

سنتز، شناسایی و ارزیابی فعالیت ضدباکتری کمپلکس های هترولیپتیک جدیدی از Pt(II) و Ni(II) با ۵-برومو-۲-هیدروکسی بنزالدهید-۴-فنیل تیوسمی کاربازون و

لیگاندهای کمکی ایمیدازول و تری فنیل فسفین

محمد آذرکیش^۱، علیرضا اکبری^۱، طاهره صداقت^{۲*}

^۱بخش شیمی، دانشگاه پیام نور، تهران ۴۶۹۷-۱۹۳۹۵، ایران

^۲گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

تاریخ پذیرش: ۹۶/۰۱/۲۰

تاریخ تصحیح: ۹۶/۰۱/۰۵

تاریخ دریافت: ۹۵/۱۰/۰۳

چکیده

در کار تحقیقاتی حاضر کمپلکس های هترولیپتیک جدیدی از Ni(II) و Pt(II) با استفاده از ۵-برومو-۲-هیدروکسی بنزالدهید-۴-فنیل تیوسمی کاربازون به عنوان لیگاند اصلی و ایمیدازول و تری فنیل فسفین به عنوان لیگاندهای کمکی سنتز شدند. لیگاند و کمپلکس های سنتز شده توسط آنالیز عنصری و روش های طیف سنجی مورد شناسایی و بررسی قرار گرفتند بر اساس نتایج به دست آمده در تمام کمپلکس ها تیوسمی کاربازون به عنوان یک لیگاند سه دندانه ONS با دو بارمنفی در فرم تیولات به فلز کوئوردینه شده و کره کوئوردیناسیون کمپلکس توسط لیگاند کمکی تری فنیل فسفین یا ایمیدازول تکمیل می شود. فعالیت ضدباکتری کمپلکس ها بر علیه باکتری های استافیلوکوکوس اورئوس، باسیلوس سابتیلیس و سودوموناس آئروژینوزا مورد ارزیابی قرار گرفت. در تمام موارد کمپلکس ها فعالیت ضدباکتری بیشتری نسبت به لیگاند آزاد نشان دادند و کمپلکس های دارای لیگاند کمکی ایمیدازول فعال تر از نمونه مشابه با لیگاند تری فنیل فسفین بودند.

واژگان کلیدی: تیوسمی کاربازون، کمپلکس های هترولیپتیک، کمپلکس های سه تایی، فعالیت ضدباکتری، لیگاند کمکی.

۱- مقدمه

کمپلکس های هترولیپتیک^۱ یا سه تایی^۲ اخیراً به طور قابل ملاحظه ای مورد توجه قرار گرفته اند. این توجه به دلیل کاربردهای آنها در زمینه های فتوشیمی، بیوشیمی و دارویی بوده است [۱-۶]. کمپلکس های سه تایی نقش مهمی در آن دسته از فرایندهای زیستی دارند که با دخالت آنزیم های حاوی فلز انجام می شود. انتقال مواد فعال از بین غشاهای بیولوژیکی بستگی به تشکیل کمپلکس های لیگاند مخلوط^۳ (سه تایی) دارد. بنابراین کمپلکس های هترولیپتیک که بین یون فلزی و دو بیولیگاند مختلف مانند بازهای هتروسیکل و شیف بازها^۴ تشکیل می شوند، می توانند بسیار حائز اهمیت باشند. زیرا این ترکیبات می

tsedaghat@scu.ac.ir

* نویسنده مسئول: استاد شیمی معدنی، دانشگاه شهید چمران اهواز، دانشکده علوم گروه شیمی، اهواز، ایران

^۱ Heteroleptic

^۲ Ternary

^۳ Mixed-Ligand

^۴ Schiff base

توانند به عنوان مدل برای درک بهتر عملکرد کمپلکس های سه تایی آنزیم/ یون فلز/ سوبسترا^۱ که نقش مهمی در واکنش های بیوشیمیایی کاتالیز شده توسط متالوآنزیم ها دارند، در نظر گرفته شوند [۷، ۸]. تأثیری که یک لیگاند از طریق یون فلزی بر روی لیگاند دیگری در کمپلکس های هتروپتیک دارد در مبحث شیمی کوئوردیناسیون و بیوشیمی بسیار حائز اهمیت است [۴، ۹].

تیوسمی کاربازون ها به عنوان دسته ای از شیف بازها گروه جالب توجهی از بیولیگاند های کی لیت ساز NS/NSO را تشکیل می دهند. این ترکیبات تاریخچه طولانی و طیف وسیعی از خواص بیولوژیکی را دارا می باشند. تهیه آسان، قابلیت کمپلکس شونده عالی، وجود اتم های نرم و سخت در ساختار، تنوع شیوه های کوئوردیناسیون و دارا بودن خواص دارویی سودمند مانند اثرات ضدسرطان و ضدباکتری به جذابیت این ترکیبات افزوده است [۱۰-۱۲]. در بسیاری موارد خواص بیولوژیکی تیوسمی کاربازون ها با کوئوردیناسیون به یون فلزی بهبود یافته و یا عوارض جانبی آنها کاهش می یابد [۱۱، ۱۳، ۱۴]. تحقیقات بر روی شیمی کوئوردیناسیون، کاربردهای تجزیه ای و فعالیت های بیولوژیکی این کمپلکس ها به تدریج طی سال ها افزایش بسیار یافته و منجر به چاپ تعداد بسیار زیادی مقاله به ویژه در ده سال اخیر در این زمینه شده است.

با توجه به این مقدمه، هدف کار تحقیقاتی حاضر معطوف به طراحی و سنتز کمپلکس های هتروپتیک با یون های Ni(II) و Pt(II) بوده است. در این کمپلکس ها ۵- برومو- ۲- هیدروکسی بنزالدهید-۴-فنیل تیوسمی کاربازون^۲ به عنوان لیگاند اصلی انتخاب شده است. قرار گرفتن استخلاف فنیل به جای یکی از هیدروژن های گروه آمین متصل به تیوکربنیل در تیوسمی کاربازون، باعث گسترش عدم استقرار چگالی الکترون بر روی سیستم -PhNH-C(S)-NH-N= شده و حلالیت و قابلیت کوئوردیناسیون این ترکیبات و به دنبال آن خواص بیولوژیکی آنها را افزایش می دهد [۱۵-۲۰]. انتخاب ۵-برومو-۲- هیدروکسی بنزالدهید در بخش آلدئیدی به دلیل حضور هالوژن در حلقه آروماتیک است که طبق گزارشات پیشین موجب افزایش خواص بیولوژیکی ترکیب می شود [۲۱، ۲۲]. لیگاند ثانویه در کمپلکس های سنتز شده مشتقات ایمیدازول و تری فنیل فسفین انتخاب گردیده است. انتخاب مشتقات ایمیدازول به دلیل مشابهت آنها با بازهای نوکلئیک است که بخشی از ساختار DNA را تشکیل می دهند.

۲- روش تجربی

۲-۱- مواد شیمیایی و دستگاهها

مواد اولیه و حلالهای آلی استفاده شده در این کار تحقیقاتی از محصولات شرکت مرک (Merck) بودند. طیف های IR مواد جامد سنتز شده، در دامنه $4000-400\text{ cm}^{-1}$ و توسط دستگاه اسپکتروفتومتر FT-IR مدل BOME/MB 102 با استفاده از

¹ Substrate

² 1-(5-bromo-2-hydroxybenzylidene)-4-phenylthiosemicarbazide

قرص KBr ثبت شده‌اند. طیف های $^1\text{H-NMR}$ ترکیبات ساخته شده در حلال DMSO با استفاده از مرجع TMS بوسیله دستگاه 250MHz Avance Ultrashield گرفته شده است. آنالیز عنصری (C.H.N) ترکیبات سنتز شده توسط دستگاه Thermo Finnigan Flash 1112EA انجام شده است.

۲-۲-۱- سنتز ۵- برومو- ۲- هیدروکسی بنزالدهید ۴- فنیل تیوسمی کاربازون (H_2L)

محلولی از ۱/۰۵g (۵ میلی مول)، ۵- برومو- ۲- هیدروکسی بنزالدهید و ۰/۸۵g (۵ میلی مول)، ۴- فنیل تیوسمی کاربازید در ۳۰ میلی لیتر اتانل به مدت دو ساعت رفلکس شد. پس از این مدت رسوب زرد حاصله صاف، و با اتانل شسته شد [۱۴]. نقطه ذوب: $178-180^\circ\text{C}$ ، مقدار محصول: ۱/۵۲g، بازده: ۸۷٪.

داده های طیفی:

FT-IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{N-H})$, 3275, 3142, $\nu(\text{O-H})$, 2994, $\nu(\text{C=N})$, 1606, $\nu(\text{C=S})$, 788. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): $\delta = 11.82$ (s, OH), 10.34 (s, NHPh), 10.19 (s, NNH), 8.42 (s, CH=N), 8.34 (d, $J = 1.9$ Hz, H_6), 7.51 (d, $J = 7.6$ Hz, H_1), 7.37 (m, H_2 , H_5), 7.22 (t, $J = 7.3$ Hz, H_3), 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, H_4).

۲-۲-۲- سنتز کمپلکس [$\text{NiL}(\text{PPh}_3)$] (۱)

محلولی از ۰/۲۱۳g (۱ mmol) $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ، ۰/۳۵g (۱ mmol) H_2L و ۰/۲۶۲g (۱ mmol) PPh_3 در اتانل (۳۰ mL) به مدت ۴ ساعت رفلکس شد. رسوبات قرمز-قهوه ای رنگ حاصله صاف شده و با اتانل شسته شدند وزن محصول: ۰/۳۶۰g، بازده: ۵۴٪.

نتایج آنالیز عنصری برای $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{BrN}_3\text{OPSNi}$ (جرم مولکولی: ۶۶۸/۷):

محاسباتی: C, 57.42; H, 3.73; N, 6.28 % و تجربی: C, 57.12; H, 4.03; N, 6.45 %

داده های طیفی:

FT-IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{C-H})$, 3052, $\nu(\text{C=N})$, 1596, $\nu(\text{P-C})$, 1093, $\nu(\text{C-S})$, 742, $\nu(\text{Ni-O})$, 525, $\nu(\text{Ni-N})$, 497, $\nu(\text{Ni-S})$, 419. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): $\delta = 9.55$ (s, 1H, NHPh), 8.75 (d, br, 1H, CH=N), 7.79-7.63 (m, 18H, H_1 , H_6 , H_{PPh_3}), 7.30 (m, 3H, $\text{H}_{2,5}$), 6.98 (m, H_3), 6.35 (d, br, 1H, H_4).

۲-۲-۳- سنتز کمپلکس [$\text{PtL}(\text{PPh}_3)$]. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (۲)

محلولی از ۰/۲۰۸g (۰/۵ mmol) K_2PtCl_4 ، ۰/۱۷۵g (۰/۵ mmol) H_2L و تری فنیل فسفین (۰/۱۳۱g، ۰/۵ mmol) در اتانل (۲۰ mL) به مدت ۲۴ ساعت به هم زده شد. رسوباتی به رنگ زرد-سبز به دست آمد که صاف شده و با اتانل شسته شدند. وزن محصول: ۰/۱۶۱g، بازده: ۴۰٪.

نتایج آنالیز عنصری برای $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{PSPt}$ (جرم مولکولی: ۸۵۱):

محاسباتی: C, 47.94; H, 3.64; N, 4.93 % و تجربی: C, 47.52; H, 3.51; N, 5.33 %

داده های طیفی:

FT-IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{O-H})_{\text{EtOH}}$, 3396, $\nu(\text{C-H})$, 3037, $\nu(\text{C=N})$, 1585, $\nu(\text{P-C})$, 1094, $\nu(\text{C-S})$, 736, $\nu(\text{Pt-O})$, 547, $\nu(\text{Pt-N})$, 509, $\nu(\text{Pt-S})$, 434. $^1\text{HNMR}$ (DMSO): δ = 9.66 (s, 1H, NHPH), 9.023 (d, J = 11.75 Hz, 1H, CH=N), 7.935 (s, 1H, H₆), 7.75-7.59 (m, 17H, H₁, H_{PPH3}), 7.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H₅), 7.27 (t, J=7.1 Hz, 2H, H₂), 6.94 (t, J = 6.7 Hz, H₃), 6.58 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H₄).

۴-۲-۲-سنتر کمپلکس [NiL(Imd)] (۳)

این کمپلکس مشابه کمپلکس شماره ۱ سنتز گردید، فقط از ایمیدازول (۰/۰۶۸g) به عنوان لیگاند کمکی استفاده شد. وزن محصول: ۰/۲۵۱g، بازده: ۵۳٪.

نتایج آنالیز عنصری برای $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{OSBrNi}$ (جرم مولکولی: ۴۷۴/۷ g/mol)

محاسباتی: C, 42.97; H, 2.95; N, 14.75 % و تجربی: C, 43.25; H, 2.63; N, 14.55 %

داده های طیفی:

FT-IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{C=N})$, 1599; $\nu(\text{C-S})$, 744; $\nu(\text{Ni-O})$, 590; $\nu(\text{Ni-N})$, 500; $\nu(\text{Ni-S})$, 419. $^1\text{HNMR}$ (DMSO): δ = 12.87 (br, 1H, NH_{Imd}), 9.46 (s, 1H, NHPH), 8.22 (s, 1H, CH=N), 7.96 (s, 1H, H_a), 7.62 (s, 1H, H₆), 7.59 (d, 2H, $^3\text{J}=7.8$ Hz, H₁), 7.25-7.19 (m, 4H, H_{2,b,c}), 6.92-6.86 (m, 2H, H_{3,5}), 6.77 (d, 1H, $^3\text{J}=9.0$ Hz, H₄).

۵-۲-۲-سنتر کمپلکس [PtL(Imd)] (۴)

این کمپلکس مشابه کمپلکس شماره ۲ سنتز گردید، فقط از ایمیدازول (۰/۰۳۴ g) به عنوان لیگاند کمکی استفاده شد. وزن محصول: ۰/۱۲۵g، بازده: ۴۱٪.

نتایج آنالیز عنصری برای $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{OSBrPt}$ (جرم مولکولی: ۶۱۱ g/mol)

محاسباتی: C, 33.39; H, 2.29; N, 11.46 % و تجربی: C, 33.71; H, 2.41; N, 11.08 %

داده های طیفی:

FT-IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{C=N})$, 1601; $\nu(\text{C-S})$, 743; $\nu(\text{Pt-O})$, 590; $\nu(\text{Pt-N})$, 502; $\nu(\text{Pt-S})$, 419. $^1\text{HNMR}$ (DMSO): δ = 11.04 (br, 1H, NH_{Imd}), 9.93 (s, 1H, NHPH), 8.89 (s, 1H, CH=N), 8.05 (s, 1H, H_a), 7.81-7.78 (m, 3H, H_{1,6}), 7.637.56 (m, 4H, H_{2,b,c}), 7.41-7.35 (m, 2H, H_{3,5}), 7.19 (d, 1H, $^3\text{J}=9.0$ Hz, H₄).

۳-۲-ارزیابی فعالیت ضدباکتری ترکیبات سنتز شده

باکتری های استافیلوکوکوس اورئوس^۱ (ATCC 6538)، باسیلوس سوبتیلیس^۲ (ATCC 6633) و سودوموناس آئروژینوزا^۱ (ATCC 27853) برای بررسی فعالیت بیولوژیکی کمپلکس ها و لیگاندهای سنتز شده مورد استفاده قرار گرفتند که دو مورد

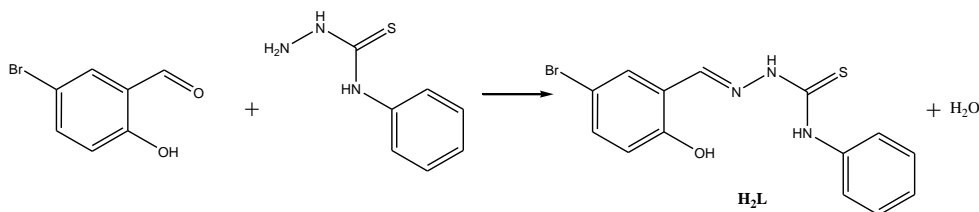
^۱ *Staphylococcus aureus*

^۲ *Bacillus Subtilis*

اول گرم مثبت و مورد سوم گرم منفی می باشند. جهت انجام آزمایشات حساسیت میکروبی محلول هایی از لیگاند و کمپلکسهای سنتز شده با غلظت ۲۰ mg/mL در حلال DMSO تهیه شد. باکتری های مورد آزمایش در محیط مایع مولر هینتون پراثر^۲ کشت داده شدند و پس از رسیدن کدورت آنها به کدورت مک فارلند^۳ (با شماره استاندارد ۰/۵) با استفاده از سو آپ استریل روی محیط جامد مولر هینتون آگار کشت چمنی از آنها تهیه شد. سپس دیسک های کاغذی واتمن شماره ۱ به قطر ۶/۴mm اشباع شده با محلول های تهیه شده از ترکیبات مورد نظر (۴۰ میکرولیتر) بر روی پلیت های کشت داده شده قرار گرفت. بنابراین دوز نهایی موثر در هر دیسک ۰/۸ میلی گرم خواهد بود. همچنین یک دیسک اشباع شده با DMSO به عنوان شاهد برای هر باکتری در نظر گرفته شد. در نهایت همه پلیت ها به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور در دمای ۳۷ °C قرار گرفت و پس از آن ناحیه باز دارندگی (شفاف) حول هر دیسک بر حسب میلی متر اندازه گیری و مقادیر میانگین ثبت شد. دیسک های حاوی آنتی بیوتیک های ونکومايسين (۳۰ mg/disc)، نالیدیکسیک اسید (۳۰ mg/disc)، استرپتومايسين (۱۰ mg/disc)، پنسیلین (۱۰۰ mg/disc) و جنتومايسين (۱۰ mg/disc)، به عنوان نمونه های استاندارد در نظر گرفته شد و حساسیت باکتری های مورد مطالعه در برابر این آنتی بیوتیک ها با روشی مشابه روش ذکر شده بررسی گردید.

۳- نتایج و بحث

لیگاند مورد استفاده در این کار تحقیقاتی، ۵- برومو-۲- هیدروکسی بنزالدهید N(4)- فنیل تیوسمی کاربازون (H_2L^2)، از واکنش تراکمی ۵- برومو-۲- هیدروکسی بنزالدهید با N(4)- فنیل تیوسمی کاربازید تهیه می شود (شکل ۱).



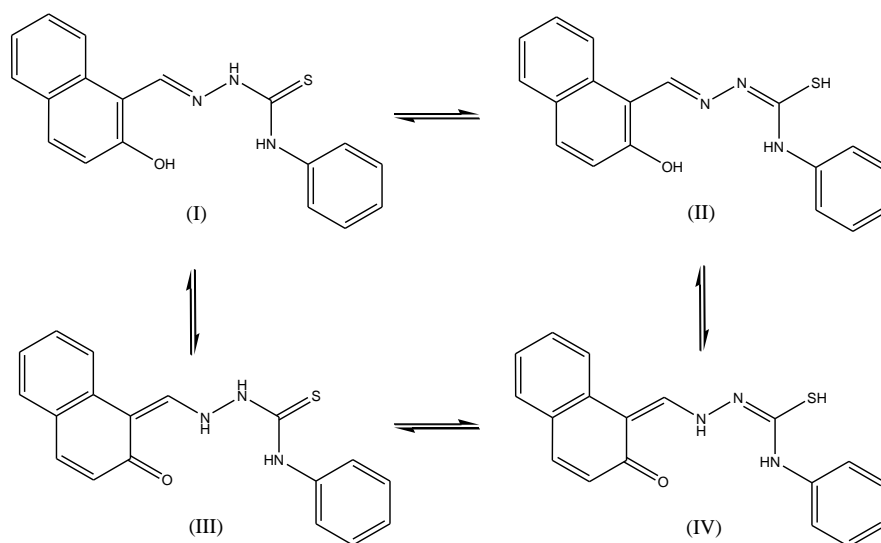
شکل ۱- واکنش سنتز لیگاند (H_2L)

این دسته از مولکول ها می توانند فرم های توتومری تیون/ تیول و کتوآمین/ فنل ایمن را در دویخش مولکول داشته باشند. شکل ۲ این توتومری ها را نشان می دهد. بر اساس گزارشات، فرم توتومری تیون-فنل (I) در حالت جامد و محلول مشاهده شده است [۱۴، ۲۳-۲۵].

¹ *Pseudomonas aeruginosa*

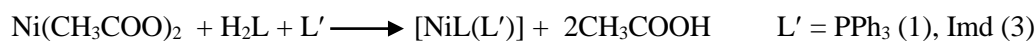
² Muller Hinton broth

³ MacFarland



شکل ۲- نمایش فرم های توتومری تیون / فنل (I)، تیول / فنل (II)، تیون / کتو (III) و تیول / کتو (IV) برای H_2L

کمپلکس های ۱-۴ از واکنش $Ni(CH_3COO)_2$ و یا K_2PtCl_4 با H_2L به عنوان لیگاند اولیه و در حضور ایمیدازول یا تری فنیل فسفین به عنوان لیگاند کمکی در حلال اتانل سنتز می شوند (شکل ۳). نتایج آنالیز عنصری نسبت ۱:۱:۱ را برای فلز و دو لیگاند موجود در کمپلکس تایید می نماید. تشکیل این کمپلکس ها همچنین توسط روش های طیف سنجی مورد بررسی قرار گرفت.



شکل ۳- واکنش سنتز کمپلکس ها

۳-۱- بررسی طیف های FT-IR

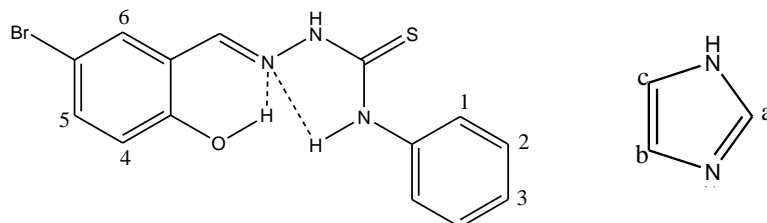
در طیف مادون قرمز ترکیب H_2L نوار جذبی مربوط به گروه های NH در ناحیه 3142 و 3275 cm^{-1} مشاهده می شود. نوار مربوط به $\nu(O-H)$ به دلیل پیوند هیدروژنی درون مولکولی با نیتروژن ایمین در فرکانس کششی کمتر از فنل آزاد یعنی در ناحیه 2994 cm^{-1} ظاهر می گردد. وجود نوار مربوط به $\nu(N-H)$ در 3142 cm^{-1} و نیز عدم ظهور نواری مربوط به فرکانس کششی $\nu(S-H)$ در محدوده 2500 cm^{-1} ، نشان می دهد که این لیگاند در حالت جامد به شکل توتومری تیون-فنل (شکل ۲، فرم I) وجود دارد. نوار مربوط به فرکانس کششی $\nu(C=N)$ در طیف IR این لیگاند در ناحیه 1607 cm^{-1} ظاهر می شود. این نوار در طیف IR کمپلکس ها به سمت فرکانس های پایین تر جابه جا شده است که نشان دهنده کوئوردینه شدن نیتروژن ایمین به فلز است. در طیف IR تیوسمی کاربازون آزاد، نوار موجود در ناحیه 756 cm^{-1} به فرکانس کششی $\nu(C=S)$ نسبت

داده می شود که در طیف کمپلکس های سنتز شده به سمت فرکانس پایین تر جابه جا شده است، این جابه جایی به دلیل تبدیل شدن فرم تیون به تیول، جدا شدن پروتون تیول و در نهایت کوئوردینه شدن سولفور تیولات به فلز است که باعث کاهش مرتبه پیوند C-S و در نتیجه کاهش فرکانس آن می شود [۲۵-۲۷]. نوار موجود در 1094cm^{-1} به $\nu(\text{P-C})$ نسبت داده می شود [۲۶]. نوارهای مربوط به پیوندهای فلز با اکسیژن، نیتروژن و گوگرد در ناحیه $400-550\text{cm}^{-1}$ در طیف های IR کمپلکس ها ظاهر می شود و نشان دهنده تشکیل این پیوندها در کمپلکس است. نوار مربوط به فرکانس کششی پیوند فلز-فسفر در فرکانس های کمتر از 400cm^{-1} واقع می شود که در محدوده طیف IR کمپلکس های ۱ و ۲ قابل مشاهده نبوده است.

۳-۲- بررسی طیف های $^1\text{HNMR}$

در طیف های $^1\text{HNMR}$ کمپلکس ها پیک های مربوط به لیگاند تیوسمی کاربازون و لیگاندهای کمکی (تری فنیل فسفین و ایمیدازول) با هم دیده می شود و بررسی سطوح زیر پیک تشکیل کمپلکس سه تایی با نسبت ۱:۱:۱ از فلز و دو لیگاند را تایید می کند. در طیف $^1\text{HNMR}$ تیوسمی کاربازون آزاد پیک مربوط به پروتون OH فنلی به صورت یکتایی در ناحیه ۱۱/۸۱ ppm واقع شده است این پیک به دلیل پیوند هیدروژنی با نیتروژن ایمین نسبت به بقیه پیک ها در میدان پایین تری ظاهر شده است (شکل ۴). پیک یکتایی در ناحیه ۱۰/۱۸ ppm مربوط به پروتون گروه هیدرازین (NH) است. وجود این پیک یکتایی و همچنین عدم وجود پیک مربوط به پروتون گروه S-H در ناحیه حدود ۴ ppm نشان می دهد که H_2L در حلال DMSO مانند حالت جامد فقط به فرم تیون وجود دارد. در طیف $^1\text{HNMR}$ کمپلکس ها عدم مشاهده پیک های مربوط به این هیدروژن های اسیدی نشان دهنده دپروتونه شدن لیگاند و اتصال به صورت دو بار منفی به فلز است. در طیف لیگاند آزاد پیک یکتایی در ناحیه ۱۰/۳۲ ppm مربوط به NHPH می باشد. ظاهر شدن این پیک در میدان پایین تر نسبت به پیک NH گروه هیدرازینی به دلیل پیوند هیدروژنی درون مولکولی بین این هیدروژن و اتم نیتروژن آزومتین است (شکل ۴). با کوئوردینه شدن نیتروژن ایمین به فلز پیوندهای هیدروژنی درون مولکولی بین این نیتروژن و هیدروژن NH گروه NHPH حذف می گردد، در نتیجه این پیک در طیف $^1\text{HNMR}$ کمپلکس ها نسبت به لیگاند آزاد به سمت میدان بالاتر جا به جا شده است [۲۵]. پیک مربوط به هیدروژن گروه ایمین در طیف لیگاند به صورت یکتایی در ناحیه ۸/۴۰ ppm ظاهر شده است که با تشکیل کمپلکس به سمت میدان پایین تر جابه جا گردیده، این جابه جایی به کوئوردیناسیون نیتروژن ایمین به فلز نسبت داده می شود. این پیک در کمپلکس های ۱ و ۲ به دلیل کوپلاژ با فسفر دوتایی شده است. پیک مربوط به NH لیگاند ایمیدازول در طیف کمپلکس های ۳ و ۴ به صورت پهن شده در میدان بالا ظاهر می شود و تایید دیگری بر حضور این لیگاند در کره

کوئوردیناسیون است. در طیف کمپلکس ۲ همچنین پیک های مربوط به حضور یک مول اتانل در فرمول کمپلکس ظاهر شده است. جزییات طیف های $^1\text{HNMR}$ کمپلکس ها مطابق شماره گذاری شکل ۴ در بخش تجربی آورده شده است.



شکل ۴- نمایش پیوندهای هیدروژنی در H_2L همراه با شماره گذاری لیگاندها برای طیف های NMR

۳-۳- بررسی فعالیت ضدباکتری

فعالیت ضد باکتری لیگاند و کمپلکس های سه تایی بر علیه دو باکتری گرم مثبت و یک باکتری گرم منفی مورد ارزیابی قرار گرفت و با داروهای استاندارد مقایسه شد. نتایج این آزمایشات در جدول ۱ گردآوری شده و در شکل ۵ به صورت نمودار مقایسه شده است. مطابق مراجع ناحیه بازدارندگی 20mm یا بالاتر نشان دهنده فعالیت قابل توجه، $10-12\text{mm}$ فعالیت خوب، $7-9\text{mm}$ فعالیت کم و 7mm غیرقابل توجه می باشد [۷].

جدول ۱ ناحیه بازدارندگی ترکیبات سنتز شده و آنتی بیوتیک های استاندارد

ترکیب	ناحیه بازدارندگی (mm)		
	<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>
H_2L	۱۳	۸	-
Vancomycin	۲۴	-	-
Nalidixic acid	۲۳	-	-
Streptomycin	۲۲	۱۲	-
Penicilin	۱۳	۲۶	-
Gentamicin	۲۱	۱۶	۲۰

با توجه به نتایج به دست آمده تمام کمپلکس ها، فعالیت ضدباکتری بسیار بهتری نسبت به لیگاند تیوسمی کاربازون بر علیه باکتری های تحت مطالعه نشان داده اند. این موضوع توسط مفهوم «اورتون^۱» و تئوری کی لیت شدن «تویدی^۲» توضیح داده می شود [۲۸, ۲۹]. براساس مفهوم اورتون، غشاء لیپیدی که سلول را احاطه می کند فقط عبور مواد محلول در چربی را ترجیح می دهد، بنابراین چربی دوستی یک فاکتور مهم برای نفوذ کمپلکس ها به درون سلول باکتری و در نتیجه کنترل

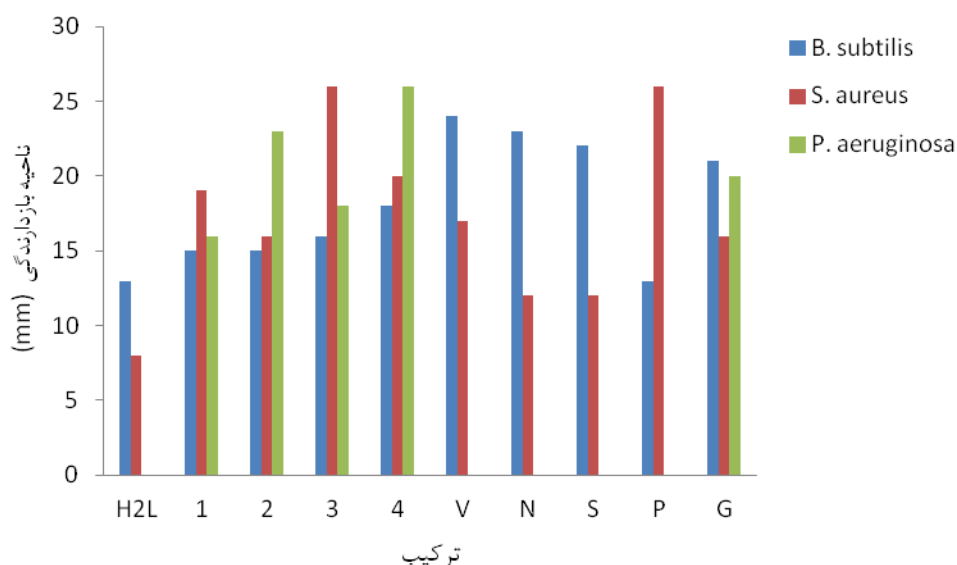
¹ Overton's concept

² Tweedy's chelation

فعالیت ضد میکروبی است. براساس تئوری کی لیت شدن همپوشانی اوربیتال های فلز و لیگاند ضمن کاهش قطبیت یون فلزی منجر به نامستقر شدن الکترون π روی حلقه های کی لیت شده و خصلت چربی دوستی ترکیب بهبود می یابد. در نتیجه همانطور که گفته شد عبور ترکیب از غشاء سلولی آسان تر می گردد. از طرفی کمپلکس های فلزی می توانند به عنوان حاملی برای فعالسازی لیگاندها به عنوان عوامل اصلی سمیت سلولی عمل کنند به همین دلیل عموماً کمپلکس ها فعال تر از لیگاندها هستند [۳۰]. تفاوت تأثیر کمپلکس های مختلف بر علیه میکروارگانیسم های متفاوت همچنین بستگی به بار مثبت، هندسه، ممان دوقطبی و حلالیت کمپلکس، ماهیت لیگاند کمکی و نفوذپذیری سلول میکروب یا اختلاف در ریبوزوم سلول میکروب دارد [۳۱].

قابل توجه است که باکتری های دسته سودوموناس گروهی از میکروارگانیسم های مقاوم بوده و بسیاری از داروهای استاندارد بر روی آنها بی تأثیر است [۳۲، ۳۳]. اما چنانچه مشاهده می شود این باکتری توسط کمپلکس ها به خوبی مهار شده است. با توجه به نقش باکتری سودوموناس/آئروژینوزا در عفونت های بیمارستانی و قدرت تحمل بالای آن در برابر آنتی بیوتیک های متداول و حتی در برابر ضد عفونی کننده ها این فعالیت می تواند حائز اهمیت باشد. باکتری باسیلوس سوبتیلیس نیز که به عنوان یک باکتری شاخص جهت بررسی اثر ترکیبات ضد میکروبی در مطالعات میکروبیولوژی استفاده می شود نسبت به تمام ترکیبات سنتز شده حساس می باشد. همچنین استافیلوکوکوس/اورئوس که از مهمترین آلوده کننده های مواد غذایی است به تمامی کمپلکس های سنتز شده حساس بوده و ناحیه ی مهار رشد آن توسط این ترکیبات در مقایسه با آنتی بیوتیک های استاندارد قابل توجه است.

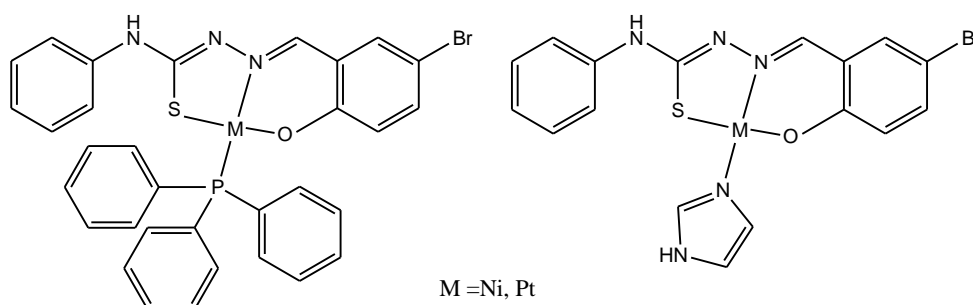
با توجه به ناحیه بازدارندگی، کمپلکس های حاوی ایمیدازول (کمپلکس های ۳ و ۴) نتایج بهتری را در مقایسه با کمپلکس های مشابه (کمپلکس های ۱ و ۲) داشته اند. این موضوع را می توان به حضور ایمیدازول در کره کوئوردیناسیون این کمپلکس ها نسبت داد، زیرا این لیگاند از طریق تشکیل پیوند هیدروژنی با مراکز فعال اجزاء سلولی می تواند در عملکرد طبیعی سلول اختلال ایجاد کند و به این ترتیب باعث مرگ باکتری ها یا جلوگیری از تکثیر آنها شوند [۲۶، ۳۴].



شکل ۵- نمودار مقایسه بازدارندگی لیگاند H₂L، کمپلکس های ۱-۴ و آنتی بیوتیک های استاندارد (V=ونکومايسين، N=نالیدیکسیک اسید، S=استرپتومايسين، P=پنیسیلین و G=جتتامایسین)

۳- نتیجه گیری

در کمپلکس های سه تایی سنتز شده، تیوسمی کاربازون به عنوان یک لیگاند سه دندانه ای و دوآنیونی با اتم های دهنده ONS ضمن تبدیل به فرم تیولات، از طریق اکسیژن فنولی، نیتروژن ایمین و گوگرد تیولات به یون فلزی کوئوردینه می شود. کره کوئوردیناسیون کمپلکس ها توسط لیگاند کمکی تری فنیل فسفین یا ایمیدازول تکمیل می شود. بنابراین کمپلکس ها خنثی بوده و عدد کوئوردیناسیون فلز چهار خواهد بود. با توجه امکان بدست آوردن طیف های ¹HNMR مناسب برای کمپلکس ها می توان ساختار آنها را مسطح مربع دیا مغناطیس پیشنهاد داد (شکل ۶). کلیه کمپلکس ها فعالیت خوبی بر علیه باکتری های تحت مطالعه نشان دادند و در تمام موارد فعالیت کمپلکس ها بیشتر از لیگاند تیوسمی کاربازون آزاد می باشد. همچنین فعالیت کمپلکس های دارای لیگاند کمکی ایمیدازول بیشتر از کمپلکس های حاوی لیگاند تری فنیل فسفین بود. با توجه به نتایج حاصل شده سنتز و مطالعه بیشتر بر روی فعالیت بیولوژیکی این قبیل ترکیبات می تواند نویدبخش یافتن داروهای ضد میکروب یا ضد سرطان با فعالیت بیشتر یا عوارض دارویی کمتر در حوزه متالوفارماکولوژی باشد.



شکل ۶- ساختار پیشنهادی کمپلکس های سنتز شده

۴- تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله از دانشگاه پیام نور و دانشگاه شهید چمران اهواز صمیمانه تشکر می‌نمایند.

۵- مراجع

- [1] M.d.S. de P. Silva, I.C.N. Diógenes, I.M.M. de Carvalho, K.P.S. Zanoni, R.C. Amaral, N.Y.M. Iha, *J. Photochem. Photobio. A*, **314** (2016) 75.
- [2] A. Bharti, P. Bharati, U.K. Chaudhari, A. Singh, S.K. Kushawaha, N.K. Singh, M.K. Bharty, *Polyhedron*, **85** (2015) 712.
- [3] A. Barve, A. Kumbhar, M. Bhat, B. Joshi, R. Butcher, U. Sonawane, R. Joshi, *Inorg. Chem.*, **48** (2009) 9120.
- [4] J. Ravichandran, P. Gurumoorthy, M.I. Musthafa, A.K. Rahiman, *Spectrochim. Acta Part A*, **133** (2014) 785.
- [5] A.M. Mansour, *J. Coord. Chem.*, **67** (2014) 2680.
- [6] P. Zhao, Q. Wei, J. Dong, F. Ding, J. Li, L. Li, *J. Coord. Chem.*, **69** (2016) 2437.
- [7] R. Patel, S. Rawat, M. Choudhary, V.P. Sondhiya, D.K. Patel, K. Shukla, D.K. Patel, Y. Singh, R. Pandey, *Inorg. Chim. Acta*, **392** (2012) 283.
- [8] S. Regupathy, M.S. Nair, *Spectrochim. Acta Part A*, **75** (2010) 656.
- [9] P.G. Cozzi, *Chem. Soc. Rev.*, **33** (2004) 410.
- [10] J. Casas, M. Garcia-Tasende, J. Sordo, *Coord. Chem. Rev.*, **209** (2000) 197.
- [11] T.S. Lobana, R. Sharma, G. Bawa, S. Khanna, *Coord. Chem. Rev.*, **253** (2009) 977.
- [12] Y. Yu, D.S. Kalinowski, Z. Kovacevic, A.R. Siafakas, P.J. Jansson, C. Stefani, D.B. Lovejoy, P.C. Sharpe, P.V. Bernhardt, D.R. Richardson, *J. Med. Chem.*, **52** (2009) 5271.
- [13] M. Khandani, T. Sedaghat, N. Erfani, M.R. Haghshenas, H.R. Khavasi, *J. Mol. Struct.*, **1037** (2013) 136.
- [14] T. Sedaghat, A. Golalzadeh, H. Motamedi, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **188** (2013) 1694.
- [15] L. Latheef, E. Manoj, M.P. Kurup, *Polyhedron*, **26** (2007) 4107.
- [16] V. Suni, M.P. Kurup, M. Nethaji, *Spectrochim. Acta Part A*, **63** (2006) 174.
- [17] J.G. Da Silva, A.A. Recio Despaigne, S.R.W. Louro, C.C. Bandeira, E.M. Souza-Fagundes, H. Beraldo, *Eur. J. Med. Chem.*, **65** (2013) 415.
- [18] A.I. Matesanz, P. Albacete, P. Souza, *Polyhedron*, **109** (2016) 161.
- [19] S. Chandra, Vandana, *Spectrochim. Acta Part A*, **129** (2014) 333.
- [20] E. Viñuelas-Zahínos, F. Luna-Giles, P. Torres-García, M.C. Fernández-Calderón, *Eur. J. Med. Chem.*, **46** (2011) 150.
- [21] T. Sedaghat, R. Habibi, H. Motamedi, H.R. Khavasi, *Chin. Chem. Lett.*, **23** (2012) 1355.

- [22] R. Amin, B. Krammer, N. Abdel-Kader, T. Verwanger, A. El-Ansary, *Eur. J. Med. Chem.*, **45** (2010) 372.
- [23] V. Vrdoljak, I. Đilović, M. Rubčić, S.K. Pavelić, M. Kralj, D. Matković-Čalogović, I. Piantanida, P. Novak, A. Rožman, M. Cindrić, *Eur.J. Med. Chem.*, **45** (2010) 38.
- [24] P. Novak, K. Pičuljan, T. Hrenar, T. Biljan, Z. Meić, *J. Mol. Struct.*, **919** (2009) 66.
- [25] V. Vrdoljak, M. Cindrić, D. Matković-Čalogović, B. Prugovecki, P. Novak, B. Kamenar, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **631** (2005) 928.
- [26] Saswati, R. Dinda, C.S. Schmiesing, E. Sinn, Y.P. Patil, M. Nethaji, H. Stoeckli-Evans, R. Acharyya, *Polyhedron*, **50** (2013) 354.
- [27] I. Đilović, M. Rubčić, V. Vrdoljak, S.K. Pavelić, M. Kralj, I. Piantanida, M. Cindrić, *Bioorg. Med. Chem.*, **16** (2008) 5189.
- [28] B. Tweedy, *Phytopathology*, **55** (1964) 910.
- [29] Y. Anjaneyulu, R.P. Rao, *Synth.React.Inorg.Met.-Org. Chem.*, **16** (1986) 257.
- [30] M.S. Refat, F.A. Al-Saif, *J. Therm. Anal. Calorim.*, **120** (2015) 863.
- [31] P.P. Netalkar, S.P. Netalkar, V.K. Revankar, *Polyhedron*, **100** (2015) 215.
- [32] R. Juan-Luis, F. Alian, *Pseudomonas, Virulence and gene regulation*, Springer, 2007.
- [33] D.M. Livermore, *Clin. Infect. Dis.*, **34** (2002) 634.
- [34] E.B. Anderson, T.E. Long, *Polymer*, **51** (2010) 2447.