

اصطناع مشتقات جديدة من الفلورين -2- كربألدهيد بتشكيله أسس شيف بتفاعله مع أمينات حلقة غير متجانسة ودراسة بنيتها وفعاليتها المضادة للتأكسد

إيلاف آلوسي¹ د. فاروق عبدالله قنديل² د. عدنان محمود ديب³

¹ طالبة ماجستير في قسم كيمياء، جامعة دمشق. elaf.alousi@damascusuniversity.edu.sy

² أستاذ دكتور في قسم كيمياء، جامعة دمشق. farouk.kandil1@damascusuniversity.edu

³ أستاذ دكتور في قسم كيمياء، جامعة دمشق. adnan.dib@damascusuniversity.edu.sy

الملخص

تناول هذا البحث اصطناع مشتقات جديدة من أسس شيف من تفاعل فلورين -2- كربألدهيد مع أمينات حلقة غير متجانسة ذات فعالية مضادة للتأكسد وهي: المشتق (I) (2',2) - ثنائي فلورينيديلين) 5,3 - ثنائي أمينو 4,2,1- تريازول، والمشتق (II) 5-مركبتو-N-2- فلورينيديلين) أمينو 4,3,1- ثياديازول من تفاعل فلورين-2-كربألدهيد مع بعض الأمينات الحلقية. ودرست طرائق اصطناع هذه المركبات وحددت خواصها وثوابتها الفيزيائية. حددت هوية المركبات المصطنعة باستخدام مطيافية الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) ومطيافية الكتلة (LC-MS). واختبرت فعاليتها المضادة للتأكسد من خلال قياس قدرتها على كس الجذر الحر DPPH. حسبت نسبة كس الجذور الحرة للمركبات المحضرة وقورنت نتائجها مع سلسلة عيارية من حمض الأسكوربيك.

الكلمات المفتاحية: أسس شيف، فلورين -2-كربألدهيد، 5,3- دي أمينو 4,2,1-تريازول، 5-أمينو 4,3,1-ثياديازول 2- ثيول، الفعالية المضادة للتأكسد، (2,2)-ثنائي فنييل-1-بيكريل هيدرازيل) DPPH .

تاريخ الإيداع: 2022/07/27

تاريخ الموافقة: 2022/09/19



حقوق النشر: جامعة دمشق -

سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق

النشر بموجب الترخيص

CC BY-NC-SA 04

Synthesis Of New Schiff Bases Derived From Reaction Of Fluorene -2- Aldehyde With Hetero Cyclic Amines, And Study Their Antioxidant Activity

Elaf Aluosi¹ Dr. Farouk Abdulla Kandil² Dr. Adnan Mahmoud Dib³

¹ Master Student in Chemistry Department of Damascus University, elaf.alousi@damascusuniversity.edu.sy.

² Prof. Chemistry Department of Damascus University. farouk.kandil1@damascusuniversity.edu.sy

³ Prof. Chemistry Department of Damascus University. adnan.dib@damascusuniversity.edu.sy

Abstract

This research deals with the synthesis of new derivatives of Schiff's basis with anti-oxidant activity, namely: (I) 2,2'-difluorenylidene) 3,5-diamino 1,2,4-triazole, and the (II) derivative 5-mercapto- N-(2-Fluorenylidene) amino 1,3,4- thiazoles from the reaction of fluorine aldehyde with some different heterocyclic amines. The methods of synthesis of these compounds, and determination of their physical properties and constants were carried out physical constants. The synthetic compounds were identified by infrared spectroscopy (FT-IR) and mass spectrometry (LC-MS). Its anti-oxidant efficacy was tested by measuring its ability to scavenge free radical DPPH. The percentage of free radical scavenging of the prepared compounds was calculated and their results were compared with a standard series of ascorbic acid.

Keywords: Schiff bases, Fluorine-2- Aldehyde, 3,5-d-amino 1,2,4-Triazole, 5-Amino 1,3,4-Thiadiazole 2-Thiol, Anti-Oxidant Activity, (2,2-Diphenyl-1) - Becquerel Hydrazyl) DPPH.

Received :2022/07/27

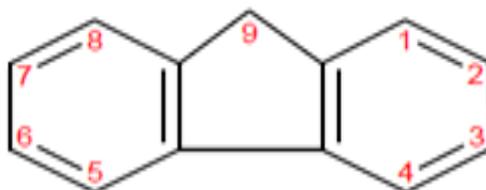
Accepted:2022/09/19



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

1- المقدمة:

الفلورينات مركبات تمتلك عدة حلقات عطرية [1] .



تحظى مركبات الفلورين باهتمام كبير لاستخداماتها الواسعة في صناعة الأدوية والمستحضرات الصيدلانية و في صناعة المواد البلاستيكية ومواد التشحيم [2]. والأصبغة إضافة إلى تطبيقاتها في الالكترونيات الضوئية [3]. والتحفيز الضوئي [4]. يعد هيدرازون الفلورينون من مشتقات الفلورين حيث أن له أهمية بيولوجية واسعة إضافة إلى استخدامه مثبثاً للتآكل [5]، وله خواص مضادة للميكروبات والبكتيريا [6]، وخواص مضادة للسرطان وتثبيط الهستامين ومنع انتشار خلايا هبلا [7]، إن بعض مشتقات الفلورين مثل N-الكانويل أمينو ألكيل فلورين لها أهمية كمونوميرات في تصنيع البولي أميدات والبولي يوريا [8]، تملك مركبات البنزوفلورين Benzofluorene اهتماماً كبيراً حيث وجدت في نواتج طبيعية فعالة بيولوجياً [9]، مثل: Kina fluorine [10]، وتدخل في صناعة الأجهزة الالكترونية الباعثة للضوء الأزرق [11]، وتملك مشتقات الفلورين التي أساسها سبيرو الفلرين ثلاثي الأبعاد أهمية كبيرة في صناعة الأصبغة حيث يمتلك إضاءة عالية، ويسعى الباحثون الذين قاموا بتصنيع هذا الصباغ لاستعماله كصباغ ليزري يستخدمونه في البلورات السائلة الليزرية في المستقبل [12].

تتمتع حلقة التريازولات بخواص مضادة للتأكسد [13]، وبخواص مضادة للبكتيريا [14]، وخاصةً ضد سلالات E.Coli [15]، وخواص مضادة للخلايا السرطانية NCL 60 [16]، والخلايا السرطانية MDA-MB-23 [17]، مضادة للفطور [18]. تملك أيضاً حلقة التياديازولات خواص مضادة للجراثيم [19]، وخواص مضادة للسرطان ونقص المناعة البشرية [20]، وخواص مضادة للميكروبات [21]، وخواص مضادة للتآكل [22]، وتدخل في بعض الأدوية المدرة للبول [23]. إن مشتقات الفلورين والحلقات غير المتجانسة التي تحتوي على ذرة غير متجانسة أو أكثر مثل الأروت أو الكبريت أو الأوكسجين ضمن الحلقة، ومن أمثلتها حلقة التريازولات وحلقة التياديازولات، والتي قد تزيد من تأثيرالفعالية الحيوية للمركبات المصطنعة أو قد تضيف خصائص حيوية جديدة وهذا ما دفعنا لاصطناع حلقات غير متجانسة تضم مركب الفلورين ومشتقاته.

تعرف مضادات التأكسد antioxidant بأنها مواد تساعد جسم الإنسان على تثبيط الاجهاد التأكسدي الناجم عن الجذور الحرة الزائدة التي تؤدي إلى حدوث عدد من الأمراض [24]، يبدأ تاريخ الجذور الحرة من 100 عام أي منذ عام 1922 [25]، تُعرف الجذور الحرة بأنها ذرات أو جزيئات تحتوي على زوج أو أكثر من الأزواج الإلكترونية الحرة في مداراتها [26]، تنتج الشدة التأكسدية oxidative stress عند فقدان التوازن بين المؤكسدات ومضادات التأكسد حيث تصبح مستويات الجذور الحرة أعلى من القدرة على كنسها وتعد مسؤولة عن العديد من الأمراض مثل مرض السكري وتصلب الشرايين وارتفاع ضغط الدم والفشل الكلوي الحاد والزهايمر وباركينسون [27]. يطبق اختبار DPPH بشكل شائع لتوصيف النشاط المضاد للتأكسد لسرعة تفاعله وسهولة استخدامه وبسبب استقرار الجذر الحر 2,2 DPPH-ثنائي فنيل -1-بيكريل هيدرازيل (2,2-Diphenyl -1-picryl hydrazylradical) [28].

2- مواد البحث وطرقه:

1-2- مواد البحث:

المواد الكيميائية المستخدمة في هذا البحث مستوردة من شركة Merck وSigma-Aldrich هي:

الفلورين-2-كربألدهيد، 3,5- دي أمينو 1,2,4- تريازول، 3,4,5- أمينو 1,3,4- ثيا ديازول 2- ثيول، الميثانول، الايتانول، ثنائي متيل سلفوكسيد (DMSO)، خلات الإيتيل، نظامي الهكسان، رباعي هيدرو الفوران، DPPH (2,2-ثنائي فنييل -1-بيكريل هيدرازيل)، الايتانول، ثنائي متيل فورم أميد (DMF)، حمض الإسكوريك.

2-2- الأجهزة المستخدمة:

- 1- جهاز مطيافية الأشعة تحت الحمراء (FT-IR Spectrum) IR من نوع JASCO-400 .
- 2- جهاز مطيافية الكتلة (LC-MS) من نوع Shimadzu LC-MS 2010 من إنتاج شركة Shimadzu اليابانية، سرعة التدفق 0,2ml/min الطور المتحرك (أسيتونتريل/ماء) (20/80)، نوع العمود C18 (2,1mm×10cm) الكاشف UV.VIS عند الطول الموجي $\lambda=254$ nm، درجة حرارة العمود 35°C ، درجة حرارة التأين 240°C .
- 3- جهاز طيف الامتصاص الضوئي فوق البنفسجي- المرئي Spectrophotometer من نوع Optizen من إنتاج شركة Mecasys الكورية.
- 4- جهاز قياس درجة الانصهار Electrothermal من نوع Biocote يقيس حتى 300°C .
- 5- سخان كهربائي مزود بمحرك مغناطيسي من نوع (Nuova Stir hot plate - Japan).
- 6- ميزان إلكتروني حساس يقيس أربعة أرقام عشرية (Sartorius Basic)
- 7- مجفف كهربائي من إنتاج شركة (Memert).
- 8- أدوات زجاجية مخبرية متنوعة.

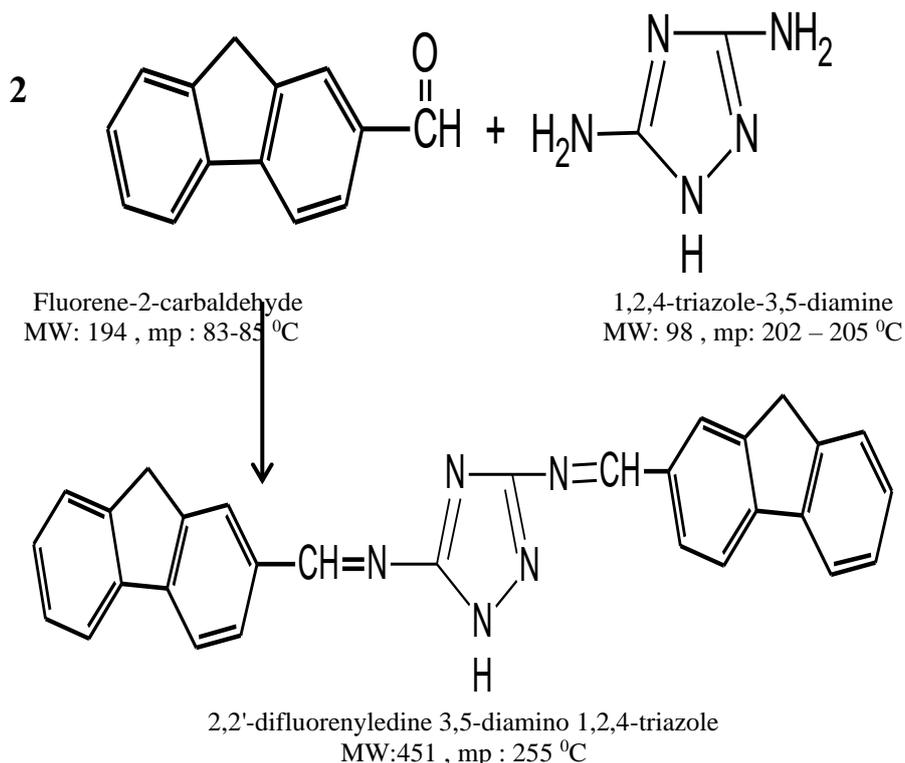
2-3- طريقة العمل:

2-3-1- اصطناع المشتق (I): (2',2 - ثنائي فلورينيديلين) 3,5 - ثنائي أمينو 1,2,4- تريازول :

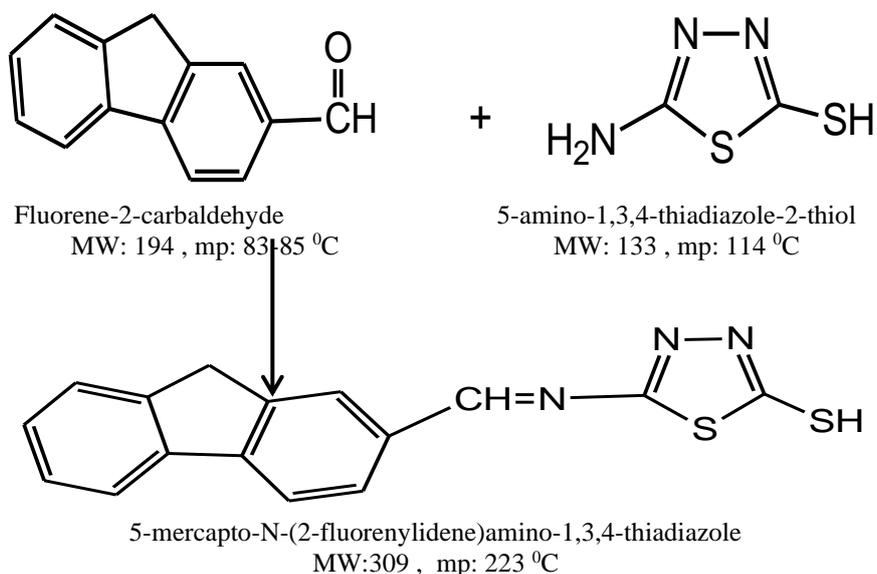
يوضع في حوجلة ثلاثية العنق سعة 100 ml (0,98 g) (0,01 mol) من 3,5- دي أمينو 1,2,4- تريازول المنحل بالميتانول المطلق، يُضاف للمحلول السابق (3,88 g) (0,02 mol) الفلورين -2-كربألدهيد المنحل بالميتانول المطلق. يتم التفاعل بنسبة مولية (2:1) من ثنائي الأمين و الألدheid على الترتيب، ثم تضاف قطرتان من حمض الخل الثلجي إلى مزيج التفاعل [29]، يقطر المزيج مدة 6 ساعة تقطيراً مرتداً مع التحريك المستمر في جو خامل من الآزوت، يراقب سير التفاعل بواسطة تقنية الـ TLC باستخدام مزيج (خلات الإيتيل: نظامي الهكسان، 2:8) كطور متحرك. وبعد انتهاء التفاعل يبرد مزيج التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة ثم يصب بعد ذلك فوقه قطع من الثلج فيتشكل راسب صلب، يرشح الناتج ويغسل عدة مرات بالماء المقطر ويجفف بالفرن عند الدرجة (110°C) لمدة 4 ساعات، وتعاد بلورته من رباعي هيدرو الفوران فتنتج بلورات ذات لون أصفر باهت بمرود 85% درجة انصهارها $253-255^{\circ}\text{C}$.

2-3-2- اصطناع المشتق (II): 5- مركبتو -N- (2- فلورينيليدين) أمينو 1,3,4- ثياديازول :

يوضع في حوجلة ثلاثية العنق سعة 100 ml (1,33 g) (0,01 mol) من 3,4,5- أمينو 1,3,4- ثيا ديازول 2- ثيول والمنحل بالميتانول المطلق، يُضاف إلى المحلول السابق (1,94 g) (0,01 mol) فلورين -2- كربألدهيد المنحل بالميتانول المطلق ثم تضاف قطرتان من حمض الخل الثلجي إلى مزيج التفاعل [29]، يقطر المزيج مدة 8 ساعات تقطيراً مرتداً مع التحريك المستمر في جو خامل من الآزوت ، يراقب سير التفاعل بواسطة تقنية الـ TLC باستخدام مزيج (خلات الإيتيل: نظامي الهكسان ، 2:8) كطور متحرك . وبعد انتهاء التفاعل يبرد مزيج التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة ثم يصب بعد ذلك فوق قطع من الثلج فيتشكل راسب صلب، يرشح الناتج ويغسل عدة مرات بالماء المقطر ويجفف بالفرن عند الدرجة (110°C) لمدة 4 ساعات، وتعاد بلورته من DMSO فتنتج بلورات صفراء اللون بمرود 90% درجة انصهارها $221-223^{\circ}\text{C}$.



الشكل (1) مخطط اصناع المشتق (I)



الشكل (2) مخطط اصناع المشتق (II)

2-3-3- دراسة الفعالية المضادة للتأكسد وفق اختبار DPPH :

طريقة العمل: وضع في أنبوب اختبار 1ml من محلول المركب المراد اختبار فعاليته بتركيز متدرجة (10-100) ppm في ثنائي ميثيل فورم أميد DMF، ثم أضيف إلى كل أنبوب 1ml من محلول DPPH (48µgr/ml) في الايتانول المطلق. وضعت الأنابيب بعد التحريك في مكان مظلم في درجة حرارة الغرفة مدة 30 دقيقة مع إغلاق الأنابيب حتى لا يتطاير الايتانول، ثم قيست الامتصاصية عند طول الموجة 515nm في جهاز الـ UV، حيث استخدمت العينة الشاهدة (1mL من DPPH + 1mL من ايتانول المطلق) [30].

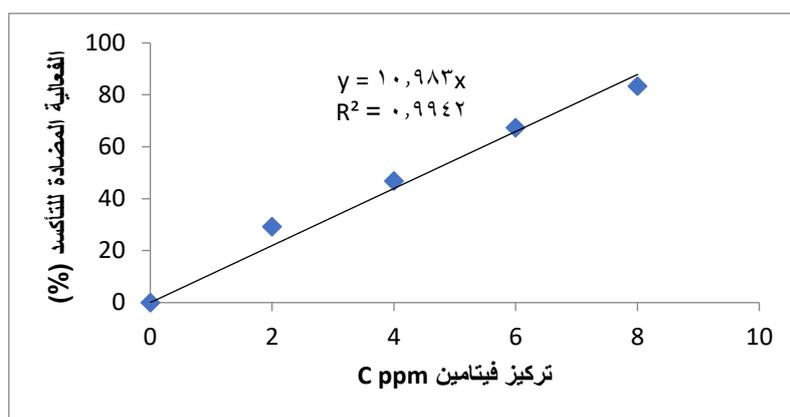
درست النتائج بالمقارنة مع فيتامين C (حمض الأسكوربيك) كمركب مرجعي بتركيز متدرجة عند طول الموجة ذاتها 515nm، استخدم

القانون التالي لحساب قدرة المركبات على كنس الجذور الحرة:

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

حيث: A_0 : امتصاصية العينة الشاهدة.

A_1 : امتصاصية العينة.



الشكل (3) قدرة فيتامين C على كنس الجذر الحر DPPH

3- النتائج والمناقشة:

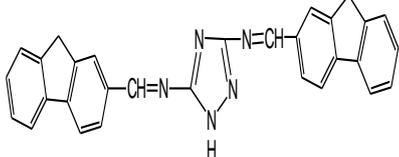
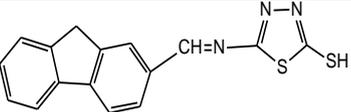
3-1- توصيف المركبات المحضرة:

حُضر مشتقان من أسس شيف انطلاقاً من تفاعل الفلورين-2-كربألدهيد مع كل من المركبات 3,5- دي أمينو 1,2,4-تريازول و 5-أمينو 1,3,4- ثيا ديازول 2- ثيول للحصول على المشتقين (I) و (II) على الترتيب. حُددت هوية المركبات بمطيافية FT-IR الجدول (1) ومطيافية LC-MS الجدول (2)، يُلاحظ من خلال التحليل الطيفي المسجل بمطيافية الأشعة تحت الحمراء للمشتق (I) اختفاء عصابة الامتصاص في المنطقة القريبة من العدد الموجي ما بين $3396-3309 \text{ cm}^{-1}$ المميزة لزمرة الأمين (-NH_2) العائدة للمركب الأولي (3,5- دي أمينو 1,2,4-تريازول) واختفاء عصابة الامتصاص في المنطقة القريبة من العدد الموجي 1710 cm^{-1} المميزة لزمرة الكربونيل (C=O) العائدة للفلورين-2-كربألدهيد، وظهور عصابة امتصاص جديدة في المجال القريب من 1590 cm^{-1} المميزة لزمرة الامين (CH=N-) [31]، التي تدل على حدوث التفاعل وتشكل أساس شيف العائد للمشتق (I)، ويُلاحظ من خلال طيف الأشعة تحت الحمراء للمشتق (II) اختفاء عصابة الامتصاص في المنطقة القريبة من العدد الموجي ما بين $3337-3247 \text{ cm}^{-1}$ المميزة لزمرة الأمين (-NH_2) العائدة للمركب الأولي 5-أمينو 1,3,4- ثيا ديازول 2- ثيول واختفاء عصابة الامتصاص في المنطقة القريبة من العدد الموجي 1710 cm^{-1} المميزة لزمرة الكربونيل (C=O) العائدة للفلورين-2-كربألدهيد، وظهور عصابة امتصاص جديدة في المجال القريب من 1593 cm^{-1} المميزة لزمرة الامين (CH=N-) [31]، التي تدل على حدوث التفاعل وتشكل أساس شيف العائد للمشتق (II)، وحددت الخصائص الفيزيائية للمركبات المحضرة كما في الجدول (3).

الجدول (1) معطيات مطيافية FT-IR للمركبات المحضرة cm^{-1}

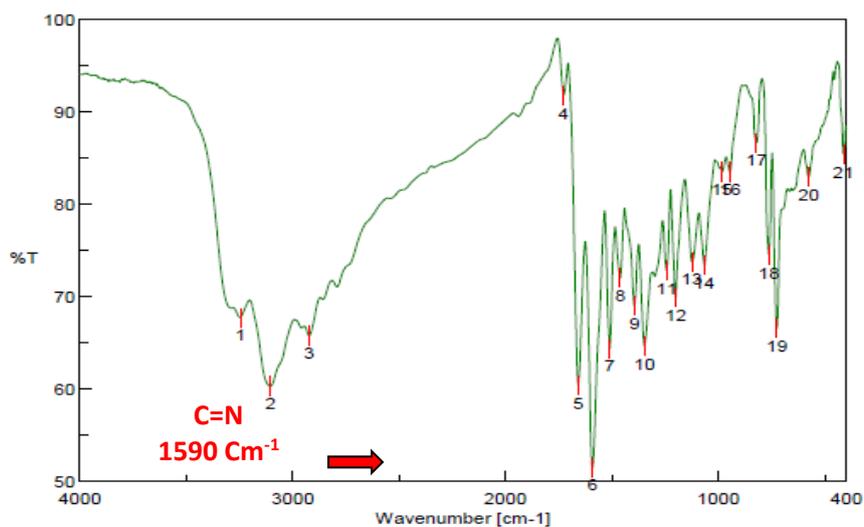
II	I	المركب
3062	3104	(C-H) _{Ar}
2949	2923	(C-H) _{Aliphatic}
1516	1510	(C=C) _{Ar}
1593	1590	(CH=N)
-	3246	(N-H)
2863	-	(S-H)

الجدول (2) معطيات مطيافية LC-MS للمركبات المحضرة

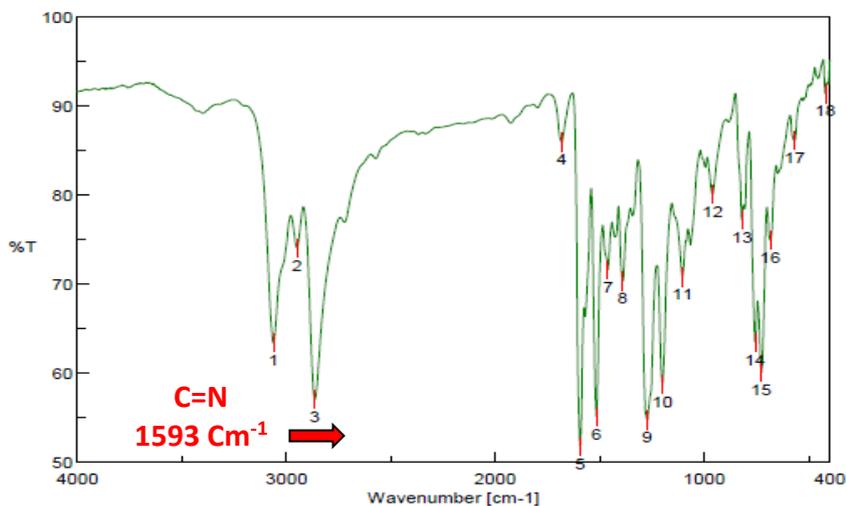
LC-MS: [M+H] ⁺ m/z	الصيغة الكيميائية	المركب
452		I
310		II

الجدول (3) الخصائص الفيزيائية للمركبات المحضرة

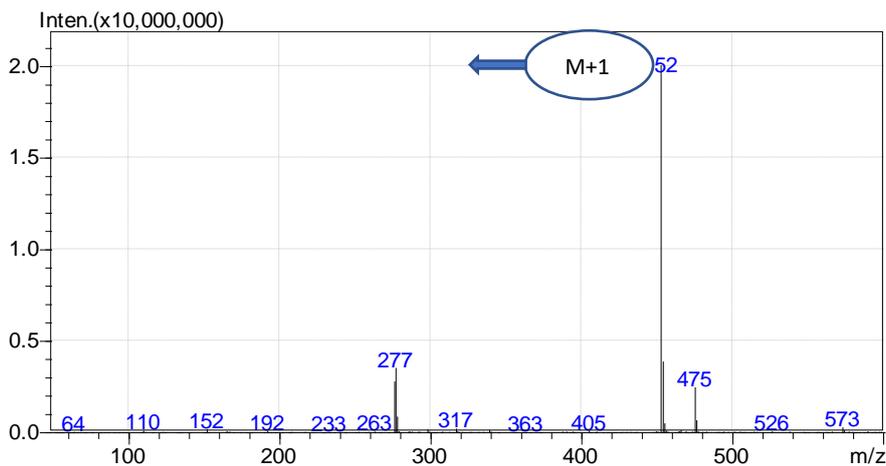
II	I	المركب
C ₁₆ H ₁₁ N ₃ S ₂	C ₃₀ H ₂₁ N ₅	الصيغة المجملة
309	451	الكتلة الجزيئية
223 °C	255 °C	درجة الانصهار
90%	85%	مردود التفاعل



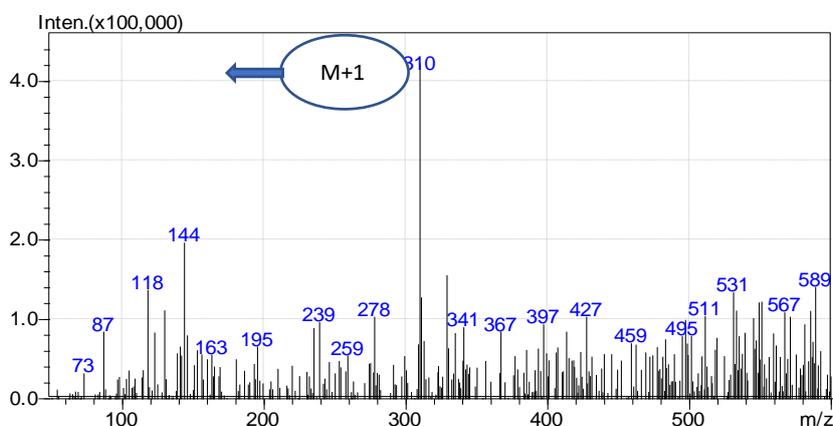
الشكل (4) طيف IR للمركب المحضر (I)



الشكل (5) طيف IR للمركب المحضر (II)



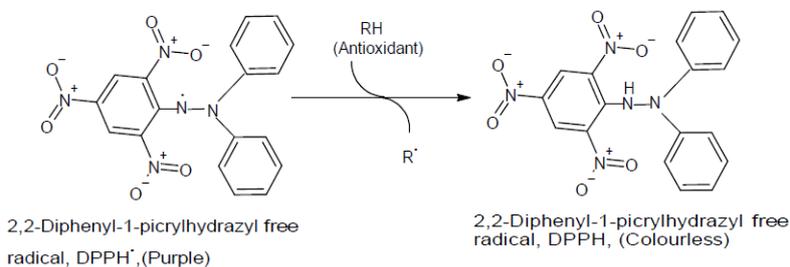
الشكل (6) طيف LC-MS للمركب المحضر (I)



الشكل (7) طيف LC-MS للمركب المحضر (II)

3-2- نتائج اختبار الفعالية المضادة للتأكسد للمركبات المحضرة:

يعد هذا الاختبار من أهم وأكثر الاختبارات استخداماً، ويستخدم في تحديد قدرة مضادات التأكسد على كس الجذور الحرة. يعتمد مبدأ التفاعل على التغير اللوني لجذر الـ DPPH من اللون البنفسجي الشديد إلى اللون الأصفر الفاتح، ويعد تناقص قيم الامتصاصية للمزيج التفاعلي عند طول الموجة 515nm دليلاً على تزايد قدرة العينة على كس الجذور الحرة [32].



الشكل (8) تفاعل جذر DPPH مع مركب مانح للجذر الهيدروجيني [33]

لتحديد الفعالية المضادة للتأكسد للمركبات المحضرة، حسبت النسبة المئوية لكس الجذور الحرة كما هو موضح في الجدول (4) وتبين أنه تزداد نسبة الكس بازدياد تراكيز المركبات المحضرة.

الجدول (4) النسبة المئوية لكنس الجذور الحرة للمركبات المحضرة (I)،(II)

النسبة المئوية لكنس %	تراكيز المركب II ppm	النسبة المئوية لكنس %	تراكيز المركب I ppm
12.368	10	21.829	200
23.173	20	39.166	400
38.271	40	47.916	600
67.951	80	61.33	800

بينت نتائج هذا الاختبار أن المشتق (II) يمتلك فعالية مضادة للتأكسد أعلى من المشتق (I) حيث بلغت أعلى قيمة كنس للجذور الحرة 67.951% عند تركيز 80ppm، و ذلك لوجود زمرة التيول SH المانحة لجذور الهيدروجين والتي تسبب كنس للجذور الحرة، تم حساب قيمة IC_{50} للمشتقين (I) حيث بلغت 567ppm، في حين بلغت قيمتها للمشتق (II) 56.261ppm إذ أنه أعطى فعالية مضادة للتأكسد أعلى من فعالية المشتق (I)، ويعود سبب ذلك لوجود زمرة التيول (SH) المانحة للإلكترونات والتي تزيد من احتمالية قدرة المركب لكنس الجذور الحرة.

الجدول (5) قيم IC_{50} للمركبات المحضرة (I)،(II)

المركب	IC_{50} ppm
I	567
II	56.3
حمض الأسكوربيك	4.59

4- الاستنتاجات:

- تم في هذا البحث تحضير مشتقين جديدين من فلورين -2- كربألدهيد من تفاعل أساس شيف، المشتق (I) (2,2 - ثنائي فلورينيلدين) 5,3 - ثنائي أمينو 4,2,1- تريازول، و المشتق (II) 5-مركبتو-N- (2- فلورينيلدين) أمينو -1,3,4- تياديازول.
- حُدثت هوية المركبات المحضرة بمطيافيتي FT-IR و LC-MS للتأكد من بناها.
- اختبرت فعاليتها المضادة للتأكسد وفقاً لاختبار DPPH، حيث أظهر المركبان فعالية جيدة لكنس الجذور الحرة، وأظهر المشتق (II) قدرة أعلى لكنس الجذور الحرة من المشتق (I).

المراجع:

1. قنديل. ف، أحمد. ث، ديب. ع. 2019 "اصطناع مشتقات فلورينية للحلقات غير المتجانسة عبر استخدام شالكون (2-استيل فلورين/بنزالدهيد)". قسم الكيمياء، كلية العلوم، جامعة دمشق، دمشق: سوريا، ص 155.
2. Titinchi, S. J., Kamounah, F. S., Abbo, H. S., & Hammerich, O. (2008). The synthesis of mono- and diacetyl-9 H-fluorenes. Reactivity and selectivity in the Lewis acid catalyzed FriedelCrafts acetylation of 9 H-fluorene . *Arkivoc*, 13, 91-105.
3. Oliveira, J. A., Notario, R., da Silva, M. D. R., & Monte, M. J. (2017). Vapour pressures , enthalpies and Gibbs energies of formation and sublimation of fluorene-2-carboxaldehyde. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 111, 65-71.
4. Githaiga, G. (2015). Synthesis of Fluorene-based derivatives, Characterization of Optical properties and their Applications in Two-photon Fluorescence Imaging and Photocatalysis.
5. Fawzy, A., Ahmed, S. A., Althagafi, I. I., Morad, M. H., & Khairou, K. S. (2016). Kinetics and Mechanistic Study of Permanganate Oxidation of Fluorenone Hydrazone in Alkaline Medium. *Advances in Physical Chemistry*.
6. Lasri, J., Aly, M. M., Eltayeb, N. E., & Babgi, B. A. (2018). Synthesis of symmetrical and asymmetrical azines from hydrazones and/or ferrocenecarboxaldehyde as potential antimicrobial-antitumor agents. *Journal of Molecular Structure*, 1164, 1-8.
7. Kollipara, M. R., Shadap, L., Banothu, V., Agarwal, N., Poluri, K. M., & Kaminsky, W. (2020). Fluorenone Schiff base derivative complexes of ruthenium, rhodium and iridium exhibiting efficient antibacterial activity and DNA-binding affinity. *Journal of Organometallic Chemistry*, 915, 121246.
8. Seaton, P. J., & GOULD, S. J. (1989). NEW PRODUCTS RELATED TO KINAMYCIN FROM STREPTOMYCES MURAYAMAENSIS II. STRUCTURES OF PRE-KINAMYCIN, KETO-ANHYDROKINAMYCIN, AND KINAMYCINS E AND F. *The Journal of antibiotics*, 42(2), 189-197.
9. Souibgui, A., Gaucher, A., Marrot, J., Aloui, F., Mahuteau-Betzer, F., Ben Hassine, B., & Prim, D. (2013). A Flexible Strategy Towards Thienyl-, Oxazolyl- and Pyridyl-Fused Fluorenones. *European Journal of Organic Chemistry*, 2013(21), 4515-4522.
10. Aggarwal, S., Thareja, S., Verma, A., Bhardwaj, T. R., & Kumar, M. (2010). An overview on 5 α -reductase inhibitors. *Steroids*, 75(2), 109-153.
11. Aggarwal, S., Thareja, S., Verma, A., Bhardwaj, T. R., & Kumar, M. (2010). An overview on 5 α -reductase inhibitors. *Steroids*, 75(2), 109-153.
12. Yakaiah, T., Lingaiah, B. P. V., Narsaiah, B., Shireesha, B., Kumar, B. A., Gururaj, S., ... & Sridhar, B. (2007). Synthesis and structure-activity relationships of novel pyrimido [1, 2-b] indazoles as potential anticancer agents against A-549 cell lines. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 17(12), 3445-3453.

13. Sumrta, S. H., Kausar, S., Raza, M. A., Zubair, M., Zafar, M. N., Nadeem, M. A., ... & Rashid, U. (2018). Metal based triazole compounds: Their synthesis, computational, antioxidant, enzyme inhibition and antimicrobial properties. *Journal of Molecular Structure*, 1168, 202-211.
14. Zhang, J., Wang, S., Ba, Y., & Xu, Z. (2019). 1, 2, 4-Triazole-quinoline/quinolone hybrids as potential antibacterial agents. *European journal of medicinal chemistry*, 174, 1-8.
- Gavara, L., Legru, A., Verdirosa, F., Seville, L., Nauton, L., Corsica, G., ... & Hernandez, J. F. (2021). 4-Alkyl-1, 2, 4-triazole-3-thione analogues as metallo- β -lactamase inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 113, 105024 .
15. El-Sherief, H. A., Youssif, B. G., Bukhari, S. N. A., Abdelazeem, A. H., Abdel-Aziz, M., & Abdel-Rahman, H. M. (2018). Synthesis, anticancer activity and molecular modeling studies of 1, 2, 4-triazole derivatives as EGFR inhibitors. *European journal of medicinal chemistry*, 156, 774-789.
16. Djemoui, A., Naouri, A., Ouahrani, M. R., Djemoui, D., Lahcene, S., Lahrech, M. B., ... & Silva, A. M. (2020). A step-by-step synthesis of triazole-benzimidazole-chalcone hybrids: Anticancer activity in human cells+. *Journal of Molecular Structure*, 1204, 127487.
17. Bowyer, P., & Denning, D. W. (2014). Environmental fungicides and triazole resistance in *Aspergillus*. *Pest management science*, 70(2), 173-178.
18. Kasetti Ashok, B. A. B. U., Singhvi, I., Ravindra, N., & Shaik, A. B. (2020). Antimicrobial and antitubercular evaluation of some new 5-amino-1, 3, 4-thiadiazole-2-thiol derived Schiff bases. *Rev. Roum. Chim*, 65(9), 771-776.
19. Ibrahim, D. H., Saleem, A. J., Awad, A. A., Ahmed, H. S., & Shneshil, M. K. (2019, September). Antioxidant and Antibacterial activity of some 2-amino-1, 3, 4-thiadiazole Schiff's bases. In *Journal of Physics: Conference Series* (Vol. 1294, No. 5, p. 052029). IOP Publishing.
20. El-Badry, Y. A. M., Sallam, M. S., & El-Hashash, M. A. A. (2018). Efficient 1, 3, 4-Thiadiazole-4, 5-dihydropyridazin-3 (2H)-ones as Antimicrobial Agents. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 66(4), 427-433.
21. Man, C., Wang, Y., Li, W., Kong, D., Yao, J., Grothe, H., ... & Dong, C. (2021). The anti-corrosion performance of the epoxy coating enhanced via 5-Amino-1, 3, 4-thiadiazole-2-thiol grafted graphene oxide at ambient and low temperatures .*Progress in Organic Coatings*.106441 ,159 .
22. Drapak, I. V., Zimenkovsky, B. S., Slaby, M. V., Holota, S. M., Perekhoda, L. O., Yaremkevych, R. V., & Nektegayev, I. O. (2021). Synthesis and diuretic activity of novel 5-amino-1, 3, 4-thiadiazole-2-thiol derivatives. *Biopolymers & Cell*, 37(1), 33.
23. Boulmouk, Y., Belguidoum, K., Meddour, F., & Amira-Guebailia, H. (2021). Investigation of antioxidant activity of epigallocatechin gallate and epicatechin as compared to resveratrol and ascorbic acid: Experimental and theoretical insights. *Structural Chemistry*, 32(5), 1907-1923.
24. Ionita, P. (2021). The chemistry of DPPH· free radical and congeners. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 1545.
25. Unsal, V., Cicek, M., & Sabancilar, İ. (2021). Toxicity of carbon tetrachloride, free radicals and role of antioxidants. *Reviews on environmental health*, 36(2), 279-295.
26. Munteanu, I. G., & Apetrei, C. (2021). Analytical methods used in determining antioxidant activity: A review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(7), 3380.
27. Angeli, L., Imperiale, S., Ding, Y., Scampicchio, M., & Morozova, K. . (2021). A Novel Stoichio-Kinetic Model for the DPPH• Assay: The Importance of the Side Reaction and Application to Complex Mixtures. *Antioxidants*, 10(7), 1019.
28. Hamak, K. F., & Eissa, H. H. (2013). Synthesis, characterization, biological evaluation and anti corrosion activity of some heterocyclic compounds oxazepine derivatives from Schiff bases. *Organic Chemistry: Current Research*, 2(3), 1.
29. حمو. س، عوض. د، نظام.ع.2022 "اصطناع مشتقات جديدة تحتوي على سلاسل جانبية مرتبطة مع النواة الأساسية للبيبيريدون-4 ودراسة بنيتها وفعاليتها المضادة للتأكسد" قسم الكيمياء، كلية العلوم، جامعة دمشق، دمشق: سوريا، ص145 .

30. Dawood, R. S., & Ahmed, K. T. (2018). Synthesis and Characterization of New Pyrazoline and Isoxazoline Derivatives Based on Fluorene. *Tikrit Journal of Pure Science*, 20(2), 121-127.
31. Baliyan, S., Mukherjee, R., Priyadarshini, A., Vibhuti, A., Gupta, A., Pandey, R. P., & Chang, C. M. (2022). Determination of Antioxidants by DPPH Radical Scavenging Activity and Quantitative Phytochemical Analysis of *Ficus religiosa*. *Molecules*, 27(4), 1326.
32. Nwachukwu, I. D., Sarteshnizi, R. A., Udenigwe, C. C., & Aluko, R. E. (2021). A Concise Review of Current In Vitro Chemical and Cell-Based Antioxidant Assay Methods. *Molecules*, 26(16), 4865.