دراسة الفعالية الحياتية لبعض مركبات الانتيمون مع ليكاندات الاحماض الامينية

*سناء هتور عواد** *جليل رهيف عكال**

تاريخ قبول النشر 1 /3 /2010

الخلاصة :
خلال هذا البحث حضرت اربع معقدات للانتيمون.
$Na[SbO(gly)_2]$,$Na[SbO(Asp)_2]$,$Na[SbO(Tyrosin)_2]$,$Na[SbO(phen\ alanin)_2$
من تفاعلSbOClمع الاحماض الامينية بصيغتها الملحية شخصت المعقدات المحضرة باستخدام طيف الاشعة تحت الحمراء وقياس التوصيلية الكهربائية اجريت دراسة للفعالية الحياتية مع نوعين من البكتريا وقد كانت فعالة في تثبيط النمو البكتيري .

الكلمات المفتاحية: فعالية الانتيمون ، الاحماض الامينية.

المقدمة:

الانتيمون معروف بسميته ويسبب اضطرابات للقلب ,وهو معروف بانه يساعد على التاصر مع الكلوتاثايون وان مثل هذا التداخل يلعب دورا في مجال الادوية والسموم (1).

الانتيمون الثلاثي(III)Sb اكثر سمية من الانتيمون الخماسي (V)Sb(2), ويرتفع التاثير للايونات الفلزية للمعقدات بسبب الاختلاف بين الليكاندات في معقدات العناصر الانتقالية (3), تكون بعض انواع الفطريات حساسة لتراكيز معقدات الانتيمون التي تبلغ (1000)مايكروغرام .سم$^{-3}$ (5,4).لقد ازداد في الاونة الاخيرة استخدام المعادن الثقيلة مع المركبات العضوية المستخدمة في المجالات الصيدلانية والطبية (6) , ويعزى سبب ذلك الى قدرة هذه الفلزات على امتلاك حالات اكسدة مختلفة مع سهولة التحول بين هذه الحالات ضمن التركيب الواحد اعتمادا على طبيعة الليكاند المرتبط بها فضلا عن امكانية التحول تكوين معقدات متعادلة او ايونية ممايجعل المركب الناتج مناسبا لهذا الغرض (8,7).

تشير الادبيات الى تحضير بعض معقدات الهالوانتيمونيت (III) ذات الصيغة $[[R_4N(PhSbX_2Y)]$, وكذلك ذات الصيغة العامة $[Et_4N(EtSbX_2Y)]$ (9,8), وتعد مركبات الانتيمون فعالة لعدد من الامراض فقد وصل الانخفاض في عدد الوفيات في حالة امراض السرطان 95% الى 5% بسبب استخدام مركبات الانتيمون كمواد علاجية. (10).وفي السنوات الاخيرة تم استخدام بعض مركبات الانتيمون العضوية الهالوجينية ضد نوعين من البكتريا والفطر وقد اظهرت فعالية جيدة ومؤثرة في نمو البكتريا والفطريات (11) لذا فان الهدف من هذا البحث هو تحضير بعض المركبات الجديدة ودراسة فعاليتها الحياتية (Biological activity).

الجزء العملي:
المواد الكيميائية المستخدمة في البحث وهي :
1-كلوريد الانتيمونيل Antimonyl chloride(SbOCl).
2- حامض الهيدروكلوريك Hydrochloric acid (HCl).
3- هيدروكسيد الصوديوم Sodium Hydroxide(NaOH).
4- حوامض امينية Amino acids (كلايسين ,اسباريتك,فنيل الانين, وتايروسين)علما ان جميع المواد مجهزة من قبل شركة(BDH).
الاجهزة المستخدمة في البحث:
استخدمت اجهزة في البحث للتشخيص وهي جهاز طيف الاشعة تحت الحمراء FTIR نوع الجهاز (8300 series) من شركة Shimadzu.باستخدام اقراص CsI,. كما تم قياس درجة الانصهار للمعقدات المحضرةباستخدام جهاز من نوع Gallen Kamp . ايضا قيست التوصيلية الكهربائية للمعقدات بتركيز (10^{-3}M) باستخدام DMSO كمذيب.

المواد و طرائق العمل:

تمت اذابة (2.94غم)(038 .0 مول)من الكلايسين في (2ml) من هيدروكسيد الصوديوم (0.5M) واذيب (0.69غم) (0.040 مول) من كلوريد الانتيمونيل في (2ml) من حامض الهيدروكلوريك (0.5M) ,وبعدها تم مزج المحلولين في دورق مخروطي وترك مزيج التفاعل للتصعيد العكسي لمدة 15دقيقة عند درجة

كلية العلوم للبنات / جامعة بغداد.

حرارة 37م^0 . حيث تم تحديد بعض الخصائص الفيزيائية لهذه المركبات كاللون ودرجة الانصهار واتوصيلية الكهربائية ,وقد استخدمت نفس طريقة العمل لتحضير باقي المعقدات لكن بنسب مولية مختلفة لكل معقد من المعقدات,وكما موضحة في الجدول (1).

جدول (1) يوضح الوقت والكميات المستخدمة في تحضير كل معقد عند37م^o

الوقت	الليكاند وكميته مول	كلوريد الانتيمونيل مول ش
ربع ساعة	Glycine 0.038	0.040
1ساعة	Aspartic acid 0.016	0.082
عشر دقائق	Tyrosin 0.0287	0.041
ربع ساعة	Phenyl alanin 0.0191	0.074

جدول (2) يوضح بعض الصفات الفيزيائية لمعقدات الانتيمون المحضرة

المعقد	اللون	درجةالانصهار م^o	التوصيلية المولاريةµs/cm
Na[SbO(gly)$_2$]	مسحوق ابيض	119	1.55
Na [SbO ((AsP)$_2$]	ابيض-مصفر	279	1.25
Na[SbO (Tyrosin)$_2$]	مسحوق ابيض	238	1.30
Na[SbO (Phenyl alanin)$_2$]	ابيض-مسمر	256	1.80

الاجهزة والمواد المستخدمة في قياس الفعالية الحياتية.

1- اطباق بتري :- Petri dishes
2- حاضنة نوع :-U.K Mummers incubator
3- جهاز تعقيم :- Autoclave استعمل بضغط 15باوند /انج^2 وحرارة 121م^O لمدة ثلاثين دقيقة .
4- الثاقب الفليني:- Cork porer.
5- الوسط الغذائي :وسط الاكار المغذي
6- بكتريا موجبة لصبغة كرام(gram positive) .Staphylococcus.Aureus
7- بكتريا سالبة لصبغة كرام(gram negetiv) .Escherchia coli

ولدراسة الفعالية الحياتية استخدمت طريقة قياس قطر دائرة التثبيط (Inhibition Zone) (12)

طريقة التثبيط (قياس قطر دائرة التثبيط):

حضر وسط الاكار المغذي (Nutrient Agar media)من اضافة 16غم من مسحوق الاكارالمغذي الجاف الى لتر من الماء المقطر في دورق مخروطي ,وخلط جيدا حتى الاذابة .اغلقت فوهة الدورق بالقطن وعقم الوسط بجهاز التعقيم (المعقم البخاري) مدة (30) دقيقة وبدرجة حرارة (121م) وضغط (15)باوند/انج^2 ,بعد ذلك رفع الدورق وبرد الى درجة حرارة(45-55م^o),صب الوسط في اطباق بتري Petri dishesوبمعدل (15-20 مل) لكل طبق ثم ترك ليتصلب ويبرد.استعمل ناقل (Loop) في عملية زرع البكتريا على سطح الوسط الصلب بطريقة التخطيط (Streaking) بعد تعقيمه بوساطة اللهب لدرجة الاحمرار,ويبرد على السطح المعقم للطبق. زرعت الاطباق بالبكتريا الموجبة لصبغة كرام((Staphylococcus aureus),والبكتريا السالبة لصبغة كرام (Escherhi coli)ثم عملت فجوة (Hole) في وسط الاكار المعقم بالثاقب الفليني بعد غسله بالكحول الاثيلي وتعريضه للهب وتبريده بعدها وضع 0.1 مل من كل نوع من المركبات المحضرة والمدرجة تراكيزها في جدول رقم (3) .

جدول (3) يوضح تراكيز المعقدات المحضرة

mg/ ml	ppm
2	**0.002**
4	**0.004**
6	**0.006**
8	**0.008**
10	**0.001**

ووضع في الفجوات 0.1 مل من التراكيز الخمسة لكل مركب ,وفي طبق آخر وضع 0.1 مل من مذيب ثنائي مثيل سلفوكساييد DMSO لمعرفة ان كان له فعل تثبيطي ام لا ,وحضنت الاطباق لمدة 24 ساعة عند درجة حرارة 37م^0,ثم قيس قطر دائرة التثبيط (Inhibition zone).ولقياس مساحة التثبيط تستعمل نظرية MIC(ادنى تركيز مثبط) Minimum Inhibitory Cocentration

النتائج والمناقشة:-

اطياف الاشعة تحت الحمراء :-

من خلال دراسة اطياف الاشعة تحت الحمراء لوحظ حصول ازاحات لقمم الليكاندات المستخدمة وظهور قمم جديدة في المركبات المحضرة كما في الجدول (4).

الجدول (4) يوضح قمم الامتصاص لليكاندات المستخدمة

المعقد	υ (COO-)	υ(-NH_2)	ارتباط الفلز في المعقد
Na[SbO(Gly)$_2$]	1705Cm^{-1}	3444.6Cm^{-1}	(M-N), (M=O),(497,410), (595,510),(721)Cm^{-1}
Na [SbO (Asp)$_2$]	1751Cm^{-1}	3418Cm^{-1}	(465,492),(595,509), (605)Cm^{-1}
[SbO (Tyrosin)$_2$] Na	1724.2Cm^{-1}	3417Cm^{-1}	(495,430),(505,597), (833)Cm^{-1}
Na[SbO (Phenyl alanin)$_2$]	1668Cm^{-1}	3386.8 Cm^{-1}	(490,470),(585,513), (837)Cm^{-1}

من ملاحظة الجدول (4) تبين مايأتي:-
لوحظ ظهور حزمة متوسطة الشدة تقع في (3444.6Cm^{-1}) تعود الى اهتزاز مجموعة ($_2$-NH) وقد لوحظ ان هذه الحزمة ازيحت الى نحو التردد الاوطا بمقدار $\Delta\nu$=38 cm^{-1} وهذا يدلل على التآصر التناسقي لمجموعة -NH_2 مع الايون المركزي (14,13).
كذلك لوحظ ظهور حزمة قوية وحادة في منطقة 1750cm^{-1} وتعود الى اهتزاز مجموعة الكاربوكسيل في الحامض الاميني فقد لوحظ ازاحة الحزمة العائدة الى مجموعة (COO-) بمقدار(cm^{-1} $\Delta V = 20$) عند تناسق الليكاند مع الايون المركزي (14).ظهرت حزم جديدة ضمن حدود (410-497cm^{-1}),(M-N) (595-510),(M-O) مما يشير الى ارتباط الحامض الاميني بالفلز الايون المركزي عن طريق هذه المواقع.
اما في معقد اسبارتات الانتيمون فقد اظهر طيف الاشعة تحت الحمراء ان المجاميع نفسها التي ساعدت على تشخيص الليكاند السابق ولكن في مواقع مختلفة تقريبا حيث ظهرت حزمة عند الموقع (3413cm^{-1}), أي زيادة في التردد الاتساعي مقارنة مع الليكاند بالحالة الحرة (14) .
مجموعة الكاربوكسيل في هذا المعقد اظهرت ترددا واضحا عند (1751cm^{-1}) وقد ازيحت هذه الحزمة عند تكوين المعقد بمقدار(27cm^{-1}) دلالة على حصول تناسق بين الايون المركزي والحامض الا ميني عن طريق اوكسجين مجموعة الكاربوكسيل (15)
شخصت ارتباطات الفلز في المعقد المتكون عن طريق لوحظ ظهور حزم جديدة واقعة مابين (465cm^{-1}-492cm^{-1}) وظهور هذه الحزم في هذه المنطقة يعطي اشارة على ارتباط الايون المركزي عن طريق النتروجين , اما المنطقة المحصورة مابين (585cm^{-1}-cm^{-1}594)فتشير الى تردد (M-O) (16).
وعند دراسة طيف الاشعةتحت الحمراء لمعقد تايروسينات الانتيمون لوحظ ظهور حزمة عند3417.3cm^{-1} والتي تشير الى تردد مجموعة -NH_2.
اما مجموعة الكاربوكسيل في هذا المعقد فقد ظهرت بشكل حزمة قوية عند الموقع 1724.2cm^{-1} وايضا تعاني ازاحة بمقدار (ΔV=26) وهذا يدل على تاصر اوكسجين هذه المجموعة تناسقيا مع الايون المركزي .ارتباطات الايون الفلزي مع الحامض الاميني في المعقد اعلاه شخصت عن طريق الحزم (430cm^{-1} –495cm^{-1}) تعود الى تأصر (M-N) ,اما اصرة (M-O) فتظهر في المنطقة بين (505cm^{-1}-597cm^{-1}) .
اظهر طيف الاشعة تحت الحمراء للحامض الاميني فنيل الانين حزمة متوسطة الشدة عند المنطقة (3388.8cm^{-1}) ازاحة هذه الحزمة الى التردد الاوطا بمقدار (61cm^{-1}) بسبب التناسق مع الايون المركزي .
مجموعة الكاربوكسيل في هذا الحامض الاميني ظهرت في الموقع (1668cm^{-1}) حيث ازيحت هذه الحزمة بمقدار (ΔV=20`)عند تكوين المعقد .
اتباط الايون المركزي بالمجاميع الفعالة في هذا المعقد شخصت عن طريق ظهور الحزم في المواقع مابين (470cm^{-1}-490cm^{-1}) نتيجة لتاصر الفلز مع ذرة النتروجين وظهور حزمة جديدة اخرى عند الموقع (513cm^{-1}-585cm^{-1}) نتيجة الارتباط عن طريق الاوكسيجين (16) .

الفعالية الحياتية :

تم قياس الفعالية الحياتية لثلاثي كلوريد الانتيمون كمادة اولية والمعقدات المحضرة وقد دونت النتائج في الجداول (8,7,6,5).

جدول (5) يوضح الفعالية الحياتية لمركب (SbOCl)

ت	تركيز المركب ml) (mg/	معدل قطر دائرة التثبيط للبكتريا الموجبة لصبغة كرام (staph)سم	معدل قطر دائرة التثبيط للبكتريا السالبة لصبغة كرام (E-coli) سم
1	2	7.00	6.5
2	4	7.5	7.4
3	6	8.00	7.5
4	8	8.1	8.00
5	10	8.3	8.00

تشير النتائج المدونة في الجدول اعلاه الى ان الفعالية تزداد بزيادة تركيز المادة الفعالة وان التأثير اكبر على البكتريا من نوع (staph) مما هو عليه للنوع الاخر (E-coli) ومن ملاحظة الجدول يتبين لنا :-

1- ان الكلور قد يدمر الخلايا البكتيرية بدائية النواة من خلال اكسدته للبروتينات الاساسية الموجودة في الاغشية مكونة (N-Chloro compound)التي تتداخل مع الفعالية الحيوية للخلايا مؤدية في النهاية الى موتها .

2- ان التراكيز اللازمة من الكلور لقتل الخلايا قليلة جدا.(17).

3- ان الكلور يؤدي الى تخريب الاغشية الخلوية بشكل يسمح للمواد بالخروج من داخل الخلية .

جدول (6) يوضح الفعالية الحياتية لمركب Na[SbO(gly)2]

ت	تركيز المركب (mg/ml)	معدل قطر دائرة التثبيط للبكتريا الموجبة لصبغة كرام (staph) سم	معدل قطر دائرة التثبيط للبكتريا السالبة لصبغة كرام (E-coli)سم
1	2	8	6
2	4	10	7
3	6	13	8
4	8	17	9
5	10	21	15

اما بالنسبة للفعالية الحياتية لمركب اسبارتات الانتيمون SbO[(Asp)2]Na فقداظهر كلا النوعين المستخدمين في الدراسة مقاومة لهذا المركب والسبب ربما يعود الى عامل الاعاقة الفراغية وعدم امكانية هذا المركب اختراق جدار الخلية .

جدول (7) يوضح الفعالية الحياتية لمركب [Na SbO(Tyrosin)2]

ت	تركيز المركب (mg/ml)	معدل قطر دائرة التثبيط للبكتريا الموجبة لصبغة كرام (staph) سم	معدل قطر دائرة التثبيط للبكتريا السالبة لصبغة كرام(E-coli) سم
1	2	10	14
2	4	12	15
3	6	14	17
4	8	16	21
5	10	20	23

جدول (8) يوضح الفعالية الحياتية لمركب SbO Na [(Phenyl alanin)2]

ت	تركيز المركب (mg/ ml)	معدل قطر دائرة التثبيط للبكتريا الموجبة لصبغة كرام (staph) سم	معدل قطر دائرة التثبيط للبكتريا السالبة لصبغة كرام (E-coli) سم
1	**2**	R*	13
2	**4**	R	14
3	**6**	17	15
4	**8**	19	17
5	10	22	20

R*:Resistive

من خلال ملاحظة النتائج المبينة في الجداول وجد ان مجاميع الهيدروكسيل في المركب مثل معقد Na[SbO (Tyrosin)2] يزيد من فعالية المركب وقد وجد ان البكتريا الموجبة لصبغة كرام اكثر تأثرا بهذه المركبات خاصة التي تحتوي على المجاميع الاروماتية مثل معقد Na [SbO(Phenylalanin)2] فان وجود مجاميع الهيدروكسيل والمجاميع الاروماتية في نفس المركب يزيد من فعاليته الحياتية وهذا ما لوحظ في معقد Na[SbO(Tyrosin)2], ويتوقع ان هذه المجاميع تزيد من قابلية المركب لاختراق جدار الخلية وذلك يسهل في عملية التثبيط .(18)

صور توضح الفعالية الحياتية وتثبيط النمو البكتيري للمعقدات المحضرة

شكل (1)يوضح الفعالية الحياتية لمعقد كلايسينات الانتيمون Na [SbO (Gly)2]

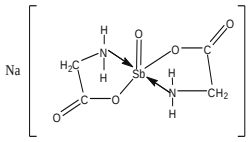
شكل (2) يوضح الفعالية الحياتية لمعقد تايروسينات الانتيمون Na [SbO[(Tyrosin)2]

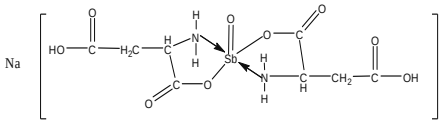
شكل (3) يوضح الفعالية الحياتية لمعقد فنيل الانين الانتيمون [Na [SbO (Phenyl alanin)$_2$

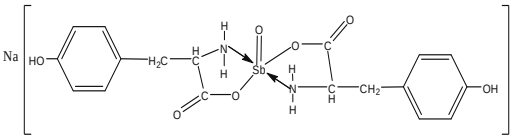
الاشكال الفراغية المقترحة للمعقدات المحضرة

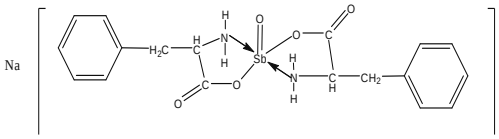
1- معقد Na[SbO(gly)$_2$] 3- معقد Na[SbO(Tyrosin)$_2$]

2- معقد Na[SbO(Asp)$_2$] 4- معقد Na[SbO(phen alanin)$_2$]









المصادر:

1- Hammond C.R.,(1998),"Hand book of chemistry and Physics ," Editted by Davide R.Lide .London.

2- Bruce,A.and Peter ,L.(1991),"Metals and their compound in the environment,"Editted by Ernest Merian.London .

3-Reglinski,J,(1998),"Enviromental and Medicinal chemistry of Arsenic-Antimony ,Bismuth ,(Norman N.C.ed.),PP 403-440 Blavkie &Academic and Professional ,London.

4- Groth,Stetter ,L.E.,Brug,J.,W.,M.,Grant ,G.,C.,and Wong ,L.(1987) ,"Carcinogenic effect of antimony toxioxide and Antimony ore concentates in Rats ,J.Toxicol .Environ.Health.
PP 601-607.

5- Domenic ,P.,and Winthrop ,J.(1997),"American Society for Microbiology ",Vo 141,No 8,PP 1679-1703.

6- S.M.Aliwi,J.,R.,Ugal, and F.A.Ahmed .(2002) ,Iraqi ,J.,Vol .6,No.1.PP61-74.

7- Jalil.R.Ugal .Pankaj Sharma and N.K.Jah ,J(1997).,Synth,React Inorganic Met.Orga.Chem.25(5),769-780.India.

8- Al-Dabag ,Areej Kamal Asem,(2005),"Study of biological activity of some haloorgan ntimonate compounds on some types of bacteria and Fungi ,"Baghdad Univ.Colleg of Science for women .Irag.Msc.Thesis.

9- Baumn ,G.L,and Rahodes ,(1998),"Text book Plumonary Diseases ," Crapo .G.L.Celli ,J,D,London.

10-Winship .K.A.,(1987) ,"Toxicity of Antimony and its compounds ."Adversed Drug React .Actute .Poisoning Rev.6,67-90.

11-E.O.Lima,E.F.Queroz and V.C.Filho ,Bio Soc .Chil.,44.210(1999).

12-W.F.Harrigan and M.E.Mccacer ,Laboratory ,(1976)."Methods in food and Dairy Microbiology ."Academic press Inc.London.P 451

13-Nakamoto ,N,(1986),"Infrared Spectra of Inorganic Coordination Compounds ", 4thEd.Wiley .Inter science,New York.

14- Nakamato ,K.(1997), "Infrared and Raman Spectra of Inorganic

Coordination Compounds," Wiley-Inter.Sienc.New York.
15-Silverstien ,R.M.,Bassler ,G.C.,and Movril ,T.C.(1981) ,"Spectroscopic identification of organic Compounds,"4thEdt.Wiley.New York.
16-Sliverstien,R,Blasser G.&Morril T.(2005)"Spectrometric Identification of Organic Compounds 7thaddition ,John-Wiley ,New York
17-وفاء جاسم رجب ،حسن محمد القزاز (1984)،"علم الاحياء المجهرية " مطبعة جامعة الموصل.
18-زهرة محمد الخفاجي ،(1987)،"الفعالية الحيوية للبكتريا"، كلية الزراعة \قسم الصناعات الغذائية.

Studying the biological activity of some Antimony Compounds with amino acids

Sana.H.Awad* ***Jalil.R.Ugal****

Abstract:-

In this work four complexes of antimony were prepared ,$Na[SbO(gly)_2]$,$Na[SbO(Asp)_2]$,$Na[SbO(Tyrosin)_2]$, $Na\ [SbO(phen\ alanin)_2]$. by reaction SbOCl with salts amino acids identifiefid these complexes by FTIR ,their conductivity was measured and also their biological activity against two types of bacteria was studied ,they were biologically active.