



جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة ديالى - كلية التربية للعلوم الصرفة
قسم الكيمياء

تحضير وتشخيص ودراسة الفعالية البيولوجية لقواعد شف مشتقة من دواء السلفادايازين

بحث مقدم الى
مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة ديالى
وهي جزء من متطلبات نيل درجة الدبلوم العالي في علوم الكيمياء

إعداد
عمر حامد كاظم داود

بكالوريوس علوم كيمياء - كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة ديالى

2016-2015

إشراف
أ.م. د. زياد طارق ابراهيم

٢٠٢١ م

١٤٤٣ هـ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(يَرْفَعُ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ

وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ وَاللَّهُ

بِمَا تَعْمَلُونَ خَبِيرٌ)

صدق الله العظيم

المجادلة، آية (11)

إقرار المشرف

أقر ان إعداد هذه البحث الموسوم بـ ((تحضير وتشخيص ودراسة الفعالية البيولوجية لقواعد شف مشتقة من دواء السلفادايزين))
قد جرى تحت إشرافي في قسم الكيمياء بكلية التربية للعلوم الصرفة -
جامعة ديالى وهو جزء من متطلبات نيل شهادة الدبلوم العالي في علوم الكيمياء

التوقيع :

اسم المشرف: زياد طارق ابراهيم

العنوان: جامعة ديالى/ كلية التربية للعلوم الصرفة

المرتبة العلمية : أستاذ مساعد دكتور

التاريخ : / / 2021

إقرار رئيس قسم الكيمياء

أشارة الى التوصية المقدمة من الأساتذة المشرفين أرشح هذاالبحث للمناقشة.

التوقيع:

الاسم: مصطفى كطان شنيشل

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد دكتور

كلية التربية للعلوم الصرفة – جامعة ديالى

التاريخ : / / 2021

إقرار لجنة المناقشة

نشهد نحن أعضاء لجنة المناقشة اننا اطلعنا على البحث الموسوم بـ " تحضير وتشخيص ودراسة الفعالية البيولوجية لقواعد شف مشتقة من دواء السلفادايزين " وناقشنا الطالب " **عمر حامد كاظم** " في محتواه وهو جدير بالقبول للحصول على شهادة الدبلوم العالي في علوم الكيمياء

عضوا

التوقيع:

الاسم: ابراهيم هادي محمد

المرتبة العلمية: أستاذ دكتور

العنوان : جامعة ديالى/ كلية العلوم

التاريخ: / / ٢٠٢١

رئيس اللجنة

التوقيع :

الاسم: مؤيد احمد رديعان

المرتبة العلمية: أستاذ دكتور

العنوان : جامعة ديالى/ كلية التربية

للعلوم الصرفة

التاريخ: / / ٢٠٢١

عضوا ومشرفا

التوقيع:

الاسم: زياد طارق ابراهيم

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد دكتور

العنوان : جامعة ديالى / كلية التربية للعلوم

الصرفة

التاريخ: / / ٢٠٢١

مصادقة كلية التربية للعلوم الصرفة/جامعة ديالى

التوقيع :

الاسم: غالب ادريس عطية

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد دكتور

العنوان: جامعة ديالى / كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ: / / ٢٠٢١

إقرار المقوم اللغوي

أشهد بأن هذا البحث الموسوم بـ " تحضير وتشخيص ودراسة الفعالية البيولوجية لقواعد شف مشتقة من دواء السلفادايزين " المقدم من الطالب " عمر حامد كاظم " تمت مراجعته من الناحية اللغوية وتصحيح ما ورد فيه من أخطاء لغوية وتعبيرية وبذلك أصبح البحث مؤهل للمناقشة بقدر تعلق الأمر بسلامة الأسلوب وصحة التعبير.

التوقيع :

الاسم : حسين كاظم حسين

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد دكتور

التاريخ : / / ٢٠٢١

إقرار المقوم العلمي

أشهد بأن هذا البحث الموسوم بـ " تحضير وتشخيص ودراسة الفعالية البيولوجية لقواعد شف مشتقة من دواء السلفادايزين " المقدم من الطالب " عمر حامد كاظم " تمت مراجعته من الناحية العلمية وبذلك أصبح البحث مؤهل للمناقشة.

التوقيع :

الاسم : منى سمير سعيد

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد دكتور

التاريخ : / / ٢٠٢١

الإهداء

إلى أحب الخلق إلى الله .. إلى صاحب الإسراء والمعراج .. إلى من بلغ الرسالة وأدى الأمانة .. ونصح الأمة فكشف الله به الغمة .. إلى نبي الرحمة ونور العالمين محمد رسول الله (صلى الله عليه وسلم) ..

إلى قدوتي الأولى .. إلى من كلله الله بالهيبة والوقار .. إلى من علمني العطاء من دون انتظام .. إلى من أحل اسمه بكل افتخار ..
(أبي الغالي حفظه الله)

إلى ملاكي في الحياة .. إلى معنى الحب ومعنى الحنان .. إلى التي راني قلبها قبل عينيها .. إلى التي احتضنتني أحشائها قبل يديها .. إلى من كان دعاؤها سر نجاحي وحنانها بلسم جراحي إلى أغلى الأوبة ..
(امي العزيزة حفظها الله)

إلى سندي .. إلى من عبدوا طريق النجاح من اجلي .. إلى من أرى فرحي وحزني بأعينهم .. إلى عوني في هذا الدنيا بعد الله ..
(أخي وأخواتي وزوجتي أدامهم الله ذخراً لي)

((أهدي إليكم ثمرة جهدي وعنائي عرفانا مني لجميلكم))

حمر

شكر وعرفان

الحمد لله الذي هدانا لهذا وما كنا لنهتدي لولا ان هدانا الله ، والصلاة والسلام على الحبيب المصطفى صلوات ربي وسلامه عليه وعلى آله وصحبه ومن سار على دربه واهتدى بهذه الى يوم الدين.....

مع وضع اللمسات الاخيرة لهذا البحث لا يسعني الا اتقدم بخالص الشكر والتقدير الى مشرفي الدكتور زياد طارق ابراهيم على كل معلومة قدمها لي من خلال مرحلة دراستي ، وكل ما قدمه لي من توجيهات ومتابعة وسعه صدر طيلة مدة البحث ، وأسأل الله أن يمد في عمره وأدعوا الله له التوفيق الدائم في مسيرته العلمية ...

الى الدكتور مصطفى كطان رئيس قسم الكيمياء ، وإلى الذين حملوا أقدم رسالة في الحياة الذين مهدوا لنا طريق العلم والمعرفة إلى جميع أساتذتنا الافاضل.

بامتنان صادق أتقدم بالشكر الجزيل والعرفان إلى جميع زملائي طلبه الدراسات العليا لما أبدوه من عون ومساعدة طوال مدة الدراسة اسأل الله التوفيق لهم ، وأقدم كلمة شكر ومحبة إلى كل من ساندني في عملي وأعطاني القدرة والاصرار في تحقيق هدي جزاهم تعالى الله خير الجزاء.

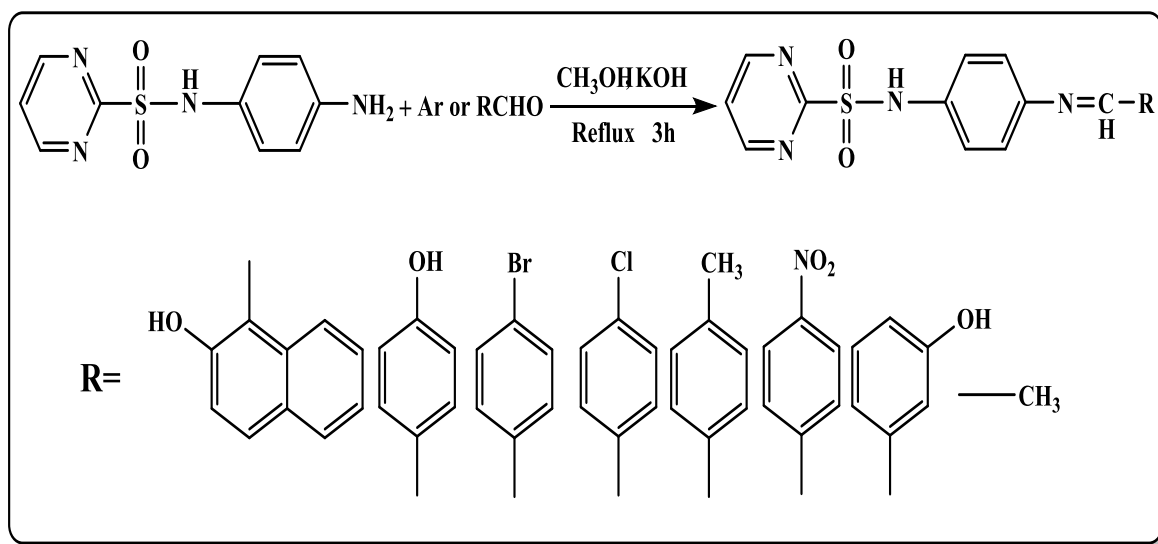
عبر

الخلاصة

تضمنت الدراسة الحالية تحضير وتشخيص ودراسة فعالية بعض المركبات الجديدة لقواعد شف المرتبطة بعقار السلفادايازين ، إذ يمكن إجمال العمل المنجز من خلال الخطوات الآتية:

الخطوة الأولى: تتضمن تحضير ثمانية مركبات (A_8-A_1) من خلال تفاعل عقار السلفادايازين مع سبع ألدهايدات اروماتيه والدهايد واحد اليقاتي بطريقة التصعيد في وسط قاعدي بوجود هيدروكسيد البوتاسيوم باستخدام الميثانول كمذيب. شخّصت هذه المركبات بواسطة طيف الاشعة تحت الحمراء (FT-IR)

الخطوة الثانية : تضمنت دراسة الفعالية البايولوجية لبعض المركبات المحضرة ضد اثنتين من العزلات البكتيرية الموجبة لصبغة جرام (Gr^{+ve}) هي (*Staphylococcus aureus*) و (*Klebsiella pneumoiae*) وواحدة سالبة لصبغة جرام (Gr^{-ve}) هي (*Escherichia Coli*) بطريقة الانتشار (Disk Diffusion Method) وقد أظهرت بعض المركبات المختبرة والذي كان هو ($A_8, A_7, A_4, A_3, A_2, A_1$) فعالية مثبطه للبكتريا بالمقارنة مع المضاد المستخدم وهو السلفادايازين .



المخطط العام لخطوات تحضير المركبات الجديدة

التسلسل	الموضوع	رقم الصفحة
	الفصل الاول – المقدمة	
1.1	عقاقير السلفا	1
2.1	السلفوناميدات	2
1.2.1	السلفوناميد	3
1.1.2.1	أهمية السلفوناميد	4
2.1.2.1	تحضير السلفوناميد	5
2.2.1	العلاقة بين البنية والنشاط في المرحلة الأولية لبحوث السلفوناميدات	6
3.2.1	النشاط المضاد للميكروبات السلفوناميدات	9
4.2.1	آلية ألتأثير السلفوناميدات	9
5.2.1	الحركة الدوائية للسلفوناميدات	10
6.2.1	الأعراض والآثار الجانبية للسلفوناميدات	11
7.2.1	المقاومة البكتيرية للسلفوناميدات	12
8.2.1	تحلل السلفوناميدات وإزالتها من بيئة	13
1.8.2.1	عملية الكلورة	13
2.8.2.1	عمليات الأكسدة المتقدمة	14
3.8.2.1	عمليات الامتزاز والغشاء	14
9.2.1	التحلل المائي للسلفوناميدات	15
10.2.1	التحلل البيولوجي للسلفوناميدات	15
3.1	السلفاديازين	16
4.1	قواعد شف	17
1.4.1	تحضير قواعد شف	18
2.4.1	اهمية قواعد شيف وتعدد استعمالاتها	20

21	الفعالية البيولوجية لقواعد شف	3.4.1
23	الهدف من البحث	5.1
الفصل الثاني – الجزء العملي		
24	المواد الكيميائية المستخدمة	1.2
25	الأجهزة والتقنيات المستخدمة	2.2
25	طرق تحضير المركبات	3.2
28	دراسة الفعالية البيولوجية	4.2
28	تحضير المحاليل	1.4.2
28	تحضير الوسط الزراعي	2.4.2
28	طريقة المعالجة	3.4.2
الفصل الثالث – النتائج والمناقشة		
29	تحضير وتشخيص المركبات (A_6-A_1)	1.3
35	الفعالية البيولوجية لبعض المركبات المحضرة	2.3
36	دراسة فعالية البيولوجية للمركبات المحضرة ضد البكتريا	3.3
39	الاستنتاجات	4.3
40	المصادر	

قائمة الأشكال

التسلسل	العنوان	رقم الصفحة
1-1	تحول البرونتوسيل الى سلفانيلاميد	2
2-1	التركيب الأساسي للسلفوناميد	3
3-1	تأين السلفوناميد	4
4-1	تحضير السلفوناميد	6
5-1	تخليق حامض الفوليك وموقع عمل السلفوناميدات	7
6-1	تركيبات العديد من مضادات الميكروبات من السلفوناميد	9
7-1	التركيب الأساسي للسلفادايزين	16
8-1	التحليل المائي لقواعد شف	18
9-1	4-(((1,2-dimethyl-4-oxo-5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)imino)methyl)phenyl diethyl phosphate	20
10-1	(2E,12E,15E,25E)-6,9,19,22-tetraoxa-3,12,16,25-tetraaza-1,14(1,4)-dibenzenacyclohexacosaphane-2,12,15,25-tetraene	21
11-1	4-(((1,2-dimethyl-4-oxo-5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)imino) methyl)phenyl diethyl phosphate	22
12-1	4-chloro-3-((phenylimino)methyl)-2H-chromen-2-one	22
13-1	التركيب الفراغي لقاعدة شف (مشتقة من الأثيلين ثنائي أمين) ذات فعالية ببيولوجية	22
1-3	طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (A ₁)	30
2-3	طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (A ₂)	31
3-3	طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (A ₃)	32

	طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (A ₄)	4-3
33	طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (A ₅).	5-3
	طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (A ₆)	6-3
34	طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (A ₇).	7-3
35	طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (A ₈).	8-3
36	فعالية المركبات اتجاه بكتيريا S.aureus	9-3
37	الفعالية المركبات اتجاه بكتيريا Klebsiella.spp	10-3
38	فعالية المركبات اتجاه بكتيريا E.Coli	11-3

قائمة المخططات

رقم الصفحة	العنوان	التسلسل
19	المعادلة العامة لتحضير قواعد شف	١-١
19	تحضير المركب N',N-هيدروكسي بنزليدين ثنائي اثيلين	٢-١
18	تكثيف مركبات النتروز الأورماتية	٣-١
	قائمة الجداول	
24	المواد الكيميائية المستخدمة في التفاعلات الكيميائية	١-٢
26	بعض الخواص الفيزيائية للمركبات المحضرة (A ₈ -A ₁)	٢-٢
26	التركيب الكيميائي للمركبات المحضرة (A ₈ -A ₁)	٣-٢
38	يوضح القيم الفعالية البايولوجية لبعض المركبات المحضرة	١-٣

الفصل الاول

المقدمة

Introduction

Sulfa drugs

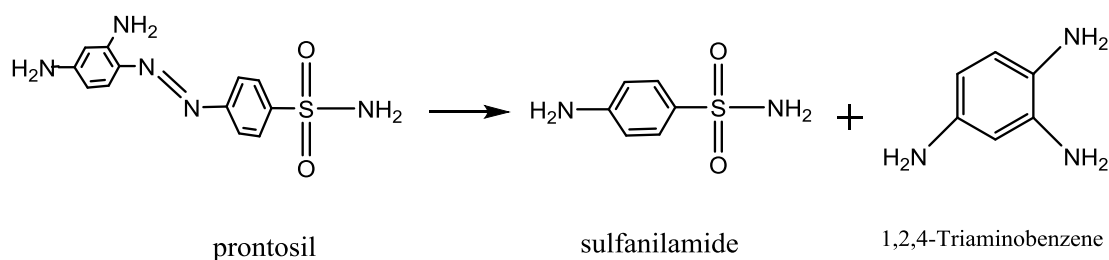
1.1. عقاقير السلفا

عقاقير السلفا عبارة عن مسحوق بلوري أبيض حامضي قليل في طبيعته هو غير قابل للذوبان في الماء، إلى حد ما وتعرف أدوية السلفا كأول عقاقير تستخدم كأدوية وقائية ، ومركبات علاجية ضد العديد من الالتهابات البكتيرية مثل التهابات العين والأنفلونزا والتهابات السحايا الأخرى والتهابات العشيات والتهابات المسالك البولية^(٢-١) ، يستخدمونها كمركبات نموذجية للتحقيق في الآليات من عمل الادوية^(٦-٤) ، وعدد كبير من قواعد شيف مشتق من عقاقير السلفا تم تصنيعها واستخدامها كروابط لتحضير معقدات معدنية قوية^(١٠-٧) ، ومركبات قاعدة شف جذبت اهتماماً كبيراً في كل من الدراسات النظرية والتجريبية، قواعد شف تجعلها من بين المركبات العضوية الأكثر استخداماً ، إذ يتم تطبيق قواعد شف في العديد من المجالات المختلفة مثل المحفزات ، ومثبتات البوليمر ، مواد وسطية في التخليق العضوي ، والأصباغ^(١٣-١١) ، بالإضافة إلى قواعد شيف هي فئة مهمة من الروابط الأكثر تنوعاً وتمت دراسة الروابط بدقة في كيمياء التناسقية ، قواعد شيف كما تم عرض مجموعة واسعة من العناصر البيولوجية النشطة بما في ذلك مضادات الفطريات ومضادات البكتيريا ومضادات الملاريا ومضادات الالتهابات والفيروسات^(١٦-١٤)، بالإضافة إلى ذلك المركبات الحلقية غير المتجانسة مثل الإندول ، البيريدين ، بيريميدين وبيرازين وبيريدين وكذلك الجزيئات ذات الصلة تُعدّ روابط جيدة بسبب وجود ذرة نيتروجين واحدة أو أكثر لها زوج محلي من الإلكترونات على سبيل المثال، تم التحقيق في قواعد شف من السلفوناميدات الحلقية غير المتجانسة مثبتات إنزيم الزنك الكربوني الأنهيدراز^(١٩-١٧)، ويتم استخدام هذه المركبات في تركيب العديد من المركبات مثل المضادات الحيوية ومضادات الحساسية ومضادات الالتهاب والمواد المضادة للأورام^(٢٢-٢٠) يعود التخليق الكلاسيكي لهذه الفئة المهمة من المركبات لتقرير شف الذي تضمن تكتيف مركب الكربونيل مع أمين تحت التقطير الأيزو تروبي^(٢٣). إذ تُعدّ نواتج التكتيف لعقاقير السلفا مع الألدهيدات أو الكيتونات أو مشتقاتها نشطة للغاية من الناحية البيولوجية إلى جانب امتلاكها قدرة معقدة جيدة^(٢٤) . وكذلك أصبح التنبؤ بالخصائص الجزيئية للجزيئات متعددة الذرات بطرق ميكانيكية الكم أمراً مهماً نظراً لدقتها واتساقها مع البيانات التجريبية عن طريق زيادة تطوير الكيمياء الحسابية والكثافة تم استخدام النظرية الوظيفية (DFT) على نطاق واسع في الحساب مجموعة متنوعة من الخصائص الجزيئية ويمكن الاعتماد عليها النتائج التي تتوافق مع البيانات التجريبية^(٢٦,٢٥).

Sulfonamides

2.1. السلفوناميدات

السلفوناميدات هي أول المضادات الحيوية التي تم اكتشافها ، وأول من حضرها هذا العالم جلمو (Gelmo) في ألمانيا عام (١٩٠٨) وكانت القيمة الحقيقية لها لم يكن الدواء مفهوما تماما ، وفي عام (١٩٣٢) كشف كرهارت دوماك الألماني في أثناء اختبار له للأصبغ – أن البرنتوزيل يبيد البكتيريا ، وفي عام (١٩٣٤) بدأ استعمال البرونتوزيل للعلاج وكان ذلك في ألمانيا، ثم أجريت تجارب في فرنسا أثبتت أن تأثير البرونتوزيل راجع إلى وجود السلفانيلاميد فيه المركب الفعال ضد البكتيريا واكتشاف مضادات الميكروبات برونطوسيل (Prontosil rubrum) ذات التأثير في أوائل ثلاثينات القرن العشرين بداية تطور العلاج الكيميائي، وعن هذا الاكتشاف حصل جيرهارت دوماك على جائزة نوبل في الطب عام (١٩٣٩) برونطوسيل هو صبغة ديازو (diazo) مع هيكل السلفوناميد في جسم الإنسان حيث إن البرونتوسيل يتم استقلابه إلى سلفانيلاميد تحت تأثير الخلايا الانزيمات (٢٧-٢٩) كما في الشكل (١-١)



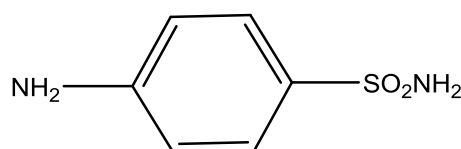
الشكل (١-١) تحول البرونتوسيل إلى سلفانيلاميد

تم العثور على السلفانيلاميد ليكون نشطاً ضد عدة أنواع من البكتيريا ، ومن ثم تستخدم في علاج الأمراض مثل ، الالتهاب الرئوي ، والسيلان ، والتهاب السحايا ، والتهاب اللوزتين ، والتهاب الجيوب الأنفية ، إلخ. هذا يرجع إلى وجود مجموعة أمين في الحلقة الاروماتية .تشتمل بنية السلفوناميدات الأساسية على مجموعة أميد السلفون ، والمجموعة الأمينية في الموقع المجاور لحلقة بنزين ، إذ تم الحصول على عدد كبير من مشتقات السلفوناميد عن طريق استبدال ذرة الهيدروجين على النيتروجين سلفوناميد (N1) ، بينما تم الحصول على عدد قليل من عقاقير السلفوناميد النشطة عن طريق استبدال ذرة الهيدروجين على نيتروجين المجموعة الأمينية العطرية (N4) (٣٠،٣١) .

Sulfonamide

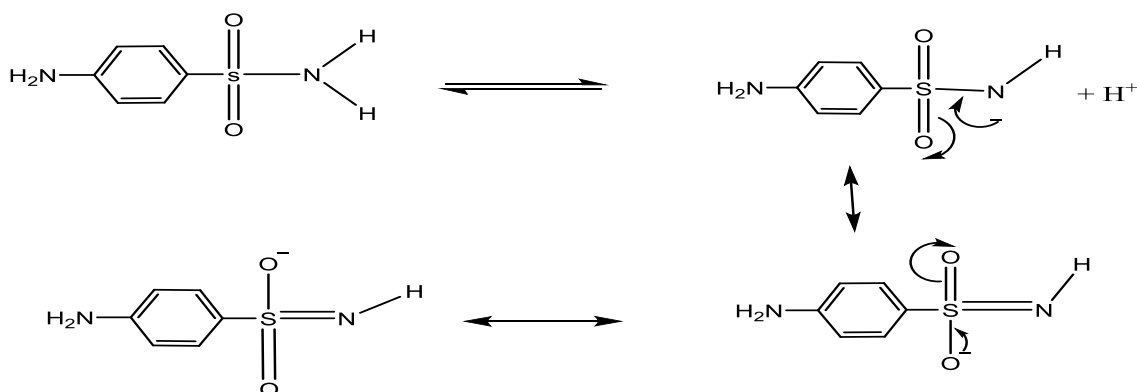
1.2.1. السلفوناميد

السلفوناميد هي مجموعة وظيفية لها البنية $(S=O)_2-NH_2$ ، وتمثل مجموعة سلفونيل متصلة بمجموعة أمينية ، يطلق المركب الحاوي على هذه المجموعة بمركب سلفوناميد حيث تكون له الصيغة العامة RSO_2NH_2 حيث تمثل R هنا الباقي العضوي ، وعلى سبيل المثال سلفوناميد الميثان له الصيغة $CH_3SO_2NH_2$ أي مركب سلفوناميد يمكن أن يُعد أنه مشتق من حمض السلفونيك باستبدال مجموعة الهيدروكسيل بمجموعه أمينية. لمركبات السلفوناميد استعمال هام في الطب حيث تدعى بعقاقير السلفا^(٣٢)، يظهر التركيب الأساسي للسلفوناميد في الشكل (٢-١).



الشكل (٢-١) التركيب الأساسي للسلفوناميد

إذ يمثل السلفوناميد الوحدة التركيبية والوظيفية الأساسية لفئة كاملة من السلفوناميدات المضادة للميكروبات^(٣٣). السلفانيلاميد مادة مستقرة تحت ظروف درجة الحرارة والضغط العادية ، وإنه حساس للضوء وغير متوافق مع العوامل المؤكسدة القوية^(٣٤)، إنَّ قابلية ذوبان السلفوناميد في الإيثانول (~ ٢٧ ملي غرام/ سم ٣) والأسيتون (حوالي ٢٠٠ ملي غرام / سم ٣)^(٣٥) أكبر مما هي عليه في الماء. السلفانيلاميد هو حامض ضعيف ($pKa = 10.4$) بسبب التأثير السحب الإلكتروني القوي لـ SO_2 واستبدال واستقرار الرنين للأنيون الناتج^(٣٦) ، يتم إعطاء تأين السلفوناميد في الشكل (٣-١) .



الشكل (٣-١) تأين تركيب السلفوناميد

The importance of sulfonamide

1.1.2.1. أهمية السلفوناميد

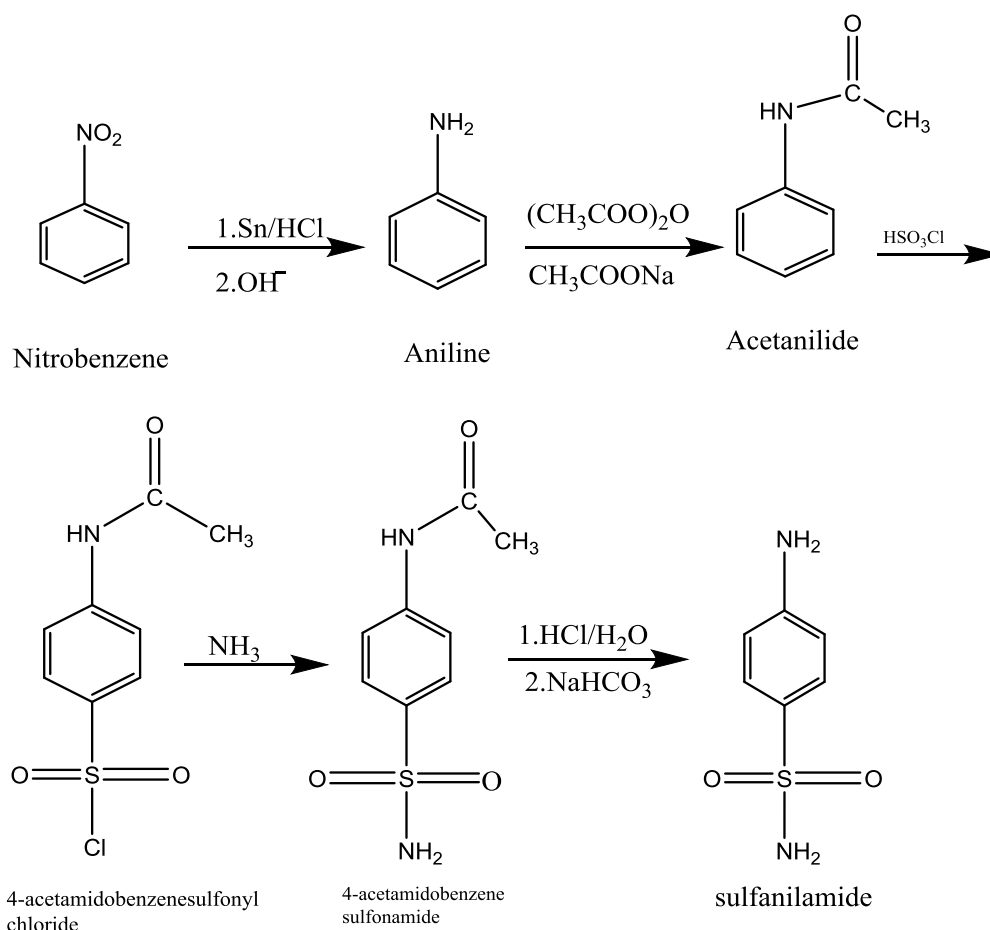
تم إدراك أهمية السلفوناميد عندما تم الإبلاغ عن نظير رئيسي للسلفوناميد أول دواء مضاد للجراثيم^(٣٧). في وقت لاحق ، العديد من مشتقات السلفونيلاميد تم تصنيعها وتمييزها واختبارها لمضادات البكتيريا^(٣٨) ، مضاد للأورام^(٣٩) ، أنهيدراز مضاد للكربون^(٤٠)، مدر للبول^(٤١) وخصائص سكر الدم^(٤٢)، وتستخدم ميثان سلفوناميدات ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$) أيضاً في الأدوية بسبب نشاطها البيولوجي على نطاق واسع ، ميثان سلفوناميد ظهرت البقايا كمستحضرات صيدلانية مناسبة مكافئ ليحل محل المجموعات الوظيفية في تصميم الأدوية^(٤٣)، تمتلك مشتقات ميثان سلفون أميد قدرة ربط الحامض النووي، وتظهر تأثيرات تثبيط الخلايا ، وبعضها مثل Amsacrine تستخدم في العلاج الكيميائي للسرطان^(٤٤-٤٧)، بالإضافة إلى بعض السلفونيل هيدرازينات من المعروف أن لها تأثيرات مضادة للأورام لمنع الخلايا الخبيثة من النمو والانتشار^(٤٨)، إذ تم تمديد إضافي لهذه المنطقة الهامة من خلال التشكيل من أول مركب فضي (I) من سلفانيلاميد أثر على ذلك دور المعادن في تعزيز نشاط البيولوجية^(٤٩)، العديد من المركبات المعدنية الأخرى من السلفانيلاميد تم تصنيع نظائرها في وقت لاحق والتحقيق فيها عن النشاط البيولوجي بالتفصيل^(٥٠)، والمجمعات المعدنية الانتقالية من الهيدرازيدات والسلفوناميدات تجد تطبيقاتها في العلاج الكيميائي^(٥١)، وكذلك مشتقات الهيدرازون الخاصة بهم أبلغنا عن التأثير المضاد للبكتيريا والسموم للخلايا هيدرازيد ميثان سلفونيك أسيد $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHNH}_2$ (يحتوي على كليهما سلفوناميد وجزء الهيدرازين) ومشتقاته الهيدرازون^(٥٢) ، وكذلك مركباتها المعدنية الانتقالية وتثبيط بعض هيدرازون السلفونيل على سبيكة الألومنيوم^(٥٣).

Preparation Sulfonamide

2.1.2.1. تحضير السلفوناميد

تمثل الطريقة الأكثر شيوعاً لتحضير السلفوناميد تفاعل كلوريد السلفونيل الأليفاتي أو الأروماتي مع الأمونيا أو أمين مناسب، إذ تمثل طريقة التحضير هذه أبسط طريقة مباشر للحصول على السلفوناميدات حيث يكون إنتاج السلفوناميد مرتفعاً^(٥٤،٥٥)، المركب الأولي لتحضير السلفانيلاميد متعدد الخطوات هو نيتروبنزين^(٥٦)، يمكن استخراج النيتروبنزين باستخدام القصدير كعامل اختزال ، وحامض الهيدروكلوريك لإعطاء أيون الأنيلينيوم ، والذي يمكن تحويله إلى الأنيلين باستخدام هيدروكسيد الصوديوم، ويمكن اشتقاق الأسيتانيليد ، وهو مركب غير قابل للذوبان في الماء من الأنيلين عن طريق تفاعل الأسيتيل في الوسط المائي، والخطوة التالية في التحضير هي تفاعل الاستبدال الذي يتفاعل فيه الأسيتانيليد مع حامض الكلوروسولفونيك لإعطاء الوسيط ٤-أسيتيميدو

بنزين سلفونيل كلوري (4- acetamidobenzenesulfonyl chloride) المادة الوسيطة المتكونة في وجود الأمونيا ، وتعطي ٤-أسيتاميدو- بنزين سلفوناميد (4-acetamidobenzene sulfonamide) تسبب مجموعة الأسيتاميد الاستبدال بالكامل تقريباً في موقع الفقرة^(٥٧). في الخطوة الأخيرة من التوليف ، وتخضع مجموعة الأسيتات الحامية للتحلل المائي في وسط حامضي وتشكل ٤-أمينوبنزين سلفوناميد ، سلفانيلاميد، ويتم عرض تركيب السلفونيلاميد في الشكل (٤-١).



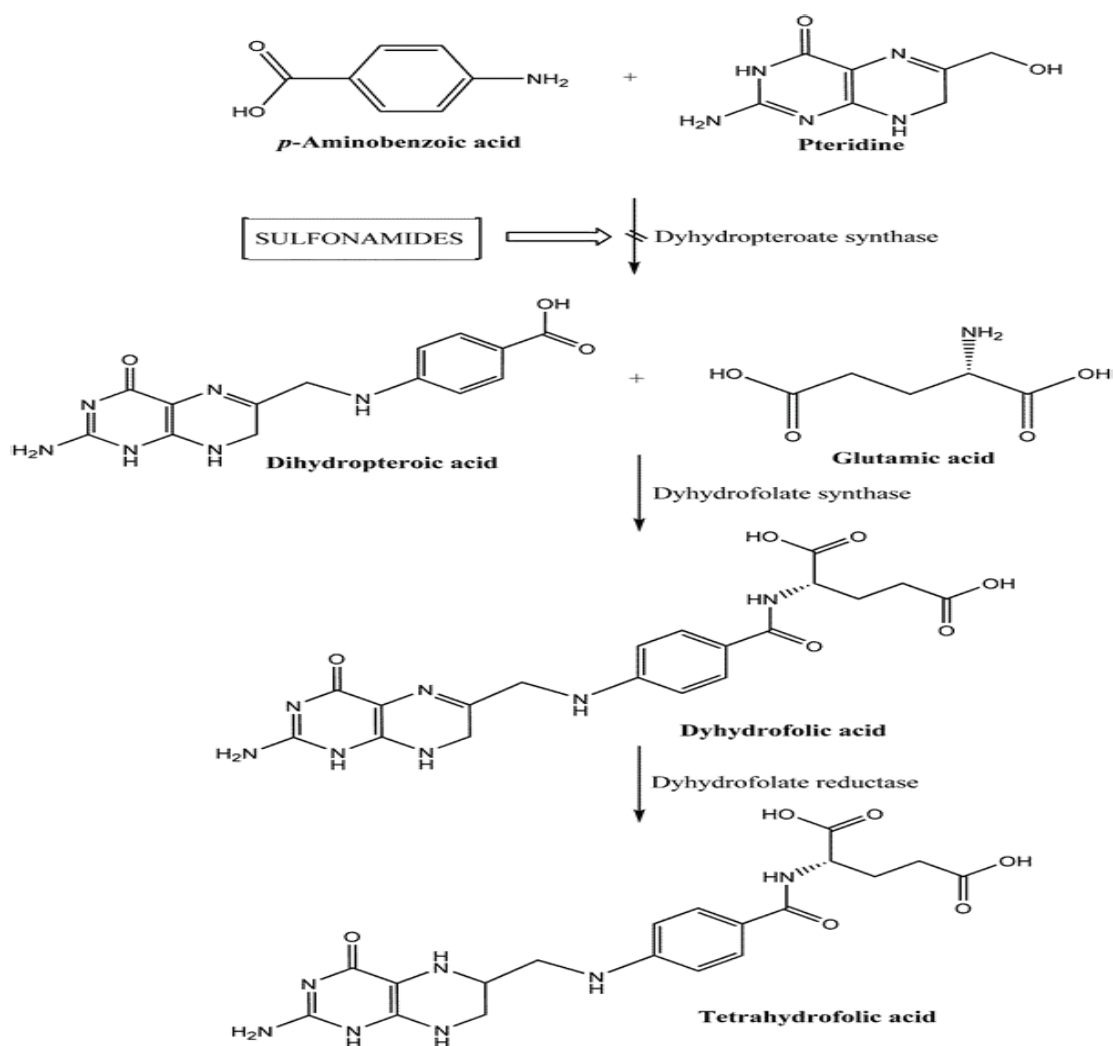
شكل (٤-١) تحضير السلفونيلاميد

2.2.1. العلاقة بين التركيب والفعالية في المرحلة الأولية لبحوث السلفوناميدات

The relationship between composition and efficacy in the initial research phase of sulfonamides

تمّ تصنيع عدد كبير من مشتقات السلفوناميد مما جعل من الممكن إنشاء علاقة بين الخصائص الهيكلية المحددة والنشاط المضاد للميكروبات للجزيئات المنشأة حديثاً ، وتعتبر مجموعة NH العطرية الحرة المجموعة في الموقع شبه نسبي إلى مجموعة السلفوناميد ضرورية لنشاط السلفوناميدات إذ يقلل وجود العنصر الإضافي في الموقع أورثو والميتا لحلقة البنزين من نشاط

السلفوناميد، ومشتقات النيكول أحادي البديل للسلفانيلاميد هي مركبات نشطة تزداد درجة نشاطها مع إدخال بدائل غير متجانسة يؤدي الاستبدال المزدوج إلى مركبات غير نشطة وبالإضافة إلى ذلك يجب ربط مجموعة السلفوناميد مباشرة بحلقة البنزين يؤدي أيضًا استبدال حلقة البنزين بنظام دوري آخر إلى تقليل النشاط أو فقدانه بالكامل^(٥٨). يشير العمل الذي قام به وودز بوضوح إلى وجود السلفانيلاميد مضاد لحامض (p-aminobenzoic) وهو حامض مهم في التمثيل الغذائي البكتيري لحامض الفوليك المشتق من (PABA) إذ تمنع السلفوناميدات إنزيم تخليق حامض الفوليك الذي يشارك في التحويل من PABA إلى حمض الفوليك، وهذا يسبب نقص حمض الفوليك مما يؤدي إلى إصابة البكتيريا فيقصر نشاط السلفوناميدات المضاد للبكتيريا على الكائنات الحية الدقيقة فحسب تصنيع حمض الفوليك الخاص بهم^(٣٥).



الشكل (٥-١) تخليق حامض الفوليك وموقع عمل السلفوناميدات

ثم بعد ذلك استخدمت العديد من السلفوناميدات سريريا .ويركز اليوم على مجموعة منها وهي

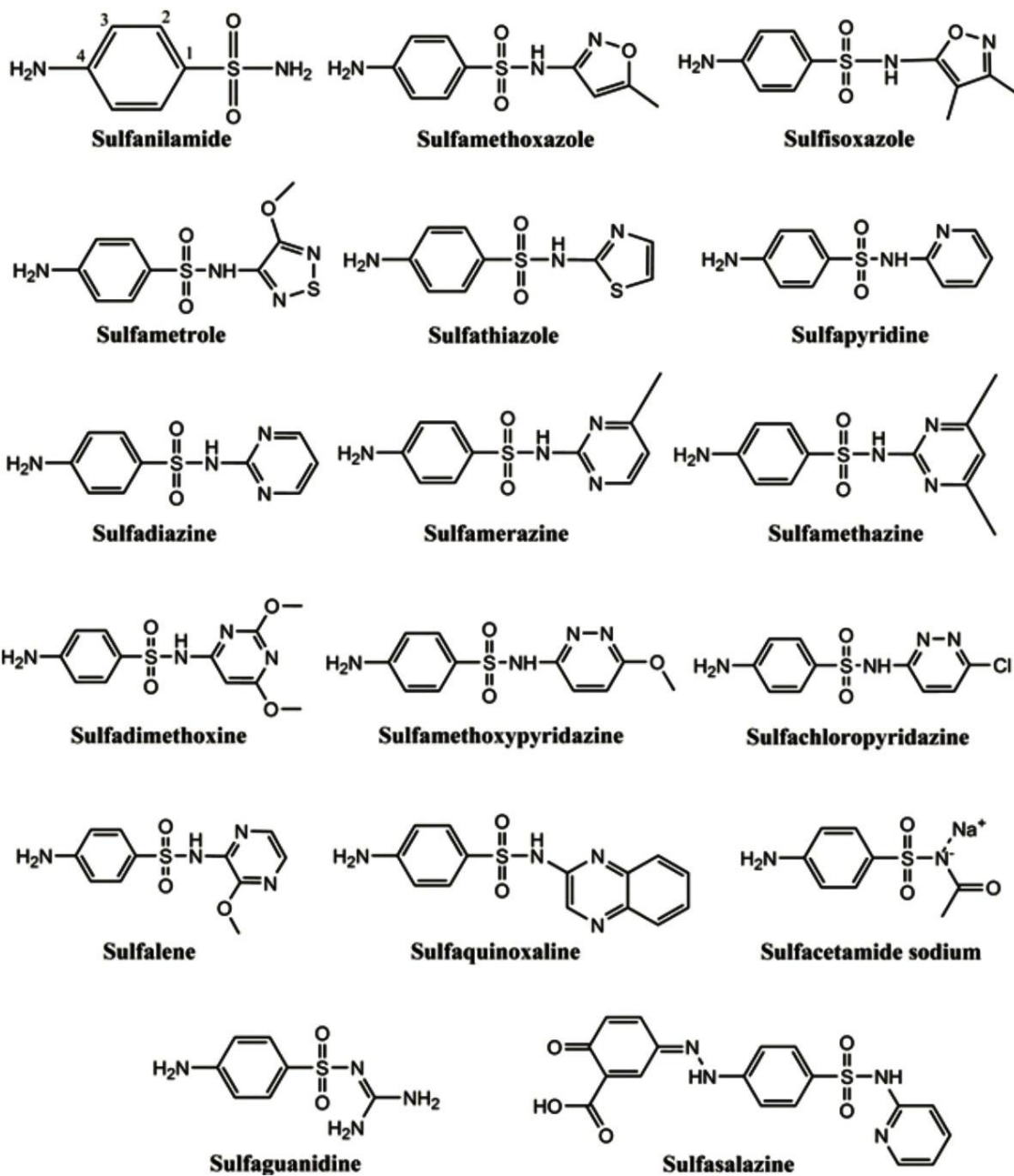
- السلفوناميدات قصيرة الفعل ٨-٤ ساعات (مثل سلفاديازين)

-السلفوناميدات متوسطة الفعل ١٢-٨ ساعة (مثل سلفاميثوكسازول وسلفاموكسازول)

-السلفوناميدات طويلة الفعل مثل (سلفادوكسين)

السلفوناميدات للاستخدامات الخاصة مثل سلفاسيتمايد ، سلفاسالزين ، سلفاديازين ^(٦٠,٥٩)

من ذلك اليوم فصاعدًا تمّ تطوير الأدوية والعديد منها جعلت المتغيرات أكثر فعالية وأقل سمية . لا تزال أدوية السلفا مستخدمة على نطاق واسع لعلاج مجموعة متنوعة من الأمراض مثل حب الشباب والتهابات المسالك البولية ، وكذلك جذب الكثير من الاهتمام لعلاج الالتهابات التي تسببها البكتيريا الأخرى المقاومة للمضادات الحيوية.^(٦١)



الشكل (٦-١) امثلة من مركبات السلفوناميد المستخدمة كمضادات للمكروبات

3.2.1. Antimicrobial activity of السلفوناميدات والميكروبات المضادة sulfonamides

هي أدوية مضادة للميكروبات ذات تأثير واسع ، وهي فعالة ضد البكتيريا موجبة الغرام ، وبعض البكتيريا سالبة الغرام ، مثل البكتيريا المعوية *Escherichia coli* و *Klebsiella* و *Salmonella* و *Shigella* و *Enterobacter*. وتظهر السلفوناميدات نشاطاً جيداً ضد الإشريكية القولونية ، معتدلة ضد المتقلبة الرائعة والأنواع المعوية ، وضعيفة ضد *Klebsiella* ، لكنها لا تظهر أي نشاط معاصر ضد *Pseudomonas aeruginosa*. السلفوناميدات فعالة أيضاً ضد الفطريات (المتكيسة الرئوية الجؤجؤية) والأوليات (التوكسوبلازما جونديتش). وتختلف السلفوناميدات في الفاعلية ، ولكن ليس في طيف النشاط المضاد للميكروبات^(٦٢,٦٣).

4.2.1. Mechanism of action of السلفوناميدات التأثير sulfonamides

تعمل السلفوناميدات كمثبطات تنافسية لأنزيم الديهيدرو بتيروات سينثيتاز (Dihydropteroate synthetase)، وتثبط الاصطناع الحيوي لرباعي هيدروالفولات في الخلايا الجرثومية، رباعي هيدرو الفولات هام في كل من الخلايا البشرية والجرثومية لكونه تميم أنزيمي يقدم وحدات كربون واحدة لاصطناع البيريميدينات الضرورية من أجل اصطناع ال DNA ، وإذا تمّ منع اصطناع ال DNA والبيريميدين ، فإنه لا يمكن للخلية أن تنمو وتنقسم.^(٦٤) ونلاحظ أنّ السلفوناميدات لا تقتل الخلايا الجرثومية بشكل فعال، ولكنها تمنع على أية حال نمو الخلايا وتكاثرها، وهذا يعطي أجهزة الدفاع الذاتية للجسم الوقت الكافي للتعامل مع مصادرها وطردها من الجسم ، والعوامل المضادة للجراثيم التي تثبط نمو الخلية تصنف على أنها كابحة للجراثيم بينما تصنف العوامل كالبنسلين التي تقتل الخلايا الجرثومية بأنها قاتلة للجراثيم، وبما أنّ السلفوناميدات تعتمد على الجهاز المناعي السليم لإكمال العمل الذي بدأته، فإنّها ليست مقترحة للمرضى ذوي الجهاز المناعي الضعيف، وهذا يشمل مرضى الإيدز والمرضى الخاضعين للمعالجة الكيماوية للسرطان، أو الذين تم نقل أعضاء لهم ويتناولون أدوية مثبطة للمناعة.^(٦٥)

5.2.1. Pharmacokinetics of Sulfonamides الحركة الدوائية للسلفوناميدات

استثناء بعض مستحضرات السلفوناميد الموضعية والحقنية^(٦٦)، يتم إعطاء غالبية أدوية السلفوناميد عن طريق الفم، وهذا هو السبب في أنّ امتصاصها في الدورة الدموية الجهازية ضروري للتعبير عن

آثارها الدوائية في الأنسجة والأعضاء المستهدفة، وبعد تناوله عن طريق الفم يتم امتصاص السلفوناميدات جيداً من الجهاز الهضمي ، والاستثناءات هي سلفاجوانيديين (SGV)^(٦٧) وسلفاسالازين (SLZ)^(٦٨) والتي لا يمكن امتصاصها عملياً، لهذا السبب يتم استخدامها في علاج الالتهابات المعوية. يمكن تحقيق أقصى تركيز في الدم في حدود ٠.٥-٣ ساعة بعد الإعطاء الفموي^(٦٩)، إذ يُعتمد على بنية السلفوناميد. بعد الامتصاص يتم توزيع السلفوناميدات في جميع الأنسجة وسوائل الجسم بما في ذلك السائل النخاعي وأنسجة الجنين ، ويعتمد توزيع السلفوناميد في الجسم على خصائصه الفيزيائية والكيميائية ومدى ارتباطه ببروتينات البلازما وحالة الكائن البشري^(٧٠)، يمكن أن تختلف درجة الارتباط ببروتينات البلازما اختلافاً كبيراً بين السلفوناميدات المختلفة، وبالتالي فإن درجة ارتباط السلفانيلاميد والسلفاديازين SDZ هي ٢٠-٣٠٪ ، بالنسبة للسلفالين (SFL) والسلفاميرازين (SMZ) والسلفاثيازول (STZ) فهي ٧٠-٧٥٪ وحتى ٩٨٪ للسلفاديميثوكسين (SDM)^(٧١)، ويكون مسار البولي ميتا الرئيسي هو الأكسدة ، حيث يتم إدخال مجموعة واحدة أو مجموعتين من الهيدروكسيل في الموقع ٤ أو ٥ أو ٦ من جزء السلفوناميدات لتكوين مستقبلات أحادية هيدروكسي أو ثنائي هيدروكسي، تحتفظ هذه المستقبلات بجزء (٢.٥ - ٣٩.٥٪) من النشاط المضاد للميكروبات من السلفوناميدات الوالدية ، وتفرز في البول دون تغيير أو بعد الاقتران بحمض الجلوكورونيك أو الكبريتات في البشر ، يحدث التحول الأيضي للسلفوناميدات بشكل رئيسي في الكبد عن طريق أستلة المجموعة الأمينية^(٧٢).

6.2.1. الأعراض والآثار الجانبية للسلفوناميدات Symptoms and side effects of sulfonamides

المشكلة الرئيسية المرتبطة بالسلفا، وغيرها من مركبات السلفا الأولى، هي أنها قد تتبلور أحيانا في بول المريض مسببة تلف الكلى، ولكن العلماء تمكنوا فيما بعد من حل هذه المشكلة، فطوروا مشتقات السلفا وجعلوها ذات قابلية أكثر للذوبان في الماء ، وبالتالي أصبح من الطبيعي أن يقل احتمال وجود التبلور في البول ، أما الآثار الجانبية للسلفوناميدات وتسبب السلفوناميدات آثاراً جانبية في ٤-٦٪ من المرضى المعالجين من عامة السكان ، وحتى ٥٠-٦٠٪ من المرضى المصابين بعدوى فيروس العوز المناعي البشري^(٧٣)، و فرط الحساسية هي أكثر التفاعلات الضارة شيوعاً تجاه السلفوناميدات وغالباً ما يشار إليها باسم (حساسية السلفا)، وتشمل الآثار الضارة المبلغ عنها الحمى (في ١-٢٪ من المرضى) والتهاب الأوعية الدموية الجهازية ، والتهاب الرئوي والتهاب الكبد ، والتهاب عضلة القلب ، والتهاب الكلية الخلالي ، فقر الدم الانحلالي وقلة العدلات ، وقلة الصفيحات ، وقلة الكريات

الشاملة ، وردود فعل جلدية مختلفة بما في ذلك ردود الفعل الشديدة مثل متلازمة ستيفن جونسون وانحلال البشرة السمي^(٧٤)، إذ يحدث اضطراب المسالك البولية لدى بعض المرضى، ونتيجة ترسيب المستقلب (سلفوناميدات الأسيتيل) خاصة في حالة البول الحمضي، إذ يمكن تجنب ذلك باستخدام سلفوناميدات قابلة للذوبان والحفاظ على تفاعل البول القلوي تسبب السلفوناميدات آثاراً جانبية من خلال آليات مختلفة، في بعض الحالات تكون آلية تأثير السلفوناميدات السامة معروفة على سبيل المثال فقد يؤدي نقص إنزيم نازعة هيدروجين الجلوكوز ٦ فوسفات إلى فقر الدم الانحلالي في المرضى الذين يعالجون بالسلفوناميدات وفضلاً على ذلك ، فإن آلية التفاعلات العكسية للسلفوناميدات لا يتم تحديدها بدقة في معظم الحالات. من المعتقد أن آلية تأثيرات السلفوناميد السامة تمثل مزيجاً من التأثير السام المباشر^(٧٥).

7.2.1. المقاومة البكتيرية للسلفوناميدات Bacterial resistance to sulfonamides

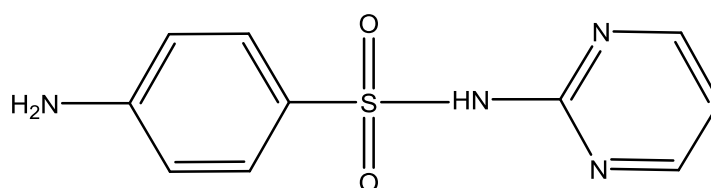
يمكن أن يكون علاج الالتهابات البكتيرية بشكل كبير معقدة بسبب قدرة البكتيريا على التطور ومقاومة الأدوية المضادة للميكروبات، وقد تكون البكتيريا بطبيعتها مقاومة للأدوية المضادة للميكروبات (مقاومة متأصلة)، أو قد تكتسب مقاومة بواسطة طفرة دي نوفو، أو عن طريق الحصول على مادة وراثية من البكتيريا المقاومة (مقاومة مكتسبة)، يمكن إظهار المقاومة المكتسبة مثل إنتاج الإنزيمات التي تحط من دواء مضاد للجراثيم ، وهو تصور عن نظام التدفق مما يمنع الدواء من الوصول إلى موقع العمل المستهدف داخل الخلية ، تعديل هدف عمل الدواء أو تطوير التمثيل الغذائي البديل المسار الذي ليس للدواء أي تأثير^(٧٦)، يمكن تفسير المقاومة البكتيرية للسلفوناميدات في عدة طرق من الممكن أن تكون الطفرة الكروموسومية للشريكة القولونية يؤدي إلى استبدال بقايا فينيل ألانين بواسطة الأيزولوسين بقايا ، ومما يؤدي إلى انخفاض تقارب الإنزيم مع السلفوناميدات^(٧٧)، ويمكن أن تكون طفرات مماثلة مسؤولة عن مقاومة المكورات العقدية الرئوية العطيفة (jejun)، والمستدمية النزلية ، والعقدية المقيحة والعقدية الطارفة^(٧٨)، وفي القضية من (Neisseria meningitides) الاختلافات في جين بين السلالات المقاومة والحساسة ما يقرب من ١٠٪ ، مما يشير إلى أن المقاومة ناتجة عن إعادة التركيب بدلاً من الطفرات النقطية^(٧٩). بواسطة البلازميد تحدث مقاومة السلفوناميدات بسبب مقاومة الأدوية سينثاس ثنائي هيدروبتيروات المشفر بواسطة sul1 و sul2 الجينات. يرتبط جين Sul1 بجينات المقاومة الأخرى في فئة Integrons 1^(٨٠) ، بينما يقع sul2 عادةً في البلازميدات الصغيرة. ليفرمور وآخرو أكدوا ذلك جينات sul1 و sul2 مسؤولة عن مقاومة E. coli إلى SMX و SML، والمقاومة البكتيرية للسلفوناميدات ومضادات الميكروبات

الأخرى تمثل الأدوية مشكلة كبيرة، وأكثر تواتراً ظهور سلالات متعددة المقاومة من الكلبسيلا الرئوية، والمكورات العنقودية، المكورات المعوية، والسودوموناس الأنواع في المؤسسات الصحية تؤدي إلى العلاج الذي يمكن أن يسبب مضاعفات خاصة في كبار السن والأطفال والمرضى الذين يعانون من نقص المناعة. من أجل التغلب على مشكلة المقاومة البكتيرية للسلفوناميدات، ومجموعات من السلفوناميدات يمكن أن تكون الأدوية مثل (Sulfadiazine) و (Sulfamerazine) و (Sulfathiazole) مستخدم، وتساهم مجموعات أدوية السلفوناميدات للتغلب على المقاومة الميكروبية^(٨١).

Sulfadiazine

3.1. السلفاديازين

سلفاديازين هو سلفوناميد يتكون من برميدين مع (4-aminobenzenesulfonamido)، إذ يُعدّ مثلاً نموذجياً للسلفوناميدات يمتص بسرعة بعد الإعطاء الفموي، وي طرح سريعة في البول، وعامل مهم مضاد للميكروبات في علاج الحروق و مضاد للجراثيم ومضاد للورم ومدر للبول، أنهيدراز مضاد للكربون، وسكر الدم، ومضاد للغدة الدرقية ومثبطاً البروتياز والعديد من الأنشطة الأخرى من السلفوناميد المختلفة يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة ٥٠ % وتحصل استتلة ل ٢٠-٤٠ % من الجرعة المؤيضاات المؤسئلة أقل ذوباناً في البول، وقد تحدث البول البلوري، والدواء ينتشر بشكل جيد في الجسم ويعطي تركيز علاجي في السائل المخي الشوكي^(٨٢).



الشكل (٧-١) التركيب الاساسي للسلفاديازين

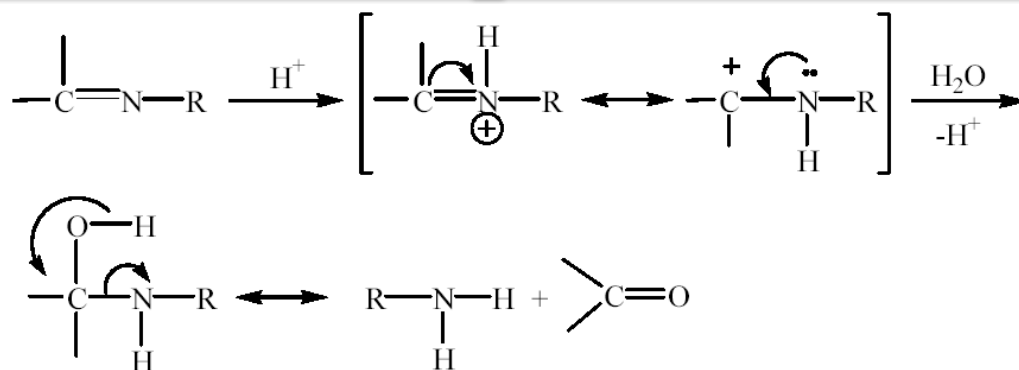
و تم الإبلاغ عن العديد من مركبات فلز السلفوناميد، أنهيدات كربونية (EC، CAS) تشكل عائلة من الإنزيمات الفلزية فلها أثر مهم في الفسيولوجية المختلفة والعمليات المرضية^(٨٣)، وهذه الإنزيمات هي محفزات فعالة بشكل ملحوظ للإنتاج الترطيب العكسي للبيكربونات من ثاني أكسيد الكربون. تستخدم

CA بشكل شائع كهدف الأنزيمات في علاج الوقاية من عدد كبير من الأمراض بسبب انتشارها الواسع من CAs في العديد من الخلايا والأنسجة والأعضاء. لذلك ، فإن اكتشاف مثبطات CA الجديدة أمر بالغ الأهمية كبير^(٨٤)، يمثل السلفوناميد / الكبريتات المانع الرئيسي للإنزيمات المعدنية أنهيدراز الكربونيك (CA، EC) مثبطات الأنهيدراز الكربوني (CAIs) فكانت يستخدم في البشر لسنوات عديدة كمضاد للسمنة ، والعوامل المضادة للأورام تستهدف مجموعة متنوعة من الأشكال^(٨٥،٨٦،٨٧).

Schiff Base

4.1. قواعد شف

وهي تسمية تطلق على تلك المركبات العضوية الحاوية على مجموعة الأزوميثين كمجموعه —HC=N فعالة^(٨٨)، وسميت القواعد بأسم مكتشفها هيكو شف (Hugo Schiff)، وقد حضرها لأول مرة عام (١٨٦٤) وذلك من تفاعل تكثيف (condensation reaction) مركبات كاربونيلىة (الديهيدات أو كيتونات الليفانية أو أروميتيه) مع أمينات أولية تحت ظروف مختلفة وبوجود عامل مساعد، إن الصيغة العامة لقواعد شف $(\text{R}''\text{R}'\text{C}=\text{NR})$ إذ تمثل كل من $(\text{R}' \text{ R}'')$ مجموعة الليفانية أو أروماتيه او ذرة هيدروجين وحين تمثل (R) حلقة بنزين معوضه أو غير معوضه عندها تدعى قواعد شف بالانيلات (anils) او البنزانيلات (benzanils)^(٨٩)، إن تفاعل مركبات الكاربونيل مع الامينات لتكوين قواعد شف هو من التفاعلات العكسية ، إذ إن نواتج التفاعل يمكن أن تتفكك وتعطي المتفاعلات نتيجة لوجود جزيئة الماء الناتجة من تفاعل التكثيف وهذا ما يسمى بالتحلل المائي لقواعد شف^(٩٠) ، تمتاز قواعد شف الاليفاتية بعدم استقرارها في المحاليل المائية ، وبينت الدراسة التي قام بها العالم (Pollack) وجماعته^(٩١) على قواعد شف المحضرة من تكاثف بعض الأمينات الاليفاتية مع (Cyclohexene - 1 - carboxy aldehyde) أن الخطوة الأولى في التحليل المائي تتضمن إضافة بروتون إلى ذرة نيتروجين مجموعة الأزوميثين مكونة أيون الايمينيوم (iminiumion) الذي يضاف اليه الماء مكونة الكاربينول أمين (Carbinol amine) الوسطي الذي يتجزأ بدوره إلى الالديهيد والأمين أما قواعد شف المشتقة من الالديهيدات الأروماتية فإنها تتحلل بصورة ابطأ وكما موضح في الشكل (٨-١).



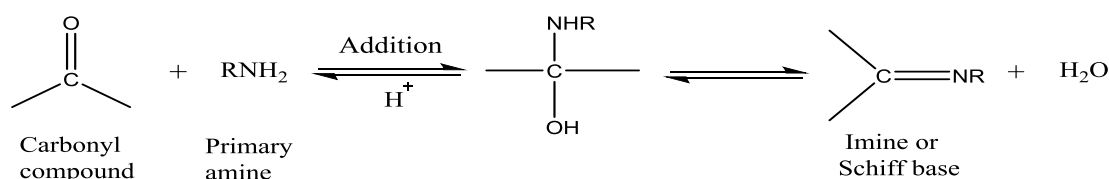
الشكل (٨-١) التحليل المائي لقواعد شف

وقد تميزت بالعديد من الخصائص، ومن أهمها الاستقرار العالي نسبياً، ويرتبط هذا الإستقرار بالمواد الأولية اللازمة لتحضير (مركبات الكربونيل والأمين) من حيث الأروماتية، فقد تميزت المركبات المحتوية على معوضا اريلية (Aryl Substituents) بإستقرارها العالي نسبة إلى قواعد المشتقة من المركبات الإليفاتية ، وهي غالبا ما تكون صلبة، وذات إستقرار حراري نسبي ، بينما تميزت قواعد شف المركبات الإليفاتية صفاتها السائلة ويعزى الإستقرار القواعد شف الأروماتية إلى حصول حالة للمجاميع المرتبطة على طرفي مجموعة الأزوميثين^(٩٢) .

1.4.1. تحضير قواعد شف Preparation Schiff base

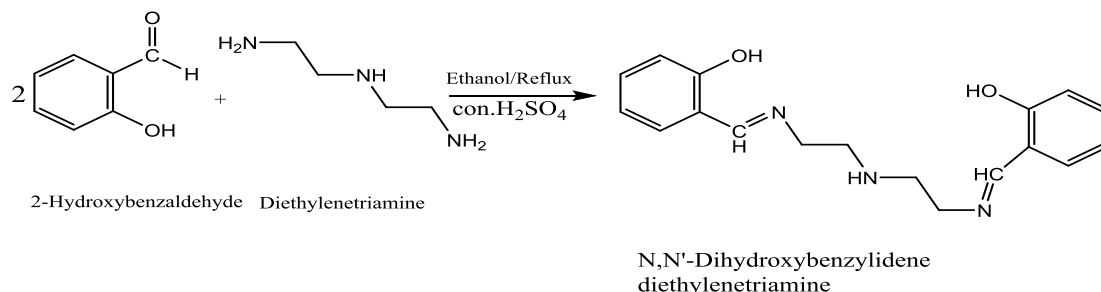
تحضر قواعد شف بطرق مختلفة تبعا لكل من موادها الأولية والمذيبات المستعملة في حالة العمل بالطور السائل، وبعض المتغيرات الفيزيائية من درجة حرارة وضغط لازمين لإتمام عمليا التحضير ، فضلا عن دور العامل المساعد ذي الأثر البالغ للحصول لمنتوج أوفر ونقاوة عالية . وفي ادناه استعراض مبسط لبعض هذه الطرائق:-

1.1.4.1- التصعيد الإرجاعي لكميات مولية متكافئة من الكربونيل مع الأمينات الأولية ، أو الأحماض الأمينية، أو الأمونيا في مذيب مناسب غالبا ما يستعمل الايثانول المطلق، أو البنزين الجاف وغيرها من المذيبات بوجود قطرات من الحامض كعامل مساعد وتعد هذه الطريقة هي الأكثر شيوعا في تحضير قواعد شف وكما مبين في المخطط (١-١) المعادلة العامة^(٩٣).



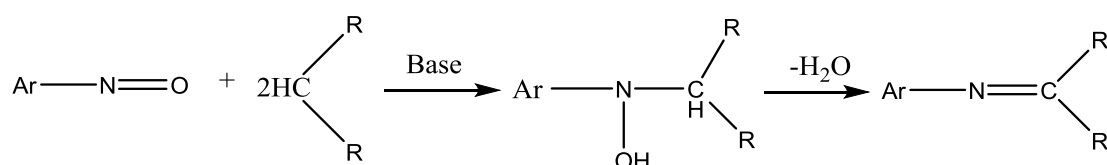
المخطط (١-١) المعادلة العامة لتحضير قواعد شف

طبقت هذه الطريقة لتحضير الكثير من قواعد شف، ومن أمثلتها البسيطة تحضير المركب N',N -هيدروكسي بنزليدين ثنائي أثيلين من تكثيف السلسلديهايد وثنائي أثيلين ثلاثي الأمين وكما موضح في المخطط (٢-١) ادناه .^(٩٤)



المخطط (٢-١) تحضير المركب N',N -هيدروكسي بنزليدين ثنائي أثيلين

2.1.4.1- تكثيف مركبات النتروز الأورماتية مع مركبات تحتوي في تركيبها على مجموعة مثلين فعالة مثالها أسترات حامض المالنوك والبيتا ثنائي الكيتون (B- diketones)، ويسمى هذا التفاعل باسم مكتشفه (Ehrlich-Sacks)^(٩٥)، وتتضمن العملية حذف جزيئة ماء من مشتقات الهيدروكسيل أمين الوسطية في وسط قاعدي وقد استعمل (البريديين أو هيدروكسيد الصوديوم أو كربوناته) لهذا الغرض وكما توضحه المعادلة الآتية في المخطط (٣-١).



المخطط (٣-١) تكثيف مركبات النتروز الاورماتية

2.4.1. أهمية قواعد شيف وتعدد استعمالاتها

The importance of Schiff base and their versatility

في السنوات الاخيرة نالت قواعد شيف اهتماماً كبيراً كمواد دوائية نتيجة للفعالية البيولوجية ، وكذلك فان العديد من قواعد شيف لها فعالية ضد الفطريات .

١- في الطب والتقنية الحيوية medicine and Biotechnology يحدد موقع تغليف انتقائي من عقد قواعد شيف الموجبة Cationic Schiff base للنيكيل (II) مع (DNA) في بحوث الطب والتقانة الحيوية .

٢- في الصناعات الدوائية : ومن أهم لأدوية ذات الفعالية المضادة (للسرطان Antitumor وللطريه Fungicidal * ولبكتريا Bactericidal). وتعد قواعد شيف على انها مواد مهمة صيدلانيا فهي تمتلك فعالية كمضاد لمرض السل^(٩٦) (Antituberculosis) وكمضاد للورم السرطاني^(٩٧) (Anticancer) ، وتوقيف انقسام الخلية السرطانية - وكما برزت لها مجموعة واسعة من الخصائص الصيدلانية بوصفها مضاد للالتهابات (Anti - inflammatory) وللملاريا (Anti - malarial) والفيروسات (Anti - virus) والسكري (diabetes) والأضطرابات العصبية (- neurological disorders) ورم الغدد اللمفاوية ومخفضة للحرارة ، ومسكنا للألام.

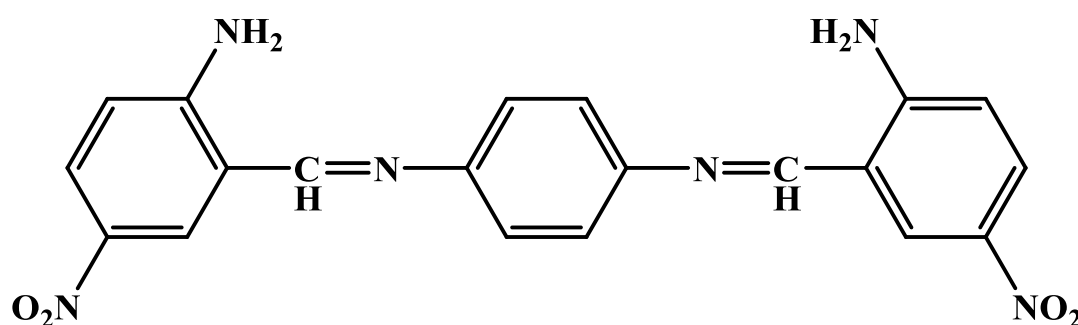
٣- استخدمت في مجال الاستخلاص في عمليات استخلاص كل من اليورانيوم (VI) والليثيوم (VI)

٤- استخدمت في الكيمياء البيئية (Environmental chemistry) اقطاب انتقائية Electrodes selective لتقدير ملوثات المواد العضوية في الماء، وثبت استخدامها في فصل الأكسجين من الهواء الجوي .

٦- تستخدم في الكيمياء العضوية الفلزية (organometallic chemistry)

3.4.1. الفعالية البيولوجية لقواعد شف Biological Activity of Schiff Bases

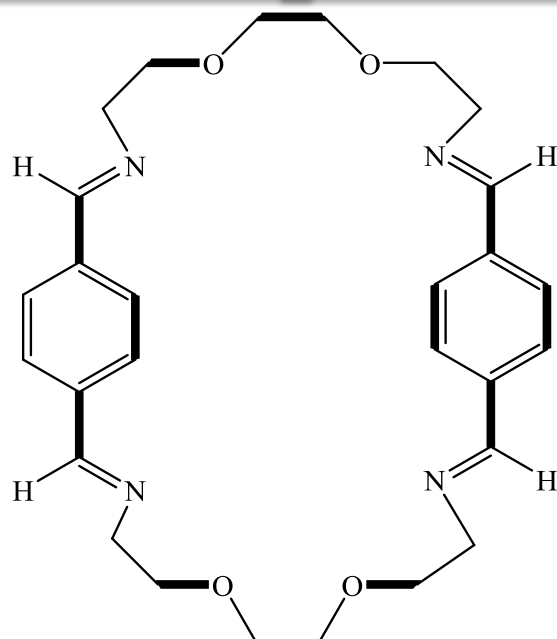
تعد قواعد شف من المركبات الوسيطة المهمة في تحضير بعض المركبات ذات الفعالية البيولوجية مثل (β-Lactams) ^(٩٨) فضلاً على أهميتها في المجال الحيوي حيث استعملت كمضادات للبكتيريا والفطريات والسرطان وغيرها ^(٩٩) وتعزي الفعالية البايولوجية لهذه المركبات الى تكون كليات مستقرة مع الأيونات الفلزية الموجودة في الخلية ^(١٠٠)، وإن وجود مجموعة الازوميثين (C=N) في هذا الجزيئ يكون عاملاً فعالاً وملائماً لتكوين معقدات مستقرة مع الايونات الفلزية ^(١٠١)، لذلك تم تحضير عدد كبير من قواعد شف وجرى دراسة فعاليتها البايولوجية حيث اشارت دراسة حديثة العهد والتي قام بها كل من Sakthilatha و Rajavel ^(١٠٢) أن قواعد شف المشتقة من تكاثف p-Phenylenediamine مع 2-amino5-nitrobenzaldehyde تمتلك فعالية بايولوجية مع الكثير من انواع مع البكتيريا والشكل التالي (٩-١) يوضح الصيغة المحضرة .



الشكل (٩-١) 4-(((1,2-dimethyl-4-oxo-5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrrol-3-

yl)imino)methyl)phenyl diethyl phosphate

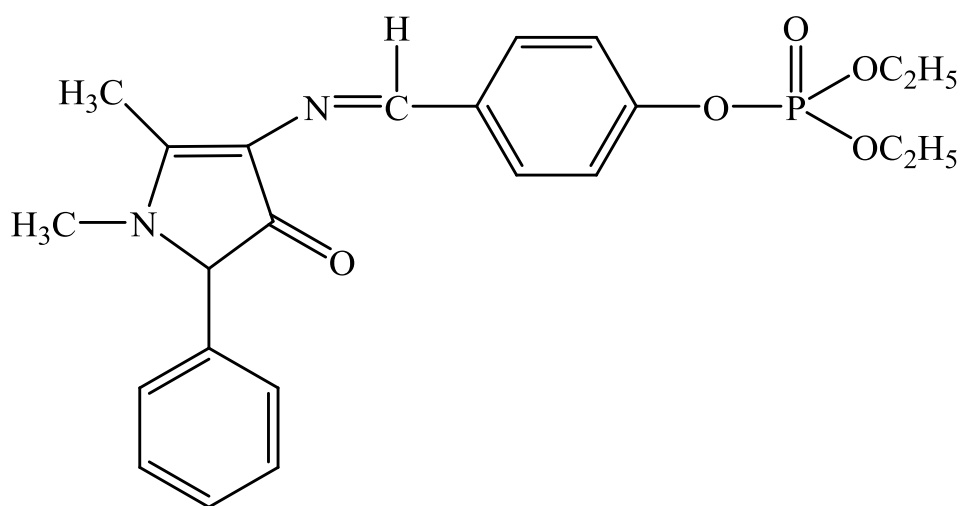
كما اثبت الباحث (Ugras) ^(١٠٣) وجماعته ان لقاعدة شف المبينة صيغتها في الشكل التالي (١٠-١) فعالية مضادة للبكتيريا والفطريات .



الشكل (١٠-١) (2E,12E,15E,25E)-6,9,19,22-tetraoxa-3,12,16,25-tetraaza-1,14(1,4)-

dibenzenacyclohexacosaphane-2,12,15,25-tetraene

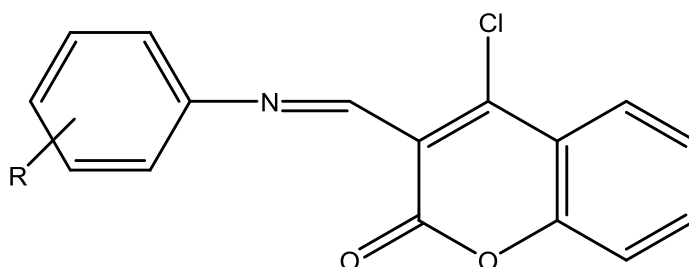
وحضر (Pandey)^(١٠٤) مجموعة من قواعد شف المشتقة من 4-امينوانتبييرين الحاوية على الفسفور واثبتت كفاءتها مضادات للفطريات (antifungal) وتمثل الصيغ المبينة في الشكل (١١-١) التالي .



الشكل (١١-١) 4-(((1,2-dimethyl-4-oxo-5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)imino)

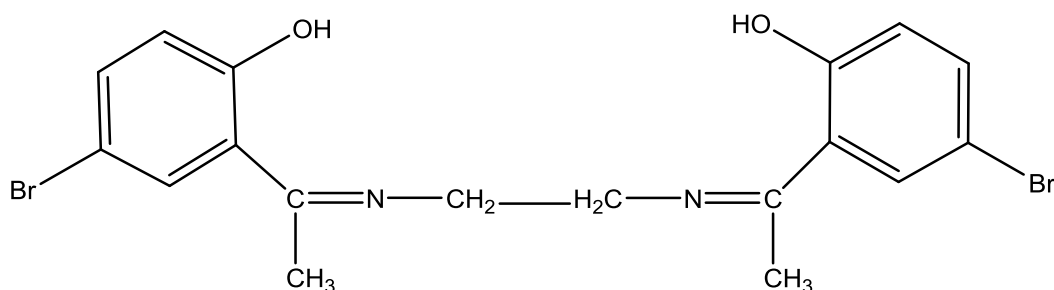
methyl)phenyl diethyl phosphate

واشار (Bairagi) ^(١٠٥)، وجماعته الى امتلاك قواعد شف المبينة صيغها في الشكل التالي (١٢-١) فعاليه بايولوجية ضد الكثير من انواع البكتريا والفطريات.



الشكل (١٢-١) 4-chloro-3-((phenylimino)methyl)-2H-chromen-2-one

اما Mandlik و Kelode ^(١٠٦) فقد حضرا قاعدة شف مشتقة من ethylene diamin مع 2-hydroxy-5-bromo acetophenone تمتلك فعالية بايولوجية ضد نمو البكتريا والشكل (١٣-١) التالي يوضح الصيغة المحضرة .



الشكل (١٣-١) قاعدة شف (مشتقة من الاثيلين ثنائي امين) ذات فعالية بيولوجية

Aim of the study

5.1. الهدف من الدراسة

الهدف من هذا الدراسة هو تحضير سلسلة جديدة من المركبات قاعدة شف المشتقة من عقاير السلفا، وهو عقار السلفادايزين من حيث تفاعله مع الالديهايدات وتشخيصها باستخدام مطيافيه الاشعة تحت الحمراء، واختبار الفعالية البيولوجية لهذا المركبات كمضادات للبكتريا ضد نوعين من العزلات البكتيرية إحداهما سالبة لصبغة كرام (Gr^{-ve}) هي (*E. coli*)، والأخرى موجبة لصبغة كرام (Gr^{+ve}) هي (*S. aureus, Klebsiella spp*) .

الفصل الثاني

الجزء العملي

Experimental
Part

Chemicals

1.2. المواد الكيميائية المستخدمة

حيث تم الحصول على المادة الأساسية والذي هي عقار سولفاديازين من الشركة العامة لصناعة الادوية والمستلزمات الطبية سامراء -العراق ،اما المواد الكيميائية الاخرى المستخدمة في تحضير المركبات وهي من منشأ عالمية كما موضح في الجدول (1-2).

الجدول (٢ - ١) المواد الكيميائية المستخدمة في التفاعلات الكيميائية

Serial. NO	Chemical material	Chemical formula	Name of company	Purity %
1	Acetaldehyde	C ₂ H ₄ O	BDH	95%
2	Dimethylsulfoxide(DMSO)	(CH ₃) ₂ SO	BDH	98%
3	Ethyl Acetate	C ₄ H ₈ O ₂	Romil	99.5%
4	Methanol	CH ₃ OH	India-Sigma	99.9%
5	m-Hydroxyl Benz aldehyde	C ₇ H ₆ O ₂	BDH	97%
6	m-Hydroxyl Naphthaldehyde	C ₁₁ H ₈ O ₂	Sigma Aldrich	98%
7	Petroleum Ether	C ₄ H ₁₀ O	BDH	94%
8	Potassium Hydroxide	KOH	BDH	85%
9	Potassium Carbonate	K ₂ CO ₃	Sigma Aldrich	96%
10	Potassium Permanganate	KMnO ₄	BDH	95%
11	p-Bromo Benzaldehyde	C ₇ H ₅ BrO	BDH	97%
12	p-Chloro Benzaldehyde	C ₇ H ₅ ClO	Sigma Aldrich	95%
13	p- Hydroxy Benzaldehyde	C ₇ H ₆ O ₂	BDH	97%
14	p-Methylbenzaldehyde	C ₈ H ₈ O	BDH	85%
15	p-Nitro Benzaldehyde	C ₇ H ₅ NO ₃	BDH	97%
16	Sodium Hydroxide	NaOH	CP	96%
17	Sulfadiazine	S ₂ O ₄ N ₁₀ H ₁₀ C	samarra	98%

Instrumentals and Techniques**2.2. الأجهزة والتقنيات المستخدمة**

(١) جهاز قياس درجة الانصهار (MP):- استخدم جهاز Digital melting point Advanced smp3 المجهز من شركة Stuart-United kingdom لقياس درجات الانصهار للمركبات المحضرة، في مختبرات قسم الكيمياء\ كلية التربية للعلوم الصرفة /جامعة ديالى.

(2) UV Cabinet for TLC :- استخدمت طريقة كرموتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) في متابعة سير التفاعلات ،والتأكد من نقاوة المركبات المحضرة ،وذلك عن طريق استخدام صفائح ذات ابعاد (20x20 cm) المغطاة بالسليكا جلّ، وظهرت البقع باستعمال ضوء الاشعة فوق البنفسجية بطول موجي 254nm وكذلك باستخدام محلول KMnO_4 في مختبرات جامعة ديالى / كلية التربية للعلوم الصرفة / قسم الكيمياء .

(3) جهاز قياس طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR):- استخدم جهاز (SHIMADZU, FT-IR Spectrophotometer) 8400S لقياس طيف الاشعة تحت الحمراء لجميع المركبات المحضرة إذ حضرت المواد على شكل اقراص بنسبة ١:١٠ من KBr، في مختبرات قسم الكيمياء/كلية التربية للعلوم الصرفة/ جامعة ديالى.

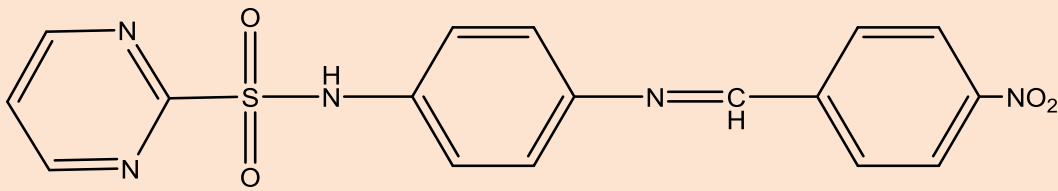
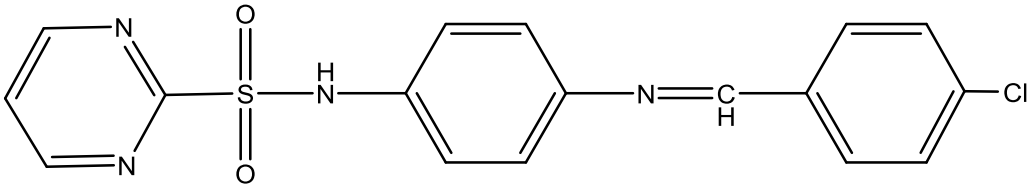
Methods**3.2. طرق تحضير المركبات**

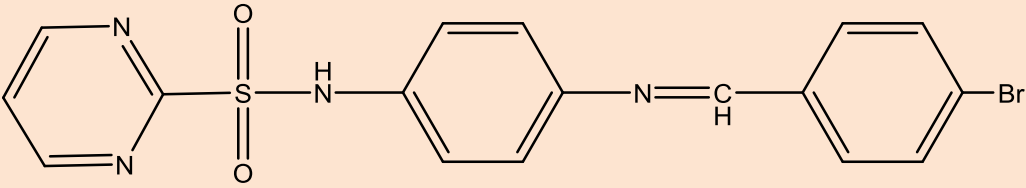
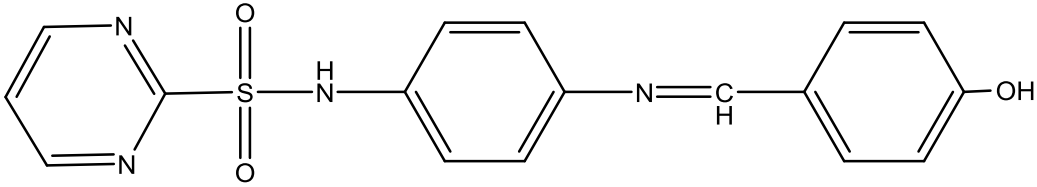
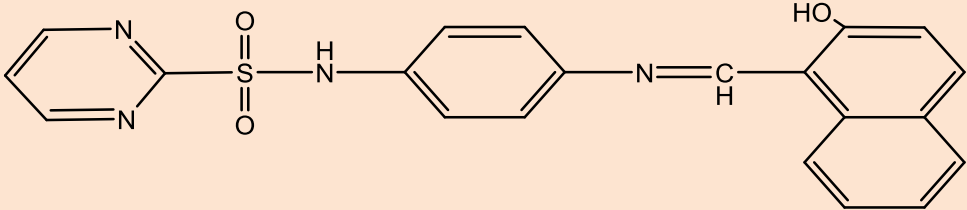
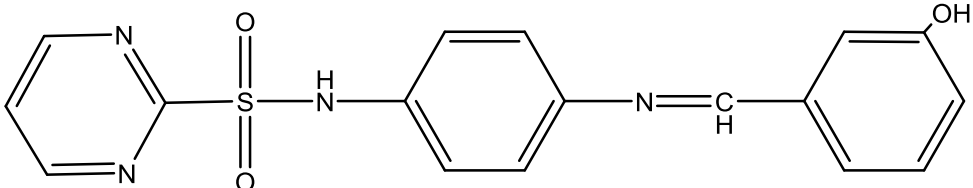
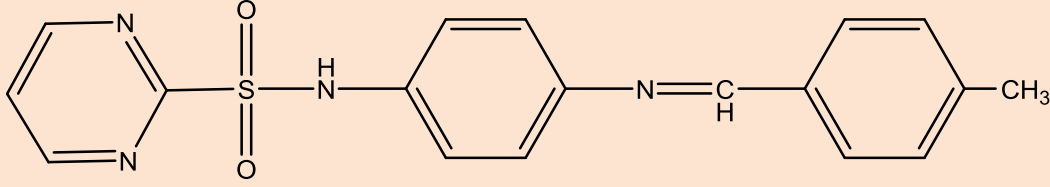
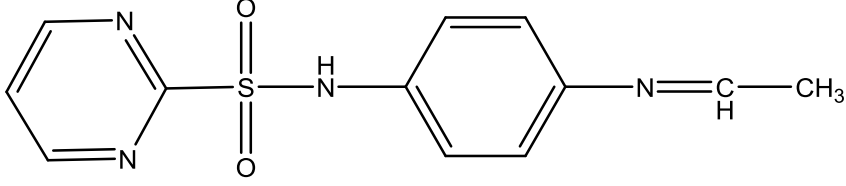
حيث تم تحضير المركبات الجديدة (A_8-A_1) بواسطة قواعد شف من خلال تفاعل ثمانية أنواع من الهاليدات المختلفة أرومته والليفانية مع الأمين الأولي الذي هو عقار السلفادايزين، حيث تمت إضافة محلول الدهايد (1.99 mmol) في (10mL) من الميثانول الى محلول من السلفادايزين (1.99 mmol) في (10 mL) من الميثانول و (3 mL) من KOH الكحولي (0.1%) اضافته في ورق دائري حجمه (100 mL)، ثم يترك مزيج تفاعل تحت التصعيد في حمام مائي لمدة ثلاث ساعات ثم يترك المزيج ليبرد الى درجه حراره الغرفة، ثم يرشح المزيج وتجمع المادة المترسبة، ثم التأكد من انتهاء التفاعل بواسطه (TLC) باستخدام الطور المتحرك (خلات الاثيل :وبتروليوم ايثر)بنسبه (8:2).

الجدول (٢-٢) بعض الخواص الفيزيائية للمركبات المحضرة (A₈-A₁)

Comp. No.	Molecular Formula	M.wt	Color	M.P (°C)	Yield %	R _f
A ₁	C ₁₇ H ₁₃ N ₅ O ₄ S	383.38	Light yellow	254-256	75%	0.25
A ₂	C ₁₇ H ₁₃ ClN ₄ O ₂ S	372.83	Light white	262-265	70%	0.22
A ₃	C ₁₇ H ₁₃ BrN ₄ O ₂ S	417.28	Light yellow	256-258	85%	0.30
A ₄	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	354.38	Light yellow	260-263	80%	0.32
A ₅	C ₂₁ H ₁₆ N ₄ O ₃ S	404.44	Light nutty	236-240	70%	0.40
A ₆	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	354.38	Light white	258-260	80%	0.32
A ₇	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₄ S	384.41	Light white	247-250	85%	0.20
A ₈	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₂ S	276.32	Portuguese	255-257	73%	0.35

الجدول (٣-٢) التركيب الكيميائي للمركبات المحضرة (A₈-A₁)

Com No.	Chemical Structure
A ₁	 <i>N</i>-(4-((4-nitrobenzylidene)amino)phenyl)pyrimidine-2-sulfonamide
A ₂	 <i>N</i>-(4-((4-chlorobenzylidene)amino)phenyl)pyrimidine-2-sulfonamide

A ₃	 <i>N</i>-(4-((4-bromobenzylidene)amino)phenyl)pyrimidine-2-sulfonamide
A ₄	 <i>N</i>-(4-((4-hydroxybenzylidene)amino)phenyl)pyrimidine-2-sulfonamide
A ₅	 <i>N</i>-(4-(((2-hydroxynaphthalen-1-yl)methylene)amino)phenyl)pyrimidine-2-sulfonamide
A ₆	 <i>N</i>-(4-((3-hydroxybenzylidene)amino)phenyl)pyrimidine-2-sulfonamide
A ₇	 <i>N</i>-(4-((4-methylbenzylidene)amino)phenyl)pyrimidine-2-sulfonamide
A ₈	 <i>N</i>-(4-(ethylideneamino)phenyl)pyrimidine-2-sulfonamide

4.2. دراسة الفعالية البايولوجية Study the biological activity

فحصت الفعالية البايولوجية لبعض المركبات المحضرة بطريقة الانتشار باستخدام نوعين من البكتريا المشخصة والمعزولة مختبريا باستخدام الاختبارات المجهرية والكيمو حيائية، فهي نوعان من العزلات البكتيرية إحداهما سالبة لصبغة كرام (Gr^{-ve}) هي (*E. coli*) (والأخرى موجبة لصبغة كرام (Gr^{+ve}) هي (*S. aureus, Klebsiella spp*). ($^{+ve}$)

فاختبرت هذه الأنواع من البكتريا لأهميتها في الحقل الطبي وشخصت في مختبر الامين الاهلي للتحليلات المرضية والأحياء المجهرية في بعقوبة .

1.4.2. تحضير المحاليل Preparation of Solution

استخدم (DMSO) ثنائي مثيل سلفوكسايد لاذابة بعض المركبات المحضرة المراد اختبار الفعالية البايولوجية لها إذ حضر تركيز (50mg/mL) من هذه المركبات.

2.4.2. تحضير الوسط الزراعي Preparation of Mueller Hinton Agar

تم استخدام محلول التحضير من شركة (Biomeriex) في معايرة عدد الخلايا البكتيرية حيث يعطي عدد تقريبي للخلايا 1.5×10^8 خلية / مل ، حيث أن مولر هينتون الزراعي تم تحضير هذه الوسيلة بإذابة ٣٨ غم في لتر واحد من الماء المقطر وتعقيمها بالأوتوكلاف عند ١٢١ درجة مئوية، وتحت ضغط (1.5 par) لمدة ١٥ دقيقة وتبريدها وصبها في أطباق معقمة وحفظها في الثلاجة لحين الاستخدام.

3.4.2. طريقة المعالجة Processing Method

تم نشر البكتيريا المعلقة بواسطة مسحة معقمة ، وانتشرت على الأطباق التي تحتوي على أجار مولر هينتون ثم تركت اللوحة لمدة من الوقت حتى تجف ، عمل ثقب بقطر ٥ ملي متر في وسط الاستزراع باستخدام حفار فلين معقم تمت إضافة ٣ - ٥٠ ميكرو لتر من المادة إلى كل ثقب على حدة بواسطة الماصة الدقيقة، وتتمثل السيطرة الإيجابية بإضافة الماء المقطر المعقم. بعد ذلك ، وحقن الأطباق عند ٣٧ درجة مئوية لمدة ٢٤ ساعة، ثم بعد ذلك تم تحديد فعالية كل تركيز بقياس قطر منطقة التثبيط حول كل ثقب ثم مقارنتها بالتحكم السلبي للحاوية على الماء المقطر فقط.

الفصل الثالث

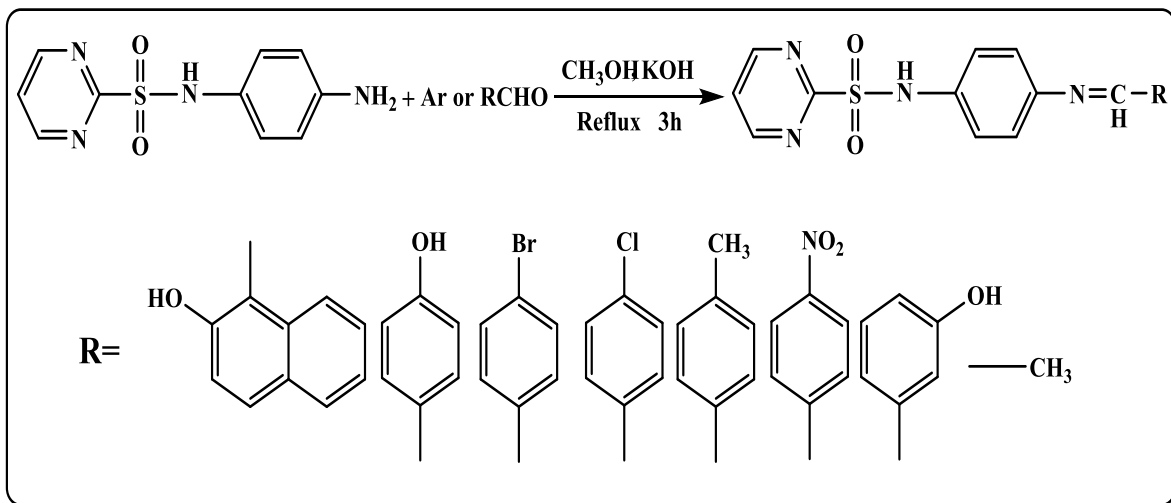
النتائج

والمناقشة

1.3. تحضير وتشخيص المركبات (A₈-A₁)

Synthesis and Characterization of The Target Compounds

حضر المركبات (A₈-A₁) من خلال تفاعل السلفادايزين مع الالدهيدات أروماتية مختلفة عن طريق التصعيد بوجود هيدروكسيد البوتاسيوم وباستخدام الميثانول كمذيب ويمكن توضيح التفاعل أدناه .

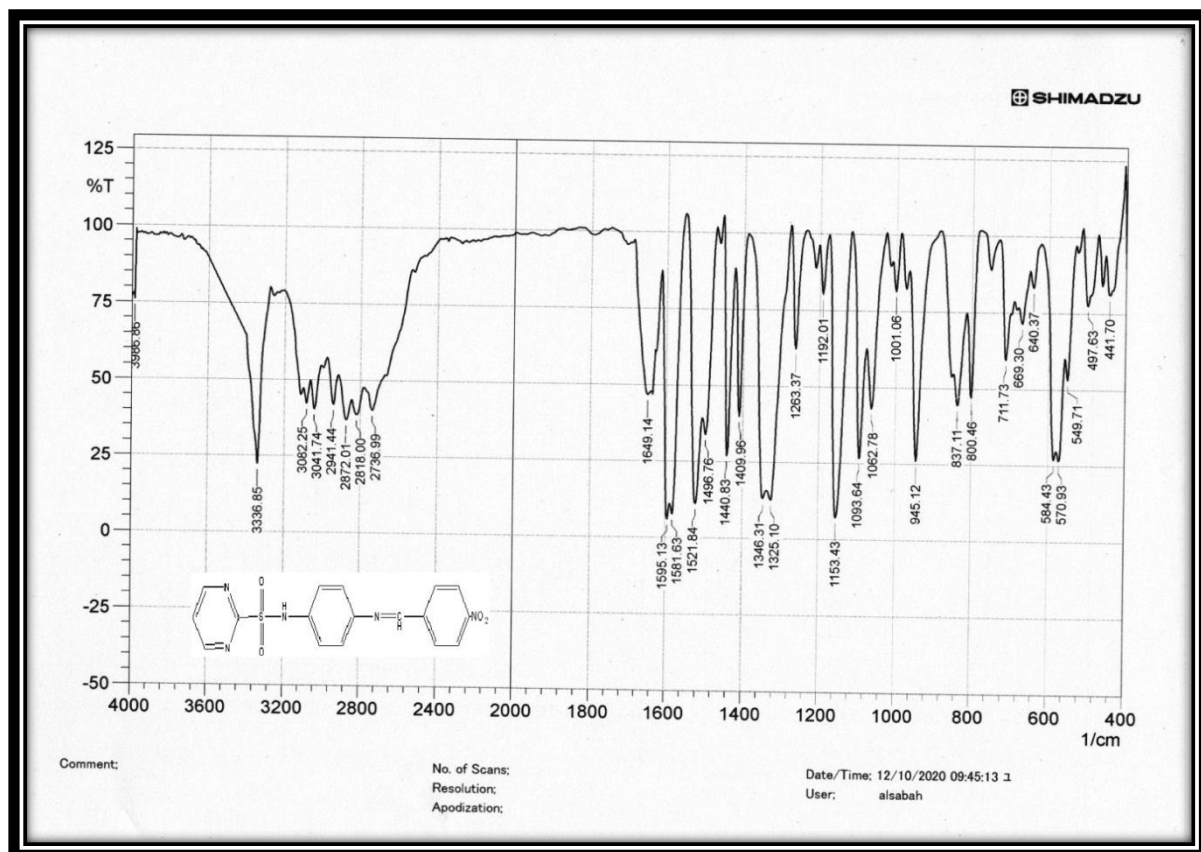


حيث تم تشخيص المركبات (A₈-A₁) بواسطة طيف الأشعة تحت الحمراء ودرجة الانصهار للمركبات واطهر جميعها اختفاء تردد مط مجموعة (NH₂) من السلفادايزين ، وظهور تردد مط للأصرة (N=C) عند المدى (1640-1690) وكما موضح :-

المركب (A₁)

N-(4-((4-nitrobenzylidene)amino)phenyl)pyrimidine-2-sulfonamide

شخص المركب (A₁) بواسطة طيف الأشعة تحت الحمراء إذ أظهر حزمة امتصاص عند (3336 cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (N-H)، وحزمة امتصاص عند (3082 cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (C-H) الأروماتي وأظهر حزمة امتصاص عند (1649 cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (C=N)، كما أظهر حزمًا امتصاص عند (1581,1440 cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (C=C) الأروماتية ، كما اظهر حزمًا امتصاص عند (1521,1346 cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (R-NO₂)، وايضاً أظهر حزمة امتصاص عند (1325,1157 cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (S=O) والشكل (3-1) يوضح طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (A₁).

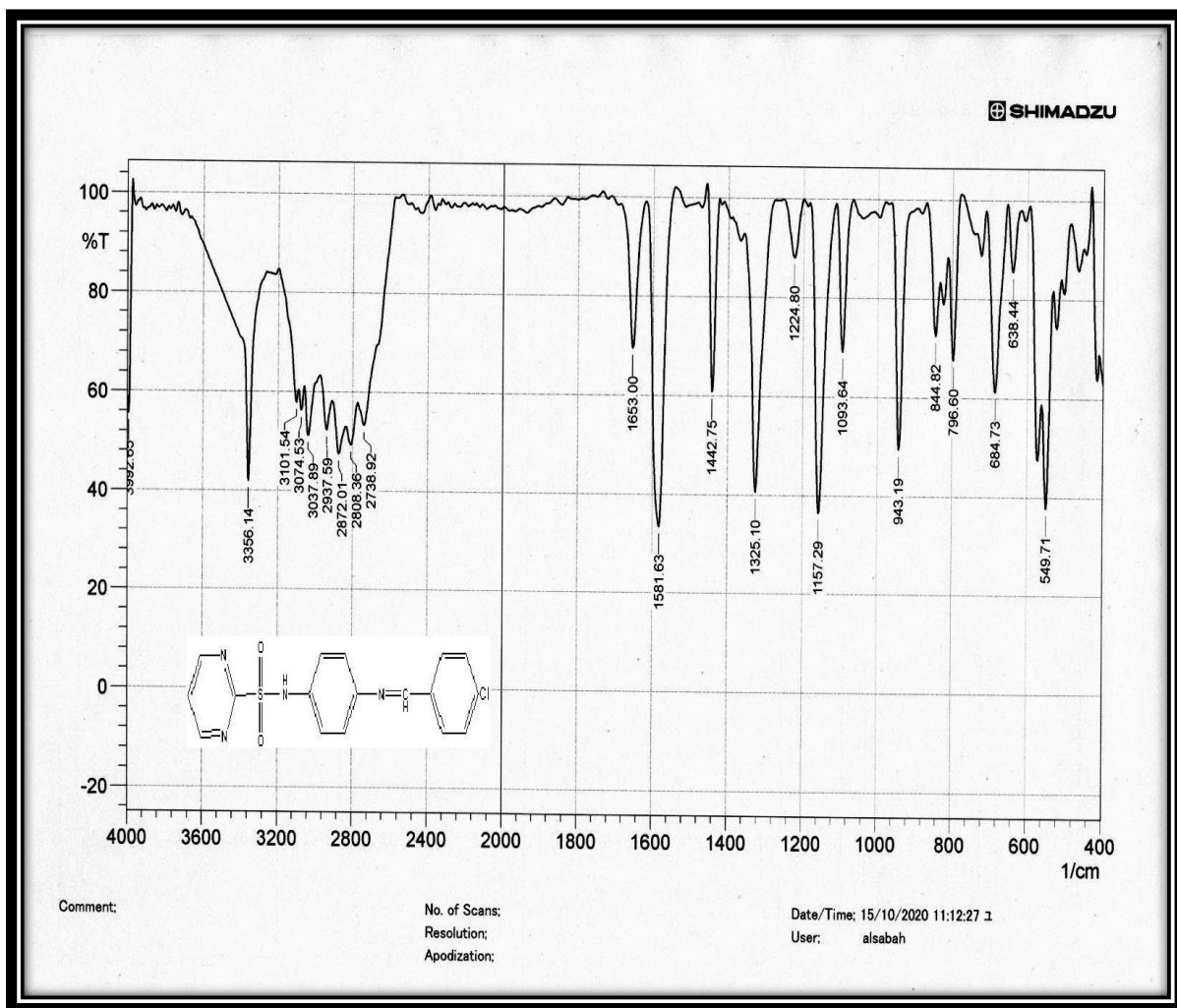


شكل (١-٣) يوضح طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (A₁)

المركب (A₂)

N-(4-((4-chlorobenzylidene)amino)phenyl)pyrimidine-2-sulfonamide

شخص المركب (A₂) بواسطة طيف الأشعة تحت الحمراء، إذ أظهر حزمة امتصاص عند (3356 cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (N-H)، وحزمة امتصاص عند (3100 cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (C-H) الأروماتية وأظهر حزمة امتصاص عند (1653 cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (C=N)، كما أظهر حزمًا امتصاص عند (1581, 1442 cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (C=C) الأروماتية، كما أظهر حزمة امتصاص عند (796 cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (C-Cl)، وإيضاً أظهر حزمًا امتصاص عند (1325, 1157 cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (S=O) والشكل (2-3) يوضح طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (A₂).

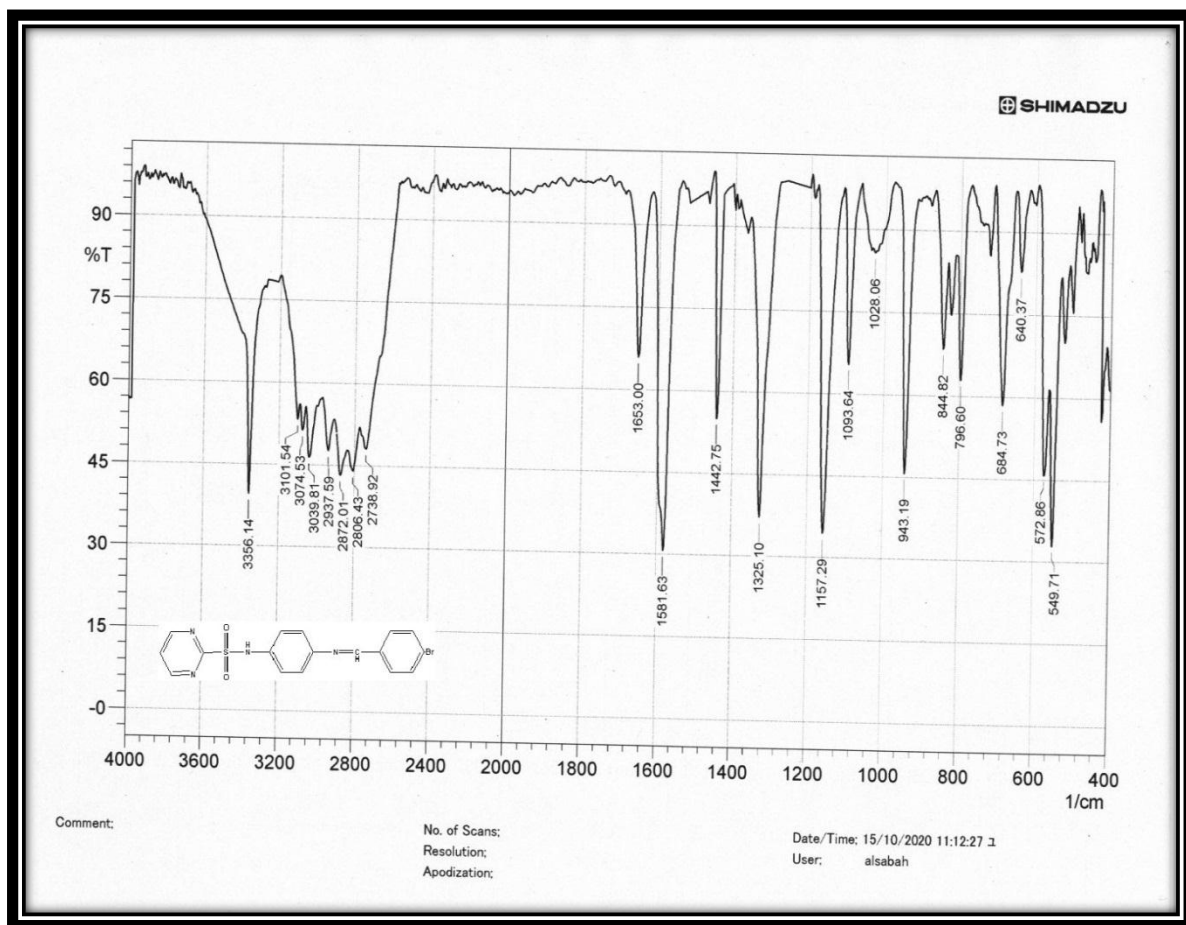


شكل (٣-٢) يوضح طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (A₂)

المركب (A₃)

N-(4-((4-bromobenzylidene)amino)phenyl)pyrimidine-2-sulfonamide

شخص المركب (A₃) بواسطة طيف الأشعة تحت الحمراء، إذ أظهر حزمة امتصاص عند (3356 cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (N-H)، وحزمة امتصاص عند (3100 cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (C-H) الاروماتية وأظهر حزمة امتصاص عند (1653 cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (C=N)، كما أظهر حزمًا امتصاص عند (1581, 1442 cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (C=C) الاروماتية، كما أظهر حزمة امتصاص عند (684 cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (C-Br)، وأيضاً أظهر حزمًا امتصاص عند (1325, 1157 cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (S=O) والشكل (3-3) يوضح طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (A₃).

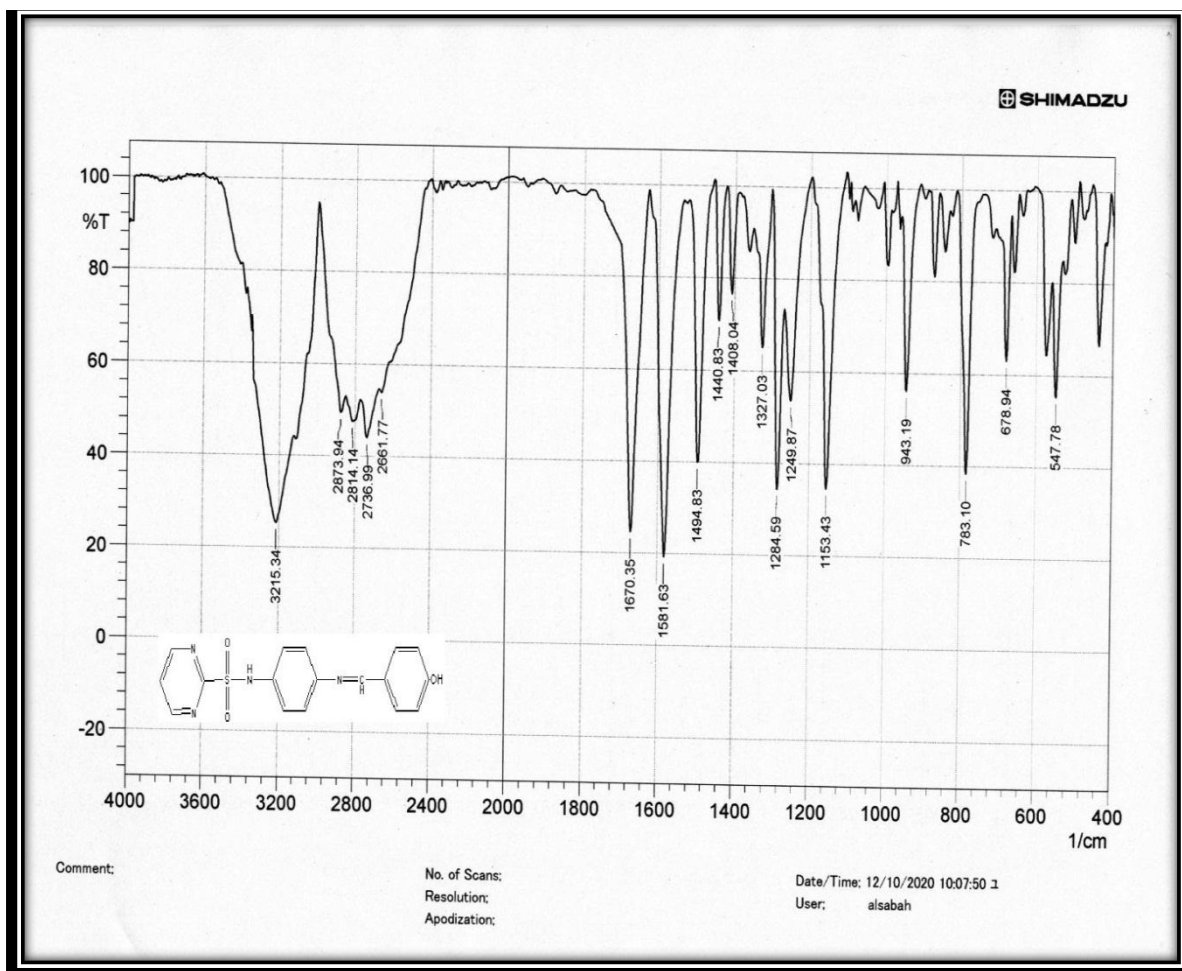


شكل (٣-٣) يوضح طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (A₃)

المركب (A₄)

N-(4-((4-hydroxybenzylidene)amino)phenyl)pyrimidine-2-sulfonamide

شخص المركب (A₄) بواسطة طيف الأشعة تحت الحمراء، إذ أظهر حزمة امتصاص عريضة عند (3215 cm⁻¹) تعود لتداخل قمتين لمط الاصرة (O-H) الاصرة (N-H)، وحزمة امتصاص عند (2873 cm⁻¹) تعود لمط الاصرة (C-H) الاروماتية وأظهر حزمة امتصاص عند (1670 cm⁻¹) تعود لمط الاصرة (C=N)، كما أظهر حزمًا امتصاص عند (1581, 1440 cm⁻¹) تعود لمط الاصرة (C=C) الاروماتية، وأيضاً أظهر حزمًا امتصاص عند (1327, 1153 cm⁻¹) تعود لمط الاصرة (S=O) والشكل (4-3) يوضح طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (A₄).

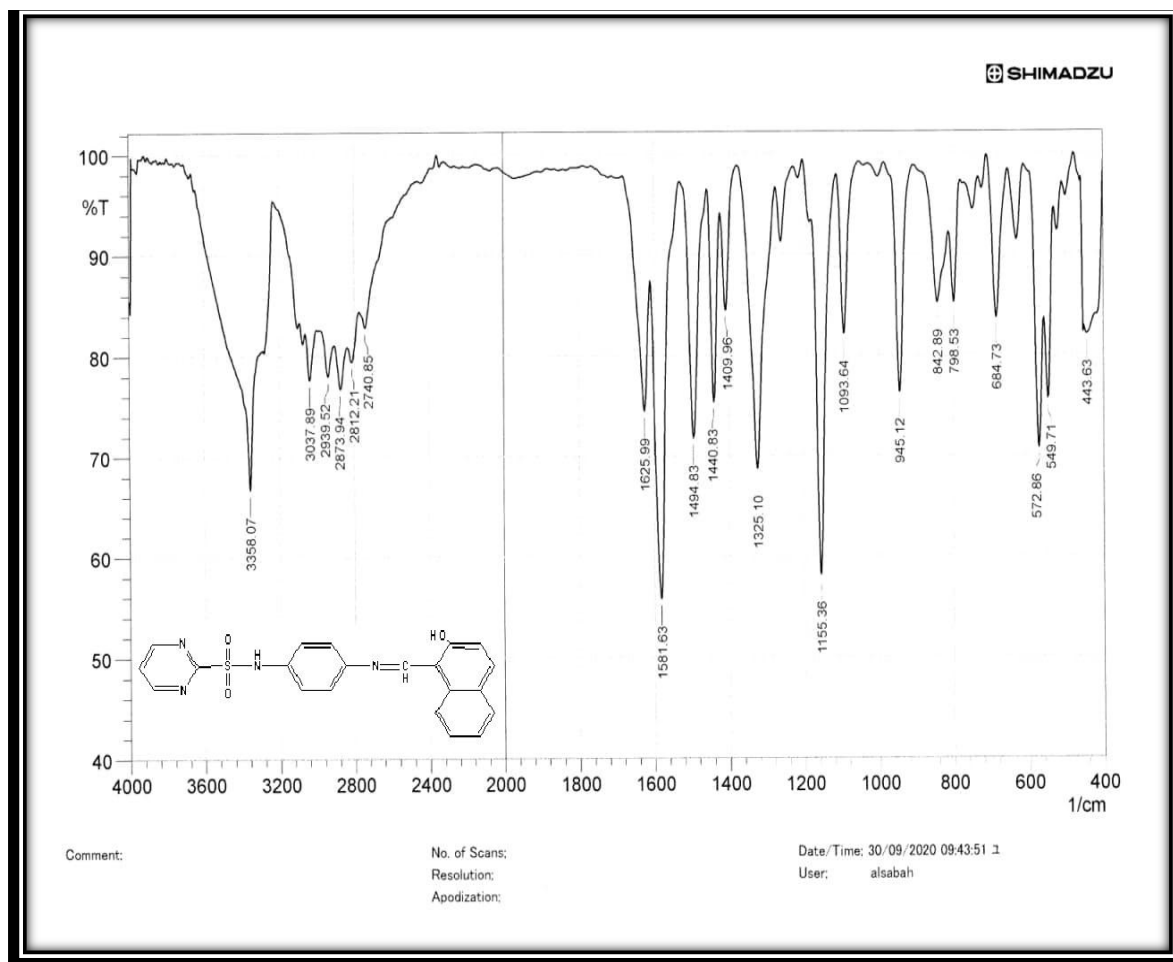


شكل (٤-٣) يوضح طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (A₄).

المركب (A₅)

N-(4-(((2-hydroxynaphthalen-1-yl)methylene)amino)phenyl)pyrimidine-2-sulfonamide

شخص المركب (A₅) بواسطة طيف الأشعة تحت الحمراء، إذ أظهر حزمة امتصاص عريضة عند (3356 cm⁻¹) تعود لتداخل قمتين لمط الأصرة (O-H) الأصرة (N-H)، وحزمة امتصاص عند (2873 cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (C-H) الاروماتية وأظهر حزمة امتصاص عند (1625 cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (C=N)، كما أظهر حزمًا امتصاص عند (1581, 1440 cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (C=C) الاروماتية، وأيضاً أظهر حزمًا امتصاص عند (1325, 1155 cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (S=O) والشكل (5-3) يوضح طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (A₅).

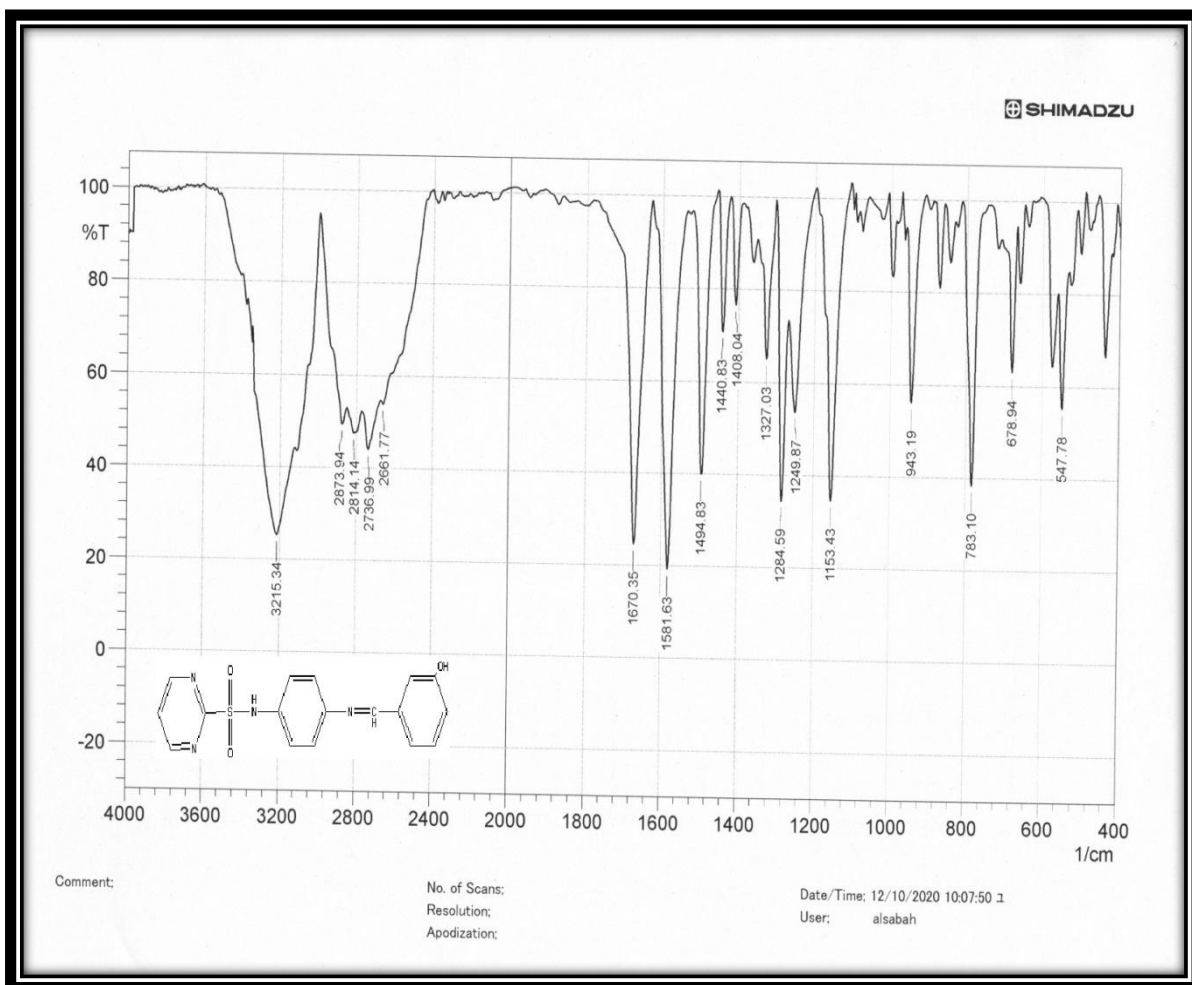


الشكل (5-3) يوضح طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (A₅)

المركب (A₆)

N-(4-((3-hydroxybenzylidene)amino)phenyl)pyrimidine-2-sulfonamide

شخص المركب (A₆) بواسطة طيف الأشعة تحت الحمراء، إذ أظهر حزمة امتصاص عريضة عند (3215 cm⁻¹) تعود لتداخل قمتين لمط الاصرة (O-H) الاصرة (N-H)، وحزمة امتصاص عند (2873 cm⁻¹) تعود لمط الاصرة (C-H) الاروماتية وأظهر حزمة امتصاص عند (1670 cm⁻¹) تعود لمط الاصرة (C=N)، كما أظهر حزمًا امتصاص عند (1581, 1440 cm⁻¹) تعود لمط الاصرة (C=C) الاروماتية، وأيضاً أظهر حزمًا امتصاص عند (1327, 1153 cm⁻¹) تعود لمط الاصرة (S=O) والشكل (6-3) يوضح طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (A₆).

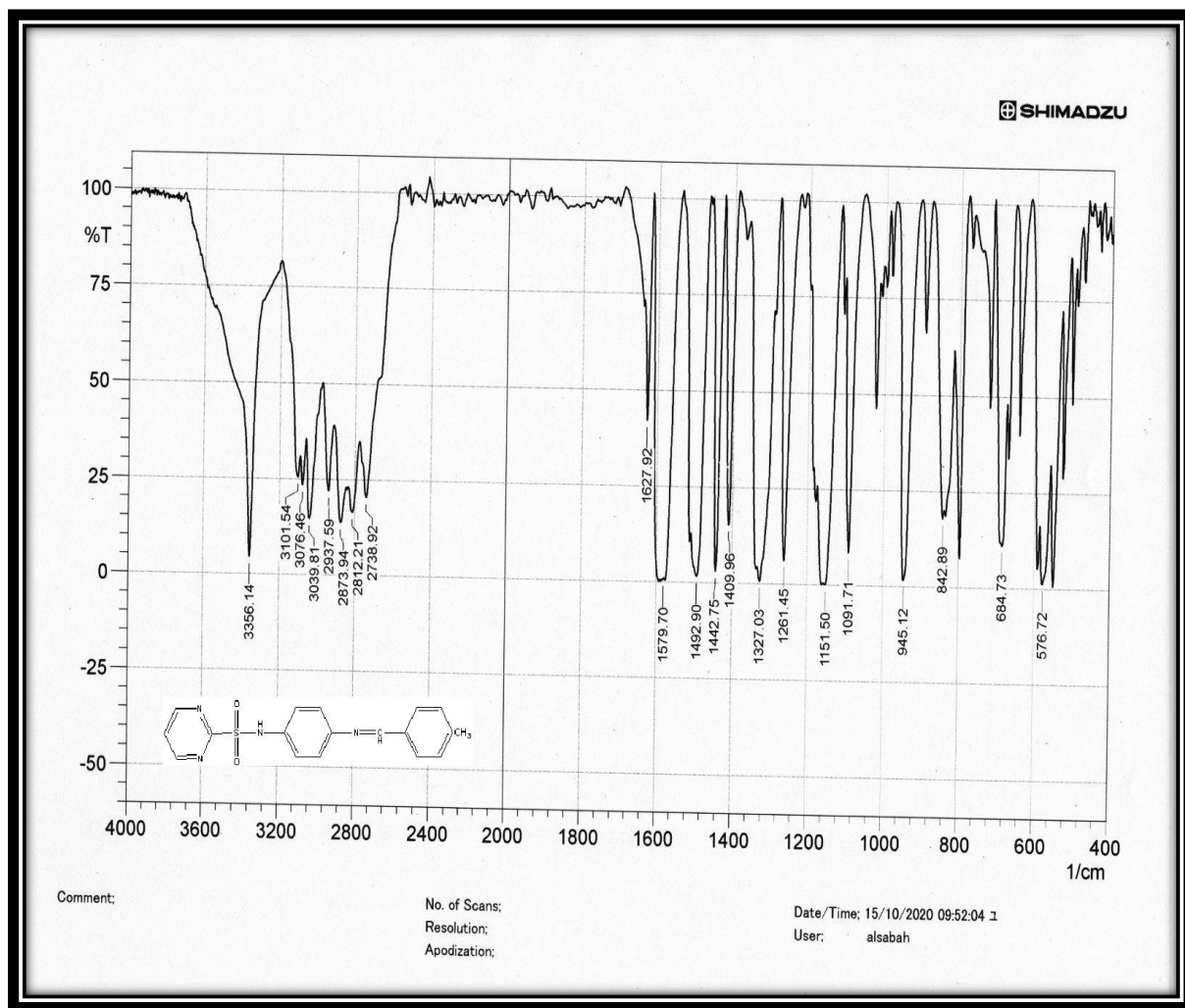


الشكل (6-3) يوضح طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (A₆)

المركب (A₇)

N-(4-((4-methylbenzylidene)amino)phenyl)pyrimidine-2-sulfonamide

شخص المركب (A₇) بواسطة طيف الأشعة تحت الحمراء، إذ أظهر حزمة امتصاص عند (3356 cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (N-H)، وحزمة امتصاص عند (3101 cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (C-H) الاروماتية وأظهر حزمة امتصاص عند (1627 cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (C=N)، كما أظهر حزمًا امتصاص عند (1579, 1442 cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (C=C) الاروماتية، كما أظهر حزمة امتصاص عريضة تمتد من (1492 cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (-CH₃)، وأيضاً أظهر حزمًا امتصاص عند (1327, 1151 cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (S=O) والشكل (5-3) يوضح طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (A₇).

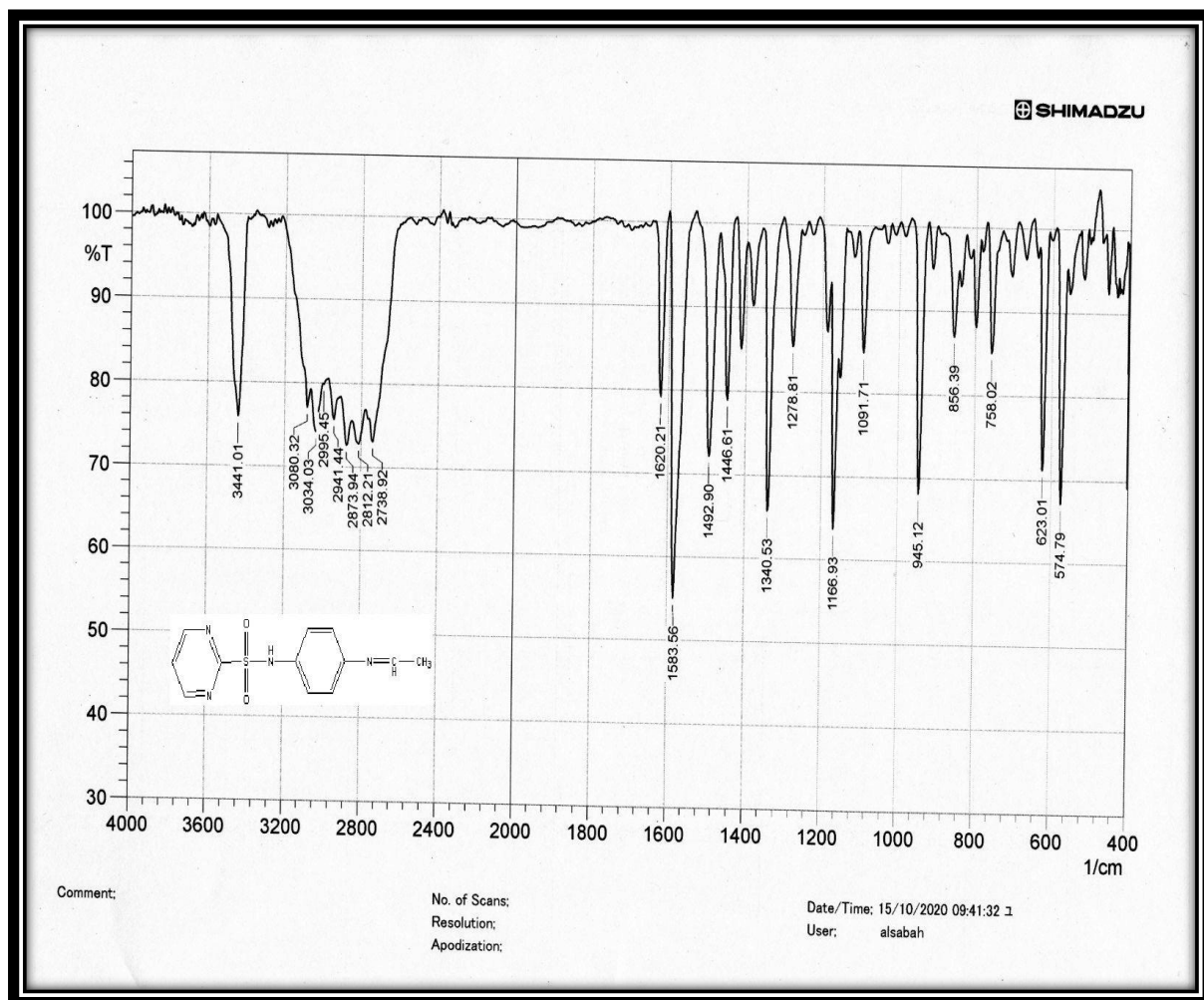


شكل (٧-٣) يوضح طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (A₇).

المركب (A₈)

N-(4-(ethylideneamino)phenyl)pyrimidine-2-sulfonamide

شخص المركب (A₈) بواسطة طيف الأشعة تحت الحمراء، إذ أظهر حزمة امتصاص عند (3441 cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (N-H)، وحزمة امتصاص عند (3080 cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (C-H) الاروماتية وأظهر حزمة امتصاص عند (1620 cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (C=N)، كما أظهر حزمًا امتصاص عند (1583,1445cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (C=C) الأروماتي، كما أظهر حزمة امتصاص عريضة تمد من (1492 cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (-CH₃)، وأيضاً أظهر حزمًا امتصاص عند (1340,1160 cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (S=O) والشكل (6-3) يوضح طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (A₈).



شكل (٨-٣) يوضح طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (A₈).

2.3. الفعالية البيولوجية لبعض المركبات المحضرة

Biological Activity Of Some Synthesized Compounds

حيث إنّ الفعالية المضادة للبكتيريا أخذت لبعض المركبات المحضرة ضد نوعين من العزلات البكتيرية إحداها سالبة لصبغة كرام (Gr^{-ve}) هي (*E. coli*)، والأخرى موجبة لصبغة كرام (Gr^{+ve}) هي (*S. aureus*) و(*Klebsiella spp*). إذ إنّهُ تمّ اختيار هذ العزلات لأهميتها في المجال الطبي، إذ بينت الدراسات الحديثة ان هذه الانواع من البكتيريا قد ابدت مقاومة للمضادات الحيوية وبعض الادوية العلاجية .

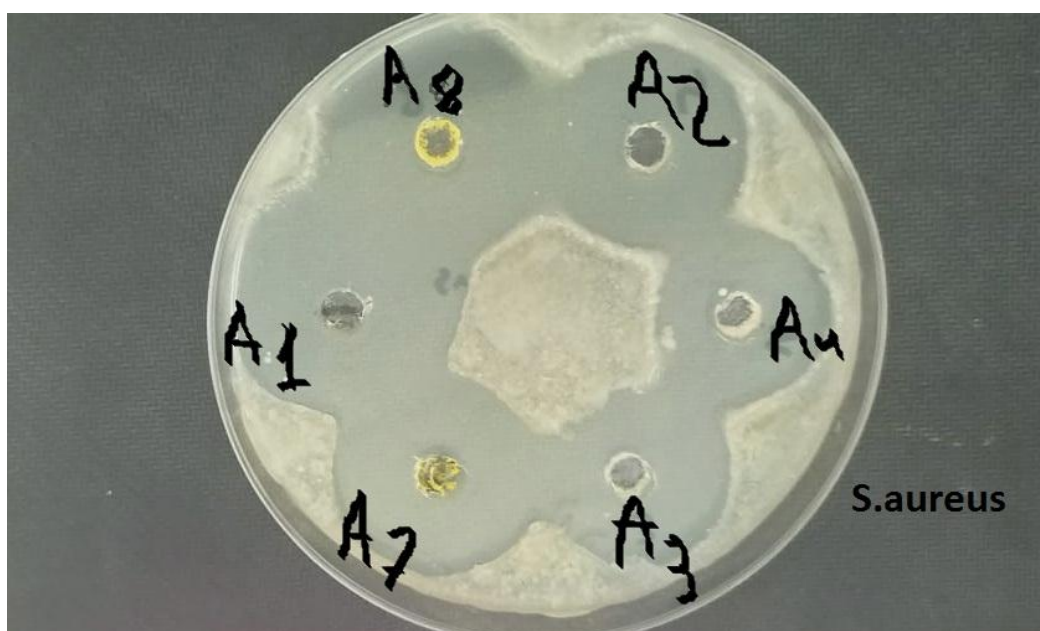
1.2.3. دراسة الفعالية البكتيرية لبعض المركبات المحضرة

Study of the bacterial activity of some of the prepared compounds

حيث أنّ لغرض إجراء الفحوصات المضادة للبكتيريا لبعض المركبات المحضرة اختير ثلاث أنواع من البكتيريا (*Klebsiella.spp*), (*S.aureus*), (*E.Coli*) حيث أنّ الفعالية الحيوية قد أُجريت بتركيز (50 mg/mL) بينت الدراسة أن هذه التركيز أعطى فعالية جيدة ضد نوعي البكتيريا كما موضح في الأشكال (9-3)، (10-3)، (11-3). إنّ قورنت نتائج الفعالية التثبيطية للمركبات المحضرة مقابل المضاد السلفادايزين. ويمكن توضيح الفعالية الحيوية للمركبات المختبرة ضد البكتيريا كما يلي :-

• بكتريا *Staphylococcus.aureus*

أظهرت المركبات المحضرة ($A_8, A_7, A_4, A_3, A_2, A_1$) لها فعالية جيدة اتجاه (*S.aureus*) وهذا واضح في الشكل (٧-٣) والجدول (١-٣). إذ أعطى المركب (A_8) أعلى تأثير ضد البكتيريا وبمساحة (32mm)، ويتبعها المركبات (A_1, A_2) بمساحة (30mm)، أما باقي المركبات فكان لها تأثير ضد البكتيريا متقارب بين (25 mm، 26).



الشكل (٩-٣) فعالية المركبات اتجاه بكتريا *S.aureus*

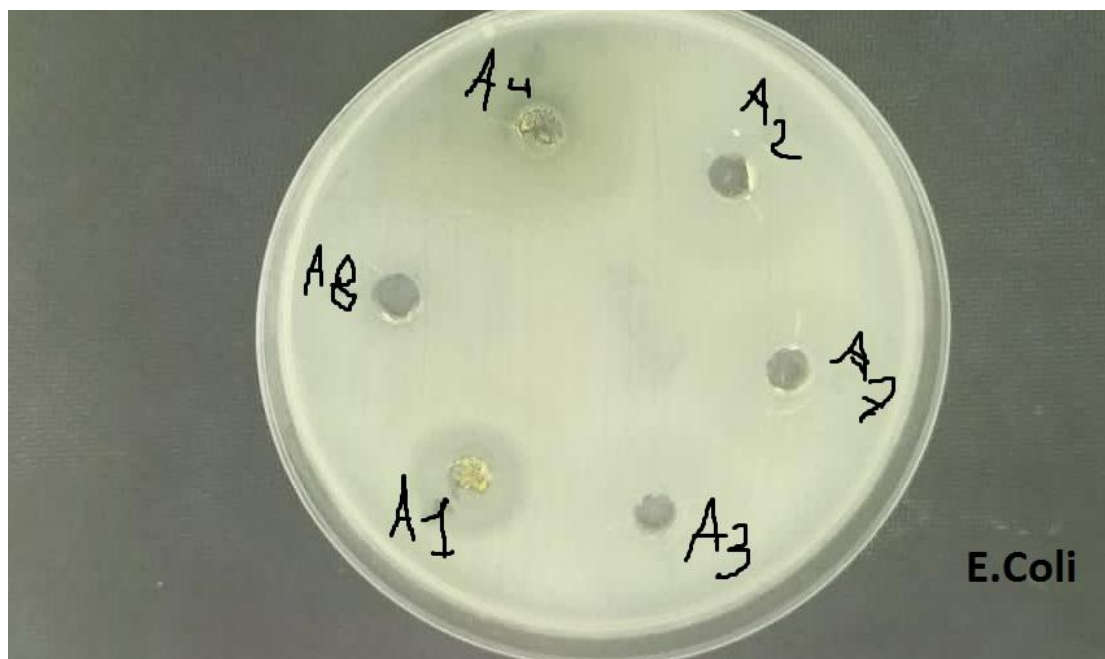
● **بكتريا *Klebsiella.spp***

أما بالنسبة لهذا النوع من البكتيريا فقد أظهرت المركبات المحضرة ($A_8, A_7, A_4, A_3, A_2, A_1$) لها فعالية جيدة اتجاهها وهذا واضح في الشكل (٣-٨) والجدول (٣-١). إذ أعطى المركبين (A_2, A_1) أعلى تأثير ضد البكتيريا وبمساحة (23mm) ويتبعها المركبات (A_8) بمساحة (22mm)، أما باقي المركبات فكان لها تأثير ضد البكتيريا متقارب بين (20mm، 14mm).

الشكل (٣-١٠) الفعالية المركبات اتجاه بكتريا *Klebsiella.spp*

● **بكتريا *E.Coli***

إذ أظهر المركب (A_1) فعالية جيدة ضد هذا النوع من البكتيريا، وهذا واضح في الشكل (٣-٨) والجدول (٣-١)، ويعود ذلك لوجود مجموعة نايترو على الحلقة التي لها فعالية بايولوجية كبيرة بينما المركبات (A_2, A_3, A_4, A_7, A_8) لم تظهر اي فعالية ضد هذا البكتيريا، و يعود ذلك الى نوع المجاميع المعاوضة وطبيعة المركب .



الشكل (١١-٣) فعالية المركبات اتجاه بكتريا *E. coli*

Sample	Conc. (mg/ML)	Zone of inhibition (in mm)		
		Gram-negative	Gram-positive	
		E.Coli	S.aureus	Klebsiella.spp
A ₁	50	17mm	30mm	23mm
A ₂	50	R	30mm	23mm
A ₃	50	R	25mm	20mm
A ₄	50	R	26mm	20mm
A ₇	50	R	26mm	14mm
A ₈	50	R	32mm	22mm
Sulfadiazine	50	R	19mm	19mm

الجدول (١-٣) يوضح القيم الفعالية البيولوجية لبعض المركبات المحضرة

Conclusion

3.3. الاستنتاجات

١- حضرت سلسلة من مركبات قواعد شف المرتبطة بعقار السلفادايزين، وذلك من خلال مفاعلة هذا العقار مع الالدهيدات بطريقة التكتيف الاعتيادية في وسط قاعدي وكانت نسبة المركبات الناتجة جيدة .

٢- شخّصت هذه المركبات بواسطة مطيافية FT-IR وتم متابعة سير التفاعل بواسطة طريقه كروماتوغرافيا TLC .

٣- درست الفعالية البيولوجية لبعض المركبات المحضرة ضد ثلاث أنواع من البكتريا أحدهما سالبه لصبغة اكرام (Gr^{-ve}) وهي (*E. Coli*) ونوعين من البكتريا الأخرى موجبة لصبغة اكرام (Gr^{+ve}) هما (*S. aureus, Klebsiella.spp*). إذ أظهرت بعض المركبات المحضرة لها فعالية كبيره ضد نوعين من البكتريا الموجبة لصبغة اكرام، اما المركب A_1 الذي يحتوي على مجموعه نأيترو معوضه على الحلقة فقط، أظهر له فعالية متوسطة ضد البكتريا سالبة لصبغه اكرام .

المصادر

References

Reference :

- [1] M. K. Yun *et al.*, "Catalysis and sulfa drug resistance in dihydropteroate synthase," *Science* (80-.), vol. 335, no. 6072, pp. 1110–1114, Mar. 2012, doi: 10.1126/science.1214641.
- [2] P. Nagpal and R. V. Singh, "Toxicological effects, biological aspects and spectral characterization of organoboron(III) complexes of sulfonamide-imines," *Appl. Organomet. Chem.*, vol. 18, no. 5, pp. 221–226, May 2004, doi: 10.1002/aoc.610.
- [3] A. Scozzafava, T. Owa, A. Mastrolorenzo, and C. Supuran, "Anticancer and Antiviral Sulfonamides," *Curr. Med. Chem.*, vol. 10, no. 11, pp. 925–953, Mar. 2005, doi: 10.2174/0929867033457647.
- [4] A. M. Tawfik, M. A. El-Ghamry, S. M. Abu-El-Wafa, and N. M. Ahmed, "A new bioactive Schiff base ligands derived from propylazo-N-pyrimidin-2-yl-benzenesulfonamides Mn(II) and Cu(II) complexes: Synthesis, thermal and spectroscopic characterization biological studies and 3D modeling structures," *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 97, pp. 1172–1180, Nov. 2012, doi: 10.1016/j.saa.2012.07.102.
- [5] M. A. Halim, D. M. Shaw, and R. A. Poirier, "Medium effect on the equilibrium geometries, vibrational frequencies and solvation energies of sulfanilamide," *J. Mol. Struct. THEOCHEM*, vol. 960, no. 1–3, pp. 63–72, Nov. 2010, doi: 10.1016/j.theochem.2010.08.027.
- [6] W. C. Cutting, *Handbook of Pharmacology*, 3rd ed. Meredith, New York, 1967.
- [7] G. G. Mohamed and C. M. Sharaby, "Metal complexes of Schiff base derived from sulphametrole and o-vanilin. Synthesis, spectral, thermal characterization and biological activity," *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 66, no. 4–5, pp. 949–958, Apr. 2007, doi: 10.1016/j.saa.2006.04.033.
- [8] A. M. Mansour, "Molecular structure and spectroscopic properties of novel manganese(II) complex with sulfamethazine drug," *J. Mol. Struct.*, vol. 1035, pp. 114–123, Mar. 2013, doi: 10.1016/j.molstruc.2012.09.048.

- [9] R. C. Maurya and S. Rajput, "Oxovanadium(IV) complexes of bioinorganic and medicinal relevance: Synthesis, characterization and 3D molecular modeling and analysis of some oxovanadium(IV) complexes involving the O, N-donor environment of pyrazolone-based sulfa drug Schiff bases," *J. Mol. Struct.*, vol. 794, no. 1–3, pp. 24–34, Aug. 2006, doi: 10.1016/j.molstruc.2006.01.031.
- [10] C. Topacli and A. Topacli, "PM3 semi-empirical IR spectra simulations for metal complexes of schiff bases of sulfa drugs," *J. Mol. Struct.*, vol. 654, no. 1–3, pp. 131–137, Jun. 2003, doi: 10.1016/S0022-2860(03)00202-3.
- [11] G. Gümrükçü, G. K. Karaoğlu, A. Erdoğan, A. Gül, and U. Avcıata, "A novel phthalocyanine conjugated with four salicylideneimino complexes: Photophysics and fluorescence quenching studies," *Dye. Pigment.*, vol. 95, no. 2, pp. 280–289, Nov. 2012, doi: 10.1016/j.dyepig.2012.05.005.
- [12] K. C. Gupta, A. Kumar Sutar, and C. C. Lin, "Polymer-supported Schiff base complexes in oxidation reactions," *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 253, no. 13–14, pp. 1926–1946, Jul. 2009, doi: 10.1016/j.ccr.2009.03.019.
- [13] H. Ebrahimi, J. S. Hadi, and H. S. Al-Ansari, "A new series of Schiff bases derived from sulfa drugs and indole-3-carboxaldehyde: Synthesis, characterization, spectral and DFT computational studies," *J. Mol. Struct.*, vol. 1039, pp. 37–45, May 2013, doi: 10.1016/j.molstruc.2013.01.063.
- [14] M. A. Ashraf, K. Mahmood, and A. Wajid, "International Conference on Chemistry and Chemical Process," *IPCBE, Singapore*, vol. 10, pp. 1–7, 2011.
- [15] P. Przybylski, A. Huczynski, K. Pyta, B. Brzezinski, and F. Bartl, "Biological Properties of Schiff Bases and Azo Derivatives of Phenols," *Curr. Org. Chem.*, vol. 13, no. 2, pp. 124–148, Jan. 2009, doi: 10.2174/138527209787193774.
- [16] S. N. Pandeya, D. Sriram, G. Nath, and E. Declercq, "Synthesis, antibacterial, antifungal and anti-HIV activities of Schiff and Mannich bases derived from isatin derivatives and N-[4-(4'-chlorophenyl)thiazol-2-yl] thiosemicarbazide," *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 9, no. 1, pp. 25–31, Oct. 1999, doi: 10.1016/S0928-0987(99)00038-X.

- [17] M. Ul-Hassan, Z. H. Chohan, A. Scozzafava, and C. T. Supuran, "Carbonic anhydrase inhibitors: Schiff's bases of aromatic and heterocyclic sulfonamides and their metal complexes," *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, vol. 19, no. 3, pp. 263–267, Jun. 2004, doi: 10.1080/14756360410001689595.
- [18] A. Popescu, A. Simion, A. Scozzafava, F. Briganti, and C. T. Supuran, "Carbonic anhydrase inhibitors. Schiff bases of some aromatic sulfonamides and their metal complexes: Towards more selective inhibitors of carbonic anhydrase isozyme IV," *J. Enzyme Inhib.*, vol. 14, no. 6, pp. 407–423, Jan. 1999, doi: 10.3109/14756369909030332.
- [19] C. T. Supuran, F. Mincione, A. Scozzafava, F. Briganti, G. Mincione, and M. A. Ilies, "Carbonic anhydrase inhibitors - Part 52. Metal complexes of heterocyclic sulfonamides: A new class of strong topical intraocular pressure-lowering agents in rabbits," *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 33, no. 4. Elsevier Masson SAS, pp. 247–254, Apr. 1998, doi: 10.1016/S0223-5234(98)80059-7.
- [20] A. Martínez-Asencio, M. Yus, and D. J. Ramón, "Palladium(II) acetate as catalyst for the N-alkylation of aromatic amines, sulfonamides, and related nitrogenated compounds with alcohols by a hydrogen autotransfer process," *Synthesis (Stuttg.)*, vol. 2011, no. 22, pp. 3730–3740, Nov. 2011, doi: 10.1055/s-0030-1260238.
- [21] R. W. Layer, "The chemistry of imines," *Chem. Rev.*, vol. 63, no. 5, pp. 489–510, Oct. 1963, doi: 10.1021/cr60225a003.
- [22] C. K. Ingold, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, 2nd ed. Ithaca, 1969.
- [23] Moffett, *Organic Syntheses*, vol. 4. New York: John Wiley & Sons, 1963.
- [24] H. L. Singh, S. Varshney, and A. K. Varshney, "Synthesis and spectroscopic studies of organotin(IV) complexes of biologically active schiff bases derived from sulpha drugs," *Appl. Organomet. Chem.*, vol. 14, no. 4, pp. 212–217, Apr. 2000, doi: 10.1002/(SICI)1099-0739(200004)14:4<212::AID-AOC980>3.0.CO;2-H.

- [25] M. Buhl, T. V. Mourik, and WIREs, "Comput," *Mol. Sci.*, no. 1, pp. 634–647, 2011.
- [26] Koch, W., Holthausen, and M.C., *A chemist's guide to density functional theory*, 2nd ed. Weinheim, Germany: John Wiley & Sons, 2015.
- [27] A. N. Martin, Chase, G. D., Gibson, and R. M., *Remiglon Pharm Sci.* Pennsylvania: Mack. Pub. Co, 1980.
- [28] Martin, A., Swarbrick, J., Camniarata, and A., *Physical Pharmacy*, vol. 13. Lea 8:Febiger, 1986.
- [29] Satoshkar, R. S., Bhandarkar, and S. D., *Pharmacology and Pharmacolherripeirlics*. Edn, 1975.
- [30] O. P. Agrawal, *Synthetic Organic Chemistv*. Mermt: Goel Publishing House, 1985.
- [31] Al-Sanafi and Ali Ismail Obeid, *Antimicrobial durgs*. sons, 2010.
- [32] Reynolds and J.E.F., *The Extra Pharmacopoeia Royal Pharmaceutical Society*. London, 1996.
- [33] Z. H. Chohan, H. A. Shad, M. H. Youssoufi, and T. Ben Hadda, "Some new biologically active metal-based sulfonamide," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 45, no. 7, pp. 2893–2901, Jul. 2010, doi: 10.1016/j.ejmech.2010.03.014.
- [34] A. Tacic, V. Nikolic, L. Nikolic, and I. Savic, "Antimicrobial sulfonamide drugs," *Adv. Technol.*, vol. 6, no. 1, pp. 58–71, 2017, doi: 10.5937/savteh1701058t.
- [35] D. Cairns, *Essentials of Pharmaceutical Chemistry*. London, Chicago: Pharmaceutical Press, 2008.
- [36] G. Domagk, "Ein Beitrag zur Chemotherapie der bakteriellen Infektionen," *Dtsch. Medizinische Wochenschrift*, vol. 61, no. 7, pp. 250–253, Feb. 1935, doi: 10.1055/s-0028-1129486.
- [37] G. L. Mandell *et al.*, *Goodman's and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed. McGraw-Hill, New York, 1996.
- [38] X. He, L. Tang, L. He, and P. Xu, "Huaxi Yike Daxue Xuebao," vol. 19, pp. 317–322, 1989.

- [39] M. A. Menegus, "Polymerase chain reaction," *Report on Pediatric Infectious Diseases*, vol. 7, no. 2. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 5–6, Jan. 01, 1997, doi: 10.1016/0307-4412(90)90037-O.
- [40] A. Thiry, J. M. Dogné, B. Masereel, and C. T. Supuran, "Targeting tumor-associated carbonic anhydrase IX in cancer therapy," *Trends Pharmacol. Sci.*, vol. 27, no. 11, pp. 566–573, Nov. 2006, doi: 10.1016/j.tips.2006.09.002.
- [41] T. H. Maren, "Relations between structure and biological activity of sulfonamides," *Rev. Pharmacol. Toxicol*, vol. 16, pp. 309–327, 1976.
- [42] Z. H. Chohan, H. A. Shad, and F.H. Nasim, "Relations between structure and biological activity of sulfonamides," *Appl. Organomet. Chem*, vol. 23, pp. 319–328, 2009.
- [43] T. Owa and T. Nagasu, "Novel sulphonamide derivatives for the treatment of cancer," *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, vol. 10, no. 11. Ashley Publications Ltd, pp. 1725–1740, Nov. 25, 2000, doi: 10.1517/13543776.10.11.1725.
- [44] A. E. Boyd, "Sulfonylurea receptors, ion channels, and fruit flies," *Diabetes*, vol. 37, no. 7. pp. 847–850, Jul. 01, 1988, doi: 10.2337/diab.37.7.847.
- [45] I. Nishimori, D. Vullo, A. Innocenti, A. Scozzafava, A. Mastrolorenzo, and C. T. Supuran, "Carbonic anhydrase inhibitors: Inhibition of the transmembrane isozyme XIV with sulfonamides," *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, vol. 15, no. 17, pp. 3828–3833, Sep. 2005, doi: 10.1016/j.bmcl.2005.06.055.
- [46] C. T. Supuran, "Carbonic anhydrases: Novel therapeutic applications for inhibitors and activators," *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 7, no. 2. pp. 168–181, Feb. 2008, doi: 10.1038/nrd2467.
- [47] C. W. Thornber, "Isosterism and molecular modification in drug design," *Chemical Society Reviews*, vol. 8, no. 4. pp. 563–580, 1979, doi: 10.1039/CS9790800563.
- [48] R. Ogden and F. CW, *Protease Inhibitors in AIDS Therapy*. 2001.
- [49] C. T. Supuran, A. Scozzafava, and A. Mastrolorenzo, "Bacterial proteases: Current therapeutic use and future prospects for the development of new antibiotics," *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, vol. 11, no. 2. pp. 221–259, Feb. 25, 2001, doi:

- 10.1517/13543776.11.2.221.
- [50] D. H. Brown, W. E. Smith, J. W. Teape, and A. J. Lewis, "Antiinflammatory Effects of Some Copper Complexes," *J. Med. Chem.*, vol. 23, no. 7, pp. 729–734, Jul. 1980, doi: 10.1021/jm00181a006.
- [51] I. A. Matheson and D. R. Williams, "A potentiometric Cu assay in normal and copper-poisoned humans," *J. Chem. Educ.*, vol. 50, no. 5, pp. 345–346, May 1973, doi: 10.1021/ed050p345.
- [52] M. Ruiz, L. Perelló, R. Ortiz, A. Castiñeiras, C. Maichle-Mössmer, and E. Cantón, "Synthesis, characterization, and crystal structure of [Cu(cinoxacinate)₂] · 2H₂O complex: A square-planar CuO₄ chromophore. Antibacterial studies," *J. Inorg. Biochem.*, vol. 59, no. 4, pp. 801–810, Sep. 1995, doi: 10.1016/0162-0134(94)00068-L.
- [53] S. E. Castillo-Blum and N. Barba-Behrens, "Coordination chemistry of some biologically active ligands," *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 196, no. 1. Elsevier, pp. 3–30, Jan. 2000, doi: 10.1016/S0010-8545(99)00153-8.
- [54] A. Kołaczek, I. Fusiarz, J. Lawecka, and D. Branowska, "Biological activity and synthesis of sulfonamide derivatives: A brief review," *Chemik*, vol. 68, no. 7, pp. 620–628, 2014.
- [55] K. Bahrami, M. M. Khodaei, and M. Soheilzad, "Direct conversion of thiols to sulfonyl chlorides and sulfonamides," *J. Org. Chem.*, vol. 74, no. 24, pp. 9287–9291, Dec. 2009, doi: 10.1021/jo901924m.
- [56] Williamson, K. L., & Masters, and K. M., *Macroscale and microscale organic experiments*. , Australia, Brazil, Japan, Korea, Mexico, Singapore, Spain, United Kingdom, United States, 2011.
- [57] D. L. Pavia, *Introduction to Organic Laboratory Techniques: A Small Scale Approach*. 2005.
- [58] N. Anand, "Sulfonamides and Sulfones," in *Mechanism of Action of Antimicrobial and Antitumor Agents*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1975, pp. 668–698.
- [59] R. M. Stepanović-Petrović, "Farmakologija antidepresiva," 2007.
- [60] T. Struller, *Antibiotics and Chemotherapy*. Basel, 1968.

- [61] BUDAVARI and S., "An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals.," *The Merck Index*, vol. 246, 1989, Accessed: Apr. 12, 2021. [Online]. Available: <https://ci.nii.ac.jp/naid/10003733334>.
- [62] M. A. Miller-Hjelle, V. Somaraju, and J. T. Hjelle, *Modern Pharmacology with Clinical Applications*. Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
- [63] K. Zessel, S. Mohring, G. Hamscher, M. Kietzmann, and J. Stahl, "Biocompatibility and antibacterial activity of photolytic products of sulfonamides," *Chemosphere*, vol. 100, pp. 167–174, Apr. 2014, doi: 10.1016/j.chemosphere.2013.11.038.
- [64] R. J. Henry, "The mode of action of sulfonamides, Bacteriological Reviews," *Bacteriol. Rev.*, vol. 4, no. 7, p. 175, 1943.
- [65] G. M. BROWN, "The biosynthesis of folic acid. II. Inhibition by sulfonamides.," *J. Biol. Chem.*, vol. 237, no. 2, pp. 536–540, 1962, doi: 10.1016/S0021-9258(18)93957-8.
- [66] R. . Finch, D. Greenwood, S. . Norrby, and R. . Whitley, *Antibiotic Chemotherapy*. 2010.
- [67] L. A. Rantz and W. M. M. Kirby, "The use of sulfaguanidine in the treatment of dysentery carriers," *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 118, no. 15, pp. 1268–1271, Apr. 1942, doi: 10.1001/jama.1942.02830150004002.
- [68] R. Seishima *et al.*, "Sulfasalazine, a therapeutic agent for ulcerative colitis, inhibits the growth of CD44v9+ cancer stem cells in ulcerative colitis-related cancer," *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.*, vol. 40, no. 4, pp. 487–493, Sep. 2016, doi: 10.1016/j.clinre.2015.11.007.
- [69] E. Strauss, F. C. I. Lowel, F. H. L. Taylor, and M. Finland, *Observations on the absorption excretion and distribution of sulfanilamide sulfapyridine sulfathiazole and sulfamethylthiazole*. Annals of Internal Medicine, 1940.
- [70] Davis, B. D., and Proteins, *The binding of sulfonamide drugs by plasma proteins*. The Journal of Clinical Investigation, 1940.
- [71] T. B. Vree, J. B. Vree, E. W. J. Beneken Kolmer, and Y. A. Hekster, "Novel oxidative pathways of sulphapyridine and sulphadiazine by the turtle *Pseudemys scripta elegans*," *Vet. Q.*, vol. 13, no. 4, pp. 218–224, Oct. 1991, doi: 10.1080/01652176.1991.9694311.

- [72] J. F. M. Nouws, T. B. Vree, and Y. A. Hekster, "In vitro antimicrobial activity of hydroxy and N4-acetyl sulphonamide metabolites," *Vet. Q.*, vol. 7, no. 1, pp. 70–72, Jan. 1985, doi: 10.1080/01652176.1985.9693956.
- [73] R. S. Gruchalla, "Diagnosis of allergic reactions to sulfonamides," in *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology, Supplement*, Dec. 1999, vol. 54, no. 58, pp. 28–32, doi: 10.1111/j.1398-9995.1999.tb04745.x.
- [74] C. C. Brackett, H. Singh, and J. H. Block, "Likelihood and mechanisms of cross-allergenicity between sulfonamide antibiotics and other drugs containing a sulfonamide functional group," *Pharmacotherapy*, vol. 24, no. 7 I. pp. 856–870, Jul. 2004, doi: 10.1592/phco.24.9.856.36106.
- [75] G. Choquet-Kastylevsky, T. Vial, and J. Descotes, "Allergic adverse reactions to sulfonamides," *Current allergy and asthma reports*, vol. 2, no. 1. pp. 16–25, Jan. 2002, doi: 10.1007/s11882-002-0033-y.
- [76] F. C. Tenover, "Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria," *Am. J. Med.*, vol. 119, no. 6 SUPPL. 1, pp. S3–S10, Jun. 2006, doi: 10.1016/j.amjmed.2006.03.011.
- [77] O. Skold, *Resistance to trimethoprim and sulfonamides*. Veterinary Research, 2001.
- [78] W. Buwembo, S. Aery, C. M. Rwenyonyi, G. Swedberg, and F. Kironde, "Point mutations in the folP gene partly explain sulfonamide resistance of streptococcus mutans," *Int. J. Microbiol.*, vol. 2013, 2013, doi: 10.1155/2013/367021.
- [79] P. Huovinen, L. Sundstrom, G. Swedberg, and O. Skold, "Trimethoprim and sulfonamide resistance," *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 39, no. 2. American Society for Microbiology, pp. 279–289, 1995, doi: 10.1128/aac.39.2.279.
- [80] Y. Deng *et al.*, "Resistance integrons: Class 1, 2 and 3 integrons," *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, vol. 14, no. 1. BioMed Central Ltd., p. 45, Oct. 20, 2015, doi: 10.1186/s12941-015-0100-6.
- [81] P. Radstrom, G. Swedberg, and O. Skold, "Genetic analyses of sulfonamide resistance and its dissemination in gram-negative bacteria illustrate new aspects of R plasmid evolution," *Antimicrob.*

- Agents Chemother.*, vol. 35, no. 9, pp. 1840–1848, Sep. 1991, doi: 10.1128/AAC.35.9.1840.
- [82] E. Masini, F. Carta, A. Scozzafava, and C. T. Supuran, “Antiglaucoma carbonic anhydrase inhibitors: A patent review,” *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, vol. 23, no. 6, pp. 705–716, Jun. 30, 2013, doi: 10.1517/13543776.2013.794788.
- [83] K. M. Gilmour, “Perspectives on carbonic anhydrase,” *Comparative Biochemistry and Physiology - A Molecular and Integrative Physiology*, vol. 157, no. 3, Elsevier Inc., pp. 193–197, Nov. 2010, doi: 10.1016/j.cbpa.2010.06.161.
- [84] A. Angeli, F. Carta, G. Bartolucci, and C. T. Supuran, “Synthesis of novel acyl selenoureido benzensulfonamides as carbonic anhydrase I, II, VII and IX inhibitors,” *Bioorganic Med. Chem.*, vol. 25, no. 13, pp. 3567–3573, Jul. 2017, doi: 10.1016/j.bmc.2017.05.014.
- [85] M. Aggarwal, B. Kondeti, and R. McKenna, “Insights towards sulfonamide drug specificity in α -carbonic anhydrases,” *Bioorganic Med. Chem.*, vol. 21, no. 6, pp. 1526–1533, Mar. 2013, doi: 10.1016/j.bmc.2012.08.019.
- [86] C. T. Supuran, “Structure-based drug discovery of carbonic anhydrase inhibitors,” *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, vol. 27, no. 6, pp. 759–772, Dec. 01, 2012, doi: 10.3109/14756366.2012.672983.
- [87] V. Alterio, A. Di Fiore, K. D’Ambrosio, C. T. Supuran, and G. De Simone, “Multiple binding modes of inhibitors to carbonic anhydrases: How to design specific drugs targeting 15 different isoforms?,” *Chemical Reviews*, vol. 112, no. 8, pp. 4421–4468, Aug. 08, 2012, doi: 10.1021/cr200176r.
- [88] Z. Guan, P. M. Cotts, E. F. McCord, and S. J. McLain, “Chain walking: A new strategy to control polymer topology,” *Science (80-.)*, vol. 283, no. 5410, pp. 2059–2062, Mar. 1999, doi: 10.1126/science.283.5410.2059.
- [89] S. P. Meneghetti, J. Kress, and P. J. Lutz, “Structural investigation of poly(olefin)s and copolymers of ethylene with polar monomers prepared under various reaction conditions in the presence of palladium catalysts,” *Macromol. Chem. Phys.*, vol. 201, no. 14, pp. 1823–1832, Sep. 2000, doi: 10.1002/1521-3935(20000901)201:14<1823::aid-macp1823>3.0.co;2-9.

- [90] B. L. Small, M. Brookhart, and A. M. A. Bennett, "Highly active iron and cobalt catalysts for the polymerization of ethylene [18]," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 120, no. 16. ACS, pp. 4049–4050, Apr. 29, 1998, doi: 10.1021/ja9802100.
- [91] Narayana, L, Uvarapu, &, and S., *H. Inseong and V. Ammireddy*. Yana reddy, 2009.
- [92] G. W. Wilkinson and R. D. Gill and J. A. Mc . Cleverty, *Comprehensive Coordination Chemistry*, vol. 2. 1987.
- [93] N. Mahmood Aljamali, "The Various Preparation Methods in Synthetic Chemistry SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NEW LIGANDS FROM AZO-HETEROCYCLES AND COMPLEXATION WITH (NI²⁺) View project Imidazole , preparation of macro imidazole View project," 2019. Accessed: Apr. 13, 2021. [Online]. Available: <https://scholar.google.com/citations?user=2nIVMNwAAAAJ&hl=a> r.
- [94] J. Hie and C. Y. Yeh, "Equilibrium In Formation And Conformational Isomerization Of Imines Derived From Isobutyraldehyde And Saturated Aliphatic Primary Amines," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 89, no. 11, pp. 2669–2676, May 1967, doi: 10.1021/ja00987a030.
- [95] "METAL(II) SCHIFF BASE COMPLEXES AND THE INSULIN-MIMETIC STUDIES ON THE OXOVANADIUM(IV) COMPLEXES," 2009.
- [96] G. Sacarescu, L. Sacarescu, R. Ardeleanu, P. Kurcok, and Z. Jedliński, "Si-H functional polysilanes via a homogeneous reductive coupling reaction," *Macromol. Rapid Commun.*, vol. 22, no. 6, pp. 405–408, Apr. 2001, doi: 10.1002/1521-3927(20010301)22:6<405::AID-MARC405>3.0.CO;2-N.
- [97] Sarkar *et al.*, *Synth React Inorg*. 2005, pp. 35–127.
- [98] C. M. L. Delpiccolo and E. G. Mata, "Stereoselective solid-phase synthesis of 3,4-substituted azetidinones as key intermediates for mono- and multicyclic β -lactam antibiotics and enzyme inhibitors," *Tetrahedron Asymmetry*, vol. 13, no. 9, pp. 905–910, Jun. 2002, doi: 10.1016/S0957-4166(02)00214-8.

- [99] S. S. Hassan, S. K. Ibrahim, and M. A. Mahmoud, "Synthesis, characterization and theoretical study of some transition metal complexes with N-(4-(dimethyl amino benzylidene)benzo[d]thiozal-2-amine)," in *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, Dec. 2018, vol. 454, no. 1, p. 012124, doi: 10.1088/1757-899X/454/1/012124.
- [100] Z. H. Chohan, M. A. Farooq, and M. S. Iqbal, "SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF ANIONS OF BIVALENT TRANSITION METAL [Co(II) AND Ni(II)] COMPLEXES WITH ACYLHYDRAZINE DERIVED
- [101] T. Y. Yousif, "Preparation and characterization of Some Metal Ions Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) and Cd(II) Complexes With New Schiff Bases and Evaluation of Their Biological Activities ٢٠١٣, [٢]
- [102] D. Sakthilatha and R. Rajavel, "Synthesis, Characterization and Biological Studies of Homobimetallic Schiff Base Cu(II) and Ni(II) Complexes The ligand L 1 and L 2 were treated with Cu(OCOCH 3) 2 .H 2 O and Ni(OCOCH 3) 2 .4H 2 O to afford the new homobimetallic complexes [CuL 1] 2 .4(OAc) (1), [NiL 1] 2 .4(OAc) (2), [CuL 2] 2 .4(OAc) (3) and [NiL 2] 2 .4(OAc) (4) respectively," *Chem Sci Trans*, vol. 2, no. 3, pp. 711–726, 2013, doi: 10.7598/cst2013.462.
- [103] H. I. Ugras, I. Basaran, T. Kilic, and U. Cakir, "Synthesis, complexation and antifungal, antibacterial activity studies of a new macrocyclic Schiff base," *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 43, no. 6, pp. 1679–1684, Nov. 2006, doi: 10.1002/jhet.5570430639.
- [104] V. K. Pandey, A. Dwivedi, O. P. Pandey, and S. K. Sengupta, "Organophosphorous derivatives containing isatin-3-hydrazones as chemotherapeutants against fungal pathogens of sugarcane," *J. Agric. Food Chem.*, vol. 56, no. 22, pp. 10779–10784, 2008, doi: 10.1021/jf801975z.
- [105] S. Bairagi, A. Bhosale, and M. N. Deodhar, "Design, synthesis and evaluation of schiff's bases of 4-Chloro-3-coumarin aldehyde as antimicrobial agents," *E-Journal Chem.*, vol. 6, no. 3, pp. 759–762, 2009, doi: 10.1155/2009/874389.
- [106] A. V. L. N. S. H. Hariharan and D. Murali Krishna, "Recovery of chromium from ferrochrome slag," *J. Chem. Pharm. Res.*, vol. 5, no. 5, pp. 250–252, 2013, doi: 10.15680/ijirset.2015.0405041.

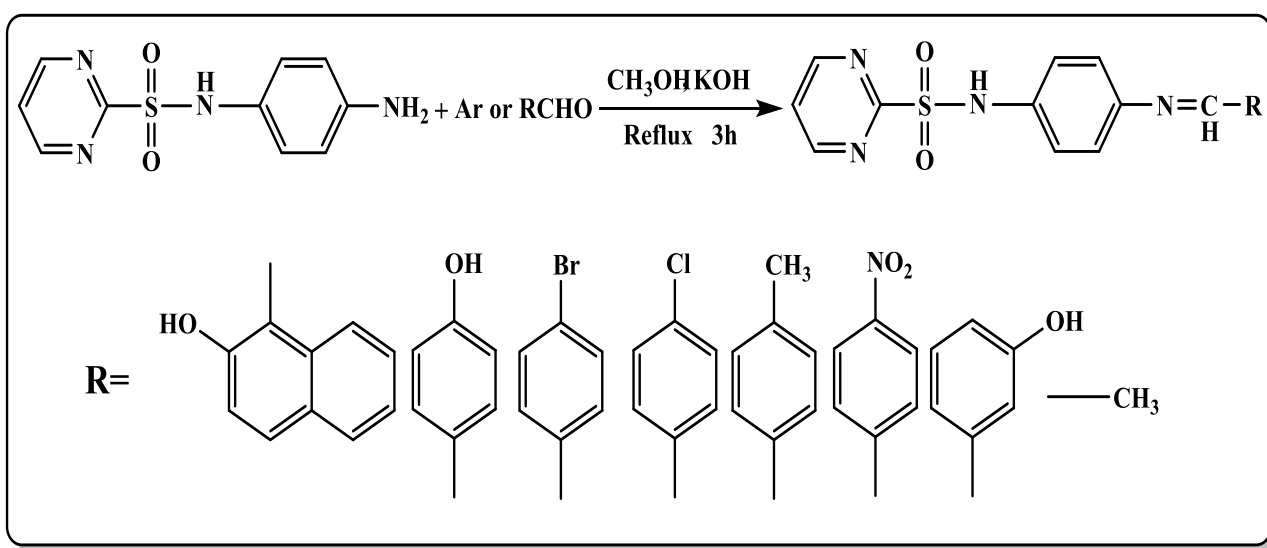
- [107] W. Ludwig and H.-P. Klenk, "Overview: A Phylogenetic Backbone and Taxonomic Framework for Procaryotic Systematics," in *Bergey's Manual® of Systematic Bacteriology*, Boston, MA: Springer US, 2005, pp. 49–66.

Abstract

The current study includes synthesis, diagnose and evaluation of antibacterial activity of Schiff bases of sulfadiazine drug by the following steps:

The first step: included synthesis of compounds (A_1 - A_8) by reaction of a sulfadiazine drug with seven aromatic aldehydes and one aliphatic aldehyde in the presence of potassium hydroxide and using methanol as a solvent, these compounds was diagnosed by infrared spectra (FT-IR).

The second step: included the study of biological activity for some synthesized compounds against two Gram positive bacterial isolates (Gr^{+ve}) (*S. aureus* and *Klebsiella spp.*) and one Gram negative bacterial isolates (Gr^{-ve}) (*Escherichia Coli*) by using disk diffusion method: Some of the tested compounds showed good activity as anti-bacterial.



Republic of Iraq

Ministry of Higher Education and Scientific Research

University of Diyala

College of Education for Pure Science

Department of Chemistry



Preparation, diagnosis and study of the biological efficacy of an oral base derived from the sulfadiazine drug

Search submitted to

the Education for Pure Science, University of Diyala in Partial
Fulfillment of the Council of the College of Requirements for the
Degree of Higher Diploma of Science in Chemistry

By

Omar Hamid Kazem Dawood

B.Sc. Chemistry, College of Education for Pure Science,
University of Diyala

Supervisors

Assist Prof. Dr. Ziad Tariq Ibrahim