

تأثير العوامل المختلفة على النشاط المضاد للأوكسدة للباراسيتامول وبعض مشتقات الأنيليد

أ.مالكي فتيحة¹، أ. تواتي عبد القادر²، أ. كريمات سميّة³

ملخص (Abstract): الهدف الرئيسي من هذا البحث هو دراسة تأثير بعض العوامل الحركية على النشاط المضاد للأوكسدة للباراسيتامول وبعض مشتقات الأنيليد المحضرة مخبريا، وذلك بطريقة كسح الجذر الحر DPPH[•] (2، 2-ثنائي فينيل -1-بيكريل هيدرازيل). حيث تم اختبار تأثير التركيز، زمن التفاعل والبدائل على النشاط المضاد للأوكسدة للعينات المختبرة، وقورنت النتائج مع بعض مضادات الأوكسدة المرجعية. على أساس النتائج المحصلة، لاحظنا أن مشتقات الأنيليد مارست نشاطا مضادا للأوكسدة معتبرا في التركيزات العالية وفي جميع أزمنة التفاعل المطبقة. هذا النشاط كان أكثر أهمية عند الأنيليدات الدهنية، وقد أبدى المركب الحاوي على مجموعة الفينول (الباراسيتامول) النشاط المضاد للأوكسدة الأكثر ارتفاعا. بالمقارنة مع مضادات الأوكسدة المرجعية، أوضحت النتائج أنه بالنظر إلى زمن التفاعل المستعمل، فإن المركبات تظهر نشاطات مختلفة؛ حيث تتفاعل مضادات الأوكسدة المرجعية على الفور مع DPPH[•] وفي تراكيز صغيرة جدا، بينما تحتاج مشتقات الأنيليد إلى زمن تفاعل أطول وتراكيز أعلى.

الكلمات المفتاحية (Keywords): مشتقات الأنيليد، الفعالية المضادة للأوكسدة، DPPH[•]، الباراسيتامول كسح الجذور الحرة، العوامل الحركية.

Abstract: The main aim of this study was to investigate the effect of some kinetic parameters on the antioxidant activity of paracetamol and some synthesized anilide derivatives, using 2, 2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH[•]) free radical scavenging. It was investigated the effect of the concentration, the reaction time and the substituents on the antioxidant activity of the tested compounds, and some standard antioxidants. On the basis of the results obtained, we noted that amide derivatives exhibit considerable antioxidant activities. At high concentrations and in all reaction times applied, these activities were more significant for fatty N- aromatic amide, and the one with phenol group (paracetamol) showed the highest antioxidant activity. In comparison with standard antioxidants, the data showed that, depending on the reaction time used, different activity of the compounds is obtained:

¹ مخبر أبحاث المنتجات الحيوية النشطة وتثمين الكتلة الحيوية، المدرسة العليا للأساتذة، 16308، ص.ب.92، القبة القديمة، الجزائر

² مخبر أبحاث المنتجات الحيوية النشطة وتثمين الكتلة الحيوية، المدرسة العليا للأساتذة، 16308، ص.ب.92، القبة القديمة، الجزائر

³ مخبر أبحاث المنتجات الحيوية النشطة وتثمين الكتلة الحيوية، المدرسة العليا للأساتذة، 16308، ص.ب.92، القبة القديمة، الجزائر

standard antioxidants react immediately with DPPH[•]; however the synthesized amide derivatives need longer reaction times and higher concentrations.

Keywords: Anilide derivatives, Antioxidant activity, DPPH[•], Paracetamol, Radical scavenging, Kinetic parameters.

1. المدخل (Introduction): الجذور الحرة هي عبارة عن ذرة أو مجموعة من الذرات تحتوي على إلكترون غير متزاوج على الأقل. الجذور الحرة نشيطة على العموم ويمكن أن تسبب آثارا ضارة [1] والعديد من الأمراض التي تصيب الإنسان [2]. يمكن للإنتاج المفرط للجذور الحرة أن يؤدي إلى إجهاد تأكسدي، ويعتقد أن هذا يمثل آلية أساسية لعدد من الاضطرابات البشرية (مثل الاضطرابات العصبية والالتهابية والنفسية والإصابة بأنواع السرطانات) [3، 4].

مضادات الأكسدة هي مواد يمكن أن تؤخر أو تمنع عملية أكسدة الجذور الحرة [5] والتقليل من مخاطرها بصورة منهجية من خلال تخفيض تركيزها [6]. يمكن أن تكون مضادات الأكسدة عوامل واعدة لعلاج الأمراض ذات الصلة بالإجهاد التأكسدي [7]. وقد ثبت أنها فعالة في علاج المشاكل الصحية المختلفة بما في ذلك الأمراض التنكسية العصبية والجهازية، والأمراض المعدية [8]. تلعب مضادات الأكسدة الغذائية دورا مهما في تحييد الجذور الحرة الزائدة عن طريق تحويلها إلى منتجات غير جذرية و / أو عن طريق كسح الجذور الوسيطة [9، 10]. لقد أصبح هناك اهتمام متزايد بالمواد التي تظهر خصائص مضادة للأكسدة، ففي السنوات الأخيرة اهتم العديد من الباحثين بالبحث عن المواد التي يمكن أن تعمل على القضاء على الجذور الحرة. ولقد تم توفير عدد من الجزيئات المضادة للأكسدة كمكونات غذائية أو كأدوية محددة للإنسان والحيوان [11]، كما تم دمجها أيضا في الأغذية لحماية مدة صلاحيتها [12، 13]. العديد من الطرق تم اعتمادها لتقييم النشاط المضاد للأكسدة لمركبات محددة، وتمثل طريقة كسح الجذر الحر 2، 2-ثنائي فينيل 1-بيكريل هيدرازيل (DPPH[•]) الطريقة الأكثر شيوعا لسهولة وقلة تكلفتها [13-16].

تلعب مشتقات الأמיד دورا هاما في الأنشطة البيولوجية [17]، وهناك مجموعة مثيرة للاهتمام من هذه المركبات هي الأنيليدات ومشتقاتها. وحديثا اكتسبت هذه المركبات اهتماما كبيرا بسبب فعاليتها البيولوجية [18] فهي تستخدم على نطاق واسع كمضادات أكسدة [19]، مضادات حيوية، مضادات الاختلاج، في التخدير كمسكنات، كخافضات للحرارة، ولتجميع الصفائح الدموية [20] ... إلخ. كما أنها تستخدم كوسيط في تخليق مواد علاجية [21].

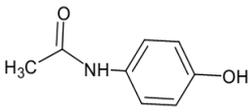
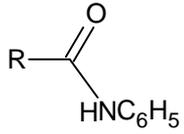
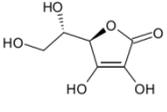
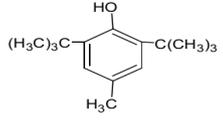
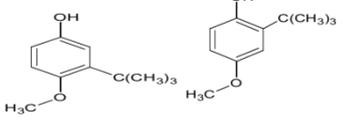
في دراساتنا السابقة [19، 21، 23]، كشفنا قدرة بعض الأنيليدات المحضرة مخبريا في كسح الجذور الحرة ما يعني قدرتها على منح الهيدروجين وهذا من خلال استعمالنا لطريقة DPPH[•]. واستمرارا لبحوثنا حول هذه المركبات، نقدم في هذه الدراسة تأثير بعض العوامل على نشاط الكسح الجذري للباراسيتامول ولمشتقات الأنيليد والمتمثلة في تأثير التركيز، زمن التفاعل والبدائل على كربونيل الأמיד باستعمال طريقة 2-ثنائي فينيل 1-بيكريل هيدرازيل (DPPH[•]).

2. المواد والطرائق (Materials and methods):

2.1. المواد الكيميائية والأجهزة المستعملة: المواد الكيميائية والمذيبات المستعملة من النوع التحليلي تم شراؤها من شركات: Merck و Biochem، Prolabo، Sigma-Aldrich. جهاز الطيف الضوئي فوق البنفسجي والمرئي المستعمل من نوع:

Pye Unicam SP8 UV/vis، و Schimadzu UV-Vis 1605 ذي شعاع مزدوج.

2.2. المركبات المدروسة: تم تحضير الأنيليدات 2 و3 مخبرياً وفقاً للطريقة الموضحة في منشوراتنا السابقة [21، 22]، من خلال تفاعل فائض من الأنيلين مع الأحماض الكربوكسيلية الموافقة، عن طريق التسخين عند 160-200 م° لمدة 3-4 ساعات مع التقطير المستمر للماء الناتج عن التفاعل. يبين الشكل (1) الصيغ الكيميائية للبراسيتامول 1، لمشتقات الأنيليد 2،3،4 ولمضادات الأوكسدة المرجعية (BHT، BHA، فيتامين C) التي تم اختبارها.

 <p>باراسيتامول 1</p>	 <p>3 دوديكانيليد R=C₁₁H₂₃ بنزانيليد R=C₆H₅ أسيتانيليد R=CH₃ 4</p>	
 <p>فيتامين C</p>	 <p>BHT</p>	 <p>BHA</p>

الشكل 1. الصيغ الكيميائية للمركبات المدروسة.

3.2. اختبار كسح الجذر الحر DPPH: DPPH هو كاشف شائع يستعمل عادة لتقدير كسح الجذور الحرة بمضادات الأوكسدة، تم استعماله على نطاق واسع لتحديد قدرة المركبات الغذائية على كسح والتقاط الجذور الحرة بسبب بساطته ولأنه يتطلب فترة زمنية قصيرة نسبياً بالمقارنة مع الطرق الأخرى [24]. تعتمد هذه الطريقة على إرجاع محلول كحولي لـ DPPH في وجود مضادات أوكسدة مانحة للهيدروجين [25]. في اختبار كسح الجذر الحر DPPH، تتفاعل مضادات الأوكسدة مع DPPH وتحوّله إلى ثنائي فينيل بيكريل هيدرازين الأصفر. يتم تقييم إرجاع جذر DPPH بالمركبات المضادة للأوكسدة عن طريق انخفاض الامتصاصية عند 517nm [13].

في هذه الدراسة، تم تحديد الفعالية المضادة للأوكسدة للمركبات التي تم اختبارها باستخدام الجذر الحر المستقر 2، 2-ثنائي فينيل-1 بيكريل هيدرازيل (DPPH) وفقاً لطريقة Blois [13] مع بعض التعديلات.

حضرت تراكيز مختلفة من العينات المدروسة (0-100µg/mL) وتم إضافة 1mL من كل منها إلى 1mL من محلول ميثانولي لـ DPPH[•] (0.004%) [23,19]، ثم مزج وخلط المزيج السابق بخلاط الأنايب (Vortex). تركت هذه الخلائط لمدة 30-180 دقيقة في درجة حرارة الغرفة وفي الظلام. بعد ذلك تم قياس الانخفاض في الامتصاصية عند طول الموجة 517 nm. تم التعبير عن النشاط الكاسح للجذور الحرة DPPH[•] بحساب النسبة المئوية لتثبيط الأكسدة في البداية (t=0) وبعد زمن تفاعل معين (t) من المعادلة التالية.

$$النسبة\ المئوية\ لتثبيط\ الأكسدة = (A_0 - A_1) / A_0 \times 100$$

حيث A_0 و A_1 توافقان على التوالي الامتصاصية عند طول الموجة 517 nm للجذر DPPH[•] في غياب ووجود مضادات الأكسدة.

4.2. تحديد IC_{50} : يعبر التركيز الفعال IC_{50} عن التركيز المضاد للأكسدة اللازم لتثبيط 50% من جذور DPPH[•] [27]. وقد تم إدخال هذه المعامل من قبل Brand-Williams ومعاونيه [15]. تشير قيمة IC_{50} الأكثر انخفاضاً إلى فعالية مضادة للأكسدة أكبر. تم تحديد قيم IC_{50} للعينات المدروسة من المخطط البياني المعبر عن النسبة المئوية للتثبيط وتراكيز العينة.

3. معالجة المعطيات: أنجزت كل التجارب بثلاثة تكرارات، وقد تم التعبير عن المعطيات كمتوسط \pm الانحراف المعياري. قيمت الاختلافات باستعمال برنامج التحليل الإحصائي (ANOVA). تعتبر الاختلافات معنوية عند $P < 0.05$.

4. النتائج والمناقشة (Results and discussion):

1.4 تحضير الأنيليدات: تم تحضير الأنيليدات بمرود جيد على شكل مواد صلبة، و تم التأكد من بنيتها من خلال التحاليل الطيفية المختلفة [21، 22].

2. 4. قياس الفعالية المضادة للأكسدة بطريقة DPPH[•]: تم استعمال DPPH[•] على نطاق واسع كجذر حر لتقييم المواد المرجعة وكاشف لتقدير تثبيط الجذور الحرة للمركبات [28، 29]. في طريقة DPPH[•] ينشأ من التفاعل الكيميائي انتقال إلكترون أو ذرة هيدروجين من مضاد الأكسدة إلى الجذر الحر DPPH[•] فيصبح متعادلاً [30]. في شكله الجذري، يمتص الجذر DPPH[•] عند 517 nm، وعند إرجاعه بمضادات الأكسدة، تنخفض امتصاصيته نتيجة لتشكيله DPPH-H غير الجذري [13].

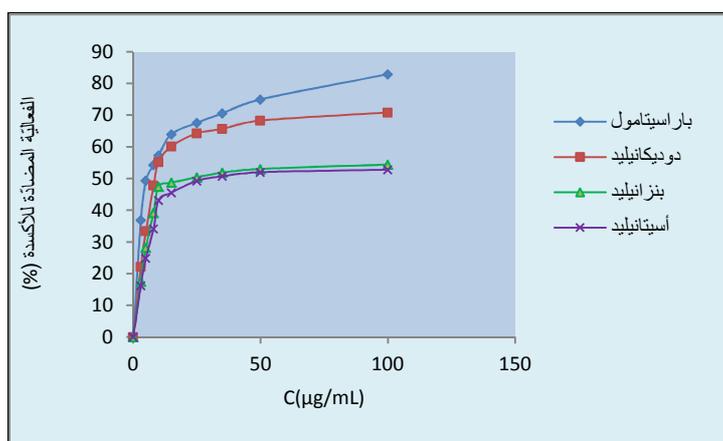
في هذا البحث، قمنا بقياس الفعالية المضادة للأكسدة للمركبات المختبرة 1-4 من خلال تحديد قدرتها على كبح وتثبيط الجذر الحر DPPH[•] بطريقة لونية [19، 23]، وكذلك تأثير التركيز، زمن التفاعل والبدائل على هذه الفعالية. تم استخدام حمض الأسكوربيك (فيتامين C)، BHA و BHT كمضادة أكسدة مرجعية.

3.4. تأثير التركيز: نتائج نشاط كسح الجذر DPPH[•] للأنيليدات 1-4 المدروسة في تراكيز مختلفة بعد 180 دقيقة مبينة في الجدول (1).

الجدول 1. النشاط المضاد للأوكسدة (%) للباراسيتامول ومشتقات الأنيليد في تراكيز مختلفة.

التركيز C (µg/mL)	0	3	5	8	10	15	25	35	50	100
الباراسيتامول 1	0	36,8 2± 0,20	49,3 6±0, 1	54,23±1 ,03	57,3±0, 61	63,98±0 ,29	67,56±0 ,62	70,56±0 ,59	74,96±0 ,67	82,92±0 ,56
الدويكانيبيد 2	0	22,1 9± 0,97	33,4 5±0, 45	47,83±0 ,55	55,23±0 ,41	60,16±0 ,53	64,25±0 ,63	65,65±0 ,76	68,27±0 ,55	70,84±0 ,64
البنزانيبيد 3	0	17.5 4± 0,9	28.1 5±0, 67	39.18±0 ,73	47,42±1 ,37	48,71±0 ,59	50,37±0 ,59	51,85±0 ,19	53,02±0 ,29	54,43±0 ,67
الأسيتانيبيد 4	0	16.2 5± 0,98	24.8 7±0, 47	34.11±0 ,55	43,14±0 ,52	45,54±0 ,50	49,26±0 ,44	50,71±0 ,53	51,99±0 ,1	52,77±0 ,1

كما هو مبين في الشكل (2)، أظهرت مشتقات الأنيليد 1-4 مقدرتها على كسح الجذور الحرة DPPH. وقد لوحظ أن الفعالية المضادة للأوكسدة تعتمد على التركيز، حيث تزداد بازدياد تركيز الأنيليدات المختبرة. قد يكون هذا النشاط راجعاً إلى وجود N-H في جزء الأميد، والذي قد يمنح الهيدروجين إلى الجذر DPPH مما يرجعه إلى نوع غير تفاعلي [31]. بمقارنة النتائج، نلاحظ أن الباراسيتامول 1 هو الأكثر فعالية في كسح الجذر الحر بينما الأسيتانيبيد 4 هو الأقل فعالية.



الشكل 2. النشاط المضاد للأوكسدة لمشتقات الأنيليد في تراكيز مختلفة.

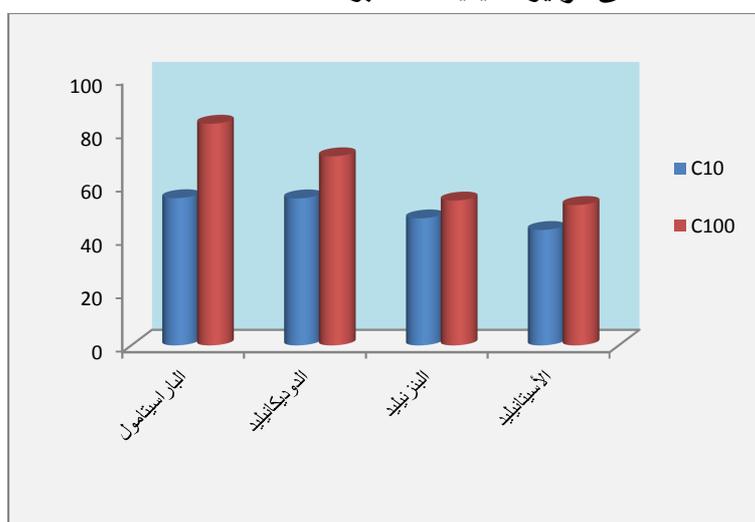
لدراسة تأثير التركيز وللمقارنة استعملنا تركيزين مختلفين $C=10 \mu\text{g/mL}$ و $C=100 \mu\text{g/mL}$ لكل أنيليد

بعد 180 دقيقة. والنتائج التي تم الحصول عليها مبينة في الجدول (2).

الجدول 2 النشاط المضاد للأوكسدة (%) للباراسيتامول ومشتقات الأنيليد في التركيزين $C=10 \mu\text{g/mL}$ و $C=100 \mu\text{g/mL}$.

التركيز ($\mu\text{g/mL}$)	الباراسيتامول 1	الدوديكانيليد 2	البنزنييليد 3	الأسيتانيليد 4
$C=10$	$57,3 \pm 0,61$	$55,23 \pm 0,41$	$47,42 \pm 1,37$	$43,1 \pm 0,52$
$C=100$	$82,92 \pm 0,56$	$70,84 \pm 0,64$	$54,43 \pm 0,67$	$52,77 \pm 0,1$

يظهر الشكل (3) بوضوح تأثير التركيز على الفعالية المضادة للأوكسدة لمشتقات الأنيليد، حيث أنها تزداد بزيادة تركيزها. كما أن الباراسيتامول هو الأكثر فعالية مقارنة بجميع الأنيليدات الأخرى. يمكن أن نستنتج أن قدرة إرجاع الجذر DPPH[•] تعتمد على تركيز الأنيليد المختبر.

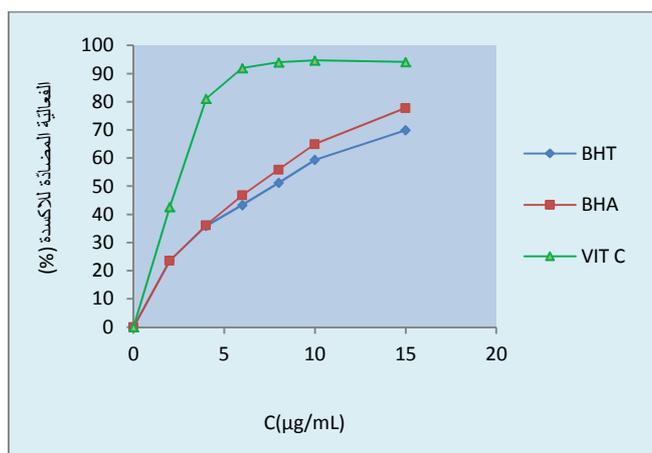


الشكل 3. نسبة تثبيط الجذور الحرة DPPH[•] لمشتقات الأنيليد في التركيزين $C=10 \mu\text{g/mL}$ و $C=100 \mu\text{g/mL}$

نتائج نشاط الكسح الجذري لمضادات الأوكسدة المرجعية BHA، BHT و فيتامين C في تراكيز مختلفة (0-15 $\mu\text{g/mL}$) موضحة في الجدول (3).

الجدول 3. النشاط المضاد للأوكسدة (%) لمضادات الأوكسدة المرجعية في تراكيز مختلفة.

التركيز ($\mu\text{g/mL}$)	0	2	4	6	8	10	15
BHT	0	$23,66 \pm 0,94$	$35,9 \pm 0,41$	$43,32 \pm 0,1$	$51,24 \pm 0,16$	$59,36 \pm 0,16$	$69,9 \pm 0,1$
BHA	0	$23,57 \pm 1,77$	$36,17 \pm 1,09$	$46,79 \pm 0,94$	$55,9 \pm 0,4$	$65 \pm 0,16$	$77,79 \pm 0,1$
فيتامين C	0	$42,63 \pm 0,28$	$81,07 \pm 0,18$	$91,96 \pm 0,46$	$94,03 \pm 0,48$	$94,69 \pm 0,73$	$94,14 \pm 0,94$



الشكل 4.

النشاط المضاد للأوكسدة للمركبات المرجعية (BHT، BHA، فيتامين C) في التراكيز 0-15 µg/mL.

من خلال الشكل (4) نلاحظ أنّ المركبات المرجعية تملك نشاطا مضادا للأوكسدة مرتفعا وأنّ الفيتامين C هو المركب الأكثر نشاطا. فيما يتعلق بالبنية الجزيئية، فإن قوة الكسح الكبيرة لمضادات الأوكسدة المرجعية تعود بشكل رئيسي إلى وجود مجموعات الهيدروكسيل في بنيتها على حلقة الفينيل، وبالتالي يمكنها منح ذرة الهيدروجين لجذر DPPH[•] [16].

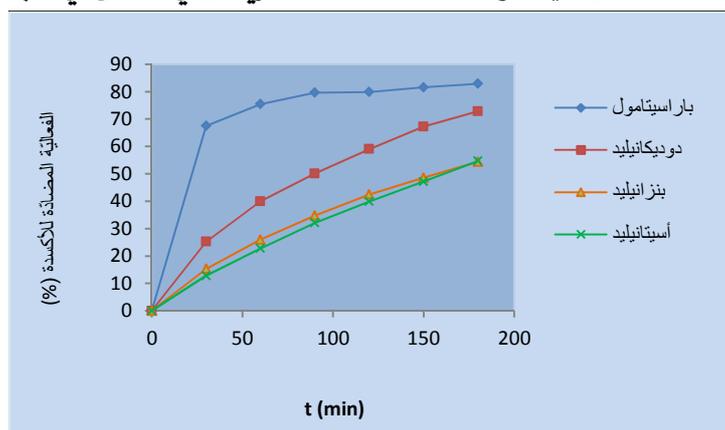
بالمقارنة مع مشتقات الأنيليد، نلاحظ أنّه عند التراكيز المنخفضة (0-15 µg/mL) تظهر مضادات الأوكسدة المرجعية نشاطا (70-94%) أعلى من الأنيليدات 1-4 (46-64%). كما يمكن ملاحظة أن القدرة المضادة للأوكسدة للباراسيتامول 1 والأنيليد 2 ذي السلسلة الدهنية قريبة من تلك التي يملكها BHT و BHA ولكنّها أقلّ قدرة مقارنة بفيتامين C.

4.4. تأثير زمن التفاعل: زمن التفاعل هو معيار مهمّ في تقييم النشاط المضاد للأوكسدة [7]. في هذه الدراسة، تابعنا التفاعل الحراري لمشتقات الأنيليد 1-4 مع الحفاظ على تراكيزها ثابتة (C=100 µg/mL) لمدة 180 دقيقة. نتائج نشاط كسح الجذر DPPH[•] للأنيليدات في أزمنة مختلفة موضحة في الجدول (4).
الجدول 4. النشاط المضاد للأوكسدة (%) للباراسيتامول ومشتقات الأنيليد في أزمنة مختلفة.

الزمن t (min)	0	30	60	90	120	150	180
الباراسيتامول 1	0	67,52±1,32	75,44±1,38	79,63±0,40	79,87±0,39	81,54±0,15	82,92±0,56
الدوديكانيليد 2	0	25,2±0,30	39,99±0,15	50,1±0,39	59±0,15	67,21±1,03	70,84±0,64
البنزينيليد 3	0	15,32±0,26	26,01±0,59	34,77±0,31	42,49±0,31	48,61±0,11	54,43±0,67
الأسيتانيليد 4	0	12,82±0,11	22,75±0,23	32,12±0,74	39,92±0,86	47,2±0,31	52,77±0,1

تظهر النتائج أنه وفقا لزمن التفاعل المستعمل، تمّ الحصول على نشاط مختلف للأنيليدات. في الزمن 0-30 min: لاحظنا أنّ للأنيليدات الثلاثة (الدوديكانيليد 2، البنزينيليد 3 والأسيتانيليد 4) نشاط تثبيط للأوكسدة منخفضا نسبياً مقارنة بالباراسيتامول 1.

عند زمن $t=180 \text{ min}$ لاحظنا وجود نسبة أعلى لتثبيط $DPPH^{\bullet}$ في جميع الأنيليدات المختبرة، وهي أكثر أهمية في الأنيليد ذي السلسلة الطويلة 2 وتقترب من الباراسيتامول 1 والذي له أعلى نشاط مضاد للأوكسدة. من الشكل 5 ومقارنة بالزمن $t=30 \text{ min}$ ، نلاحظ أنّ فعالية تثبيط الـ $DPPH^{\bullet}$ عند $t=180 \text{ min}$ أصبحت بالتقريب أكبر بـ 4 مرات لكل من البنزانيلايد 3 والأسيتانيلايد 4، والدوديكانيليد ذي السلسلة الطويلة 2 أكبر بـ 3 مرات. في حين أنّ فعالية البراسيتامول أصبحت ثابتة تقريبا وهي الأعلى في تثبيط $DPPH^{\bullet}$.



الشكل 5.

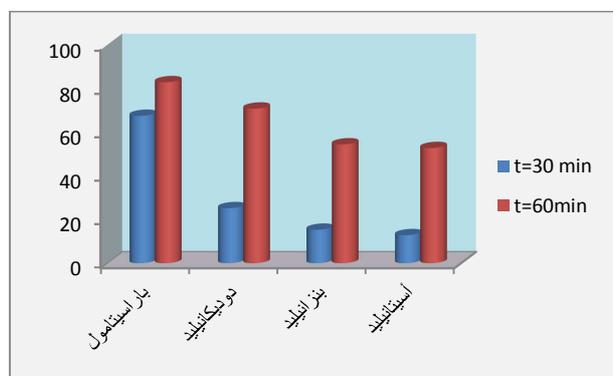
النشاط المضاد للأوكسدة لمشتقات الأنيليد في أزمنة مختلفة عند $C=100 \mu\text{g/mL}$

لدراسة تأثير زمن التفاعل وللمقارنة استعملنا زمنين مختلفين $t=30 \text{ min}$ و $t=180 \text{ min}$ لكل مركب

وهذا عند التركيز $C=100 \mu\text{g/mL}$ والنتائج مبينة في الجدول (5).

الجدول 5. النشاط المضاد للأوكسدة (%) للباراسيتامول ومشتقات الأنيليد في الزمنين $t=30 \text{ min}$ و $t=180 \text{ min}$.

الزمن t(min)	الباراسيتامول 1	الدوديكانيليد 2	البنزانيلايد 3	الأسيتانيلايد 4
t=30min	67,52±1,32	25,2±0,30	15,32±0,26	12,82±0,11
t=180min	82,92±0,56	70,84±0,64	54,43±0,67	52,77±0,1



الشكل 6.

نشاط تثبيط الجذور الحرة $DPPH^{\bullet}$ للباراسيتامول 1 والأنيليدات 2-4 في الزمنين $t=30 \text{ min}$ و $t=180 \text{ min}$

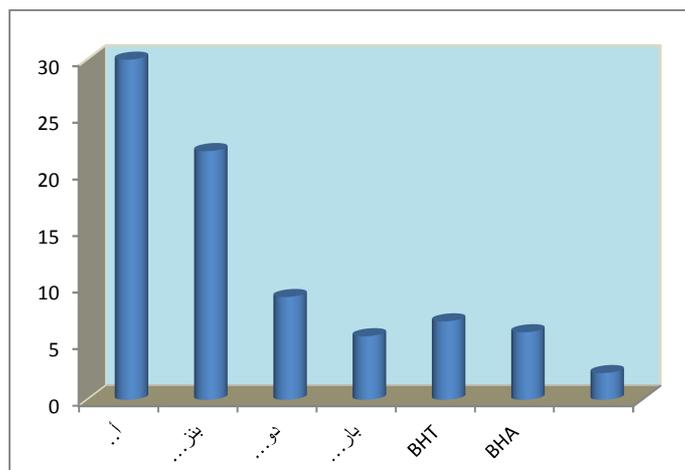
تظهر النتائج بوضوح أنّ زمن التفاعل له تأثير كبير على النشاط المضاد للأوكسدة لمشتقات الأنيليد المختبرة حيث تزداد الفعالية من خلال إطالة مدة التفاعل، وأنّ الباراسيتامول هو أفضل مضاد أكسدة مقارنة بجميع الأنيليدات الأخرى. يمكن أن نستنتج أن قدرة إرجاع الأنيليدات تعتمد على زمن تفاعلها مع DPPH.

5.4. تأثير البدائل

أعطى حساب قيم IC₅₀ النتائج الموضحة في الجدول 6 والشكل 7، حيث نلاحظ أنّ قدرة الأنيليدات المختبرة 2-4 أقل من قدرة مضادات الأوكسدة المرجعية، كما أنّ الباراسيتامول 1 هو الأعلى نشاطاً من حيث قدرته المضادة للأوكسدة مقارنة بالأنيليدات الأخرى، بينما الأستينيليد 4 هو الأقل نشاطاً.

الجدول 6. قيم IC₅₀ (µg/mL) للأنيليدات ومضادات الأوكسدة المرجعية.

المركبات	فيتامين C	BHA	BHT	الباراسيتامول 1	الدوديكانيليد 2	البنزينيليد 3	الأستينيليد 4
قيم IC ₅₀ (µg/mL)	2,36±0,11	5,95±0,1	6,91±0,57	5,6±0,9	9,05±0,41	22±1,35	30±0,72



الشكل 7. قيم IC₅₀ للأنيليدات ومضادات الأوكسدة المرجعية.

إنّ تطبيق مبدأ "بنية-فعالية" واستنادا إلى قيم IC₅₀ للأنيليدات ومضادات الأوكسدة المرجعية المختبرة يمكن أن نستنتج أنّ:

- مضادات الأوكسدة المرجعية أقوى نشاطا مقارنة بالأنيليدات. ففي الواقع يكون منح الهيدروجينات الفينولية في مضادات الأوكسدة المرجعية والباراسيتامول 1 أكثر سهولة ويؤدي إلى استقرار الجذور عن طريق ظاهرة الرتين، بينما بنيت الأنيليدات الأخرى 2-4 لا تظهر إلا هيدروجينا واحدا قابلا للمنع وهو هيدروجين الأميد CO-NH-. وعلى الرغم من أنّ الجذر المتولد في ذرة الأزوت يتم تثبيته من قبل مجموعات الفينيل والكربونيل إلا أنّ منح هذا الهيدروجين يكون صعبا نسبيا [32].

• يحتوي الباراسيتامول في نفس الوقت على هيدروجين فينولي وهيدروجين الأמיד ووجود مجموعة الفينول على وظيفة الأמיד يزيد من نشاطه المضاد للأكسدة، وهو قريب من نشاط مضادات الأكسدة المرجعية، وبالتالي فإنّ النشاط المضادّ للأكسدة الواضح للباراسيتامول من بين الأنيليدات التي تمّ فحصها يعود إلى إزالة البروتون من مجموعة الهيدروكسيل بواسطة الجذر DPPH.

• في الدوديكانيليد 2 (بمجموعة undecyl) تأثير السلسلة الكربونية الطويلة المحبة للدهون تجلّي واضحاً مقارنة بالبنزانيليد3(بمجموعة فينيل) والأسيتانيليد 4(بمجموعة الميثيل). وبالتالي فإنّ إدخال سلسلة ألكيل طويلة على مجموعة الكربونيل يحسّن النشاط المضادّ للأكسدة. على العكس من ذلك، فإنّ إدخال فينيل أو ميثيل على مجموعة الكربونيل يقلّل من هذا النشاط.

تشير هذه النتائج أنّ النشاط المضادّ للأكسدة للأنيليدات ذو صلة بطبيعة البدائل المرتبطة بمجموعة الأמיד فيما يتعلّق بإمكانية تثبيت الجذور الحرّة؛ ويبدو أنّ الاستقرار بالرتين وتأثير الانجذاب للدهون بسبب طول السلسلة هي عوامل فعالة. يمكن أن يعزى النشاط المضادّ للأكسدة للأنيليدات إلى الأنظمة المترافقة التي تحتوي على ذرات الأزوت، والمعروفة أنّها تثبت الجذور الحرّة [32]. هذه الأنظمة المترافقة هي أكثر انتشاراً في الباراسيتامول 1 والدوديكانيليد 2 بالمقارنة مع البنزانيليد 3 والأسيتانيليد 4. ففي هذه المركبات، يتمّ تثبيت الجذر المتشكّل بقوة بواسطة الرتين من خلال مجموعات الفينيل والكربونيل [33].

5. الخلاصة (Conclusion):

على أساس النتائج المتحصّل عليها، يمكن استنتاج أنّ للأنيليدات نشاطاً مضاداً للأكسدة وأنّ التركيز وإطالة زمن التفاعل أمران مهمّان للغاية ويؤثران بشكل كبير على نشاط الكسح الجذري. كما أنّ إدخال بدائل على مجموعة الأמיד يؤدي إلى تحسين هذا النشاط، حيث أنّ وجود مجموعة الفينول في مركب الباراسيتامول أو إدخال سلسلة ألكيل دهنية على الكربونيل في مركب الدوديكانيليد زاد من قدرة تثبيط الجذور الحرّة.

أفادت الدّراسة المنجزة في الحصول على معلومات أكثر فيما يتعلّق بالنشاط المضادّ للأكسدة لمشتقات الأنيليد المدروسة عن طريق التحكم في زمن تفاعلاتها، تراكيزها وبنيتها الكيميائية، كما تشير إلى إمكانية استخدامها كمضادات أكسدة في مجال صناعة الأدوية.

6. المراجع (References):

1. J. Sharifi-Rad, S.M. Hoseini-Alfatemi, A. Miri, M. Sharifi-Rad, L. Soufi, M. Sharifi-Rad, W.N. Setzer, M. Hoseini, M. Sharifi-Rad and M. Rokni, Phytochemical analysis, antioxidant and antibacterial activities of various extracts from leaves and stems of *Chrozophora tinctoria*, *Environmental and Experimental Biology*, 13, pp. 169–175, 2015.
2. NJ Temple. Antioxidants and disease: more questions than answer, *Nutrition Research*, 20, pp. 449–459, 2000.
3. A. Das Sarma, R.A. Mallick and K.A. Ghosh, Free radicals and their role in different clinical conditions: an overview, *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, 1, pp. 185–192, 2010
4. S. Sen and R. Chakraborty, The role of antioxidants in human health. In Andreescu S, Hepel M (eds). Oxidative Stress: Diagnostics, Prevention, and Therapy, *ACS Symposium*, 2011.
5. E. Marinova, L. Georgiev, I. Totseva, K. Seizova and T. Milk, Antioxidant activity and mechanism of action of some synthesised phenolic acid amides of aromatic, *Czech J. Food Sci.* 31(1), pp. 5–13, 2013.
6. N. Benkeblia, Free–Radical Scavenging Capacity and Antioxidant Properties of Some Selected Onions (*Allium cepa* L.) and Garlic (*Allium sativum* L.) Extracts, *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 48(5), pp. 753–759, 2005.
7. VD Kancheva, et al., Antiradical and antioxidant activities of new bio–antioxidants. *Biochimie*, 94 (2), pp. 403–415, 2012.
8. K. Rahman , Studies on free radicals, antioxidants, and cofactors, *Clinical Interventions in Aging*, 2, pp. 219-236, 2007
9. M. G. Miguel, Antioxidant activity of medicinal and aromatic plants, *A review Flavour. Fragr. J.*, 25, pp. 291–312, 2010.
10. P. Guinot, A. Lemoine, E. M. Joss, S. Pelegrin, A. Gargadenec, S. Rapior and P. Poucheret, Evaluation of antioxidant and antiproliferative activities of dyeing plants, *Acta Bot. Gallica*, 157, pp. 37–43, 2010.
11. E. Köksal and I. Gülçin, Antioxidant Activity of Cauliflower (*Brassica oleracea* L.), *Turk. J. Agric. For.*, 32, pp. 65-78, 2008, and references therein.
12. J. Lebeau, C. Furman, J. L. Bernier, P. Duriez, E. Teissier, and N. Cotelle, Antioxidant properties of di-tert-butylhydroxylated flavonoids, *Free Rad. Biol. Med.*, 29, pp. 900-912, 2000.
13. M. S. Blois, "Antioxidant determinations by the use of stable free radical", *Nature*, vol. 181, pp. 1199-1200, 1958.
14. P. Molyneux, The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH•) for estimating antioxidant activity, *Songklanakarinn J Sci Technol.* 26, pp. 211–219, 2004.
15. W. Brand–Williams, ME Cuvelier, C. Berset. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity, *LWT - Food Science and Technology*. 28, pp. 25–30, 1995.
16. V. Bondet, W Brand–Williams, C Berset. Kinetics and mechanisms of antioxidant activity using free radical method. *LWT - Food Science and Technology*, 30, pp. 609–615, 1997.
17. N. Kushwaha, RK Saini, SKS Kushwaha Synthesis of some amide derivatives and their biological activity. *Int J Chem Tech Res*, 3(1), pp. 203-209, 2011.

18. NN Farshori, A Ahmad, AU Khan, A Rauf, A facile, one-pot synthesis, characterization and antimicrobial activity of o-hydroxy anilide derivatives and 1-substituted-1,3-dicyclohexylurea analogs of long chain carboxylic acids, *Eur. J. Med. Chem.*, 46(4), pp. 1433-1438, 2011.
19. F. Malki, A. Touati, K. Hamza, S. Moulay, M., Antioxidant activity of a series of amides, *J. Mater. Environ Sci.*, 7(3), pp. 936-941, 2016.
20. B. Narasimhan, R. Narang, V. Judge, R. Ohlan, S. Ohlan, Synthesis, antimicrobial and QSAR studies of substituted anilides, *General Papers*, 15, pp. 112-126, 2007.
21. F. Malki, A. Touati, S. Rahal, S. Moulay, Total synthesis of monocyclic pyrimidinium betaines with fatty alkyl chain, *Asian Chem.*, 23(3), pp. 961-967, 2011
22. F. Malki, A. Touati, S. Moulay and Michel Baltas, Towards Green Synthesis of Fatty Alkanilides, *J. Mater. Environ. Sci.*, JMES, 8 (1), pp. 238-243, 2017.
23. F. Malki, A. Touati and S. Moulay. Comparative Study of Antioxidant Activity of Some Amides, *J. Anal. Pharm. Res.*, 5(3), 00143, pp.1-5, 2017.
24. M. Majewska, M. Skrzycki, M. Podsiad and H. Czczot, Evaluation of antioxidant potential of flavonoids: an in vitro study, *acta poloniae pharmaceutican drug research*, 68, pp. 611-615, 2011.
25. İ Gülçin, E. Kireççi, E. Akkemik, F. Topal and O. Hisar, Antioxidant, antibacterial, and anticandidal activities of an aquatic plant: duckweed (*Lemna minor* L. Lemnaceae), *Turk J. Biol.*, 34, pp. 175-88, 2010.
26. K. Mishra, H. Ojha and NK Chaudhury, Estimation of antiradical properties of antioxidants using DPPH• assay: A critical review and results, *Food Chemistry*, 130, pp.1036–1043, 2012.
27. Y. Lu and LY Foo, Antioxidant and radical scavenging activities of polyphenols from apple pomace, *Food Chemistry*, 68, pp.81-85, 2000.
28. DMT Motlhanka, S. Habtemariam, P. Houghton, Free Radical Scavenging Activity of Crude Extracts and 4'-O-24. Methylepigallocatechin, *Is Organic and Bioorganic Chemistry*, 4(1), pp. 1–5. 2014.
29. XJ Duan, WW Zhang, XM Li. Evaluation of antioxidant property of extract obtained from a red alga, *Polysiphonis ureceolta*. *Food Chemistry*, 95, pp. 35–43, 2006.
30. J. Sochor, M. Ryvolova, O. Krystofova, P. Salas, J. Hubalek, V. Adam et al. "Fully Automated Spectrometric Protocols for Determination of Antioxidant Activity: Advantages and Disadvantages, *Molecules*, 15, pp. 8618-8640, 2010.
31. H. Wang, X. D. Gao, G. C. Zhou, L. Cai, and W. B. Yao, In Vitro and in Vivo antioxidant activity of aqueous Extract from *Choerospondias axillaris* fruit, *Food Chem.*, 106, pp. 888-895, 2008.
32. C. Wentrup. *Reactive Molecules: The Neutral Reactive Intermediates in Organic Chemistry*. New York: John Wiley and Sons, 1984.
33. F. Malki, A Touati, S Moulay, et. Evaluation of Antioxidant Activity of Some Mesoionic Pyrimidinium Betaines by Three Different Methods, *International Journal of Chemical Engineering and Applications*, 7(6), pp. 73–377, 2016.