# تحضير بعض قواعد شف المشتقة من التكاثف المباشر بين السيفاتوكسيم (الكلافورا ن) و البنزالديهايد أو احد معوضاته ودراسة فعاليتها المضادة للبكتريا

**عبد الله حسين كشاش الجنابي**
**كلية التربية للبنات/ جامعة الأنبار**

## الخلاصة

يتضمن البحث تحضير بعض قواعد شف للكلافوران المستخدم كمضاد حيوي والذي يحتوي على مجموعة امين اولية وذلك بالتكاثف المباشر لهذه المجموعة مع بعض الألديهايدات الأروماتية (البنزالديهايد وبعض معوضات البروم والهيدروكسيل له) لتكوين مجموعة الازوميثين (C = N) لدراسة إمكانية زيادة فعاليته المضادة للبكتريا المرضيةحيث تم تحضير ثمانية مشتقات للكلافوران ثم حضر ت أربعة تراكيز لكل مشتق وهي (4، 8، 10، 20 µgm/ml) لاختبار فعاليتها التثبيطية على أربعة أجناس من البكتريا المرضية (*Staphylococcus.aureus* ، *Streptococcos* ، *Salmonella* ، *E.coli*). تم تشخيص المركبات المحضرة بتعيين درجات انصهارها كما شخصت طيفيا بتقنية الأشعة تحت الحمراء FT-IR وطيف الأشعة فوق البنفسجية والمرئية U.V visible.

# Synthesis some Schiff bases by direct condensation for cefotaxime (claforan) and benzaldehyde or its substitutions and study their antibacterial activity

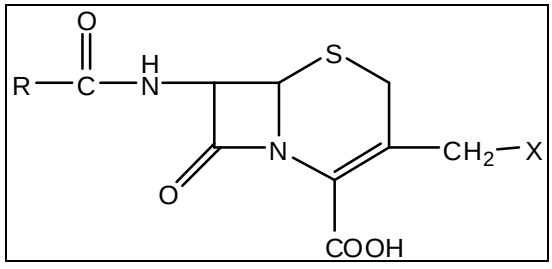
**A. H. kshash**
**Education College for Women\ University of Anbar**

## Abstract

The aim of the study synthesis some derivative (schiff bases) for cefotaxime (Claforan) which contain primary amino group by condensation this amino group with benzaldehyde and some its substitutions to formation Isomethin group (C=N) and study their biological activity and compare the claforan schiff base activity with standard claforan. Claforan schiff bases Identified by there melting points, FT-IR, and U.V.-visible spectra.

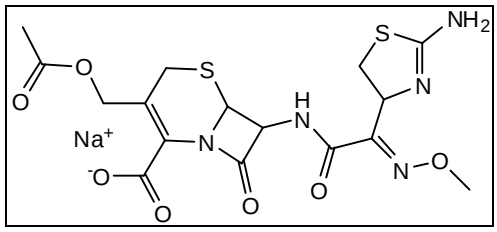
## المقدمة

يسمى الكلافوران علميا بالسيفوتاكزيم(1) (Cefotaxime) ويصنف من السيفالوسبورينات Cephalosporins التي تحتوي على تركيب البيتا لاكتم β – Lactam الذي يدخل في تركيب هذه المجموعة(2) التي تم إنتاجها سنة1965. ا ن تسمية السيفالوسبورينات كيميائيا صعبة ومعقدة بعض الشيء مقارنة بمركبات البنسلين بسبب وجود الآصرة المزدوجة بحلقة الثايزين، كما ويصنف نظام الحلقة المندمج في المختصرات الكيميائية(3) Chemical abstract بالاسم (5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene)و الشكل(1) يوضح الصيغة التركيبية العامة للسيفالوسبورينات:



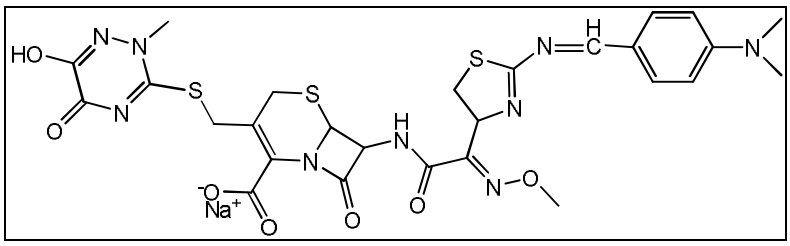

**شكل (1) الصيغة التركيبية العامة للسيفالوسبورينات**

يعد الكلافوران من أوائل الجيل الثالث للسيفالوسبورينات التي تمتلك طيف واسع من الفعالية البايولوجية ضد البكتريا الهوائية و اللاهوائية الموجبة والسالبة لصبغة غرام مثل ( *gonorrhoeae , klebsiella , Haemoph.influenzae , Staphylococcus. aureus , and Ent.cloacae . some but not all , pseudomonas strains are sensitive* )(4) ويسمى الكلافوران كيميائيا حسب نظام IUPAC بـ -3-(E)-(acetoxymethyl)-7-(2-(2-amino-4,5-dihydrothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetamido)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2- sodium carboxylate والشكل (2) يوضح الصيغة التركيبية للكلافوران.



**شكل (2) الصيغة التركيبية للكلافوران**

تتفاعل مجموعة الأمين الأولية مع مجموعة الكاربونيل للألديهايدات والكيتونات تفاعل اضافة نيوكليوفيلية لتكوين مجموعة الازوميثين (C = N) وتسمى المركبات التي تحتوي على هذه المجموعة بقواعد شف (5) وقد طور عدد من الباحثين وبالاعتماد على هذا التفاعل طريقة حديثة ودقيقة لتقدير المضاد الحيوي السفترياكزون وذلك بتفاعل الأخير مع المركب ( 4-dimethyl amino benzaldehyde ) لتكوين مجموعة (C = N) في مشتق السفترياكسون (6) الموضح في شكل (3).



**شكل (3) مشتق السفترياكسون**

يحتوي الكلافوران في تركيبه على مجموعة أمين أولية تقع في طرف الجزيئة مما يسهل دخولها التفاعلات دون وجود إعاقة فراغية أو تداخلات من قبل مجاميع أخرى تحول دون إجراء تفاعلات انتقائية لهذه المجموعة. وفي الدراسة الحالية جاءت فكرة تحضير عدد من قواعد شف للكلافوران وذلك للتحري عن مشتقات علاجية جديدة تؤدي إلى زيادة فعاليته (الكلافورانات) مع تقليل الكمية المتناولة من قبل الإنسان إضافة إلى تغيير الشكل الفراغي للجزيئة الذي أصبح مألوفا ومقاوما من قبل البكتريا المرضية لأجسام كثير من المصابين لكثرة تناولهم هذا العلاج حيث تم تحضير عدد من مشتقات الكلافوران بالتكاثف المباشر مع الالديهايدات الأروماتية واختبار فعالية المركبات المحضرة هذه على عدد من البكتريا المرضية ومقارنة النتائج بالمادة الأولية (الكلافورانات) لمعرفة فيما إذا كانت هناك زيادة في الفعالية أم لا.

## المواد وطرائق العمل

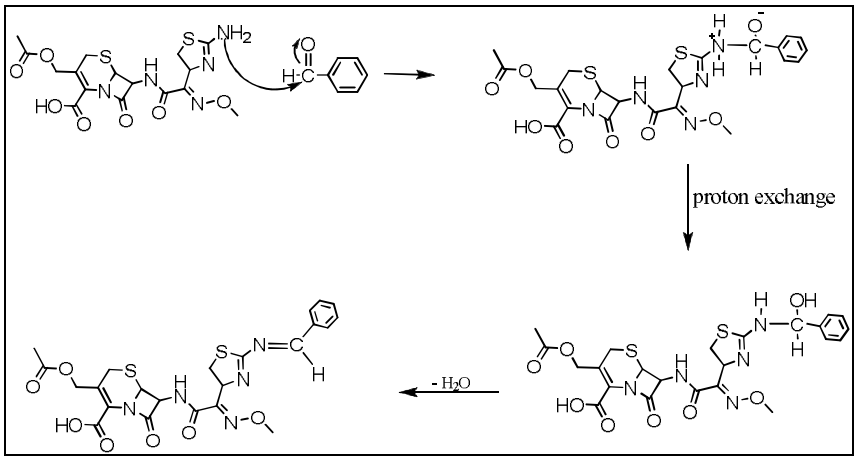
ان جميع المواد الكيميائية المستخدمة في هذا البحث نقية حيث تم استخدام الكلافوران النقي المجهز من شركة (Alembic, India) والبنزالديهايد ومعوضاته (E.Merk, Germany)، تم تحضير المحلول المنظم PH=4 بإذابة كمية قياسية (England) في ml 100 ماء مقطر. كما تم تعيين درجات الانصهار للمركبات

المحضرة بجهاز stuart , SM p11 Barloworld scientific limited UK، تم تشخيص المركبات المحضرة بطيف الأشعة تحت الحمراء على شكل أقراص KBr وباستخدام جهاز FT-IR NICOLET IR 100 Fisher Infrared Spectrophotometer، كما تم تشخيص المركبات المحضرة بطيف الأشعة فوق البنفسجية والمرئية باستخدام جهاز UV-Visible spectra were recorded with Schimadsu Recc-160 spectrophotometer وباستخدام الماء المقطر كمذيب.

- **تحضير قاعدة شف للكلافوران:** تحضر قاعدة شف للكلافوران بالتكاثف المباشر بينه وبين الألديهايد الاروماتي بأذابة (6 mmol ) (3 gm) كلافورا ن في 30 ml الكحول المثيلي مع اضافة 2ml محلول منظم PH = 4 بعدها تضاف (6 mmol) من الالديهايد الاروماتي مذابة في 20 ml كحول مثيلي، يرجع المزيج لمدة ساعة ونصف بدرجة حرارة 90C° بعدها يبخر مزيج التفاعل وتعاد بلورته مع الميثانول (جميع المركبات المحضرة غير ذائبة بالكحول المثيلي).

## النتائج والمناقشة

يحتل موضوع إنتاج المضادات الحيوية مكانة متميزة في الدراسات البحثية الحديثة وإكمالا لهذه الدراسات ومن ملاحظة عدد من المرضى الذين لم يستجيبوا للكلافوران لتشبع أجسامهم بهذا العلاج جاءت فكرة إضافة مجموعة الازوميثين (C = N) له. الكلافوران غير تام الذوبان في الكحول المثيلي ولغرض إتمام عملية الإذابة يضاف له محلول منظم ذو دالة حامضية مساوية إلى(4) حيث تحضر قواعد شف له بالتكاثف المباشر بينه وبين الالديهايدات الأروماتية(7) والشكل (4) يوضح ميكانيكية تحضير مشتقات الكلافوران.




**شكل (4) ميكانيكية تحضير مشتقات الكلافوران**

تم تشخيص المركبات المحضرة بتقنية الاشعة تحت الحمراء حيث تم أخذ طيف الكلافوران ومقارنته مع أطياف المركبات المحضرةأظهرت اطياف المركبات المحضرة اختفاء حزمة المط الغير متناظر و المتناظر لمجموعة الأمين $\nu_{as}\ NH_2, \nu_{sy}\ NH_2$ , في المدى ( 3250 – 3350 $cm^{-1}$) إضافة إلى اختفاء الحزم المقصية $s\ NH_2$ عند ( 1728 $cm^{-1}$ ) و الالتوائية $\tau\ NH_2$ عند (1154 $cm^{-1}$ ) و الارتجاجية $\omega\ NH_2$ عند ( 776 – 1440 $cm^{-1}$ ) لمجموعة الأمين مع ظهور حزمة امتطاط مجموعة الازوميثين (C = N ) عند المدى ( 1470 $cm^{-1}$ ) (8) والجدول (2) يوضح قيم امتصاص حزم الأشعة تحت الحمراء للمركبات المحضرة.

كما تم تشخيص المركبات المحضرة بطيف الأشعة فوق البنفسجية والمرئية وباستخدام الماء المقطر كمذيب حيث ظهرت قمم امتصاص الانتقال $\pi$ - $\pi^*$ عند المدى (300 – 340 nm) والتي تعود لمجموعة (C = N)

إضافة إلى قمة امتصاص عند (nm 292 – 234) تعود إلى امتصاص الحلقة الأروماتية (9) والجدول (3) يوضح قمم امتصاص الأشعة فوق البنفسجية والمرئية للمركبات المحضرة. تم اختبار الفعالية البايولوجية للمركبات المحضرة على أربعة اجناس من البكتريا المرضية وباستخدام طريقة الحفر(10) ولأربعة تراكيز ( , 10 , 8 , 4 20 µgm/ml )لكل من الكلافوران والمركبات المشتقة منه حيث تمت مقارنة أقطار التثبيط للمشتقات وللكلافوران فلوحظ إ ذ هناك فرق كبير بين أقطار التثبيط للمركبات المحضرة ولنفس التركيز ونوع البكتريا وفي الأدبيات(11) تصنف قياسات أقطار التثبيط للكلافوران لاجناس البكتريا المستخدمة في هذا البحث كما موضح في جدول (1):

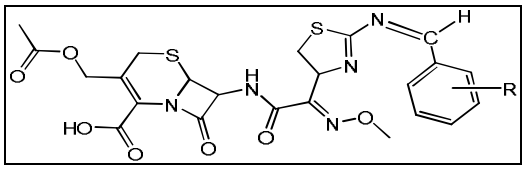
جدول (1) أقطار التثبيط القياسية للكلافوران

| الرمز | الصفة | التركيز µgm/ml | قطر التثبيط بالملمتر |
|---|---|---|---|
| **S** | عالية الحساسية | 30 | ≥ 23 |
| **SS** | معتدلة الحساسية | 30 | 15 - 22 |
| **R** | مقاومة | 30 | ≤14 |

حيث أثبتت جميع المشتقات المحضرة قابليتها على تثبيط نمو المستعمرات البكتيرية ولجميع الأصناف المستخدمة فمثلا كان أعلى قطر تثبيط (46 mm) لأقل تركيز محضر وللمشتق d أما اقل قطر لنفس المركب والتركيز فكان (40 mm) بينما للكلافورا ذ كان اقل قطر تثبيط (16 mm) وأعلى قطر (18 mm) والجدول (4) والمخططات (1، 2، 3، 4) توضح نتائج قياسات الفعالية المضادة للبكتريا للمركبات المحضرة.

نعتقد إ ذ ميكانيكية عمل هذه المشتقات كمضادات بكتيرية يتم من خلال امتلاك هذه المركبات على صفة الكليتية (ليكاند) أ يـ لها القابلية على التناسق مع بعض العناصر داخل الخلية البكتيرية مثل $K^+$ , $Ca^{++}$ , $Fe^{++}$ وتكوين معقدات تناسقية مما يؤدي إلى نقص تركيز هذه العناصر وبالتالي موت الخلية. أو إن هذه المركبات تغير من قيمة الدالة الحامضية داخل جدار الخلية البكتيرية وبالتالي موتها.

أثبتت المشتقات المحضرة قابليتها كمضادات بكتيرية وتم مقارنة النتائج مع نتائج المادة الأولية (الكلافورا ذ) ولنفس نوع البكتريا والتركيز لذلك نقترح أن تتم مستقبلا دراسة سمية $LD_{50}$ هذه المركبات لمعرفة إمكانية استخدام مثل هذه المركبات كمضادات حيوية داخل جسم الكائن الحي أو خلطها بنسب معينة مع مضادات حيوية أخرى كما معمول به مع المضاد الحيوي الاكمنتين Augmentine أو الامبيكلوكس Ampiclox.



**شكل (5) الصيغة التركيبية العامة لمشتقات الكلافورا ذ المحضرة**

**جدول (2) يوضح حزم امتصاص الأشعة تحت الحمراء للمشتقات المحضرة**

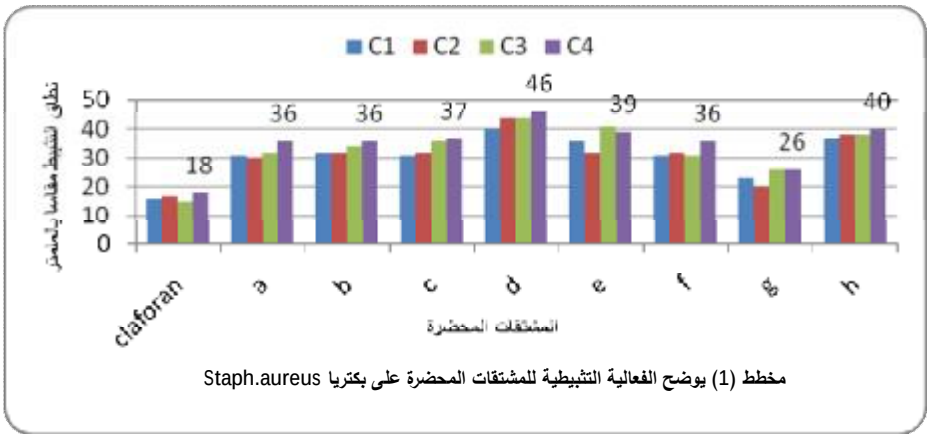
| Comp. | R | υO-H $cm^{-1}$ | υO-H cm-1 carboxylic | υN-H amide cm-1 | υas N-H cm-1 | υsy N-H cm-1 | υC-H aromatic cm-1 | υC=O β-lactam cm-1 | δ NH2 scissoring cm-1 | υC=O amide cm-1 | υC=O ester cm-1 | υC=O COO Na cm-1 | τNH2 cm-1 | ωNH2 cm-1 | υC=N cm-1 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Claforan** | X | X | X | 3434 | 3343 | 3252 | X | 1762 | 1728 | 1649 | 1620 | 1536 | 1154 | 776 | x |
| **a** | H | 3420 | 3470 | 3435 | X | X | 3010 | 1740 | X | 1667 | 1623 | 1536 | X | X | 1440 |
| **b** | O-OH | 3415 | 3470 | 3434 | X | X | 3015 | 1764 | X | 1661 | 1622 | 1537 | X | X | 1433 |
| **c** | m-OH | 3414 | 3469 | 3436 | X | X | 3018 | 1747 | X | 1668 | 1617 | 1537 | X | X | 1448 |
| **d** | p-OH | 3414 | 3470 | 3434 | X | X | 3020 | 1745 | X | 1662 | 1623 | 1529 | X | X | 1441 |
| **e** | O-Br | 3415 | 3473 | 3437 | X | X | 3020 | 1761 | X | 1660 | 1623 | 1552 | X | X | 1470 |
| **f** | m-Br | 3413 | 3470 | 3435 | X | X | 3029 | 1762 | X | 1658 | 1617 | 1535 | X | X | 1435 |
| **g** | p-Br | 3415 | 3473 | 3436 | X | X | 3015 | 1747 | X | 1642 | 1622 | 1535 | X | X | 1438 |
| **h** | p-N(CH3)2 | 3415 | 3473 | 3438 | X | X | 3018 | 1748 | X | 1648 | 1620 | 1535 | X | X | 1435 |

**جدول (3) يوضح قمم امتصاص الأشعة فوق البنفسجية والمرئية للمشتقات المحضرة**

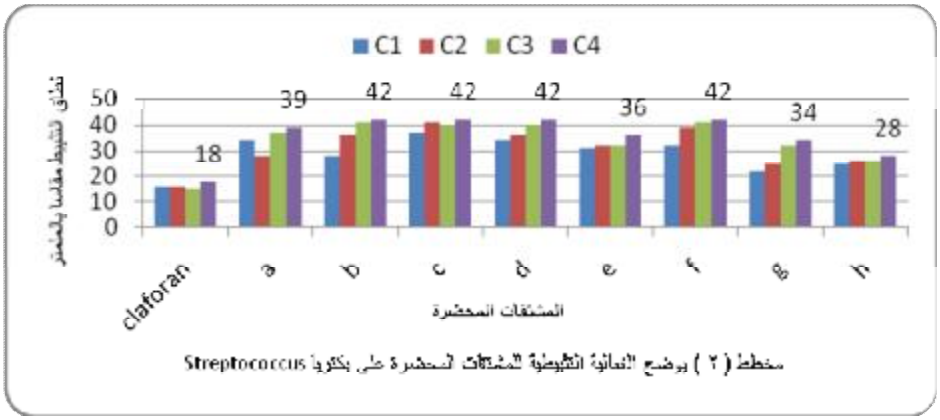
| Compound | UV-visible absorption maxima λ / nm |
|---|---|
| **a** | 235 , 255 , 310 |
| **b** | 235 , 243 , 319 |
| **c** | 221 , 248 , 300 |
| **d** | 225 , 260 , 310 |
| **e** | 235 , 244 , 305 |
| **f** | 240 , 280 , 314 |
| **g** | 240 , 268 , 317 |
| **h** | 235 , 292 , 340 |

**جدول (4) يوضح نتائج الفعالية البايولوجية للمشتقات المحضرة**

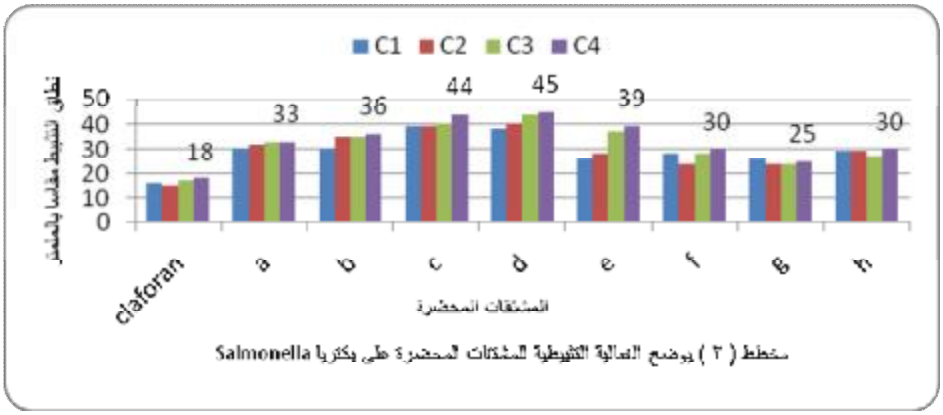
| sample | Staph.aureus | | | | Strepte. | | | | Salmonella | | | | E.coli | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $C_1$ | $C_2$ | $C_3$ | $C_4$ | $C_1$ | $C_2$ | $C_3$ | $C_4$ | $C_1$ | $C_2$ | $C_3$ | $C_4$ | $C_1$ | $C_2$ | $C_3$ | $C_4$ |
| | 20µgm /ml | 10 µgm / ml | 8 µgm / ml | 4 µgm / ml | 20µgm /ml | 10 µgm / ml | 8 µgm / ml | 4 µgm / ml | 20µgm /ml | 10 µgm / ml | 8 µgm / ml | 4 µgm / ml | 20µgm /ml | 10 µgm / ml | 8 µgm / ml | 4 µgm / ml |
| a | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S |
| b | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S |
| c | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S |
| d | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S |
| e | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S |
| f | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S |
| g | S | S.S | S | S | S.S | S | S | S | S | S | S | S | S.S | S.S | S | S |
| h | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S |



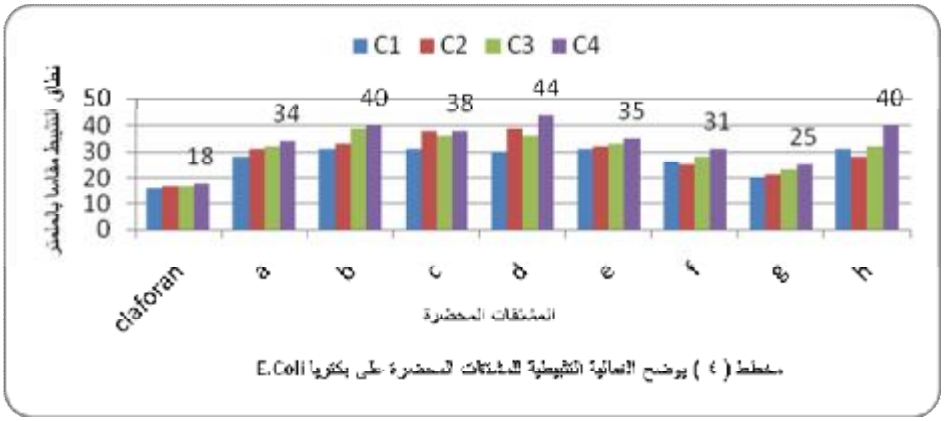

مخطط (1) يوضح الفعالية التثبيطية للمشتقات المحضرة على بكتريا Staph.aureus




مخطط ( ٢ ) يوضح الفعالية التثبيطية للمشتقات المحضرة على بكتريا Streptococcus

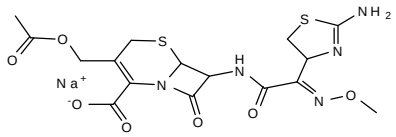
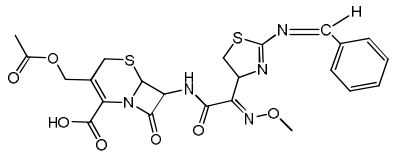
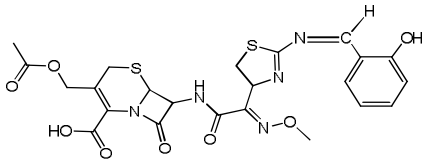
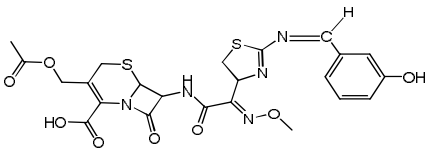
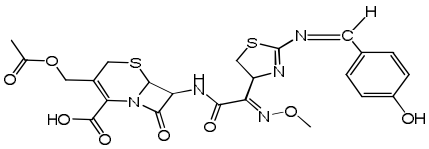
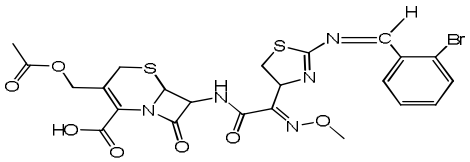
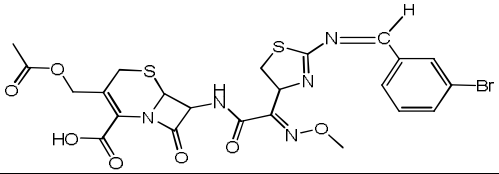
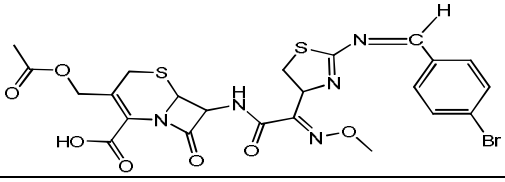
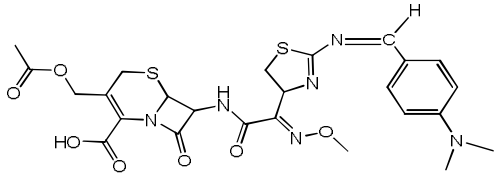



مخطط ( ٣ ) يوضح الفعالية التثبيطية للمشتقات المحضرة على بكتريا Salmonella




مخطط ( ٤ ) يوضح الفعالية التثبيطية للمشتقات المحضرة على بكتريا E.Coli

**جدول (5) اسم وتركيب ودرجة انصهار المشتقات المحضرة**

| Comp. | Name | Structure | M.ps. |
|---|---|---|---|
| Claforan (cefotaxime) | sodium (E)-3-(acetoxymethyl)-7-(2-(2-amino-4,5-dihydrothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetamido)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate |  | 162 |
| a | 3-(acetoxymethyl)-7-((E)-2-(2-((Z)-benzylideneamino)-4,5-dihydrothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetamido)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid |  | 175 decomposition |
| b | 3-(acetoxymethyl)-7-((E)-2-(2-((Z)-2-hydroxybenzylideneamino)-4,5-dihydrothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetamido)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid |  | 180 decomposition |
| c | 3-(acetoxymethyl)-7-((E)-2-(2-((Z)-3-hydroxybenzylideneamino)-4,5-dihydrothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetamido)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid |  | 200 decomposition |
| d | 3-(acetoxymethyl)-7-((E)-2-(2-((Z)-4-hydroxybenzylideneamino)-4,5-dihydrothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetamido)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid |  | 200 decomposition |
| e | 3-(acetoxymethyl)-7-((E)-2-(2-((Z)-2-bromobenzylideneamino)-4,5-dihydrothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetamido)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid |  | 200 decomposition |
| f | 3-(acetoxymethyl)-7-((E)-2-(2-((Z)-3-bromobenzylideneamino)-4,5-dihydrothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetamido)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid |  | 193 decomposition |
| g | 3-(acetoxymethyl)-7-((E)-2-(2-((Z)-4-bromobenzylideneamino)-4,5-dihydrothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetamido)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid |  | 159 decomposition |
| h | 3-(acetoxymethyl)-7-((E)-2-(2-((Z)-4-(dimethylamino)benzylideneamino)-4,5-dihydrothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetamido)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid |  | 177 decomposition |

## المصادر


1. British pharmacopoeia. (2000). ed.
2. Abraham, E. F. & Newton, G. G. F. (1961). Biochem. J., 79:377.
3. Jaim, N. D. & William, A. R. (1998). Text book of organic medicinal and pharmaceutical chemistry. p.275.
4. Labia, R. (1984). Drugs exp. Clin. Res., 10:27.
5. Rind, F. M. A. & Memon, N. (2008). Determination of ceftriaxone using 4-dimethylamino benzaldehyde. Pak. J. Anal. Environ. Chem., 9 (1): 43-48.
6. Paula, Y. B. (1998). Organic chemistry. 2nd ed., California Unv.p.740.
7. Peter, S. (1985) .Agidebook to mechanism in organic chemistry, Sixth ed.
8. Robert, M. S. (1981). Spectrometric identification of organic compound, Canada. 4th ed., john Wiley & Sons, Inc.
9. Pecsok, R. L. & Shields. (1988). Modern Methods of Chemical Analysis .2nd ed.
10. Wright, G. E. (1996). Acta biochem, pol.943,115.
11. Muthana, B. F. (2002). The role of bacteria in the formation of some kind of gallstones. M.Sc. Thesis. Baghdad Unv. p. 57.