P- ISSN 1991-8941 , E-ISSN 2706-6703
2014 ,(8), (3) :91-97

(*JUAPS*) مجلة جامعة الانبار للعلوم الصرفة

Open Access

تحضير وتشخيص بعض مشتقات الايمايدات قواعد شف للتراي ميثوبريم ودراسة فعاليتها البيولوجية

محمد فريح مسهر* يوسف هندي خلف** جلال عبد الكريم عباس*

*جامعة الانبار – كلية العلوم

**جامعة الانبار – كلية الصيدلة

معلومات البحث:

تاريخ التسليم: 2013/00/00
تاريخ القبول: 2014/5/6
تاريخ النشر: / / 2022

DOI: 10.37652/juaps.2014.124119

الكلمات المفتاحية:

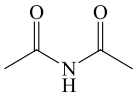
تحضير ،
تشخيص ،
مشتقات الايمايدات ،
قواعد شف ،
تراي ميثوبريم ،
فعالية البيولوجية.

الخلاصة:

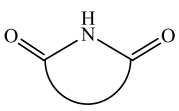
تحضير وتشخيص معوضات أمايدات أحادية للتراي ميثوبريم من خلال مفاعلته مع مول من انهيدريد الفثاليك او انهيدريد الماليك باستخدام الطريقة التقليدية وتقنية المايكروويف باستخدام حامض الخليك الثلجي كمذيب. ومن ثم تحويل الايمايدات الأحادية للتراي ميثوبريم المحضرة إلى معوضات قواعد شيف وذلك من خلال عملية التكثيف بينها وبين معوضات الالديهايدات الأروماتية كذلك باستخدام الطريقة التقليدية وتقنية المايكروويف وال DMF كمذيب، شخصت جميع المركبات المحضرة من خلال تسجيل درجات الانصهار واستخدام الطرق الطيفية المعروفة مثل طيف الاشعة فوق البنفسجية–المرئية (UV-Visible Spectroscopy) وطيف الاشعة تحت الحمراء (FTIR) وطيف الرنين النووي المغناطيسي (H^1NMR) لبعض المركبات المنتخبة، كما تم دراسة الفعالية البيولوجية (Biological activity) لبعض المركبات المحضره ضد اربعة انواع من العزلات البكتيرية المرضية المعزولة والمشخصة من قبل شركة بايومركس التركية. وهذه الانواع هي (*Pseudomona aruginons*، *Escherichia coli* ، *Enterococcus faecalis, Staphylococcusaureus*). وبطريقة الانتشار القرصي في الهلام (Disk diffusion method) وبمعاملة هذه العزلات مع تراكيز مختلفة من محاليل المركبات. وقد تبين من خلال الدراسة ان عدد كبير من المركبات يحمل فعالية بيولوجية عالية ضد العزلات البكتيرية المدروسة.

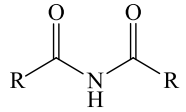
المقدمة:

الايمايدات مركبات عضوية تحتوي على مجموعتي كاربونيل وذرة نيتروجين حيث تمتلك الصيغة العامة (1):



وقد تكون بشكل سلسة مغلقة او مفتوحة كما في الاشكال التالية:





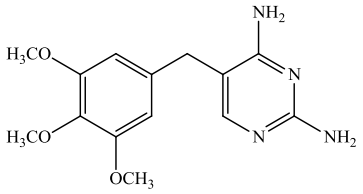
تكتسب الايمايدات عناية كبيرة كمركبات فعالة بيولوجيا، إذ تستخدم كمضادات للالتهابات، مضادات للقلق، مضادات فايروسيه، مضادات بكتيرية، مضادات للأورام(2)ومانعات للتغذية.(3) كذلك لها استخدامات عديدة في تحضير البوليمرات(4)، وفي الانتقائية الفراغية لتفاعلات الاضافة الحلقية الضوئية ضمن الجزيئة(5)، مواد قصر فعالة،(6) وتحضير الاوكسيتان غير المتناظر.(7) وللايمايدات وجود واسع في المنتجات الطبيعية ومركبات نشطة بشكل عقاقير مثل عقار dolastatin15 الذي يستخدم كعامل مضاد وقاتل للخلايا السرطانية،(8) وعقار althionmycin مضاد حيوي فعال.(9)

الطريقة العامة في تحضير الايمايدات هي سحب الماء من حوامض الاميك باستخدام الكواشف الساحبة للماء مثل حامض الخليك الثلجي(10)، ثلاثي فلور وحامض الخليك (CF3COOH).(11) 4–N,N–dimethylamino–pyridine (DMAP) (12)، استخدام اطيان معادن المونتموريلورايت السيليكاتي KSF و K–10 (13)، و 12– تتكستو حامض الفسفوريك (H3PW12O40) (14) وكواشف اخرى ساحبة للماء.

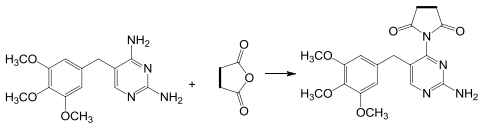
* Corresponding author at: College of Science, University of Anbar

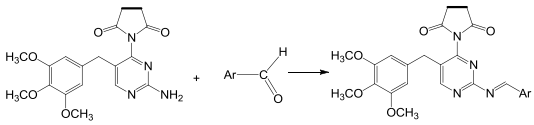
E-mail address:

تعتبر قواعد شيف مركبات نيتروجينية مناظرة للالديهايدات أو الكيتونات إذ استبدلت مجموعة الكربونيل بمجموعة الأزوميثان المعوضة (substituted azomethane –CH=N–R) حضرت قواعد شيف لأول مرة من قبل العالم الألماني شيف(Schiff) في عام 1864.(15) وتحضر عادة من عملية التكثيف بين الالديهايد أو الكيتون مع الأمين الأولي. مركبات الامين البريميدينية اكتسبت دور مهم في المجال البيولوجي(16) حيث امتلكت فعالية كمضادات للميكروبات و anti protozoal.(17) التراي ميثوبريم يستخدم في المجال الطبي كمضاد للميكروبات حيث يثبط عمل انزيم (DHFR) Dihydro folate reductase.



يتضمن البحث تفاعل التراي ميثوبريم مع مول واحد من انهدريد الماليك او الفثاليك ليكون مجموعة امايد أحادي على احدى مجموعتي الامين اما المجموعة الثانية للأمين فتتفاعل مع مول واحد من الألدهايد ليكون قاعدة شف. كما في المخطط ادناه:





تم قياس درجات الانصهار، وطيف الاشعة فوق البنفسجية، وطيف الاشعة تحت الحمراء، وطيف الرنين النووي المغناطيسي للمركبات المحضرة.

المواد وطريقة العمل:

جميع المواد والمذيبات المستخدمه تم التاكد من نقاوتها حيث تم تجهيزها من شركات معروفة تم اجراء قياس درجة الانصهار بجهاز Electrothermal Melting Point Apparatus (uncorrected). اما قياسات الاشعة فوق البنفسجية فقيست باستعمال جهاز Uv / Vis Spectrophotometer 6405 U.K " Jenway " كذلك تم قياس الاشعة تحت الحمراء باستعمال جهاز Infrared Spectrophotometer Model Tensor 27 Bruker Co., Germany كما تم قياس طيف الرنين النووي المغناطيسي بجهاز (1H–NMR– 500 MHz– Bruker). اما عزلات البكتريا التي تم اجراء الفعالية البيولوجية عليها فقد تم تجهيزها من شركة بايوميركس في تركيا.

تحضير الايمايدات:

الطريقة التقليدية:

وزن (0.01) مول من التراي ميثوبريم ثم أذيب في 10مل من حامض الخليك الثلجي (GAA) مع التسخين بدرجة 55°م لمدة دقيقتين. وزن(0.01) مول من انهدريد الماليك او الفثاليك وأذيب كذلك في حامض ألخليك الثلجي (GAA) مع التسخين بدرجة 55°م لحين ذوبان الانهيدريد مزجت المادتان في دورق دائري مجهز بمحرك مغناطيسي ومكثف. صعد المزيج لمدة ساعة بدرجة حرارة 95°م وبعد اكتمال التصعيد برد المزيج وأضيف له الماء لحين ظهور الراسب رشح و أعيدت بلورته من مزيج حامض الخليك الثلجي – ماء (1:1). جفف وقيست درجة الانصهار، والجدول (1–1) يوضح الخواص الفيزيائية للمركب (A2, A1).

طريقة المايكروويف:

مزج (0.01) مول من التراي ميثوبريم مع (0.01) مول من انهدريد الماليك أو الفثاليك في المزيج هاون خزفي وتم سحق المزيج لحين الحصول على مسحوق متجانس ثم نقل إلى بيكر حجمه 125 مل وأضيف له 25 مل حامض الخليك الثلجي ثم أُدخل إلى فرن المايكروويف وعرض المزيج الى الموجات الميكروية مع مراقبة حالة المزيج. وبعد انتهاء التفاعل بردورشح. ثم أعيدت بلورة الراسب من مزيج حامض ألخليك الثلجي – ماء (1:1) تم قياس درجة الانصهار. والجدول (1) يوضح بعض الخواص الفيزيائية للمركب (A2, A1).

(2–3) تحضير قواعد شف الاحادية للمركبين (A2,A1):

1– الطريقة التقليدية:

أذيب (0.002) مول من A1 في أقل كمية من مذيب ال DMF ومزج مع (0.002) مول من عدد من الالديهايدات الاروماتية المذابة في أقل كمية من مذيب ال DMF وأضيف له ثلاث قطرات من حامض ألخليك الثلجي كعامل مساعد نقل المزيج إلى دورق دائري سعة 100 مل مجهز بمحرك مغناطيسي ومكثف. صعد المزيج بدرجة حرارة 100°م لمدة ثلاثة ساعات ونصف ومن ثم برد المزيج وأجريت له عملية استخلاص بالمذيب باستخدام الماء المقطر – وخلات الاثيل ثم بخر المذيب إلى الربع وبرد لحين الحصول على الراسب رشح الراسب و أعيدت بلورته بالايثانول وقيست درجات الانصهار لقواعد شف المحضرة. اتبعت الطريقة

نفسها في تحضير قواعد شف من المركب A2. والجدول (1-1) يوضح الخواص الفيزيائية لهذه المركبات.

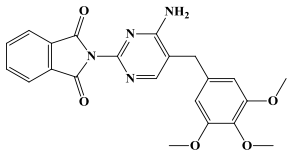
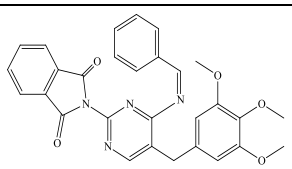
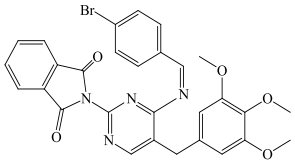
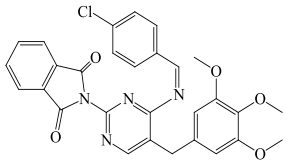
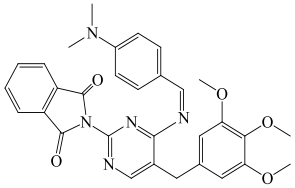
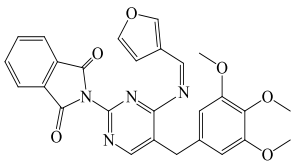
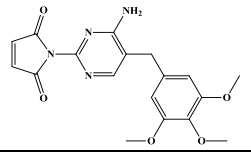
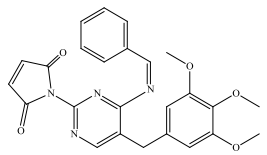
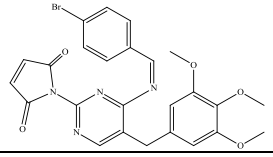
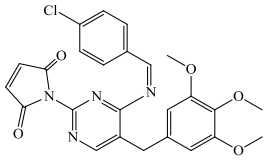
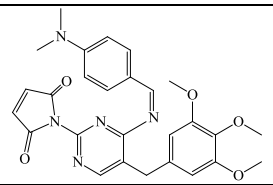
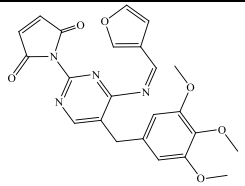
2-طريقة المايكرويف:

مزج (0.002) مول من A1 مع (0.002) مول من الالديهايدات الاروماتية في بيكر حجمه 75 مل واضيف له 2 مل من ال DMF كمذيب وثلاث قطرات من حامض الخليك الثلجي كعامل مساعد خلطت المواد بشكل جيد وعرض المزيج الى إشعاع المايكرويف، وبعد انتهاء التفاعل اجري له عملية استخلاص بالمذيب باستخدام الماء المقطر – وخلات الاثيل، ثم بخر المذيب الى الربع وبرد لحين الحصول على الراسب رشح و أعيدت بلورته بالإيثانول، وتم قياس درجة الانصهار لقواعد شف المحضرة. واتبعت نفس الطريقة في تحضير قواعد شف للمركب A2. والجدول (1) يوضح الخواص الفيزيائية لهذه المركبات.

اختبار الفعالية التثبيطية (طريقة الانتشار بالأقراص):

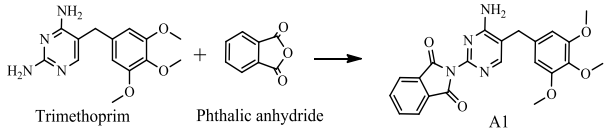
اعتمدت طريقة Bauer[18] وجماعته في اختبارات الحساسية إذ نقلت 4 مستعمرات نقية للأنواع الأربعة من الجراثيم الموجبة والسالبة لصبغة كرام إلى وســـط الأكار (Nutrient broth) المغذي السائل وحضن الوسط بدرجة حرارة 37 درجة مئوية لمدة (15-16) ساعة. ثم نقل 0.1 سم^3 من العالق الجرثومي إلى وسط الأكار المغذي الصلب (Molar Honton ager) ونشرت على سطح الطبق باستعمال قضيب معدني (Loop) ذي رأس حلقي قياسي معقم بمصباح لهبي دقيق وقد تركت الأطباق بدرجة 37 درجة مئوية لمدة 30 دقيقة لحصول عملية التشرب .

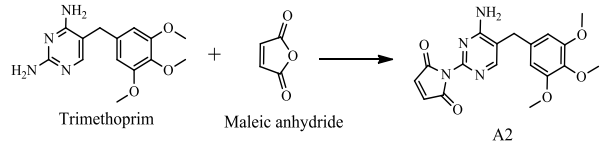
جدول (1) يبين الصيغة التركيبية نسبة الناتج ودرجة الانصهار للمركبات المحضرة

Comp. No.	Molecular formula	Yield %		m. p. °C
		microwave	Classical	
A1		81	75	180 182
A3		97	70	180 182
A4		98	72	164 166
A5		97	75	186 188
A6		91	77	162 164
A7		88	68	179 181
A2		80	65	201 203
A8		90	75	186 188
A9		93	77	181 183
A10		94	80	178 180
A11		88	70	169 171
A12		90	68	184 186

النتائج والمناقشة:

في البداية تم تحضير اثنين من المركبات احادية الايمايد من خلال مفاعلة نسب مولية متساوية من التراي ميثوبريم مع كل من انهدريد الفثاليك والماليك وباستخدام الطريقتين التقليدية والميكروويف للحصول على تعويض احادي وبوجود حامض الخليك كوسط للتفاعل، وكما موضح في المعادلات الاتية:



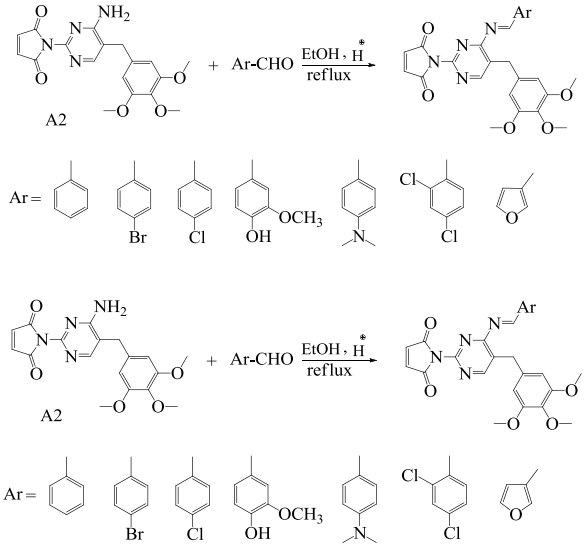


شخصت المركبات المحضرة (A1-A2) بتعيين درجة الانصهار وقمم امتصاص الأشعة فوق البنفسجية – المرئية-UV Vis. Absorption Spectra ودراسة حزم الامتصاص لأطياف الأشعة تحت الحمراء FT-IR Spectra Absorption Bands للنواتج النقية وطيف الرنين النووي المغناطيسي"H^1NMR".

إذ أظهر طيف الأشعة فوق البنفسجية–المرئية لهذه المركبات قمم امتصاص واضحة عندnm (260–265) تعود للانتقالات الالكترونية $\pi \rightarrow \pi^*$ الخاصة بحلقة البنزين وقمم إمتصاص عند (220–240nm) تعود إلى الانتقالات الالكترونية ($n \rightarrow \pi^*$) لحلقة البرميدين ($C_4H_5N_2$) إذ يتداخل المزدوج الالكتروني لذرتي النيتروجين مع نظام π للحلقة [19].

ينما اظهر طيف الأشعة تحت الحمراء اختفاء إحدى حزم الامتصاص للأمين (cm^{-1}3417) وظهور حزمة جديدة عند ($1242cm^{-1}$)، وظهور حزمتين واضحتي الشدة عند (1670–$1620cm^{-1}$). كما اظهرت مطيافية الأشعة تحت الحمراء للمركبين (A1-A2) حزمتين قويتين وواضحتي الشدة لتردد مط غير متناظر لل$\nu_{C=O}$ الايمايدية عند($1670cm^{-1}$) و تردد مط متناظر لل$\nu_{C=O}$ الايمايدية عند ($1620cm^{-1}$), كذلك اظهر تردد مط لمجموعة الامين غير المتفاعلة عند ($3417cm^{-1}$) وظهور حزمة امتصاص قوية في الموقع($1560cm^{-1}$) تعود الى الاهتزاز امتطاط مجموعة (C=N) داخل الحلقة (حلقة البيريميدين) وتردد ν_{C-N} عند ($1242cm^{-1}$)، كذلك حزمة امتصاص($3185cm^{-1}$) لمجموعة (C-H) الاروماتية. كذلك شخص المركبان بطيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون "H^1NMR" باستخدام $DMSO-d_6$ كمذيب، إذ من خلال ملاحظة طيف الرنين النووي المغناطيسي فقد اظهر المركبان (A1–A2) حزمة امتصاص ثلاثية (t) عند δ=3.65 ppm لبروتونات مجموعة (Ar–CH_2–Hetro). وحزمة احاديه ذات شده عالية عند ppm δ =3.75 لبروتونات مجاميع (CH_3-O-) المثيل وحزمة امتصاص عند δ =6.6–7.5 ppm تمثل بروتونات مجموعة C-H Arom الاروماتية. وحزمة احاديه عند ppm δ =7.8 لبروتونات مجموعة الامين.

اما قواعد شف المحضرة من المركبين (A1,A2) من خلال تفاعل مجموعة الامين الثانية لحلقة البيرميدين مع بعض الالديهايدات او الكيتونات الاروماتية لتكوين مركبات من نوع (imide-imine) وكما موضح في التفاعل ادناه.



تمت متابعة التفاعلات وتشخيص النواتج من قواعد شف بتعيين درجات انصهارها، ومن خلال اطياف الأشعة فوق البنفسجية – المرئية UV-Vis. pectra ودراسة حزم الامتصاص لأطياف الأشعة تحت الحمراء FT-IR Spectra Absorption Bands للنواتج النقية. فقد سجلت حزم امتصاص للأشعة تحت الحمراء وطيف الأشعة فوق البنفسجية ومن الملاحظات المهمة المأخوذة من طيف الاشعة فوق البنفسجية–المرئية قمم امتصاص واضحة عند (260–265 nm) تعود للانتقالات الالكترونية الخاصة بحلقة البنزين وقمم امتصاص عند (220–240 nm) تعود إلى الانتقالات الالكترونية ($n \rightarrow \pi^*$) لحلقة البيريمدين ($C_4H_5N_2$) إذ يتداخل المزدوج الالكتروني لذرتي النيتروجين مع نظام π للحلقة [216] وظهور قمة امتصاص واضحة عند (213–286nm) تعود إلى الانتقالات الالكترونية ($\pi \rightarrow \pi^*$) لمجموعة (N=CH-Ar). أما اطياف الأشعة تحت الحمراء فقد بينت اختفاء الحزمة عند ($3417cm^{-1}$) الخاصة بمط مجموعة الامين وظهور حزمة جديدة عند (1599–$1583cm^{-1}$) لمجموعة الازوميثين للايمينات بالاضافة حزم مط أخرى للأواصر الموجودة في جزيئات الايمايدات والالدهايدات والكيتونات. كما اظهرت أطياف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون "H^1NMR"لبعض مشتقات الايمايدات المحضرة ادلة واضحة على

صحة التراكيب الموجودة. فقد بين "H^1NMR" للمركب (A4) قمة واضحه عند δ=2.9 ppm (s) شخصت للبروتونات البينزيليه بين حلقة البيرميدين وحلقة البنزين. وقمة امتصاص عند δ=4.1 ppm (s) تعود إلى بروتونات الميثوكسي، اما الاشارات بين δ=7.7- (m) 7 ppm فشخصت لبروتونات حلقة البنزين (C-H Arom) الاروماتية، والاشارة عند δ=9.1 ppm فقد شخصت لبروتون الامين (-N=C-H). كذلك اظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي للمركب (A5) قمم واضحة δ=3.3 ppm (s) تعود إلى بروتونات الميثوكسي وقمة امتصاص عند δ = 3.7 ppm (s) شخصت للبروتونات البينزيليه بين حلقة البيرميدين وحلقة البنزين، وقمة امتصاص عند δ = 7.4-6 ppm (t) شخصت لبروتونات حلقة البنزين (C-H Arom) الاروماتية، واشارة عند δ=9.6 ppm (s) تابعة لبروتون الايماين (-N=C-H).

كذلك أظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي للمركب (A6) قمة امتصاص عند δ=3.3 ppm تمثل للبروتونات البينزيليه بين حلقة البيرميدين وحلقة البنزين، وقمم واضحه للازاحات الكيميائية δ=3.7, 3.6 ppm(s) تعود الى بروتونات ($-N-CH_3$ ، -CH3) على التوالي، وقمة امتصاص عند δ=7.4-6 ppm تمثل بروتونات مجموعة C-Hالاروماتية، واشارة عند δ =9.7ppm (s) تابعة لبروتون الايماين (N=C-H-).

اما المركب (A10) فقد أظهر قمة امتصاص عند δ=3.3ppm (s) للبروتونات البينزيليه بين حلقة البيرميدين وحلقة البنزين، وقمة واضحه عند δ=3.76 ppm(s) تعود الى بروتونات (CH_3-O-)، وقمة امتصاص عند δ=7.4-6 ppm (t) تمثل بروتونات مجموعة حلقة البنزين. كذلك حزمة واضحه عند δ=6.8 (d) تعود لبروتونات الحلقة الخماسية للايمايد، واشارة عند (δ=9.6 ppm(s) تابعة لبروتون الايماين (شف بيس) – (N=C-H).

كذلك أظهر المركب (A12) قمم طيف الرنين النووي المغناطيس عند δ=3.4 ppm (s) تعود الى للبروتونات البينزيليه بين حلقة البيرميدين وحلقة البنزين وقمة امتصاص عند δ=3.7 ppm (s) تمثل بروتونات الميثوكسي، وقمة امتصاص عند δ=7.4-6 ppm تمثل بروتونات حلقة البنزين، كذلك قمة واضحة عند δ=6.8 ppm تعود لبروتونات الحلقة الخماسية للايمايد، واشارة عند δ=9.4 ppm شخصت لبروتون الايماين (N=C-H).

(3-1) الفعالية البيولوجية للمركبات المحضرة:

تم في هذا البحث دراسة تأثير أغلب المركبات المحضرة على أنواع مختلفة من البكتريا السالبة والموجبة لصبغة كرام وقد اختيرت هذه الجراثيم نظرا لأهميتها في الحقل الطبي إذ إنها تسبب أمراضاً عديدة ومختلفة للإنسان. أجريت عملية مقارنة للنتائج المحصلة مع المضاد الحيوي القياسي المستخدم أظهرت النتائج المبينة في الجدول (3-6)، والتي تم التوصل إليها بالاعتماد على منطقة تثبيط النمو الجرثومي لجراثيم موجبة وسالبة لصبغة كرام تباين المحاليل المختارة (قيد الدراسة) في الفعالية التثبيطيه لهذه الجراثيم إذ أعطت المحاليل(A1, A6,A8) أعلى فعالية تثبيطيه والتي بلغت ما بين (20-22) ملم تجاه جرثومة *Pseudomonas aruginons* وهي نسبة اعلى مما أعطاه المضاد Trimethoprim بوصفه عامل سيطرة (control) والتي بلغت (17) ملم تجاه نفس الجرثومة، في حين اظهرت المحاليل الأخرى المأخوذة لها فعالية بيولوجية تثبيط أدنى مما للمضاد Trimethoprim او مقارب له. كذلك اظهرت جميع المركبات المحضرة فعالية بيولوجية عالية ضد بكتريا *Escherichia coli* مقارنة مع المضاد Trimethoprim إذ كان نصف قطر التثبيط بحدود (42-57) ملم حيث اظهر المركب (A6) اعلى قيمة تثبيط إذ كان (57) ملم.

كما اظهرت اغلب المركبات المحضرة فعالية بيولوجية ضد البكتريا الموجبة لصبغة كرام *Staphylococcus aureus* حيث كان نصف قطر التثبيط بحدود (33-49) ملم وهو اعلى مما للمضاد البكتيري Trimethoprim الذي كان مقدار التثبيط له (30) ملم لكن المركبات (A1,A7,A10) فكانت تمتلك فعالية بيولوجية مساوية للمضاد Trimethoprim. كذلك فقد اظهرت معظم المركبات المحضرة فعالية بيولوجية عالية ضد بكتريا *4Enterococcus* الموجبة لصبغة كرام حيث كان نصف قطر التثبيط بين (17-39) كما ان المركب (B12) أعطى أعلى فعالية ضد هذه البكتريا بنصف قطر تثبيط (39) ملم بينما كان نصف قطر التثبيط لمضاد Trimethoprim (15) ملم أما المركبات (A1,A3,A7,A8,A9,A11) فقد أعطت فعالية بيولوجية مساويه أو أدنى مما لمضاد Trimethoprim.

تقتل الاحياء المجهرية او يثبط نموها عن طريق ضرر او منع تكوين الجدران الخلوية او عن طريق خلل في نفاذية الاغشية السايتوبلازمية والتركيب الفيزيائي والكيميائي للبروتين والحوامض النووية في الخلية وبواسطة خلل في النشاط الانزيمي الخلوي وكذلك عن طريق منع تصنيع البروتينات والحوامض النووية [20-21] كما ان مقاومة اي نوع من البكتريا باختلاف اجناسها للمركبات الكيميائية ناتج عن وجود غلاف سميك يحيط بالخلية بسبب احتوائها على نسبة عالية من الدهون والتي تمنع تلك المواد من دخول الخلية او نتيجة لحدوث طفرة في جين معين تؤدي الى انتاج انزيم يسبب مقاومة هذه البكتريا للمادة الكيميائية [20-22].

وعليه لمحاولة تفسير سبب فعالية بعض المركبات المحضرة في البحث ضد بعض اجناس البكتريا يمكن ان تقترح للأسباب الاتية:

1- الصفة المخلبة لهذه المركبات وبخاصة قواعد شف المحضرة مما يسبب امكانية تكوين معقدات تناسقية مع الايونات الموجودة في جسم الخلية البكتيرية مثل البوتاسيوم والزنك والكالسيوم والحديد والتي تحتاجها الاحياء المجهرية.

2- قدرة بعض من هذه المركبات على اذابة الطبقة الدهنية لجدار هذه البكتريا مما يسبب نضوح سوائل الخلية الى الخارج وتدميرها.

امكانية تكوين اواصر هيدروجينية بين مجاميع الهيدروكسيل والنيتروجين في المركبات وجزيئات الماء في الخلية والذي يكون (80-90%) من وزن الخلية وهذا يؤدي الى تعطيل الاعمال الحيوية للخلية وتدميرها.

المصادر:

1- P. Bruice "Organic Chemistry",4nd (2010) 708.
2- M. Salvati, A. Balog, W. Shan, D.D. Wei, D. Pickering, R. Attar, J. Geng, C. Rizzo,M. Gottardis, R. Weinmann, S. Krystek, J. Sack, Y. An, K. Kish, Bioorg. Med. Chem. Lett. 15(2005)271. (b) J. Kossakowski, M. Jarocka, Il Farmaco 56 (2001) 785.
3- K. Ishizumi, A. Kojma, F. Antoku, Chem. Pharm. Bull. 39 (1991) 2288. (d) Y. Sabata, M. Shichita, K. Sasaki, Y. Hashimoto, S. Iwasaki, Chem. Pharm. Bull. 43 (1995)177. (e) D. Jindal, V. Bedi, B. Jit, N. Karkra, S. Guleria, R. Bansal, A. Palusczak, R. Hartmann, IlFarmaco60(2005)283. (f) J. Wang, S. Wang, C. Lee, M. Chung,Y. Chern, Chemotherapy43 (1997) 182.
4- A. Machado, L. Lima, J. Arau, C. Fraga,V. G.Koatz, E. Barreiro, Bioorg. Med. Chem. Lett. 15(2005)1169.
(h) S. Kenji, N. Hideko, U. Yoshihiro, S. Yoshikazu, N. Kazuharu, W. Motoji, W. Konstanty, T. Tadafumi, A. Tetsuji, Y. Yuji, K. Kenji, H. Hitoshi, Bioorg. Med. Chem.,13 (2005) 4014.
5- A. Mayer, S. Neuenhofer, Angew. Chem. Int. Ed.Engl.,33(1994)1044. (j) F. Miguel, D. Gema, S. Beatriz, R. Cynthia, R. Simmon, B. Teresa, Eur. J. Med. Chem., 37(2002)541. (k) H. Miyachi, A. Azuma, A. Ogasawara, E. Uchimura, N. Watanabe, Y. Kobayashi, F. Kato, M. Kato, H. Hashimoto, J. Med. Chem., 40 (1997) 2858.
6- D. G. Nagle, V. J. Paul, M. A. Roberts, Tetrahedron Lett,. 7 (1996) 6263.
7- T. Iijima, Suzuki, N. Fukuda, W. Tomoi, M. Eur. J. Polym., (1995), 31 775-783.
8- S. Kohmoto, H. Masu, C. Tatsuno, K. Kishikawa, M. Yamamoto, K. Yamaguchi, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (2000) 4464.
9- U. patent PCT/US97/13195, WO 98/04664, 5 February (1998).
10- M. Sakamoto, M. Takahashi, T. Fujita, S. Watanabe, I. Iida, T. Nishio and H. Aoyama, J Org. Chem. 58 (1993) 3476.
11- G. Pettit, Y. Kamano, C. Dufresne, R. L. Cerny, C. Herald, and J. Schmidt, J. Org Chem. 54 (1989) 6005.
12- H. Nakamura, Y. Iitaka, H. Sakakibara, H. Umezawa and J. Antibiot. 27 (1974) 894.
13- Anshul Chawla, Ramandeep Kaur and Anju Goyal, J. Chem. Pharm. Res., (2011), 3(6):925-944.
14- S. Shinde et al / Int. J. Ind. Chem., Vol. 2, No. 2, (2011), 112-116.
15- E. Benjamin and Y. Hijji, Molecules, (2008), 13, 157-169.
16- D. Habibi and O. Marvi , j. ARKIVOC (2006) (xiii) 8-15.
17- M. poor-Baltork et al. J. Iran. Chem. Soc., Vol. 8, No. 2, June (2011), pp. 401-410.
18- J. March, " Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms. And structure "(6th ed.), New York: wiely, (2007).
19- M. Kidwai, S. Saxena, S. Rastogi, and R. Venkataramanan, Current Med.Chem. Anti-infective agents, 2, 269 (2003).
20- V. Patel, and J. Patel, Ultra Scientist of Physical Sci., 16, 111 (2004).
21- W., Bauer, M. Kirby, S. Shrris and M. Turk. "Antibiotic susceptibility Testing by a Standrized Single disk Method" Am. Journal Clin. Pathol., 45, 493,(1966).
22- J. Bellamy, "The infar-reda Spectra of Complex Molecules" 2ed Richard Clay and Co. Ltd., Bungay, Suffolk., 132 (1964).
23- H.W. Seely, Jr.,P.J. Vandamark, MICROBES IN ACTION,3rd ed. 178,W.H. Freedman & Comp.1981.
24- لجنة من تدريسي قسم علوم الحياة، علم الاحياء المجهرية، 305317,59، جامعة بغداد 1991.
25- زلزلة، قاسم علي "موجز في علم الاحياء الدقيقة" بغداد 1982.

جدول (2) الفعالية التثبيطية للمركبات في نمو عدد من الجراثيم الموجبة والسالبة لصبغة كرام مقارنة بالمضادات الحيوية (قطر دائرة التثبيط مقاس بالملم)

Compd. No.	Conc. Per mg/ml	Zone of inhibition in mm			
		Pseudomonas aruainons	*E-coli*	*Staphylococcus aureus*	*E-fecalies*
A1	100	20	40	30	10
	50	13	36	27	-
	25	7	30	23	-

A8	100	21	52	35	14
	50	14	44	30	10
	25	11	40	28	8
	10	7	34	25	-
	1	-	20	10	-
	0.1	-	12	6	-
A9	100	15	43	37	15
	50	10	39	30	10
	25	7	32	26	7
	10	-	29	20	-
	1	-	25	16	-
	0.1	-	12	10	-
A10	100	11	44	41	19
	50	9	40	30	12
	25	-	37	27	7
	10	-	33	22	-
	1	-	27	19	-
	0.1	-	11	17	-
A11	100	17	50	43	11
	50	13	43	37	9
	25	10	35	33	-
	10	7	29	26	-
	1	-	24	13	-
	0.1	-	17	10	-
A12	100	17	55	49	39
	50	9	50	40	35
	25	-	46	32	30
	10	-	41	28	25
	1	-	35	20	21
	0.1	-	26	10	14
Trimethoprim	100	17	45	30	15
	50	13	40	24	12
	25	7	35	20	10
	10	6	29	17	-
	1	-	25	12	-
	0.1	-	12	7	-

	10	-	23	20	-
	1	-	19	10	-
	0.1	-	12	5	-
A2	100	11	50	40	18
	50	8	45	35	15
	25	6	40	30	10
	10	-	34	25	7
	1	-	27	10	-
	0.1	-	13	5	-
A3	100	16	44	35	15
	50	13	39	30	12
	25	7	34	25	10
	10	5	30	17	7
	1	-	27	15	-
	0.1	-	7	12	-
A4	100	14	51	34	20
	50	10	39	29	16
	25	5	35	26	13
	10	-	30	23	6
	1	-	25	20	-
	0.1	-	10	10	-
A5	100	13	42	33	20
	50	10	37	25	16
	25	6	33	19	10
	10	-	25	12	7
	1	-	20	9	-
	0.1	-	11	7	-
A6	100	21	57	41	17
	50	18	38	27	10
	25	16	32	22	6
	10	12	29	17	-
	1	10	20	11	-
	0.1	5	13	7	-
A7	100	12	50	30	15
	50	7	44	27	10
	25	-	40	24	-
	10	-	38	20	-
	1	-	30	15	-
	0.1	-	15	9	-

"Synthesis and Characterization of same Imide Schiff's bases Derived for Trimethoprim and their biological evaluation"

Mohammad F. Mesher **Yousif H. Khalaf** **Jalal A. Abbas Alheety**

Abstract:

Synthesis and characterization mono imides derivatives for trimethoprim, through reaction of the later with one mole of maleic and phthalic anhydrides, using the classical reflux methods in addition to the microwave technique in the presence of glacial acetic acid. Conversion of mono imides derivatives prepared in (1) above to the Schiff`s bases by the condensation with substituted aromatic aldehydes or ketones, using conventional method and microwave technique. So that imides-imines derivatives have been prepared. All the compounds prepared above have been characterized by using the physical constant by recording the malting points and using the spectroscopic methods such as UV-Visible, FT-IR and H1NMR spectroscopy. Study the biological activity of some selected new compounds as anti-bacterial against four types of bacteria (*Pseudomona aruginons* , *Escherichia coli* , *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis*) isolates by Biomerixe co. using the disk diffusion method. This study showed high biological activity of most prepared compound against the studying bacteria.