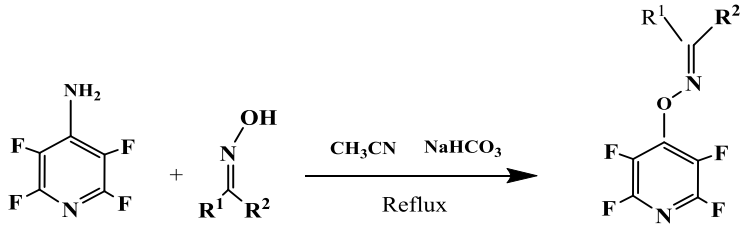
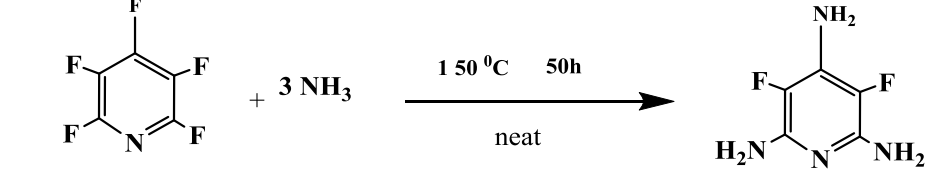
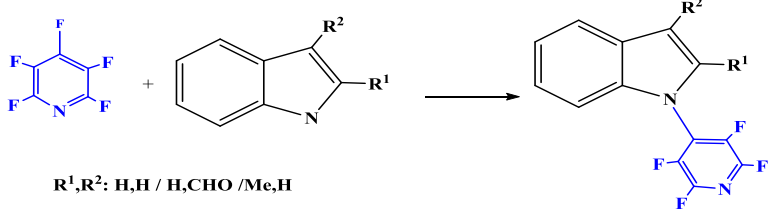
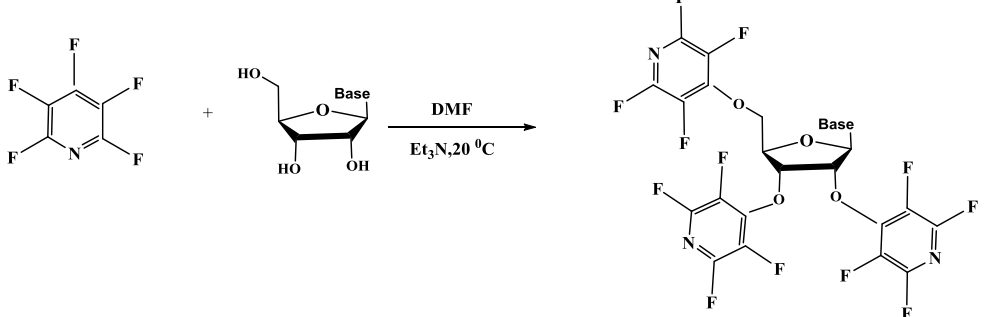
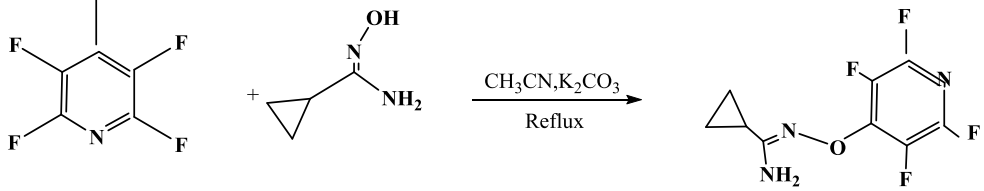
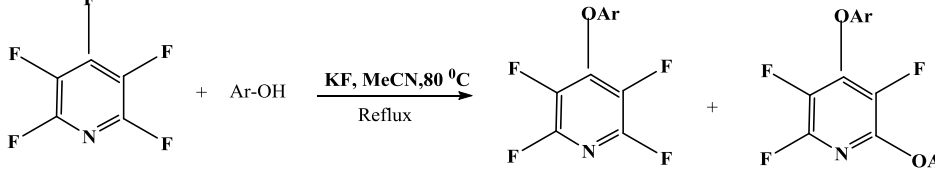


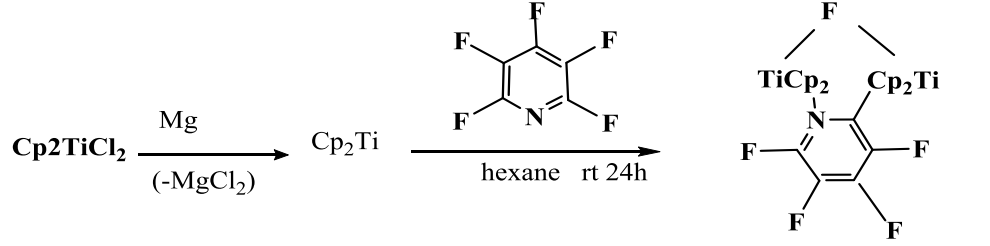
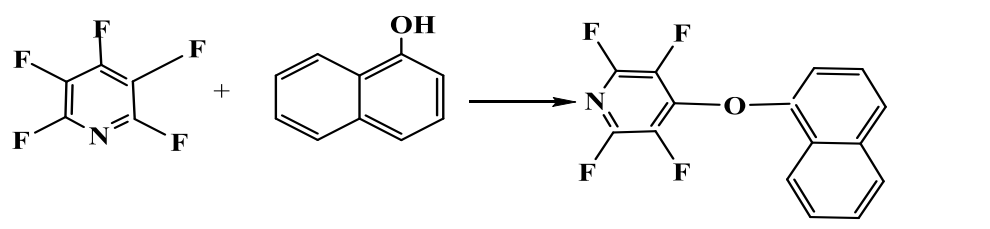
المعادلة I 17: تشكيل حلقات كبيرة غير متجانسة انطلاقاً من البنتافلوروبيريدين.

## الفصل الأول: الدراسات السابقة

توجد العديد من الدراسات التي نوجزها في الجدول التالي:

الجدول I 2 : مختلف المركبات المصنعة انطلاقا من البنثاfluوربيريدين.

author	Reaction
Mir Rasul Mousavi •et al (2015) [41]	
Sandford, Graham (2011) [42]	
T Moradi, R Ranjbar-Karimi, A Poorfreidoni (2020) [43]	
V. V. Litvak Et al (2004) [44]	
Reza Ranjbar et al (2017) [45]	
V. M. Vlasov, et al(2002) [46]	

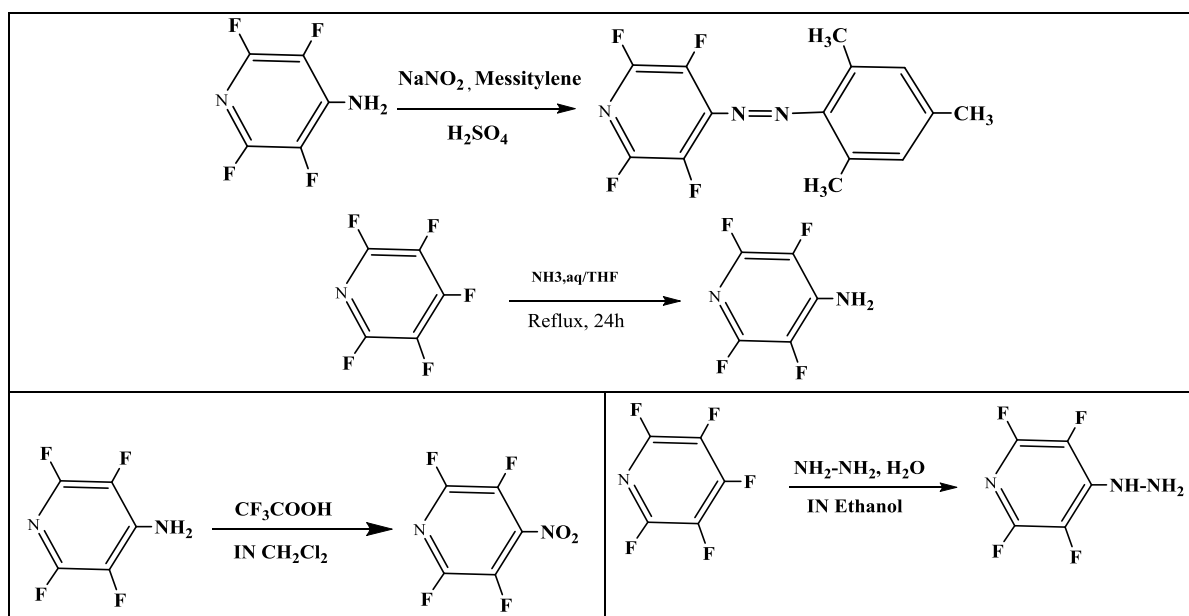
<p>Nicole A. LaBerge (2015) et al [47]</p>	
<p>V. V. Litvak, I. Ya. Mainagashev &amp; O. G.Bukhanets (2007) [48]</p>	

هناك الكثير من الدراسات حول جزيئة 4-amino(2.3.5.6.tetrafluoropyridine) تمّ تصنيعها

انطلاقا من البنتافلوروبيريدين، (أساس العمل الذي انطلقنا منه) ، ثم أجريت عليها أيضا مجموعة

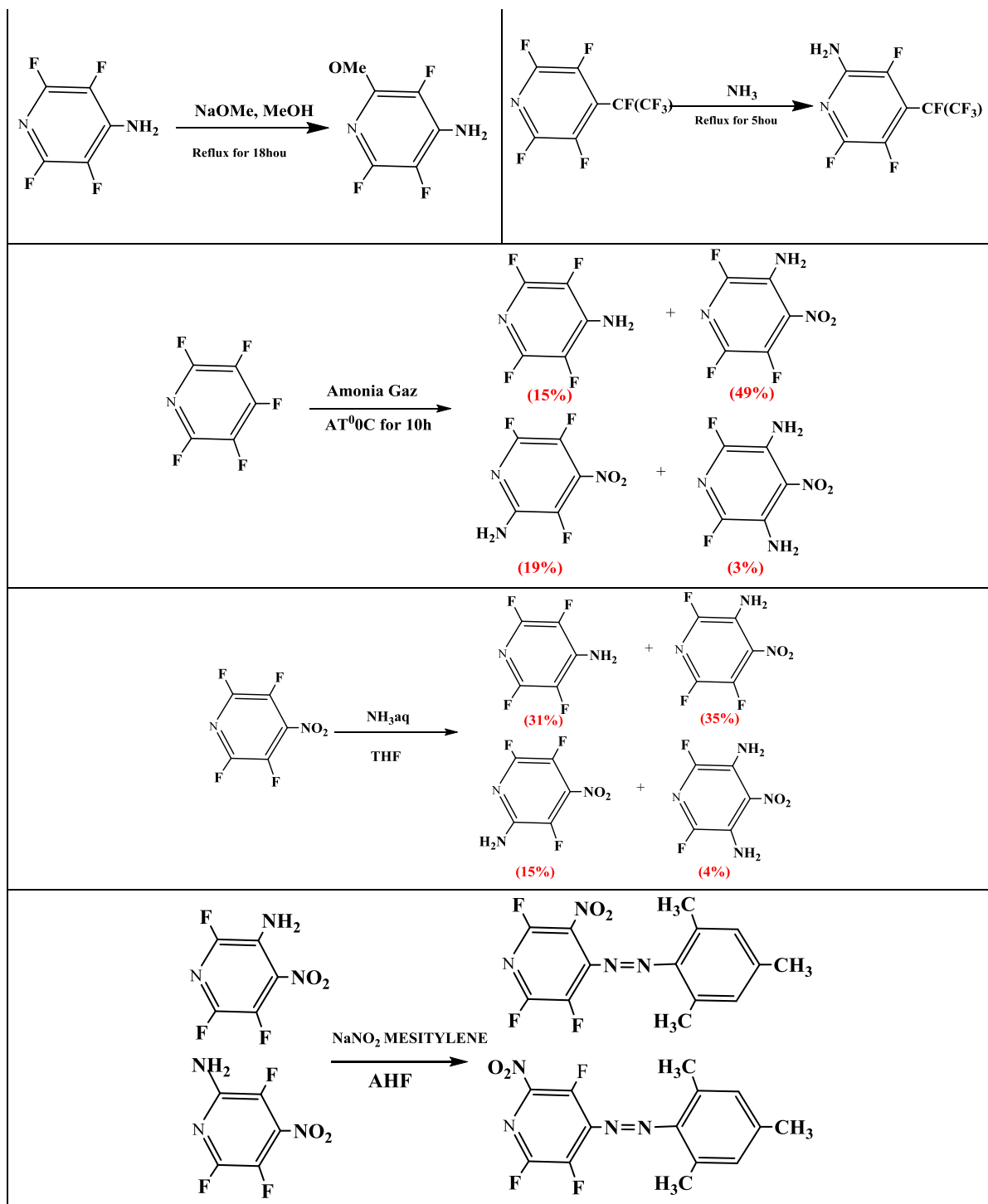
من الاشتقاقات من بينها تلك التي قام بها أستاذنا صخري لخضر نلخصها في الجدول : 19.I

[52][49]





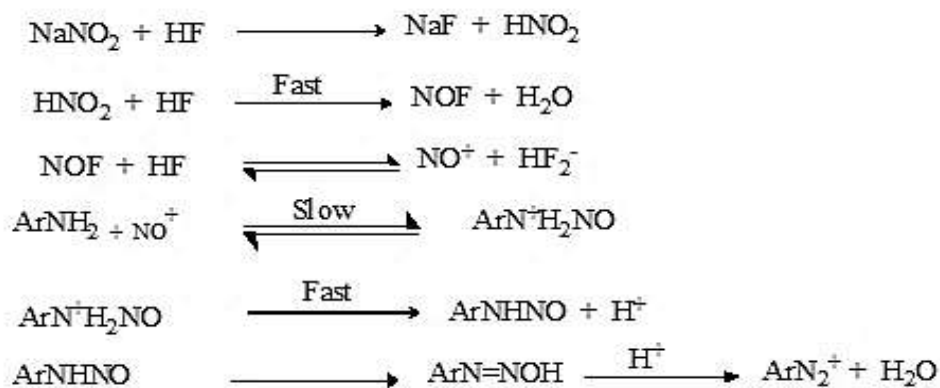
## الفصل الأول: الدراسات السابقة



المعادلة I 18: مختلف المركبات المصنعة انطلاقاً من البنثانيلوربيريدي

## الفصل الأول: الدراسات السابقة

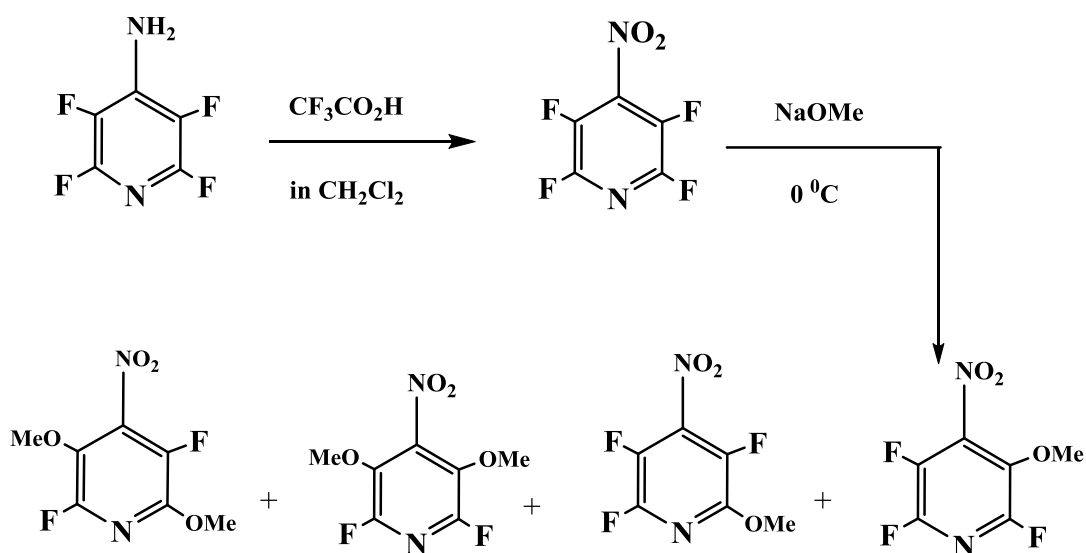
ثم تمت ديازة كل من 4-aminotetrafluoropyridine, 4-amino-3-chlorotrifluoropyridine بإضافة مسحوق نترتيت الصوديوم  $\text{NaNO}_2$  في وسط حمضي المكوّن من حمض السيلفريك (98%)  $\text{H}_2\text{SO}_4$  والناتج أي أيون الديازونيوم أضيف له الميسيتيلان ( $\text{C}_9\text{H}_{12}$ ) mesitylene ليعطي مركبات الأزو التالية : [50]، [51] 2,3,5,6-tetrafluorop-4-(trimethylphenylazo)-pyridine (80%) ، 3chloro-2,5,6-trifluoro-4-(trimethylphenylazo)-pyridine (83%) انطلاقاً من الأمينات :-  
 3-amino-2,5,6-trifluoronitropyridine ; 2-amino-3,5,6-trifluoronitropyridine  
 على التوالي حيث اقترح Alty آلية ديازوتيزيشن للأمينات المفلورة في AHF تسير على النحو التالي: [52].



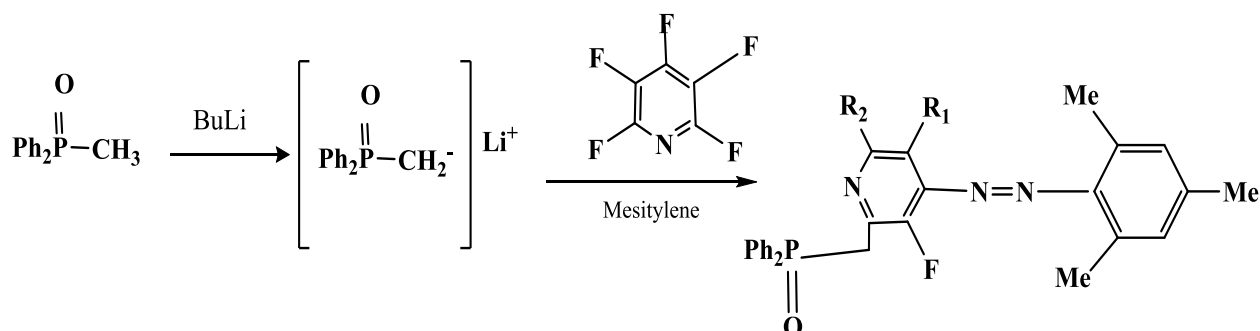
المعادلة I 19: آلية تشكل ملح الديازونيوم في تفاعل الديازة .

كما قامت الدكتورة حسيني زينب مع الأستاذ صخري لخضر بتصنيع مركّبات فوسفونية انطلاقاً من

نفس الجزيئة أي البنثافلوروبيريدين [53 54].



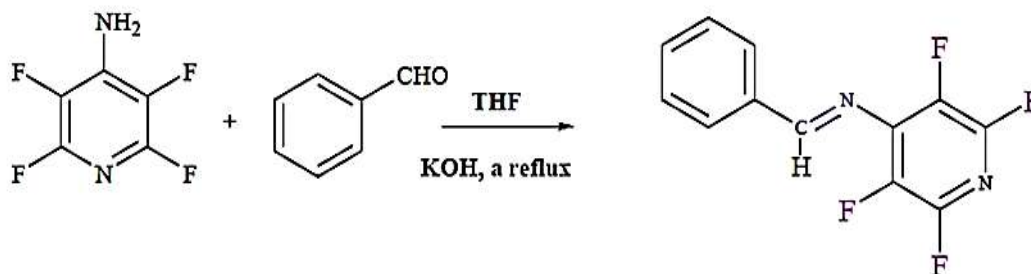
المعادلة I 20: أكسدة الأمين الفلوري 4-aminotetrafluoropyridine



المعادلة I 21: ديازة مركب الفوسفونيوم

أيضا قامت الدكتورة رعاش إيمان مع الأستاذ لخضر صخري بتصنيع قاعدة شيف انطلاقا أيضا من

جزئية البنثافلوروبيريدين [55].



المعادلة I 22: تصنيع قاعدة شيف انطلاقا من البنثافلوروبيريدين.

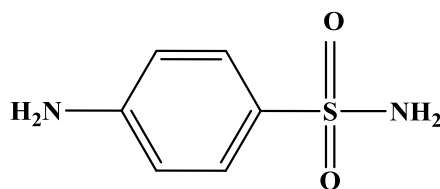
3-I- Les Sulfanilades : السيلفانيميدات

1-3-I- الخصائص الفيزيائية

السيلفانيميدات عبارة عن جزيئة تحوي المجموعة الوظيفية سلفوناميد (Sulfonamide) مريوطة بالأنيلين و هي عبارة عن مسحوق أبيض اسمها الكيميائي هو: 4-Aminobenzenesulfonamide كما تسمى أيضا Sulfamine و Sulphonamid ;كتلتها المولية،  $172.21\text{g/mol}$   $\text{PKa}=10.58$  عند  $25^\circ\text{C}$  و نقطة انصهاره  $165^\circ\text{C}$

الذوبانية : يذوب في الدهون لكنه لا يذوب في البنزن، الإيثر Ether والكلوروفورم Chloroform. [56]

كتلته الحجمية :  $1.08\text{g/cm}^3$ . السلفانيلاميد  $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  ، القابل للذوبان في جلايكول الإيثيلين l'éthylèneglycol، هو أبسط عضو في عائلة الأدوية: السلفانيلاميدات. يثبط إنزيمًا ضروريًا لإنتاج حمض الفوليك بواسطة البكتيريا ، وبالتالي فهو دواء مضاد للبكتيريا [57].



الشكل I 5: الصيغة الكيميائية للسلفانيلاميد.

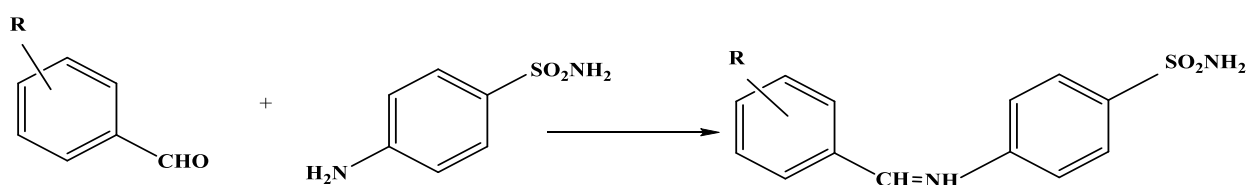
2-3-I- الدراسات التي تمت على السيلفانيميدات :

نظرًا لأن مسببات الأمراض تتطور بسرعة مقاومة للمضادات الحيوية المتوفرة حاليا ، فإنّ البحث جار عن مضادات جديدة أكثر فاعلية. السلفاميدات هي إحدى هذه المضادات الحيوية، وقواعد شيف المشتقة منها هي مركبات مهمّة بسبب تطبيقاتها البيولوجية والصناعية الواسعة ، فقد وجد أنها تمتلك أنشطة دوائية مختلفة، كما أنّها تعمل كدعم لتصنيع مختلف المركبات الحلقية غير المتجانسة (heterocyclique) . [58]

## الفصل الأول: الدراسات السابقة

إنّ وجود مجموعات وظيفية أزوميثين وسلفوناميد مسؤول عن نشاط مضادات الميكروبات. والتي يمكن تعديلها حسب نوع البديل الموجود في الحلقات العطرية، وقد تمت عليها العديد من الاشتقاقات عن طريق تفاعلات الاستبدال النيكليوفيلي، مع دراسة الفعالية البيولوجية لها. في هذا المشروع نركّز نحن فقط على تفاعلاتها لتشكيل قواعد شيف. فقد قام الباحث Santosh kumar بتحضير قاعدة شيف انطلاقاً من كما هو

موضح أدناه [58]



, or R= alkyl, OH, NO<sub>2</sub>,

المعادلة I 23: تصنيع قاعدة شيف انطلاقاً من السيلفوناميد

حيث يمكن اشتقاق السلفوناميدات التي تمتلك مجموعة أمينية حرة بسهولة، ممّا يؤدي إلى مجموعة واسعة من التطبيقات الطبية الحيوية [59]. و من بين الدّراسات التي تمّت على هذه الجزيئة، تلك التي قام بها الباحث Zahid H et al. ،

حيث حضروا ثمانية قواعد شيف من الساليسيلالدهيد مع الأمينات المختلفة، وتم تقييم أنشطتها

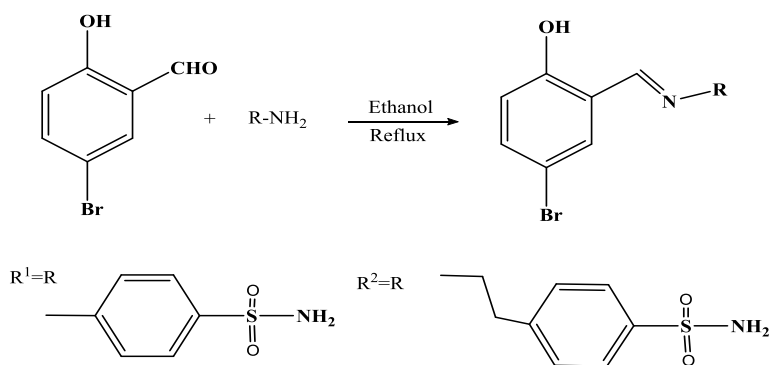
المضادّة للبكتيريا ضد السلالات البكتيرية المختلفة (a) = *Escherichia coli*, (b) = *Shigella flexneri*,

(c) = *Pseudomonas aeruginosa*, (d) = *Salmonella typhi*, (e) = *Staphylococcus aureus*, (f) = *Bacillus subtilis*;

حيث مناطق التثبيط والتراكيز المثبّطة الدنيا (MIC). أظهرت جميع القواعد أنشطة معتدلة إلى جيدة ضدّ جميع

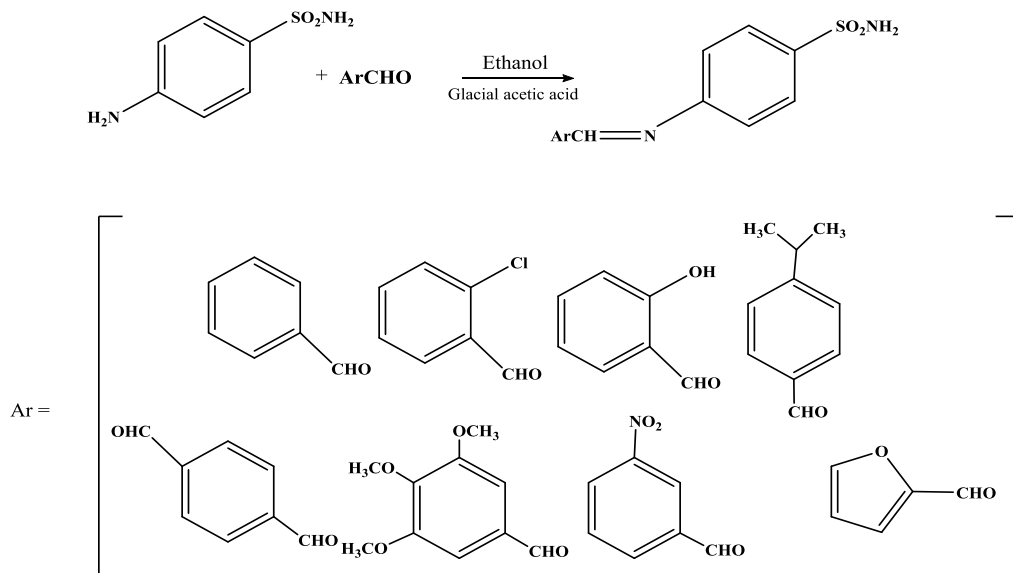
الأنواع [60].

## الفصل الأول: الدراسات السابقة



المعادلة I 24: تشكيل قواعد شيف انطلاقا من السيلفانوميد.

كما تم إجراء مزيد من الأبحاث حول مشتقات السيلفوناميد بهدف اكتشاف عقاقير جديدة لعدوى المكورات العنقودية، حيث قام الباحث Santosh kumar بتحضير قاعدة شيف كما هو موضح في التخطيط التالي [58]:



المعادلة I 25: تشكيل قاعدة شيف انطلاقا من سيلفوماميد

و تمت دراسة الفعالية المضادة للبكتيريا على السلالات البكتيرية و كانت النتائج جد مهمة [58]-

subtilis, S. aureus E. coli typhi A. niger C. albicans Gram-positifs (Bacillus subtilis et Staphylococcus aureus) et Gram-négatifs.( Escherichia coli et Salmonella typhii) et des souches fugitives.

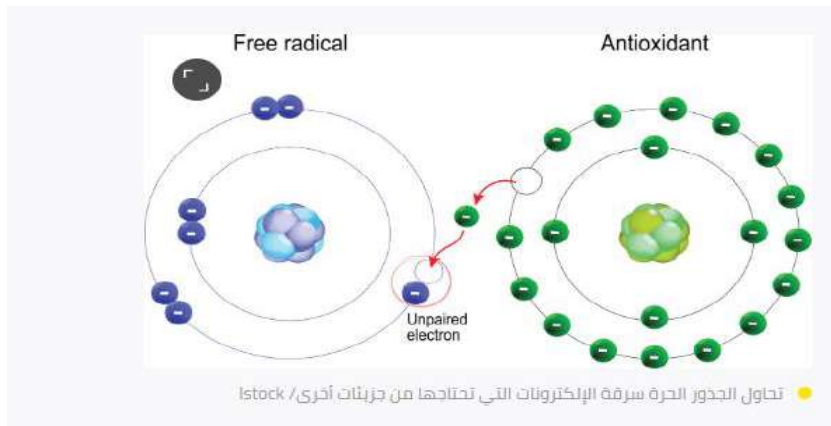
#### 4-I- الفعالية المضادة للأكسدة

##### 1.4-I- تعريف الجذور الحرة :

**الجذور الحرة** : هي جزيئات غير مُستقرة تُنتج بشكل طبيعي كمنتج ثانوي من التفاعلات الكيميائية في خلايانا. تتشكل الجذور الحرة عندما يتحول الطعام الذي نتناوله إلى طاقة، وعندما نمارس الرياضة، وعندما نتعرض لأشياء مثل أشعة الشمس أو دخان السجائر أو الإشعاع أو التلوث أو السموم. كما يتسبب كل من القلق والأرق والضغط النفسية والاكئاب بزيادة إنتاج الجذور الحرة، وتلف الخلايا الحية. [61].

##### 2-4-I- تعريف مضادات الأكسدة:

مضادات الأكسدة: (Antioxidant) هي عبارة عن جزيئات مستقرة بما يكفي لإعطاء إلكترون إلى جذر حر ومعادلته، مما يقلل قدرة الجذر الحر على إحداث ضرر وتلف في الخلايا [62].



الشكل I 6: آلية كبح الجذور الحرة.

#### 3.4-I - تصنيف مضادات الأكسدة:

يمكن تصنيف مضادات الأكسدة إلى قسمين كما في الجدول التالي [63]

## الفصل الأول: الدراسات السابقة

الجدول I 3: تصنيف مضادات الأكسدة حسب المصدر

مضادات الأكسدة غير الإنزيمية	مضادات الأكسدة الإنزيمية
<p>الجلوتاثيون Glutathion الفلافونويدات Vitamine E يذوب في الدهون Vitamine C يذوب في الماء، ويسمى أيضا Acid Ascorbique Butylated hydroxy toluene (BHT) مركب تجاري Butylated hydroxy Anisole (BHA) مركب تجاري</p>	<p>انزيم Superoxide dismutase انزيم Catalase انزيم Glutathion peroxidase انزيم Glutathion reductase انزيم Peroxyredoxines</p>

### I-4-4- طرق تقدير فعالية مضادات الأكسدة:

يمكن تعيين القدرة المضادة للأكسدة بعدة تقنيات تحليلية كلاسيكية مثل التحليل الطيفي أو اللوني و

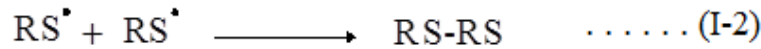
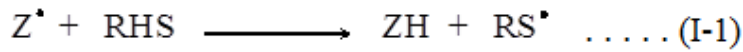
الكروماتوغرافيا وغيرها، نذكر هنا الطرق التي استخدمت في الدراسة و هي:

### I-4-4-1- اختبارات جذر الـ DPPH (2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl).

بيّنت الدراسات المرجعية أنّ أول من نشر هذه الطريقة هو العالم Marsden Blois سنة 1958،

حيث درس الفاعلية على السيستيين على اعتباره حمض أميني cysteine acidamine يحمل وظيفة ثيول ثمّ

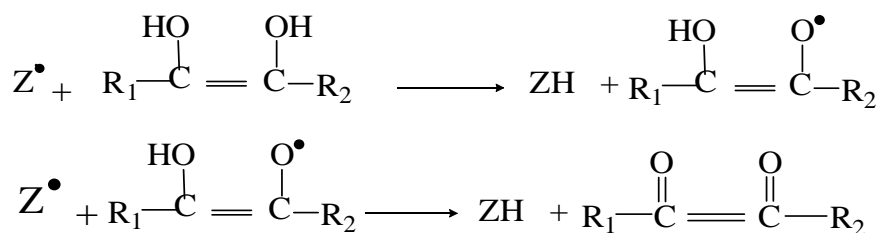
يتفاعل جذرين من RS· وفق التفاعل التالي [64]:



المعادلة I 26: آلية عمل مضاد الأكسدة

كما درس تفاعل الكاشف DPPH مع حمض الأسكوربيك وفق المعادلة التالية:

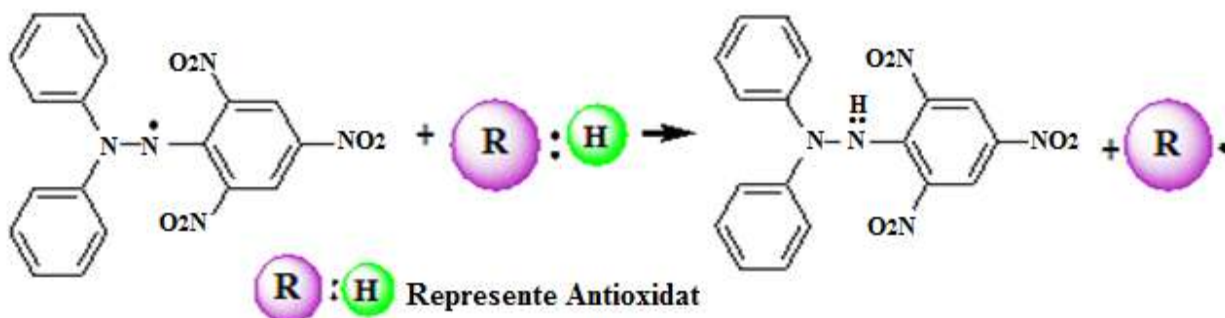




المعادلة I 27: تفاعل حمض الأسكوربيك مع DPPH.

فيما بعد أصبح هذا التفاعل يطبق على العديد من المستخلصات النباتية والمركبات البيولوجية وغيرها. يتميز هذا الجذر بالاستقرار لأن له إلكترون واحد على ذرة واحدة لذرة النيتروجين كما هو موضح في الشكل أعلاه. مبدأ عمل هذا الجذر هو التغيير في اللون من البنفسجي إلى الأصفر أو الأخضر. ونستعمل لهذا الغرض مطيافية ما فوق البنفسجي/ المرئي uv/visible و تقاس الامتصاصية عند طول موجة يقدر بـ 517nm

ويتم التفاعل كما سبق ذكره بالشكل التالي: [64]



المعادلة I 28: آلية كبح جذر (DPPH)

قياس تهافت اللون البنفسجي للخليط مع الزمن يسمح لنا بالحصول على  $EC_{50}$ ، زمن يتهافت فيه % 50 من لون الخليط. عموماً النتائج تعتمد على كمية مضادات الاكسدة اللازمة لتثبيط % 50 من إجمالي الجذور الحرّة (DPPH) الابتدائية  $IC_{50}$ .

يعني أن النتائج متعلقة بالتركيز الابتدائي لـ (DPPH) حيث نستطيع تعريف النشاط

المضادّ للأكسدة والموسوم بالرمز AA والمعبر عنه بالنسبة [65, 66]:

$$AA = DPPH_{\text{Initial}} / EC_{50} \dots\dots\dots(1.I)$$

حيث أن  $EC_{50}$  أو  $IC_{50}$  تحسب عن طريق المعادلة الخطية :

$$Y = ax + b = 50$$

$$IC_{50} = \frac{50 - b}{a} \dots\dots\dots(2.I)$$

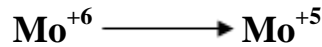
$$IC_{50} = \frac{50}{a} \dots\dots\dots(3.I)$$

حيث  $a$ : ميل المستقيم

$y$ : المقطع الصادي (نقطة التقاطع مع المحور  $b$ )

#### I-4-2-4 اختبار إرجاع موليبdates الفوسفات

هو اختبار سريع منخفض التكلفة وسهل التكرار، يسمح بقياس القدرة المضادة للأكسدة للمركبات المستحضرة، في وجود عامل اختزال، وهذا بإرجاع حمض الفوسفوموليبdates إلى فوسفوموليبdates حسب المعادلة التالية :



في اختبار إرجاع الموليبdates PM طيف الأشعة فوق البنفسجية / المرئية يمتص عند طول الموجة المقدر بـ 695 nm حيث تم هذا الاختبار بنجاح في دراسة الفعالية المضادة للأكسدة لمركباتنا.

I-4-4-3 دراسة النشاطية المضادة للأكسدة بإرجاع الحديد FRAP

الاختبار FRAP (Ferric Reducing / Antioxydant power) يدرس فاعلية مضادات الأكسدة

الإرجاعية في تفاعل الإرجاع اللوني، أي تدرس مدى قدرة المركبات المصنعة على العمل كمتبّطات لعملية

الأكسدة. يعتمد مبدأ الاختبار على تلوين أو عدم تلوين للمعقد ثلاثي بيريديل أزين فريك - 2, 4, 6.

(TPTZ) tripyridyl-s-triazine ferrique في الوسط الحامضي.

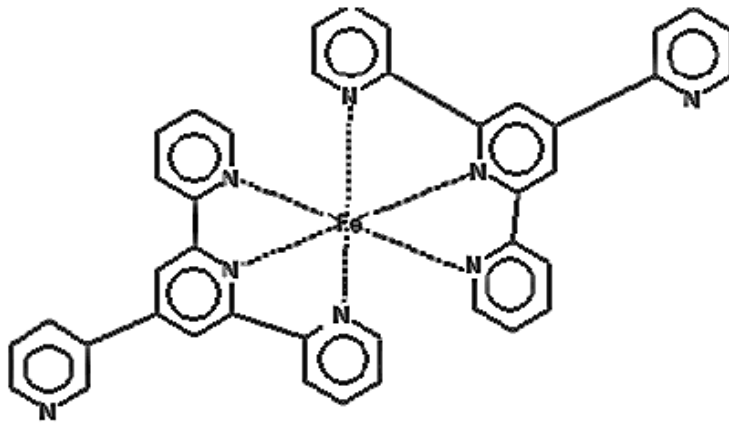
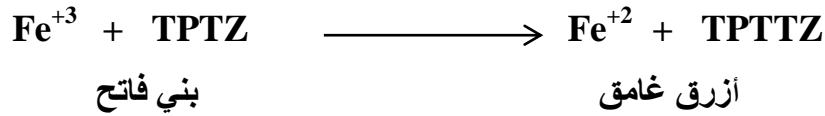
اختبار التحليل بـ FRAP هو اختبار سريع و مباشر نوظّفه لقياس مضادات الأكسدة داخل

السائل البيولوجي الحيوي (البلازما البشرية)، و نحن استعملنا هذا الاختبار لدراسة ومتابعة مضادات

الأكسدة في مركباتنا المصنعة من خلال ملاحظة التغيّر الحاصل عند زيادة الامتصاصية الضوئية

في مجال زمني منظّم من 0 إلى 15min و بصورة أدقّ يسمح لنا بمتابعة حركية التفاعل و كذلك

متابعة كثافة الضوء الممتص بدلالة الزمن، و من ثمّ حساب ثابت معدّل سرعة التفاعل [68] [69].



الشكل I 7: جزيئة TPTZ + Fe<sup>3+</sup>

## الخلاصة:

من خلال هذه الدراسة البيولوجية، أظهرنا تنوع طرق تصنيع المركبات المفلورة، التي تم تطبيقها على نطاق واسع في المجالات الطبية، الصيدلانية و كذا الصناعية و الزراعية. ومع ذلك فإن النشاط البيولوجي لهذه المركبات يستحق مزيداً من الدراسة لأنّ البحث في هذا الموضوع لا يزال في مراحله الأولى، حيث تمّ مؤخراً ظهور بعض المقالات التي تدرس آثار المركبات المفلورة على مسببات الأمراض (البكتيريا و الفيروسات). وقد ثبت من خلالها أن المركبات، التي تحوي الفلور أو متعدّد الفلور، هي مركبات ذات فاعلية مضادة للبكتيريا ومضادّة للأكسدة. لذا يتطلب التقدّم في مجال تصنيع هذه المركبات، وكذلك آلية عمل هذه المركبات في جميع المجالات.

الفصل الثاني

الوسائل و طرق

الدراسة

II- الفصل الثاني: الوسائل وطرق الدراسة

يهدف هذا العمل إلى تصنيع بعض المشتقات لجزئ البنتافلوروبيريدين Pentafluoropyridine من خلال تحويلها أولاً إلى أمين ، ثم ديازتها و بعد ذلك تشكيل قواعد شيف بتفاعلها مع السيلفانوميدات ليتم اختبار هذه المركبات في المجال البيولوجي من خلال دراسة أنشطتها المضادة للبكتيريا والمضادة للأكسدة. و من اجل تحقيق هذا العمل التجريبي، قُمنّا بإجراء مرحلتين أساسيين لهذا البحث:

**المرحلة الأولى:** تمّ إنجاز هذه المرحلة بمختبر هندسة الطرائق بكلية العلوم التطبيقية في جامعة

قاصدي مريح ورقلة . حيث كرس لتنفيذ الخطوات التالية:

تحويل جزئ البنتافلوروبيريدين Pentafluoropyridine إلى أمين.

▪ ديازة المركبات المفلورة ( ديازة الأمين )

▪ تصنيع قواعد شيف المفلورة بواسطة السيلفانيلاميد Sulfanilamides.

تم ضبط وتحديد بنية المركبات المصنّعة بالطرق الطيفية بما في ذلك مطياف الأشعة فوق البنفسجية / المرئية UV/VIS، الأشعة تحت الحمراء IR، مطياف الرنين النووي المغناطيسي RMN و الكروماتوغرافيا الغازية / مطيافية الكتلة (GC / MS)

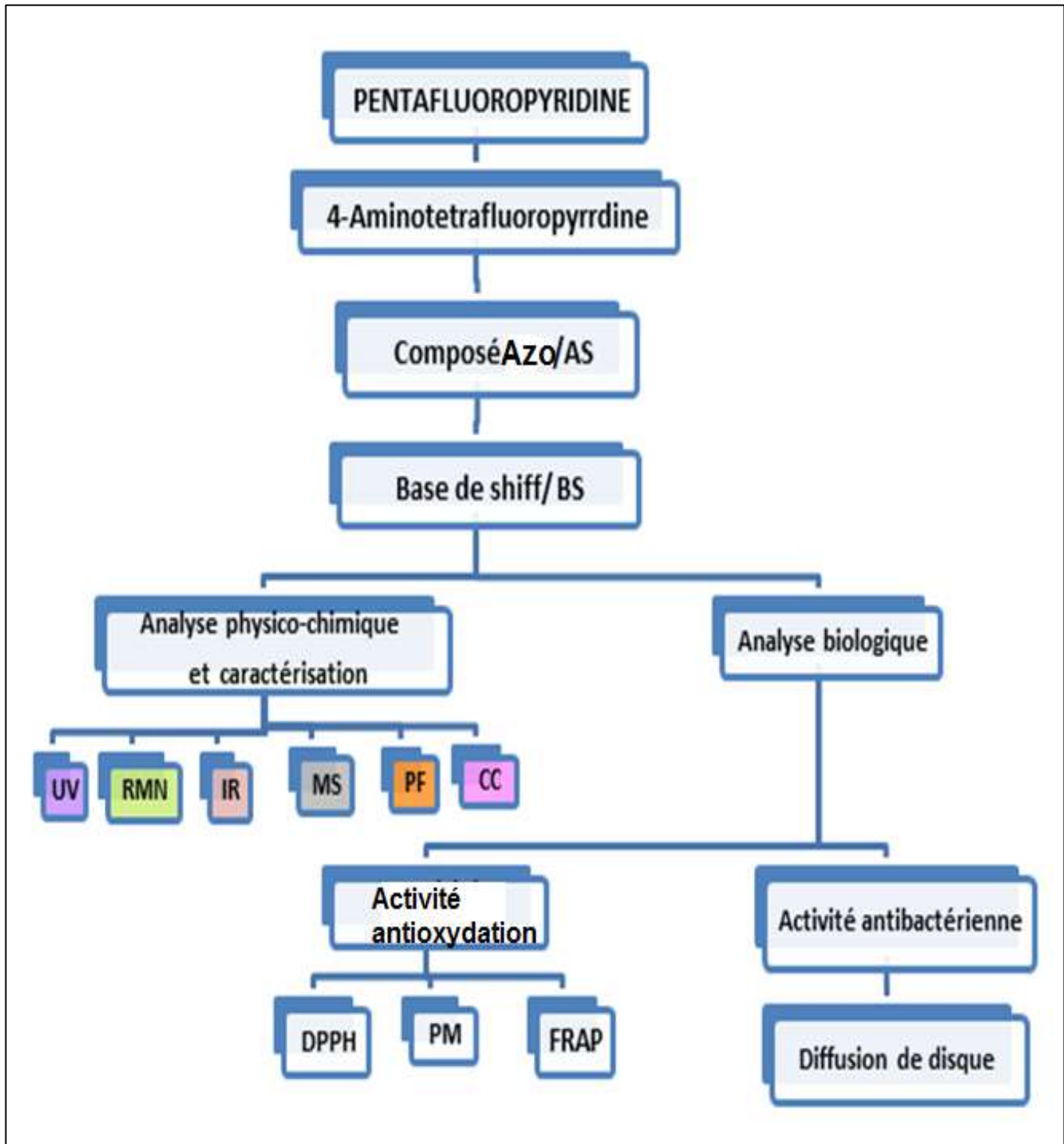
**المرحلة الثانية** مكرّسة لدراسة: القوة المضادة للبكتيريا للمركبات الجديدة مقابل السلالات البكتيرية

(+) Gram-positive / (-) Gram-negative)) بعد إذابة المركبات في DMSO و التي تمت بالأرضية

التقنية للتحاليل الفيزيو-كيميائية PTAPC ورقلة. القوة المضادة للأكسدة للأمين ، لمركب الأزو و

لقاعدة شيف باختبار الـ DPPH ، اختبار الموليبدات PM واختبار الـ FRAP . حيث تمت هذه الاختبارات

الثلاثة في مخبر تثمين الموارد الصحراوية VPRS.



الشكل II 1: مخطط عام للعمل التجريبي.

II - 1- جزء التصنيع Partie Synthese :

كما ذكرنا في الفصل الأول، فإن تفاعلات المركبات المفلورة متنوعة، ونظرا لخصوصية جزيئة البنثافلوروبيريدين Pentafluoropyridine، فإن عملية ديازتها، لا تتم وفقا للطرق الكلاسيكية التي قام بها عدة علماء منهم H. Khanmohammadi et al ، حيث قاموا في البداية بإضافة نترتيت الصوديوم  $\text{NaNO}_2$  إلى الأنيلين (الأمين) بوجود حمض كلور الماء، و عند اتباعنا لهذه الطرق كنا دائما نحصل على مردود ضئيل جدا، لا يمكن جمعه، بالإضافة إلى عدم ذوبانية الأمين الفلوري في حمض كلور الماء HCl بشكل تام، لذا تمت ديازة جزيئة البنثافلوروبيريدين pentafluoropyridine باتباع طريقة Alty et al بإضافة الأمين إلى نترتيت الصوديوم  $\text{NaNO}_2$  بوجود حمض الكبريت  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ، وحمض البروبانويك  $\text{C}_2\text{H}_5\text{COOH}$  وكذا حمض الخل المجمّد  $\text{CH}_3\text{COOH}$  وبعدها تمت إضافة الأدهيد (ساليسالدهيد  $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2$ ).

أما بالنسبة لتصنيع قواعد شيف بتفاعل كل من الأدهيد المحضّر (مركب الأزو) مع السيفانيلاميد Sulfanilamide، حيث أظهر العمل الذي نشره مختلف الباحثين، على وجه الخصوص، ميزة استخدام محفّز مثل حمض عضوي (حمض الفورميك) أو معدني ( $\text{HCl}$ ،  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ، إلخ) أو قاعدة ( $\text{NaOH}$ ) أثناء تفاعل التكتيف بين أمين والألهيد و ذلك لتحفيز جزء الكربونيل. عادة ما يتمّ التعرف على قواعد شيف بمزيج من الطرق الطيفية وقياسات الحساسية المغناطيسية وتحديد الوزن الجزيئي. فتقنيات التحليل الطيفي هي الوسيلة الأساسية لتوضيح

التركيب الجزيئي لها [70][54][71]



## الفصل الثاني: مواد وطرق الدراسة

### II -1-1- طرق ووسائل الدراسة

ذُكر أن جميع المنتجات والمذيبات الواردة في الجدول I-1 - تم استخدامها في إعداد مركباتنا، بدون

أي تنقية مسبقة

الجدول II 1: الكواشف والمذيبات المستخدمة في هذه الدراسة

Reactive / solvent	Formula	Purity	Brand/supplier
Pentafluoropyridine	C <sub>5</sub> F <sub>5</sub> N	99%	ALDRICH
Sulfanilamide	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	99%	ALDRICH
Aqueous ammonia	NH <sub>3</sub> aq	98%	ALDRICH
Benzaldéhyde	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O	98%	ALDRICH
Salicylaldéhyde	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	99%	ALDRICH
magnesium sulfate	MgSO <sub>4</sub>	98%	FLUKA
sulphuric acid	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	95%	FLUKA C
Ethanol absolute	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> O	99,8%	ALDRICH
Méthanol	CH <sub>4</sub> O	99%	ALDRICH
DMSO	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> OS	99%	ALDRICH
THF	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O	99%	ALDRICH
Diethyle ether	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> O	98%	Prolabo
Petroleum ether	/	94%	Biochem Chemopharma

## الفصل الثاني: مواد وطرق الدراسة

Ethyl acetate	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	99,5%	ALDRICH
Chloroforme	CHCl <sub>3</sub>	99%	Biochem Chemopharma
Propanoique	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> COOH	99%	ALDRICH
Acetic acid	CH <sub>3</sub> COOH	99%	Biochem Chemopharma
Sodium Nitrite	NaNO <sub>2</sub>	97%	Biochem Chemopharma

من ناحية أخرى، يرد أدناه تذكير موجز بالتقنيات المختلفة المستخدمة لتعزيز تحضير وتعريف مركباتنا.

### II -2-1- الأجهزة و تقنيات التحليل

#### II -1-2-1-كروماتوغرافيا

تمت متابعة التفاعلات بالكروماتوغرافيا على الطبقة الرقيقة (CCM) حيث تحقق على صفيحة من الألمنيوم مغطاة بطبقة رقيقة من هلام السيليس Merck 60 F254 بسمك 0.2mm أو أكسيد الألمنيوم، يكشف عن تطور وتقدم البقع بكاشف (محلول KMnO<sub>4</sub>، UV-). أجريت كروماتوغرافيا العمود بواسطة حبيبات السيليس (Merck 230-400 mesh) و تجفيف المذيبات للطور العضوي بـ MgSO<sub>4</sub> و التبخير بجهاز الطرد البخاري يحمل علامة Janke et kankel RV 05- ST.

#### II -2-2-1- نقطة الانصهار:

يشير هذا المصطلح إلى تغيير حالة مادة عندما ينتقل هذا من حالة صلبة إلى حالة سائلة. نقطة الانصهار هي درجة الحرارة الدقيقة اللازمة لهذا التحول، وتحديدًا مهم جدًا لأنه يعتمد بشكل كبير على نقاء

## الفصل الثاني: مواد وطرق الدراسة

المادة المختبرة. وبالتالي يتم استخدام هذه التقنية لتحديد جودة المادة. [71، 72] نقاط الانصهار المتحصل عليها بواسطة جهاز الانصهار ذو العلامة Gallenkamp مع العلم أن القيم المحصل عليها غير مصححة.

### II-2-1-3- طيف الأشعة تحت الحمراء: IR

سجلت الأطياف ما تحت الحمراء بجهاز تحويل (Fourier (FTIR 830 marque SHIMADZU) وتم تحليل المركبات الصلبة على شكل شريحة مع الـ KBr، الأعداد الموجية مقدرة بـ  $\text{cm}^{-1}$ .

### II-2-1-4- الأشعة فوق البنفسجية/ المرئية (UV/VIS):

حققت أطياف الأشعة فوق البنفسجية و المرئية في جهاز SpectroScan 80D/80DV و الذي تم في الأرضية التقنية للتحاليل الفيزيو-كيميائية PTAPC بورقلة.

### II-2-1-5- طيف الرنين النووي المغناطيسي :

حققت أطياف الـ  $^1\text{H}$  RMN و  $^{13}\text{C}$  على جهاز Bruker AM 400 بـ بوسماعيل CRAPC وتعطى الإزاحات الكيميائية بالجزء من المليون ( $\delta$ .ppm). اعتمدنا كمرجع داخلي المذيب  $\text{CDCl}_3$  الذي تميز طيفه بالقيمة 7.26 ppm بالنسبة لـ  $^1\text{H}$  و 77.16 ppm بالنسبة لـ  $^{13}\text{C}$  أما المذيب  $\text{CD}_3\text{OD}$  فإن طيفه يتميز بـ 3.31ppm بالنسبة لـ  $^1\text{H}$  و 49.0 ppm بالنسبة لـ  $^{13}\text{C}$ . استعملنا لتفسير الأطياف المختصرات التالية:

s) singulet, (brs) singulet élargit, (d) doublet, (dd) doublet de doublet, (t) triplet (q) quadruplet, (dt) doublet de triplet, (m) multiplet, (ddt) doublet de doublet de triplet.

II-1-2-6- كروماتوغرافيا الغازية مع مطيافية الكتلة GC-MS

حققت أطياف الكروماتوغرافيا و مطيافية الكتلة على جهاز: Shimadzu Nexis GC-MS

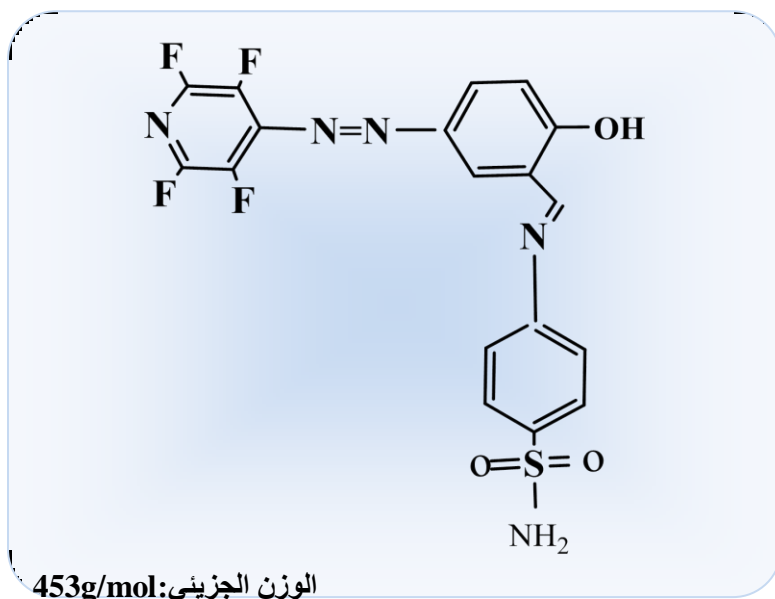
للتحليل الفيزيو-كيميائية ورقلة. وقبلها أجريت التحاليل في المركز الوطني للبحث و التحاليل

للتحليل الفيزيو-كيميائية تونس l'INRAP و الجهاز المستخدم : MS:Agilent 5975B GC : Agilent 6890

II-1-3- طرق التصنيع

II-1-3-1-1- تصنيع قاعدة شيف المفلورة Synthèse de la base de Schiff fluorée

تمّ تصنيع هذه القاعدة بانتباع طريقة [71] L Bonsignore et al.



الصيغة الجزيئية:  $C_{18}F_4H_{11}N_5O_3S$

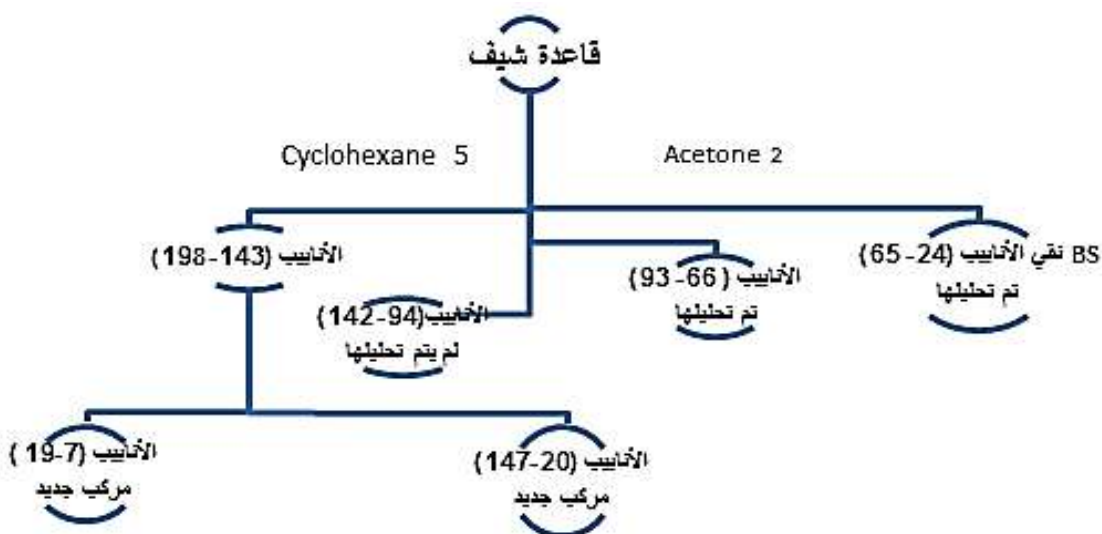
الشكل II 2: البنية الكيميائية لقاعدة شيف.

## الفصل الثاني: مواد وطرق الدراسة

في دورق ثنائي العنق سعته 250 ml، قمنا بإذابة كل من السيلفانومييد sulfonamide (0.01mol) ومركب الآزو (2-hydroxy-5-(2',3',5',6'-tetrafluoropyridylazo) benzaldehyde) AS في الإيثانول (30ml) EtOH، مع إضافة قطرات من حمض  $CH_3COOH$  وتركت تحت الرّج لمدة 3h. بعدها قمنا بصبّ الخليط في الماء المقطّر البارد المتلج ليتشكّل راسب برتقالي. قمنا بترشيحه واستخلاص الباقي بـ  $(30 \times 3 CH_2Cl_2)$ ، فكان المرودود 40%. تمّت إعادة البلورة بـ DMF، بعدها تمّت تنقيته بالعمود الكروماتوغرافي للحصول على المركب:

2-hydroxy-5-(2',3',5',6'-tetrafluoropyridylazo)phenyl N-Sulphanilamide-1-imine .

حيث قمنا بوزن المركب الناتج أي قاعدة شيف base de schiff، بعدها قمنا بوزن كمية gele de selice، ثم قمنا بتحضير النّظام Cyclohexane 5 / Acetone 2: ثمّ إفراغه في العمود الكروماتوغرافي لتثبيت هذا الأخير فيه و بدأنا عملية الفصل بدء بجمع الأنابيب المتشابهة بعد اختبارها في قطع CCM .



الشكل II 3: العمود الكروماتوغرافي لتنقية BS

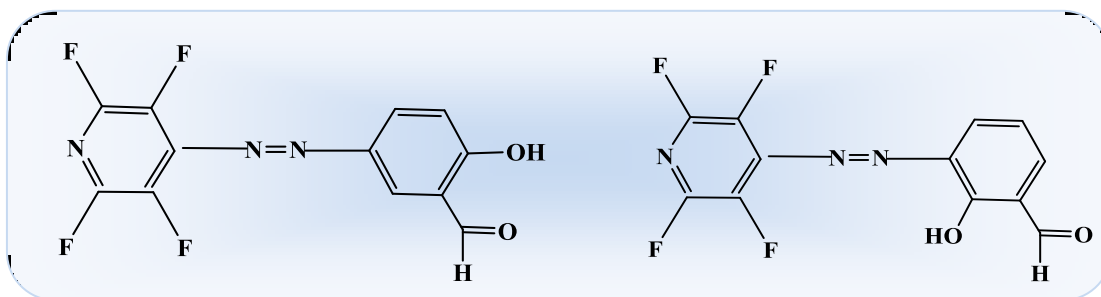
## الفصل الثاني: مواد وطرق الدراسة

لكنّ الفصل لم يكن دقيقاً و ذلك بعد التأكد ب CCM حيث أرجعنا هذا لوجود الروابط الهيدروجينية، التي أعاقت عملية الفصل ممّا اضطررنا إلى تطبيق تقنية أخرى : تقنية الطبقات الرقيقة في نفس النظام حيث تحصلنا على المركّب النقي بعد خدش الورقة و تجميع المركّب بعدها تمّت إذابته في الميثانول و تم ترشيحه و التخلّص من المذيب بجهاز الطرد البخيري

### 1-II-2-3- تصنيع المركب آزوAS:

2-هيدروكسي-5-(2',3',5',6'-tetrafluoropyridylazo)benzaldehyde

(2-hydroxy-5-(2',3',5',6'-tetrafluoropyridylazo)benzaldehyde)



الصيغة المجرّدة:  $C_{12}H_5O_2N_3F_4$   
الوزن الجزيئي: 299g/mol

الشكل II 4: البنية الكيميائية لمركبي الأزو و الميزوميري

نضع في حمّام تّلجي مع الرّجّ المكثف إرلينة سعتها 500ml نضع فيها  $NaNO_2$  (2.1g, 30mmol) نظيف لها حمض الخل المتلّج ( $CH_3COOH$  (51.6cm<sup>3</sup>) ، حمض البروبانويك ( $CH_3CH_2COOH$  (8.4cm<sup>3</sup>) ، بعدها نبدأ بإضافة حمض السيلفريك ( $H_2SO_4$  (60cm<sup>3</sup>) بكميات قليلة لأنّ التفاعل ناشر للحرارة، يجب أن لا تتعدى درجة الحرارة الدرجة  $C^\circ$  30حتى نحافظ على ملح الديازونيوم.و حتى نتجنب تفكك نيتروزيل. (تمت إضافة الحمضين : حمض الخل  $CH_3COOH$  وحمض البروبانويك  $CH_3CH_2COOH$  لتسهيل إذابة الأمين. كما لاحظنا انطلاق دخان بنيّ دلالة على تصاعد غاز  $(NO_2)$ . أثناء تنزيل درجة حرارة المزيج مع الرّجّ المستمر، نلاحظ أن المزيج أصبح كثيفا و ثقيلًا جدا لأنّ حمض الخلّ يتجمّد عند الدّرجة  $16.8C^\circ$ . بعد الوصول إلى الدرجة  $4 C^\circ$  أو  $5 C^\circ$  تحت الصفر نبدأ بإضافة الأمين المصنّع (4ATFP)

## الفصل الثاني: مواد وطرق الدراسة

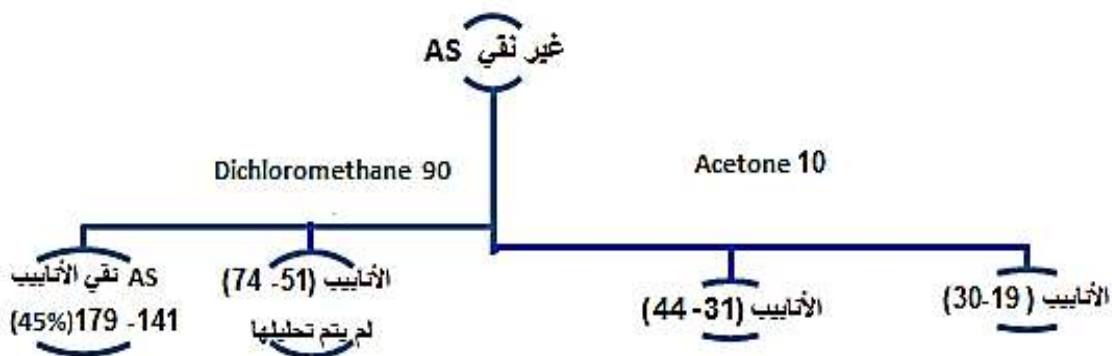
تدرجيا (5g,30mmol) مع الرجّ المستمر لمدة 1h30min في هذه المرحلة الديأزة تكتمل بإضافة الساليسلدهيد Salicylaldehyde (30mmol,3.6g) بكميات قليلة مدة 15min.

نبقى في الرجّ عند الدرجة 0 مئوية فنلاحظ تلون المزيج بالأصفر وبعد مدة يصبح اللون أحمر قرميدي نترك المزيج بعدها تحت الرجّ في درجة حرارة الغرفة لمدة 18 ساعة ، بعدها نسكب الخليط في 1000ml من الماء المقطر البارد ، فنلاحظ تشكل راسب أحمر أجوري، نقوم بترشيحه واستخلاص الكمية المتبقية في المحلول المائي بواسطة  $CH_2Cl_2$  (30×3) حيث كان المردود 80%. قمنا بتتبع التفاعل بـ CCM الكروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة. تمت تنقية مركب الأزو AS بالعمود الكروماتوغرافي ، حيث قمنا بوزن المركب الناتج بعدها قمنا بوزن كمية محسوبة من gele de selice. ثم حضّرنا نظام الهجرة التالي :

Acetone - dichloromethane

5 - 2

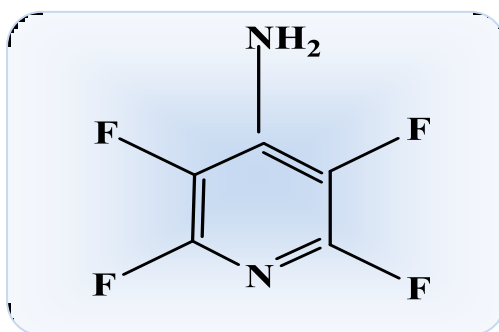
ثم قمنا بغسل gele de selice بهذا النظام ثم إفراغه في العمود الكروماتوغرافي لتثبيت هذا الأخير فيه و بدأنا عملية الفصل بدء بالنظام 5 Acetone 2 dichloromethane و بجمع الأنابيب المتشابهة بعد اختبارها في قطع CCM.



الشكل II 5: طريقة تنقية المركب AS بالعمود الكروماتوغرافي.

1-II-3-3- تصنيع الأمين 4-amino-2,3,5,6-tetrafluoropyridine (4-ATFP)

نضع في دورق ثنائي العنق سعته 500 ml ، بنتاfluoropyridine (148 mmole، 25 g) مذابة في 175 ml من محلول THF ، مع رجّ المزيج نلاحظ تشكّل محلول لزج، نسخّن المزيج في حمام زيتي مع التحريك المغناطيسي القويّ، تحت درجة حرارة 70° C، بعدها نظيف محلول النشادر (NH<sub>4</sub>OH) (0.88,125ml) ليتشكل مزيجا ضبابيا



الوزن الجزيئي: 166g/mol

الصيغة الكيميائية: C<sub>5</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>H<sub>2</sub>

الشكل II 6: البنية الكيميائية للأمين 4-أمينو(2,3,5,6-رباعي فلوروبيريدين

حيث أنّ التفاعل ناشرا للحرارة، يترك المزيج تحت الرجّ المغناطيسي في حمام زيتي لمدة 18h، بعدها يسكب المحلول في 500 ml من الماء المقطر، بعدها نقوم بعملية الاستخلاص بواسطة الايثر الأيثيلي ethil. ether (3 x 75 ml)

يتم التجفيف بـ : (MgSO<sub>4</sub>). ثم بواسطة جهاز التبخير الدّوار لتعطي بلورات

بيضاء شفافة إبرية الشّكل. تمت إعادة بلورته بواسطة الإيثر البترولي و كان المردود %82.

قمنا بالتأكّد من البنية الكيميائية لهذه المركّبات بتقنية الكروماتوغرافيا الغازية GC-MS وذلك

باتباع طريقة التحليل التالية :





## الفصل الثاني: مواد وطرق الدراسة

```
acqmeth
Attenuation: 0
COLUMN COMP 1
(No Detectors Installed)
THERMAL AUX 2
Use: MSD Transfer Line Heater
Description:
Initial temp: 280 'C (On)
Initial time: 0.00 min
# Rate Final temp Final time
1 0.0(off)
POST RUN
Post Time: 0.00 min
```

```
TIME TABLE
Time specifier Parameter & setpoint
```

### GC Injector

```
Front Injector:
Sample washes 0
Sample Pumps 3
Injection Volume 1.00 microliters
Syringe size 10.0 microliters
PreInj solvent A washes 5
PreInj solvent B washes 0
PostInj solvent A washes 0
PostInj solvent B washes 5
Viscosity Delay 0 seconds
Plunger Speed Fast
PreInjection Dwell 0.00 minutes
PostInjection Dwell 0.00 minutes
```

Back Injector:  
No parameters specified

Column 1 Inventory Number : AB001  
Column 2 Inventory Number :

### MS ACQUISITION PARAMETERS

#### General Information

```
-----
Tune File : atune.u
Acquisition Mode : Scan
```

#### MS Information

```
---
Solvent Delay : 3.00 min
EMV Mode : Relative
Relative Voltage : 0
Resulting EM Voltage : 2659
```

#### [Scan Parameters]

```
Low Mass : 50.0
High Mass : 550.0
Threshold : 150
```

Page 2

الشكل II 7: الطريقة التحليلية الكروماتوغرافيا الغازية للمركبات المصنعة

## الفصل الثاني: مواد وطرق الدراسة

### II-2- مضادات الأكسدة :

كما سبق الذكر في الفصل الأول فإنّ مضادّات الأكسدة هي جزيئات قادرة على إبطاء أو منع تأكسد

الجزيئات الأخرى في الجسم الحيّ.

### II-2-1- المحاليل والكواشف الكيميائية:

معظم المذيبات والكواشف المستعملة في التجارب عالية النقاوة، و الجدول II-2 يوضح ذلك.

الجدول II 2: المحاليل و الكواشف المستعملة في الدراسة

المحاليل و الكواشف الكيميائية	شركة الإنتاج	درجة النقاوة
ثنائي فينيل 2 -بيكريل هيدرازيل C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> و 2, 2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH)	Sigma Aldrich	99%
حمض الأسكوربيك Ascorbic Acid (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> O <sub>6</sub> )	Merck	99.7%
بوتيل هيدروكسي تولوين (BHA) Hydroxytoluène butylé (BHT) (C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O)	Biochem Chemopharma	98%
فوسفات ثنائي صوديوم Disodium phosphate (Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> )	Biochem Chemopharma	99%
فوسفات أحادي صوديوم Monosodium phosphate (Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> )	Biochem Chemopharma	99%
مولبيدات الأمونيوم Ammonium molybdate (H <sub>24</sub> Mo <sub>7</sub> N <sub>6</sub> O <sub>24</sub> )	Biochem Chemopharma	99%
كلوريد الحديدك Ferric chloride (FeCl <sub>3</sub> )	MERCK	99%
الميثانول Methanol (CH <sub>3</sub> -OH)	Biochem Chemopharma	99%
الأسيتون Acetone (C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> O)	Biochem Chemopharma	99%
كربونات الصوديوم Sodium carbonate (Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> )	Biochem Chemopharma	99%
حمض الكبريتك Sulfuric acid (H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )	Biochem Chemopharma	99%
ثلاثي بيريديل تترازين Tripyridyltetriazine (TPTZ)	Sigma Aldrich	99%

الجهاز المستعمل في هذه الدراسة (الفعالية المضادة للأكسدة) هو جهاز فوق البنفسجية

والمرئية (SpectroScan80D/80DV).

## II-2-2- طرق تقدير فعالية مضادات الأكسدة

يمكن تعيين القدرة المضادة للأكسدة بعدة تقنيات تحليلية كلاسيكية مثل التحليل الطيفي أو

اللونى والكروماتوغرافيا وغيرها. نذكر هنا الطرق التي استخدمت في الدراسة و هي:

### II-2-2-1- اختبارات الـ DPPH (2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl) :

تمّ تعيين القدرة الآسرة الجذرية للمركبات المدروسة على الجذر المستقر DPPH<sup>•</sup> على

أساس الطريقة المستخدمة من طرف Govardhan Singh, Negi, & Radha [73] حيث استخدم حمض الأسكوربيك كمحلول معياري.

#### تحضير المحاليل المعيارية:

حضّر محلول معياري من حمض الأسكوربيك بتركيز (0.1 mM) ثم حضّرت منه سلسلة عيارية بتركيز: (0.01-0.1 mM) ، تمت إضافة 150 µl من كلّ محلول عياري إلى 3ml من المحلول الميثانولي لجذر الـ DPPH<sup>•</sup> ذو تركيز 0.1 mM ، رجّ الخليط جيّدا ثم حضن في الظلام بدرجة حرارة الغرفة لمدة 30 min وقيست الامتصاصية عند طول موجة 517 nm. يحتوى الأنبوب الشاهد على نفس الحجم من المذيب (الميثانول) في مكان المحلول المعياري لقياس الامتصاصية العظمى للـ DPPH<sup>•</sup> .

#### تحضير العينات:

حضّر محلول أمّ لكل مستخلص بتركيز معين 0.2mM ثم حضّرت منه تراكيز ممدّدة

وعوملت بنفس الطريقة التي عوملت بها المحاليل المعيارية.

## الفصل الثاني: مواد وطرق الدراسة

تم تعيين القدرة التثبيطية للمستخلصات بحساب النسبة المئوية للتثبيط (I%) للـ DPPH بالعلاقة التالية حيث أن :

$$I\% = \frac{A_0 - A_i}{A_0} \times 100 \quad \dots\dots\dots(1.II)$$

حيث:

$A_0$ : الامتصاصية الضوئية للجذر الحر في غياب المركب (الشاهد) بعد 30min.

$A$ : الامتصاصية الضوئية للخليط (المركب + DPPH) بعد 30min.

$I\%$ : نسبة تثبيط العامل المؤكسد للجذر DPPH.

نعبّر على القدرة التثبيطية للمركبات بالقيمة IC50 حسب العلاقة (I.3) في الفصل الأول وهي أقل

تركيز يثبّط 50% من فعالية الجذر DPPH .. وتحسب انطلاقاً من المعادلة الخطية :  $ax+b=50 = y$

التي تحدّد نسبة التثبيط بدلالة التركيز [72] ..

### II-2-1-2- اختبار إرجاع مولبيدات الفوسفات:

قدّرنا الفعالية المضادة للأكسدة بالاعتماد على طريقة، al، Prieto et مع بعض التعديلات التي قام

بها Dasgupta et al حيث استخدم حمض الأسكوربيك كمحلول معياري [75] [74] .

تحضير المحلول المعياري:

حضر محلول معياري من حمض الأسكوربيك بتركيز 0.002mM ثم حضرت منه سلسلة عيارية

بنراكيز (0.0001-0.001mM) حيث نأخذ من كل محلول عياري 0.3ml من التراكيز ممدّدة ونظيف لها 3ml من

المحلول المحضّر والمكون من مولبيدات الأمونيوم (4mM) ، فوسفات الصوديوم (28mM) وحمض

الكبريتيك (0.6M).

## الفصل الثاني: مواد وطرق الدراسة

يحضن المزيج في حمام مائي عند الدرجة 95°C لمدة 90min، تترك العينات تبرد إلى أن تصل إلى درجة حرارة الغرفة، ثم نقيس الامتصاصية عند طول موجة 695nm و بعدها قيست القدرة المضادة للأكسدة اعتمادا على العلاقة البيانية بين تركيز حمض الأسكوربيك والامتصاصية (II.4) المدونة أدناه.

### تحضير العينات:

حضر محلول أم لكل مركب بتركيز معين ثم حضرت منه تركيز ممددة ، وعولت بنفس الطريقة التي عولت بها السلسلة العيارية للمحلول المعياري لحمض الأسكوربيك.

تعيين القدرة الكلية المضادة للأكسدة ( Total Antioxidant Capacity TAC )

تم تعيين القدرة الكلية المضادة للأكسدة بحساب المقدار TAC وذلك من العلاقة التالية:

$$TAC = \frac{K}{K'} \dots\dots\dots ( 2.II )$$

حيث :

TAC: القدرة الكلية المضادة للأكسدة

K : ميل المنحى الخاص بالمستخلصات

K' : ميل المنحى القياسي لحمض الأسكوربيك في هذه الدراسة يساوي : 0.0012 .

### II-2-1-3- اختبار النشاطية المضادة للأكسدة بطريقة (FRAP)

تمّ تحديد وتعيين القدرة الإرجاعية للمركبات المصنّعة باتّباع طريقة Benzie ; Strain سنة

1996 و المعدلة من طرف Pulido et al و استخدم حمض الأسكوربيك كمحلول معياري [76] .

### تحضير المحاليل:

للحصول على خليط FRAP نحضر ثلاثة محاليل في أوساط مائية كالتالي:

## الفصل الثاني: مواد وطرق الدراسة

المحلول الأول: هو محلول منظم (الموقي-tampon):

نحضر 0.3M من أسيتات الصوديوم عند PH=3.6 [نحضر 0.62g من أسيتات الصوديوم

(CH<sub>3</sub>COONa) مع 3,2 ml من حمض الخل المجدد (CH<sub>3</sub>COOH) يكمل المحلول إلى 200 ml بالماء

[المقطر]

المحلول الثاني:

نحضر 0.01M من (TPTZ) في 0,04 M من HCl أي وزن 0.078g من TPTZ في 25ml

[من HCl] [72]

المحلول الثالث:

نحضر 0,02 M من ثلاثي كلوريد الحديد المائية (FeCl<sub>3</sub>-6H<sub>2</sub>O) أي وزن 0,135 g في 25 ml من

الماء. تخلط المحاليل الثلاثة بتكافؤ 10:1:1 ونسميه خليط FRAP [72]

أ - المنحنى الحركي:

حضر محلول عياري من حمض الأسكوربيك بتركيز 0.002mM ، ثم حضرت منه مجموعة عيارية

بتراكيز (0.0002-0.002mM). نأخذ 2ml من الميثانول ونظيف له 1ml من محلول FRAP و 100µl من

التركيز الأول لحمض الأسكوربيك ، مع إضافة القطرة الأولى نبدأ القراءة على جهاز UV/V ونسجل القيم كل

5دقائق و لمدة 15 دقيقة . نكرر العملية مع جميع التراكيز المحضرة لحمض الأسكوربيك، نلاحظ أن

الامتصاصية تزداد بمرور الزمن إلى أن تثبت. وكلما كان تركيز المستخلص كبيرا كلما كانت الامتصاصية

كبيرة، و بالتالي التقدير الكيفي للفعالية المضادة للأوكسدة يمكن أن يختار عند زمن معين. تتركز هذه التقنية

على قياس التغيرات التي تحدث في الامتصاصية عند طول موجة 593nm بسبب ظهور اللون الأزرق

الناتج عن إرجاع Fe<sup>+3</sup> إلى Fe<sup>+2</sup> حيث يدلّ التزايد في الامتصاصية على القدرة الإرجاعية [72].

تحضير العينات.

حضّر محلول أمّ لكل مركب مصنّع بتركيز معيّن ( $0.2 \cdot 10^{-3} \text{ g/l}$ ) ثمّ حضّرت منه تركيز ممدّدة وأخذت 100µl من كل تركيز و تمت معاملته بنفس الطريقة التي عومل بها حمض الأسكوربيك. يؤخذ (100µl من كل مركب مصنّع) + 2ml من الميثانول + 1ml من محلول FRAP. يتم قياس الامتصاصية بجهاز UV/V بعدها تقاس الفعّالية المضادّة للأكسدة وفق مقدار يدعى: (Vitamime E , Equivalent Antioxydant , Capacity) VEAC وهو يمثل الفعّالية المضادّة للأكسدة المكافئة لحمض الأسكوربيك .

$$VEAC = \frac{k}{k'} \dots\dots\dots (3.II)$$

حيث :

VEAC: القدرة المضادة للأكسدة المكافئة لحمض الأسكوربيك.

K: ميل المنحنى الخاص بالمركبات المصنعة

K': ميل المنحنى الخاص بحمض الأسكوربيك في هذه الدراسة يساوي 0.025.

3-II- الفعّالية المضادّة للبكتيريا :

بعد تحضير بعض مشتقات البنتاfluoropyridine ، توجّهنا لمعرفة الخصائص البيولوجية، التي يمكن أن تحملها هذه المركبات الجديدة ، حيث قمنا بدراسة تأثير هذه المركبات على عشرة أنواع من البكتيريا: البكتيريا E.coli التي تقاوم السيلفانولاميد بإفرازها لإنزيمات تفكك الجزء الفعّال في جزيئة المضادّ الحيوي، أمّا Pseudomonas فهي أقوى هذه الأنواع لأنها تستعمل عدّة طرق للتّصدي للمركّبات : إفراز الإنزيمات المضادّة، أو تعديل الموقع في القنوات (les porines)، أو تعديل البروتينات PLP. كما تستعمل مضخّات طاردة تقوم بإبعاد المضادّ مما يجعل من الصّعوبة أو حتى المستحيل الوصول إلى هدف (PLP). أمّا Staphylococcus



## الفصل الثاني: مواد وطرق الدراسة

E فهي أيضا أظهرت مقاومة قوية للمركبات بإفرازها للإنزيمات المضادة. و كذلك Bacillus

cereus التي تعتبر أيضا من الأنواع الخطيرة التي تسبب الكثير من الأمراض. [77]

فقمنا بدراسة فاعلية هذه المركبات الجديدة لمعرفة مدى حساسيتها لهذه الأنواع من البكتيريا و كان ذلك في الأرضية التقنية للتحاليل الفيزيو-كيميائية PTAPC بورقلة .

### II-3-1-السلالة البكتيرية المستخدمة Souches bactériennes utilisées

الوسائل الميكروبيولوجية المستعملة تتمثل في عشرة أنواع من البكتيريا مسؤولة عن عدة أمراض خطيرة.

الجدول II 3: أنواع سلالات البكتيريا

Gram Positive	Gram Negative
Staphylococcus aureus ATCC 25923 MRSA	Escherichia coli K12
Staphylococcus aureus M450	Escherichia coli ATCC 25922
Staphylococcus aureus LGA 257	Salmonella typhi ATCC 14028
Staphylococcus aureus ATCC43300 MRSA	Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027
Enterococcus faecalis WDCM 0009	Bacillus cereus ATCC 14579

### طريقة العمل

#### البحث عن المذيب المناسب

تطبيق هذه الاختبارات قمنا أولا بالبحث عن المذيب المشترك و المناسب للمركبات المحضرة ، فنظرا لأنها لا تذوب في الماء ، و أيضا لأنها شديدة الذوبان في الكحولات و البكتيريا حساسة لهذه للمذيبات، قمنا بإدابتها في DMSO بعد أن قمنا باختبار بيولوجي لهذا المحلول وجدنا أن فعاليته كانت ضعيفة فتم اختياره. [77]

## الفصل الثاني: مواد وطرق الدراسة

**تحضير المحاليل:** منا بتحضير أربعة محاليل ، كلّ محلول أخذنا له ثلاثة تراكيز مختلفة .

**تحضير الوسط الزراعي :**

**تحضير المعلق البكتيري:**

نظرا لكون الأنواع العشرة للبكتيريا كانت مجمّدة قمنا أولاً بإعادة تنشيطها باستعمال محلول

البيبتون، حيث قمنا بإذابة 10g من البيبتون (peptone) و 5g من مستخلص الخميرة ( extrait de )

levure و 5g من كلور الصوديوم NaCl في 1 لتر من الماء المقطّر مع التّحرك الجيّد بعدها وضعت

في Autoclave لمدة 30min .

ثمّ قمنا بواسطة ملقاط بلاستيكي بوضع جذمة من كلّ نوع من البكتيريا في 10ml من هذا المحلول

ووضع في الحاضنة لمدة 24h على درجة حرارة 37°C (الوسط البيبتوني) ، بعد التّأكد من نشاط البكتيريا

قمنا بإذابة الوسط الجيلوزي Multer Hinton (الوسط المغذي) ، سكبنا كميات محدّدة في علب

(120ml) ثم وزعت على كامل العلب بشكل متجانس ، و جففت في الفرن لمدّة 20min لإزالة الرّطوبة بعدها

قمنا بشتل البكتيريا على كامل السطح و حضناها لمدة 24h تحت درجة حرارة 37°C .

**تحضير الأقراص:**

بعد التّأكد من نشاط مختلف أنواع البكتيريا ، قصصنا أوراق الترشيح البيفارد رقم 3 على شكل

أقراص ذات أقطار 6mm ، ثم وضعناها في أنبوب اختبار للتعقيم داخل الفرن في درجة حرارة 170°C

مدّة 30min. ثم شتلناه بكميات قليلة من المركّبات المحضّرة بتراكيز مختلفة (ثلاثة تراكيز) تحضير

المركّبات المصنّعة BS (قاعدة شيف) (AS (مركب الأزو) 4-ATFP:

بعدها وضعنا أقراص الاختبار معقّمة و مشبّعة بتراكيز مختلفة للمركّبات الثّلاث المراد

اختبار فعاليتها ، ثم أعدنا العلب للحاضنة تحت درجة حرارة 37°C لمدة 24h.

**II-3-2 -دراسة تأثير المركبات الثلاثة على مختلف أنواع البكتيريا :**

قمنا بأخذ ثلاثة تراكيز مختلفة لكل مركب ، وبعد التحضير و الزرع في مختلف أنواع البكتيريا و الحقن بالمركبات المحضرة لمدة 24h قمنا بقياس أقطار طبقة الكبت المتواجدة في علب بتري، و قد كررنا العملية عدة مرّات للتأكد من النتائج التي دوناها في الجداول المدونة في الفصل الثالث (النتائج و المناقشة).

**II-3-2 -1 -دراسة تأثير المركبات الثلاثة على مختلف أنواع البكتيريا بتركيز 1.4mM**

قمنا بتحضير المركبات المصنّعة إضافة إلى السيلفوناميد الذي سيستعمل كمرجع بتركيز 1.4mM لكلّ مركب ، و بعد الزرع بمختلف أنواع البكتيريا و والحضن لمدة 24h تحت درجة حرارة 37°C قمنا بقياس قطر طبقة الكبت المتواجد في علب بتري ، و كررنا العملية ثلاث مرّات للتأكد من النتيجة.

**II-3-2 -2 -دراسة تأثير المركبات الثلاثة على مختلف أنواع البكتيريا بتركيز 4.4 mM**

قمنا بتحضير المركبات المصنّعة إضافة إلى السيلفوناميد بتركيز 4.4mM لكلّ مركب، و بعد الزرع بمختلف أنواع البكتيريا و والحضن لمدة 24h تحت درجة حرارة 37°C قمنا بقياس قطر طبقة الكبت المتواجد في علب بتري ، حيث كررنا العملية ثلاث مرّات للتأكد من النتائج.

**II-3-2 -3 -دراسة تأثير المركبات الثلاثة على مختلف أنواع البكتيريا بتركيز 8.1mM**

قمنا بتحضير المركبات المصنّعة إضافة إلى السيلفوناميد بتركيز 8.1mM لكل مركب ، و بعد الزرع بمختلف أنواع البكتيريا و والحضن لمدة 24h تحت درجة حرارة 37°C قمنا بقياس قطر طبقة الكبت المتواجد في علب بتري ، و كررنا العملية ثلاث مرات للتأكد من النتائج .

# الفصل الثالث

## النتائج والمناقشة

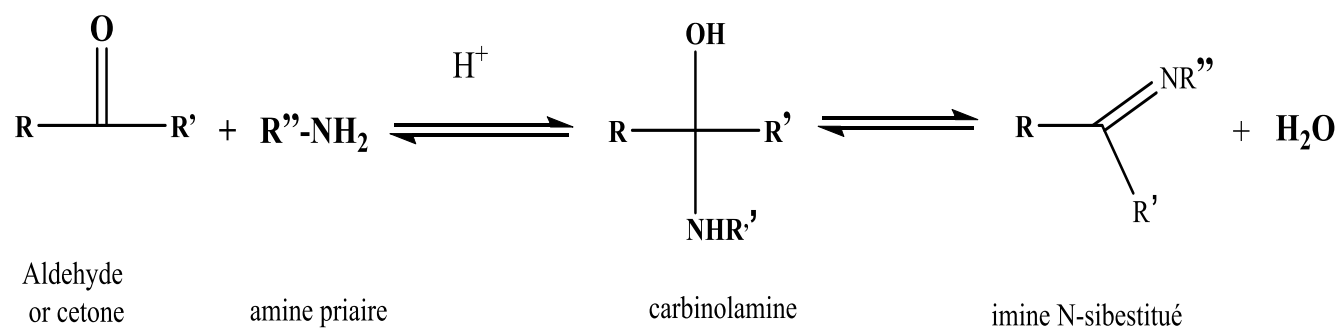
## الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

### III- الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

#### III- 1 - الجانب التصنيعي:

على العموم، كلّ تفاعلات الضمّ على المركبات الكربونيلية تسمح بتشكيل روابط ثنائية كربون-أزوت

(الأزوتيين) التي تتكوّن عادة بوجود محفّزات حمضية وأحيانا قاعدية و هذا حسب المعادلة التالية : [78]



المعادلة III 1: الشكل العام لتشكيل قاعدة شيف.

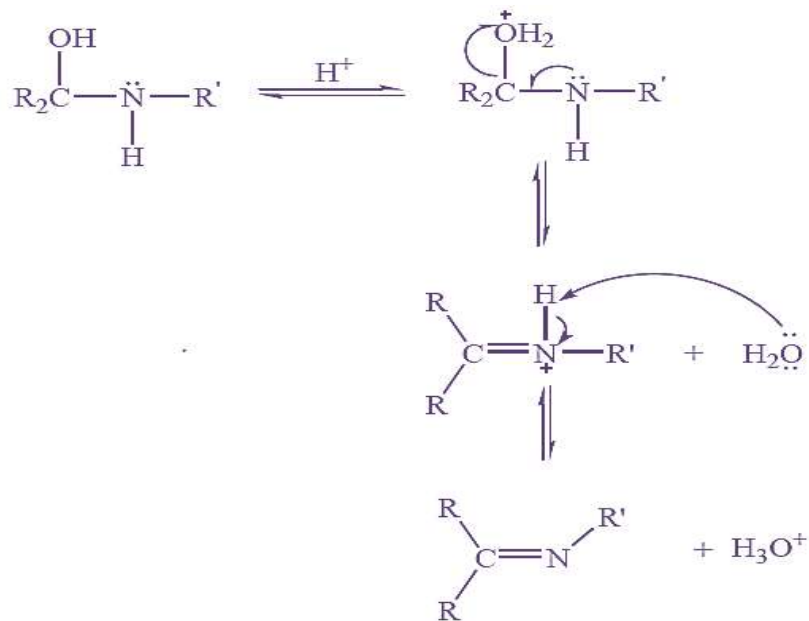
#### III- 1- 1- تصنيع قاعدة شيف .

التفاعل هو نتيجة للهجوم النيكلبوفيلي للنيتروجين الأميني على كربونيل الألدريد. يؤدي هذا الهجوم

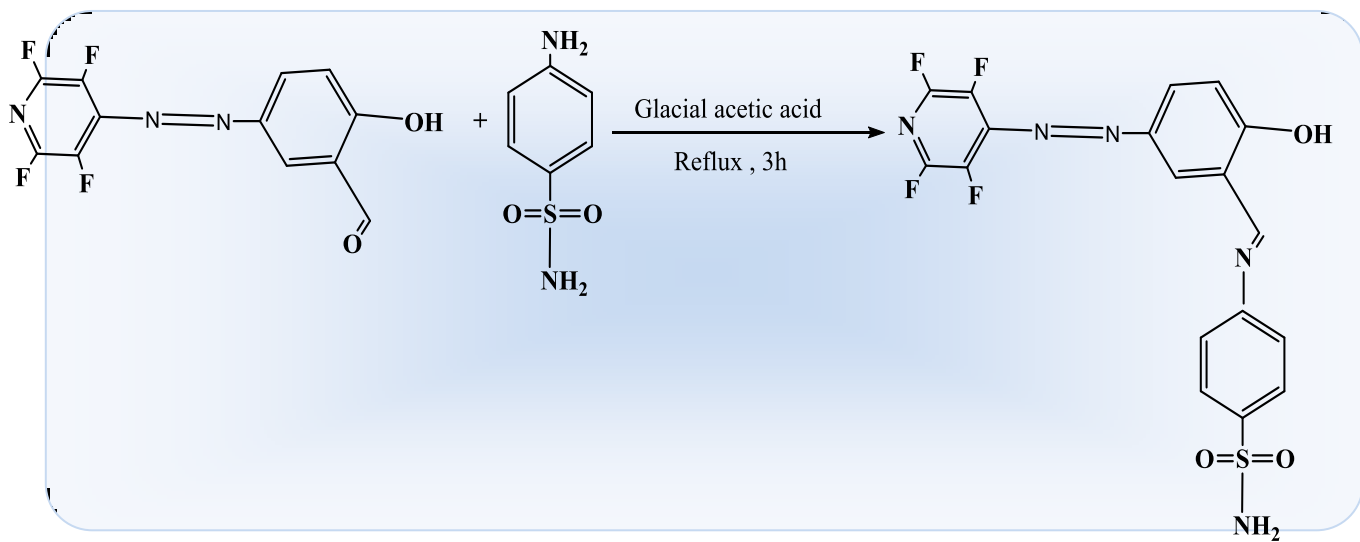
إلى تكوين الرابطة المزدوجة بين الكربون والنيتروجين (-C = N-)، وإلى تكوين الإيمين بعد إزالة جزيء

الماء، كما هو موضح في المخطط أعلاه ( III 1 ).

الفصل الثالث: النتائج والمناقشة



المعادلة III 2 آلية تشكيل قاعدة شيف.



المعادلة III 3: تشكيل قاعدة شيف BS

4-N-[2-hydroxy-5-(2',3',5',6'-tetrafluoro-pyridylazo) phenyl] Imino benzene Sulphanilamide

### III-1-1- الخصائص الطيفية والبنوية للمركب BS

تصبح الإضافة أسهل عندما تكون الخاصية النيكليوفيلية للكواشف النيتروجينية (الأمين) عالية. على العكس من ذلك، تضاف الأمينات، ذات النيكليوفيلية الضعيفة بسهولة أكبر إلى الألديدات في وجود حمض يتمثل دوره في تنشيط مجموعة الكربونيل لهذه الوظيفة. في هذه الحالة، من السهل نسبيًا إزالة الماء. هذا ما يدلّ على أهمية الرّقم الهيدروجيني لهذه التّفاعلات. تمّ تأكيد نقاء قاعدة شيف المفلورة من خلال البيانات الطيفية التالية:

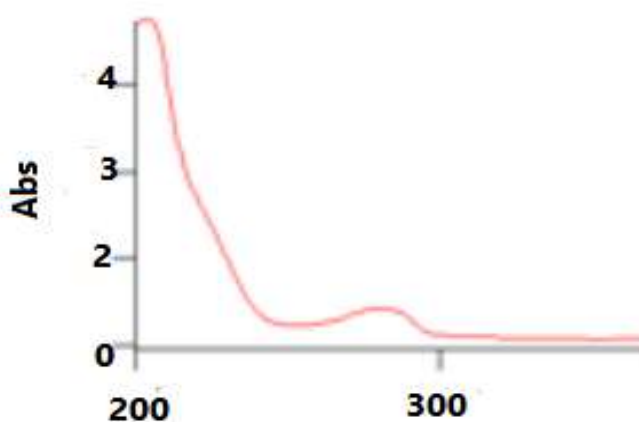
طيف الأشعة فوق البنفسجية :  $\lambda_{max} = 209 \text{ nm}$

يتم تسجيل الطيف للأشعة المرئية وفوق البنفسجية UV/visible في النطاق (800nm-200 nm)

في وسط ثنائي ميثيل سلفوكسيد (DMSO). يحتوي الطيف على الطول الموجي الأعظمي عند

$\lambda_{max} = 209 \text{ nm}$  ويعزى إلى الانتقال  $\pi^* \rightarrow n$  من كروموفور أزوميثين-

-(C = N)



الشكل III 1: طيف الأشعة فوق البنفسجية للمركب BS

## الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

---

### طيف الأشعة تحت الحمراء:

أكدت الأشعة تحت الحمراء IR ثبات نطاق الامتصاص لوظيفة الأزوميثين (C=N) بالقرب

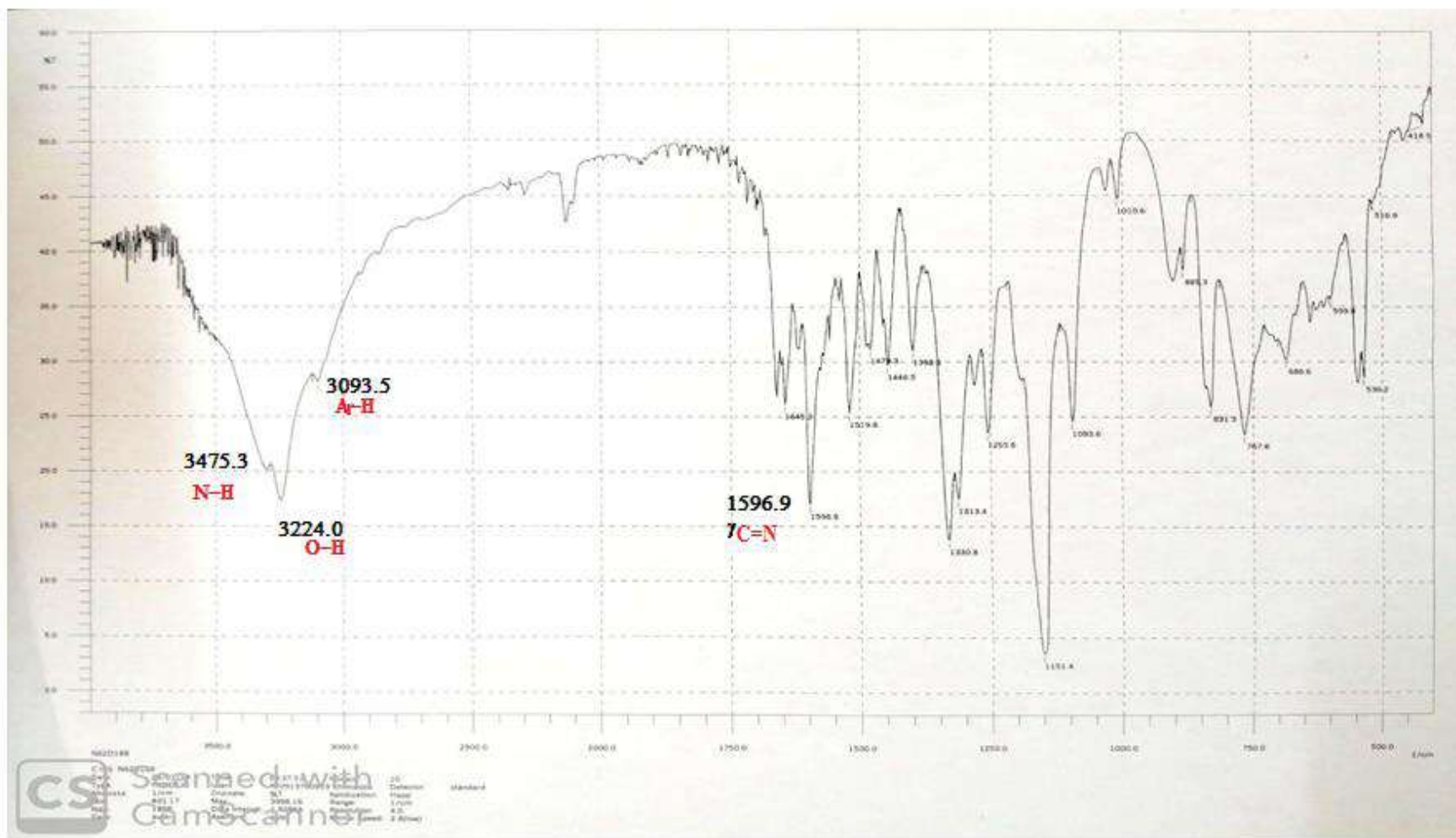
من  $1593.6 \text{ cm}^{-1}$ . كما هو متوقع، كما تمّ الكشف عن نطاق اهتزاز N-H منسوب إلى الأمين

الأساسي المستخدم ككاشف ( $3475.2 \text{ cm}^{-1}$ ).

$3224 \nu_{\text{(O-H)}}$ ,  $1593.6 \nu_{\text{(C=N)}}$ ,  $1417 \nu_{\text{(Pyr-F)}}$  et  $600 \nu_{\text{(C-C)}}$



### الفصل الثالث: النتائج والمناقشة



الشكل III 2: طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب BS

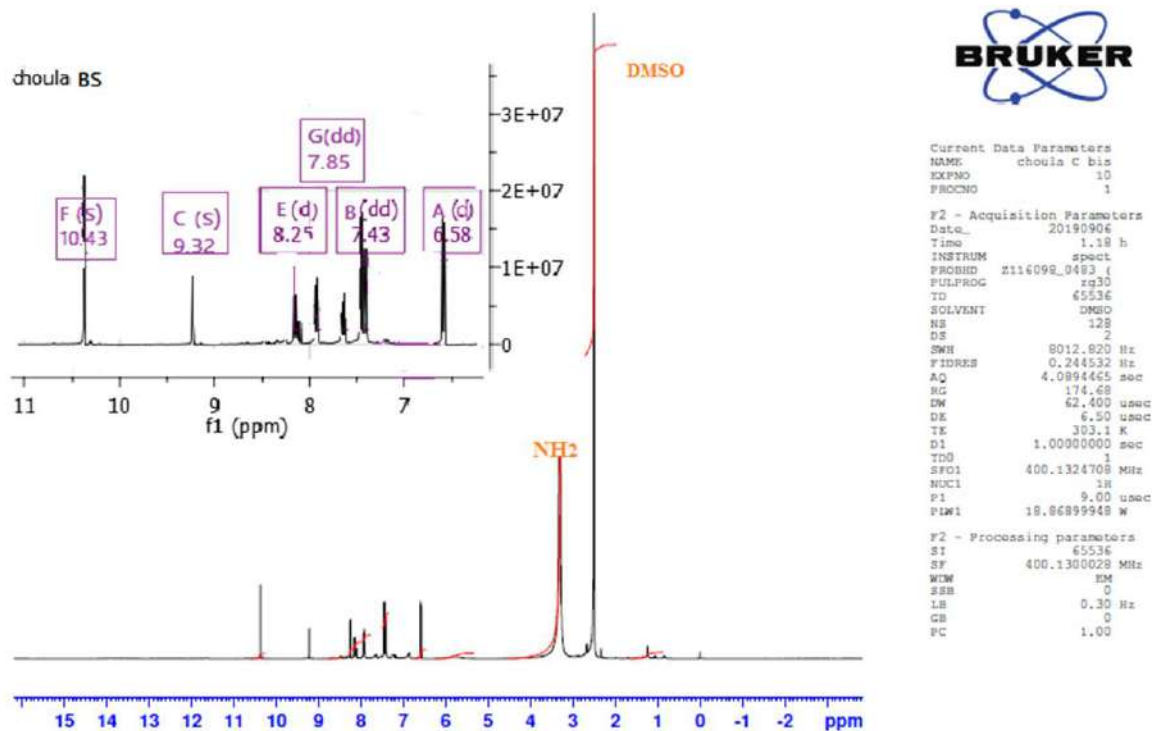
## الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

### طيف الزين النووي المغناطيسي $^1\text{H}$ RMN

يُظهر طيف  $^1\text{H}$  RMN تحويلًا كيميائيًا.

3.2 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 2.5 (s, 6H, DMSO-d<sub>6</sub>), 10.43 (br.s, 1H, -OH), 7.2-8.3 (m, 7H, Ar-H)

9.32(s, 1H, N=CH



الشكل III 3: طيف الرنين المغناطيسي للبروتون  $^1\text{H}$  RMN للمركب BS

### طيف الزين النووي المغناطيسي $^{13}\text{C}$ RMN

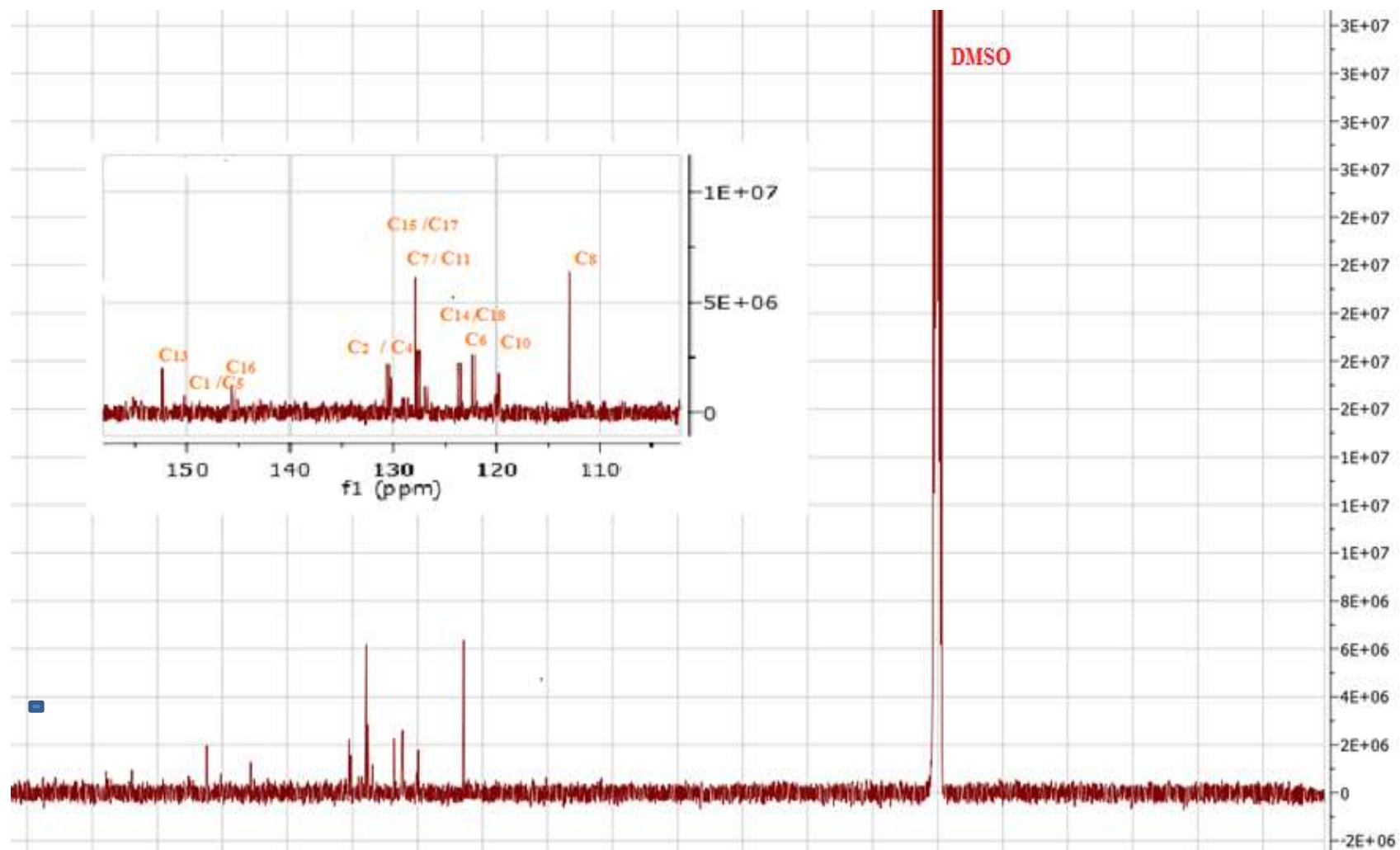
RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) (ppm): 18C : 112.8 (1C, C<sub>8</sub>), 120.5 (1C, C<sub>10</sub>),

121.4 (1C, C<sub>6</sub>), 122.6 (2C, C<sub>14</sub>, C<sub>18</sub>), , 128.6 (2C, C<sub>15</sub>, C<sub>17</sub>), 129.1 (2C, C<sub>7</sub>, C<sub>11</sub>),

131.1 (2C, C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 145.2 (1C, C<sub>16</sub>), , 149.0 (2C, C<sub>1</sub>, C<sub>5</sub>) , 150.1 (1C, C<sub>3</sub>)

155.2 (1C, C<sub>13</sub>), 163.0 (1C, C<sub>12</sub>), 168.1 (1C, C<sub>9</sub>)

### الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

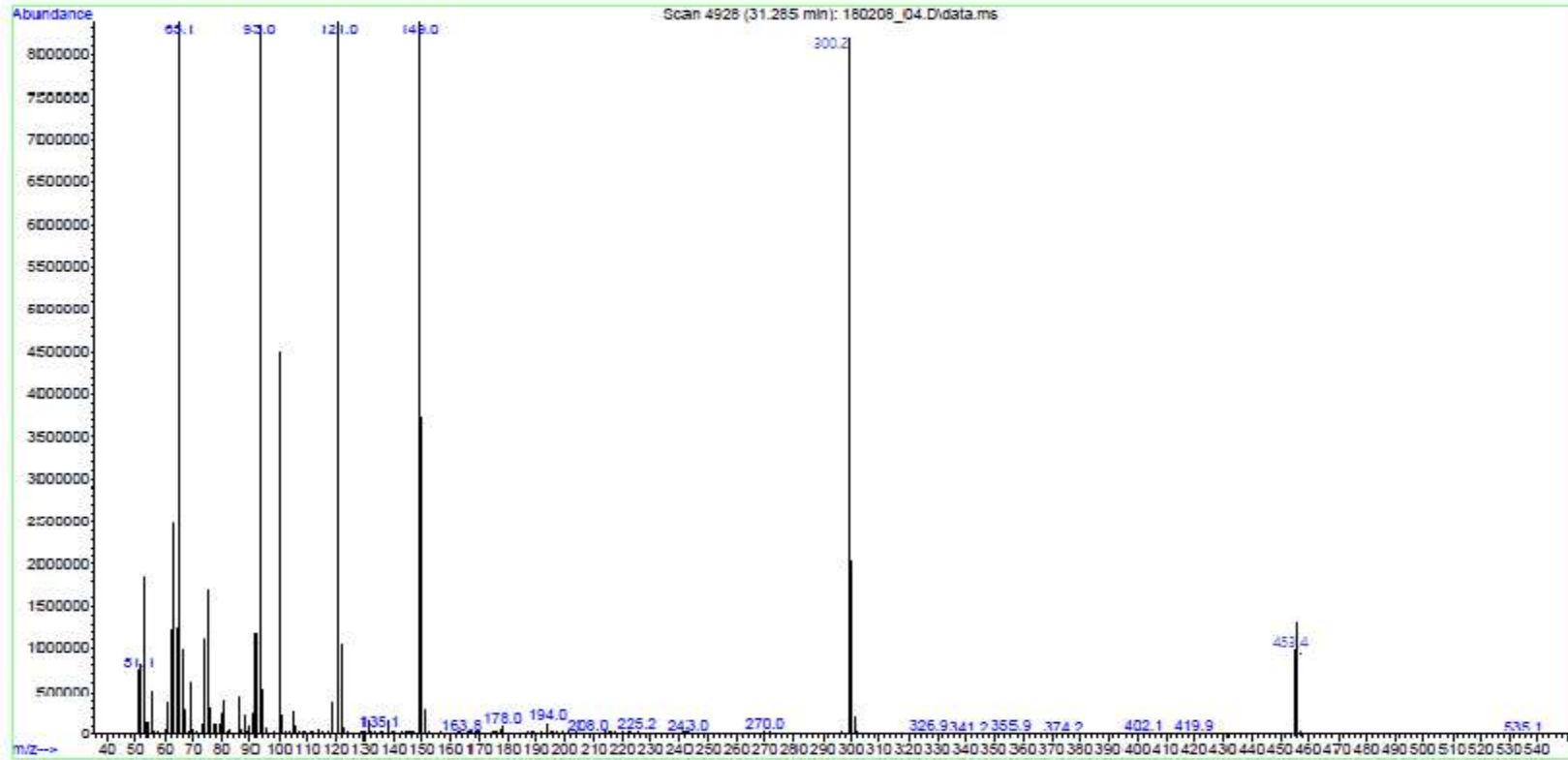


الشكل III 4: طيف الرنين المغناطيسي للبروتون  $^{13}\text{C}$  للمركب BS

## الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

### طيف الكتلة: Pick De Base =300

File : C:\msdchem\1\data\2018\FEVRIER\180208\_04.D  
Operator : bai  
Acquired : 8 Feb 2018 16:18 using AcqMethod RESTEK\_STANDARLESS.M  
Instrument : Instrument1  
Sample Name : 57 I  
Misc Info :  
Vial Number : 1

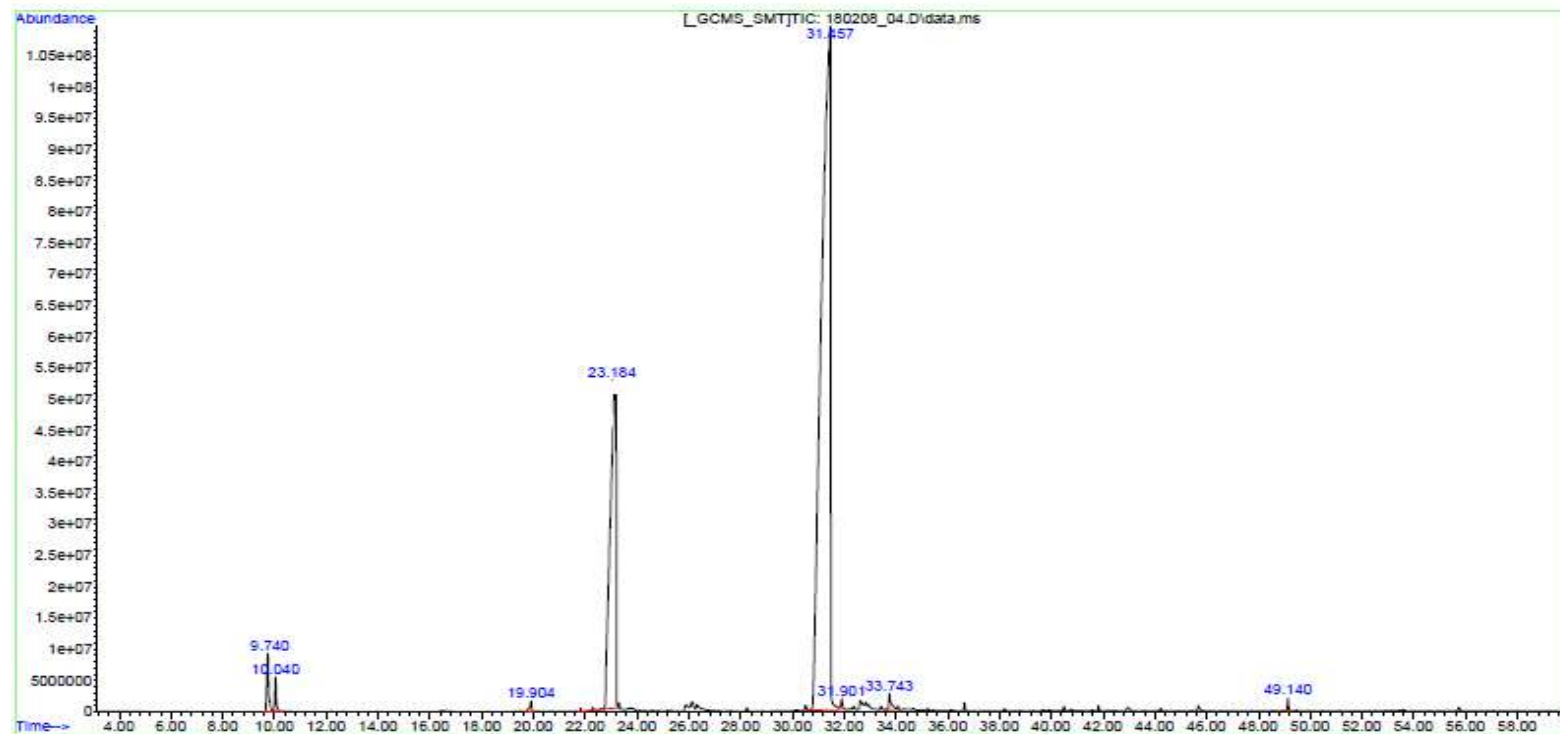


الشكل III 5: طيف الكتلة لجزئينة قاعدة شيف. BS

بالنسبة للكروماتوغرافيا الغازية و التي تمت بالمخبر بتونس فقد بين وجود مركب بنسبة كبيرة و آخر متواجد بنسبة أقل و الذي تبين أنه هو المركب الرئيسي

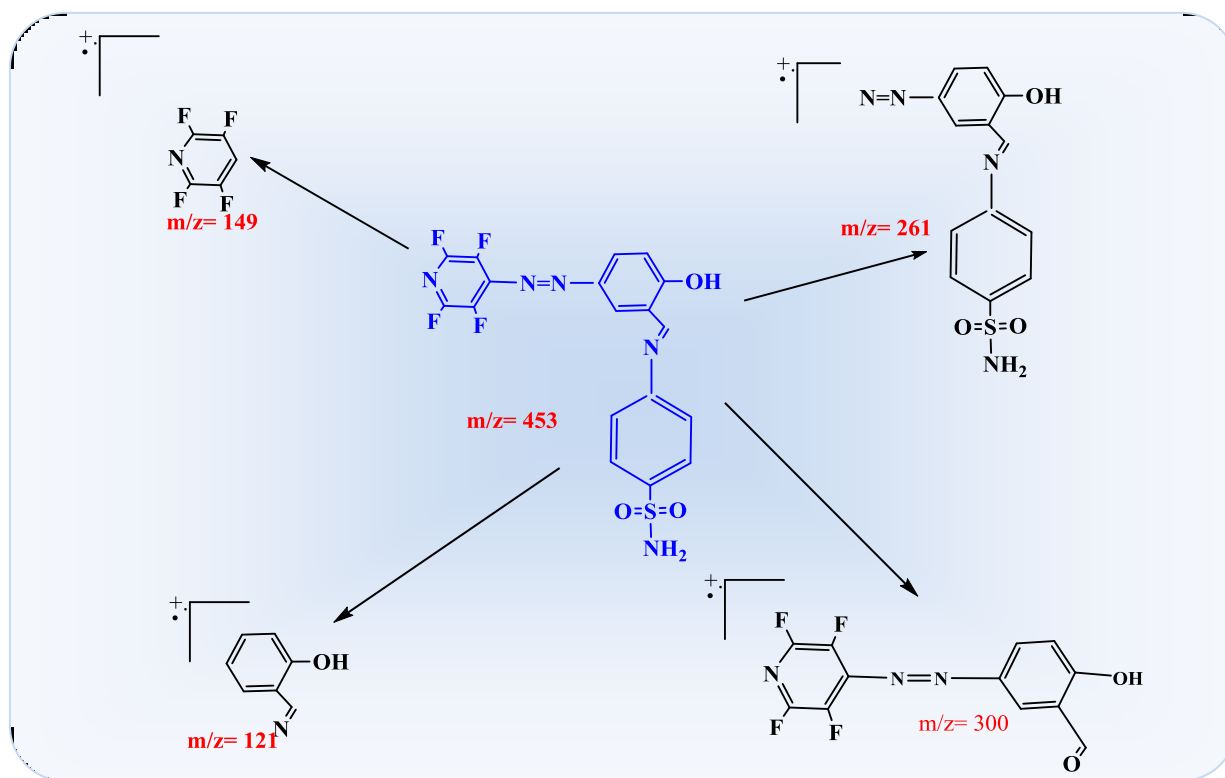
## الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

File : C:\madchem\1\data\2018\FEVRIER\180208\_04.D  
Operator : bai  
Acquired : 8 Feb 2018 16:18 using AcqMethod RESTEK\_STANDARLESS.M  
Instrument : Instrument1  
Sample Name: 57 1  
Misc Info :  
Vial Number: 1



الشكل III 6: الطيف الكروماتوغرافي للمركب BS

## الفصل الثالث: النتائج والمناقشة



الشكل III 7: مختلف الشظايا الناتجة عن جزيئة قاعدة شيف BS.

### III-1-1-2- الخصائص الفيزيائية و التحليلية للمركب BS:

تم تصنيع قاعدة شيف المفلورة ، و تم الحصول عليها على شكل مسحوق برتقالي مستقر في درجة حرارة الغرفة وتمت اختبارات الذوبانية لهذا المركب و الخصائص الفيزيائية والكيميائية ملخصين في

الجدولين III-1 و III-2

الجدول III 1: اختبار الذوبانية لقاعدة شيف

Solvant	Méthanol MeOH	Ethanol EtOH	H <sub>2</sub> O	Chloroforme	Dichlométhane	DMSO	Acétate d'éthyle
Solubilité BS	S	S	IS	S	S	S	IS

S : soluble يذوب IS : insoluble لا يذوب

## الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

الجدول III-1 يوضح أن قاعدة شيف BS تذوب في معظم المذيبات العضوية و لا تذوب في الماء.

الجدول III 2: الخصائص الفيزيائية لـ BS

Composé	Formule	Masse	Point de fusion °C	Rendement (%)	État physique
BS	$C_{18}H_{11}N_5O_3S$	453.1	182-180 (décomposition)	40	Poudre orange

### III-1-2- تصنيع مركب الأزو AS.

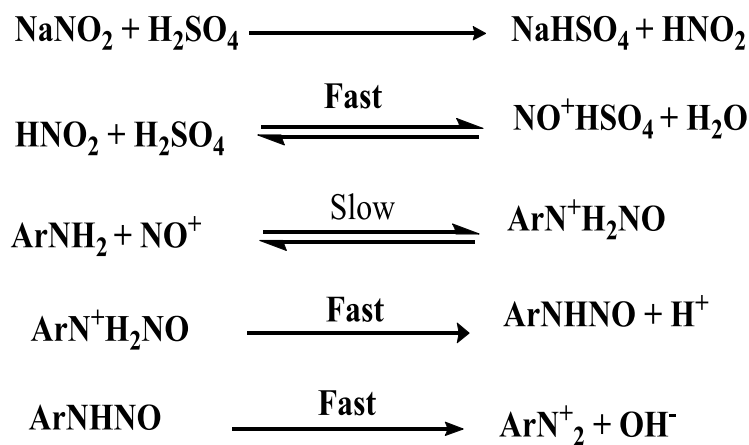
#### III-1-2-1 - الخصائص الطيفية و البنوية للمركب AS

لتصنيع مركب الأزو انطلاقاً من الأمين 4-ATFP والساليسالدهيد، اتبعنا طرق كلاسيكية باللعب على الشروط و المحفزات، كنا دائما نحصل على مردود ضعيف جداً، فعملية ديازة الأمينات العطرية المستبدلة نيكليوفيليا تتطلب شروطاً خاصة، والأمينات المفلورة ديازتها تتطلب شروطاً صعبة أيضاً، حيث تكمن الصعوبة في تحويل 4-ATFP إلى ملح الديازونيوم في احتمال فقدان أيون الفلور من ملح الديازونيوم، و بقيت هذه الاحتمالية قائمة إلى أن طبقت طريقة Chomber et al أين تمت مواجهة هذه الصعوبة باستخدام محفزات غنية بالفلور، حيث استطاعوا ديازة الأمين مع نترت الصوديوم عند الدرجة  $20^{\circ}C$ - في وسط حمض الفلوريك، وبعد التزواج مع حمض الفلوريد HF. ووجدوا أنّ أيون 4-ATFP ديازونيوم الكتروليلي بدرجة كافية للدخول في تفاعل اقتران مع ميزتيلين وأنيسول لكن المردود كان ضعيفاً. وطورها ، Banks et al حيث قاموا باستخدام نفس الإجراء، ولكن خفضوا درجة الحرارة إلى -50 قبل إضافة mesitylene، حصلوا على مردود 20%. بعد ذلك، وجد Alty et al أنه يمكن الحصول على مردود أفضل بكثير لمركب azo باستخدام HF اللامائي كوسيط diazotation، ومع ذلك، أسفرت محاولات الاقتران مع mesitylene عن خليط معقد من المنتجات التي تم إظهارها بواسطة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة CCM ، حيث لا يمكن عزل مركب الأزو azo المطلوب في شكل نقي. [16][79] [13][54] [80]

### الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

تغلب Alty على هذه المشكلة عن طريق إجراء تفاعل اقتران diazotization عن طريق إضافة ATPF - 4 إلى محلول  $\text{NaNO}_2$  في خليط حمض الكبريتيك  $\text{H}_2\text{SO}_4$  و حمض البرويونيك  $\text{C}_2\text{H}_5\text{COOH}$  ، وحمض الخليك  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ، ثم يقترن مع mesitylene عند درجة حرارة الغرفة، مما يعطي مركب azo. تجدر الإشارة إلى أن Alty قد أثبت أنه بالنسبة لمركبات azo من هذا النوع، فإن الشكل trans هو الشكل المفضل كما أثبت أنه لا يمكن أن يُعزى فشل خطوة الديازوتين إلى استعادة ATPF-4. لذلك استنتج Alty أن الفشل كان ناتجاً عن خطوة الاقتران واقترح أن mesitylene اكتسب بروتون في وسط حمضي وبالتالي تم إلغاء تنشيطه ليهاجمه أيون الديازونيوم. لذلك يُعزى المردود المنخفض لمركب azo إلى حقيقة أن التوازن يجب أن يكون جيداً إلى اليمين، أي أن زيادة الحموضة مع  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}/\text{C}_3\text{H}_5\text{CO}_2\text{H}$  يبدو أنه قد حوّل التوازن نحو mesitylene غير المبرتن. هذه التقنية ناجحة، حيث تم استخدامها من قبل العلماء السابقين الذين قاموا بدمج اقتران الأمينات العطرية الأساسية الضعيفة. [54] [81][82]

و هذه الأخيرة هي التي طبّقناها في ديازة الأمين ATPF-4 مع الساليسيلالدهيد للحصول على المركب بمردود 82%. حيث استخدمنا مساراً بناءً على المسار الذي اكتشفه A.C. Alty حسب المعادلة 1.

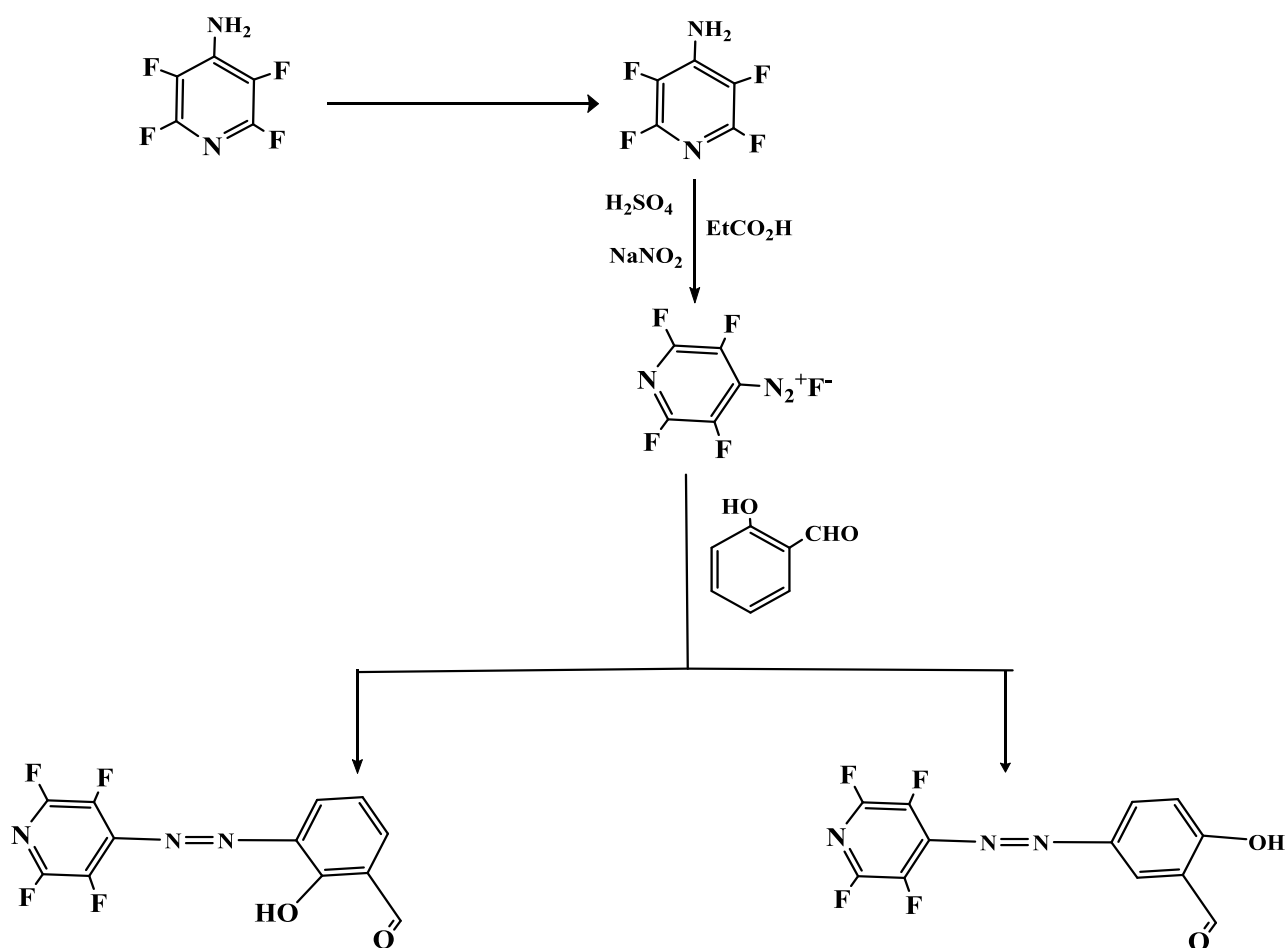


المعادلة III 4: آلية تشكل ملح الديازونيوم.



### الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

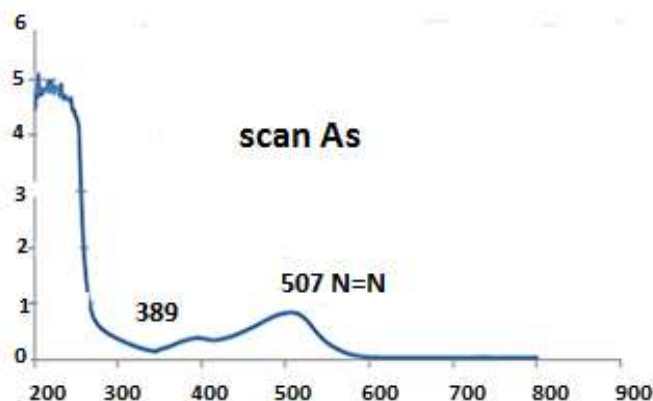
على الرغم من هذه المعطيات فإنه أثناء تطبيقنا لهذه الآلية حصلنا على مركبات عدة تم فصلها عن طريق العمود الكروماتوغرافي. يحدث هجوم ortho و para المفضل في تفاعل (2,3,4,6-amino-4) tetrafluoropyridinene مع salicylaldehyde يُنسب إلى وجود مجموعة الهيدروكسيل (مجموعة توجيه ortho-para). وتعزى نسبة الفقر المرتفعة إلى التأثير المثبط الفراغي. لذلك، في هذه الحالة، يكون تكوين مركبات azo المفلورة 4 كمنتج رئيسي.



المعادلة III 5: آلية تشكل المكبين الايزوميريين AS.

### الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

أظهر طيف الأشعة المرئية وفوق البنفسجية UV/visible قمة امتصاص أعظمية في المجال (nm) 800-200 في وسط ثنائي ميثيل سلفوكسيد (DMSO). عند الطول الموجي 507nm والتي تعزى إلى الانتقال  $\pi \rightarrow n$  من كروموفور - الأزو (N=N)-



الشكل III 8: طيف الأشعة المرئية وفوق البنفسجية UV/V.

طيف الأشعة تحت الحمراء:

تظهر طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب AS غياب المجموعة الأمينية عند 3475.3 ووجود

(-N=N-str-) 1542.2. بالنسبة للمركب أزو 4 Azo 4

2-hydroxy-5-(2',3',5',6'-tetrafluoropyridylazo) benzaldehyde 4 (85%).

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :

3425 v (OH str.), 3150-3050 v (Ar-H str.), 2714.8-2837.1 v (Aldehyde CHO),  
1645.3 v (C=O.), 1542.2 v (-N=N- str.), 1417-1190 v (Phy-F str.), 1250 v (C-O  
asym str.), 1040 v (C-O sym str.);

بالنسبة للمركب AZO 5 كانت البيانات الطيفية له مشابهة جدًا لتلك الخاصة بمركب Azo 4

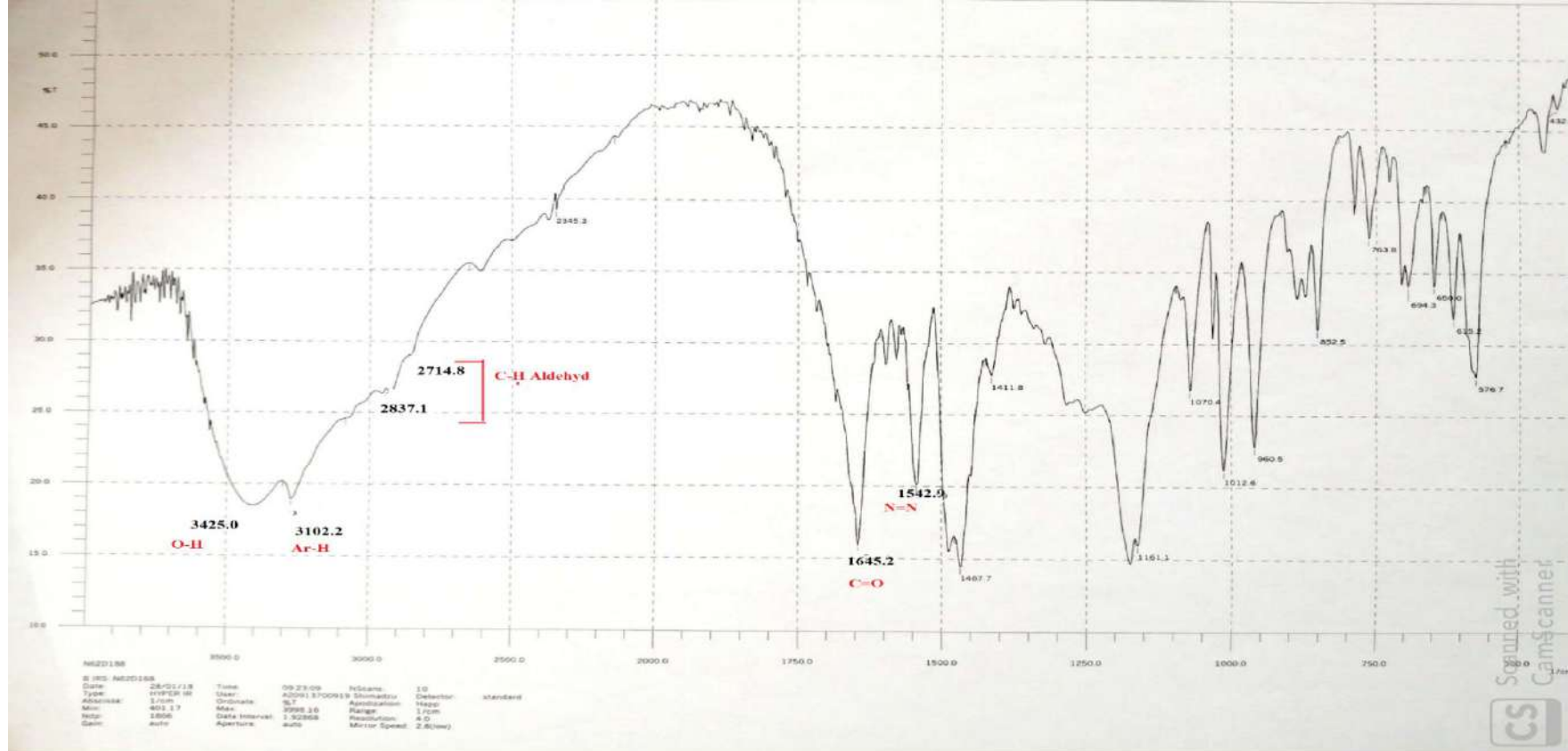
2-hydroxy-3-(2', 3', 5', 6'-tetrafluoropyridylazo)benzaldehyde 5 (15%). Azo 5

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3 425v (OH str.), v (Ar-H str.), 2714.8-2837.1 v (Aldehyde CH), 1645.3 v  
(C=O. Aldehyde).

## الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

كما نلاحظ غياب مجموعة الأمين  $\text{NH}_2$  و أيضا غياب مجموعة الـ  $\text{CN}$  عند 1598.2

3425 v (OH str.), 3150-3050 v (Ar-H str.), 2714.8-2837.1 v (Aldehyde CHO), 1645v (C=O.), 1542.2 v (-N=N- str.), 1417-1190 v (Phy-F str.), 1250 v (C-O asym str.), 1040 v (C-O sym str.);



الشكل III 9: طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب AS

## الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

طيف الرنين النووي المغناطيسي:  $^1\text{H}$  RMN أظهر مركب الآزو أربعة امتصاصات للمركب:

2-hydroxy-5-(2',3',5',6'-tetrafluoropyridylazo)benzaldehyde **4** (85%).

$^1\text{H}$  RMN: 2,5 (6H, s, DMSO-d<sub>6</sub>), 10.3 (1H, brs, OH), 7,3- 8,5 (3H, m, Ar-H), 09,4 (1H, s, -CHO).

بالنسبة للمركب Azo 5 كانت البيانات الطيفية له مشابهة جدًا لتلك الخاصة بمركب Azo 5.

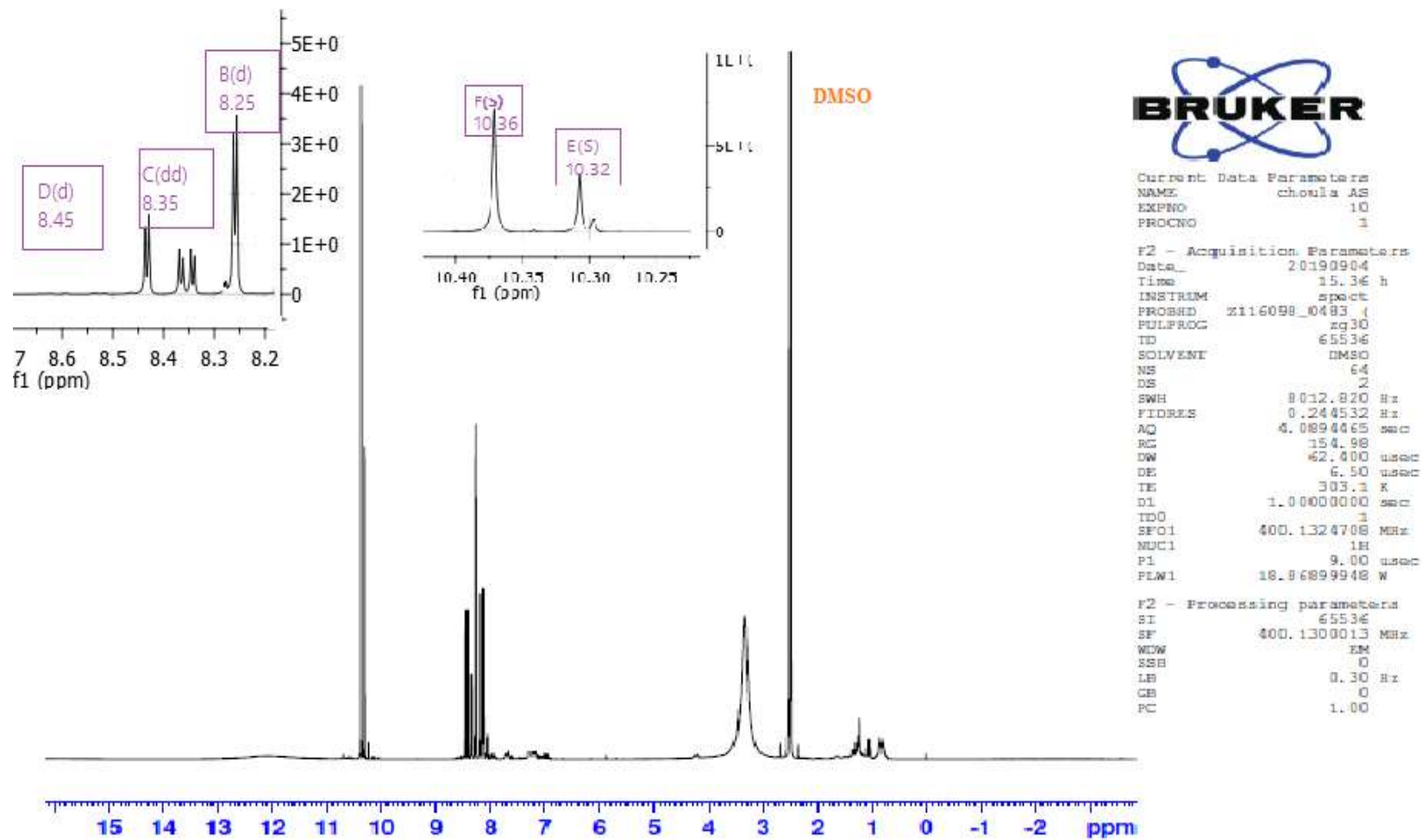
2-hydroxy-3-(2',3',5',6'-tetrafluoropyridylazo)benzaldehyde **5** (15%). Azo **5**

$^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  2.5 (6H, s, DMSO-d<sub>6</sub>), 3.36 (1H, OH), 7.3-8.5(3H, m, Ar-H), 10.32 (1H, s, -CHO);

طيف الرنين النووي المغناطيسي  $^{13}\text{C}$

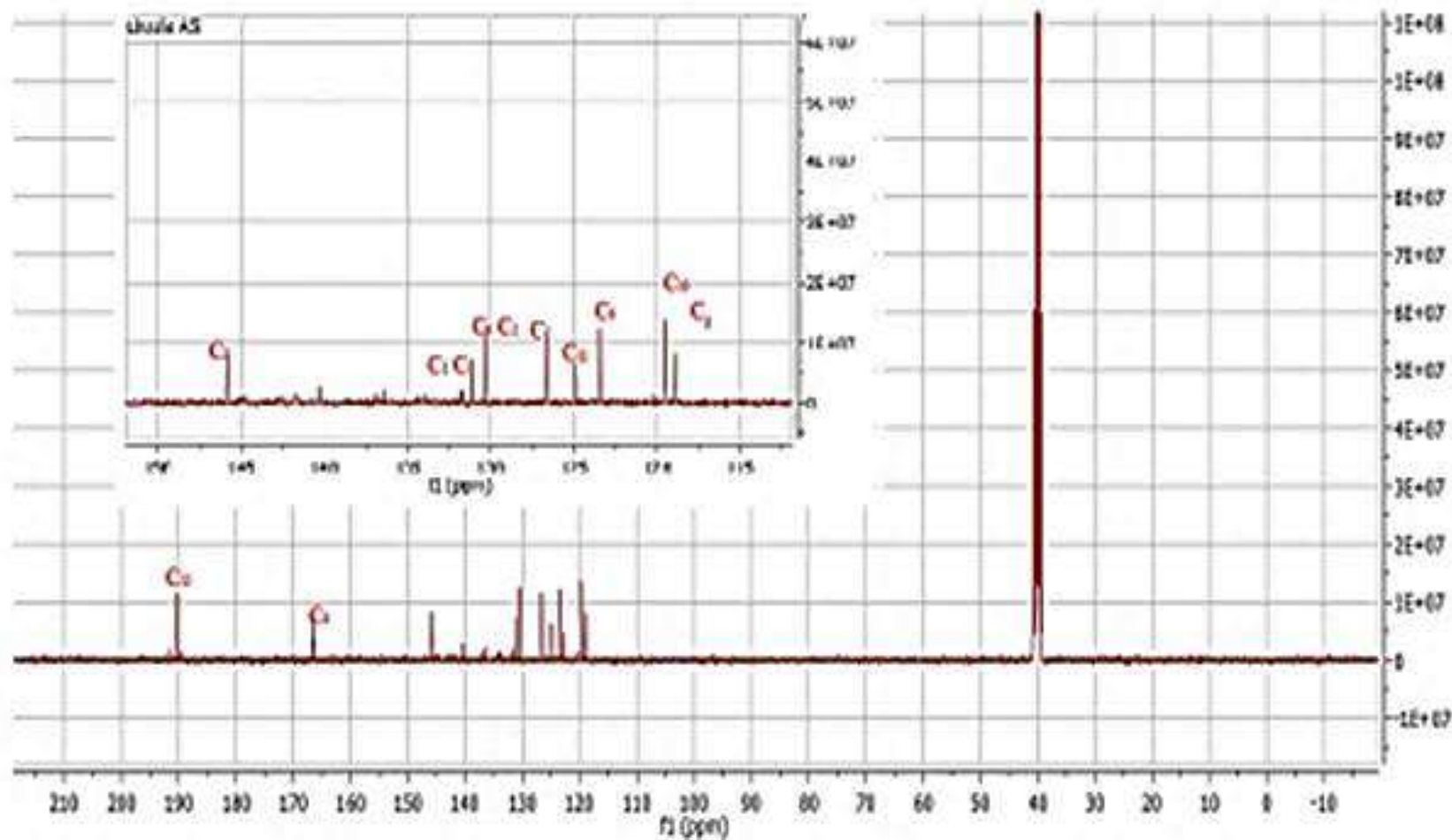
$^{13}\text{C}$  RMN (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) (ppm):  $\delta$  = 116.4 (1C, C<sub>8</sub>), 118.2(1C, C<sub>10</sub>), 124.8(1C, C<sub>6</sub>), 125.8(1C, C<sub>11</sub>), 127.0(1C, C<sub>7</sub>), 131.9(2C, C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 133.8(2C, C<sub>1</sub>, C<sub>5</sub>), 146.9(1C, C<sub>3</sub>), 167.8(1C, C<sub>9</sub>), 194.6(1C, C<sub>12</sub>)

## الفصل الثالث: النتائج والمناقشة



الشكل III 10: طيف الرنين المغناطيسي  $^1\text{H}$  RMN للمركب AS.

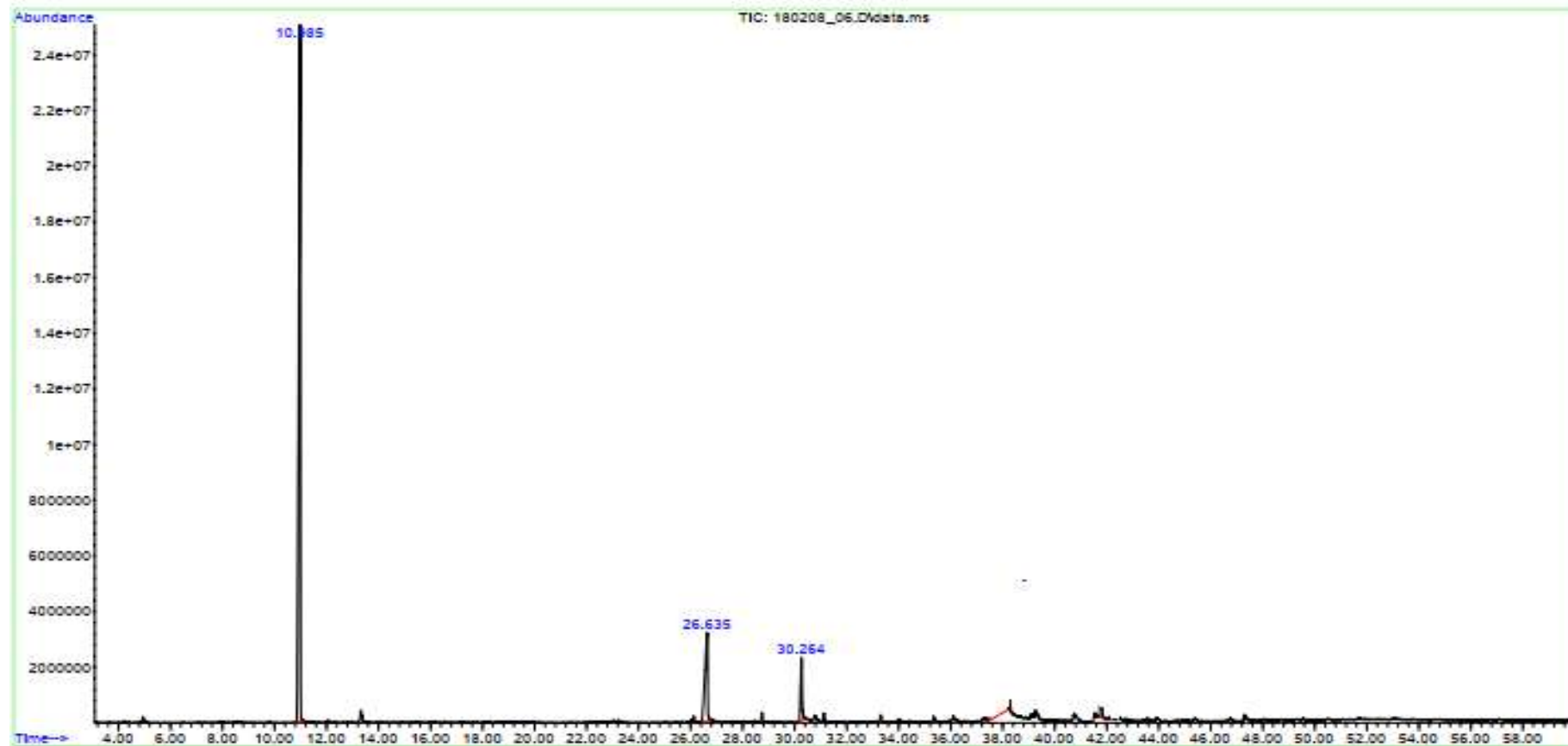
### الفصل الثالث: النتائج والمناقشة



الشكل III 11: طيف الرنين المغناطيسي  $^{13}\text{C}$  RMN للمركب AS

## الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

File : C:\msdchem\1\data\2018\FEVRIER\180208\_06.D  
Operator : bai  
Acquired : 9 Feb 2018 9:58 using AcqMethod RESTEK\_STANDARLESS.M  
Instrument : Instrument1  
Sample Name: 57\_2  
Misc Info :  
Vial Number: 2

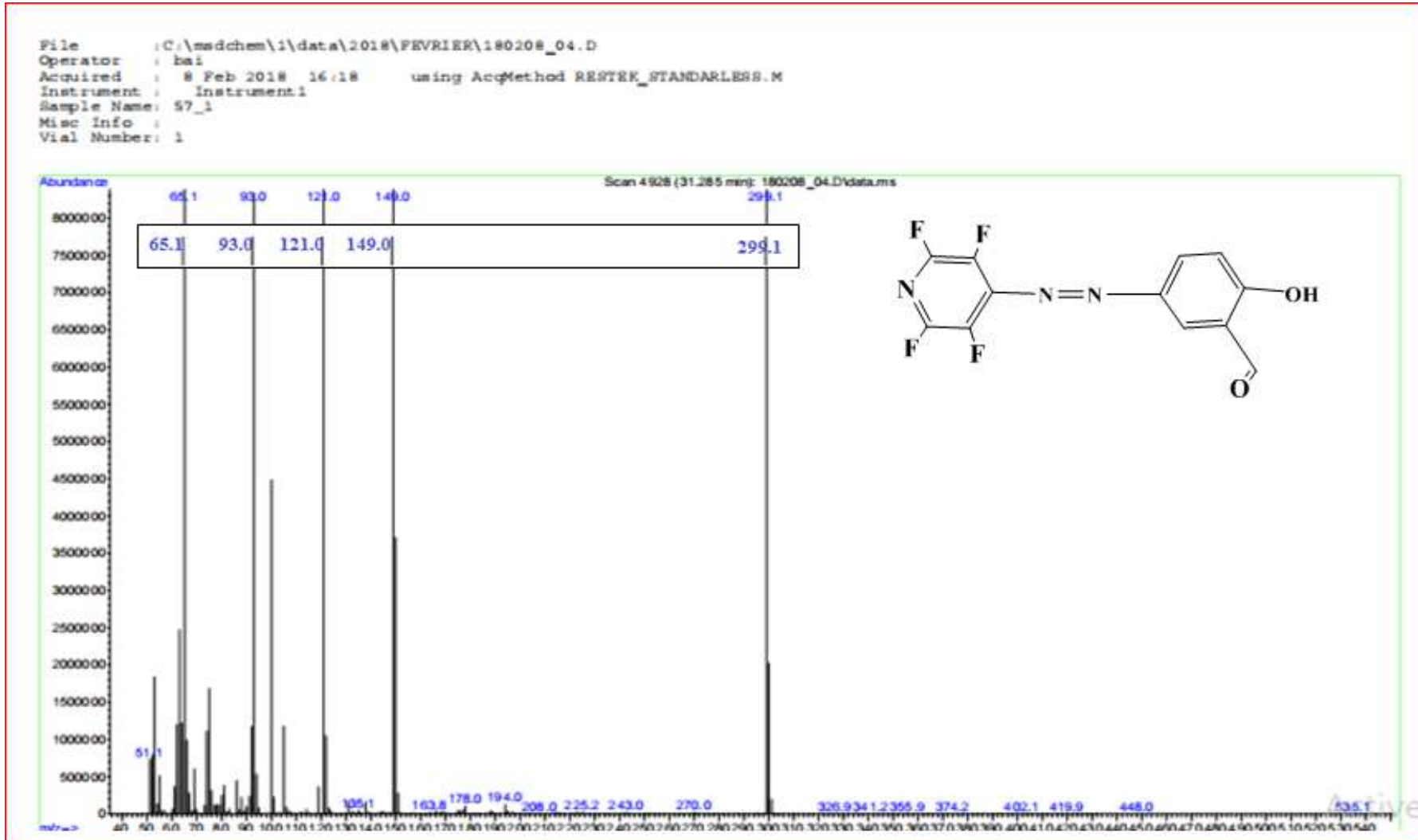


الشكل III 12 الطيف الكروماتوغرافي للمركب AS

## الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

$m/z = 299.1 [M^+, 100]$

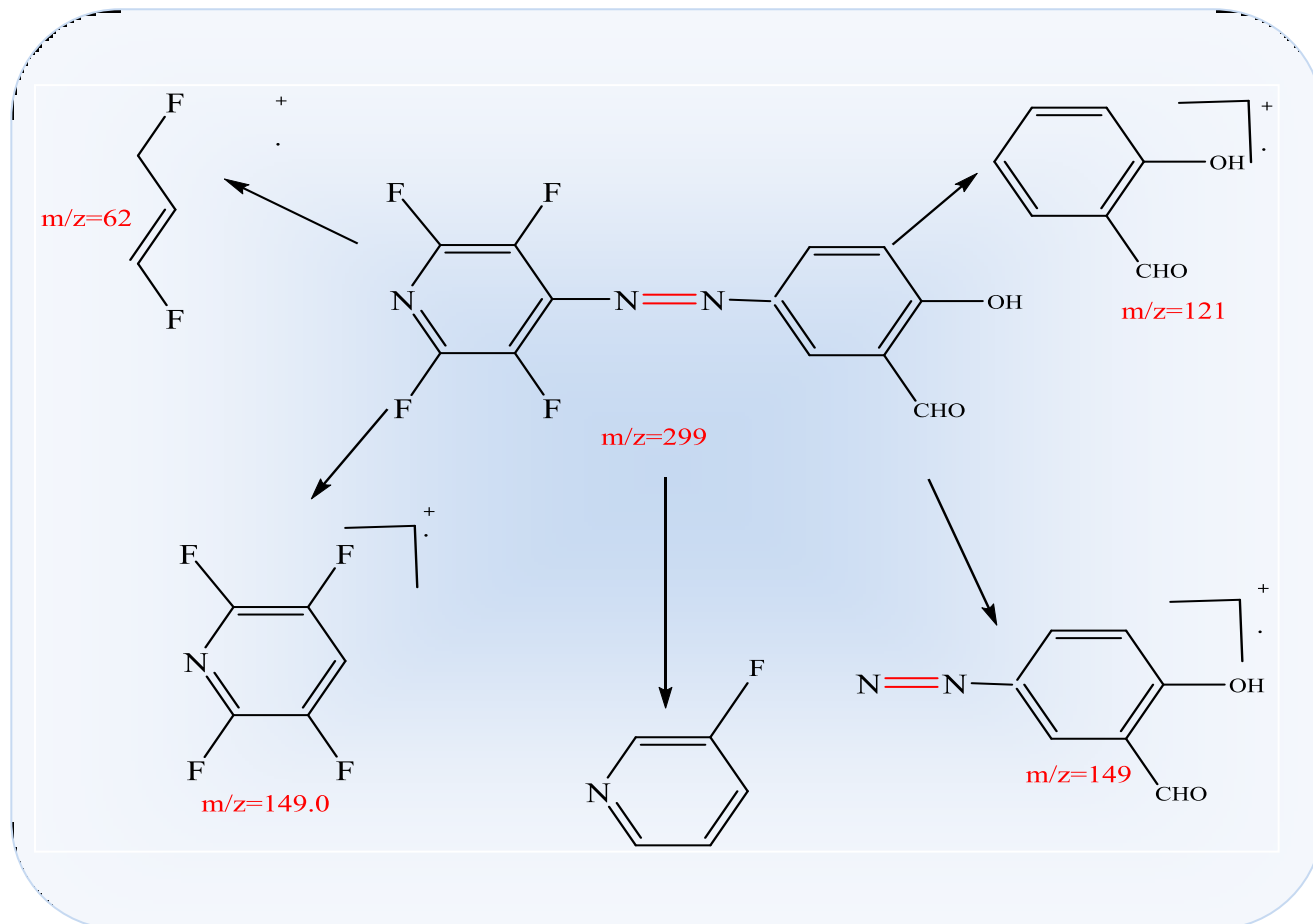
طيف الكتلة: MS



الشكل III 13: طيف الكتلة لمركب AS



الفصل الثالث: النتائج والمناقشة



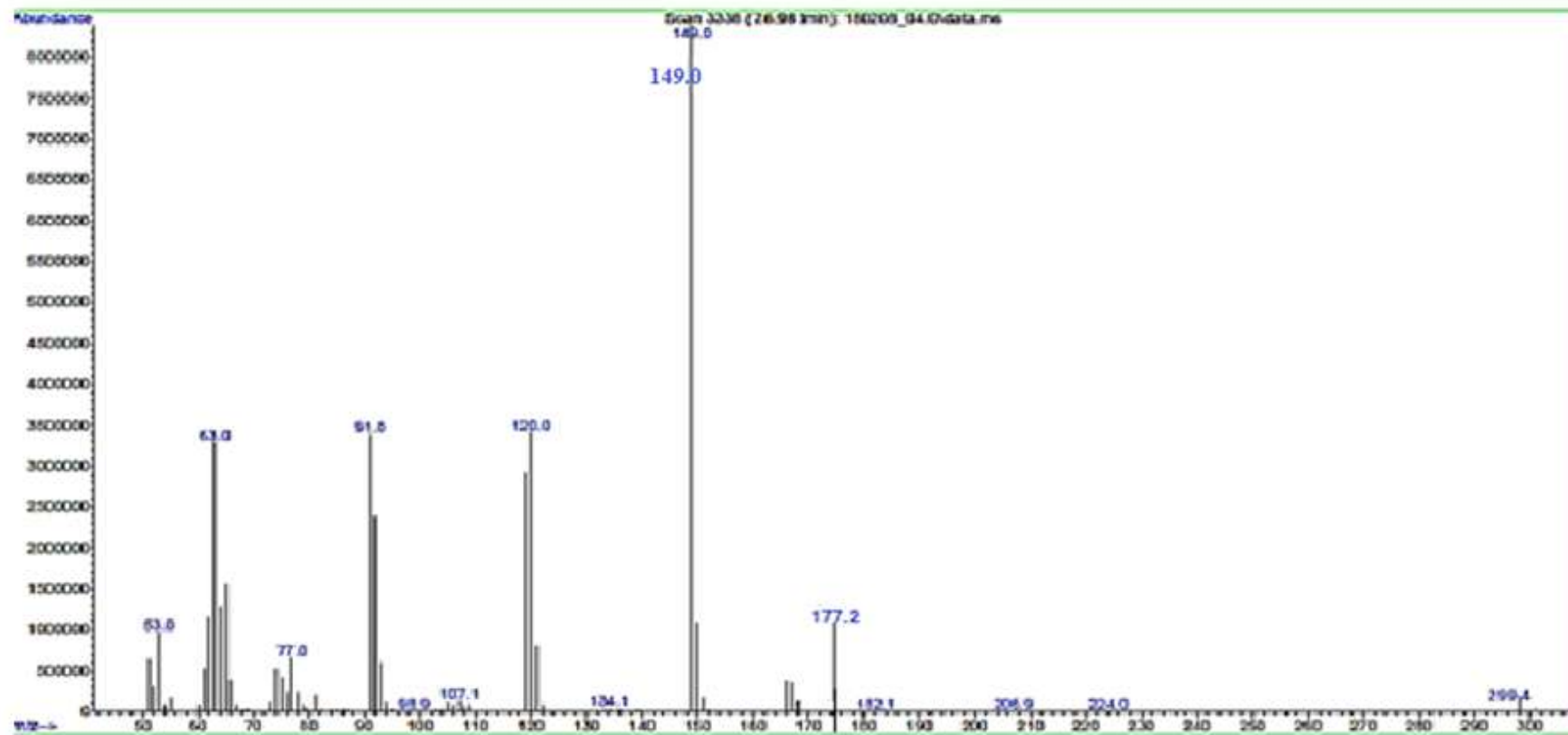
الشكل III 14: مختلف الشظايا المقترحة للمركب AS.

## الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

m/z= 149. [M+, 100]

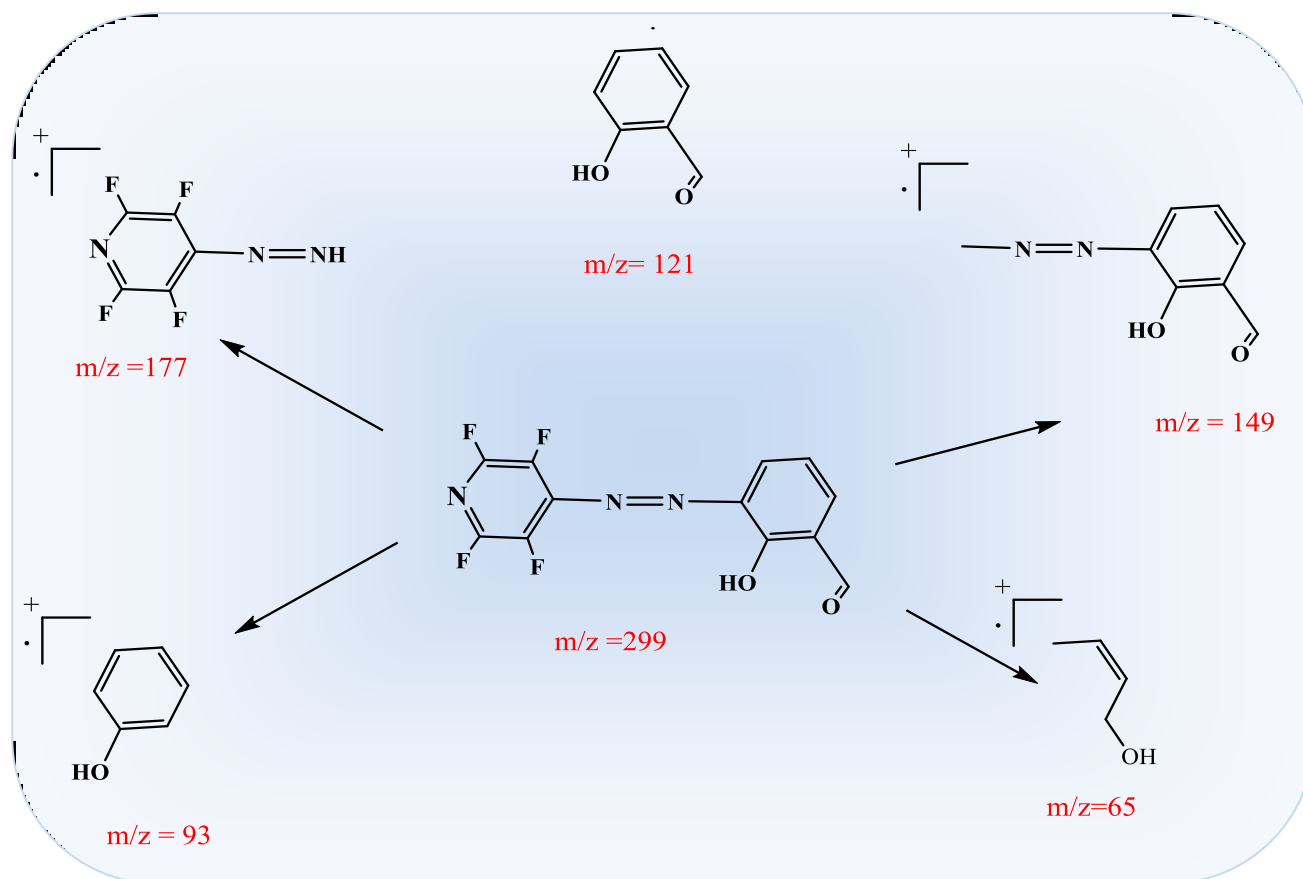
طيف الكتلة: MS

```
File : C:\msdchem\1\data\2018\FEBRUER\180208_04.D
Operator : bai
Acquired : 8 Feb 2018 16:18 using AcqMethod RESTEK_STANDARLESS.M
Instrument : Instrument1
Sample Name: 57 1
Misc Info :
Vial Number: 1
```



الشكل III 15: طيف الكتلة للمركب الأيزوميري AS.

## الفصل الثالث: النتائج والمناقشة



الشكل III 16: طيف الكتلة للمركب الأيزوميري AS

### III-1-2-2- الخصائص الفيزيائية و التحليلية للمركب AS:

تمّ تصنيع مركبي الآزو ، و تمّ الحصول عليها على شكل مسحوق أحمر أجوري مستقر في

درجة حرارة الغرفة وتمت اختبارات الذوبانية لهذين المركبين الإيزوميريين و الخصائص الفيزيائية و

التحليلية ملخصين في الجدولين III-3 و III-4

الجدول III 3: اختبار الذوبانية للمركب AS

Solvant	Methanol	Ethanol	Eau	Chloroforme	Dichlométhane	DMSO	Acétate d'éthyle
AS	S	S	IS	S	S	S	IS

soluble : S    يذوب    insoluble : IS

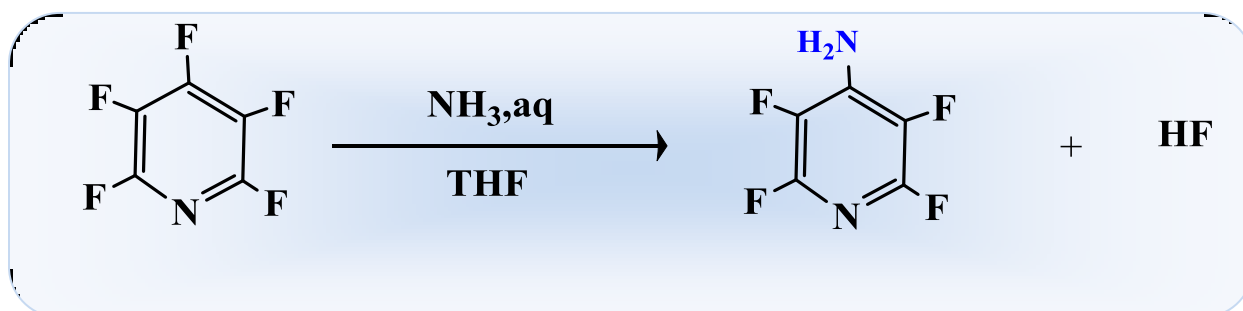
## الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

من خلال الجدول III-3 يتضح أن المركب AS يذوب في معظم المذيبات العضوية لكنه لا يذوب في الماء.

الجدول III 4: الخصائص الفيزيائية للمركب AS

Composé	Formule	Masse	Point de fusion	Rendement	État physique
AS	C <sub>12</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	299g	159-157°C	80 (%)	Poudre Rouge brique

### III-1-3- تصنيع الأمين (4-ATFP) 4-aminotetrafluoropyridine:



المعادلة III 6: آلية تصنيع الأمين (4-ATFP) 4-aminotetrafluoropyridine .

### III-1-3-1 – الخصائص الطيفية و البنيوية للمركب 4-ATFP

تمّ تحضير 4-aminotetrafluoropyridine (4-ATFP) لأول مرّة في أوائل الستينيات

1960 من قبل Banks et al و Chambers et a عن طريق هجوم نيوكليوفيلي من الأمونيا المائية NH<sub>3</sub>aq

على بنتافلوروبيريدين. استخدم Alty تعديلاً لهذه الإجراءات ، باستخدام THF كمذيب وحصل على

76% [83]. [18].

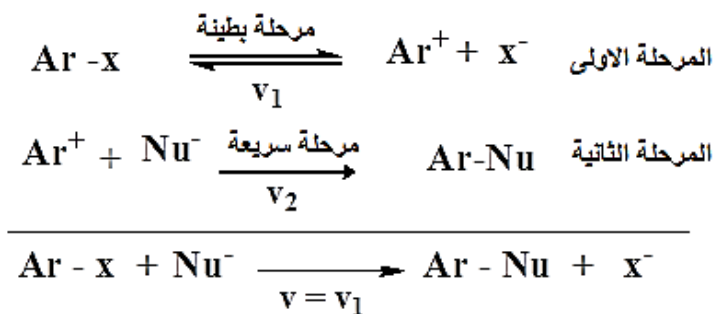
يمكن استبدال ذرات الفلور الخمس من pentafluoropyridine ب nucleophile مناسب بسبب نظام

الحلقة العطرية. لقد ثبت جيداً أن ترتيب الهجوم المحب للنيوكليوفيليين على خماسي فلوروبيريدين هو <4

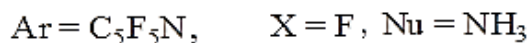
<2 ، 3 ، لتفاعلات الاستبدال الأحادي التي تتضمن مجموعة من النيكليوفيلات .

### الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

ومع ذلك ، قد يعتمد هذا على تأثير كل نيكلوفيل عند ربطه بالحلقة غير المتجانسة ، وكذلك طبيعة النوكليوفيل المهاجم. و بما أن النيكلوفيل هنا هو الأمونيا  $\text{NH}_3$  و هو نيكلوفيل ضعيف (يحتوي على زوج إلكتروني ) فالتفاعل يتم وفق الاستبدال النيكلوفيلي (SN1) الحذف و الإضافة-addition elimination الذي يتم على مرحلتين:



حيث :



المعادلة III 7: آلية تفاعل الاستبدال نيوكليوفيلي (SN1).

فضل الاستبدال النيكلوفيلي nucleophilic عندما تكون القدرة النيكلوفيلية للمتفاعل عالية . بشكل عام الخاصية النيكلوفيلية مرتبطة بعدة عوامل، من بينها القاعدية وهذا بسبب قدرتها على التحلي عن الكترولونات بسهولة . و تمّ التعرف على المركب بـ:

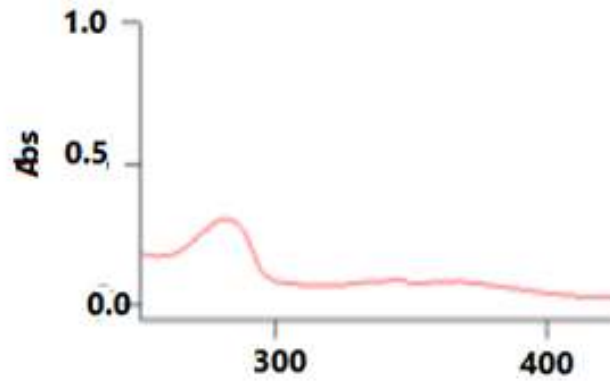
**طيف الأشعة فوق البنفسجية و المرئية UV/V:**تأظهر طيف الأشعة المرئية وفوق البنفسجية

UV/visible قمة امتصاص أعظمية في المجال (800nm-200 nm) في وسط ثنائي ميثيل سلفوكسيد

(DMSO). عند الطول الموجي 507nm والتي تعزى إلى الانتقال  $\pi \rightarrow n^*$  من كروموفور -

للحقة العطرية (C = N)-

### الفصل الثالث: النتائج والمناقشة



الشكل III 17: طيف الأشعة فوق البنفسجية و المرئية UV/V للمركب 4-ATFP

#### طيف الأشعة تحت الحمراء

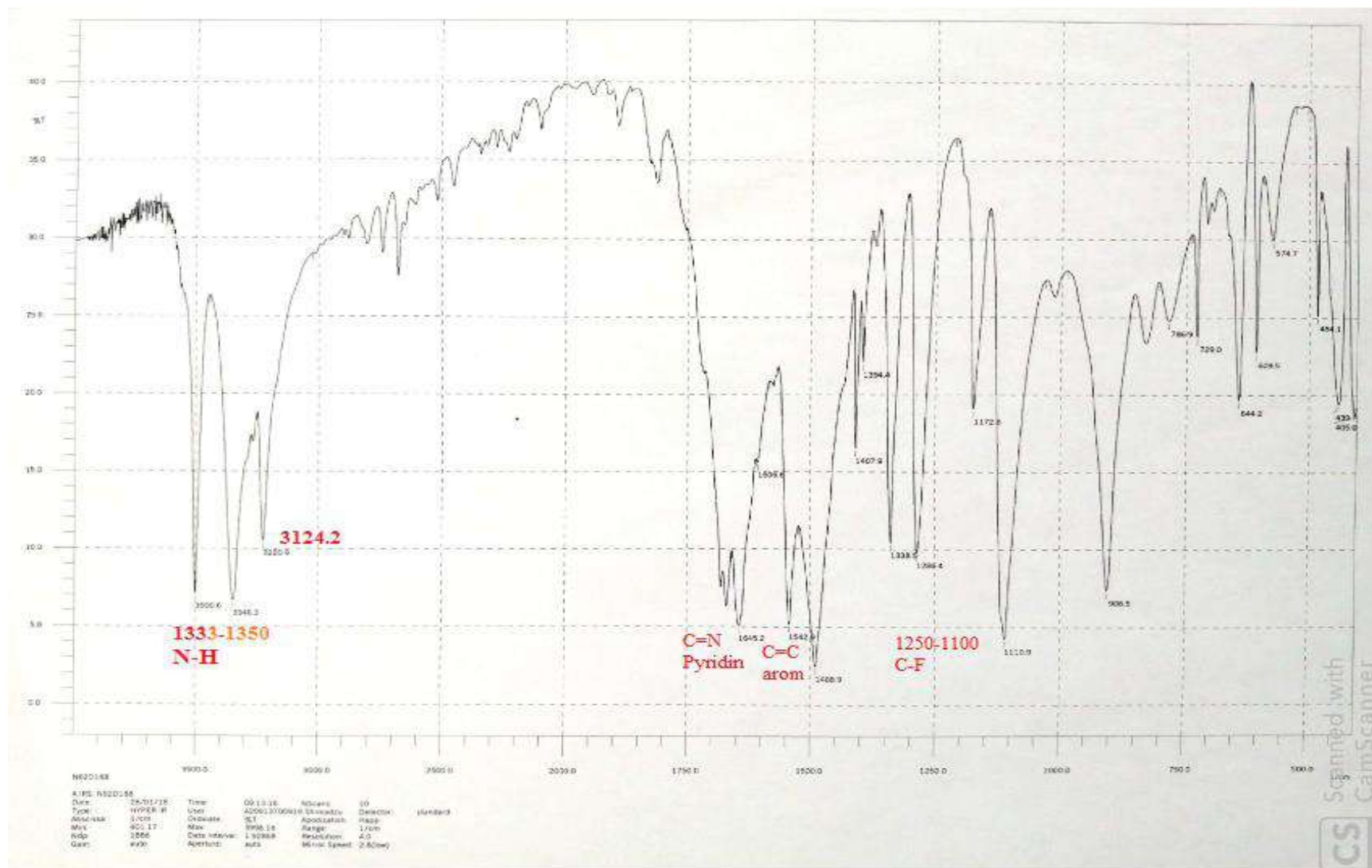
تؤكد الأشعة تحت الحمراء IR على وجود امتصاص لوظيفة الأمين بين  $3500\text{Cm}^{-1}$

$3200\text{Cm}^{-1}$  كما يظهر الطيف المقدم أيضاً نطاقات حول  $1250\text{Cm}^{-1}$  -  $1100$  تقابل روابط C-F. يمتص

بين  $1640\text{Cm}^{-1}$  منسوب إلى  $\text{C} = \text{C}$  العطري وشريط عند  $155\text{Cm}^{-1}$  -  $1480$  والذي تم تعيينه  $\text{C} = \text{N}$

من pyridine وشريط آخر عند  $1281\text{Cm}^{-1}$  والذي يتوافق مع رابطة C-N الخاصة بأمين عطري

## الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

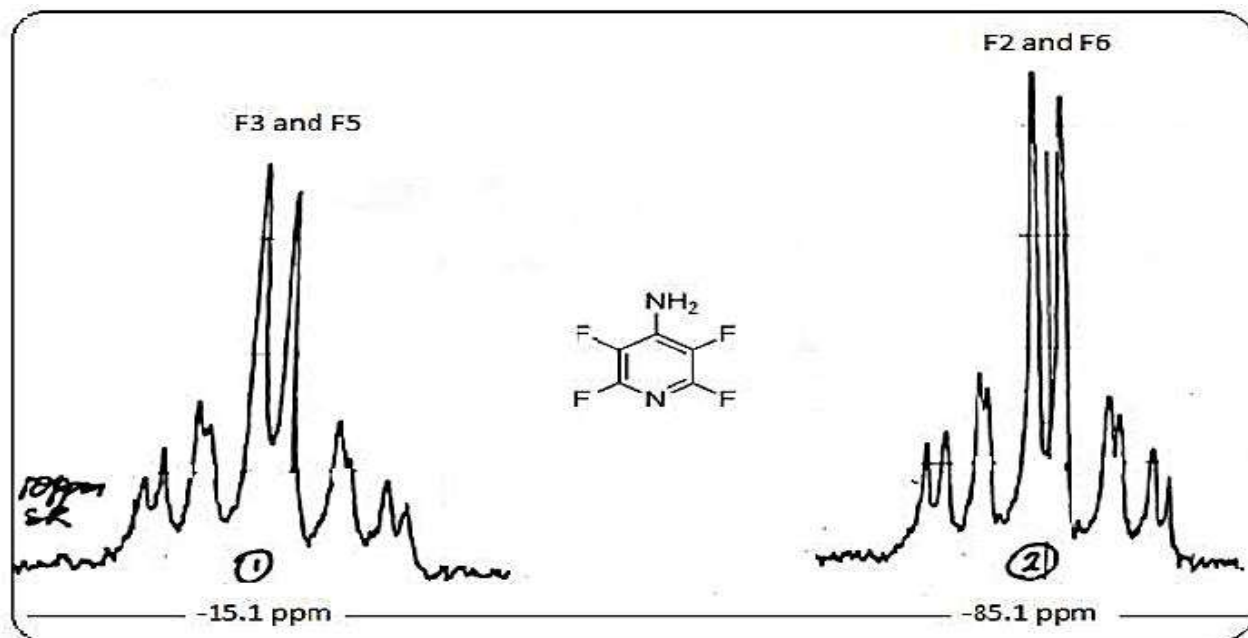


الشكل III 18 : طيف الأشعة الحمراء للمركب الأمين 4-ATFP

## الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

طيف الرنين النووي المغناطيسي  $^{19}\text{F}$

$^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -15.1 (2F, AA'XX', F-2 and F-6), -85.1 (2F, AA'XX', F-3, and F-5)



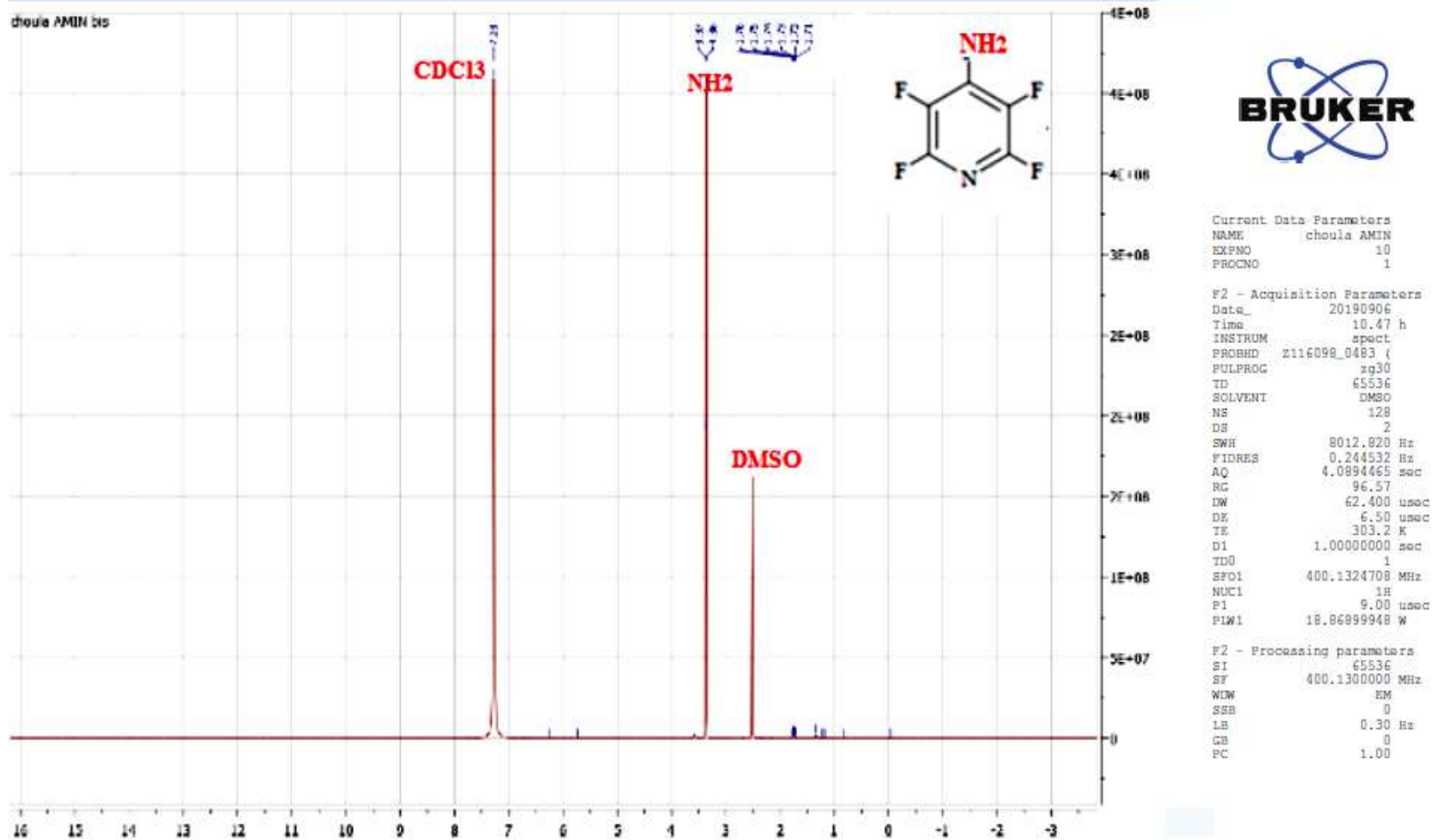
الشكل III 19: شكل AA'XX في القمتين من طيف  $^{19}\text{F}$  RMN لـ 4-ATFP

طيف الرنين النووي المغناطيسي  $^1\text{H}$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.2 (2H, str,  $\text{NH}_2$ )

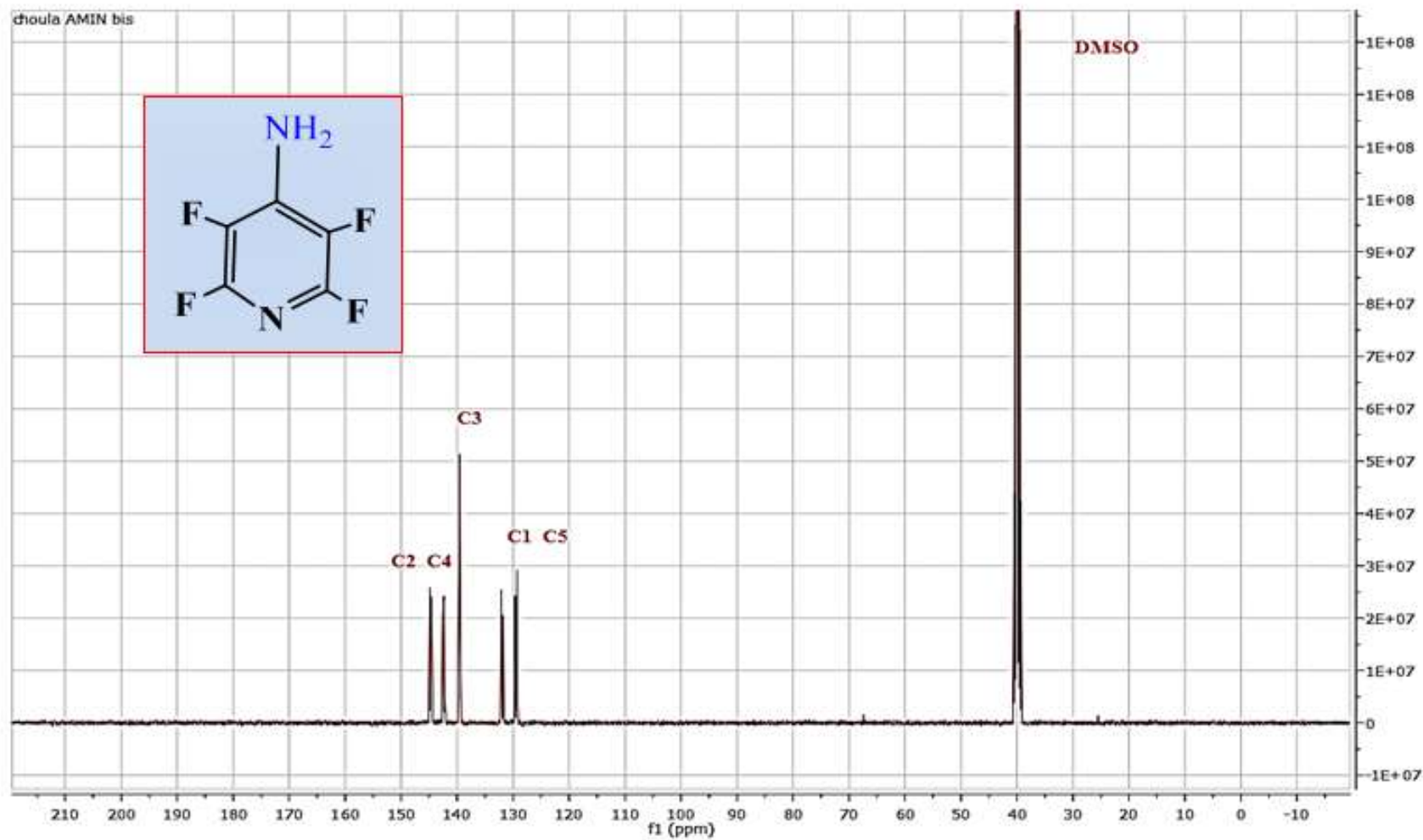


## الفصل الثالث: النتائج والمناقشة



الشكل III 20: طيف الرنين المغناطيس 1H RMN للمركب AFTP 4-

## الفصل الثالث: النتائج والمناقشة



الشكل III 21: طيف الرنين المغناطيسي  $^{13}\text{C}$  RMN للمركب 4-ATFP

## الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

### طيف الرنين النووي المغناطيسي $^{13}\text{C}$

RMN (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) (ppm): 5C:  $\delta = 131.4$  ( $2\text{C}, \text{C}_2, \text{C}_4$ ),  $141.8$  ( $1\text{C}, \text{C}_3$ ),  $143.8$  ( $2\text{C}, \text{C}_1, \text{C}_5$ ).

بالنسبة لطيف الرنين النووي المغناطيسي  $^{13}\text{C}$  فنلاحظ وجود تزاوج بين الكربون و الفلور المجاور لها

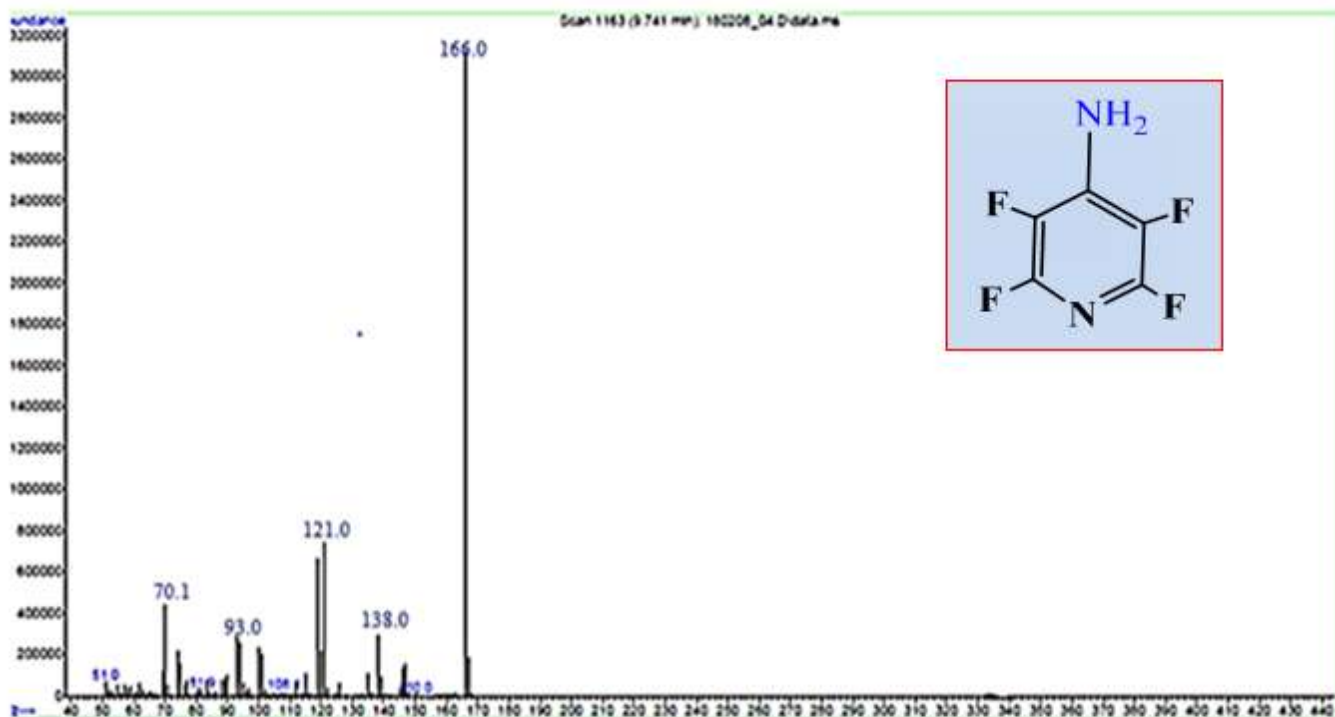
مباشرة حيث شكلت الكربونتان  $\text{C}_4$  و  $\text{C}_2$ . ثنائي مع الفلور عند  $131.4$ ، أما الكربونتان  $\text{C}_1$  و  $\text{C}_5$  فقد شكلتا

ثنائي مع الفلور المرتبط به مباشرة عند  $141.8$ ، أما الكربونة  $\text{C}_3$  فقد شكلت أحادي عند  $143.8$ .

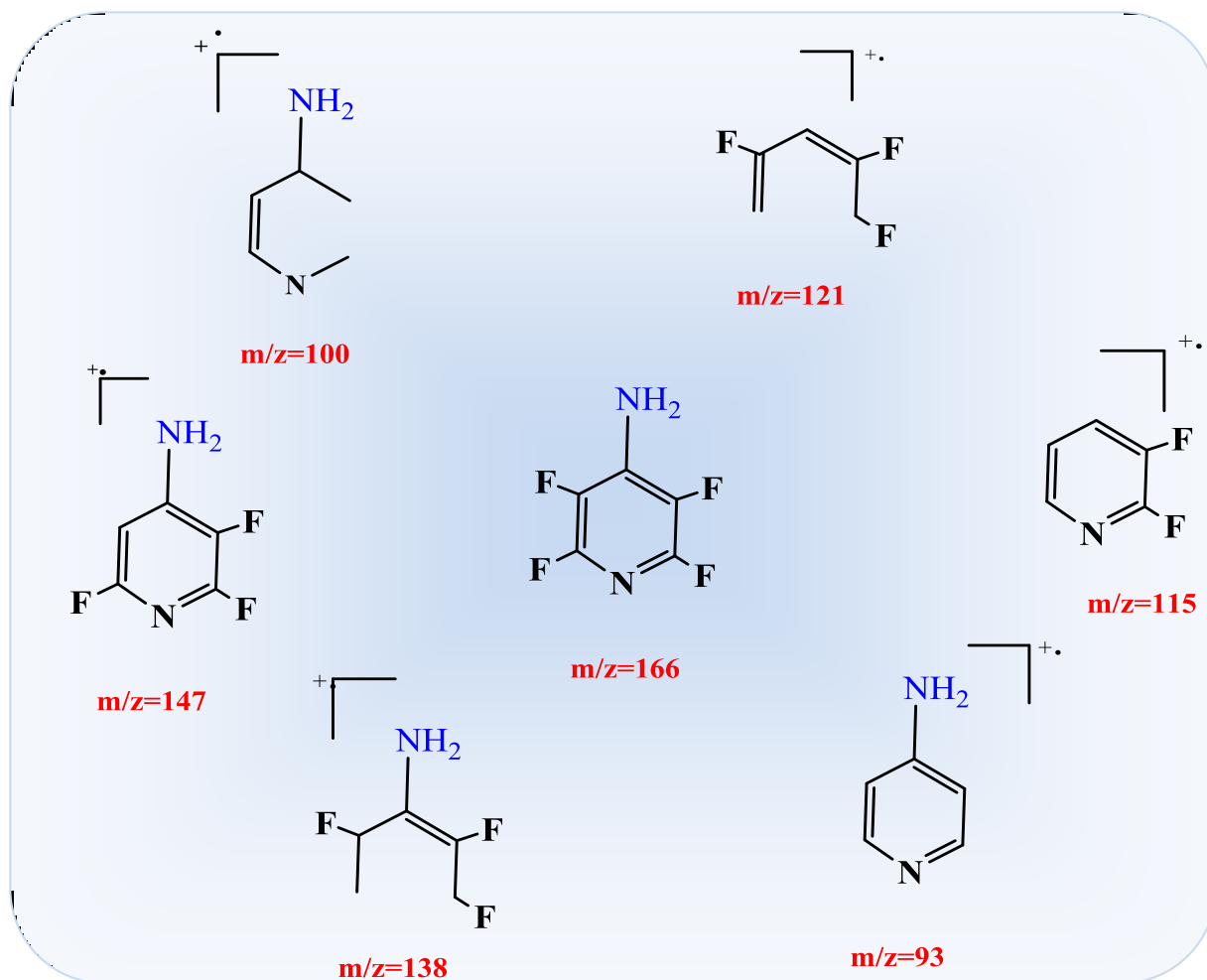
$m/z = 166$ . [M+, 100]

طيف الكتلة: MS

```
file : C:\msdchem\1\data\2018\PRVRIKR\180208_04.D
operator :
acquired : w Feb 2018 14:18 using AcqMethod BESTEK_STANDARLESS.M
instrument : Instrument1
sample Name: 4-ATFP
iuc info :
lab Number: 1
```



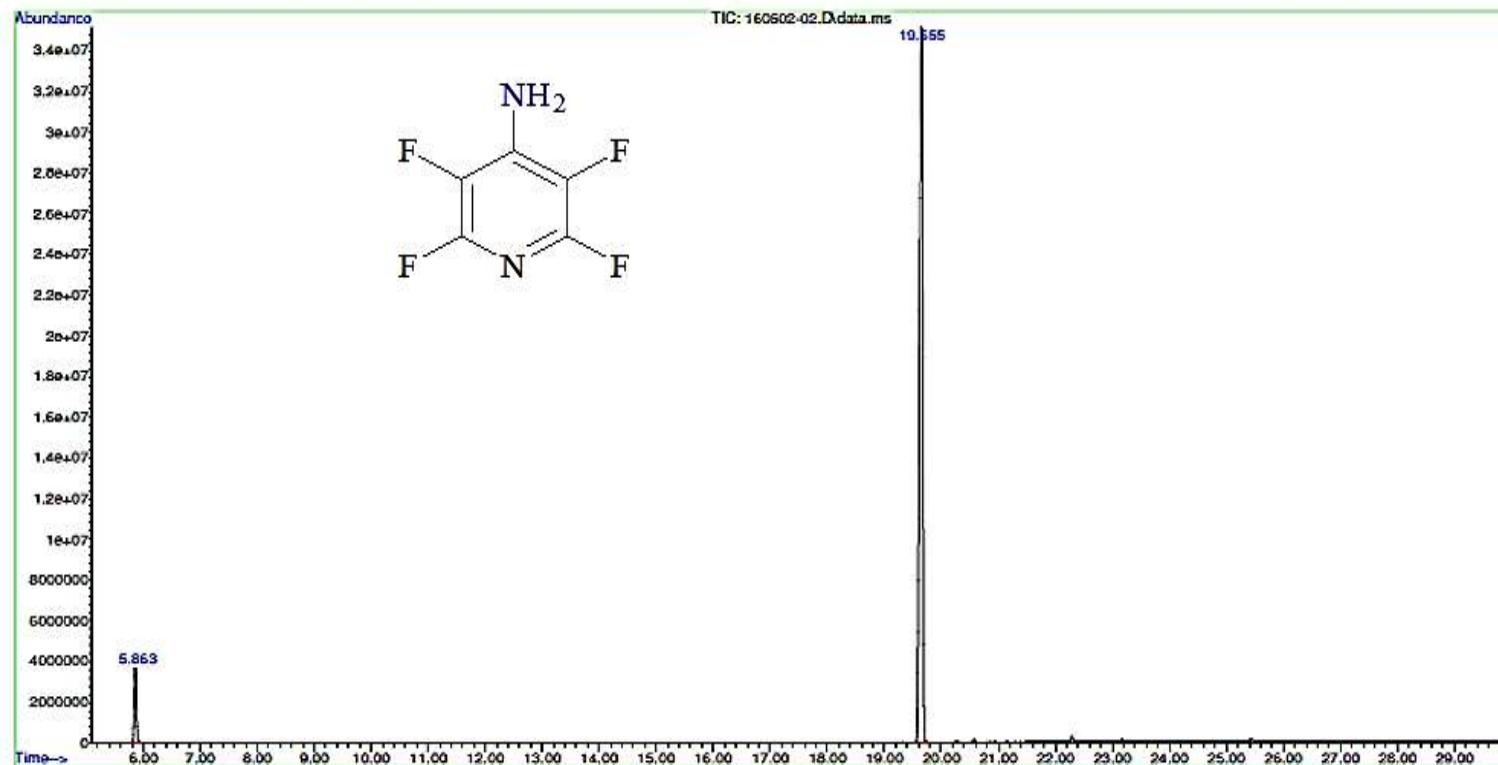
الشكل III 22: التحليل بـ الكروماتوغرافيا الغازية – طيف الكتلة GC-MS للمؤكـب 4-ATFP.



الشكل III 23: مختلف الشظايا الخاصة بالمركب 4-ATFP

## الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

File : C:\msdchem\1\DATA\2018\January2018\160502-02.D  
Operator : c%  
Acquired : 2January2018 13:02 using AcqMethod TR-FAME STANDARD.M  
Instrument : GCMS  
Sample Name: 570-1  
Misc Info : A externe  
Vial Number: 72



الشكل 24III : الطيف الكروماتوغرافي للمركب 4-ATFP

### الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

التحليل بـ الكروماتوغرافيا الغازية - طيف الكتلة : GC-MS بنية المركبات AS، BS و

4-ATFP فصلها تمّ عن طريق GC-MS و الأطياف الكتلية موضحة في الأشكال التالية :

الجدول III 5: نتائج طيف الكتلة للمركبات (AS, BS, 4-ATFP).

4ATFP		AS				BS	
[m/z]	% d'abondance	[m/z]	Abd %	m/z]	% Abd	[m/z]	% d'abondance
166	100	299	68	299	2	300	100
147	6.25	149	100	177	25	149	90
138	15	121	71.21	149	100	121	90
121	31.25	95	12.12	121	45	95	90
100	8.75	65.1	25.75	93	42	65	90
93	11.75	51	21.21	65	40	453	20
70	13.75						

### III-1-3-3- الخصائص الفيزيائية و التحليلية للمركبات المصنعة.

الجدول III 6: اختبار الذوبانية للمركبات AS BS- 4-ATFP.

Solvant ompose	Méthanol	Ethano l	Eau	Chloroform	Dichlo methane	DMSO	Acétate d'éthyle
4- ATFP	S	S	IS	S	S	S	IS
AS	S	S	IS	S	S	S	IS
BS	S	S	IS	IS	IS	S	IS

## الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

الجدول III 7: الخصائص الفيزيائية للمركبات 4-ATFP AS BS

Composé	Formule	Masse molaire	Point de fusion C	Rendement (%)	État physique
4ATFP	$C_5H_2N_2F_4$	166	85-83	83	Aiguilles blanches longues
AS	$C_{12}F_4N_3O_2H_5$	299	157-159	80	Poudre microcristalline Rouge Brique
BS	$C_{18}H_{11}N_4O_3SF_4$	439.21	180-183	40,00	Poudre Orange

### الخلاصة

المركبات الثلاثة تمت تقيتها بالعمود الكروماتوغرافي وكانت درجة التقاوة معتبرة. أما المردود فكان متفاوتا بين المركبات الثلاثة حيث سجلنا مردودا معتبرا لكل من الأمين 4-ATFP بمردود 83% ومركب الأزو AS بمردود 80% أما قاعدة شيف BS فكان 40%.

بالنسبة للتحليل الطيفية فقد مكنتنا من التعرف على الصيغ الكيميائية للمركبات المصنعة و مناقشة الأطياف كانت مطابقة للصيغ المتوقعة.

## الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

### III-2-1- تقدير الفعالية المضادة للأكسدة :

#### III-2-1-1- اختبار جذر DPPH:

يتميز الجذر الحرّ لجزيء الـ DPPH بالاستقرار لأنّ له إلكترون واحد مفرد على ذرّة واحدة لجسر النيتروجين كما هو موضّح في التفاعل ( II - 3 ) [76] . يتمّ كبح الجذر بواسطة المواد المضادة للأكسدة من خلال التبرّع بهيدروجين لتشكيل جزيء الـ DPPH-H المشتق مع العلم أن الجذر الحر الـ DPPH مستقر نسبيًا مع فقدان الامتصاصية بطول موجة الأعظمي ، حيث يعتمد مبدأ هذا التفاعل على التّغير اللّوني لجذر الـ DPPH من اللّون البنفسجي الشّديد إلى اللون الأصفر الفاتح ، نستعمل لهذا الغرض مطيافية فوق البنفسجي والمرئي (UV/Visible)، وتقاس الامتصاصية عند طول الموجة 517nm. [76]

تمّ تعيين قدرة فعالية المركّبات المصنّعة المضادة للأكسدة على كبح الجذر DPPH بحساب IC<sub>50</sub> و هي عبارة عن تركيز المحلول المعبّر عنه بـ: mM بالنسبة للمركّبات النّقية لمسح 50% من الجذور الحرّة ، وذلك من خلال رسم منحنيات التّشبيط بدلالة التركيز. [84] [77, 72]

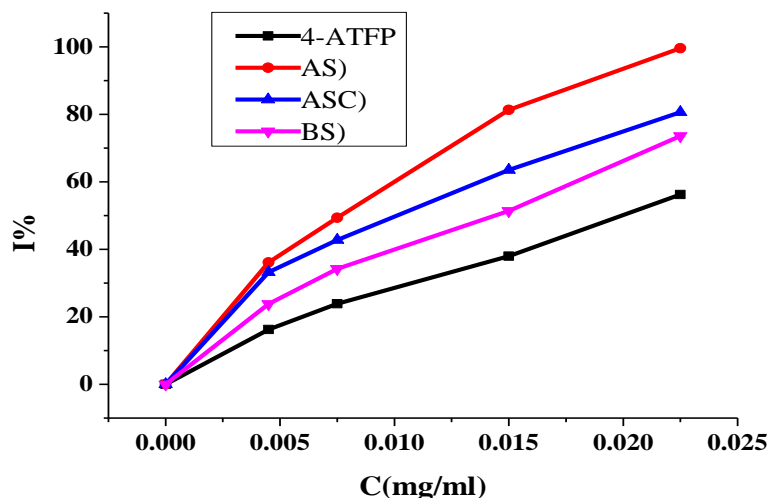
نلاحظ من خلال النتائج المحصّل عليها:

- المركبات الثلاثة لها القدرة على كبح الجذر الحرّ بنسب متفاوتة.
- ارتفاع نسبة كبح الجذر الحرّ بزيادة تركيز المركّبات.
- القدرة على كبح الجذور الحرّة DPPH زادت بالترتيب التصاعدي للمركّبات المصنّعة :

**AS > BS > 4-ATFP**



### الفصل الثالث: النتائج والمناقشة



الشكل III 25: المنحنى البياني للقوة المضادة للأكسدة للمركبات المصنعة لكبح الجذر DPPH .

يستعمل الجذر DPPH لتقييم النشاط المضاد للأكسدة، ويرجع دور مضادات الأكسدة

في اقتناص الجذر إلى قدرتها على إعطائه هيدروجينا، أو إلكترون ليصبح جزيئة مستقرة.

وقد تمّ تحديد النشاط الكابح للجذر DPPH بقياس الانخفاض في الامتصاصية

(الكثافة الضوئية) على طول موجة 517nm . و هو عبارة عن جذر حر مستقر ذو لون

بنفسجي داكن، يتغير لونه إلى اللون الأصفر عند إرجاعه بواسطة المركبات المضادة للأكسدة

بمنحه إلكترون أو بروتونا [85].

أظهرت النتائج أنّ المركبات الثلاثة تكبح جذر DPPH بنسب متفاوتة وبشكل

يتناسب طرديا مع الزيادة في التركيز. من خلال النتائج المتحصل عليها يتضح أن هناك

تناسب طردي بين الوظيفة الموجودة في المركب وبين قوة الإزاحة ( $R^2=0.996$ ,  $R^2=0.999$ )

### الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

على التوالي، فقد أظهر مركب الآزو AS الذي يحتوي على مجموعة هيدروكسيل OH أعلى تأثير

إزاحي لجذر (DPPH  $IC_{50}=6.12\text{mg/ml}$ ) وهي قيمة أكبر من القوة الإزاحية للشاهد Asc

( $IC_{50}=8.29\text{mg/ml}$ ) بينما أظهرت قاعدة شيف BS إزاحة معتبرة ( $IC_{50}=9,488\text{ mg / ml}$ ).

أما مركب الأمين 4-ATFP فقد أظهر تأثيراً أقل من تأثير مركب الآزو AS بأكثر من

مرتين ( $IC_{50}=14.77\text{mg/ml}$ ) علماً بأن العديد من الباحثين أثبتوا أنّ القدرة الإزاحية لمعظم

المركبات تعتمد على البنية الكيميائية لها و على قطبيتها العالية. [84]

و هذا ما ينطبق على مركباتنا الغنية بالوظائف الكيميائية .

الجدول III 8: تركيز الإزاحة للمركبات : 4-ATFP - AS - BS -ASQ-

	4-ATFP	AS	BS	ASQ
$IC_{50} (\mu\text{g/ml})\text{mM}$	$14.77\pm 1.16$	$6.12\pm 0.52$	$9.48\pm 1.14$	$8.29\pm 0.02$

### III - 2-1-2 - اختبار إرجاع موليبيدات الفوسفات

هو اختبار سريع ومنخفض التكلفة وسهل التكرار، يسمح بقياس القدرة المضادة للأكسدة

للمستخلصات المراد دراستها، حيث يعتمد المبدأ الأساسي لتقييم القدرة المضادة للأكسدة في

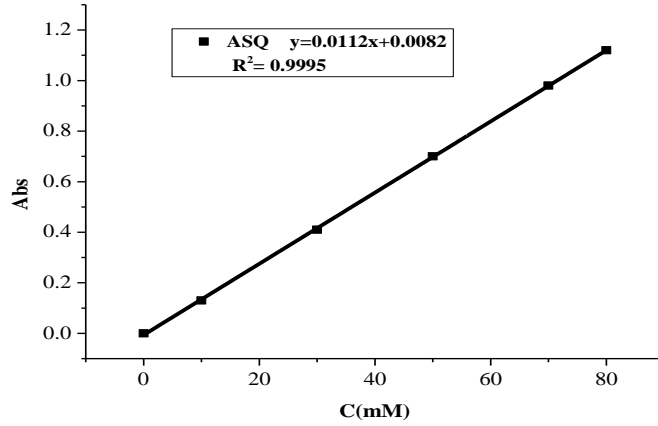
اختبار phosphomolybdenum على إرجاع Mo (VI) إلى Mo (V) بواسطة المستخلصات

النباتية التي تحتوي على المركبات المضادة للأكسدة لتشكيل معقد أخضر phosphate/Mo

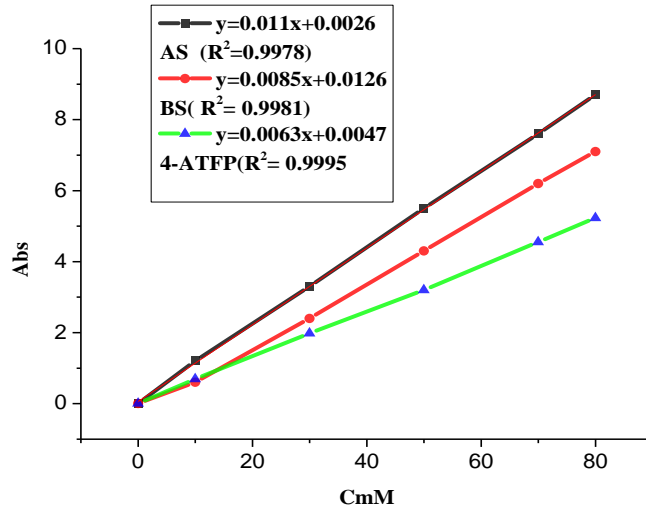
(V) في pH حامضي (وسط حامضي)، وهي تقييم لمجموع مضادات الأكسدة التي تذوب في

الماء و الدهون [86] [87]

## الفصل الثالث: النتائج والمناقشة



الشكل III 26: المنحنى البياني للقوة المضادة للأكسدة لحمض الأسكوربيك



الشكل III 27: منحنى امتصاصية المركبات الثلاثة بدلالة التركيز. AS، BS، و 4-ATFP

انطلاقاً من الشكلين و بتطبيق العلاقة .

الجدول III 9: ترتيب قوة الفعالية المضادة للأكسدة

	AS	BS	4-ATFP
TAC	$0.780 \pm 0.124$	$0.602 \pm 0.864$	$0.446 \pm 0.125$

### الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

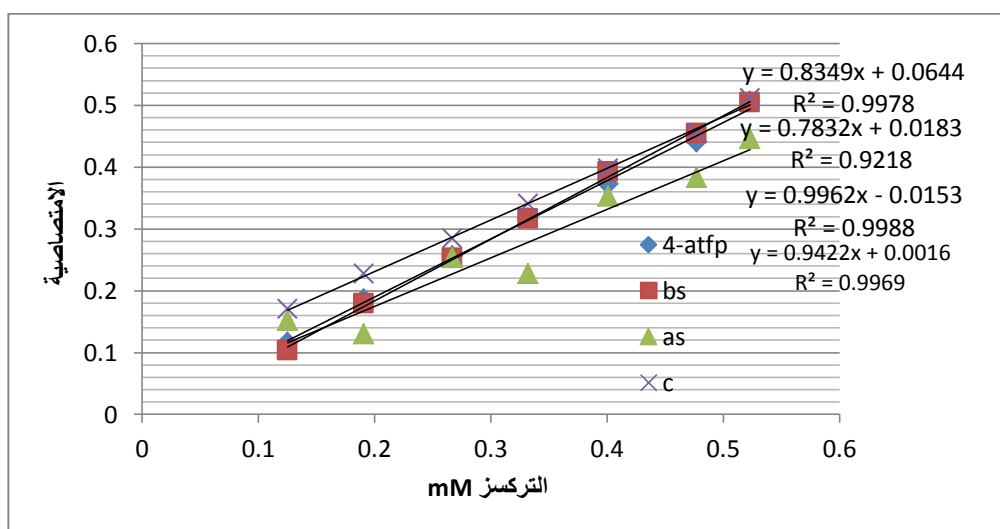
من خلال النتائج المدونة في الجدول أعلاه يتضح أن المركبات الثلاثة مرتبة حسب قوة فعاليتها المضادة للأكسدة حسب الترتيب التالي :  $AS > BS > 4-ATFP$  كل المركبات أثبتت فعاليتها المضادة للأكسدة وهذا ما يفسره زيادة الامتصاصية مع زيادة التركيز وأيضا طاقة الارتباط  $R^2$  كلها متقاربة وهذا راجع إلى أن المركبات الثلاثة متشابهة من حيث حيازتها على نفس الوظائف تقريبا. كما نلاحظ من خلال الترتيب أعلاه أن مركب الأزو AS هو أقوى المركبات فعالية نظرا لقدرة على إرجاع حمض المليدات بسهولة فقده لبروتون الهيدروكسيل في الوسط الحمضي.

#### III – 2-1-2- اختبار النشاطية المضادة للأكسدة بطريقة FRAP.

ما ذكرنا في الفصل الثاني، فإنه كلما كان تركيز المركب المصنّع كبير كلما كانت الامتصاصية كبيرة، وأيضا الامتصاصية تزداد بمرور الزمن إلى أن تثبت، و بالتالي التقدير الكيفي للفعالية المضادة للأكسدة يمكن أن يختار عند زمن معين.

بالتجربة رأينا أن الزمن الأنسب لإعطاء الفعالية المضادة للأكسدة هو 15 دقائق . نرسم المنحنى

البياني لحمص الأسكوربيك ASQ .



الشكل III 28: المنحنى البياني للامتصاصية بدلالة التركيز للمركبات الثلاثة AS، BS و 4-ATFP

### الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

نعلم أنه كلما كانت قيمة (VEAC) = (Vitamine E , Equivalent , Antioxydant , Capacity) كبيرة كانت الغعالية المضادة للأكسدة كبيرة أيضا. باستعمال المنحنى البياني للأسكوربيك تحصلنا على النتائج الموضحة في الجدول III 10 .

الجدول III 10: ترتيب قوة الفعالية المضادة للأكسدة.

	AS	BS	4-ATFP
VEAC	0.9100±0.024	0.7413±0.0012	0.6994±0.045

علما بأن حمض الأسكوربيك المستعمل في الصناعة كمادة حافظة، و مضادة للأكسدة ، لكن المركبات الثلاثة أبدت قوة إرجاعية معتبرة عند الدقيقة 15 مقارنة بالدقيقة الرابعة كما الحال بالنسبة للمركب AS و المركب BS . أظهرت النتائج أن هناك تناسب كبير بين القوة الإرجاعية/المضادة للأكسدة و الوظائف التي تحملها هذه المركبات، حيث تبين أن  $VEAC(AS) = 0.9100$  و بالتالي فهو أكثرهم فعالية يليه  $VEAC(BS) = 0.7413$  و  $VEAC(4-ATFP) = 0.6994$  على الترتيب) أي أنّ مركب الأزو AS هو أقوى المركبات من حيث القوة الإرجاعية وأغناها بالوظائف الكيميائية (6.13 عند الدقيقة 15 يليه المركب BS ثم 4-ATFP، هذه النتائج تتناسب مع ما توصل إليه Li et al (في دراسة النشاطية المضادة للأكسدة لبعض قواعد شيف، إضافة إلى ذلك أثبت أن القدرة الإرجاعية لهذه المركبات تتناسب مع تراكيز هذه المركبات تناسباً طردياً. [88] .

### III-2-2- تقدير الفعالية المضادة للبكتيريا :

بعد تصنيع بعض مشتقات البنثافليوروبيريدين ، توجّهنا لمعرفة الخصائص البيولوجية، التي يمكن أن تحملها هذه المركبات الجديدة ، حيث قمنا بدراسة تأثير هذه المركبات على عشرة أنواع من البكتيريا. البكتيريا E.coli التي تقاوم السيلفانولاميد بإفرازها لإنزيمات تفكّك الجزء الفعّال في جزيئة المضاد، أمّا

## الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

*Pseudomonas* فهي أقوى هذه الأنواع لأنها تستعمل عدّة طرق للتّصدي للمركبات و إفراز الإنزيمات

المضادّة ، أو تعديل الموقع في القنوات (les porines)، أو تعديل البروتينات [PLP]. 77]

كما تستعمل مضخّات طاردة تقوم بإبعاد المضادّ ممّا يجعل من الصّعوبة أو حتى

المستحيل الوصول إلى (PLP) أمّا *Pseudomonas* فهي أيضا أظهرت مقاومة قويّة للمركّبات

بإفرازها للإنزيمات المضادّة ، فقمنا بدراسة فاعلية هذه المركّبات الجديدة لمعرفة مدى حساسيتها

لهذه الأنواع و كان ذلك في الأرضية التقنية للتحاليل الفيزيو-كيميائية بورقلة PTAPC.

### III-2-2-1-دراسة تأثير المركبات الثلاثة على أنواع البكتيريا عند التركيز 1.4mM

بعد أخذ التركيز و بعد التّحضير و الزّرع و الحضان و قياس قطر طبقة الكبت، خلصنا إلى النّتائج

المدوّنة في الجدول (III 11).

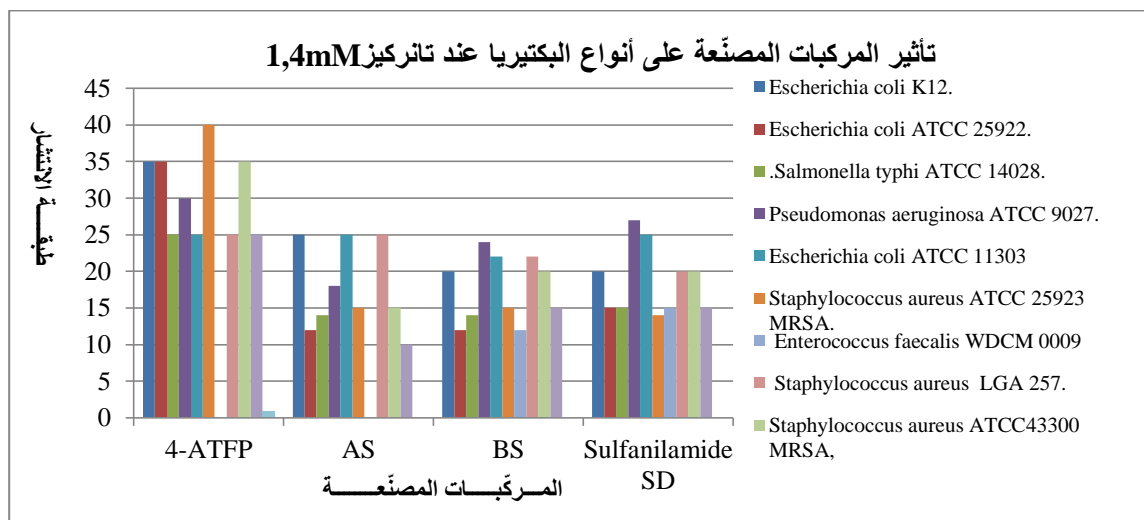
الجدول III 11: تأثير المركبات الثلاثة على مختلف أنواع البكتيريا بالتركيز الأول 1.4 mM

Bacteries	Composés synthétisés +SD			
	4-ATFP	AS	BS	Sulfanilamide
<b>Gram –négative</b>				
<b>Escherichia coli K12.</b>	20±0.0	10±0.2	15±0.8	15±0.5
<b>Escherichia coli ATCC 25922.</b>	25±0.5	10±0.3	12±0.7	12±0.7
<b>.Salmonella typhi ATCC 14028.</b>	16±0.3	10±0.4	12±0.4	14±0.2
<b>Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027.</b>	8±0.04	8±0.5	10±0.5	8±0.0
<b>Escherichia coli ATCC 11303</b>	20±0.6	20±0.7	18±0.6	20±0.0
<b>Gram –positive</b>				
<b>Staphylococcus aureus ATCC 25923</b> <b>MRSA.</b>	20±0.0	10±0.3	12±0.5	12±0.3
<b>Enterococcus faecalis WDCM 0009</b>	-	-	10±0.2	14±0.7
<b>Staphylococcus aureus LGA 257.</b>	20±0.2	20±0.0	20±0.7	18±0.9
<b>Staphylococcus aureus ATCC43300</b> <b>MRSA,</b>	30±0.9	14±0.5	18±0.6	18±0.0.5
<b>Bacillus cereus ATCC 14579.</b>	20±0.7	08±0.4	12±0.7	14±0.4

SD:standard drug

## الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

و لتفسير هذه النتائج قمنا برسم البيان التالي:



الشكل III 29: تأثير المركبات المصنعة 4-ATFP AS BS على أنواع البكتيريا عند التركيز 1.4 mM

بالنسبة للمركب 4-ATFP أظهر فعالية معتبرة ضد جميع السلالات حيث تراوح قطر التثبيط بين 20mm و 25mm . خاصة و أن هذه البكتيريا معروفة بمقاومتها للمضادات الحيوية ، و هذا يدل على أن التقنية المتبعة كانت ناجحة لحد ما . ماعدا السلالة enterococcus aurus التي لم يظهر أي تأثير عليها. أما بالنسبة لقاعدة شيف أي المركب BS فقد أظهر فعالية متوسطة ضد جميع السلالات حيث تراوح قطر التثبيط بين 10mm و 20mm .

المركب آزو AS أظهر فعالية ملاحظة ضد هذه السلالات حيث تراوح قطر التثبيط بين 8mm و

20mm لكننا سجلنا عدم فعاليته أيضا ضد السلالة البكتيرية enterococcus aurus

### III-2-2-2- دراسة تأثير المركبات الثلاثة على أنواع البكتيريا عند التركيز 4.4mM

بعد أخذ التركيز و بعد التحضير و الزرع و الحضن و قياس قطر طبقة الكبت،

خلصنا إلى النتائج المدونة في الجدول III-12.

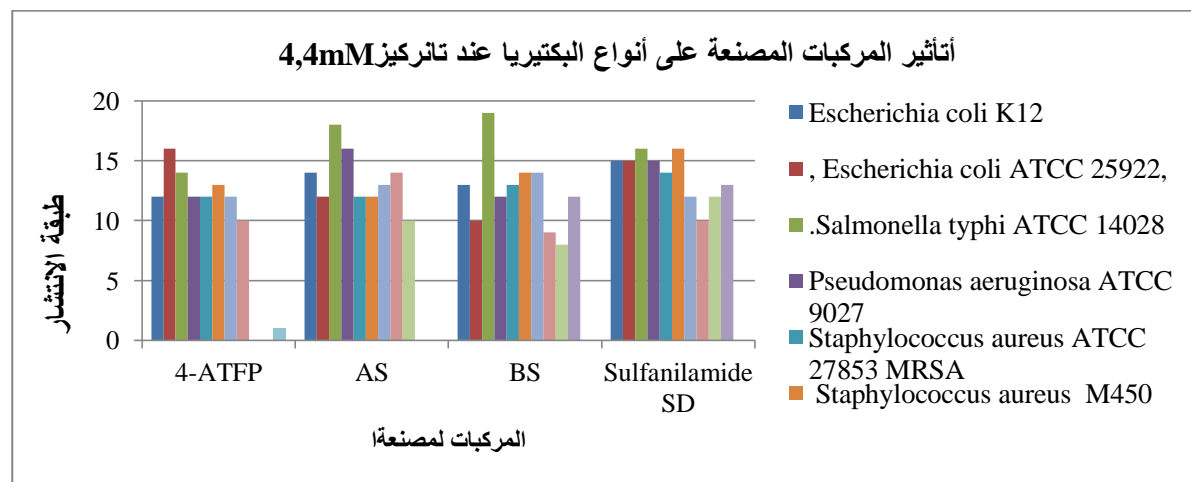
## الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

الجدول III 12 : تأثير المركبات الثلاثة على مختلف أنواع البكتيريا بالتركيز الثاني 4.4 mM

Bacteries	Composés synthétisés			
	4-ATFP	AS	BS	Sulfanilami de SD
<b>Gram –négative</b>				
Escherichia coli K12	25±0.2	14±0.4	20±0.4	20±0.0
, Escherichia coli ATCC 25922,	30±0.8	15±0.66	15±0.4	20±0.5
.Salmonella typhi ATCC 14028	20±0.1	14±0.18	14±0.9	15±0.4
Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027	20±0.5	16±0.21	18±0.0	18±0.5
, Escherichia coli ATCC 11303	20±0.08	20±0.87	18±0.0	20±0.8
<b>Gram –positive</b>				
Staphylococcus aureus ATCC 27853 MRSA	30±0.18	12±0.1	13±0.45	14±0.0
Enterococcus faecalis WDCM 0009	-	-	14±0.24	15±0.3
Staphylococcus aureus LGA 257,	20±0.2	20±0.6	20±0.3	18±0.1
Staphylococcus aureus ATCC43300 MRSA,	30±0.4	14±0.7	18±0.15	18±0.2
Bacillus cereus ATCC 14579,	20±0.08	10±0.6	15±0.87	15±0.02

SD:standard dru

لتفسير هذه النتائج قمنا برسم البيان التالي:



الشكل III 30: تأثير المركبات المصنعة AS, BS, 4-ATFP على أنواع البكتيريا عند التركيز 4.4 mM

بالنسبة للمركب 4-ATFP أظهر فعالية معتبرة ضد جميع السلالات حيث تراوح قطر التثبيط

بين 20mm و 30mm. خاصة و أن هذا النوع من البكتيريا معروفة بمقاومتها لمختلف أنواع المضادات



### الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

الحيوية. ماعدا السلالة enterococcus aurus التي لم يظهر أي تأثير عليها. أمّا بالنسبة لقاعدة شيف أي المركب BS فقد أظهر فعالية ملاحظة ضد جميع السلالات حيث تراوح قطر التثبيط بين 13mm و 20mm، كما نلاحظ أنه أكثر فعالية من الأمين الفلوري ضد السلالة enterococcus aurus حيث قدر قطر التثبيط 14mm. المركب آزو AS أظهر فعالية متوسطة ضد هذه السلالات حيث تراوح قطر التثبيط بين 8mm و 20mm لكننا سجّلنا عدم فعاليته أيضا ضد السلالة البكتيرية enterococcus aurus .

#### III-2-2-3- دراسة تأثير المركبات الثلاثة على أنواع البكتيريا عند التركيز 8.1mM.

بعد أخذ التركيز و بعد التحضير و الزرع و الحضان و قياس قطر طبقة الكبت، خلصنا

إلى النتائج المدونة في الجدول III-13.

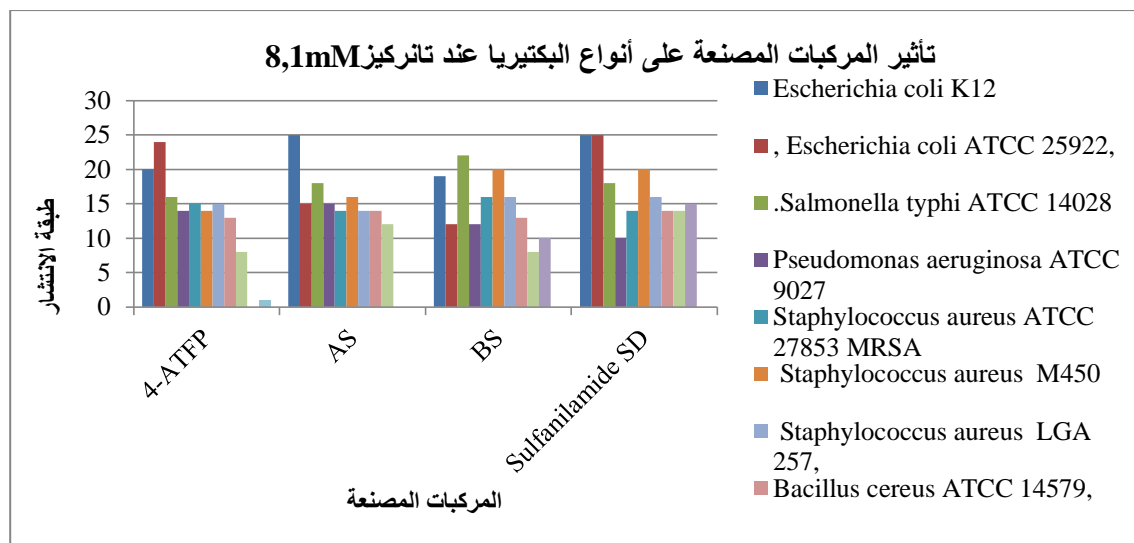
الجدول III 13: تأثير المركبات الثلاثة على مختلف أنواع البكتيريا بالتركيز الثاني 8.1mM

. Bacteries	Composés synthétisés			
	4-ATFP	AS	BS	Sulfanilamide
<b>Gram –négative</b>				
Escherichia coli K12	35±0.09	25±0.7	20±0.5	20±0.2
Escherichia coli ATCC 25922,	35±0.1	12±0.6	12±0.05	15±0.12
Salmonella typhi ATCC 14028	25±0.2	14±0.1	14±0.4	15±0.17
Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027	30±0.0	18±0.07	24±0.6	27±0.25
Escherichia coli ATCC 11303	25±0.4	25±0.8	22±0.0	25±0.21
<b>Gram –positive</b>				
Staphylococcus aureus ATCC 25923 MRSA	40±0.7	15±0.1	15±0.1	14 ±0.0
Enterococcus faecalis WDCM 0009	-	-	12±0.9	15±0.5
Staphylococcus aureus LGA 257,	25±0.3	25±0.0	22±0.07	20±0.4
Staphylococcus aureus ATCC43300 MRSA,	35±0.08	15±0.5	20±0.7	20±0.7
Bacillus cereus ATCC 14579	25±0.4	10±0.2	15±0.5	15±0.9

SD: standard drug

## الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

و لتفسير هذه النتائج قمنا برسم البيان التالي:



الشكل III 31: تأثير المركبات المصنعة 4-ATFP, AS, BS على أنواع البكتيريا عند التركيز 8.1mM.

بالنسبة للمركب 4-ATFP أظهر فعالية جد معتبرة ضد جميع السلالات حيث تراوح قطر التثبيط بين 20mm 40mm خاصة و أنّ هذا النوع من البكتيريا معروفة بمقاومتها لمختلف أنواع المضادات الحيوية. ماعدا السلالة enterococcus aurus التي لم يظهر أي تأثير عليها. أمّا بالنسبة لقاعدة شيف أي المركب BS فقد أظهر فعالية ملاحظة ضد جميع السلالات حيث تراوح قطر التثبيط بين 24mm 24mm كما نلاحظ أنه أكثر فعالية من الأمين الفلوري 20mm ضد السلالة enterococcus aurus حيث قدر قطر التثبيط 14mm .

المركب AS هو أيضا أظهر فعالية متوسطة ضد هذه السلالات حيث تراوح قطر

التثبيط بين 10mm - 15mm لكننا سَجَلنا عدم فعاليته أيضا ضد السلالة البكتيرية

enterococcus أمّا بالنسبة للسيلفانوميد فكانت أقطار تثبيطه متقاربة مع المركبات المصنعة بنسب

متفاوتة حيث أظهر تثبيط معتبرة ضد جميع السلالات.

الخلاصة:

مركبا Azo

Ies deux composés azoïques(Azo):

1- 2-hydroxy-5-(2',3,5,6-tetrafluoropyridilazo)benzaldehyde 4,

2- 2-hydroxy-3-(2',3,5,6-tetrafluoropyridilazo)benzaldehyde 5

تم تصنيعه بنجاح بمردود ممتاز من الأمين الفلوري (4-aminotetrafluoropyridine)، مركبات

الآزو السابقة الذكر التي تم الحصول عليها بشروط و طرق خاصة مقترنة بالساليسيل أدهيد

لإعطاء قاعدة شيف مفلورة جديدة: BS

2-hydroxy-5-(2',3',5',6'-tetrafluoro-pyridylazo)phenyl N-Sulphanilamide-1-imine

بمردود يقدر (40%).

تم تحديد نقاء جميع هذه المنتجات من خلال الأشعة تحت الحمراء IR والرنين

المغناطيسي النووي  $^1\text{H}$  RMN و أطياف الكتلة. GC-MS خضعت هذه المركبات إلى اختبارات

الفعالية البيولوجية أي مضادات الأكسدة و كذا مضادات البكتيريا حيث أظهرت هذه المركبات

فعالية معتبرة نحو أغلب هذه الاختبارات .

## الخلاصة العامّة

### الخلاصة العامة

خلال هذا العمل، كان اهتمامنا منصباً حول تصنيع مركبات جديدة من نوع مركبات الأزو وقواعد شيف، حيث تمّ الحصول على هذا النوع من المركبات بشكل أساسي من الأمين الفلوري. لقد أثبت تطوير تصنيع هذه الأنواع من الأزو والإيمينات (قواعد شيف) حصوله على قدر كبير من الاهتمام بشكل خاص، ومنه تمّ تنويع تصنيع مجموعة واسعة من المركبات في مجالات واسعة.

في الواقع، لقد حققنا مردوداً قدره 80% من مركب الأزو المشتق من أمين 4-ATFP مع الساليسيلالدهيد، بعد 18 ساعة في درجة حرارة الغرفة، بعد تشكيل ملح الديازونيوم في درجة حرارة 0°C في وجود حامض الكبريتيك و حمض البروبانويك وكذا حمض الخل الجليدي كمحفّز و أيضاً لتسهيل إذابة الأمين الذي يعتبر شحيح الذوبان في الأحماض.

كان الدافع وراء الانتقال نحو تصنيع قاعدة شيف أي تشكيل الرابطة N=C، وهي الإيمينات المفلورة، باستخدام محفّز أساسي (CH<sub>3</sub>COOH)، والذي يتمثّل دوره في تنشيط مجموعة الكربونيل وذلك بمردود يقدر بـ 40%، هو مقارنة قوّة الفعالية بين الوظيفتين (الأزو و بين دمجها في مركب واحد).

سمحت لنا هذه الدراسة بتعميق معرفتنا حول مختلف التفاعلات الخاصة بالأمين المفلور.

تم تحديد وتمييز هذه المركبات باستخدام طرق التحليل الطيفي القياسية مثل الأشعة فوق البنفسجية و المرئية Uv/Visible والأشعة تحت الحمراء IR والرنين النووي المغناطيسي ومقياس RMN

## الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

$^{13}\text{C}$   $^1\text{H}$  الطيف الكتلي MS. أثناء تنفيذ تقنيات التحليل هذه، تمكنا من إظهار هياكل المركبات المصنعة، مع تقدير نقاوتها.

فيما يتعلق بتطبيق هذه المركبات في المجال البيولوجي، تركّز اختيارنا على الأنشطة المضادة للبكتيريا ونشاط مضادات الأكسدة. في هذه الحالة، يُظهر تقييم التأثير المضاد للبكتيريا لمركباتنا حساسية جرثومية تجاه السلالات العشر الإيجابية والسلبية التي تم اختبارها. التأثير المضاد للبكتيريا يتناسب مع تركيز المركبات.

بشكل عام، أظهرت المركبات الثلاثة فعالية معتبرة على مختلف السلالات البكتيرية المختبرة. لكننا لاحظنا:

بالنسبة للسلالات البكتيرية: تبين أنّ الأمين الفلوري كان أكثرهم فعالية، بالنسبة لأغلب السلالات المختبرة حتى أنّه فاق المضادّ الحيوي Sulfanilamide. أمّا مركّب الأزو، فكان أقلهم فعالية حيث أنّ قاعدة شيف أيضا أظهرت مقاومة معتبرة بالنسبة لكل السلالات عدا السلالة enterococcus. يمكن أن يُعزى التأثير المضادّ للبكتيريا ومضادات الأكسدة لمركباتنا إلى التركيب الأساسي لها. ففي حالة الأمين الفلوري وجود ذرات الفلور F مكنها بأن تكون الأكثر فعالية و هذا ما ينطبق مع الدراسات السابقة التي أثبتت توسع الأبحاث حول المركبات المفطورة و تطبيقاتها خاصة في المجال الصيدلي .

بالنسبة لمضادات الأكسدة : تُظهر دراسة نشاط مضادات الأكسدة بالنسبة اختبار DPPH أنّ أكبر نشاط يتم الحصول عليه في مركّب الأزو AS تليه قاعدة شيف BS يليها الأمين الفلوري . 4-ATFP .

### الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

---

تُظهر دراسة نشاط مضادات الأكسدة بالنسبة لاختبار PM أنّ أكبر نشاط يتم الحصول

عليه لدى مركّب الآزو تليه قاعدة شيف يليها الأمين الفلوري 4-ATFP .

أمّا بالنسبة لاختبار FRAP فتبيّن أنّ أكبر نشاط و أكبر فعالية يتم الحصول عليها لدى

مركّب الآزو AS تليه قاعدة شيف BS يليها الأمين الفلوري 4-ATFP .

فقد أثبت مركّب الآزو أنّه أكثر فعالية ، فهو أكثر فعالية من قاعدة شيف و بعدها الأمين

الفلوري و نعتقد بأنّ هذه النتيجة راجعة إلى الوظيفتين الكحولية (OH) و الألدهيدية (CHO) معا في

مركّب الآزو

## الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

---

### التوصيات و آفاق الدراسة :

نظرا لأهمية المركبات التي تحوي الفلور في جميع المجالات ، يمكننا اقتراح ما يلي:

- ✓ توجيه العمل نحو تصنيع معقدات قاعدة شيف المفلورة.
- ✓ دراسة الخصائص البيولوجية الأخرى لهذه المركبات، وهي الخصائص المضادة للالتهابات والمضادة للفيروسات وغيرها.
- ✓ تحضير الجزيئات الكبيرة انطلاقا من جزيئة.
- ✓ التأكد من البنية الكيميائية للمركبات الثانوية التي تم فصلها بالعمود الكروماتوغرافي.



# المراجع

1. Marrec, O., Synthèse de pyrroles fluoroalkylés: nouvelles réactions de trifluorométhoxylation nucléophile application à la synthèse d'hétérocycles trifluorométhoxylés, 2009, Université Claude Bernard-Lyon I. p. 13-18.
2. Banks, R.E., B.E. Smart, and J. Tatlow, Organofluorine chemistry: principles and commercial applications 1994: Plenum Press, New York.
3. Wang, J., et al., Fluorine in pharmaceutical industry: fluorine-containing drugs introduced to the market in the last decade (2001–2011). Chemical reviews, 2014. 114(4): p. 2432-2506.
4. Kirk, K.L., Fluorine in medicinal chemistry: Recent therapeutic applications of fluorinated small molecules. Journal of Fluorine Chemistry, 2006. 127(8): p. 1013-1029.
5. Menabuoni, L., et al., Carbonic anhydrase inhibitors. Water-soluble, topically effective intraocular pressure lowering agents derived from isonicotinic acid and aromatic/heterocyclic sulfonamides: is the tail more important than the ring? Journal of enzyme inhibition, 1999. 14(6): p. 457-474.
6. Chohan, Z.H., Synthesis and Biological Properties of Cu (II) Complexes with 1, 1'-Disubstituted Ferrocenes. Synthesis and reactivity in inorganic, 2004. 34(5): p. 833-846.
7. Chohan, Z.H., et al., Some new biologically active metal-based sulfonamide. European Journal of Medicinal Chemistry, 2010. 45(7): p. 2893-2901.
8. Schofield, H., Fluorine chemistry statistics: numbers of organofluorine compounds Journal of Fluorine Chemistry, 1999. 100(1-2): p. 7-11.
9. Chambers, R.D., et al., Polyhalogenated heterocyclic compounds: Part 52.[1] Macrocycles from 3, 5-dichloro-2, 4, 6-trifluoropyridine. Journal of Fluorine Chemistry, 2005. 126(7): p. 1002-1008.
10. R. E. Banks, J.E.B., W. M. Cheng and R. N. Haszeldine 93. Heterocyclic polyfluoro-compounds. Part IV. Nucleophilic substitution in pentafluoropyridine: the preparation and properties of some 4-substituted 2,3,5,6-tetrafluoropyridines Journal of the Chemical Society (Resumed), 1964, Plenum Press, New York: Journal of the Chemical Society (Resumed).
11. Laot, Y., Nouvelles applications de la chimie radicalaire des xanthates à la synthèse d'hétérocycles azotés, 2011, Ecole Polytechnique X.
12. Hatzigrigoriou, E., A. Varvoglis, and M. Bakola-Christianopoulou, Preparation of [hydroxy (((+)-10-camphorsulfonyl) oxy) iodo] benzene and its reactivity toward carbonyl compounds. The Journal of Organic Chemistry, 1990. 55(1): p. 315-318.
13. Burdon, J., et al., Pentafluoropyridine. Nature, 1960. 186(4720): p. 231-232.
14. Banks, R., et al., 93. Heterocyclic polyfluoro-compounds. Part IV. Nucleophilic substitution in pentafluoropyridine: the preparation and properties of some 4-substituted 2, 3, 5, 6-tetrafluoropyridines. Journal of the Chemical Society (Resumed), 1965: p. 575-581.
15. R. E. Banks, J.E.B., M. Cheng, A. Nd R. N. Haszeldine, Heterocyclic Polyfluoro-compounds. Part I V. Inucleophilic Xubstitution in Pentajluoropyridine :The Preparation and Properties of Some 4-Substituted 2,3,5,6-Tetrafluoropyridines, 1965, Ecole Polytechnique X.
16. Chambers, R. and C. Sargent, Polyfluoroheteroaromatic compounds, in Advances in Heterocyclic Chemistry 1981, Elsevier. p. 1-71.
17. Brooke, G.M., The preparation and properties of polyfluoro aromatic and heteroaromatic compounds. Journal of Fluorine Chemistry, 1997. 86(1): p. 1-76.

18. Chambers, R., J. Hutchinson, and W. Musgrave, 722. Polyfluoro-heterocyclic compounds. Part II. Nucleophilic substitution in pentafluoropyridine. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 1964: p. 3736-3739.
19. Hargreaves, C.A., et al., Synthesis of tetrahydropyrido [2, 3-b] pyrazine scaffolds from 2, 3, 5, 6-tetrafluoropyridine derivatives. *Tetrahedron*, 2007. 63(24): p. 5204-5211.
20. Colgin, N., et al., Synthesis and molecular structure of a perfluorinated pyridyl carbanion. *Journal of Fluorine Chemistry*, 2012. 133: p. 33-37.
21. Beyki, K., R. Haydari, and M.T. Maghsoodlou, Reaction of hydroxylated naphthoquinones/antraquinones with pentafluoropyridine. *SpringerPlus*, 2016. 5(1): p. 1-4.
22. Ojima, I., *Fluorine in medicinal chemistry and chemical biology* 2009: John Wiley & Sons.
23. Cartwright, M.W., et al., Annelation of perfluorinated heteroaromatic systems by 1, 3-dicarbonyl derivatives. *Tetrahedron*, 2010. 66(17): p. 3222-3227.
24. Maghsoodlou, M.T., Synthesis, Characterization and Crystal Structure of 1, 4, 5, 8-Tetrakis (Perfluoropyridin-4-yloxy) Naphthalene. *Structural Chemistry*, 2017. 3(1): p. 2.
25. Ranjbar-Karimi, R., et al., Macrocycles from pentafluoropyridine and tetrafluoropyrimidine. *Journal of Fluorine Chemistry*, 2008. 129(4): p. 307-313.
26. Steed, J.W. and J.L. Atwood, *Supramolecular chemistry* 2013: John Wiley & Sons.
27. Dietrich, B., P. Viout, and J.-M. Lehn, *Macrocyclic chemistry: aspects of organic and inorganic supramolecular chemistry*. *Acta Cryst*, 1993. 49: p. 1074.
28. Schneider, H.-J. and A.K. Yatsimirsky, *Principles and methods in supramolecular chemistry* 2000: J. Wiley.
29. Ranjbar-Karimi, R., S. Hashemi-Uderji, and R. Danesteh, Synthesis of some di- and trifluoro quinoxaline and dioxine derivatives from pentafluoropyridine. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 2012. 9(5): p. 747-755.
30. Tressaud, A., Henri moissan: Winner of the nobel prize for chemistry 1906. *Angewandte Chemie International Edition*, 2006. 45(41): p. 6792-6796.
31. Hiyama, T., *Organofluorine compounds: chemistry and applications* 2000: Springer Science & Business Media.
32. Murphy, E.F., R. Murugavel, and H.W. Roesky, *Organometallic Fluorides: Compounds Containing Carbon– Metal– Fluorine Fragments of d-Block Metals*. *Chemical reviews*, 1997. 97(8): p. 3425-3468.
33. Mondal, T., S. De, and D. Koley, DFT Study on C–F bond activation by group 14 dialkylamino metalylenes: a competition between oxidative additions versus substitution reactions. *Inorganic chemistry*, 2017. 56(17): p. 10633-10643.
34. O'Hagan, D., *Understanding organofluorine chemistry. An introduction to the C–F bond*. *Chemical Society Reviews*, 2008. 37(2): p. 308-319.
35. Clot, E., et al., C– F and C– H bond activation of fluorobenzenes and fluoropyridines at transition metal centers: how fluorine tips the scales. *Accounts of chemical research*, 2011. 44(5): p. 333-348.
36. Chen, J., et al., Iridium-Catalyzed Synthesis of Diaryl Ethers by Means of Chemoselective C–F Bond Activation and the Formation of B–F Bonds. *Chemistry–An Asian Journal*, 2015. 10(2): p. 468-473.

37. Braun, T. and R.N. Perutz, Routes to fluorinated organic derivatives by nickel mediated C–F activation of heteroaromatics. *Chemical communications*, 2002(23): p. 2749-2757.
38. Cronin, L., et al., *Rapid Intermolecular Carbon– Fluorine Bond Activation of Pentafluoropyridine at Nickel (0): Comparative Reactivity of Fluorinated Arene and Fluorinated Pyridine Derivatives*. *Organometallics*, 1997. 16(22): p. 4920-4928.
39. Braun, T. and R.N. Perutz, *Routes to fluorinated organic derivatives by nickel mediated C–F activation of heteroaromatics*. *Chemical communications*, 2002(23): p. 2749-2757.
40. Starck, M., Synthèse, propriétés photophysiques et marquage biologique par des complexes de lanthanides luminescents, 2010, Strasbourg.
41. Mousavi, M.R., et al., Reaction of pentafluoropyridine with oxime nucleophiles via SN Ar reactions for preparation of new p-substituted tetrafluoropyridyl derivatives. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 2015. 146(11): p. 1913-1919.
42. Sandford, G., Perfluoroheteroaromatic chemistry: multifunctional systems from perfluorinated heterocycles by nucleophilic aromatic substitution processes, in *Halogenated Heterocycles 2011*, Springer. p. 1-31.
43. Moradi, T., et al., Perfluoropyridylation of indoles via reaction of perfluorinated pyridines with indole compounds. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 2020. 17(6): p. 1347-1357.
44. Litvak, V., I.Y. Mainagashev, and O. Bukhanets, Polynucleotides and Their Components in the Processes of Aromatic Nucleophilic Substitution: I. Chemistry and Dynamics of Nucleotide Arylation with Pentafluoropyridine; Obtaining of Synthons for Molecular Design of Nucleic Acid Analogues. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2004. 30(1): p. 47-52.
45. Ranjbar-Karimi, R., A. Karbakhsh-Ravari, and A. Poorfreidoni, Reactions of pentafluoropyridine with amidoximes. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 2017. 14(11): p. 2397-2405.
46. Oh, S.J. and L.H. Kim, The permeation resistance of interface and the directional dependence of permeation in plasma-grafted composite membranes. *Korean Journal of Chemical Engineering*, 1995. 12(3): p. 340-344.
47. Vlasov, V., et al., Unusual lability of pentafluorophenoxy group in reactions of potassium aroxides with pentafluoropyridine. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2002. 38(1): p. 115-125.
48. LaBerge, N.A. and J.A. Love, Activation and formation of aromatic C–F bonds, in *Organometallic fluorine chemistry 2015*, Springer. p. 55-111.
49. Litvak, V., I.Y. Mainagashev, and O. Bukhanets, Polyfunctional molecules in processes of aromatic nucleophilic substitution 3. Pentaf luoropyridines as scaffolds for synthesis of liquid-phase combinatorial libraries based on S N. *Russian Chemical Bulletin*, 2007. 56(5): p. 980-985.
50. Litvak, V., I.Y. Mainagashev, and O. Bukhanets, Polyfunctional Molecules in Processes of Aromatic Nucleophilic Substitution. Part 3. Pentafluoropyridines as Scaffolds for Synthesis of Liquid-Phase Combinatorial Libraries Based on SNAr Processes. *ChemInform*, 2008. 39(10): p. no-no.
51. Platonov, V., N. Ermolenko, and G. Yakobson, Thermolytic trifluoromethylation of pentafluoropyridine. *Russian Chemical Bulletin*, 1971. 19(12): p. 2685-2685.
52. SAKHRI, I., Studies on the Synthesis of fluorinated Diareno ( 1 ,2 ) Diazepines and Nitrones. thesis, 1987.

53. Hacini, Z., Synthesis of novel phosphorus fluorinated 2, 4, 6-trimethyl phenylazo pyridines and their corresponding Diazepines; HPLC Resolution of their structural Isomers, 2018, UB1.
54. Alty, A.C., et al., Fluorocarbon derivatives of nitrogen.. Synthesis of some unsymmetrical aromatic azo-compounds via diazotisation of fluorinated aryl-and n-heteroaryl-amines in hydrofluoric or sulphuric acid [2]. *Journal of Fluorine Chemistry*, 1988. 40(2-3): p. 147-169.
55. Imane Raache, L.S.a.A.T., Stadies on the Synthesis of Fluorinated Schiff Bases :Biological Activity of Resulting (E -N-benzylidene-2,3,5,6-tetrafluoropyridin-4-amine and 4-amino-2-ethoxy -3,5,6-trifluoropyridine *ORIENTAL JOURNAL OF CHEMISTRY*, 2016.
56. Baverey-Massat-Bourrat, S., De la copie au nouveau médicament. *Le Laboratoire de Chimie Thérapeutique et Rhône-Poulenc: Entreprises et histoire*, 2004(2): p. 48-63.
57. Domagk, G., Chemotherapie der streptokokken-infektionen. *Klinische Wochenschrift*, 1936. 15(44): p. 1585-1590.
58. Kumar, S., et al., Synthesis and antimicrobial study of some Schiff bases of sulfonamides. *Journal of Current Pharmaceutical Research*, 2010. 1(1): p. 39-42.
59. Chohan<sup>1</sup>, Z.H., H.A.S. , and a.C.T.S. , Synthesis, characterization and biological studies of sulfonamide Schiff's bases. *Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2012.
60. Urbanski, L.J., et al., Sulphonamide inhibition profile of *Staphylococcus aureus*  $\beta$ -carbonic anhydrase. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2020. 35(1): p. 1834-1839.
61. Desai, P.B., et al., Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in rheumatoid arthritis: a case control study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2010. 14(11): p. 959-967.
62. K, J. and P. Rani, Enzymatic and non-enzymatic antioxidants in selected *Piper specie s*. 2003.
63. Pereira, D.M., et al., Phenolics: From chemistry to biology, 2009, *Molecular Diversity Preservation International*.
64. Blois, M.S., Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature*, 1958. 181(4617): p. 1199-1200.
65. Bondet, V., W. Brand-Williams, and C. B, Kinetics and mechanisms of antioxidant activity using the DPPH. free radical method. *LWT-Food Science and Technology*, 1997. 30(6): p. 609-615.
66. Dudonne, S., et al., Comparative study of antioxidant properties and total phenolic content of 30 plant extracts of industrial interest using DPPH, ABTS, FRAP, SOD, and ORAC assays. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2009. 57(5): p. 1768-1774.
67. Prieto, P., M. Pineda, and M. Aguilar, Spectrophotometric quantitation of antioxidant capacity through the formation of a phosphomolybdenum complex: specific application to the determination of vitamin E. *Analytical biochemistry*, 1999. 269(2): p. 337-341.
68. Pulido, R., L. Bravo, and F. Saura-Calixto, Antioxidant activity of dietary polyphenols as determined by a modified ferric reducing/antioxidant power assay. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2000. 48(8): p. 3396-3402.
69. Benzie, I.F. and J.J. Strain, The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Analytical biochemistry*, 1996. 239(1): p. 70-76.
70. Khanmohammadi, H. and K. Rezaeian, Thermally stable water insoluble azo-azomethine dyes: Synthesis, characterization and solvatochromic properties. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2012. 97: p. 652-658.
71. Milcent, R., *Chimie organique hétérocyclique: structures fondamentales, chimie et biochimie des principaux composés naturels* 2003: L'Editeur: EDP Sciences.

72. Molyneux, P., The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. *Songklanakarin J. sci. technol*, 2004. 26(2): p. 211-219.
73. Singh, R.G., P.S. Negi, and C. Radha, Phenolic composition, antioxidant and antimicrobial activities of free and bound phenolic extracts of *Moringa oleifera* seed flour. *Journal of functional foods*, 2013. 5(4): p. 1883-1891.
74. Baltch, A.L. and R.P. Smith, *Pseudomonas aeruginosa: infections and treatment. Pseudomonas aeruginosa: infections and treatment.*, 1994(12).
75. Nehdi, I., et al., Characteristics and chemical composition of date palm (*Phoenix canariensis*) seeds and seed oil. *Industrial crops and products*, 2010. 32(3): p. 360-365.
76. Eklund, P.C., et al., Chemical studies on antioxidant mechanisms and free radical scavenging properties of lignans. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2005. 3(18): p. 3336-3347.
77. Wayne, P., National committee for clinical laboratory standards. Performance standards for antimicrobial disc susceptibility testing, 2002. 12: p. 01-53.
78. Abdul, R., Synthesis and biological studies of some Schiff base compounds and their transition metal complexes, 2005, Bahauddin Zakariya University Multan.
79. Chambers, R., et al., Polyfluoroheterocyclic compounds. Part VIII. Nucleophilic substitution in heptafluoro-quinoline. *Journal of the Chemical Society C: Organic*, 1966: p. 2331-2339.
80. Banks, R.E., Preparation, properties, and industrial applications of organofluorine compounds 1982: Ellis Horwood Limited.
81. Orlov, V.Y., et al., Participation of substituents at the ortho position of aryl groups in the rearrangements of 5-chloro-3-aryl-2, 1-benzisoxazoles. *Mendeleev communications*, 2004. 14(1): p. 37-38.
82. Christudhas, M. and C.P. Joshua, Photochemistry of 2, 2'-dinitrodiphenylmethanes. II. Irradiation of 5, 5'-dimethyl-2, 2'-dinitrodiphenylmethanes in neutral, acidic and alkaline media. *Australian Journal of Chemistry*, 1982. 35(11): p. 2377-2381.
83. Anderson, L., W. Feast, and W. Musgrave, Diels–Alder reactions of polyfluorocyclohexa-1, 3-dienes. Part II. Addition of nitriles to perfluorocyclohexa-1, 3-diene. A route to 2-substituted tetrafluoropyridines. *Journal of the Chemical Society C: Organic*, 1969(19): p. 2559-2564.
84. Ma, L., et al., Effect of different drying methods on physicochemical properties and antioxidant activities of polysaccharides extracted from mushroom *Inonotus obliquus*. *Food Research International*, 2013. 50(2): p. 633-640.
85. Kubo, I., Q.-X. Chen, and K.-i. Nihei, Molecular design of antibrowning agents: antioxidative tyrosinase inhibitors. *Food chemistry*, 2003. 81(2): p. 241-247.
86. Laouini, S., et al., Phytochemical analysis, antioxidant and antimicrobial activities of leaves extract of date palm grown in Algeria. *Journal of Fundamental and Applied Sciences*, 2012. 4(2): p. 142-154.
87. Aliyu, A.B., et al., Free radical scavenging and total antioxidant capacity of root extracts of *Anchomanes difformis* Engl.(Araceae). *Acta Pol Pharm*, 2013. 70(1): p. 115-21.
88. Fielding, N.G., R.M. Lee, and G. B, *The SAGE handbook of online research methods* 2008: Sage

المنشور

---

المنشور

*Heterocyclic Letters*  
 Vol. 10| No.1|11-19|Nov–Jan|2020  
 ISSN : (print) 2231–3087 / (online) 2230-9632  
 CODEN: HLEEAI  
<http://heteroletters.org>



**SYNTHESIS OF 2-HYDROXY-5-(2',3',5',6'-TETRAFLUORO-PYRIDYLAZO)BENZALDEHYDE AND 2-HYDROXY-5-(2',3',5',6'-TETRAFLUORO-PYRIDYLAZO)PHENYL N-SULPHANILAMIDE-1-IMINE**

**Samira Choula<sup>1,2</sup>, Lakhdar Sekhri<sup>1\*</sup>, Sadek Hadjadj<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Lab. Dynamic Interactions and Reactivity of Systems, Process Engineering Department, Faculty of Applied Sciences, University Kasdi Merbah, Ouargla 30000, Algeria.

<sup>2</sup>Chemistry Department, Faculty of Mathematics and Matter Sciences, University Kasdi Merbah, Ouargla 30000, Algeria.  
[sekhriil@yahoo.fr](mailto:sekhriil@yahoo.fr)

**ABSTRACT**

The present work is aimed mainly to synthesize new fluorinated azo-compounds and Schiff bases. Thus Pentafluoropyridine **1** have been aminated to the compound 4-amino-2,3,5,6-tetrafluoropyridine **2** and then diazotized to the corresponding diazonium **3**. The resulting diazonium ions coupled, *in situ*, to salicylaldehyde giving the corresponding azo-compounds: 2-hydroxy-5-(2',3',5',6'-tetrafluoropyridylazo)benzaldehyde **4** and 2-hydroxy-3-(2',3',5',6'-tetrafluoropyridylazo)benzaldehyde **5** as red crystals in 85 yield. The purity of these azo-compounds were estimated by TLC technique while their structures were established by the usual spectroscopic methods such as A UV, IR, MS and <sup>1</sup>H NMR. Fluorinated azo-compound **4** coupled readily to salicylaldehyde resulting a new fluorinated base Schiff: 2-hydroxy-5-(2',3',5',6'-tetrafluoro-pyridylazo)phenyl N- Sulphanilamide-1-imine **6** in 40% yield. The purity of this product was established by its IR, NMR, and Mass spectra.

**KEYWORDS:** Synthesis, tetrafluoropyridine, Sulphanilamide, fluorinated azo, Schiff base.

**I- INTRODUCTION**

There is a considerable interest in synthesis of fluorinated compounds because of its use in various areas of life, whether in the pharmaceutical, industrial, cooling systems or in the agricultural fields. In 1997 we reported the synthesis of tetrafluoro-4-nitrosopyridine via oxidation of 4-aminotetrafluoropyridine with peroxytrifluoro acetic acid in dichloromethane<sup>i</sup>. The isolation of this interesting nitrosopyridine has provided a key to the synthesis of bis (tetrafluoro-4-pyridyl) diazene-1-oxide using pentafluorophenyl diazomethane<sup>ii</sup>. In related papers the reaction of tetrafluoro-4-nitrosopyridine in combination with diphenyldiazomethane or 1-(4-fluorophenyl diazomethane) has been studied and C, C-diphenyl-N-(tetrafluoro-4-pyridyl)nitrene and C-(4-fluorophenyl)-C-methyl-N-(tetrafluoro-4-pyridyl)nitrene were successfully obtained<sup>iii</sup>. This was followed by diazotation tetrafluoro-4-



nitropyridine derivatives and the resulting fluorinated azo compounds converted to the corresponding fluorinated diazepines<sup>iv</sup>.

In 2000, however, a number of 1,3,4-trifluoro-7, 9-dimethyl-11H-pyrido (4,3-c) benzo (1,2) diazepines were synthesized via thermolysis of fluorinated 4-(2,4,6-trimethylphenylazo) pyridines to the corresponding 1,3,4-trifluoro-7, 9-dimethyl-11H-pyrido (4,3-c) benzo (1,2) diazepines<sup>v</sup>.

In addition to the synthesis of numerous compounds containing fluorine in our laboratories, recently we reported the synthesis and chemistry of fluorovinyl-containing phosphines and the single crystal X-Ray structure of  $\text{PPr}_2(\text{CF}=\text{CF}_2)$ <sup>vi</sup>. In 2016, we reported the synthesis and HPLC resolution of isomers of novel phosphorus fluorinated 2,4,6-trimethylphenylazo pyridine<sup>vii</sup>.

More recently, we found that 4-aminotetrafluoropyridine coupled readily to the benzaldehyde in THF resulting a new fluorinated Schiff base (E)-Nbenzylidene-2,3,5,6-tetrafluoropyridine-4-amine. This Schiff base was explored in antibacterial activity against both gram-positive and gram-negative bacteria<sup>viii</sup>.

We now report that the same transformation can be achieved but this time with extension to the synthesis of new fluorinated azo-compounds and then Fluorinated Sulphanilamide Schiff bases.

## II-EXPERIMENTAL

### II.1- Methods

Pentafluoropyridine **1** used for the preparation of 4-aminotetrafluoropyridine **2**, salicylaldehyde and sulphanilamide were purchased from Alfa Aesar. They were used without further purification. The solvents used were of synthesis grade. They were used without further purification. Thin-chromatography (TLC) was performed using precoated plates (Aluminium foil, silica gel 60 F254 Merck, 0.25mm). Merck 60 silica gel (230-400 mesh) was used for flash chromatography.

All reactions were carried out under atmospheric air conditions. Solutions were dried over anhydrous Magnesium Sulphate ( $\text{MgSO}_4$ ) and evaporated under reduced pressure using a rotary evaporator (IKA Evaporator RV 06-ML). Solvents were purified according to standard methods.

### II-2. Physical measurements

#### Compounds **4**, **5** and **6**:

<sup>1</sup>H NMR spectra were recorded on BRUCKER AC 400 MHz spectrometer at 0°C, and the chemical shifts are reported in ppm relative to the central line of the singlet for DMSO-d<sub>6</sub> at 2.5 ppm. Coupling constants (*J* values) are reported in hertz (Hz), and spin multiplicities are indicated by the following symbols: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet).

IR spectra were recorded on SHIMADZU 830-FTIR spectrometer using KBr pellets. Melting points were recorded on a Gallenkamp melting point apparatus, and are uncorrected. Thin Layer Chromatography (TLC) was performed on precoated 0.25 mm silica gel plates 60F254 purchased from Merck.

#### Starting material 4-aminotetrafluoropyridine **2**:

Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (NMR) spectra were normally recorded at 35°C using a Perkin-Elmer R10 or R12 or a Perkin-Elmer Hitachi R20A spectrometer operating at 60 MHz for <sup>1</sup>H spectra and 56.4 MHz for <sup>19</sup>F spectra. Tetramethylsilane (TMS) was used as reference for <sup>1</sup>H spectra; and for <sup>19</sup>F spectra, chemical shifts were measured relative to

trifluoroacetic acid (TFA) as an external interchange reference unless otherwise stated. Positive chemical shifts are in ppm downfield of the appropriate reference. Mass spectra were recorded on A.E.I. MS902 double-focusing mass spectrometer at 70 eV (ionization beam energy). The intensities of the peaks are given in terms of relative abundance, with the most intense peak (the base peak) taken as 100%. Ultraviolet spectra were measured using a Cary 118 instrument. Samples were examined as dilute solutions in ethanol. Melting points were determined on a Gallenhamp melting point apparatus and were uncorrected.

## II-3. Procedures

### II-3.1 Synthesis of fluorinated Schiff base 6

A mixture of sulphanilamide (*p*-aminobenzenesulphonamide) (0.01 mol) and 2-hydroxy-5-(2',3',5',6'-tetrafluoropyridylazo)benzaldehyde **4** (0.01 mol) was dissolved in ethyl alcohol (30 ml). One drop of glacial acetic was added to it and refluxed for 3 hrs. The resulting clear solution was cooled and poured in ice-cold water. The separated solid was filtered and recrystallized from dimethylformamide to give 2-hydroxy-5-(2',3',5',6'-tetrafluoropyridylazo)phenyl N- Sulphanil- amide-1-imine **6** (0.004mol, 40% yield). The purity of this product was established by its IR, NMR, and mass spectra.

$\lambda_{\max}$  209;  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1630  $\nu(\text{C}=\text{N})$ , 1510  $\nu\text{C}=\text{C}$ , 1320  $\nu(\text{C}-\text{F})$  and 600  $\nu(\text{C}-\text{Cl})$ .  $^1\text{H}$  NMR: 1.3 (s, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 2.5 (s, 6H, DMSO- $d_6$ ), 3.4 (br.s, 1H,  $-\text{OH}$ ), 7.2-8.3 (m, 7H, Ar-H) and 10.3 (s, 1H,  $\text{N}=\text{CH}$ ).

### II-3.2. Synthesis of two structural isomers 2-hydroxy-5-(2',3',5',6'-tetrafluoropyridylazo)benzaldehyde 4

An 86:14 V:V mixture of glacial acetic acid (61.6  $\text{cm}^2$ ) and propionic acid (8.4  $\text{cm}^3$ ) was added dropwise to a mechanically stirred solution of dry, powdered sodium nitrite (2.1 g, 30 mmol) in 98% sulphuric acid (60  $\text{cm}^3$ ). The acetic acid/propionic acid mixture is added as a solubiliser. This proportion does not freeze at 0°C whereas glacial acetic acid freezes at 16°C. This mixture was maintained at 30°C in order to avoid the decomposition of nitrosyl sulphuric acid (revealed by the evolution of brown fumes of  $\text{NO}_2$ ). The temperature of nitrosating medium was then lowered to 0°C by means of an ice-salt bath, and 4-amino-2,3,5,6-tetrafluoropyridine **2** (5g, 30 mmol) was added slowly. Stirring was continued for 1h30 min. At this stage diazotization was shown to be complete, when addition of a small drop of the reaction mixture to M-N,N-diethyltoluidine gave an intense red coloration. Salicylaldehyde (3.66g, 30 mmol) was then added over 15 minute period, so that any temperature rise caused by the coupling reaction would not be too drastic, and also to ensure complete reaction. Addition of the salicylaldehyde resulted in the formation of red slurry. For a 30 minutes period after addition had been completed, the temperature was kept below 0°C to prevent the immediate for 1 hr at room temperature, and then the solution was added to water (1000  $\text{cm}^3$ ). The red precipitate was filtered off and dried in an air oven at 80°C. Recrystallisation of the crude material from ethanol gave dark pinkish-red needles of fluorinated azo-compound (7.8 g, 26.0 mmol, 87%) which was identified by  $^1\text{H}$  NMR to be two structural isomers:

2-hydroxy-5-(2',3',5',6'-tetrafluoropyridylazo)benzaldehyde **4** (85%). The purity of this product was established by its IR, NMR, and mass spectra.

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3500-3300  $\nu(\text{OH str.})$ , 3150-3050  $\nu(\text{Ar-H str.})$ , 2850-2750  $\nu(\text{Aldehyde C-H})$ , 1820-1660  $\nu(\text{C}=\text{O str.})$ , 1600-1565  $\nu(-\text{N}=\text{N- str.})$ , 1450-1190  $\nu(\text{Py-F str.})$ , 1250  $\nu(\text{C-O asym str.})$ , 1040  $\nu(\text{C-O sym str.})$ ;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.5 (6H, s, DMSO- $d_6$ ), 3.4 (1H, brs, OH), 7.3-8.5(3H, m, Ar-H), 10.4(1H, s,  $-\text{CHO}$ ); MS:  $m/z$  299 [ $\text{M}^+$ , 100].

2-hydroxy-3-(2',3',5',6'-tetrafluoropyridylazo)benzaldehyde **5** (15%).

The purity of this product was established by its IR, NMR, and mass spectra.

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3500-3300  $\nu$  (OH str.), 3150-3050  $\nu$  (Ar-H str.), 2850-2750  $\nu$  (Aldehyde C-H), 1820-1660  $\nu$  (C=O str.), 1600-1565  $\nu$  (-N=N- str.), 1450-1190  $\nu$  (Py-F str.), 1250  $\nu$  (C-O asym str.), 1040  $\nu$  (C-O sym str.);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.5 (6H, s, DMSO- $d_6$ ), 3.4 (1H, brs, OH), 7.3-8.5 (3H, m, Ar-H), 10.3 (1H, s, -CHO); MS:  $m/z$  299 [ $M^+$ , 100]. This preparation was repeated several times to give enough material for further conversion into fluorinated Schiff base, 2-hydroxy-5-(2',3',5',6'-tetrafluoro-pyridylazo)phenyl N-Sulphanilamide-1-imine **6**.

### II-3.3. Synthesis of Starting Material: 4-Amino-2,3,5,6-tetrafluoro-pyridine **2**:

Pentafluoropyridine **1** (50 g, 296 mmol) was dissolved in THF (350  $\text{cm}^3$ ) in a round bottomed flask equipped with a reflux condenser to give a clear solution. On addition of aqueous ammonia (sp.gr. 0.88, 250  $\text{cm}^3$ ) a cloudy solution was produced and an exothermic reaction ensued. The mixture was then refluxed for 24 hrs. The clear solution produced was poured into water (1000  $\text{cm}^3$ ) and the whole mixture was extracted with ether (4X 150  $\text{cm}^3$ ). The extract was dried ( $\text{MgSO}_4$ ), evaporated using a rotary evaporator, and the residue freed from the last traces of solvent *in vacuo*, to give a pale cream solid. Recrystallisation of this crude material from light petroleum (b.p.80-100 $^\circ\text{C}$ ) gave long white needles of 4-amino-2,3,5,6-tetrafluoropyridine **2** (42g, 253 mmol, 85%), m.p. 84-86  $^\circ\text{C}$  [lit.<sup>ii,iii</sup> 86 $^\circ\text{C}$ , lit.<sup>iv</sup> 83.5-84  $^\circ\text{C}$ , lit.<sup>v</sup> 85-86 $^\circ\text{C}$ , lit.<sup>viii</sup> 85-87 $^\circ\text{C}$ ]. The product was identified by comparing its I.R., and NMR spectra with those of an authentic sample.

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3500-3300  $\nu$  (NH str.);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.05 (2H, brs,  $\text{NH}_2$ );  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -15.1 (2F, AA'XX', F-2 and F-6), -85.1 (2F, AA'XX', F-3, and F-5) As shown in Figure-II-1; MS:  $m/z$  166 [ $M^+$ , 100].

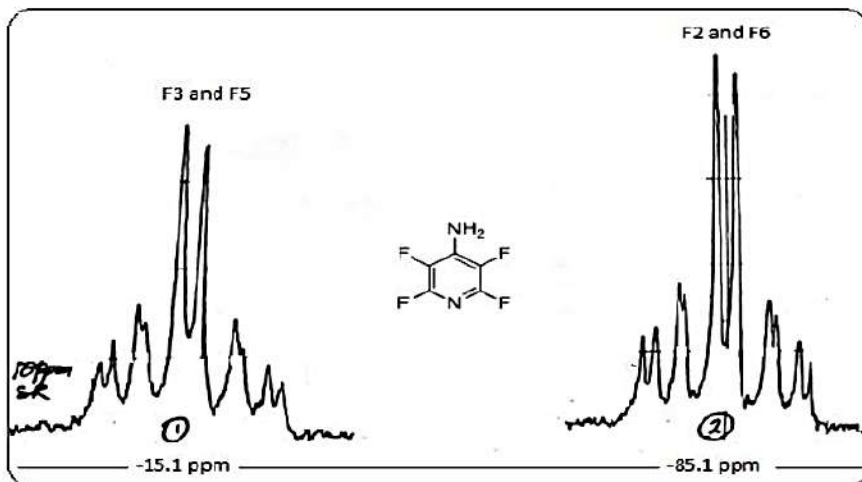


Figure-II.1: The Shape AA'XX' in the two peaks of  $^{19}\text{F}$  NMR spectrum of 4-amino-2,3,5,6-tetrafluoropyridine **2**

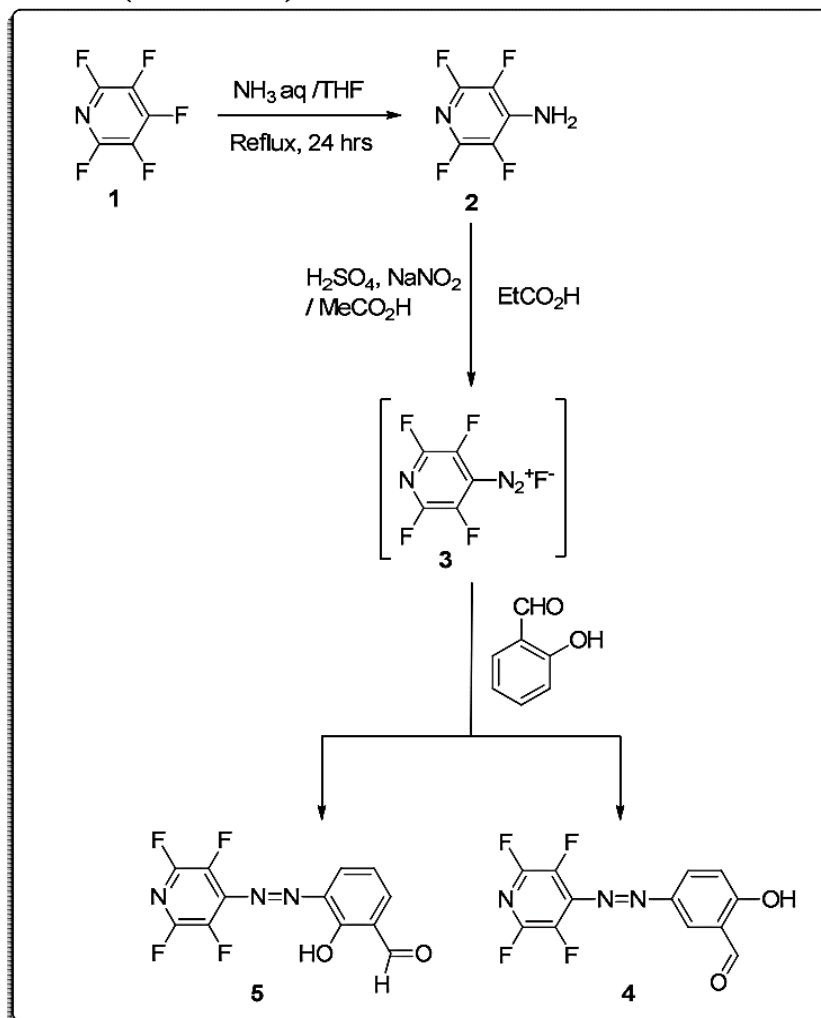
The preparation was repeated several times in order to produce large quantities of starting material for conversion into: 2-hydroxy-5-(2',3',5',6'-tetrafluoropyridylazo)benzaldehyde **4** and 2-hydroxy-3-(2',3',5',6'-tetrafluoropyridylazo)benzaldehyde **5**.

### III-RESULTS AND DISCUSSION

The strategy we have adopted for the synthesis of two structural isomers 2-hydroxy-5-(2',3',5',6'-tetrafluoro-pyridylazo)benzaldehyde **4** and 2-hydroxy-3-(2',3',5',6'-tetrafluoro-

pyridylazo)benzaldehyde **5** and fluorinated Schiff base, 2-hydroxy-5-(2',3',5',6'-tetrafluoropyridylazo)phenyl N- Sulphanil- amide-1-imine **6** Consists of the following steps: (a) synthesis of starting 4-amino-2,3,5,6- tetrafluoro pyridine **2** via amination of pentafluoropyridine **1**.

(b) This starting 4-amino-2,3,5,6- trifluoro pyridine **2** was diazotized to the corresponding diazonium salt **3** which was coupled, *in situ*, to salicylaldehyde to obtain fluorinated azo compounds **4** and **5** (Scheme-III-1).



Scheme-III-1: Synthesis of fluorinated azo compounds **4** and **5**

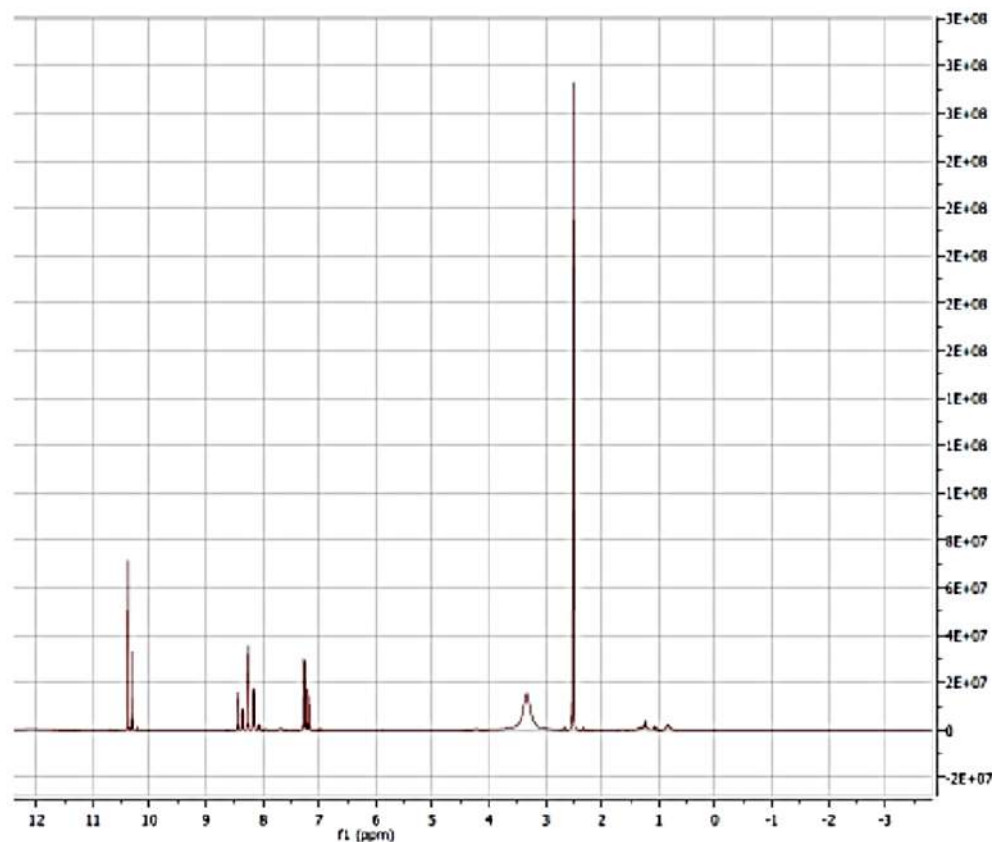
The diazotation procedure utilized by Bank and co-workers<sup>ix</sup> was able to successfully diazotize 4-amino Alkyl (Aryl) pyridines at room temperature using dry powdered sodium nitrite in a medium of anhydrous hydrogen fluoride (AHF), and the resulting 3,5,6- trifluoro - 2- Alkyl (Aryl) pyridyl -4- diazonium ion was coupled, *in situ*, to a variety of aromatic agents, including mesitylene.

The preferred ortho and para attack occurs in the reaction of 4-amino-2,3,5,6- tetrafluoro pyridine **2** with salicylaldehyde were attributed to the presence of the hydroxyl group (*ortho*-



*para* directing group). The high *para* ratio was attributed to the steric effect inhibiting. Therefore, in this case, fluorinated azo-compounds **4** should be formed as the major product.

The IR spectrum of **3** confirmed the absence of amino group at 3500-3300 and the presence of (-N=N- str.) at 1600-1565. The <sup>1</sup>H NMR spectrum showed 4 absorptions δ 2.5 (6H, s, DMSO-d6), 3.4 (1H, brs, OH), 7.3-8.5 (3H, m, Ar-H), 10.4 (1H, s, -CHO). The spectroscopic data of **5** were very similar to those of azo compounds **4** (Figure-III.1).

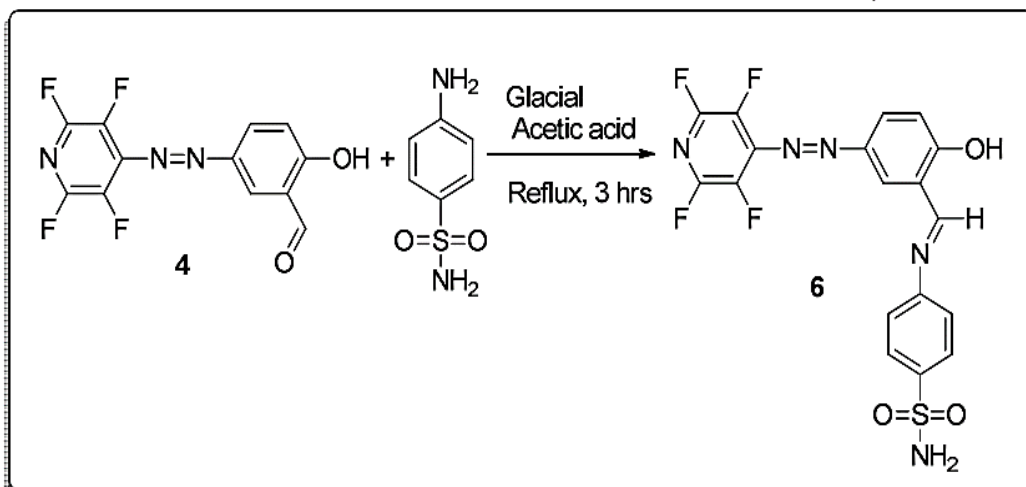


**Figure-III.1:** <sup>1</sup>H NMR spectrum of the two structural isomers 2-hydroxy-5-(2',3',5',6'-tetrafluoropyridylazo) benzaldehyde **4** and 2-hydroxy-3-(2',3',5',6'-tetrafluoropyridylazo) benzaldehyde **5**.

(c) Carbonyl compound was added to the fluorinated azo-compound resulted from step two to obtain the corresponding fluorinated Schiff base **6**.

In general, the nucleophilic addition reactions on carbonyl compounds which make it possible to create carbon-nitrogen double bonds are generally carried out with acidic and sometimes basic catalysts<sup>8</sup>. Several tests were carried out, by playing on the operating conditions brought to the reaction medium; confirm the obtaining of the condensation product. So the strategy we adopted for the synthesis of Schiff's base was to condense the fluorinated carbonyl compound, 2-hydroxy-5-(2',3',5',6'-tetrafluoropyridylazo)benzaldehyde **4** with sulphanilamide (*p*-aminobenzenesulphonamide) in the presence of a catalytic amount of acetic acid under reflux in ethanol.

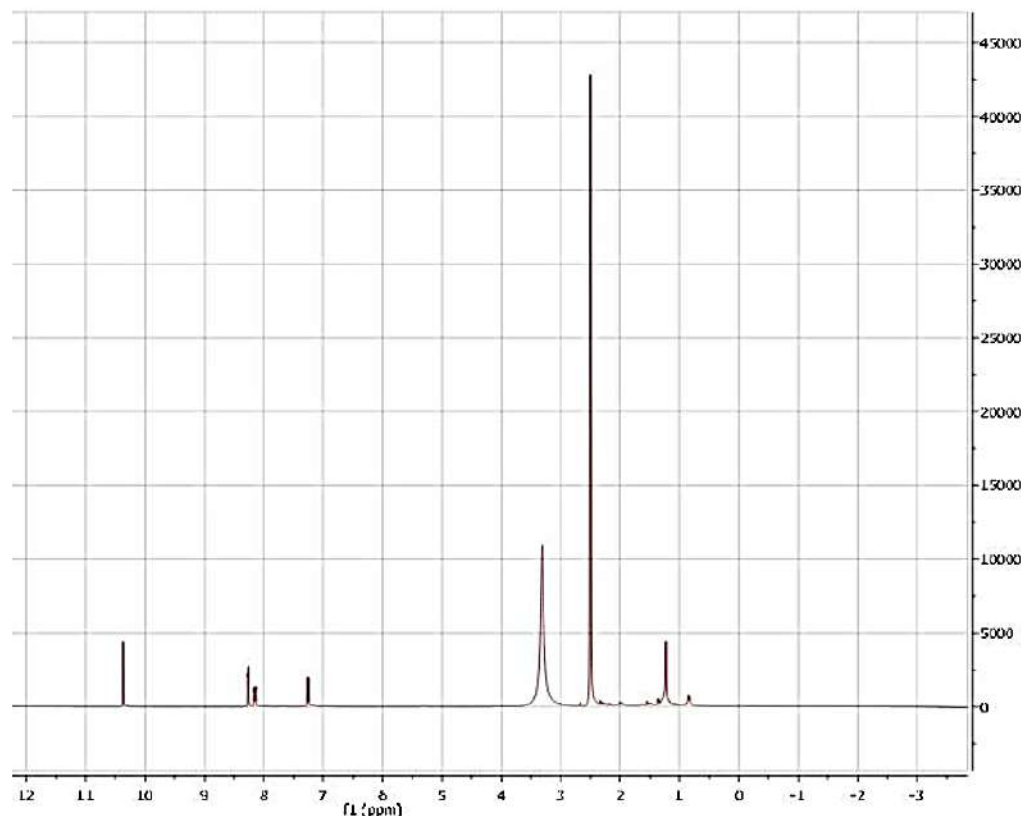
The reaction is the result of the nucleophilic attack of the amine nitrogen on the carbonyl of the aldehyde. This leads to the formation of the carbon-nitrogen double bond ( $-C=N-$ ), and the formation of imine **6** after removal of a molecule of water, as shown in (Scheme III.2).



**Scheme-III-2:** Fluorinated base Schiff: 2-hydroxy-5-(2',3',5',6'-tetrafluoropyridylazo)phenyl N- Sulphanilamide-1-imine **6**

The addition is all the easier as the nucleophilic character of the nitrogen reactants (the amine) is high. Conversely, amines, weak nucleophiles, more easily add on the aldehydes in the presence of an acid whose role is to activate the carbonyl group of this function. The removal of water is relatively easy in this case. This shows the importance of pH for these reactions<sup>xi</sup>.

The purity of fluorinated Schiff base **6** was confirmed by the following spectroscopic data: IR confirmed the persistence of the absorption band of the azomethine function ( $C=N$ ) near  $1654\text{ cm}^{-1}$ . As expected, no N-H vibration band attributable to the primary amine used as reagents ( $3518\text{-}3442\text{ cm}^{-1}$ ) is detected. The UV-vis spectrum is recorded in the range (200-800 nm) in dimethylsulfoxide medium (DMSO). The spectrum has an absorption band located at 264 nm is attributable to the transition  $\pi \rightarrow \pi^*$  chromophore azomethine ( $C=N$ ). The <sup>1</sup>H NMR spectrum shows a chemical shift at 1.3 and 2.5 ppm which are attributed respectively to the  $-SO_2-NH_2$  and DMSO-d<sub>6</sub> protons, while the 3.4 and 10.3 ppm chemical shifts are attributed respectively to the (OH) and ( $-N=CH-$ ) protons. The chemical shifts at 7.2-8.3 ppm corresponding to the Ar-H protons **Figure-III.2**.



**Figure-III.2:**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of fluorinated Schiff base 6

#### IV- CONCLUSIONS

The azo-compounds: 2-hydroxy-5-(2',3',5',6'-tetrafluoropyridylazo)benzaldehyde 4 and 2-hydroxy-3-(2',3',5',6'-tetrafluoropyridylazo) benzaldehyde 5 were successfully synthesized in excellent yields from 4-aminotetrafluoropyridine. The previous resulting azo-compounds coupled readily to salicylaldehyde resulting a new fluorinated base Schiff: 2-hydroxy-5-(2',3',5',6'-tetrafluoro-pyridylazo)phenyl N- Sulphanilamide-1-imine 6 moderate yields (40% yield). The purity of all these products were established by their IR, NMR, and mass spectra.

#### V- ACKNOWLEDGMENT

The authors wish to express their sincere thanks to Algerian Ministry of Higher Education and Scientific Research (MHESR) for sponsoring the present study and providing the necessary facilities to carry out this research. The authors are also thankful to the staff of INRAP (National Institute of Research and Physic-Chemical Analysis) of Tunisia. Sincere thanks are due to the staff of the Analytical and Spectroscopic Services of the Department of Chemistry, University of Manchester for their assistance and providing the necessary facilities for their assistance and providing the necessary facilities to carry out this work.

#### VI- REFERENCES

- i. Banks R. E,\* DuBoisson R. A., Marracini A., Du, Sekhri L., A. E. Tipping A. E., *Journal of Fluorine Chemistry*, 1987, 37, 295-298.

- ii. Sekhri L., studies on the synthesis of fluorinated diareno (1, 2) diazepines and nitrones. MSc Thesis, University of Manchester Institute of Sciences and Technology (UMIST), 1987.
- iii. Sekhri L., Synthesis of Novel 1-(4-Fluorophenyldiazoalkanes) and C,C-Disubstituted-N-(tetrafluoro-4-pyridyl)nitrones, *Asian Journal of Chemistry*, 2005, 17(4), 2627-2638.
- iv. Sekhri L., Nucleophilic Substitution in Tetrafluoro-4-nitropyridine Derivatives and the corresponding Fluorinated Diazepines; HPLC Resolution of their Isomers, *Asian Journal of Chemistry*, 2005, 17(3), 1747-1766.
- v. L. Sekhri L., Banks R. E., Studies on the synthesis of fluorinated azo and diareno (1, 2) diazepines. *J. Soc. Alger. Chim.*, 2000, (10)1, 1-8.
- vi. Nicholas A. Barnes, Alan K. Brisdon,\* F. R. William Brown, Wendy I. Cross, Ian R. Crossley, Cheryl Fish, James V. Morey, Robin G. Pritchard and Lakhdar Sekhri,† The synthesis and chemistry of fluorovinyl-containing phosphines and the single crystal X-Ray structure of  $Pi-Pr_2(CF=CF_2)$ , *New J. Chem.*, 2004, 28, 828-837.
- vii. Hacini Z., Sekhri L. Synthesis and HPLC Resolution of Isomers of novel phosphorus fluorinated 2,4,6-trimethylphenylazo pyridines, *European Journal of Chemistry*, 2016, 7 (2) 225-229.
- viii. Raache I., sekhri L., Tabchouche A. Studies on the synthesis of fluorinated Schiff bases; biological activity of resulting (E)-N-benzylidene-2,3,5,6-trifluoropyridine. *Oriental Journal of Chemistry*, 2016, 32 (4) 1799-1813.
- ix. Banks R. E., Thomson A. R., Vellis M. S. J. *Fluorine Chem.*, 1983, 22, 499-509.
- x. Abdul R., Synthesis and biological studies of some Schiff base compounds and their transition metal complexes, 2005, Bahauddin Zakariya University, Multan.
- xi. Milcent R., *Chimie organique hétérocyclique: structures fondamentales, chimie et biochimie des principaux composés naturels 2003: l'éditeur : EDP Sciences.*

Received on December 2, 2019.