

تحضير وتشخيص بعض مركبات البلاديوم (II) الجديدة مع ليكاندات ثنائي ثايو كارباميت ودراسة فعاليتها البيولوجية

أنور محمد أمين الامام

جامعة الموصل كلية التربية الاساسية قسم العلوم

(قدم للنشر في ٢٠/١٠/٢٠٢١ قبل للنشر في ٢٢/١١/٢٠٢١)

الملخص

مركبات جديدة للبلاديوم (II) مع ثنائي ثايوكارباميت ذات الصيغة العامة [Pd(AmDTC)₂] (حيث ان AmDTC = حمض أمين ثنائي كارباميك، Am = Histidine, أرجينين, لايسين, كلايسين, N - 1 - نفتيل إيثيلين ثنائي امين و 2- أمينو أنيلين) تم تحضيرها من مفاعلة ليكاندات ثنائي ثايوكارباميت مع كلوريد البلاديوم (II).

جميع المركبات المحضرة شخّصت باستخدام التحليل الدقيق للعناصر، FT-IR، (H-NMR للمركبات 2 و 3 والليكاندات 2 و 3). تم اختبار جميع المركبات للتأثير المضاد للبكتيريا وبعضها أظهر نشاطا جيدا مضادا للبكتيريا.

مفاتيح الكلمات: ثنائي ثايوكارباميت، معقدات Pd (II)، نشاط مضاد للبكتيريا.

المقدمة

ثنائي ثايوكارباميت تظهر تناسقا احادياً وثنائي السن مع مراكز العناصر الانتقالية. وكذلك مركبات العناصر الانتقالية لثنائي ثايوكارباميت تظهر مجموعة واسعة من التطبيقات في الزراعة والأدوية والصناعة، وكذلك في الكيمياء التحليلية والعضوية ومبيدات الفطريات والمبيدات الحشرية [1-3]. وفي الآونة الأخيرة، جذبت مركبات البلاديوم (II) اهتماما كبيرا بسبب تطبيقاتها البيولوجية [4] والتطبيقات التحفيزية [5]. وأيضاً تلعب دورا في التحليل المعدني بسبب ارتباطاتها القوية مع ثنائي ثايوكارباميت، الذي يمنع أو على الأقل يحد من التفاعل مع غيرها من البروتينات الكلوية المحتوية على الكبريت [6].

ومن المعروف أن مركبات ثنائي ثايوكارباميت لـ Pd⁺² و Pt⁺² تظهر خصائص مضادة للاورام والنشاط السام للخلايا ضد بعض الخلايا السرطانية، مثل سرطان الميلانوما المبيضي للرئتين والقولون والكلية والبروستات وسرطان الثدي [7، 8]. وتظهر مركبات ثنائي ثايوكارباميت أنشطة مضادة للاورام ضد الخلايا المصابة [9].

حيث أظهرت مركبات ثنائي ثايوكارباميت أنشطة مضادة للاورام ضد خلايا اللوكيميا

(الفينانثرولين - 1,10 او بيبيريديل 2,2، L، Pt ، Pd=M)NO₃(L)M(S₂CNEt₂)

أدى التطور الهائل للأدوية المضادة للأورام إلى تأسيس عامل مضاد للأورام على أساس معدني. ومع ذلك، تم تقييد استخدامه بسبب مقاومة الخلايا المكتسبة بعد العلاج المستمر، بالإضافة إلى الآثار الجانبية القاتلة مثل الغثيان والقيء والكبد والكلى والكلى [4]. تحفز الأدوية التي أساسها البلاطين موت الخلايا المبرمج في الكائنات الحية المستهدفة عن طريق تشويه الحامض النووي وتحفيز العمليات الخلوية [6، 10]. لديهم أيضًا فة كبيرة مع ذرات الكبريت، وبالتالي تتفاعل مع الجزيئات الحيوية التي تحتوي على الكبريت مثل الأحماض الأمينية (السيستين والمثيونين) والبيبتيدات (الكلوتاثيون) والبروتينات (المثيونين) والعديد من الجزيئات الحيوية الأخرى. يؤدي التفاعل مع الكبريت إلى تعطيل مركب البلاطين (II). تعتمد المقاومة الخلوية للآثار الجانبية السامة للبلاطين والبلاديوم مثل السمية الكلوية على أساس الهيكل والتشابه الديناميكي الحراري بين مركبات البلاديوم (II) والبلاطين (II) [4، 6، 11].

وعلاوة على ذلك هناك اهتمام كبير بتركيب وتصميم عقاقير البلاديوم لأنها يمكن أن يكون لها أقصى تأثير دوائي. لذلك، يقوم الباحثون بالتحقيق في بعض روابط ثنائي الكارباميت لتشكيل مركبات البلاديوم (II) والتي أظهرت نتائج واعدة.

يُقترح أن تكون مركبات البلاديوم أكثر فائدة في علاج أورام الجهاز الهضمي [12، 9، 4]. تخضع الروابط المحتوية على الكبريت حاليًا للتجارب في العلاجات الكيميائية الوقائية للعلاج الكيميائي لقواعد البلاطين. على وجه الخصوص، ليكانات ثايوكربونيل، ثايول وثنائي ثايوكارباميت لديها القدرة على تعديل السمية الكلوية لمركبات سز - بلاطين [9].

ثنائي ثايوكارباميت لديها القدرة على تثبيت العناصر الانتقالية في مجموعة متنوعة من حالات الأكسدة وتقليل السمية الخلوية للأدوية القائمة على البلاطين عن طريق إزالة الانتقائية للبلاطين من الإنزيمات. يتكون مجمع الثايول من هجوم نووي لذرات الكبريت على جزء البلاطين، بالإضافة إلى ذلك لديهم القدرة على حماية الأنسجة الطبيعية دون تقويض نشاط تثبيط الخلايا للأدوية الأم [6، 9، 13، 14].



Synthesis and Characterization of some new palladium (II) Complexes with Dithiocarbamate ligands and Study of Antibacterial Activity

Anwer M. Ameen

Department of science, College of Basic education, University of
Mosul, Iraq

Abstract

The new palladium (II) dithiocarbamate complexes of general formula [Pd(AmDTC)₂] (where AmDTC = amine dithiocarbamic acid, Am =Histidine, Arginine, Lysine, Glycine, N-1-Naphthyl ethylene diamine and 2-amino aniline) are prepared form the reacting of dithiocarbamate ligands with palladium(II) chloride. All prepared compounds are characterized by using elemental analysis, FT- IR, (H¹-NMR of complex 2 and complex 3, ligand 2 and ligand 3). All complexes are tested for antibacterial effects and some of them showed a good significant antibacterial activity.

Key words : Dithiocarbamate, Pd(II) complexes, Antibacterial activity.

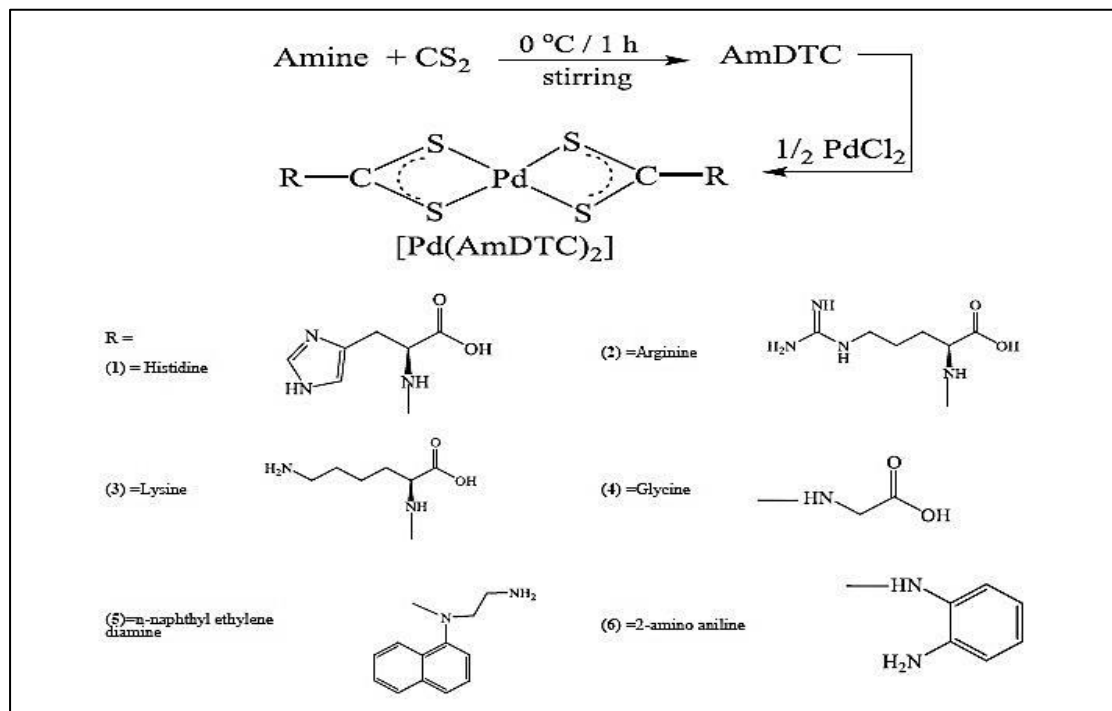
الجزء العملي :

المواد المستخدمة:

تم الحصول على جميع المواد الكيميائية المستخدمة في هذا العمل من شركات كيميائية معتمدة (B.D.H و Fluka). تم تسجيل أطيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR بواسطة Bruker 27 Alpha A.T.B) على مقياس الطيف الضوئي بالليزر ضمن المدى 400-4000 سم⁻¹ بدون استخدام أقراص KBr. وتم تسجيل نقاط الانصهار على جهاز كهربائي حراري 9100. وشخصت المركبات بالتحليل الدقيق للعناصر بواسطة Euro EA 300 ، وتم إجراء قياس طيف الرنين النووي المغناطيسي باستخدام جهاز Bruker عند 298 كلفن وباستخدام DMSO-d⁶ كمذيب.

الأحماض ثنائية ثنائي ثايوكارباميت المعوضة ومركباتها مع البلاديوم (II)

تم تحضير ثنائي ثايوكارباميت المعوضة (AmDTC) وفقاً للدراسات الادبية السابقة [3 ، 8 ، 15]. إلى محلول 4 سم³ من الأمينات في الإيثانول عند صفر درجة مئوية ، تم إضافة ثنائي كبريتيد الكاربون بالتقريب بنسبة مولية 1:1 (أمين: CS₂) مع التحريك المستمر لمدة ساعة واحدة، ثم غسل الناتج الصلب الذي تم الحصول عليه مع وجود فائض من الإيثانول وتجفيفه في الهواء الطلق (المخطط 1). إلى معلق PdCl₂ في ثنائي كلورو ميثان (15 سم³) تمت إضافة كمية متكافئة من أحماض ثنائي ثايوكارباميك المعوضة في ثنائي كلورو ميثان (15 سم³) ببطء بنسبة مولية (1 : 2) (فلز- ليكاند) . تم تصعيد الخليط لمدة ساعتين مع التحريك المستمر. وتم الحصول على الناتج بعد التبخير البطيء للمذيب عند درجة حرارة الغرفة، جميع المواد الصلبة قابلة للذوبان في ثنائي كلوروميثان والكلوروفورم ، والجدول (1)



يوضح الخواص الفيزيائية والتحليل الدقيق للعناصر (CHNS) .

مخطط ١: المركبات المحضرة

المركبات			
----------	--	--	--

No.	[pd(AmDTC) ₂]	اللون	النتائج %	m.p°C	تم حساب تحليل العناصر / (الموجودة)			
					C%	H%	N%	S%
1	[pd(HlstdlneDTC) ₂]	Yellow	60	310	29.3 (29.65)	27 (2.28)	14.9 (14.82)	22.7 (22.59)
2	[pd(ArginineDTC) ₂]	Dark Brown	73	270	27.2 (27.79)	4.3 (4.30)	18.4 (18.53)	21.2 (21.17)
3	[pd(LysineDTC) ₂]	Rusty	76	280	30.7 (30.63)	4.9 (4.74)	10.1 (10.21)	23.2 (23.33)
4	[pd(GlycineDTC) ₂]	Dark Olive	55	330	16.6 (17.71)	1.8 (1.96)	6.5 (6.88)	31.7 (31.49)
5	[pd(AmDTC) ₂] Am=N-1Naphityl ethylene dimine	Dark Brown	53	300	49.5 (49.64)	4.2 (4.13)	8.7 (8.91)	20.6 (20.36)
6	[pd(AmDTC) ₂] Am=2 –Amino aniline	Dark Green	62	290	35.4 (35.56)	2.8 (2.96)	11.7 (11.85)	27.2 (27.09)

الجدول ١: بعض الخصائص الفيزيائية و CHNS لمركبات البلاديوم (II)

الانشطة المضادة للبكتيريا

تم التحقق من الانشطة المضادة للبكتيريا لجميع المركبات المصنعة ضد أربع سلالات من البكتيريا (*Pseudomonas aeruginosa* *Staphylococcus aureus*) *Escherichia coli* *streptococcus* بواسطة طريقة نشر الآجار جيدا [16].
تم استخدام الجنتاميسين كمضاد حيوي قياسي، تم إذابة ثلاثة مليغرام من المركبات في 1 سم³ من DMSO مع حبيبات من البكتيريا بالطرد المركزي لمدة 24 ساعة. تم نشر الاستنابات التي تحتوي على حوالي 10⁴ - 10⁶ وحدة تشكيل مستعمرة (CFU) لكل سم³ على سطح ألواح Muller Hinton Agar (MHA) ، تم إنشاء وعاء في الوسط بمساعدة منقاب معدني معقم وتم تحضير وسط آجار المغذيات بواسطة تعليق آجار المغذيات (Merck) 20 جم في لتر واحد من الماء المقطر (pH 7.0) ، وتعقيمها وتبريدها إلى 45 درجة مئوية. ثم تم بذرها بـ 10 سم³ من اللقاح المحضر لتصل إلى 10⁶ وحدة تشكيل مستعمرة / سم³. تم تحضير أطباق بيتر عن

طريق صب 75 سم³ من بذور المغذيات آجار ، وتم تحضير اللوحات التجريبية لمدة 24h وتم قياس مناطق المثبتات (%) ومقارنتها بالمضاد الحيوي القياسي جنتاميسين مع تثبيط منطقة 20 ملم [4 ، 9 ، 17].

النتائج والمناقشة

تشخيص المركبات:

الليكاندات المحضرة ومركباتها تم تشخيصها اعتماداً على الخصائص الفيزيائية والمعلومات الطيفية ، وكان تحليل العناصر مطابقاً للبناء المقترح ، ويؤكد قياس البروتون NMR بنية الليكاندات ومركباتها ، وبعض أطياف H¹-NMR موضحة في الشكل (1) ، تمت الإشارة الى أهم الحزم المسجلة في أطياف الأشعة تحت الحمراء لجميع المركبات في الجدول(2). وفقاً الى الدراسات السابقة [9 ، 13 ، 14 ، 17].

يشير عدم وجود اهتزاز $\nu(S-H)$ الذي يتم ملاحظته في ثنائي ثايوكارباميت الأصل في المدى (2707 - 2765) سم⁻¹ في المركبات المحضرة إلا أن البروتون (S-H) يتم استبداله بأيون فلزي، وترددات المط C-N و C-S التي يمكن استخدامها للتمييز بين الأنماط الأحادية والثنائية لترابط ثنائي ثايوكارباميت [17-19].

يكون موضع الامتصاص $\nu(C-N)$ عند 1404 - 1847 سم⁻¹ في الليكاندات الحرة وموضع امتصاص $\nu(C-N)$ عند 1412-1494 سم⁻¹، في المركبات التي تظهر الرابطة المتماسكة (S-S) بالتنسيق المعدني ، ازيحت ترددات المط $\nu(C-N)$ إلى تردد أعلى بحوالي ± 50 سم⁻¹ بالتناسق مع البلاديوم ، تكون طاقة المدى لثنائي ثايو كارباميت $\nu(C-N)$ متوسطة بين ترددات المط المرتبطة بالكربون والنيتروجين المفرد والمزدوج. ويتم زيادة سمة الرابطة المزدوجة عن طريق إلغاء تحديد موقع الإلكترون باتجاه رمز الرابطة المزدوجة الجزئية للمركز المعدني لمدى (C-N) مما يؤدي إلى بعض سمات الرابطة المزدوجة الجزئية لروابط C-S [18، 19].

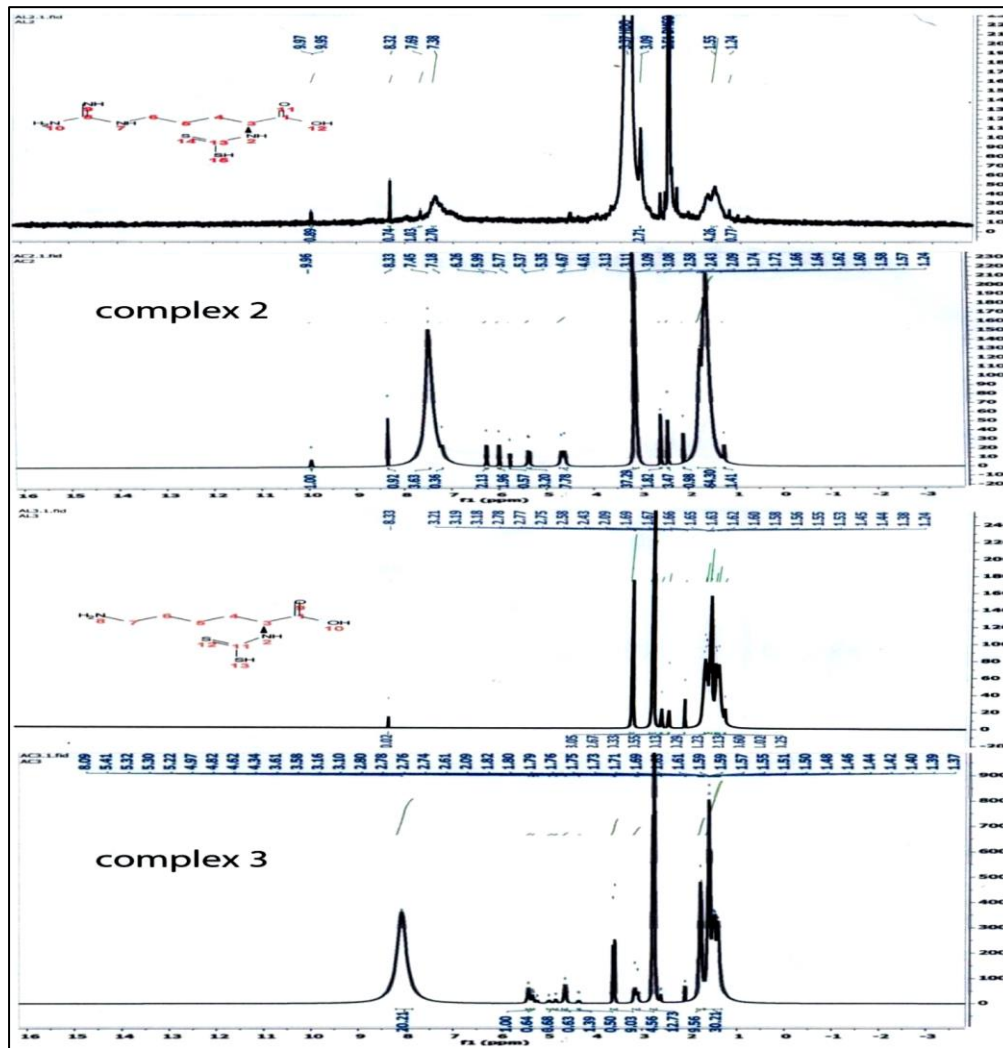
ترتيب رابطة النيتروجين وسيط بين تردد خاصة رابطة واحدة 1250 - 1350 سم⁻¹ وروابط مزدوج 1470-1680 سم⁻¹ [17].

يُفترض أن وجود حزمة واحدة فقط في المنطقة 952-1028 سم⁻⁵ يشير إلى ارتباط متمائل تمامًا لليكاند ثنائي ثايو كارباميت ، بينما تشير الحزمة المنفصلة إلى تأصر غير متمائل لليكاند ثنائي السن (الجدول 2) .

في مركبات هذا البحث، يشير وجود حزمة واحدة فقط في المنطقة 1028-952 سم⁻¹، يقترح وضع (CSS) السلوك غير المتمائل لثنائي ثايو كارباميت، ظهور حزمة جديدة لـ M-S في المنطقة 413-478 سم⁻¹ في المركبات تعزى الى مط (Pd-S) [3 ، 6، 8 ، 9 ، 11 ، 13] وكما موضح في (الجدول2).

الجدول2: طيف الأشعة تحت الحمراء (cm⁻¹) لمركبات [Pd [III]]₂(AmDTC).

No.	IR cm-1			
	ν (C-S)	ν (Pd-S)	ν (C-N)	ν (C=S)
1	1577.38	414.94	1454.52	965.35
2	1553.32	478.32	1412.04	1004.43
3	1490.62	422.22	1490.62	1003.26
4	1494.63	434.80	1494.63	1028.30
5	1517.54	413.15	1441.07	1003.63
6	1486.65	440.66	1486.65	952.81



الشكل ١: طيف ¹H-NMR لليكاندات 2 , 3 ومركباتها

دراسات التثبيط المضاد للبكتيريا

المعادن- ثنائي تايو كارباميت قادرة على تثبيط نمو البكتيريا ونشاطها عن طريق التدخل في عمليات التمثيل الغذائي في البكتيريا. في العمل الحالي لدينا مركبات محضرة لثنائي تايو كارباميت مع البلاديوم. تم تحديد النشاط المضاد للبكتيريا لمركبات Pd [II] ضد أربع سلالات من البكتيريا، *Pseudomonas aeruginosa*، *Staphylococcus aureus*، *Escherichia coli* و *Streptococcus*، النتائج معطاة في الجدول (3)، لوحظت أنشطة كبيرة مضادة للبكتيريا للمركبين (2, 3) والمعتدلة يُظهر النشاط المضاد للبكتيريا للمركبين 2 , 3 مقارنةً بمركب الأدوية القياسي (3) نشاطاً جيداً ضد *Pseudomonas aeruginosa*، ويظهر

المركب (2) نشاطاً جيداً ضد *Staphylococcus aureus* و *E.coli* كما يظهر المركب (2) نشاطاً معتدلاً ضد *Pseudomonas aeruginosa* ويظهر المركب (3) نشاطاً معتدلاً ضد الإشريكية القولونية ، حيث لا يظهر المركب (1,4,5,6) أي نشاط ضد البكتيريا المبلغ عنها. والنتائج موضحة في الجدول رقم (3).

جدول(3): النشاط المضاد للبكتيريا لـ [Pd (Am DTC)₂] ، مناطق التثبيط للمركبات في(%)

Name of bacteria	% zone of inhibition of samples (mm)						% zone of inhibition of stander drug (mm)
	Complex 1	Complex 2	Complex 3	Complex 4	Complex 5	Complex 6	
<i>Pseudomonas</i>	-	10	15	-	-	-	30
<i>Staphylococcus</i>	-	18	-	-	-	-	35
<i>E.coli</i>	-	13	8	-	-	-	25
<i>Streptococcus</i>	-	-	-	-	-	-	25

تركيز الدواء القياسي (جنتاميسين) = 10 مايكروغرام / قرص

تركيز العينة = 3 ملغم / سم³

- لا يوجد نشاط

الاستنتاج :

تحقق المركبات Pd [II] نتائج جيدة في الاختبارات المضادة للبكتيريا ، وفي الدراسات المستقبلية سنحضر لإنشاء مركبات أخرى ومقارنتها مع هذه المركبات للعثور على أكثر المركبات فعالية.

المعرفة:

الكاتب ممتن جدا لكلية التربية الأساسية بجامعة الموصل على التسهيلات التي قدمتها والتي ساعدت على تحسين جودة هذا العمل.



المراجع:

1. Konarev, D., et al., Fullerene complexes with divalent metal dithiocarbamates: structures, magnetic properties ,and photoconductivity. Russian Chemical Bulletin, 2007. 56(11): p. 2145–2161.
2. Hogarth, G., et al., Functionalised dithiocarbamate complexes: Synthesis and molecular structures of 2–diethylaminoethyl and 3–dimethylaminopropyl dithiocarbamate complexes $[M \{S_2CN (CH_2CH_2NEt_2)_2\}_n]$ and $[M \{S_2CN (CH_2CH_2CH_2NMe_2)_2\}_n]$ ($n= 2, M= Ni, Cu, Zn, Pd; n= 3, M= Co$). Inorganica Chimica Acta, 2009. 362(6): p. 2020–2026.
3. Gopal, K.V., et al., Synthesis and characterization of 2–amino pyridine dithiocarbamate ligand and its Cu (II), Co (II) metal complexes. J Chem Pharma Res, 2013. 5: p. 50–59.
4. Mansouri–Torshizi, H., et al., Interaction studies between a 1, 10–phenanthroline adduct of palladium (II) dithiocarbamate anti–tumor complex and calf thymus DNA. A synthesis spectral and in–vitro study. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2010. 77(1): p. 312–318.
5. Khan, H., et al., New dimeric and supramolecular mixed ligand Palladium (II) dithiocarbamates as potent DNA binders. Polyhedron, 2012. 39(1): p. 1–8.
6. Jayaraju, A. and J. Sreeramulu, synthesis, insilico studies and biological evaluation of pramepexole carbamodithiolate metal complexes. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 2016. 8(3): p. 884–890.
7. Shetty, P. and A. NITYANANDA SHETTY, 2–mercaptoethylamine as a masking agent for the complexometric determination of palladium (II) in catalysts, alloys and complexes. Journal of the Chilean Chemical Society, 2008. 53(3): p. 1611–1614.
8. Mansouri–Torshizi, H., et al., DNA–binding and thermodynamic parameters, structure and cytotoxicity of newly designed Platinum (II) and Palladium (II) anti–



- tumor complexes. Bulletin of the Korean Chemical Society, 2011. 32(3): p. 947–955.
9. Rajarajan, M., Synthesis, characterization and biological evaluation of Hg (II), Cu (II), Ni(II), Co (II), and Zn (II) dithiocarbamate complexes. Novus International Journal of Chemistry, 2013. 2(1): p. 1–6. 10
 10. Ajayi, T.J., et al., Heterodimetallic Ferrocenyl Dithiophosphonate Complexes of Nickel (II), Zinc (II) and Cadmium (II) as Sensitizers for TiO₂-Based Dye-Sensitized Solar Cells. ChemistrySelect, 2019. 4(25): p. 7416–7424.
 11. Alsalihi, E.I., A.S. Al-Fahdawi, and B.I. Meena, Synthesis and Characterization of Sodium Diphenylcarbamodithioate Ligand [L] and its Cobalt, Nickel, and Copper Complexes. ARO–The Scientific Journal of Koya University, 2017. 5(2): p. 1–5.
 12. Yousif, E.I., et al., Synthesis, structural characterisation, thermal properties and bacterial activity of bimetallic bis (dithiocarbamate)-based macrocyclic complexes. 2016.
 13. Juribašić, M., et al., Electrospray Ionization Mass Spectrometry of Palladium (II) Quinolinyaminophosphonate Complexes. Journal of The American Society for Mass Spectrometry, 2011. 22(10).
 14. Mamba, S.M., et al., Spectral, thermal and in vitro antimicrobial studies of cyclohexylamine–N–dithiocarbamate transition metal complexes. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2010. 77(3): p. 579–587.
 15. Buttrus, N., A. Al-Omari, and E. Yassin, New Trinuclear complexes of Co (II), Ni (II), Cu (II) and Zn (II) with Thiolato triazole, dithiocarbamate indium (III) and their biological study. Iraqi National Journal Of Chemistry, 2010(37): p. 101–110.
 16. Jaiswal, A., et al., Antimicrobial activity of bimetallic Cu/Pd nanofluids. Journal of Advanced Chemical Engineering, 2016. 6(2): p. 151.



17. Siddiqi, K.S. and A. Husen, Green synthesis, characterization and uses of palladium/platinum nanoparticles. *Nanoscale research letters*, 2016. 11(1): p. 482.
18. Amalina, M.T., et al., Synthesis and characterisation of palladium (II) Schiff base complexes and their catalytic activities for Suzuki coupling reaction. *Malaysian Journal of Analytical Sciences*, 2012. 16(1): p. 79–87.
19. Adam,F.and S.H. Abbas, The imprinted MCM–41 palladium (II) salen complex: Its synthesis, characterisation and catalytic activity for the suzuki–miyaura reaction. *Journal of Physical Science*,2016.27(1):p.15.