

## اصطناع كيميائي وتحليلي لبعض مشتقات أسس مانيش الكاربازولية وتقييم فعاليتها الحيوية والمضادة للأكسدة

ساهر ماجد العثمان<sup>1</sup>، عدنان محمود ديب<sup>2</sup>، فاروق عبدالله قنديل<sup>3</sup>

<sup>1</sup> طالب دكتوراه، جامعة دمشق، قسم الكيمياء، كيمياء عضوية  
[saher.othman@damascusuniversity.edu.sy](mailto:saher.othman@damascusuniversity.edu.sy)

<sup>2</sup> استاذ دكتور، جامعة دمشق، قسم الكيمياء، كيمياء عضوية،  
[adnan.dib@damascusuniversity.edu.sy](mailto:adnan.dib@damascusuniversity.edu.sy)

<sup>3</sup> استاذ دكتور، جامعة دمشق، قسم الكيمياء، كيمياء عضوية،  
[farouk.kandil1@damascusuniversity.edu.sy](mailto:farouk.kandil1@damascusuniversity.edu.sy)

### الملخص

خُضرت عدة مشتقات للكاربازول من خلال تفاعل مانيش، انطلاقاً من مفاعلة الكاربازول مع الفورم ألدهيد ليعطي مركب N-هيدروكسي متيل الكاربازول (I) الذي يتفاعل مع مركبات أحادية الأمين وهي: (4-أمينوكينالدين و2-أمينو-6،4-ثنائي ميتوكسي بيريميدين و2-أمينو-5-نيتروفينول و4-أمينو بنز ألدهيد و2-أمينو-4-بيكولين) وذلك بطريقتين مختلفتين (طريقة المحم الزيتي وطريقة التقطير المرتد)، لتعطي مركبات كيميائية عضوية جديدة من أسس مانيش ومقارنة مردود النواتج بكلا الطريقتين، وصفت المشتقات المحضرة بالتقانات الطيفية من (FTIR,<sup>1</sup>HNMR,LC-MS). تُدرُس تأثير المركبات المُصنَّعة كمضادات للبكتريا على أربع من السلاسل الجرثومية: اثنتان منها موجبة الغرام (*Staphylococcus albicans*، *Streptococcus Arius*)

واثنتان سالبة الغرام (*Escherichia coil*، *pseudomonas aeruginosa*)، وقورنت النتائج مع الصاد الحيوي سيفترياكسون (*Ceftriaxone*)، حيث بينت النتائج فعالية جيدة لدى المركب (III) من خلال تفاعل الكاربازول مع الفورم ألدهيد مع 2-أمينو 6،4-ثنائي ميتوكسي بيريميدين عند التركيز 1000 ppm. تم تقييم الفعالية المضادة للتأكسد للمركبات المحضرة باستخدام طريقة DPPH، حيث أظهرت هذه المركبات قدرة مضادة للتأكسد بلغت لدى المركب (III) حتى 75.09% عند التركيز 1250 ميكروغرام /مل وأعطى قيمة  $IC_{50}=282.7$  ميكروغرام/مل مقارنة مع الشاهد حمض الاسكوربيك الذي بلغت نسبته المئوية المضادة للتأكسد 94.41% وأعطى قيمة  $IC_{50}=204.1$  ميكروغرام /مل

تاريخ الإيداع: 2023/10/31

تاريخ الموافقة: 2023/12/11



حقوق النشر: جامعة دمشق -

سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق

النشر بموجب الترخيص

CC BY-NC-SA 04

**الكلمات المفتاحية:** الكاربازول، تفاعل مانيش، طريقة المحم الزيتي، طريقة التقطير المرتد، FTIR,<sup>1</sup>HNMR,LC-MS، الجراثيم موجبة الغرام، الجراثيم سالبة الغرام، مضادات الأكسدة، الصاد الحيوي سيفترياكسون، حمض الاسكوربيك،  $IC_{50}$ .

## Chemical and analytical synthesis of some carbazole derivatives of Mannish bases and evaluation of their biological and antioxidant activity

Saher Maged Othman<sup>1</sup>, Adnan Mahmoud Deeb<sup>2</sup>, Farouk abdulla.Kandil<sup>3</sup>

<sup>1</sup> PhD Student, Damascus University, Department of Chemistry, Organic Chemistry,\*  
[saher.othman@damascusuniversity.edu.sy](mailto:saher.othman@damascusuniversity.edu.sy)

<sup>2</sup> Professor, Damascus University, Department of Chemistry, Organic Chemistry,  
[adnan53.dib@damascusuniversity.edu.s](mailto:adnan53.dib@damascusuniversity.edu.s)

<sup>3</sup> Professor, Damascus University, Department of Chemistry, Organic Chemistry,  
[farouk.kandil1@damascusuniversity.edu.sy](mailto:farouk.kandil1@damascusuniversity.edu.sy)

### Abstract

Several carbazole derivatives were prepared through Mannich reaction starting from the reaction of carbazole with formaldehyde to give hydroxy methyl carbazole (I), which reacts with primary amines such:( 4-aminoquinidine , 2-amino-4,6-dimethoxypyrimidine , 2-amino-5-nitrophenol ,4-amino-benzaldehyde and 2-amino-4-picolin) by two methods (oil heat method and reflux distillation method), to give new organic chemical compounds from Manish bases and to compare the yield of the products with both methods. The prepared derivatives were described using spectroscopic techniques (FTIR, <sup>1</sup>HNMR, LC-MS). The effect of some prepared compounds on four bacterial strains was studied: two of them are gram-positive (*staphylococcus albicans*, *streptococcus arius*) and two are gram-negative (*pseudomonas aeruginosa*, *escherichia coil*) , the results were compared with the antibiotic (*Ceftriaxone*), the results showed good effectiveness of compound (III) through reaction carbazole with formaldehyde with 2-amino 4.6-dimethoxypyrimidine at a concentration of 1000 ppm. The antioxidant activity of the prepared compounds was evaluated using the DPPH method, as these compounds showed an antioxidant capacity of compound (III) of up to 75.09% at a concentration of 1250 µg/ml and gave an IC<sub>50</sub> value = 282.7 µg/ml compared with the control ascorbic acid, which had a percentage of The percentage of antioxidants was 94.41% and gave an IC<sub>50</sub> value = 204.1 µg/ml.

Received :2023/10/31  
Accepted:2023/12/11

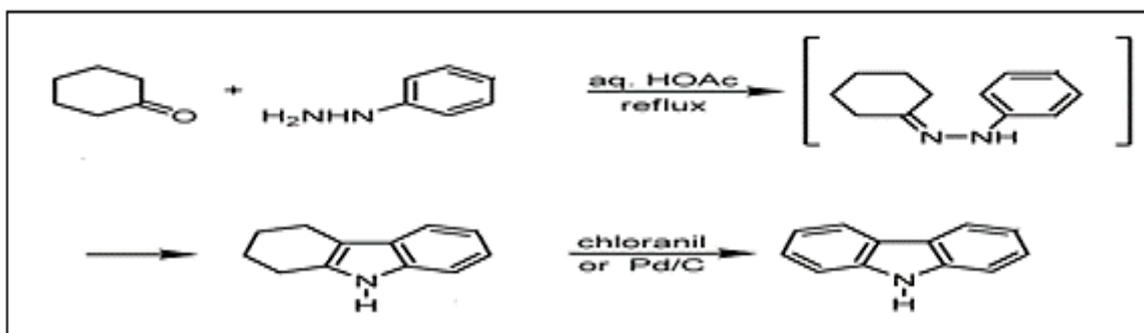


Copyright: Damascus University- Syria, The authors retain the copyright under a CC BY- NC-SA

**Keywords** :Carbazole, Manish, Oil heat method, Reflux Distillation Method, FTIR,1HNMR,LC-MS, Gram-Positive, Gram-Negative , Anti-Oxidant , Antibiotics Ceftriaxone , Ascorbic Acid , IC<sub>50</sub>

## 1- الدراسات المرجعية

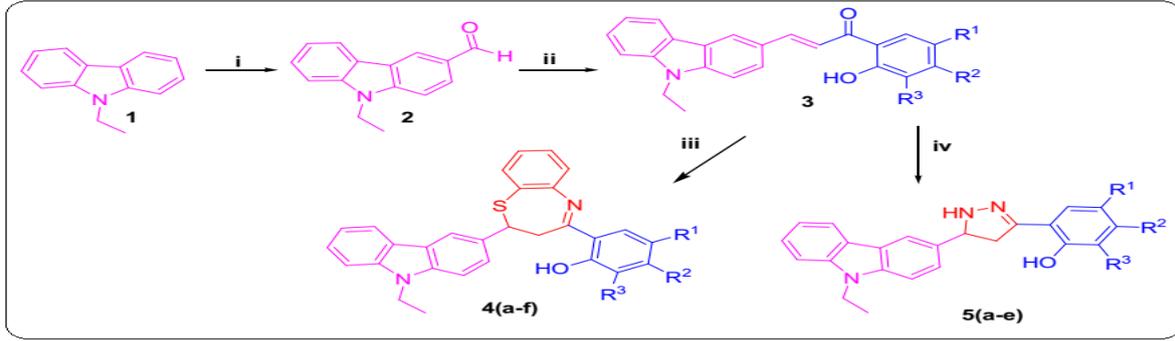
الكاربازول هو أحد المركبات الكيميائية العضوية الحلقية غير المتجانسة التي تحتوي على ثنائي بنزوبيرول، المعروف أيضاً باسم 9-أزو فلورين، تم تصنيع الكاربازول بواسطة Borsche-Drechsel Cyclization باستخدام طريقة فيشر لتحضير مركب الكاربازول من خلال تكاثف فينيل هيدرازين مع حلقي الهكسانون بوجود حفاز حمضي ليعطي إيمين كمرحلة أولى وفي مرحلة ثانية تغلق الحلقة بوجود حمض الخل لتعطي مركب رباعي هيدرو الكاربازول الذي يتأكسد بمرحلة أخيرة بوجود الرصاص الأحمر أو البلاديوم المرسب على الكربون أو بالأوكسدة ليعطي مركب الكاربازول [1]. ويوضح المخطط (1) تفاعل اصطناع الكاربازول بطريقة فيشر



المخطط (1) تفاعل اصطناع الكاربازول بطريقة فيشر

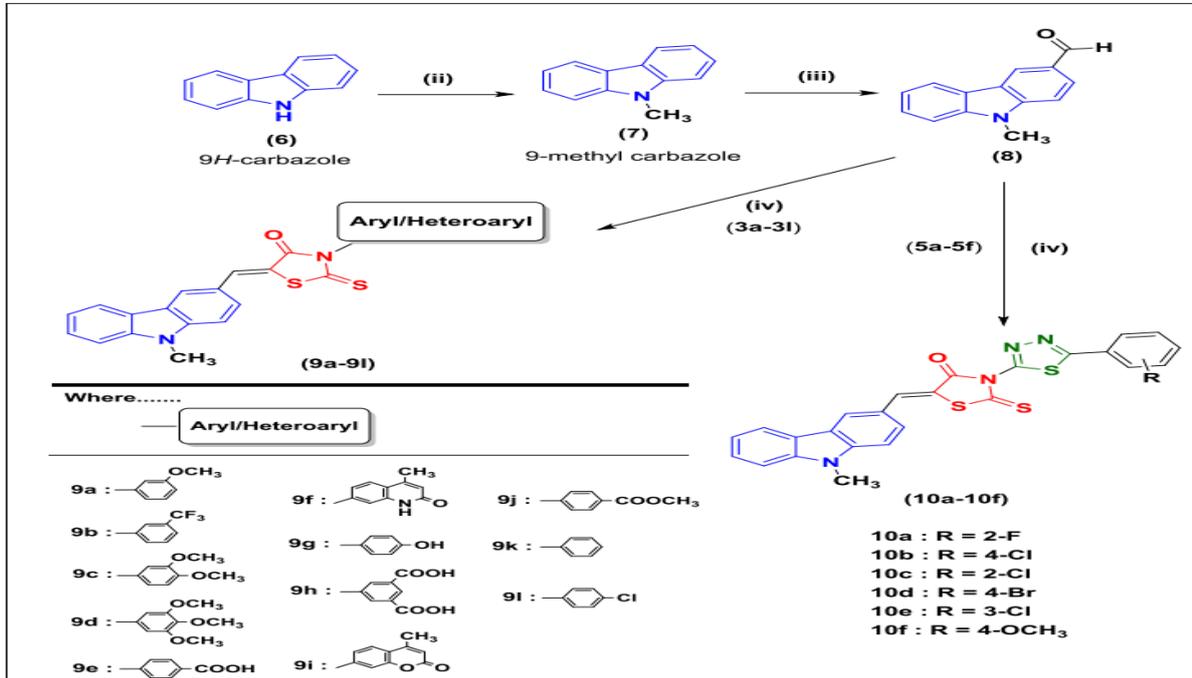
نالت مركبات الكاربازول غير المتجانسة اهتماماً كبيراً نظراً للنشاط البيولوجي الواسع المرتبط بهذه المركبات حيث اشتهرت مشتقات الكاربازول بأنشطتها الدوائية حيث يتضح من المراجع العلمية أن مشتقات مجموعة الكاربازول تمتلك طيفاً واسعاً من الأنشطة الدوائية، مثل مضاد للجراثيم [2] مضاد للفطريات [3] مضاد للأورام [4] مضاد للاختلاج [5] مضاد للأوكسدة [6] مضاد لمرض السكر [7] . تعد مجموعة الكاربازول مجموعة متكررة في العديد من الأدوية مثل (كارفيدول، أوليفاسين، أوندانسيترون، ريمكازول، ستاوروبيرون، كاربازولول، كارفيدولول، كاربروفين، كاكوتلين، ريباكاميسين، إيليبتيسين) ومختلف قلويدات الكاربازول التي تتشكل في الطبيعة [8]. وهي من المركبات الحاوية على ذرة النتروجين التي تمتلك خصائص إلكترونية وشحن نقل فعالة [9]، كما يدخل الكاربازول في تركيب العديد من الأصبغة والمواد البلاستيكية [10]، كما يدخل في تصنيع ديودات الإصدار وحيد الطبقة العضوية (OLEDs) المستخدمة في أجهزة الصوت في السيارات والموبايلات [11]

قام V. A. Kadnor وزميله في عام 2019 باصطناع سلسلة من مشتقات الكاربازول التي تحوي في بنيتها على حلقات 1،4-بينزوثيازين وبيرازولين انطلاقاً من مركب 3-فورميل-9-إتيل كاربازول بالاعتماد على تفاعل Vismeyer-Haack، كما هو موضح في المخطط (2)، تم توصيف هذه المشتقات بمطابقيات (IR, <sup>1</sup>H-NMR-<sup>13</sup>C-NMR)، تم فحص جميع المشتقات المحضرة لمعرفة نشاطها المضاد للملاريا والميكروبات والفطريات حيث أظهرت النتائج أن المركبات 4a, 4b, 4d, 5a, 5b, 5c لها أنشطة واعدة كمضادات للميكروبات والملاريا كما أن المركبات 4a, 4b, 4d أظهرت نشاطاً قوياً تجاه الفطريات *Penicillium sp* أي أن الزمر الساحبة للإلكترونات تعزز الفعل المضاد للميكروبات والملاريا، بينما الزمر الدافعة للإلكترونات تقلل من النشاط المضاد. المرجع [12]



المخطط (2) تفاعل Vismier-Haak

نظراً لأهمية مشتقات حلقات الرودانيين الدوائية واستخدامها في علاج بعض الأمراض مثل اعتلال الكلى السكري فقد قام الباحث محمد حنفي باصطناع مركبات جديدة أساسها N-ميثيل الكربازول معتمداً على ادخال مشتقات حلقة الرودانيين في بنية هذه المركبات المصنعة وتوصيفها كمركبات محتملة لمكافحة مرض السل تعمل مباشرة على طريق تثبيط Inha، تم فحص جميع مشتقات المركب النهائي (9) ضد خط الخلايا السام H<sub>37</sub>Rv، أظهرت النتائج أن المركبات المحضرة تملك نشاطاً إيجابياً مضاداً للمتغيرات السلية H<sub>37</sub>Rv وكان أفضلها المركب (9i) الذي يحوي على حلقة الكومارين وعلى نواة حلقة الرودانيين يليه المركب (9g) الذي يحمل مجموعة الهيدروكسيل في الموقع 2 للنواة العطرية بينما أبدى المركب (9c) الذي يحوي مجموعات 3،4-ثنائي ميتوكسي على الحلقة العطرية نشاطاً مثبطاً معتدلاً، وأقلها نشاطاً كان عند المركبات التي تحمل هالوجينات على الحلقة العطرية، تم توصيف المركبات المحضرة بالتقانات الطيفية (<sup>1</sup>H-NMR و IR و LC-MS). [13]، يوضح المخطط (3) مراحل التفاعل:



المخطط (3) مراحل ادخال حلقة الرودانيين على N-ميثيل الكاربازول

## 2- أهمية البحث وأهدافه:

ينتمي الكربازول إلى فئة مهمة من المركبات الحلقية غير المتجانسة لاصطناع مركبات صيدلانية، ومركبات نشطة بيولوجياً. حيث تُظهر نشاطاً حيوياً مثل مضادات الاختلاج، عوامل محتملة للجهاز العصبي المركزي، مضادات جراثيم، خافضات ضغط الدم، العوامل المضادة لمرض السكر والعوامل السامة للخلايا [2-7]

يهدف هذا البحث الى اصطناع مشتقات كاربازولية بطريقة نظيفة وسريعة تحوي على حلقات غير متجانسة يمكن أن يكون لها فعالية كيميائية وحيوية واعدة وذلك بإدخال زمر وحلقات لم تدخل سابقاً في بنية هذه المركبات وتوصيف المنتجات النهائية باستعمال الطرائق المطيافية  $^1\text{H-NMR}$  و LC-MS و FT-IR للتأكد من هويتها وتعيين بعض الثوابت الفيزيائية لها، ودراسة فعاليتها الحيوية المضادة للبكتريا و المضادة للأكسدة.

### 3- مواد البحث والأجهزة:

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

الكريازول، الميتانول، الفورم ألدهيد، ثنائي ميثيل سلفوكسيد، ثنائي ميثيل فورم أميد، 4-أمينوكينالدين، 2-أمينو-4،6-ثنائي ميثوكسي بيريميدين، 2-أمينو-5-نيتروفينول، 4-أمينو بنز ألدهيد، 2-أمينو-4-بيكولين، DPPH، خلاص الإيتيل، الإيتانول، حلقي الهكسان، البنزن، كربونات الصوديوم، هيدروكسيد الصوديوم، مجموعة من السلالات اثنتان منها موجبة الغرام (*Escherichia coil*، *pseudomonas aeruginosa*) واثنتان سالبة الغرام (*Staphylococcus albicans*، *Streptococcus Arius*)

مخبر الدراسات العليا (الجرانيم) في قسم علم النبات بجامعة دمشق.

وتم استعمال الأجهزة التالية:

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

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

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

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

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

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

7- جهاز قياس درجة الإنصهار (Electrothermal) من إنتاج شركة (Stauart) الإنكليزية يقيس درجات الإنصهار حتى  $300^\circ\text{C}$

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

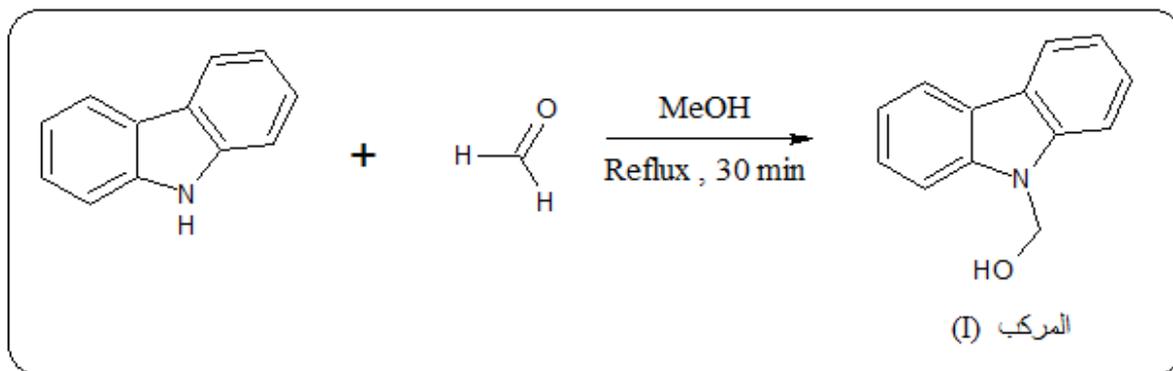
9- موصدة أوتوكلاف (صاد موصد) Autoclave من نوع (JSAC) - مخبر علم النبات - جامعة دمشق

### 4- طرائق البحث:

حضرت عدة مشتقات للكربازول من خلال تفاعل مانيش انطلاقاً من مفاعلة الكربازول مع الفورم ألدهيد وذلك بحضور أمينات أحادية: 4-أمينوكينالدين (a) و 2-أمينو-4،6-ثنائي ميثوكسي بيريميدين (b) و 2-أمينو-5-نيتروفينول (c) و 4-أمينو بنز ألدهيد (d) و 2-أمينو-4-بيكولين (e)، وذلك بطريقتين (طريقة 1: طريقة المحم الزيتي و طريقة 2: طريقة التقطير المرشد).

#### 4-1- تحضير N-هيدروكسي ميثيل الكربازول (I):

يوضع في دورق كروي مصنف 10.0 غ (0.059 مول) من مركب الكربازول ويضاف إليه 5 غ (0.059 مول) من كربونات الكالسيوم مع 30 مل من الميتانول المطلق، يقطر مزيج التفاعل تقطيراً مرتداً مدة نصف ساعة ثم يضاف إلى المزيج 2.20 مل (0.059 مول) من الفورم ألدهيد، يسخن المزيج بلطف حتى انحلال كامل المادة الصلبة، يستمر التسخين مع التحريك المغناطيسي مدة نصف ساعة لإذابة جميع المكونات وبعد نصف ساعة مع التسخين والتحريك يبرد مزيج التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة ويترك طوال الليل في البراد، ثم ترشح البلورات المتشكلة وتغسل بالماء، وتجفف بالهواء، تم التأكد من نقاوة المركب بإعادة البلورة بالكورفورم وبواسطة تقنية TLC باستخدام مزيج (خلاص الإيتيل: حلقي الهكسان) (8:2) كطور متحرك، فتتشكل بلورات بيضاء اللون، المركب (I) بمردود 66% [14]. حسب المخطط (4)

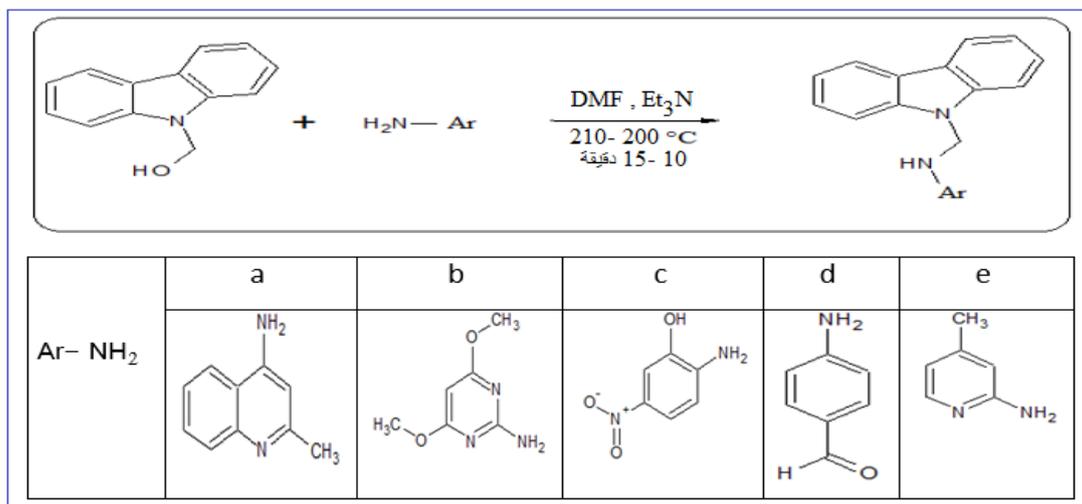


المخطط (4) تفاعل تحضير N-هيدروكسي متيل الكربازول

## 4-2- تحضير أسس مانيش بالطريقة الأولى: طريقة الصهر في محم زيتي

يوضع في خمسة أنابيب اختبار زجاجية من البايركس 1.5 غ (0.0076 مول) من N-هيدروكسي متيل الكربازول ويضاف إلى الأنابيب: 1.20 غ (0.0076 مول) من 4-أمينوكينالدين (a)، و 1.17 غ (0.0076 مول) من 2-أمينو-4،6-ثنائي ميتوكسي بيريميدين (b)، و 1.17 غ (0.0076 مول) من 2-أمينو-5-نيتروفينول (c)، و 0.92 غ (0.0076 مول) من 4-أمينو بنز ألدهيد (d)، و 0.8219 غ (0.0076 مول) من 2-أمينو-4-بيكولين (e) على الترتيب، حيث تسحق الأمينات الصلبة جيداً مع N-هيدروكسي متيل الكربازول في هاون صغير قبل وضعها في أنابيب الاختبار، ثم يضاف إلى كل منها قطرتين من ثلاثي إيثيل أمين  $Et_3N$  و قطرة مل ثنائي متيل فورم أميد DMF، تغمر النهاية السفلية للأنابيب في محم زيتي مسخن مسبقاً إلى الدرجة 200-210 °C، مدة 10-15 دقيقة، تخرج عندها من المحم وتترك حتى تبرد، تجمع الكتل الصلبة وتعاد بلورتها في حلقي الهكسان [15].

يوضح المخطط (5) معادلة التفاعل:

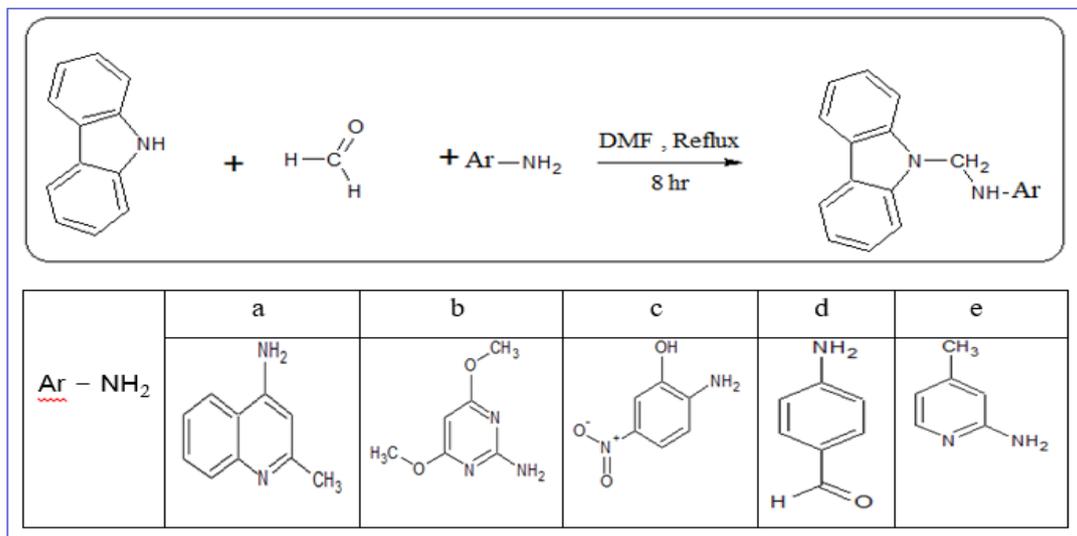


المخطط (5) معادلة التفاعل بطريقة المحم الزيتي

## 4-3- تحضير أسس مانيش بالطريقة الثانية: طريقة التقطير المرتد

يوضع في خمسة دوارق مصنفة سعة 50 مل جهاز بمحرك مغناطيسي ومكثف، 1.5 غ (0.009 مول) من الكربازول و: 1.20 غ (0.0076 مول) من 4-أمينوكينالدين (a)، و 1.17 غ (0.0076 مول) من 2-أمينو-4،6-ثنائي ميتوكسي بيريميدين (b)، و 1.17 غ (0.0076 مول) من 2-أمينو-5-نيتروفينول (c)، و 0.92 غ (0.0076 مول) من 4-أمينو بنز ألدهيد (d)، و 0.8219 غ (0.0076 مول) من 2-أمينو-4-بيكولين (e).

(0.0076 مول) من 2-أمينو-4-بيكولين (e) على الترتيب، ثم يضاف إلى كل دورق 12 مل من DMF، تقطر المزائج تقطيراً مرتداً مدة 8 ساعات، تترك حتى تبرد ثم ترشح. تم التأكد من نقاوة المركب بالتقنية بإعادة البلورة وبواسطة تقنية TLC باستخدام مزيج (خلات الإيثيل: حلقي الهكسان) (8:2) كطور متحرك [16].



المخطط (6): معادلة التفاعل بطريقة التقطير المرتد

## 5-النتائج والمناقشة:

## 5-1- شروط الاصطناع والثوابت الفيزيائية للطريقتين:

يتضمن الجدول (1) شروط الاصطناع ولون ودرجات الانصهار وقيم RF والمردود للمركبات المحضرة بطريقة المحم الزيتي (1) وطريقة التقطير المرتد (2)

الجدول رقم (1) لون و درجات الانصهار وقيم RF والمردود للمركبات المحضرة بطريقة المحم الزيتي (1) وطريقة التقطير المرتد (2)

الطريقة	رقم المركب الناتج	زمن التفاعل	المردود	مذيب إعادة البلورة	اللون	Rf	درجة الانصهار C°
التقطير المرتد	I	1 ساعة	%85	الكلوروفورم	أبيض	0.4*	124-126
طريقة (1)	II	15 دقيقة	لم يتم التفاعل	الايثانول	-	-	-
طريقة (2)	II	8 ساعات	%60	الايثانول	أبيض	0.5**	144-147
طريقة (1)	III	15 دقيقة	%65	الايثانول	أبيض	0.5**	200-203
طريقة (2)	III	8 ساعات	% 45	الايثانول	أبيض	0.4*	195-198
طريقة (1)	IV	15 دقيقة	%58	الكلوروفورم	أصفر	0.5*	183-186
طريقة (2)	IV	8 ساعات	%69	الكلوروفورم	أصفر	0.4*	180-183
طريقة (1)	V	10 دقائق	%65	البنزن	أصفر غامق	0.4*	241-244
طريقة (2)	V	8 ساعات	%22	البنزن	أصفر	0.3*	240-242
طريقة (1)	VI	15 دقيقة	%68	الكلوروفورم	بني	0.4*	176-178
طريقة (2)	VI	8 ساعات	%59	الكلوروفورم	بني	0.5*	175-177

الطور المتحرك: (خلات الإيثيل، حلقي الهكسان)، \*\* (أسيتون، حلقي الهكسان)

يلاحظ من الجدول (1) أن مردود المركبات المحضرة بطريقة المحم الزيتي كانت تقريباً أكثر من كمية مردود طريقة التقطير المرتد، باستثناء المركب (IV) الحاوي على زمرة النترو وزمرة الهيدروكسيل كما لوحظ بأنه لم يتم التفاعل في حالة المركب (II) بطريقة المحم الزيتي بالرغم من تنوع شروط التجربة ، حيث أعيدت تجربة اصطناع المركب (II) بطريقة المحم الزيتي بأزمنة مختلفة ودرجات حرارة مختلفة دون اعطاء أي منتج، كما لوحظ تقارب في قيم  $R_F$  بالطريقتين (1) و (2) ، ووجد أن درجة انصهار المركب (I) هي  $124-126^\circ C$  وهي متطابقة مع المراجع (  $128-129^\circ C$  ) ، وأيضاً أعطى مردوداً 85% مقارنة مع المراجع 66 % [14].

## 5-2- نتائج التحليل الطيفي FTIR

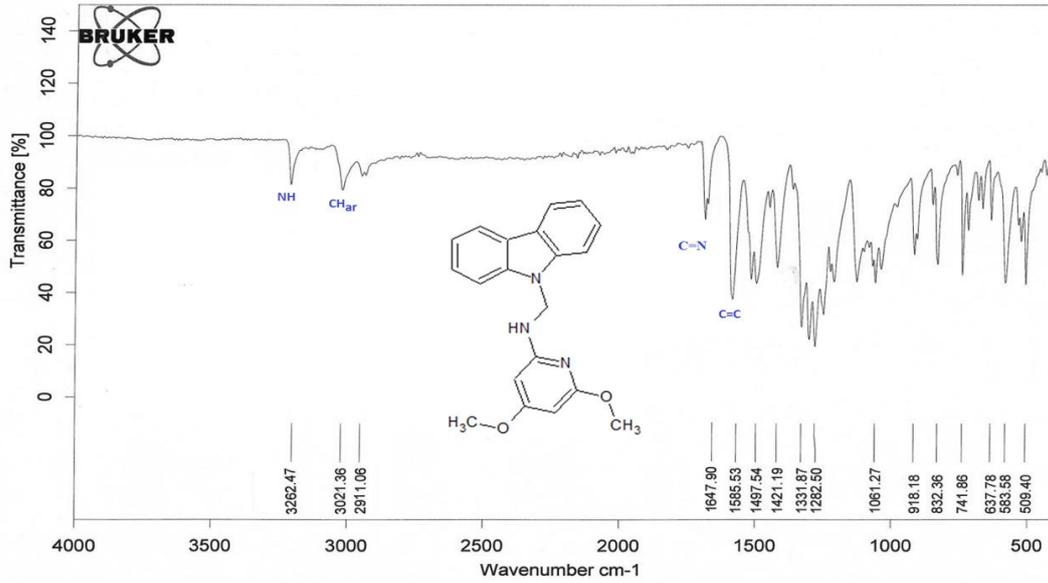
يتضمن الجدول رقم (2): نتائج التحليل الطيفي لامتناص الزمر الوظيفية في مطيافية FTIR

الجدول (2) نتائج التحليل الطيفي لامتناص الزمر الوظيفية في مطيافية (FTIR) (سم<sup>-1</sup>)

قيم العدد الموجي للزمر الوظيفية في FTIR (سم <sup>-1</sup> )						
رقم المركب الناتج	N-H	C-H اليفاتية	C-H عطرية	C=N	C=C	روابط أخرى
I	--	2983	3040	--	1619	3341 νO-H
II	3228	2922	3034	1682	1593	2413 νC-N
III	3262	2911	3021	1647	1585	1282 νC-O
IV	3467	2914	3031	--	1628	2143 νO-H
V	3226	2845	2905	1698	1604	1297 νC-O
VI	3174	2942	3003	--	1607	1701 νC=O

نلاحظ من المعطيات الطيفية الواردة في الجدول (2) لمطيافية ماتحت الأحمر غياب كل من عصابة الامتناص المضاعفة في المجال (3300 - 3500 سم<sup>-1</sup>) المميزة للأمين الأولي (NH<sub>2</sub>) (العائدة للمركبات الأولية ولوحظ أن طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب هيدروكسي متيل الكربازول (I) يبدي عصابة امتصاص عريضة أحادية عند العدد الموجي (3341 سم<sup>-1</sup>) تعود إلى امتطاط الرابطة O-H في مجموعة هيدروكسي متيل وهي ماتميزه عن المواد الأولية الداخلة في التفاعل (الكربازول) ، أما بالنسبة للمركبات (II , III , IV , V,VI) نلاحظ غياب عصابة الارتباط OH العريضة العائدة للمركب (I) و ظهور عصابة امتصاص دقيقة في المنطقة القريبة من العدد الموجي (3174 سم<sup>-1</sup> حتى 3214 سم<sup>-1</sup>) وهي تعود لامتطاط الرابطة NH وهي ماتميز ظهور المركبات الناتجة، أما بالنسبة للمركب (IV) نلاحظ وجود عصابة امتصاص عريضة عند 3467 سم<sup>-1</sup>، تعود لامتطاط الرابطة OH وعصابة امتصاص عند العدد الموجي (3467 سم<sup>-1</sup>) تعود لامتطاط الرابطة NH وهذا يتوافق مع بنية المركب (IV).

يظهر الشكل (1) التحليل الطيفي FTIR للمركب (III) والذي أعطى نتائج أكثر ايجابية من باقي المركبات



الشكل (1): التحليل الطيفي FTIR للمركب (III)

### 3-5- نتائج التحليل الطيفي الكتلي LC-MS:

يتضمن الجدول رقم (3): نتائج التحليل الطيفي LC-MS لبعض المركبات المحضرة (III، IV، VI)

الجدول رقم (3): نتائج التحليل الطيفي LC-MS لبعض المركبات المحضرة (III، IV، VI)

المركب	I	IV	V	VI
$(M+H)^+$ m/z	197	288	301	334

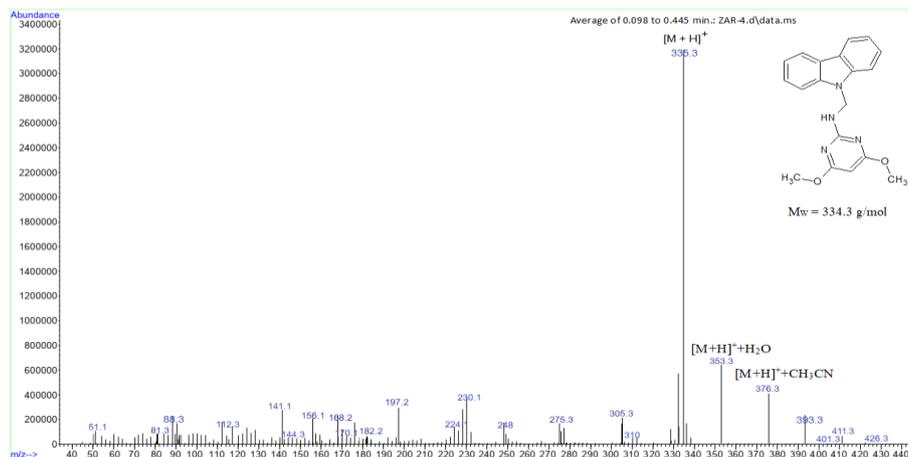
أعطت مطيافية الكتلة LC-MS قمة متوافقة مع الكتلة الجزيئية للمركب مضافاً إليها بروتون  $[M+H]^+$

إضافة إلى قمم تتوافق مع الكتلة الجزيئية  $[M+H]^+ + CH_3CN$ .

حيث يبين الشكل (2) نتائج التحليل الطيفي LC-MS للمركب (III) والذي اعطى نتائج أكثر ايجابية من باقي المركبات



File : I:\MSDCHEM\3\DATA\Snapshot\ZAR-4.d  
 Operator :  
 Acquired : 30 Apr 2023 16:32 using AcqMethod default.ms  
 Instrument : DIRECT PROBE  
 Sample Name :  
 Misc Info :  
 Vial Number : 1



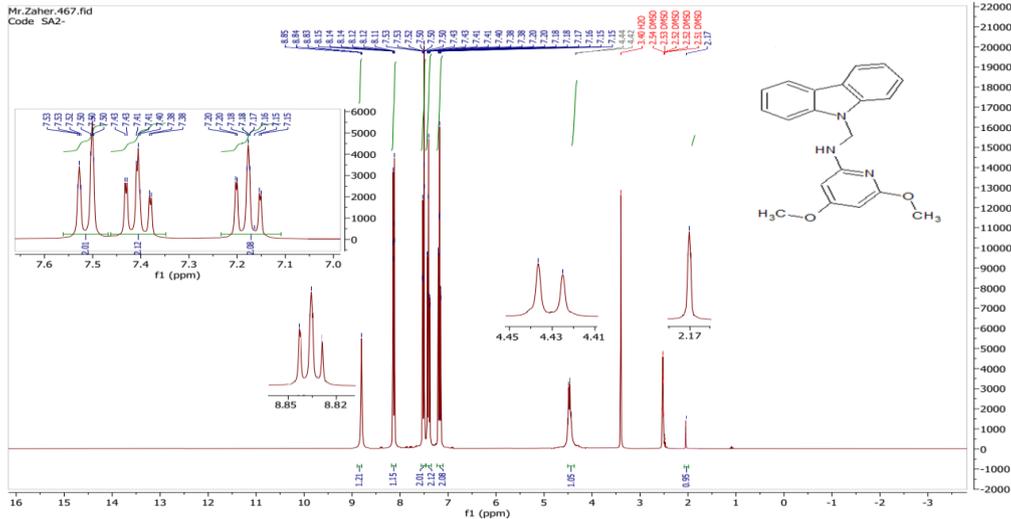
الشكل (2): التحليل الطيفي LC-MS للمركب (III)

4-5- نتائج التحليل الطيفي  $^1\text{H-NMR}$ :يتضمن الجدول (4) نتائج تحليل  $^1\text{H-NMR}$  للمركبات المصنعة (III,IV,VII):الجدول (4) نتائج تحليل  $^1\text{H-NMR}$  للمركبات المصنعة (III,IV ,VII):

$^1\text{H-NMR}$ ( $\delta\text{ppm}$ ) in DMSO- $d_6$ solvent	صيغة المركب	رقم المركب
N- $\text{CH}_2$ : 5.26 (d) NH :4.50 (t) $\text{CH}_3$ : 2.68 (s) CH (Benzene) : 6.86-8.98 (m)		II
N- $\text{CH}_2$ : 4.42 (d) NH :8.83 (t) $\text{CH}_3$ : 2.17 (s) $\text{CH}_2$ (pyrimidin) : 5.73 CH (Benzene) : 7.15-8.85 (m)		III
N- $\text{CH}_2$ :5.06 (d) NH :9.14 (t) OH : 10.18 (S) CH (Benzene) : 6.86-8.05		IV

يظهر طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني  $^1\text{H-NMR}$  للمركبات المحضرة (II، III، IV) قمة ثنائية واضحة عند القيم (5.26، 4.42، 5.06 ppm) من الانزياحات الكيميائية على الترتيب، وتعود هذه الإشارة إلى المجموعة البروتونية  $\text{CH}_2$  المجاورة لجزيء الكربازول، مما تتوافق مع بنية المركبات المحضرة وأيضا لوحظ وجود ثلاث قمم تعود للمجموعة البروتونية NH الموجودة في بنية المركبات المحضرة (II، III، IV) عند الانزياح الكيميائي (5.0، 8.83، 9.14 ppm) على الترتيب، وهي تتوافق مع المرجعيات ويعود اختلاف الانزياح الكيميائي لبروتون المجموعة NH إلى اختلاف المحلات ودرجة الحرارة والزمرة المجاورة له وليس لها انزياح كيميائي ثابت في المراجع.

ويظهر الشكل (3) طيف  $^1\text{H-NMR}$  للمركب (III) والذي اعطى نتائج اكثر ايجابية من باقي المركبات

الشكل (3): طيف  $^1\text{H NMR}$  للمركب (III)

## 6-تقييم الفعالية المضادة للأكسدة:

تم تعيين القدرة على كبح الجذور الحرة باختبار الـ DPPH (ثنائي فنيل بركيل هيدرازيل) بطريقة Blois وتتم بواسطة جذر حر وثابت له لون بنفسجي في الحالة الجذرية الحرة يتحول إلى اللون الأصفر في الحالة المعتدلة. يحل 0.022 غ DPPH (2,2-Diphenyl-1-picryl hydrazyl) ( $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_6$ ) في الميثانول المطلق حتى الحصول على تركيز 0.2 ميلي مول/لتر. ثم تحضر خمسة محاليل من المركبات المحضرة (II, III, IV, V, VI) في الميثانول المطلق بتركيز (250، 500، 750، 1000، 1250) ميكروغرام/مل وهي تعادل (0.1 مول) من المركبات المحضرة. يوضع في أنبوب اختبار 1 مل من المحلول المراد اختباره، ثم يضاف إليه 1 مل من محلول الـ DPPH. بعد التحريك توضع الأنابيب في مكان مظلم في درجة حرارة الغرفة مدة 20 دقيقة تقاس الامتصاصية في جهاز الـ UV عند طول موجة 517 نانومتر (المحل الشاهد يكون 1 مل من الميثانول المطلق + 1 مل من الـ DPPH).

إن قدرة مضادات الجذور الحرة تحدد بعبارة كمية حسابية بدلالة تركيز المحلول للقضاء على 50% من الجذور الحرة، النتيجة يعبر عنها بـ  $\text{IC}_{50}$  وهي معرفة بتركيز المحلول المعبر عنه بوحدة ميكروغرام/مل لمسح 50% من جذور DPPH وتحسب انطلاقاً من منحنيات التغير في نسب التثبيط المئوي % بدلالة تركيز المحلول، علماً أنه كلما كانت قيمة  $\text{IC}_{50}$  صغيرة كانت فعالية مضادات الأكسدة كبيرة.

تحسب نسبة كبح الجذور الحرة بالطريقة الحسابية التالية: [17]

$$\text{DPPH}\% = [(A_1 - A_0) / A_1] \times 100$$

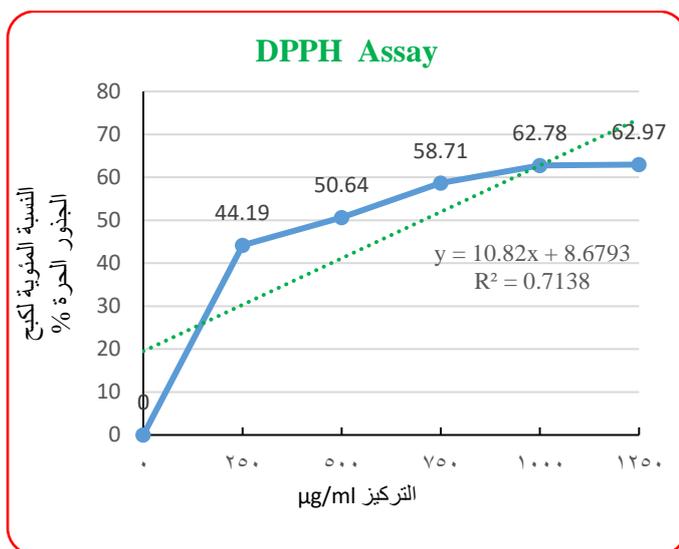
$A_1$ : امتصاصية العينة الشاهدة

$A_0$ : امتصاصية العينة.

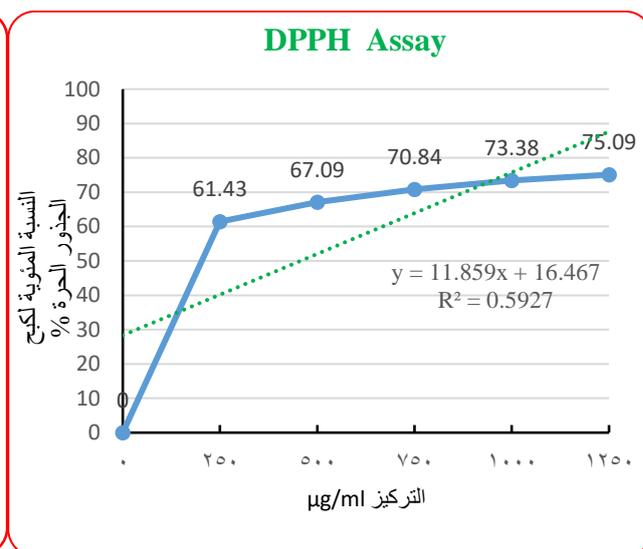
فصلنا على النسب المئوية لكبح الجذور الحرة الموضحة بالجدول (5) والأشكال (4-9)، ثم حسبت قيم  $\text{IC}_{50}$  انطلاقاً من منحنيات التغير في نسب التثبيط المئوي بدلالة تركيز المحلول والموضحة بالجدول (5)

الجدول (5) نتائج اختبار الـ DPPH للمركبات (II وIII وVI وVII)

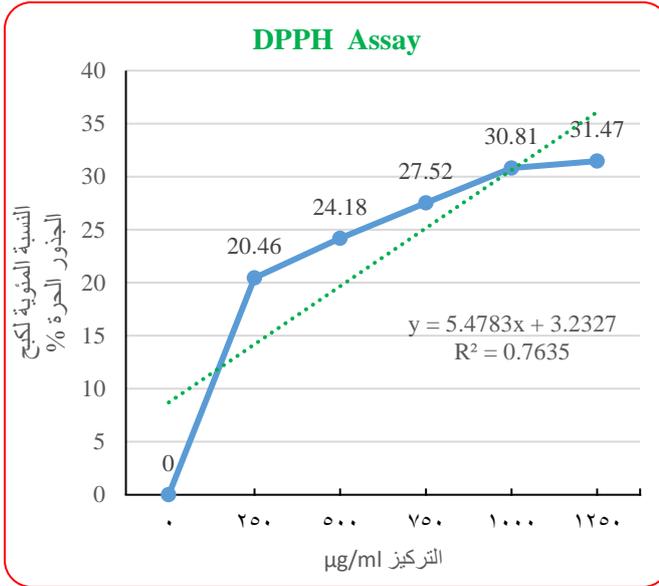
قيم IC <sub>50</sub>	1250	1000	750	500	250	0	التركيز (ميكروغرام/مل) المركب
381.8	62.97	62.78	58.71	50.64	44.19	0	المركب II
282.7	75.09	73.38	70.84	67.09	61.43	0	المركب III
561.7	45.13	44.50	42.96	38.22	32.81	0	المركب IV
853.6	31.47	30.81	27.52	24.18	20.46	0	المركب V
457.5	54.28	53.17	48.6	45.96	40.35	0	المركب VI
204.1	94.41	92.17	90.55	81.37	74.84	0	حمض الاسكوريك



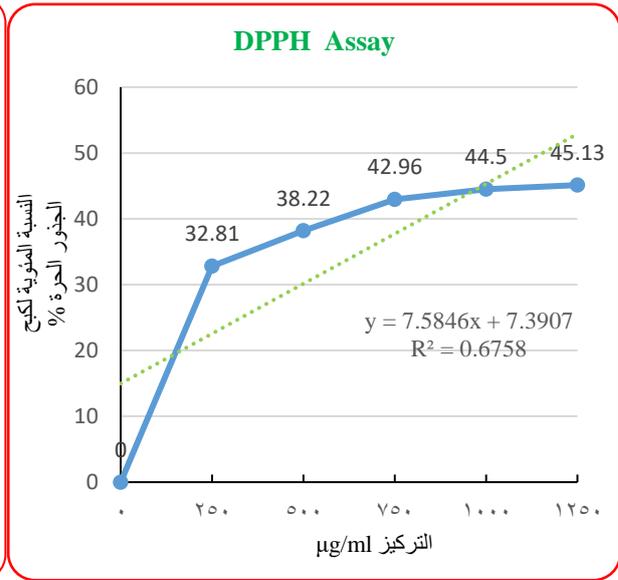
الشكل (5) نتائج اختبار DPPH % للمركب (II)



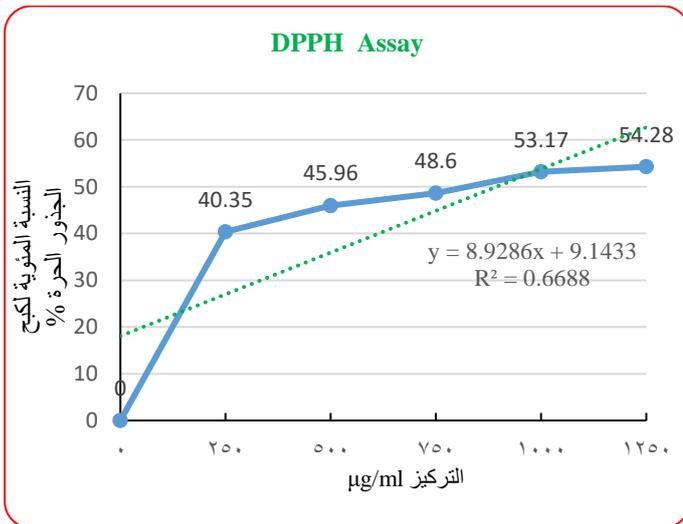
الشكل (4) نتائج اختبار DPPH % للمركب (III)



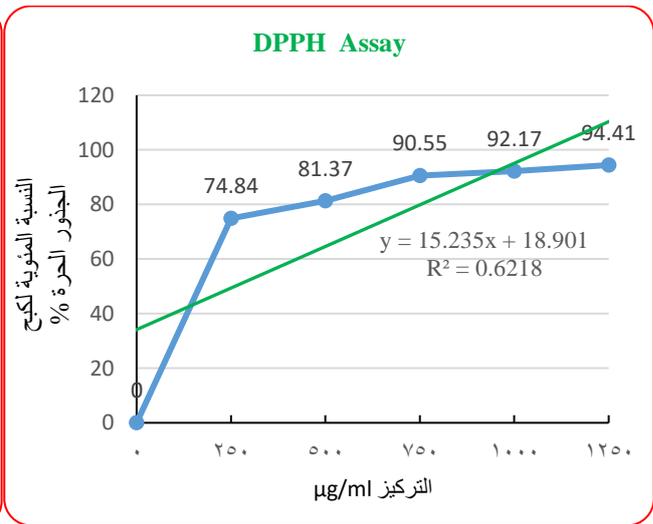
الشكل (7) نتائج اختبار DPPH % للمركب (V)



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



الشكل (9) نتائج اختبار DPPH % للمركب (VI)



الشكل (8) نتائج اختبار DPPH % لمركب حمض الاسكوريك

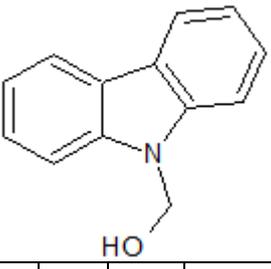
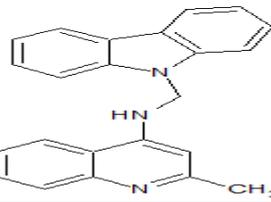
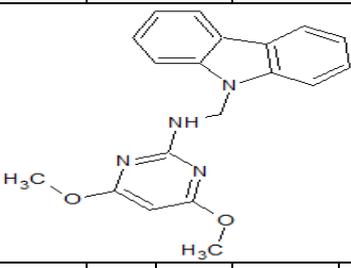
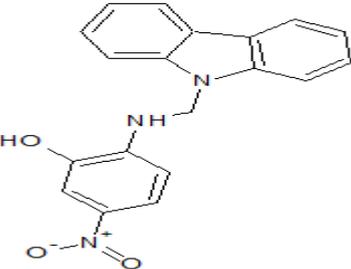
أظهرت نتائج اختبار الـ DPPH على المركبات المحضرة أن النسبة المئوية لكبح الجذور الحرة كانت متوسطة نسبياً مقارنة مع حمض الاسكوريك الذي أعطى قيمة  $IC_{50} = 204.1$  ميكروغرام/مل، وصلت أعلى نسبة لدى المركب (III) حتى 75.09 % وأعطى قيمة  $IC_{50} = 282.7$  ميكروغرام/مل أخفض من قيم المركبات الأخرى علماً أن هذه المركب يحتوي في بنيته على حلقة البيريبيدين الفعالة كما يحتوي على مجموعة  $CH_3-O$  المانحة للإلكترونات، أما المركب (II) الذي يحتوي في بنيته على حلقة الكينولين مع زمرة ضعيفة مانحة للإلكترونات  $CH_3$  حيث أعطت قيمة  $IC_{50} = 381.8$  ميكروغرام/مل، كما لوحظ انخفاض النسبة المئوية قليلاً إلى 54.28 % عند التركيز 1250 ميكروغرام/مل وأعطى قيمة  $IC_{50} = 457.5$  ميكروغرام/مل لدى المركب (VI) الحاوي في بنيته على حلقة البيريدين. ولوحظ أيضاً انخفاض النسبة المئوية حتى 31.47 % عند التركيز 1250 ميكروغرام/مل وأعطى قيمة  $IC_{50} = 853.6$  ميكروغرام/مل عند دخول زمرة ساحبة للإلكترونات (CHO) في المركب (V)، ولوحظ أيضاً أن الفرق بتزايد النسبة المئوية بين آخر تركيزين كان منخفض مقارنة مع تزايد النسبة المئوية للكبح بين التراكيز الأولية.

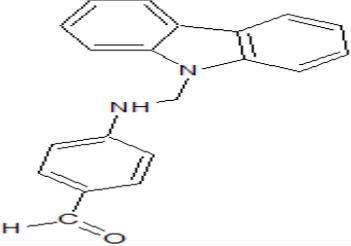
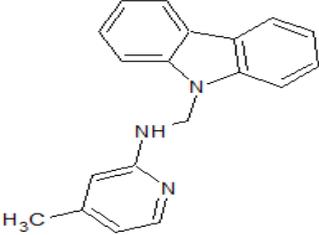
## 7- نتائج الفعالية الحيوية:

درس تأثير بعض المركبات المصنعة كمضادات للبكتريا عند التراكيز (250 و 500 و 1000 ppm) في ثنائي ميتيل سلفوكسيد DMSO بطريقة حفر الأغار على أربع من السلاسل الجرثومية اثنتان منها موجبة الغرام ( *Streptococcus Arius* ، *Staphylococcus albicans* ) واثنتان سالبة الغرام ( *Escherichia coil* ، *pseudomonas aeruginosa* ) وقورنت النتائج مع الصاد الحيوي سيفترياكسون ( *ceftriaxone* ). [18]

يتضمن الجدول (6) نتائج الفعالية الحيوية للمركبات (I، II، III، IV، V، VI) للجراثيم موجبة الغرام

الجدول (6): الفعالية الحيوية للمركبات (I، II، III، IV، V، VI) للجراثيم موجبة الغرام

<i>Staphylococcus albicans</i>						<i>Streptococcus Aureus</i>						اسم الجرثوم
1000		500		250		1000		500		250		التركيز ppm
						المركب I N-هيدروكسي متيل الكربازول						قطر التثبيط (مم)
												7.5
7						2						المتوسط
						المركب II N-(كاربازول-9-يل ميتيل)-2-ميثيل كينولين -5-أمين						قطر التثبيط (مم)
												12
12.5						8.5						المتوسط
						المركب III N-(كاربازول-9-يل ميتيل)-4،6-ثنائي ميتوكسي بيريميدين -2-أمين						قطر التثبيط (مم)
												22
20						12.5						المتوسط
						المركب IV N-(كاربازول-9-يل ميتيل) أمينو [5-نتروفينول]-2						قطر التثبيط (مم)
												9

8.5		7		5.5		2		0		0		المتوسط
						4-((كاربازول-9-يل ميثيل)أمينو) بنزالدهيد						المركب V
6	8	6	2.5	4	4	4	2	1	3	0	0	قطر التثبيط (ملم)
5		4.25		4		3		2		0		المتوسط
						N-(كاربازول-9-يل ميثيل)-4-ميثيل بيريدين -2- أمين						المركب VI
11	10	6	9	7.5	6	8	8	7	6	5	4	قطر التثبيط (ملم)
10.5		7.5		6.57		8		6.5		4.5		المتوسط
22	22	21	20	16	16	19.5	17	14.5	16	14	12	الصاد الحيوي
22		20.5		16		18.25		15.25		13		سيفترياكسون

يلاحظ من الجدول (6) أن جميع المركبات أعطت فعالية تجاه الجراثيم المدروسة موجبة الغرام تجاه الجرثومة *Streptococcus* مقارنة مع الصاد الحيوي سيفترياكسون (*ceftriaxone*) باستثناء المركب (I)، وتختلف قوة هذه الفعالية حسب تغير التركيز. ومقارنة بين المركبات الحاوية في بنيتها على حلقات غير متجانسة (II و III و VI) نلاحظ أن المركب (III) الذي يحوي في بنيته على حلقة البيريدين مع مجموعة مانحة للإلكترونات (O-CH<sub>3</sub>) أعطى أعلى فعالية قوية بين المركبات المحضرة تجاه الجراثيم موجبة الغرام المدروسة، في حين أن المركب (II) الذي يحوي على الكينالدين أعطى فعالية جيدة حيث وصل قطر التثبيط إلى 12.5 ملم عند التركيز 1000 ppm تجاه الجرثومة *staphylococcus albicans*، مقارنة مع المركب (VI) الذي يحوي في بنيته على حلقة البيريدين أعطى فعالية جيدة حيث وصل قطر التثبيط إلى 10.5 ملم عند التركيز 1000 ppm تجاه الجرثومة *staphylococcus albicans* وفعالية متوسطة تجاه الجرثومة *Streptococcus*، ومقارنة بين المركبين (I و IV و V) نلاحظ أن المركب (I) لم يبد أية فعالية تجاه الجرثومة *Streptococcus* وأعطى فعالية متوسطة تجاه الجرثومة *staphylococcus* بينما أعطى فعالية متوسطة تجاه الجرثومة *staphylococcus albicans* ولوحظ أيضاً فعالية متوسطة لدى المركب (IV) الذي يحوي في بنيته على زمرة ساحبة للإلكترونات NO<sub>2</sub> ومرة مانحة للإلكترونات OH ونستج بأن دخول حلقة البيريدين السداسية في بنية المركبات قد أعطى فعالية حيوية أكثر من دخول الحلقات الخماسية (البيريدين وحلقة البنزن) في بنية المركبات المدروسة.

- يتضمن الجدول (7) نتائج الفعالية الحيوية للمركبات (I، II، III، IV، V، VI) للجراثيم سالبة الغرام

<i>Klebsella Pneumonia</i>						<i>Escherichia coil</i>						اسم الجرثوم
1000		500		250		1000		500		250		التركيز ppm
<b>I المركب</b>												
0	0	0	0	0	0	4	4	3	2	2	2	قطر التثبيط (ملم)
0		0		0		4		3.5		2		المتوسط
<b>II المركب</b>												
5	4	3	4	3	1	15	16	10	11	10	8	قطر التثبيط (ملم)
4.5		3.5		2		15.5		10.5		9		المتوسط
<b>III المركب</b>												
12	12	9	10	7	6	22	20	18	16	14	12	قطر التثبيط (ملم)
12		9.5		6.5		21		17		13		المتوسط
<b>IV المركب</b>												
2	1	0	0	0	0	3	3	2	1	0	0	قطر التثبيط (ملم)
1.5		1		0		3		1.5		0		المتوسط
<b>V المركب</b>												
0	0	0	0	0	0	4	3	2	3	2	1	قطر التثبيط (ملم)
0		0		0		3.5		1.5		1.5		
<b>VI المركب</b>												
10	11	9	8	7	7	17	16	12	13	9	9	قطر التثبيط (ملم)
10.5		8.5		7		15		11		9		المتوسط
15	15	13	14	11	10	30	28	22	21	18	18	الصاد الحيوي
15		13.5		11.5		29		21.5		18		سيفترياكسون

لوحظ بأن الجرثومة السالبة الغرام *Klebsella Pneumonia* من الجراثيم القوية ، حيث أن المركبات (I و V و IV) لم تعط أية فعالية حيوية تجاه هذه الجرثومة، وإن المركبات (VI, III, II) الحاوية على حلقات غير متجانسة مثل البيريميدين والبيريدن أعطت فعالية جيدة تجاه هذه الجرثومة، كما لوحظ أن المركب (III) له فعالية جيدة واعدة تجاه الجراثيم السالبة المدروسة عند التركيز 1000 ppm مقارنة مع الصاد الحيوي سيفترياكسون.

## 8 - الاستنتاجات:

1. خُضرت عدة مشتقات للكاربازول من خلال تفاعل مانيش ، انطلاقاً من مفاعلة الكاربازول مع الفورم ألدهيد ليعطي مركب N-هيدروكسي متيل الكاربازول (I) الذي يتفاعل مع مركبات مختلفة من أحادييات الأمين وهي : (4-أمينوكينالدين و 2-أمينو-

- 6،4-ثنائي ميتوكسي بيريميدين و 2-أmino-5-نيتروفينول و 4-أmino بنز ألدهيد و 2-أmino-4-بيكولين) وذلك بطريقتين مختلفتين (طريقة المحم الزيتي و طريقة التقطير المرتد)
2. إن مردود المركبات المحضرة في طريقة المحم الزيتي كانت تقريباً أكثر من كمية مردود طريقة التقطير المرتد ، باستثناء المركب (IV) الحاوي على زمرة النترو وزمرة الهيدروكسيل ، كما لوحظ بأنه لم يتم التفاعل في المركب (II) بطريقة المحم الزيتي بالرغم من تنوع شروط التجربة ، و لوحظ تقارب في قيم  $R_f$  بالطريقتين (1) و (2) .
3. صنفت بعض المشتقات المحضرة بالتقانات الطيفية من طيف الأشعة تحت الحمراء IR وطيف الكتلة LC-MS وطيف النووي المغناطيسي البروتوني  $^1\text{H-NMR}$  لبعض من هذه المشتقات.
4. قُيِّمت الفعالية المضادة للأكسدة لبعض المركبات المحضرة (II، III، V، IV، VI) ، أظهرت نتائج اختبار الـ DPPH على المركبات المحضرة أن النسبة المئوية لكبح الجذور الحرة كانت متوسطة نسبياً مقارنة مع حمض الاسكوربيك الذي أعطى قيمة  $IC_{50}=204.2$  ميكروغرام/مل، حيث وصلت أعلى نسبة مئوية لدى المركب (III) حتى 75.09% عند التركيز 1250 ميكروغرام /مل وأعطى قيمة  $IC_{50}=282.7$  ميكروغرام /مل
5. دُرِس تأثير بعض المركبات المُصنَّعة كمضادات للبكتريا، اثنتان منها موجبة الغرام ( *Streptococcus Arius* ، *Staphylococcus albicans* ) واثنتان سالبة الغرام ( *Escherichia coil* ، *pseudomonas aeruginosa* ) ، وقورنت النتائج مع الصاد الحيوي سيفترياكسون، وأعطت فعالية جيدة لدى المركب (III) عند التركيز 1000ppm.

## 9- المراجع:

- [1] Nitin Kumar ,Vinod Kumar and Yogita Chowdhary ,(2022), A review on synthesis methods of tricyclic 1,2,3,4-tetrahydrocarbazoles , World Journal of Advanced Research and Reviews, 13(01), 160–171, USA, Article DOI: <https://doi.org/10.30574/wjarr.2022.13.1.0754> .
- [2] Nadia Salih, Jumat Salimon, Emad Yousif ,Show more ,(2016) ,Synthesis and antimicrobial activities of 9H-carbazole derivatives, Arabian Journal of Chemistry,KSA, 9,S781-S786, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2011.08.013>.
- [3] Chenghao Tang,Xingju Chen,Shengzhou Yang,Wenbo Guo,Xiumei Yang,(2023) Discovery of novel carbazole derivatives containing a 1,3,4-thiadiazole moiety as antifungal candidates, Volume 198, 2023 - Issue 8, Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, Cite this article <https://doi.org/10.1080/10426507.2023.2191961>
- [4] Xiao-Xuan Su, Yue-Ru Chen, Jia-Qiang Wu, Xiong-Zhi Wu, Kun-Tao Li, Xiao-Na Wang, Jia-Wei Sun, Honggen Wang, Tian-Miao Ou,(2022), Design, synthesis, and evaluation of 9-(pyrimidin-2-yl)-9H-carbazole derivatives disrupting mitochondrial homeostasis in human lung adenocarcinoma, European Journal of Medicinal Chemistry, Volume 232, 15 March 2022, 114200,China <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114200>
- [5] Archana1 and Anandveer Sindhu,(2020), Synthesis and Evaluation of Antipsychotic and Anticonvulsant Activity of Indol-5-YL and Benzoxazepin-4-YL Carbazoles, International Journal of ChemTech Research ,USA, ISSN:2455-9555 , Vol.13 No.01, pp 38-47, <http://dx.doi.org/10.20902/IJCTR.2019.130105>
- [6] Murat Bingul, Elif Şenkuytu,Mehmet Boğa , Tugce Nur Uslu , Hakan Kandemir , Ibrahim F. Sengu ,(2018), Synthesis, photophysical and antioxidant properties of pyrrolo[3,2-c]carbazole and dipyrrolo[3,2-c:2',3'-g] carbazole compounds, Research on Chemical Intermediates, Turkey , <https://doi.org/10.1007/s11164-018-3661-0>
- [7] Fedora Grande, Giuseppina Ioele, Anna Caruso , Maria Antonietta Occhiuzzi, (2023) ,Carbazoles: Role and Functions in Fighting Diabetes, Applied Sciences,13,349, Italy, <https://doi.org/10.3390/app13010349>.
- [8] B.Anandkumar R. Buchi Redd , L. Gangaiah1 , G. Madhusudhan and K. Mukkanti2,(2011), A New and Alternate Synthesis of Carvedilol: An Adrenergic receptor , Scholars Research Library Der Pharma Chemica,USA, 3 (6):620-626 ,<http://derpharmachemica.com/archive.html>
- [9] Ligu Gao, Tracy H. Schloemer, Fei Zhang, Xihan Chen, Chuanxiao Xiao, Kai Zhu, and Alan Sellinger,(2020), Carbazole-Based Hole-Transport Materials for High-Efficiency and Stable Perovskite Solar Cells r, ACS Applied Energy Materials, 3, 4492–4498 ,China, <https://dx.doi.org/10.1021/acsaem.0c00179>
- [10] Eva Montbarbon, Fabien Sguerra, Guillaume H. V. Bertrand, Sylvain Gaillard,(2017), Variations around the carbazole moiety for plastic scintillation applications, ChemPhotoChem, 10.1002/cptc.201700055, France <http://dx.doi.org/10.1002/cptc.201700055>
- [11] Khrystyna Ivaniuk, Pavlo Stakhira, Iryna Yaremchuk, Stepan Kutsiy, Tetiana Bulavinets,(2023), (Tetrafluorovinylphenyl)carbazole as a Multifunctional Material for OLED Applications, ACS Applied Electronic Materials, DOI: 10.1021/acsaem.3c00047, Ukraine, <https://www.researchgate.net/publication/369452917>
- [12] V. A. Kadnor, S. N. Shelke,(2019), Synthesis, antimicrobial and antimalarial activity of 1, 4-benzothiazepine and pyrazolinederivatives incorporating carbazolemoiety, Bulgarian Chemical

Communications, Volume 51, Issue 2 (pp. 234 – 241) 2019 DOI: 10.34049/bcc.51.2.4921, India  
[http://bcc.bas.bg/BCC\\_Volumes/Volume\\_51\\_Number\\_2\\_2019/BCC-51-2-2019-234-241-Kadnor-4921.pdf](http://bcc.bas.bg/BCC_Volumes/Volume_51_Number_2_2019/BCC-51-2-2019-234-241-Kadnor-4921.pdf)

- [13] Mahamadhanif S. Shaikh, Ashish M. Kanhed, Balakumar Chandrasekaran, Mahesh B. Palkar, Nikhil Agrawal, Christian Lherbet, Girish A. Hampannavar, Rajshekhar Karpoornath, (2019), Discovery Of Novel N-Methyl Carbazole Tethered Rhodanine Derivatives As Direct Inhibitors Of Mycobacterium Tuberculosis Inha, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2019, South Africa, <https://doi.org/10.1016/J.Bmcl.2019.06.015>
- [14] Milata Viktora, Kada Rudolfa, Lokaj Ján, (2004), Carbazol-9-yl-methanol, *Molbank* 2004, M354, Slovak Republic, <https://doi.org/10.3390/M354>
- [15] قنديل. ف، قصيدة. ع، الحمصي. أ، اصطناع عدد من القتاليميد ودراسة فعاليتها الحيوية، (2015)، اطروحة ماجستير، قسم الكيمياء، جامعة دمشق، سوريا
- [16] Zera Helga Vuvida Irgani Aftrid; Antonius Herry Cahyana, (2022), Synthesis of carbazole derivative compound with the Mannich reaction and antioxidant activity, *AIP Conf. Proc.* 2563, 050001, AIP Conference Proceedings, Indonesia, <https://doi.org/10.1063/5.0104131>
- [17] İrfan Çapan, Mohammed Hawash, Nidal Jaradat, Yusuf Sert, (2023), Design, synthesis, molecular docking and biological evaluation of new carbazole derivatives as anticancer, and antioxidant agents, *BMC Chem*, 2023 Jun 16; 17(1):60. farance, <https://doi.org/10.1186/s13065-023-00961-y>
- [18] Mahamadhanif S. Shaikh, Balakumar Chandrasekaran, Mahesh B. Palkar, Ashish M. Kanhed, (2020), Synthesis and Biological Evaluation of Novel Carbazole Hybrids as Promising Antimicrobial Agents, *Chemistry & Biodiversity*, South Africa, 10.1002/cbdv.201900550, <https://doi.org/10.1002/cbdv.201900550>