

واکنش کلیک کاتالیز شده با مس (I): روشی مناسب برای عامل دار کردن فیوم سیلیکا با سولفونامیدها

مهشید رحیمی فرد، قدسی محمدی زیارانی⁺*

گروه شیمی، دانشگاه الزهرا (س)، تهران، ایران

علیرضا بدیعی

دانشکده شیمی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

فاطمه یزدیان

گروه مهندسی علوم زیستی، دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران، تهران، ایران

چکیده: در این پژوهش، فیوم سیلیکا با استفاده از واکنش کلیک (حلقه‌زایی ۳،۱-دوقطبی هاین) بوسیله سولفونامیدها عامل دار شد. برای این منظور نخست فیوم سیلیکا با استفاده از ۳-کلروپروپیل تری متوکسی سیلان، با گروه پروپیل کلر عامل دار شد و سپس طی واکنشی به آزید مربوطه تبدیل شد تا اولین واحد ساختاری مورد نیاز برای واکنش کلیک فراهم شود. از سوی دیگر با استفاده از واکنش جانشینی هسته دوستی سولفونامیدها با پروپارژیل برماید، بخش آلکین پایانی به عنوان واحد ساختاری دیگر برای انجام واکنش کلیک ایجاد شد. اتصال سولفونامیدهای پروپارژیل به سطح فیوم سیلیکا با استفاده از واکنش کلیک در حضور کاتالیزگر مس (I) یدید در حلال دی‌متیل فرمامید در مدت زمان ۷۲ ساعت صورت گرفت. فعالیت ضد میکروبی فیوم سیلیکاهای عامل دار شده در برابر استافیلوکوکوس اورئوس (باکتری گرم مثبت) و اشرشیا کولای (باکتری گرم منفی) بررسی شد و با پتانسیل زتای آن‌ها مقایسه شد.

کلمات کلیدی: حلقه‌زایی ۳،۱-دوقطبی هاین، فیوم سیلیکا، سولفونامید، مس (I) یدید، واکنش کلیک

KEYWORDS: Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition, Fumed silica, Sulfonamide, Copper(I) iodide, Click reaction.

مقدمه

باشند به سولفا داروها^۱ معروفند. امروزه بیش از ۳۰ دارو از این خانواده به صورت کلینیکی در درمان بسیاری از بیماری‌ها کاربرد دارند. از جمله

سولفونامید ترکیبی است که دارای گروه عاملی N-SO₂ باشد (شکل ۱). داروهایی که دارای این بنیان در ساختار مولکولی خود

⁺E-mail: gmziarani@hotmail.com; gmohammadi@alzahra.ac.ir

* عهده دار مکاتبات

(1) Sulfa Drugs

به دلیل مساحت سطح بالا و همچنین عدم وجود حفره در ساختار این ترکیب، به عنوان یک ساختار فضا پرکن^۲ کاربرد دارد. این ویژگی سبب می‌شود تا از این ترکیب به عنوان یک افزودنی جریان آزاد^۳ در مواد جامد پودری و یا به عنوان قوام دهنده در مایع‌های گوناگون استفاده شود [۱۲]. وجود گروه‌های سیلانول بسیار واکنش‌پذیر در سطح این ترکیب، این امکان را فراهم می‌کند تا بتوان گروه‌های آلی را به وسیله پیوندهای کووالان به این سطوح متصل کرد، بنابراین فیوم سیلیکا به عنوان یکی از نانوساختارهای سیلیکایی برای انجام واکنش کلیک انتخاب شد.

از سال ۲۰۰۱ میلادی که *شارپلس* و *همکارانش* واژه "کلیک" را معرفی کردند، گزارش‌های بسیاری جهت تهیه یا عامل‌دار کردن مایسل‌ها و نانوذره‌ها پلیمری، لیپوزوم‌ها، پلیمرزوم‌ها، کپسول‌ها، میکروذره‌ها، نانوذره‌های فلزی و سیلیکا، نانولوله‌های کربنی، فولرن‌ها و نانوذره‌ها زیستی بر پایه این واکنش ارائه شده است [۱۸ - ۱۳]. واکنش کلیک به دلیل دارا بودن ویژگی‌هایی مانند سرعت بالا، عدم تأثیر از محیط واکنش، اختصاصی بودن، زیست سازگاری، انجام شدن در دمای محیط و تأثیر نگرفتن از ممانعت فضایی، در بین همه واکنش‌هایی که برای اصلاح سطح نانوساختارهای سیلیسی استفاده می‌شود، مورد توجه بیشتری قرار گرفته است. از این واکنش برای اتصال مولکول‌های کوچک، پلیمرها و مولکول‌های زیستی روی سطح نانوساختارهای سیلیسی استفاده می‌شود. در ادامه فعالیت‌های پژوهشی ما در زمینه عامل‌دار کردن سطوح ترکیب‌های سیلیکاتی [۱۹-۲۵]، عامل‌دار کردن سطح فیوم سیلیکا با ترکیب‌های سولفونامیدی به وسیله مس (I) دیدید با واکنش کلیک مورد ارزیابی قرار گرفت.

بخش تجربی

مواد شیمیایی و تجهیزات

مواد اولیه شیمیایی و حلال‌ها از شرکت Merck و Sigma-Aldrich تهیه شده و بدون خالص‌سازی مورد استفاده قرار گرفتند. میزان پیشرفت واکنش با تکنیک TLC دنبال شد. اندازه‌گیری نقطه‌های ذوب فرآورده‌ها با استفاده از دستگاه Barnstead Electrothermal 9200 صورت گرفته است. برای طیف Mass از دستگاه Agilent 5973 استفاده شده است. طیف ¹H NMR با دستگاه اسپکترومتر ۵۰۰ MHz ثبت شده است. طیف ¹³C NMR با دستگاه اسپکترومتر ۱۲۵ MHz ثبت شده است. طیف‌های IR به وسیله دستگاه FT-IR Tensor 27 و با استفاده از قرص KBr

ویژگی‌های این ترکیب‌ها می‌توان به خاصیت ضد فشار خون بالا [۱]، ضد میکروب [۲]، ضد پروتوزوا [۳]، ضد قارچ [۴]، ضد التهاب [۵]، ضد ویروس [۵] و ضد سرطان [۵] اشاره کرد. این داروها در درمان بسیاری از بیماری‌های عفونی و انگلی (مانند مالاریا) کاربرد دارند و مکانیسم اثر آنها مهار سنتز اسیدنوکلئیک است. سولفونامیدها به دلیل شباهت ساختمانی با پارا-آمینوبنزوئیک‌اسید (PABA) به صورت رقابتی فعالیت آنزیم دی‌هیدروپتروآت سنتتاز (DHPS) باکتری را که مسئول تبدیل کردن پارا-آمینوبنزوئیک‌اسید به دی‌هیدروفولیک‌اسید می‌باشد، مهار می‌کنند. در نتیجه فولیک‌اسید ساخته نمی‌شود. فولیک‌اسید (ویتامین B9) در سنتز اسیدهای نوکلئیک نقش مهمی دارد و به همین جهت سنتز نشدن آن به توقف رشد سلول منجر می‌شود. بنابراین سولفونامیدها باکتریواستاتیک می‌باشند [۶].

سولفونامیدهای نوع سوم (R-SO₂NR₁R₂) را می‌توان به وسیله واکنش‌های جانشینی نوکلئوفیلی SN₂، از سولفونامیدهای نوع دوم تهیه کرد. از آنجایی که همواره معرفی سولفونامیدهای نوین برای درمان بیماری‌ها لازم است، مشتق‌سازی سولفونامیدهای موجود روشی ساده و مناسب برای تهیه ترکیب‌های همانند با احتمال فعالیت زیستی همانند می‌باشد [۷].

ترکیب‌های هیبریدی آلی- معدنی در دهه‌های گذشته به دلیل اثرات همیاری^۱ اجزا آلی و معدنی در مقیاس نانو توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند. پیش‌بینی می‌شود که الحاق اجزا آلی و معدنی به یک‌دیگر ویژگی‌های جالب توجهی را ایجاد کند که در هریک از اجزا به تنهایی دیده نمی‌شود [۱۱ - ۸]. در دهه‌های اخیر، تلاش‌های گسترده‌ای در طراحی پلیمرها برای کاهش سمیت، افزایش جذب و بهبود الگوی رهایش داروها صورت گرفته است. نانوساختارهای سیلیسی در کنار سایر سامانه‌های نوین پزشکی یکی از گزینه‌های مورد توجه برای کاربردهای دارورسانی، شناسایی، هدفمند سازی و درمان است. برای قابل استفاده نمودن این نانوساختارها، لازم است تا سطح آن‌ها برای افزایش پایداری و زیست سازگاری، اصلاح شود. فیوم سیلیکا از ذره‌های میکروسکوپی سیلیسی بی‌شکل تشکیل شده است و سطح آن توسط گروه‌های سیلانول بسیار واکنش‌پذیر پوشیده شده است. از زمان تولید این ترکیب در اوایل دهه چهل، فیوم سیلیکا کاربردهای صنعتی گسترده‌ای پیدا کرده است. با توجه به فرآیند تولید آن که توسط احتراق سیلیکون تتراکلرید در شعله اکسیژن - هیدروژن صورت گرفته است، این ترکیب ویژگی‌های شگفت‌انگیزی از خود ارایه می‌دهد

(۱) Synergetic effect

(۳) Free flow additive

(۲) Space-filling particle structure

مخلوط واکنش به مدت ۷۲ ساعت در دمای محیط همزده شد. رسوب به دست آمده صاف شد و با دی‌متیل فرمامید، هیدروکلریک اسید، آب و استون شسته شد. فراورده‌های به دست آمده به وسیله روش‌های وزن‌سنجی حرارتی (TGA)، میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) و IR آنالیز شدند. داده‌های طیفی به قرار زیر است.

Fumed silica-Pr-Cl (2): white solid; IR (KBr) ν_{\max} 2996, 2959, 2938, 1866, 1660, 1505, 1457, 1438, 1415, 1390, 1350, 1311, 1090, 796, 699, 472 cm^{-1} .

Fumed silica-Pr-N₃ (3): white solid; IR (KBr) ν_{\max} 2936, 2876, 2100, 1866, 1705, 1465, 1346, 1103, 803, 558 cm^{-1} .

Sulfadiazine functionalized Fumed silica (5a): yellow solid; IR (KBr) ν_{\max} 3348, 3227, 3088, 2937, 2098, 1629, 1593, 1505, 1431, 1409, 1345, 1087, 805, 684, 634, 574, 470 cm^{-1} .

Sulfadimidine functionalized Fumed silica (5b): brown solid; IR (KBr) ν_{\max} 3354, 3219, 3139, 3069, 2933, 2885, 2585, 2099, 1868, 1740, 1629, 1594, 1561, 1513, 1463, 1415, 1352, 1306, 1093, 802, 685, 576, 549, 471 cm^{-1} .

Sulfaquinoxaline functionalized Fumed silica (5c): brown solid; IR (KBr) ν_{\max} 3372, 3223, 3144, 2933, 2099, 1869, 1631, 1591, 1556, 1507, 1437, 1365, 1088, 798, 578, 472 cm^{-1} .

نتیجه‌ها و بحث

در شمای (۱) همه مرحله‌های لازم جهت عامل‌دار کردن فیوم سیلیکا با سولفونامیدها با استفاده از کاتالیزگر مس (I) دیده شده است. همان‌گونه که در شمای (۱) نشان داده شده است یکی از اجزای مورد نیاز برای واکنش کلیک-آزید انتهایی "می‌باشد. به همین منظور گروه‌های سیلانول بسیار واکنش پذیر موجود بر روی سطح فیوم سیلیکا ۱ با ۳-(کلروپروپیل)تری‌متوکسی سیلان وارد واکنش شدند تا Fumed silica-Pr-Cl ۲ را تشکیل دهند. در مرحله بعد واکنش با سدیم آزید منجر به جابجایی گروه آزیدی با کلر شد و Fumed silica-Pr-N₃ ۳ تشکیل شد. حضور نوار جذبی در طیف FT-IR در ۲۱۰۰ cm^{-1} که مربوط به ارتعاشات کششی گروه آزیدی است موید تشکیل این ترکیب است (شکل (۱)).

سنتز سولفونامیدها (سولفادی‌آزین، سولفادیمیدین و سولفاکوئینوکسالیین) که شامل سه مرحله کلروسولفون‌دار کردن استانیلید، واکنش با آمین استخلاف شده مورد نیاز و نهایتاً هیدرولیز قلیایی می‌باشد با استفاده از روش‌های گزارش شده پیشین انجام شد [۲۶].

تهیه شده است. تصویرهای میکروسکوپ الکترونی روبشی با دستگاه HITACHI Scanning Electron microscope S-4160 گرفته شده است. آنالیز وزن‌سنجی حرارتی با دستگاه STA503 Bahr Thermo analyse انجام شده است.

سنتز Fumed Silica-Pr-Cl

۲ گرم از فیوم سیلیکا به مدت ۲ ساعت تحت خلا قرار گرفت تا آبی را که جذب کرده از دست بدهد و به‌طور کامل خشک شود. به این ماده تولوئن خشک (۲۰ میلی‌لیتر) افزوده شد و برای ۳۰ دقیقه هم زده شد. سپس ۳-(کلروپروپیل)تری‌متوکسی سیلان (۶ میلی‌لیتر) به صورت قطره قطره افزوده شد و مخلوط به دست آمده به مدت ۴۸ ساعت بازروانی شد. پس از صاف کردن جامد، فراورده ۲۴ ساعت با حلال تولوئن سوکسله شده و پس از شستشو با استون، در دمای ۱۰۰ °C تحت خلا خشک شد.

سنتز Fumed Silica-Pr-N₃

۲ گرم از Fumed Silica-Pr-Cl به همراه سدیم آزید (۲/۶ گرم، ۴۰ میلی‌مول) در حلال دی‌متیل فرمامید خشک، در دمای ۱۲۰ °C به مدت ۴۸ ساعت، گرما داده شد. سپس برای شستشوی نمک‌های اضافی با آب فراوان و سپس استون شسته شد.

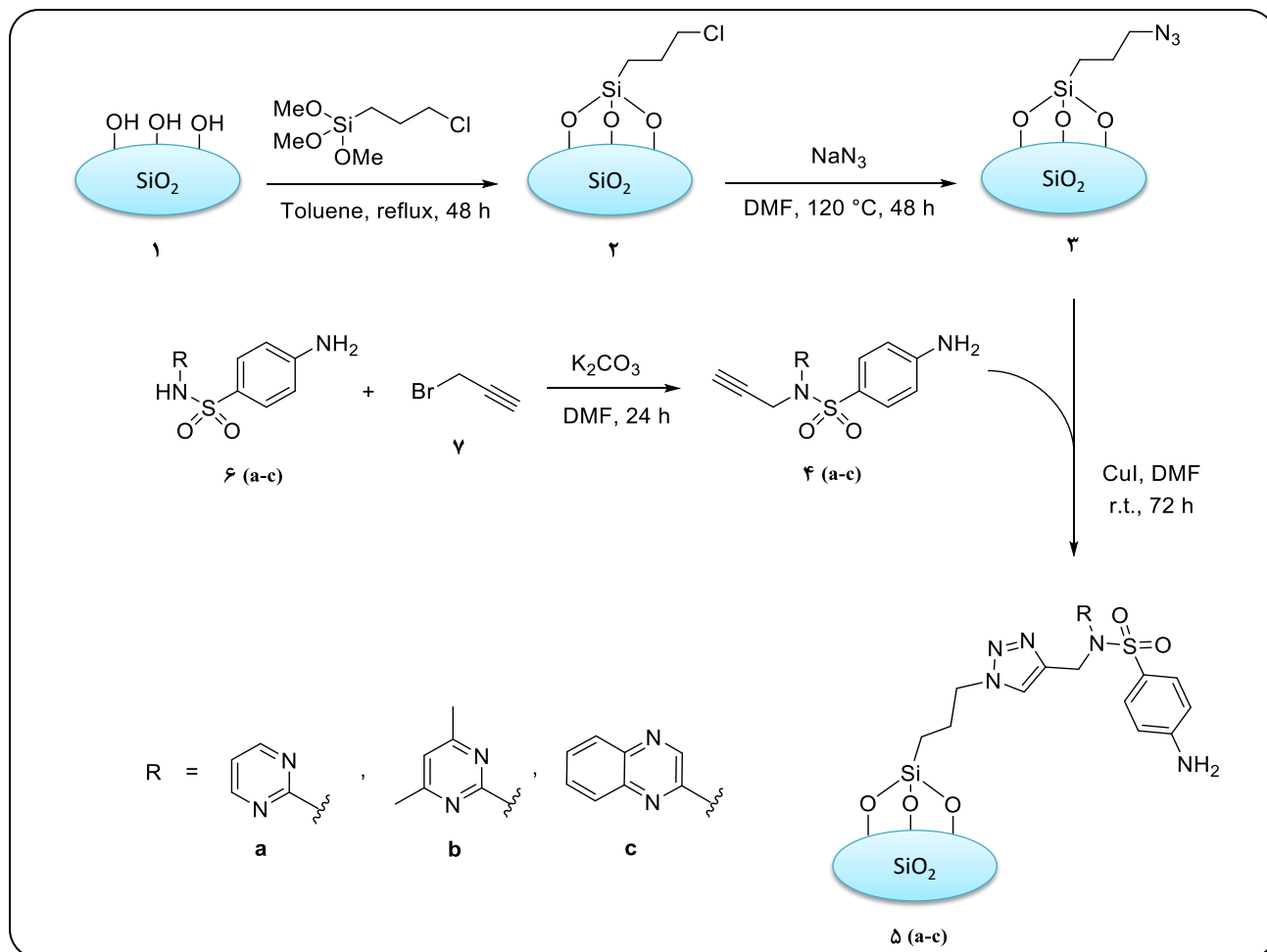
تهیه کاتالیزگر مس (I) دید

واکنش سیم مسی (۲۰ سانتی‌متر)، ید مولکولی (۰/۵ گرم)، سدیم یدید (۷ گرم)، ۲-۵ قطره استیک اسید غلیظ و ۱۰ میلی‌لیتر آب مقطر در یک بالن مجهز به مبرد در دمای ۸۰ °C انجام شد. پس از حدود ۲۰ دقیقه رنگ محلول شیری رنگ شد، در این حالت سیم مسی از مخلوط واکنش خارج شد و محتوی واکنش در بشری دارای ۵ میلی‌لیتر آب مقطر سرد ریخته شد. پس از صاف کردن، رسوب به دست آمده به مدت نیم ساعت در آن ۸۰ °C خشک شد. کاتالیزگر به دست آمده در یک ظرف شیشه‌ای قهوه‌ای در یخچال نگهداری شد.

واکنش کلیک میان Fumed Silica-Pr-N₃ و مشتقات پروپارزوله

سولفونامید

مشتق‌های پروپارزوله سولفونامید (۸ میلی‌مول) که با توجه به روش ارایه شده در مرجع [۱۹] تهیه شده بود، به مخلوط Fumed Silica-Pr-N₃ (۰/۵ گرم) در دی‌متیل فرمامید (۵ میلی‌لیتر) افزوده شد و سپس به آن مس (I) یدید (۰/۰۲ گرم) افزوده شد.



شماي (۱) عامل‌دار کردن فیوم سیلیکا با سولفونامیدها

جذبی در ناحیه $1700-1300 \text{ cm}^{-1}$ نیز گواهی بر حضور گروه‌های سولفونامیدی بر روی فیوم سیلیکا می‌باشد (شکل (۱)).

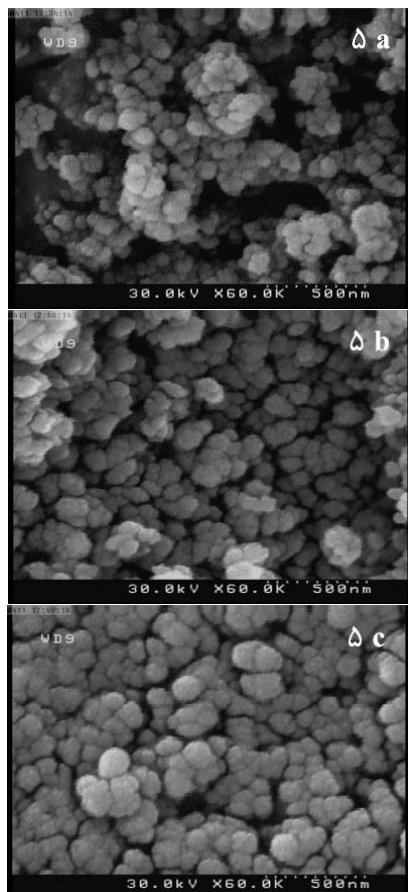
آنالیز وزن‌سنجی حرارتی ترکیب‌های (a-c) ۵ چندین رویداد گرمایی با کاهش بیش از ۲۵ درصدی وزن در دمای بین 200°C - 600°C را نشان می‌دهد که مربوط به تجزیه گرمایی گروه‌های آلی می‌باشد (شکل (۲)). بر اساس میزان کاهش وزن و با توجه به وزن مولی گروه سولفونامیدی، میزان گروه‌های آلی قرار گرفته بر روی سطح، به ترتیب ۱/۲۱، ۰/۷۵ و ۰/۶۶ میلی‌مول بر گرم برای ۵a، ۵b و ۵c محاسبه می‌شود.

شکل (۳) تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی ترکیب‌های (a-c) ۵ را نشان می‌دهد. مقایسه این سه تصویر باهم نشان می‌دهد که شکل ترکیب در خلال فرایند عامل‌دار شدن، تغییری نکرده است و هر سه ساختار هیبریدی آلی - معدنی در ابعاد نانو به صورت موفقیت آمیزی سنتز شدند.

واکنش دو جزئی پروپارژیل برمید ۷ و سولفونامیدها (a-c) ۶ در حضور پتاسیم کربنات نیز با استفاده از روش‌های گزارش شده پیشین انجام شد [۱۹] تا جزء دوم مورد نیاز برای واکنش کلیک یعنی "الکین انتهایی" مهیا شود.

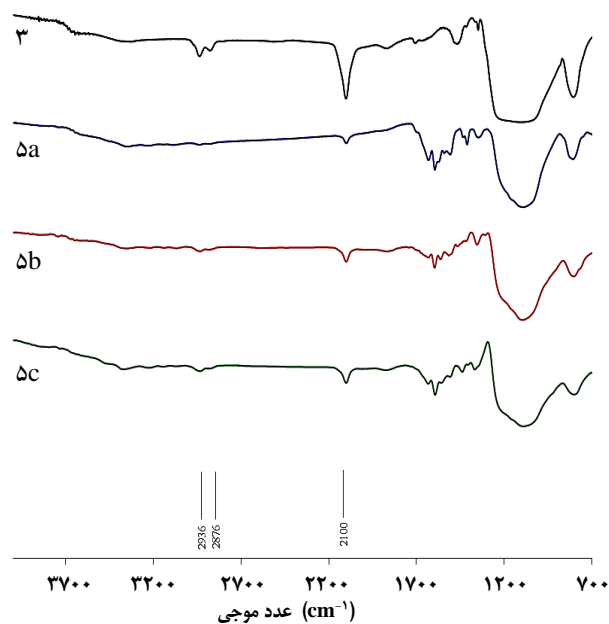
سرانجام، واکنش کلیک با الهام از روش گزارش شده قبلی [۱۹] میان دو واحد ساختاری فوق، یعنی سولفونامیدهای پروپارژیل ۴(a-c) و Fumed silica-Pr-N₃ ۳ با استفاده از مس (I) یدید در مدت زمان ۷۲ ساعت در حلال دی‌متیل فرمامید انجام شد. آنالیز محصول با روش‌های گوناگونی مانند IR، آنالیز وزن‌سنجی گرمایی (TGA) و میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) انجام شد.

کوتاه شدن باند جذبی بسیار بلند گروه آزیدی در 2100 cm^{-1} در طیف FT-IR گواهی بر واکنش گروه آزیدی با سولفونامیدهای پروپارژیل و تشکیل حلقه تری‌آزولی است. همچنین تشکیل باندهای

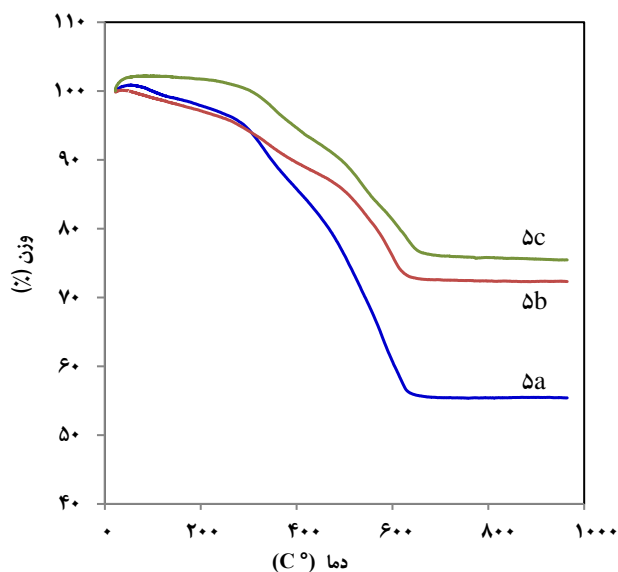


شکل (۳) تصویرهای SEM ترکیب‌های (a-c)

۳۷ درجه سلسیوس قرار داده شدند تا باکتری‌ها کاملاً رشد کرده و تک کلنی از هر یک از باکتری‌ها به دست آید. در مرحله بعد چندین کلنی از هر باکتری بوسیله لوپ استریل از روی محیط کشت باکتری‌ها به لوله‌های حاوی ۱۵ میلی‌لیتر محیط کشت مایع تریپتون سوی براث انتقال داده شدند و در دمای ۳۷ درجه سلسیوس قرار گرفتند تا باکتری‌ها پس از گذشت ۲۴ ساعت به مرحله رشد تصاعدی برسند. سپس ۵۰۰ میکرولیتر از این مخلوط دوباره در ۲۰ میلی‌لیتر تریپتون سوی براث کشت داد شد تا چگالی نوری آن در ۶۰۰ نانومتر به عددی بین ۰/۵ تا ۰/۶ برسد. ۱۵ میلی‌لیتر از این مخلوط به مدت ۱۸ دقیقه در دمای ۴ درجه سلسیوس با توان ۴۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ گردید [۲۷]. محلول بدست آمده رقیق شد تا چگالی نوری آن در ۶۰۰ نانومتر به ۰/۲ برسد. برای تعیین کمترین غلظت بازدارندگی رشد باکتری‌ها، از روش سنجش حساسیت به رقت استفاده شد. به این ترتیب که میزان ۱ میلی‌لیتر از محلول بالا به غلظت‌های رقیق شده از فرآورده‌های سنتزی افزوده شد و چگالی



شکل (۱) طیف FT-IR ترکیب‌های ۳ و (a-c)



شکل (۲) آنالیز وزن سنجی گرمایی ترکیب‌های (a-c)

فعالیت ضد میکروبی ترکیب‌های سنتز شده

در این بخش از تحقیق از باکتری گرم مثبت *باسیلوس سابتیلیس* و باکتری گرم منفی *اشرشیا کولای*، برای آزمون میکروبی فرآورده‌ها استفاده شده است. در زیر هود لامینار و به وسیله یک لوپ استریل، مقداری از هر باکتری فریز شده به پلیت‌های دارای نوترینت آگار^(۱) انتقال داده شد. پلیت‌ها به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور با دمای

(۱) Nutrient Agar

(۲) Tryptone Soy Broth

جدول (۲) پتانسیل زتای ترکیب‌های سنتز شده بر حسب میلی ولت

| ترکیب | اندازه‌گیری اول | اندازه‌گیری دوم | اندازه‌گیری سوم |
|-------|-----------------|-----------------|-----------------|
| ۶ a | -۳۵ | -۳۴ | -۳۰ |
| ۶ b | -۱۲ | -۱۲ | /۱۴ |
| ۶ c | -۱۳ | -۱۷ | -۱۴ |
| ۴ a | -۸۹/۷ | -۸۱/۸ | -۸۶/۱ |
| ۴ b | -۱۱۵ | -۱۲۹ | -۱۴۴ |
| ۴ c | -۱۲۳ | -۱۲۷ | -۱۲۱ |
| ۵ a | -۵۲۱ | -۵۱۰ | -۵۲۹ |
| ۵ b | -۸۲۴ | -۸۰۳ | -۸۰۴ |
| ۵ c | -۴۷۷ | -۴۴۳ | -۴۱۰ |

بزرگ‌تری نسبت به سولفونامید اولیه می‌باشند منطقی به نظر می‌رسد که ترکیب‌های سنتز شده میل کم‌تری به برهمکنش با سطح منفی باکتری‌ها داشته باشند، بنابراین فعالیت‌های ضد میکروبی آن‌ها کاهش می‌یابد، که تأییدکننده اطلاعات جدول (۱) می‌باشد.

نتیجه‌گیری

در این پژوهش سطح فیوم سیلیکا به وسیله گروه‌های پروپیل کلر عامل‌دار شد و سپس با آزید دار کردن این ساختار، انجام واکنش کلیک بر روی سایت‌های فعال این ساختار نیز امکان‌پذیر شد. از مشتق‌های سولفونامید به عنوان دیگر ماده اولیه اساسی در واکنش کلیک استفاده شد. برای این منظور با استفاده از واکنش جانشینی هسته دوستی سولفونامیدها با پروپارژیل برمید، یک هسته آلکینی انتهایی ایجاد شد و سپس در حضور مس(I) یدید در حلال دی‌متیل‌فرمامید واکنش کلیک انجام شد. فعالیت ضد میکروبی فیوم سیلیکاهای عامل‌دار شده در برابر باکتری‌ها بررسی شد. نتیجه‌ها نشان داد که ترکیب‌های سنتز شده فعالیت ضد میکروبی کم‌تری نسبت به سولفونامیدهای اولیه نشان می‌دهند. این نتیجه‌ها با پتانسیل زتای آن‌ها مطابقت دارد.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۴/۱۹ ؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۶/۱۹

جدول (۱) کم‌ترین غلظت بازدارندگی ترکیب‌های سنتز شده در مقابل باکتری‌ها بر حسب میلی گرم بر میلی لیتر

| ترکیب | اشرشیا کولای | باسیلوس سابیتلیس |
|-------------|--------------|------------------|
| ۶ a | ۰/۰۱ | ۰/۰۱ |
| ۶ b | ۰/۰۱ | ۰/۰۱ |
| ۶ c | ۰/۰۱ | ۰/۰۱ |
| ۴ a | ۰/۱۲ | ۰/۱۷ |
| ۴ b | ۰/۱۰ | ۰/۱۰ |
| ۴ c | ۰/۱۸ | ۰/۲۴ |
| ۵ a | ۰/۱۰ | ۰/۲۵ |
| ۵ b | ۰/۱۲ | ۰/۰۹ |
| ۵ c | ۰/۱۶ | ۰/۳۳ |
| تتراسایکلین | ۰/۰۱ | ۰/۰۱ |

نوری آن‌ها در ۶۰۰ نانومتر اندازه‌گیری شد [۲۸]. از آنتی بیوتیک استاندارد تتراسایکلین به عنوان شاهد مثبت استفاده شد. جدول (۱)، حداقل غلظت بازدارندگی ترکیب‌های سنتز شده را بر حسب میلی گرم بر میلی لیتر نشان می‌دهد. همان‌گونه که انتظار می‌رفت کم‌ترین غلظت بازدارندگی برای سه آنتی بیوتیک سنتز شده سولفادی‌آزین، سولفادی‌میدین و سولفاکوئینوکسالین برابر با آنتی بیوتیک شاهد (تتراسایکلین) بود. با افزایش جرم مولکولی و کاهش حلالیت محصول‌های سنتز شده، کم‌ترین غلظت بازدارندگی افزایش یافته و بنابر این اثر ضد میکروبی کاهش یافته است.

پتانسیل زتا در اصطلاحات علمی برای اشاره به پتانسیل الکتریکی در تعلیق کلوئیدی به کار می‌رود. نانوذره‌ها در محلول به علت وجود ویژگی‌های یونی (به دلیل وجود گروه‌های عاملی گوناگون موجود بر روی سطحشان) دارای یک بار الکتریکی در سطح خود می‌باشند. گسترش بار در اطراف این سطح باعث تأثیر بر روی یونهای مجاور شده که نتیجه آن افزایش غلظت تعداد یونها (یونهای با بار الکتریکی گوناگون) در فاصله نزدیک سطح می‌شود؛ بنابراین سطح نانوذره در محلول توسط یک لایه از یونهای با بار مخالف محصور شده است. اختلاف بار الکتریکی موجود بین این دو قسمت پتانسیل زتا نام دارد. جدول (۲) پتانسیل زتای ترکیب‌های سنتز شده در محلول مائی آن‌ها را نشان می‌دهد. از آنجایی که پتانسیل زتای به دست آمده برای ترکیب‌های سنتز شده عددهای منفی

مراجع

- [1] Kanda Y., Kawanishi Y., Oda K., Sakata T., Mihara S.-i., Asakura K., Kanemasa T., Ninomiya M., Fujimoto M., Konoike T., Synthesis and Structure-Activity Relationships of Potent and Orally Active Sulfonamide ETB Selective Antagonists, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9(4)**: 897-907 (2001).

- [2] Stokes S.S., Albert R., Buurman E.T., Andrews B., Shapiro A.B., Green O.M., McKenzie A.R., Otterbein L.R., Inhibitors of the Acetyltransferase Domain of N-Acetylglucosamine-1-Phosphate-Uridyltransferase /Glucosamine-1-Phosphate-Acetyltransferase (GlmU). Part 2: Optimization of Physical Properties Leading to Antibacterial Aryl Sulfonamides, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **22(23)**: 7019-7023 (2012).
- [3] Chibale K., Haupt H., Kendrick H., Yardley V., Saravanamuthu A., Fairlamb A.H., Croft S.L., Antiprotozoal and Cytotoxicity Evaluation of Sulfonamide and Urea Analogues of Quinacrine, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11(19)**: 2655-2657 (2001).
- [4] Camoutsis C., Geronikaki A., Ciric A., Soković M., Zoumpoulakis P., Zervou M., Sulfonamide-1, 2, 4-Thiadiazole Derivatives as Antifungal and Antibacterial Agents: Synthesis, Biological Evaluation, Lipophilicity, and Conformational Studies, *Chem. Pharm. Bull.*, **58(2)**: 160-167 (2010).
- [5] Supuran C.T. Casini A., Scozzafava A., Protease Inhibitors of the Sulfonamide Type: Anticancer, Antiinflammatory, and Antiviral Agents, *Med. Res. Rev.*, **23(5)**: 535-558 (2003).
- [6] Brown G.M., The Biosynthesis of Folic Acid. II. Inhibition by Sulfonamides, *J. Biol. Chem.*, **237(2)**: 536-540 (1962).
- [7] Scozzafava A., Carta F., Supuran C.T., Secondary and Tertiary Sulfonamides: A Patent Review (2008–2012), *Expert Opin. Ther. Pat.*, **23(2)**: 203-213 (2013).
- [8] Kalbasi R.J., Zirakbash A., Synthesis, Characterization and Drug Release Studies of Poly(2-Hydroxyethyl Methacrylate)/KIT-5 Nanocomposite as an Innovative Organic-Inorganic Hybrid Carrier System, *RSC Adv.*, **5(16)**: 12463-12471 (2015).
- [9] Rathore P.S., Patidar R., Thakore S., Nanoparticle-Supported and Magnetically Recoverable Organic-Inorganic Hybrid Copper(II) Nanocatalyst: a Selective and Sustainable Oxidation Protocol with a High Turnover Number, *RSC Adv.*, **4(77)**: 41111-41121 (2014).
- [10] Mistri E.A., Banerjee S., Cross-Linked Sulfonated Poly(Ether Imide)/Silica Organic-Inorganic Hybrid Materials: Proton Exchange Membrane Properties, *RSC Adv.*, **4(43)**: 22398-22410 (2014).
- [11] Bayandori Moghaddam A., Hosseini S., Badraghi J., Banaei A., Hybrid Nanocomposite Based on CoFe₂O₄ Magnetic Nanoparticles and Polyaniline, *Iran. J. Chem. Chem. Eng. (IJCCE)*, **29(4)**: 173-179 (2010).
- [12] Barthel H., Rösch L., Weis J., Fumed Silica-Production, Properties, and Applications, in "Organosilicon Chemistry Set: From Molecules to Materials", Auner, N., Weis, J., Editors. 1996, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. p. 761-778.
- [13] Grimes K.D., Gupte A., Aldrich C.C., Copper(II)-Catalyzed Conversion of Aryl/Heteroaryl Boronic Acids, Boronates, and Trifluoroborates into the Corresponding Azides: Substrate Scope and Limitations, *Synthesis*, **2010(9)**: 1441-1448 (2010).
- [14] Zohreh N., Hosseini S.H., Pourjavadi A., Bennett C., Immobilized Copper (II) on Nitrogen-Rich Polymer-Entrapped Fe₃O₄ Nanoparticles: A Highly Loaded and Magnetically Recoverable Catalyst for Aqueous Click Chemistry, *Appl. Organomet. Chem.*, **30(2)**: 73-80 (2016).

- [15] Tiwari V.K., Mishra B.B., Mishra K.B., Mishra N., Singh A.S., Chen X., Cu-Catalyzed Click Reaction in Carbohydrate Chemistry, *Chem. Rev.*, **116**: 3086–3240 (2016).
- [16] Mohammadi Ziarani G., Hassanzadeh Z., Gholamzadeh P., Asadi S., Badiei A., Advances in Click Chemistry for Silica-Based Material Construction, *RSC Adv.*, **6(26)**: 21979-22006 (2016).
- [17] Mondal J., Modak A., Nandi M., Uyama H., Bhaumik A., Triazine Functionalized Ordered Mesoporous Organosilica as a Novel Organocatalyst for the Facile One-Pot Synthesis of 2-Amino-4H-Chromenes Under Solvent-Free Conditions, *RSC Adv.*, **2(30)**: 11306-11317 (2012).
- [18] Siyang H.X., Liu H.L., Wu X.Y., Liu P.N., Highly Efficient Click Reaction on Water Catalyzed by a Ruthenium Complex, *RSC Adv.*, **5(6)**: 4693-4697 (2015).
- [19] Rahimifard M., Mohammadi Ziarani G., Badiei A., Yazdian F., Synthesis of Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane (POSS) with Multifunctional Sulfonamide Groups Through Click Chemistry, *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.*, **27(4)**: 1037-1044 (2017).
- [20] Mohammadi Ziarani G., Shakiba Nahad M., Lashgari N., Badiei A., Synthesis of a Nanostructured Composite: Octakis (1-propyl-1H-1, 2, 3-triazole-4-yl (methyl 2-chlorobenzoate)) Octasilsesquioxane via Click Reaction, *Acta. Chim. Slov.*, **62(3)**: 709-715 (2015).
- [21] Mohammadi Ziarani G., Aleali F., Lashgari N., Badiei A., An Efficient Green Approach for the Synthesis of Structurally Diversified Spirooxindoles Using Sulfonic Acid Functionalized Nanoporous Silica (SBA-Pr-SO₃H), *Iran. J. Chem. Chem. Eng. (IJCCE)*, **35(1)**: 17-23 (2016).
- [22] Mohammadi Ziarani G., Saidian F., Gholamzadeh P., Badiei A., Abolhasani Soorki A., Green Synthesis of Pyrazolchromeno[2,3d]Pyrimidinones Using SBA-Pr-SO₃H as an Efficient Nanocatalyst, *Iran. J. Chem. Chem. Eng. (IJCCE)*, **36(6)**: 39-48 (2017).
- [23] Mohammadi Ziarani G., Mousavi S., Lashgari N., Badiei A., Shakiba M., Application of Sulfonic Acid Functionalized Nanoporous Silica (SBA-Pr-SO₃H) in the Green One-pot Synthesis of Polyhydroacridine Libraries, *Iran. J. Chem. Chem. Eng. (IJCCE)*, **32(4)**: 9-16 (2013).
- [24] Mohammadi Ziarani G., Badiei A., Azizi M., Zarabadi P., Synthesis of 3,4-Dihydropyrano[c]Chromene Derivatives Using Sulfonic Acid Functionalized Silica (SiO₂PrSO₃H), *Iran. J. Chem. Chem. Eng. (IJCCE)*, **30(2)**: 59-65 (2011).
- [25] جورشعبانی م، بدیعی ع، لشگری ن، محمدی زیارانی ق، تهیه و شناسایی نانومتخلخل V-SBA-16 و کاربرد آن به عنوان کاتالیست در فرایند اکسایش مستقیم بنزن به فنل، *نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران*، **۳۴(۳)**: ۱۳ تا ۲۰ (۱۳۹۴).
- [26] Roblin Jr R.O., Winnek P.S., Chemotherapy. I. Substituted Sulfanilamidopyridines1, *J. Am. Chem. Soc.*, **62(8)**: 1999-2002 (1940).
- [27] Jefferies J., Nieminen L., Kirkham L.-A., Johnston C., Smith A., Mitchell T.J., Identification of a Secreted Cholesterol-Dependent Cytolysin (Mitilysin) from *Streptococcus Mitis*, *J. Bacteriol.*, **189(2)**: 627-632 (2007).
- [28] Bedran T.B.L., Grignon L., Spolidorio D.P., Grenier D., Subinhibitory Concentrations of Triclosan Promote *Streptococcus Mutans* Biofilm Formation and Adherence to Oral Epithelial Cells, *PloS one*, **9(2)**: e89059 (2014).