

تهیه لیگاندها و کمپلکسهای Zn(II) دی تیوکربامات و بررسی خاصیت ضدباکتری آنها بر روی ۸ نمونه از باکتریهای بیماریزای شایع

اعظم سیاسر جهانتیغ^{۱*}، حسن منصوری ترشیزی^۲، صغری علی صوفی^۳، علی قاسمی^۴

^۱ مرکز تحقیقات کشاورزی و منابع طبیعی سیستان، زابل، ایران. ^۲ گروه شیمی دانشگاه سیستان و بلوچستان، زاهدان، ایران. ^۳ دانشگاه جامع علمی کاربردی زاهدان، ایران. ^۴ گروه زیست شناسی دانشگاه سیستان و بلوچستان، زاهدان، ایران

تاریخ دریافت: ۸۹/۱/۲۲، تاریخ پذیرش: ۸۹/۷/۱۷

Synthesis of Dithiocarbamate Ligands and Their Zn(II) Complexes and Studies of Their Antibacterial Properties on the Eight Samples of Common Pathogenic Bacteria

Siasar Jahantigh A.^{*1}, Mansouri-Torshizi H.², Ali Sufi S.³, Ghasemi A.⁴

¹Agriculture and Natural Resources Research Center of Sistan, Zabol, Iran. ² Department of Chemistry, University of Sistan and Baluchestan, Zahedan, Iran. ³University of Applied Science and Technology, Zahedan, Iran. ⁴ Department of Biology, University of Sistan and Baluchestan, Zahedan, Iran.

Received: 11 Apr. 2010, Accepted: 9 Oct. 2010

Objectives: The purpose of this research, is the preparation of Dithiocarbamate - Zn(II) Complexes and studies on their antibacterial properties in the different concentrations, against the pathogenic bacteria. **Methods:** A series of eight dithiocarbamate as sodium salts of formula R-NHCSSNa and LNa (where R is methyl-, ethyl-, propyl-, nonyl- and L is diphenyl-, piperidine- and morpholine) and piperazine-bis (dithiocarbamate) sodium salts were prepared by reaction between corresponding amine, CS₂ and NaOH. Also, a series of eight complexes have been synthesized through reaction between each of the above eight dithiocarbamate ligands and Zn(NO₃)₂.6H₂O. After the recognition of all compounds and test on their purity, all compounds were assayed for their antibacterial on the Eight Samples of Common Pathogenic Bacteria using, Paper Disk Diffusion method. Standard drugs such as Amoxicillin and Chloramphenicol were used for comparison purpose. **Results:** Two variables as the length of hydrocarbon chain and the structure of the used amine in ligands and complexes caused different interactions toward microbes. **Conclusion:** Surveys on the complexes and comparison of their antibacterial properties showed their different effects on different types of bacteria which indicated the role of R groups in the structure. Comparison of the results with those of Amoxicillin and Chloramphenicol showed that the antibacterial activity of Zn dithiocarbamates complexes is better than the corresponding ligands. Among the tested Zn(II) dithiocarbamate complexes, Bis (nonyldithiocarbamate) zinc (II), Bis (piperidinedithiocarbamate) zinc (II) and Bis (morpholinedithiocarbamate) zinc (II) showed the most favorable antibacterial activity against E.coli, Y.entrocultica and P.mirabilis.

Keywords: Dithiocarbamate ligands, Dithiocarbamate-zn(II) complexe, Antibacterial activity, Drugs chemical

زمینه و هدف: هدف از این تحقیق، تهیه ترکیبات شیمیایی دارویی و بررسی اثر آنها در غلظت های مختلف، بر روی میکروبیهای بیماریزای متفاوت می باشد. **روش ها:** یک سری هشت تایی از لیگاندهای دی تیوکربامات با فرمول R-NHCSSNa و LNa (R: متیل-، اتیل-، پروپیل-، نونیل- و L: دی فنیل-، پای پریدین- و مورفولین-) و نمک سدیم پای پرازین بیس دی تیوکربامات، از واکنش بین آمین های مربوطه، CS₂ و NaOH تهیه شد. از واکنش ۸ لیگاند فوق با Zn(NO₃)₂.6H₂O، ۸ کمپلکس دی تیوکربامات با فلز روی تهیه شد. پس از انجام تستهای شناسایی و اطمینان از خالص بودن ترکیبات تهیه شده، فعالیت ضدباکتریایی آنها در مقابل هشت نمونه از باکتریهای بیماریزا به روش Paper Disk Diffusion، مورد مطالعه قرار گرفت. از داروهای استاندارد آموکسی سیلین و کلرامفنیکل جهت مقایسه استفاده شد. **یافته ها:** دو عامل متغیر طول زنجیر هیدروکربن و خطی یا حلقوی بودن آمین به کار رفته در ساختار دی تیوکرباماتها، احتمالاً باعث ایجاد برهمکنشهای مختلف با انواع میکروبیها می شوند. **نتیجه گیری:** مطالعات انجام گرفته بر روی کمپلکسها و مقایسه فعالیت ضد میکروبی آنها با یکدیگر، اثر متفاوت آنها بر روی انواع باکتریها را اثبات می کند که این مسأله، بیانگر نقش متفاوت گروه های R موجود در ساختار این ترکیبات می باشد. مقایسه نتایج بالا نشان می دهد فعالیت ضدباکتریایی کمپلکسهای Zn دی تیوکربامات، بهتر از لیگاندهای مربوطه می باشد. در بین کمپلکس های تهیه شده، کمپلکس های نونیل، پای پریدین و مورفولین دی تیوکربامات، در مقابل باکتریهای اشرشیاکلی، یرسینا انتروکولیتیکا و پروتئوس میرابیلیس فعالیت ضدباکتریایی بهتری نشان دادند.

واژه های کلیدی: لیگاندهای دی تیوکربامات، کمپلکس های دی تیوکربامات روی، فعالیت ضدباکتریایی، داروی شیمیایی

*Corresponding Author: Azam Siasar Jahantigh, MSc. of Inorganic Chemistry, Agriculture and Natural Resources Research Center of Sistan, Zabol, Zahedan, Iran. Tel: +98-0542-2225026; Fax: +98-0542-226328, Email: azamsiasar@gmail.com

*نویسنده مسئول: اعظم سیاسر جهانتیغ، کارشناس ارشد شیمی معدنی، مرکز تحقیقات کشاورزی و منابع طبیعی سیستان، زاهدان، ایران. تلفن: ۰۵۴۲-۲۲۲۵۰۲۶، شماره: ۰۵۴۲-۲۲۶۳۲۸

۱- مقدمه

میکروارگانیزم های بیماریزا از راههای مختلفی وارد بدن میزبان می شوند. به طور کلی مهمترین قدم برای پیشگیری از عفونتهای میکروبی و مبارزه با بیماریها درباره انسان و دیگر موجودات زنده، تهیه و استفاده از آنتی بیوتیک ها و داروهای شیمیایی مناسب می باشد. امروزه از روشهای مختلفی برای تولید داروهای ضد میکروبی جدید استفاده می شود، ولی به طور کلی هدف اصلی در سنتز ترکیبات ضد میکروبی، مسموم کردن انتخابی میکروبیها در انسان یا سایر میزبانان میکروبی می باشد (۱). از بین بردن عوامل بیماریزا و درمان بیماریهای عفونی با استفاده از داروهای سنتزی، نیاز به شناخت کامل فیزیولوژی موجود زنده، محل عفونت، نوع عامل بیماریزا و عوامل دیگری دارد که همکاری محققان علوم مختلف زیستی، پزشکی، دارویی و شیمی را در این زمینه طلب می کند (۲).

مواد شیمیایی سنتزی ترکیباتی هستند که در طبیعت یافت نمی شوند و اغلب توسط شیمیدانان از اجسام ساده تر یا فروپاشی موادی با ساختار پیچیده تر تهیه می شوند. از این ترکیبات به عنوان سموم شیمیایی در مهار انواع آفات کشاورزی، یا به عنوان ضد عفونی کننده در کنترل بیماریهای انسانی استفاده می شود (۳).

در سال ۱۹۴۳ میلادی، دی تیوکرباماتها به عنوان اولین آفت کشهای آلی معرفی شدند. دی تیوکرباماتها ترکیبات حاوی گوگرد هستند که دارای خاصیت ضد میکروبی بوده و به آنها ترکیبات آلی گوگردی نیز اطلاق می شود. در این گروه از آفت کشها ترکیبات مهمی وجود دارد که در علم پزشکی به عنوان دارو برای درمان بیماریهای انسانی، از اهمیت فراوان برخوردار هستند (۴). اثر ضد ویروسی برخی از دی آلکیل دی تیوکرباماتها نشان داده شده و تحقیقات زیادی برای استفاده از آنها در پزشکی و در درمان بیماریها انجام گرفته است (۵). همچنین فعالیت ضدباکتریایی گروهی از دی تیوکرباماتها برای مقابله با استافیلوکوک اورئوس مورد مطالعه قرار گرفته است (۶). دی تیوکرباماتها در کنترل بیماریهای پوستی نیز استفاده می شوند. مطالعات نشان می دهد نمونه ای از این ترکیبات به نام مونو سولفورترا اتیل تیرام در درمان عوارض فارچی پوست بدن مؤثر بوده و هرگاه همراه صابون مصرف شود در معالجه جرب یا گال (خارش) بسیار مفید خواهد بود (۷).

باکتریهای مورد بررسی در این تحقیق، از جمله عوامل مهم بیماریزا هستند که میزان مقاومت آنتی بیوتیکی در آنها روز به روز در حال افزایش است. در این تحقیق، پس از تهیه ترکیبات مورد نظر، اثر ساختار و غلظت ترکیبات سنتز شده

بر فعالیت عوامل میکروبی مختلف مطالعه شده است. در این تحقیق هدف مقابله با باکتری های مورد نظر از طریق ضد عفونی نمودن مناطق آلوده می باشد و استعمال داخلی و یا موضعی این ترکیبات توسط موجود زنده مدنظر نبوده است.

۲- مواد و روش ها

۲-۱: مواد

تمام آمین های به کار رفته و دیگر مواد شیمیایی مورد استفاده در این تحقیق، از شرکت مرک تهیه شده اند.

۲-۲: روش تهیه لیگاندهای دی تیوکربامات

در این تحقیق از ۸ لیگاند دی تیوکربامات تهیه شده، چهار لیگاند خطی (شامل نمک سدیم متیل دی تیوکربامات، نمک سدیم اتیل دی تیوکربامات، نمک سدیم نرمال پروپیل دی تیوکربامات و نمک سدیم نونیل دی تیوکربامات) با کمک آمین های دارای ساختار خطی و چهار لیگاند حلقوی (شامل نمک سدیم دی فنیل آمین دی تیوکربامات، نمک سدیم پای پریدین دی تیوکربامات و نمک سدیم مورفولین دی تیوکربامات) با استفاده از آمین های دارای ساختار حلقوی آماده شده است. برای تهیه ۴ لیگاند دودندانه خطی نسبتهای مولی ۱:۱ (۱۵۰ mmol) از محلول آبی هیدروکسید سدیم و هر کدام از آمین های مورد نظر شامل متیل آمین ۷۰ درصد، اتیل آمین ۷۰ درصد، پروپیل آمین و نونیل آمین در حضور کربن دی سولفید با یکدیگر وارد واکنش شدند. به علت فرار بودن CS_2 ، واکنش فوق در محیط $0^{\circ}C$ و درون حمام آب و یخ انجام گرفته است. مدت زمان لازم جهت کامل شدن واکنش برای تهیه هر لیگاند باتوجه به آمین به کار رفته، بین ۵ تا ۱۲ ساعت متغیر می باشد و هر چه طول زنجیر هیدروکربنی آمین بلندتر باشد این مدت زمان بیشتر خواهد بود. به طور کلی رنگ زرد محلول، نشانه پایان مدت زمان واکنش می باشد.

پس از گذشت مدت زمان لازم، حلال موجود در محیط در دمای $40^{\circ}C$ در ارلن تحت خلاء تبخیر شد. پودر حاصل از تبخیر، توسط ۲۵ ml استون سوسپانسیون و سپس صاف گردید. رسوب به دست آمده پس از حل شدن در حداقل مقدار (۲۵-۳۰ ml) از هر کدام از حلالهای متانول و دی کلرومتان، توسط بوخنر صاف و برای خشک شدن داخل دسیکاتور و تحت خلاء قرار داده شد (۸).

برای تهیه لیگاندهای دودندانه حلقوی از آمین های دی فنیل آمین، پی پرازین، پای پریدین و مورفولین استفاده شده

هاله های بدون رشد که در نتیجه اثر ماده شیمیایی به وجود آمدند اندازه گیری شد.

با توجه به اینکه باکتری های مورد بررسی در این تحقیق، در بازه دمایی 45°C - 15°C و زمانهای متفاوت روی محیط کشت رشد می کنند دمای بهینه برای رشد تمام باکتریها 33°C در مدت زمان ۲۴-۴۸ ساعت در نظر گرفته شد تا شرایط دمایی و زمانی یکسانی داشته باشند (۳). این مراحل با ۳ مرتبه تکرار (برای هر غلظت و هر میکروب) انجام شد و در نهایت قطر هاله های ایجاد شده در هر آزمایش با هم مقایسه و میانگین گرفته شد (۱۳، ۱۲).

از آنجا که DMF به عنوان حلال در تهیه غلظت های مختلف مواد شیمیایی، مورد استفاده قرار گرفته است دیسکهای آغشته به DMF، به عنوان شاهد نیز مورد ارزیابی قرار گرفت. با این کار عدم دخالت DMF در اثر ضد میکروبی، مشخص گردید. برای داشتن یک الگوی استاندارد از هاله عدم رشد، به عنوان کنترل مثبت از آنتی بیوتیکهای استاندارد تجاری (آموکسی سیلین و کلرامفنیکل) استفاده شد (۱۳).

در جداول زیر میانگین قطر هاله های ایجاد شده بر حسب میلیمتر در غلظت های مختلف در حضور لیگاندها و کمپلکسهای سنتز شده و مقایسه آنها با کنترل مثبت و شاهد گزارش شده است.

۳- نتایج

برای تحلیل آماری نتایج تست ضدباکتری ترکیبات سنتز شده، از طرح فاکتوریل کاملاً تصادفی استفاده شد که در این طرح نتایج به کمک نرم افزار SAS و بررسی میانگین ها به روش دانکن با سطح احتمال ۵ درصد به ۳ صورت، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته است.

به دلیل اثر چشمگیر کمپلکسها در مقابل لیگاندها، نتایج به دست آمده از مطالعات آماری کمپلکسهای دی تیوکربامات در ادامه بررسی می گردد.

است. مراحل کار مشابه تهیه ترکیبات خطی می باشد، ولی برای خالص سازی از حلال n- هگزان استفاده شده است (۹). لیگاندهای فوق در حلال قطبی حل می شوند، به همین دلیل در مرحله پایانی کار برای خالص سازی آنها از حلالهای غیر قطبی استفاده شده است تا همه ناخالصی ها از محیط حذف گردند.

۲-۳: روش تهیه کمپلکس های دی تیوکربامات با فلز روی

نسبتهای ۱:۲ از محلول آبی هر کدام از لیگاندهای تهیه شده و نمک نیترات روی، با یکدیگر وارد واکنش شدند. رسوب به دست آمده پس از صاف شدن و شستشو با آب و استون، در حرارت 40°C - 35°C خشک گردید (۱۱، ۱۰).

۲-۴: مطالعات میکروبی

۲-۴-۱: منابع تهیه میکروبا

کلیه باکتریهای مورد استفاده در این پژوهش (شامل ۸ گونه از باکتریهای پاتوژن انسانی) از مرکز ملی پژوهش های میکروبی خریداری گردید و تمام سویه ها دارای خصوصیات استاندارد بین المللی می باشند.

۲-۴-۲: روش انجام آزمایش و ارزیابی اثر ضدباکتریایی مواد شیمیایی سنتز شده

غلظتهای ۵، ۱۵، ۲۵ و ۵۰ ppm هر یک از مواد شیمیایی سنتز شده در حلال DMF، تهیه شد (۱۳). پس از آماده کردن میکروبیهای کشت داده شده در محیط کشت جامد نوترینت آگار (نحوه آماده سازی محیط کشت روی ظرف محتوی ماده ثبت شده است) دیسک های استاندارد به قطر ۶/۵ mm به هر کدام از غلظت های مورد نظر آغشته شد. دیسک های مورد استفاده از جنس کاغذ صافی واتمن شماره ۱ از شرکت ایران طب خریداری شده اند که توسط شرکت سازنده استریل شده می باشند. این عمل برای تمام مواد شیمیایی سنتز شده، در چهار غلظت مورد نظر بر روی تمام باکتری ها، به طور جداگانه انجام گرفت.

پس از قرار دادن دیسکها در سطح محیط کشت حاوی باکتری، پلیت های مورد نظر در دمای 33°C داخل انکوباتور قرار گرفت و بعد از گذشت ۲۴ تا ۴۸ ساعت، قطر

جدول ۱. میانگین قطر هاله باکتری بر حسب میلیمتر در حضور لیگاندهای سنتز شده در غلظت ۵۰ ppm

<i>P. mirabilis</i>	<i>Y. entocolitica</i>	<i>S. thyphi</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>B. cereus</i>	<i>E. fecalis</i>	<i>S. aureus</i>	باکتری
								لیگاند
۰	۱۲	۱۰	۱۰	۱۰	۱۲	۸	۷	Me-dtcNa
۱۵	۹	۱۳	۹	۱۲	۱۱	۸	۱۰	Et-dtcNa
۱۳	۱۱	۱۰	۱۰	۱۱	۱۲	۰	۱۱	Pro-dtcNa
۰	۱۰	۱۳	۱۴	۱۳	۱۳	۰	۹	Non-dtcNa
۱۳	۱۲	۱۲	۱۲	۱۳	۱۰	۷	۸	DiPh-dtcNa
۱۶	۱۲	۱۴	۱۱	۱۳	۱۵	۰	۱۳	Piprz-dtcNa
۱۵	۱۰	۱۵	۱۲	۱۲	۱۲	۰	۸	Piper-dtcNa
۱۲	۱۴	۱۳	۱۳	۱۲	۱۲	۱۲	۱۲	Mor-dtcNa
۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	Dimethylformamide
۲۵	۲۰	۲۸	۲۴	۲۲	۲۵	۱۸	۲۵	Amocisilin
۱۹	۲۲	۳۵	۲۸	۲۹	۲۴	۲۰	۱۸	Chloramphenicol

جدول ۲. میانگین قطر هاله باکتری بر حسب میلیمتر در حضور کمپلکسهای خطی سنتز شده

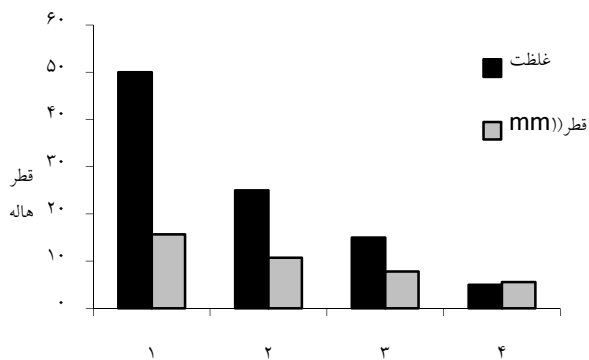
در غلظتهای ۵، ۱۵، ۲۵ و ۵۰ ppm (به ترتیب از چپ به راست)

Chlo(100 µg/D)	Amo(100 µg/D)	DMF	[Zn(Non - dtc) ₂]	[Zn(Pro - dtc) ₂]	[Zn(Et - dtc) ₂]	[Zn(Me - dtc) ₂]	باکتری
۱۹	۲۷	۰	۰-۷-۱۰-۱۴	۸-۱۰-۱۱-۱۴	۷-۱۰-۱۲-۱۵	۷-۸-۹-۱۲	<i>S.aureus</i>
۲۱	۱۷	۰	۰-۰-۶-۹	۰-۸-۹-۱۲	۶-۹-۱۰-۱۴	۰-۶-۷-۱۳	<i>E.fecalis</i>
۲۵	۲۶	۰	۰-۱۰-۱۲-۱۵	۱۲-۱۴-۱۴-۲۰	۸-۱۰-۱۲-۱۸	۱۰-۱۰-۱۱-۱۶	<i>B.cereus</i>
۳۰	۲۰	۰	۶-۹-۱۳-۱۸	۱۰-۱۲-۱۳-۱۹	۸-۱۰-۱۱-۱۵	۸-۹-۱۰-۱۴	<i>E.coli</i>
۳۰	۲۵	۰	۷-۹-۱۲-۱۶	۷-۹-۱۱-۱۵	۸-۱۲-۱۳-۱۶	۶-۹-۱۱-۱۵	<i>P.aeruginosa</i>
۳۵	۲۶	۰	۰-۶-۱۱-۱۸	۰-۶-۱۰-۱۶	۹-۱۱-۱۲-۱۹	۰-۸-۱۱-۱۵	<i>S.thyphi</i>
۳۵	۲۲	۰	۰-۶-۱۰-۱۶	۷-۱۱-۱۴-۱۷	۸-۱۱-۱۴-۱۶	۷-۱۰-۱۳-۱۶	<i>Y.entocolitica</i>
۲۰	۲۵	۰	۰-۰-۶-۱۳	۷-۱۰-۱۳-۱۹	۰-۸-۱۴-۲۲	۰-۰-۰-۱۰	<i>P.mirabilis</i>

جدول ۳. میانگین قطر هاله باکتری بر حسب میلیمتر در حضور کمپلکسهای حلقوی سنتز شده

در غلظتهای ۵، ۱۵، ۲۵ و ۵۰ ppm (به ترتیب از چپ به راست)

Chlo(100 µg/D)	Amo(100 µg/D)	DMF	[Zn(Mor - dtc) ₂]	[Zn(piper - dtc) ₂]	[Zn(pipz - dtc) ₂]	[Zn(Diph - dtc) ₂]	باکتری
۱۹	۲۷	۰	۷-۹-۱۲-۱۶	۶-۸-۱۲-۱۷	۰-۶-۱۰-۱۴	۰-۰-۹-۱۴	<i>S.aureus</i>
۲۱	۱۷	۰	۸-۱۰-۱۱-۱۵	۰-۰-۶-۱۰	۰-۰-۰-۸	۰-۱۰-۸-۱۲	<i>E.fecalis</i>
۲۵	۲۶	۰	۸-۱۰-۱۲-۱۵	۷-۱۰-۱۲-۲۰	۱۰-۱۲-۱۳-۱۶	۰-۶-۹-۱۴	<i>B.cereus</i>
۳۰	۲۰	۰	۷-۹-۱۲-۱۵	۶-۱۰-۱۳-۱۷	۷-۱۰-۱۲-۱۷	۰-۶-۱۰-۱۸	<i>E.coli</i>
۳۰	۲۵	۰	۸-۱۰-۱۳-۱۷	۷-۱۰-۱۲-۱۶	۰-۸-۱۳-۱۹	۶-۷-۱۲-۱۶	<i>P.aeruginosa</i>
۳۵	۲۶	۰	۶-۸-۱۲-۱۷	۶-۱۰-۱۲-۱۷	۱۰-۱۲-۱۳-۲۰	۹-۱۰-۱۲-۱۵	<i>S.thyphi</i>
۳۵	۲۲	۰	۶-۷-۱۰-۱۷	۰-۰-۹-۱۵	۶-۷-۸-۱۲	۸-۱۰-۱۱-۱۵	<i>Y.entocolitica</i>
۲۰	۲۵	۰	۷-۸-۹-۱۷	۸-۱۰-۱۳-۲۰	۰-۸-۱۴-۲۱	۶-۷-۱۰-۱۵	<i>P.mirabilis</i>



نمودار ۱. مقایسه میانگین اثر چهار غلظت متفاوت در میانگین قطر هاله

۳-۱-۲: نوع باکتری (b)

تأثیر پذیری هر یک از ۸ نوع باکتری در سطح احتمال ۵ درصد، نسبت به هر یک از کمپلکسها بررسی شد. نتایج تفاوت معنی دار (متفاوت بودن تأثیرپذیری ۸ باکتری) را نشان داده و با نتایجی که به روش دانکن (جدول ۶) بدست آمده مطابقت دارند.

جدول ۶. میانگین تأثیر پذیری باکتریها

Number	Duncan Grouping	Mean
1	S.aureus	۱۱/۳۰۲۱
2	E.fecalis	۱۰/۹۶۸۸
3	B.cereus	۱۰/۸۱۲۵
4	E.coli	۱۰/۶۲۵۰
5	P.aeruginosa	۱۰/۱۰۴۲
6	S.thyphi	۹/۹۱۶۷
7	Y.entrocultica	۹/۲۰۸۳
8	P.mirabilis	۶/۵۹۳۸

در بررسی میانگین تأثیرپذیری باکتریها در چهار غلظت متفاوت، نتایج حاکی از این بود که استافیلوکوکوس اورئوس و انتروکوکوس فکالیس در مقابل داروهای سنتز شده در چهار غلظت، بیشترین تأثیرپذیری (بیشترین قطر هاله) را نشان دادند. سودوموناس آئروژینوزا و سالمونلا تیفی تأثیر پذیری تقریباً مشابهی (قطر هاله نزدیک به هم) را نشان دادند. باکتری پروتئوس میرابیلیس در مقابل داروهای فوق، در تمام غلظتها کمترین تأثیرپذیری (کمترین قطر هاله) را از خود نشان داد. ترتیب تأثیرپذیری باکتریها در جدول ۶ آمده است. این مطالب در نمودار ۲ نمایش داده شده است.

۳-۱: بررسی اثر هشت کمپلکس سنتز شده روی باکتریهای مورد نظر در چهار غلظت ۵، ۱۵، ۲۵ و ۵۰ ppm

در بررسی اثر کمپلکسهای سنتز شده روی باکتریهای مورد نظر در چهار غلظت ذکر شده، نتایج آماری زیر حاصل شد که جدول آنالیز واریانس (ANOVA) براساس دادههای بدست آمده به شرح زیر می باشد.

جدول ۴. آنالیز واریانس دادهها

Source	DF	Anova SS	Mean Square	F Value
r	۲	۵۳/۶۰۱۵۶	۲۶/۸۰۰۷۸	۱/۹۲
a	۳	۱۰۹۷۹/۱۷۰۵۷	۳۶۵۹/۷۲۳۵۲	۲۶۱/۷۶
b	۷	۱۵۲۶/۸۱۱۲۰	۲۱۸/۱۱۵۸۹	۱۵/۶۰
c	۷	۱۲۸۵/۶۶۵۳۶	۱۸۳/۶۶۶۴۸	۱۳/۱۴
a * b	۲۱	۵۰۶/۶۷۳۱۸	۲۴/۱۲۷۲۹	۱/۷۳
a * c	۲۱	۵۴۰/۱۵۲۳۴	۲۵/۷۲۱۵۴	۱/۸۴
b * c	۴۹	۳۱۷۰/۶۳۶۷۲	۶۴/۷۰۶۸۷	۴/۶۳

در جدول بالا a نشان دهنده غلظت، b نوع باکتری و c نوع دارو (کمپلکس سنتز شده) می باشد.

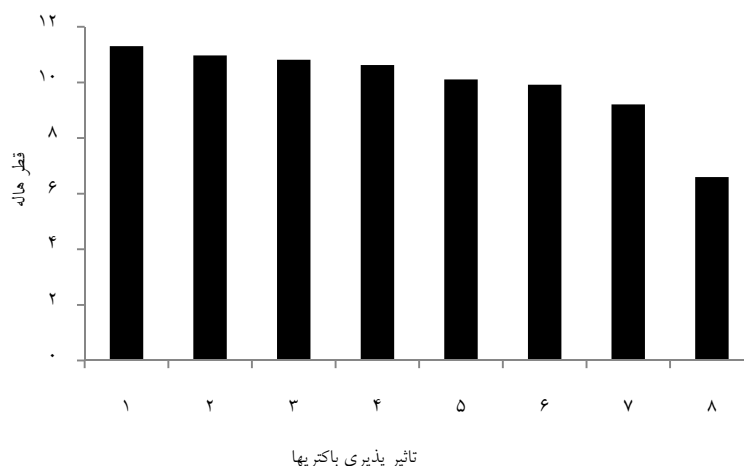
۳-۱-۱: غلظت (a)

اثر چهار غلظت متفاوت هریک از کمپلکسهای سنتز شده در سطح احتمال ۵ درصد، بر روی هر یک از هشت باکتری (بر اساس میانگین قطر هاله) بررسی شد. نتایج تفاوت معنی دار (متفاوت بودن تأثیر چهار غلظت) را نشان داده و با نتایجی که به روش دانکن (جدول ۵) بدست آمده مطابقت دارند.

جدول ۵. میانگین غلظت

Duncan Grouping	Mean
غلظت ۵۰ ppm	۱۵/۶۸۲۳
غلظت ۲۵ ppm	۱۰/۷۰۸۳
غلظت ۱۵ ppm	۷/۷۹۶۹
غلظت ۵ ppm	۵/۵۷۸۱

در بررسی میانگین اثر غلظت، نتایج حاکی از این بود که با افزایش غلظت کمپلکسها به محیط کشت، خاصیت ضد باکتریال آنها افزایش می یابد، به طوری که مناسبترین غلظت ۵۰ ppm بدست آمد و این غلظت در حد غلظتهای گزارش شده است (۱۴).



نمودار ۲. مقایسه تأثیرپذیری باکتری ها نسبت به کمپلکس ها در چهار غلظت

بیشترین خاصیت ضدباکتریال را در چهار غلظت نشان داده و به آنتی بیوتیک های کنترل مثبت نزدیک تر است. همچنین در بین کمپلکس های دی تیوکربامات حلقوی تهیه شده، $[Zn(Morpholine-dtc)_2]$ بهترین اثرگذاری را نشان داده است. همچنین ترکیب $[Zn(Piperazine-dtc)_2]$ کمترین خاصیت ضدباکتریال را در چهار غلظت نشان داد. ترتیب اثرگذاری کمپلکس ها در جدول ۷ آمده است. نمودار ۳ اثرگذاری کمپلکس ها روی باکتری ها و مقایسه آنها با کنترل مثبت را نشان می دهد.

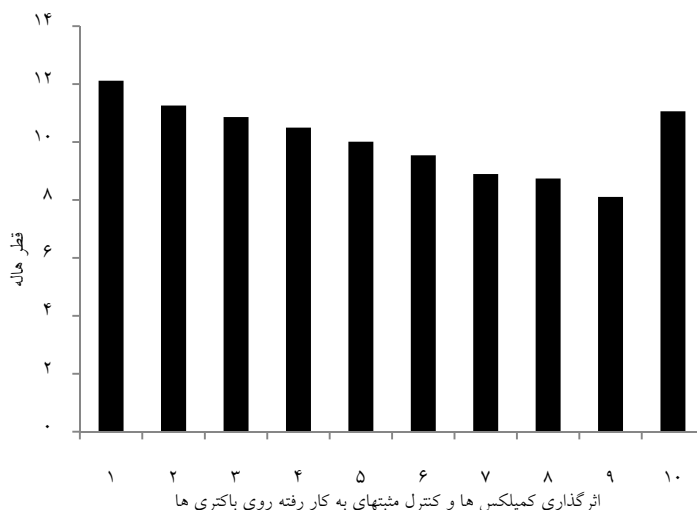
۳-۱-۳: نوع دارو (کمپلکس سنتز شده)

اثر متفاوت نوع دارو بر روی ۸ باکتری در سطح احتمال ۵ درصد بررسی شد. نتایج تفاوت معنی دار (متفاوت بودن خاصیت ضدباکتری ۸ کمپلکس سنتز شده) را نشان داده و با نتایجی که به روش دانکن (جدول ۷) بدست آمده مطابقت دارند.

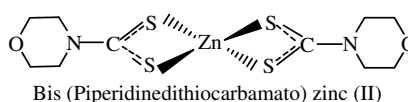
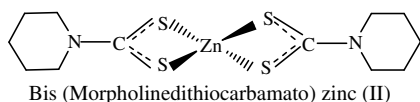
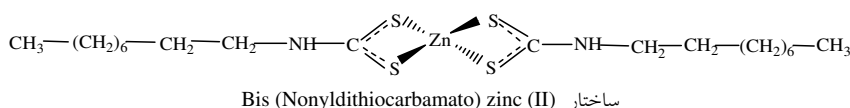
در بررسی میانگین اثرگذاری کمپلکس ها روی باکتری ها در چهار غلظت متفاوت، نتایج حاکی از این بود که از بین کمپلکس های خطی تست شده $[Zn(Nonyl-dtc)_2]$

جدول ۷. میانگین اثرگذاری کمپلکس ها

Number	Duncan Grouping	Mean
1	Amoxicillin	۱۲/۱۱۴۶
2	Chloramphenicol	۱۱/۲۶۰۴
3	Bis(Nonyldithiocarbamato) zinc(II)	۱۰/۸۶۶
4	Bis(Ethylthiocarbamato) zinc(II)	۱۰/۵۰۰۰
5	Bis(Propylthiocarbamato) zinc(II)	۱۰/۰۱۰۴
6	Bis(methylthiocarbamato) zinc(II)	۹/۵۴۱۷
7	Bis(Diphenylthiocarbamato) zinc(II)	۸/۸۹۵۸
8	Bis(Piperidinedithiocarbamato) zinc(II)	۸/۷۳۹۶
9	Bis(Piperazinedithiocarbamato) zinc(II)	۸/۱۰۴۲
10	Bis(Morpholinedithiocarbamato)zinc(II)	۱۱/۰۶۰۴



نمودار ۳. مقایسه میانگین اثر هشت کمپلکس سنتز شده روی باکتری ها در چهار غلظت و مقایسه آن ها با آنتی بیوتیک های کنترل مثبت



شکل ۱. ساختار کمپلکس های نونیل، پای پیریدین و مورفولین دی تیوکربامات

۴- بحث

می دهد. از طرف دیگر تفاوت رفتار یک کمپلکس در برابر باکتریهای متفاوت، نشانه متفاوت بودن صفات بیوشیمیایی و ژنتیکی باکتریهای مختلف می باشد (۱۶).
بررسی نمودارهای مقایسه ای کمپلکسها و لیگاندها نشان می دهد با افزایش غلظت ترکیبات، اثر ضد میکروبی آنها افزایش می یابد به طوریکه در غلظت ۵۰ ppm بهترین برهمکنش با میکروبا مشاهده شده است (۱۷).
عملکرد متفاوت کمپلکسهای سنتز شده، بر روی یک نوع باکتری نیز به وضوح نمایان شد. این تفاوت رفتار برای تمام

در این پژوهش فعالیت ضد میکروبی ترکیبات دی تیوکربامات تهیه شده با استفاده از روش Paper Disk Diffusion، مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج به دست آمده از مطالعات آماری، نشان می دهد که دو عامل متغیر طول زنجیر هیدروکربن و خطی یا حلقوی بودن آنها در ساختار ترکیبات، احتمالاً باعث ایجاد برهمکنشهای مختلف با انواع میکروبا می شوند (۱۵). اثر تک تک لیگاندها و کمپلکسهای مربوطه بررسی گردید و نتایج این بررسی ها، خاصیت ضد میکروبی بهتر کمپلکسها در مقایسه با لیگاندها را نشان

دی تیوکربامات حلقوی تهیه شده، لیگاند مورفولین دی تیوکربامات در برابر همه باکتریهای مورد آزمایش، فعالیت ضدباکتریایی مطلوبتری داشته است. به طور کلی در بین کمپلکس های فوق، کمپلکس های نونیل، پای پریدین و مورفولین دی تیوکربامات، در مقابل باکتریهای اشرشیاکلی، پرسینا انتروکولیتییکا و پروتئوس میرابیلیس فعالیت ضدباکتریایی بهتری نشان دادند. ساختار کمپلکس های نونیل، پای پریدین و مورفولین دی تیوکربامات در شکل ۱ نشان داده شده است.

کمپلکسها در برابر یک میکرب، به دلیل تفاوت در ساختار لیگاند متصل به یون فلزی می باشد، زیرا محیط اطراف یون فلزی در همه کمپلکسها یکسان است.

۵- نتیجه گیری

مقایسه فعالیت دی تیوکربامات های خطی تهیه شده، نشان می دهد با افزایش تعداد کربن ها، فعالیت ضدباکتریایی افزایش می یابد و کمپلکس $[Zn(Nonyl-dtc)_2]$ بیشترین فعالیت ضدباکتریایی را دارد (۱۸). در بین نمکهای سدیم

References:

- Lansing M. Prescott, Microbiology, *Mc Graw-Hill Companies*, 2002.
- Abigai L. A., Dixie D., Disease and Environment, *Microbiology science*, 2001.
- Geo. F. Brooks, Karen C. Carroll, Medical Microbiology, *McGraw-Hill*, 2007.
- Reynolds S., Analysis of Dithiocarbamates, *Science Group*, 2006.
- Khwaja S., Shahab A., Template Synthesis of Symmetrical Transition Metal Dithiocarbamates, *J. Braz. Chem. Soc.*, 2006, 17: 107-112.
- Norikazu O., Hideaki I., Novel Dithiocarbamate Carbapenems with Anti-MRSA Activity, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 1998, 6: 1089-1101.
- Aulakh J.S., Malik A.K., Solid phase microextraction-high pressure liquid chromatographic determination of Nabam, Thiram and Azamethiphos in water samples with UV detection: preliminary data, *Talanta*, 2005, 66: 266-270.
- Manav N., Mishra A. K., In vitro antitumour and antibacterial studies of some Pt(IV) dithiocarbamate complexes, *Spectrochimica Acta*, 2006, 65: 32-35.
- Mansouri- Torshizi H., I-Moghaddam M., Divsalar A., Saboury A. A., Diimine Platinum(II) and Palladium(II) Complexes of short Hydrocarbon Chain Ethyldithiocarbamate ligand, *J. Iran. Chem. Soc.*, 2008, 3: 397-408.
- Éder T. Cavalheiro, Massao Ionashiro, The Effect of the Aminic Substituent on the Thermal Decomposition of Cyclic Dithiocarbamates, *J. Braz. Chem. Soc.*, 1999, 10.
- Weiguang Zhang, Yun Zhong, Synthesis and Structure of bis (Dibutyldithiocarbamate)zinc(II): $Zn_2[(n-Bu)_4NCSS]_4$, *Molecules*, 2003, 8: 411-417.
- Şiddiqi K. S., Sadaf Khan, Polynuclear transition metal complexes with thiocarbo-hydrazide and dithiocarbamates, *Spectrochimica Acta*, 2007, 67: 995-1002.
- Desai, Shah R. M., Preparation and Antimicrobial Screening of Cu (II), Ni (II), Zn (II), Cd (II) Complexes, *E-Journal of chemistry*, 2006, 3 (12): 137-141.
- Saul M. Mamba, Ajay K. Mishra, Spectral, thermal and in vitro antimicrobial studies of cyclohexylamine-N-dithiocarbamate transition metal complexes, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, In Press, Corrected Proof, <http://www.citeulike.org/article>.
- Jon J. Kabara, Anthony J. Conley, Relationship of Chemical Structure and Antimicrobial Activity of Alkyl Amides and Amines, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1972, 2 (6): 492-498.
- Gheibi N., Saboury A. A., Mansuri- Torshizi H., The inhibition effect of some n- alkyl dithiocarbamates on mushroom tyrosinase, *Journal of Enzyme Inhibition and Chemistry*, 2005, 20(4): 393-399.
- Chauhan H. P. S., Kavita Kori, Dialkyldithiocarbamate derivatives of toluene-3,4-dithiolato arsenic(III) and -bismuth(III): synthetic, spectral and single crystal X-ray structural studies, *Polyhedron*, 2005, 24 : 89-95.
- Yutaka Yoshikawa, Yusuke Adachi, A new type of orally active anti-diabetic Zn(II)-dithiocarbamate complex, *Lief Sciences*, 2007, 80(8):759-766.