

## تحضير وتشخيص وتقييم الفعالية الحيوية لمعدقات الزنك (II) والكاديوم (II) مع بعض ليكاندات الأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهابات

أسامة أحمد ياسين السامرائي

قسم الكيمياء، كلية التربية، جامعة سامراء، سامراء العراق

### الخلاصة:

حضرت أربع معدقات لأيوني الزنك (II) والكاديوم (II) مع ليكاندي الأيبوبروفين (Hibu) وحمض الميفيناميك (Hmef) في الوسط القاعدي مكونة معدقات ذات الصيغة  $[M(Ibu)_2]$  و  $[M(mef)_2]$  حيث أن  $M = Cd \text{ or } Zn$  وشخصت المعدقات المحضرة باستخدام مطيافية الأشعة تحت الحمراء، الرنين النووي المغناطيسي للبروتون والكربون والموصلية المولارية، وقد أظهرت النتائج أن ليكاندي  $mef, Ibu$  تتناسق بشكل ثنائي السن المخليبي مكونة شكل رباعي السطوح حول الأيون المركزي، وتم تقييم الفعالية الحيوية للمعدقات المحضرة تجاه بكتريا *Staphylococcus aureus*، وقد أظهرت النتائج أن فعالية المعدقات المحضرة تزداد مع زيادة التركيز وكذلك أظهرت معدقات الكاديوم (II) فعالية أعلى من فعالية الزنك (II).

### معلومات البحث:

تاريخ الاستلام: 2022/08/23

تاريخ القبول: 2022/09/22

### الكلمات المفتاحية:

الأدوية غير الستيرويدية، كاديوم، زنك، أيبوبروفين، حامض الميفيناميك

### معلومات المؤلف

الإيميل: usamachem@gmail.com

الموبايل: 07704051700

### المقدمة:

إن الأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهابات *anti-inflammatory drugs* تشمل العديد من الأصناف التي تستخدم في علاج العديد من الأمراض مثل الالتهابات والآلام والحمى [1]، ويُعد مركب 2،4-ثنيل بروبيل، فنيل) حامض البروبانويك أو ما يعرف بـ أيبوبروفين (Hibu) من أقدم مضادات الالتهابات غير الستيرويدية وله خصائص مسكنة وخافضة للحرارة [2]، وكذلك فإن حامض ميفيناميك (Hmef) هو من مضادات الالتهابات غير الستيرويدية وله خصائص مسكنة ويستخدم في علاج هشاشة العظام والتهاب المفاصل الروماتيزمية وغيرها من أمراض الجهاز العضلي الهيكلي [3].

دُرست العديد من معدقات العناصر الفلزية مع ليكاندات من عوائل الأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهابات وذلك من أجل الحد من الآثار الجانبية للأدوية غير الستيرويدية [4-7]، وكان استخدام أيونات العناصر الانتقالية أو غير الانتقالية (*d-block*) مع أدوية مضادات الالتهاب كعوامل علاجية والتي استخدمت مع بعض الأيونات الفلزية مثل  $Pd(II), Co(II), Zn(II), Cu(II)$  وغيرها [6-15]، وكذلك يؤدي التفاعل بين الأيون الفلزي والليكاندات من عوائل الأدوية غير الستيرويدية إلى فهم أفضل الترابط الأيون الفلزي، فعلى سبيل المثال يحتوي مركب أيون الزنك (II) مع الأسبرين فعالية علاجية أعلى بمقدار 3 مرات تقريباً من الأسبرين نفسه [11] فضلاً عن إظهار بعض معدقات الزنك الحاوية على ليكاندات من عوائل الأدوية غير الستيرويدية إلى فعالية عالية تجاه بعض أنواع البكتريا المرضية [12]، وبناءً على ما سبق فإن الهدف من هذا البحث هو تحضير وتشخيص معدقات أيوني الزنك (II) والكاديوم (II) مع ليكاندي الأيبوبروفين (Hibu) وحمض الميفيناميك (Hmef) وتقييم فعالية المعدقات المحضرة تجاه بكتريا *Staphylococcus aureus* عند تراكيز مولارية مختلفة.

### المواد والأجهزة المستخدمة

استُعملت جميع المواد الكيميائية والمذيبات المستخدمة في التحضير بدون إجراء عملية تنقية، حيث قيست درجات الانصهار والتفكك للمعدقات المحضرة في مختبر الكيمياء اللاعضوية - قسم الكيمياء - كلية التربية - جامعة سامراء، وباستعمال جهاز قياس درجة الانصهار من نوع (Stuarts SMP10-England) المجهز من شركة (STUART) البريطانية،

سُجّلت أطياف الأشعة تحت الحمراء لليكاندات المستخدمة والمعدّات المحضرة في قسم الكيمياء- كلية التربية - جامعة سامراء باستخدام جهاز (FTIR-8400S) المجهز من شركة SHIMADZU في المنطقة المحصورة بين (400-14000 $\text{Cm}^{-1}$ ) باستخدام اقراص KBr، قيسّت التوصياتية المولارية الكهربائية للمعدّات المحضرة باستخدام مذيب ثنائي مثيل سلفوكسيد (DMSO)) في تركيز (10<sup>-3</sup> مولاري) عند درجة حرارة المختبر (25 م°) في مختبر الكيمياء اللاعضوية - قسم الكيمياء - كلية التربية - جامعة سامراء، باستعمال جهاز Digital Conductivity meter CD-2005 ، قيسّت أطياف الرنين النووي المغناطيسي لكلّ من البروتون والكربون <sup>1</sup>H,<sup>13</sup>C-N.M.R في المختبر المركزي- كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة البصرة - العراق وباستخدام جهاز (Bruker Unity Spectrometer (400MHz)، باستعمال مذيب <sup>6</sup>DMSO-d.

### تحضير المعدّات

#### تحضير المعدّ [Zn(mef)<sub>2</sub>]

أضيف محلول من mef (0.73 mmol , 0.17 g) في الايثانول (20 ml) وتم التسخين لدرجة حرارة (50 م°) حتى ذوبان الليكاند ومن ثم تم إضافة محلول ساخن من NaOH (0.73 mmol , 0.029 g) في الايثانول (10ml) ومن ثم أضيف المزيج من الليكاند والقاعدة اعلاه الى محلول من ZnCl<sub>2</sub> (0.36 mmol , 0.05 g) في الايثانول (15 ml) وتم تحريك المزيج لمدة خمس ساعات بالتسخين مع التصعيد بدرجة حرارة (50 م°) وعند اكتمال التفاعل تم ترشيح المزيج وترك ليتبخّر منه المذيب بدرجة حرارة المختبر ومن ثم تم غسل الراسب بالماء المقطر للتخلص من بقايا الكلور المتبقي وجفف تحت الضغط المخلخل. حيث تكون راسب ابيض مصفر (درجة الانصهار 224 م°، الوزن 0.192 g , نسبة الناتج 96 %).

#### تحضير المعدّ [Cd(mef)<sub>2</sub>]

حُضّر هذا المعدّ بنفس طريقة تحضير المعدّ [Zn(mef)<sub>2</sub>] حيث تكون راسب ابيض اللون (درجة الانصهار: 25 م° ، الوزن 0.138 g , نسبة الناتج 94 %).

#### تحضير المعدّ [Zn(Ibu)<sub>2</sub>]

حُضّر هذا المعدّ بنفس طريقة تحضير المعدّ [Zn(mef)<sub>2</sub>] حيث تكون راسب وردي فاتح اللون ( درجة الانصهار: 75 م°، الوزن 0.152 g , نسبة الناتج 70 %).

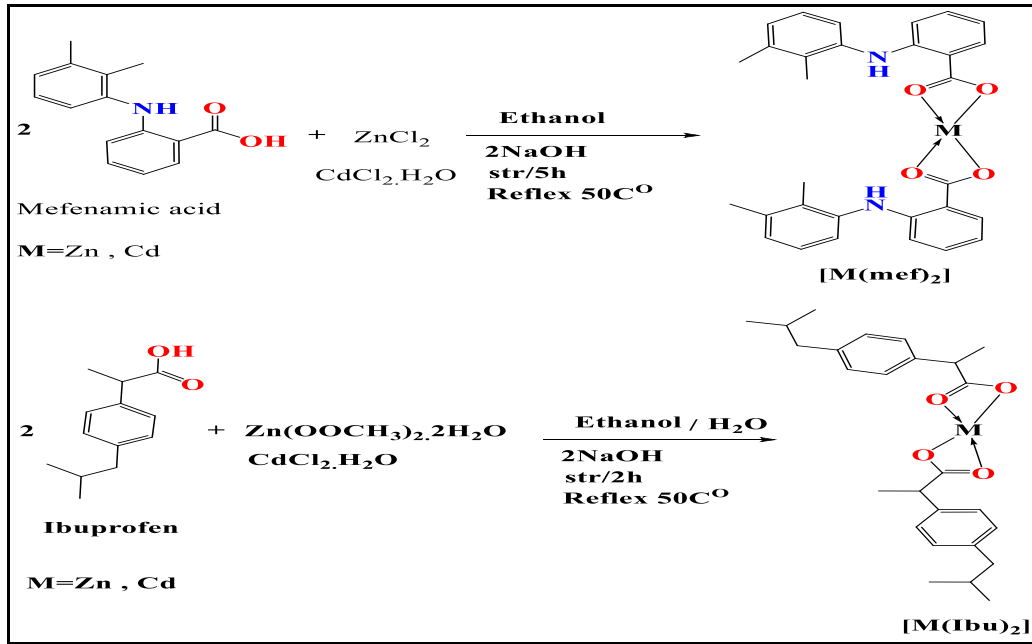
#### تحضير المعدّ [Cd(Ibu)<sub>2</sub>]

حُضّر هذا المعدّ بنفس طريقة تحضير المعدّ [Zn(mef)<sub>2</sub>] حيث تكون راسب ابيض اللون ( درجة الانصهار: 101 م° ، الوزن 0.218 g , نسبة الناتج 84 %).

### النتائج والمناقشة

#### تحضير المعدّات

حُضّرت المعدّات ذات الصيغة [M(Mef)<sub>2</sub>] , [M(Ibu)<sub>2</sub>] حيث أن (M=Cd or Zn) من مفاعلة مولين من ليكاند ايبوبروفين (Ibuprofen) (Ibu) أو ليكاند حامض الميفيناميك (Mef) Mefenamic acid مع مول واحد من ملح كلوريد الخارصين الثنائي أو كلوريد الكاديوم الثنائي في الوسط القاعدي معطياً راسباً أبيض مع الكاديوم مع كلا الليكاندين كما في " الشكل. 1 " فيما اعطى راسباً ابيض مصفراً للمعدّ [Zn(Mef)<sub>2</sub>] وراسباً وردياً فاتحاً للمعدّ [Zn(Ibu)<sub>2</sub>] ، وقد شخصت المعدّات المحضرة بواسطة مطيافية الأشعة تحت الحمراء ، الرنين النووي المغناطيسي للبروتون والكربون والموصلية المولارية وقد أدرجت النتائج التي تم الحصول عليها في "الجدول 1".



الشكل 1: تحضير المعقدات من نوع  $[M(\text{Ibu})_2]$  ,  $[M(\text{Mef})_2]$

### تشخيص المعقدات المحضرة

#### اولاً/ الموصلية المولارية

تم قياس الموصلية المولارية للمعقدات المحضرة وكانت جميع القيم المسجلة قليلة جداً وهذا يدعم الصيغة المقترحة وكذلك كون المعقدات المحضرة هي معقدات غير الكتروليتية "الجدول 1".

**الجدول 1:** قياسات الموصلية الكهربية المولارية للمعقدات المحضرة في مذيب (DMSO) بتركيز  $(10^{-3})$  مولاري. والمقاسة عند درجة حرارة  $(25 \text{ م}^\circ)$  ونسب المنتج مع بعض الصفات الفيزيائية للمعقدات المحضرة.

Seq.	Complexes	Color	m.p.( $^\circ\text{C}$ )	Yield % Wt.(g)	$\Lambda$ ( $\text{Ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$ ) $10^{-3} \text{ M}$
1	$[\text{Zn}(\text{mef})_2]$	Yellowish white	224	96 %	9.03
2	$[\text{Cd}(\text{mef})_2]$	White	257	94 %	8.35
3	$[\text{Zn}(\text{Ibu})_2]$	Light Pink	75	70 %	4.14
4	$[\text{Cd}(\text{Ibu})_2]$	White	101	84 %	4.40

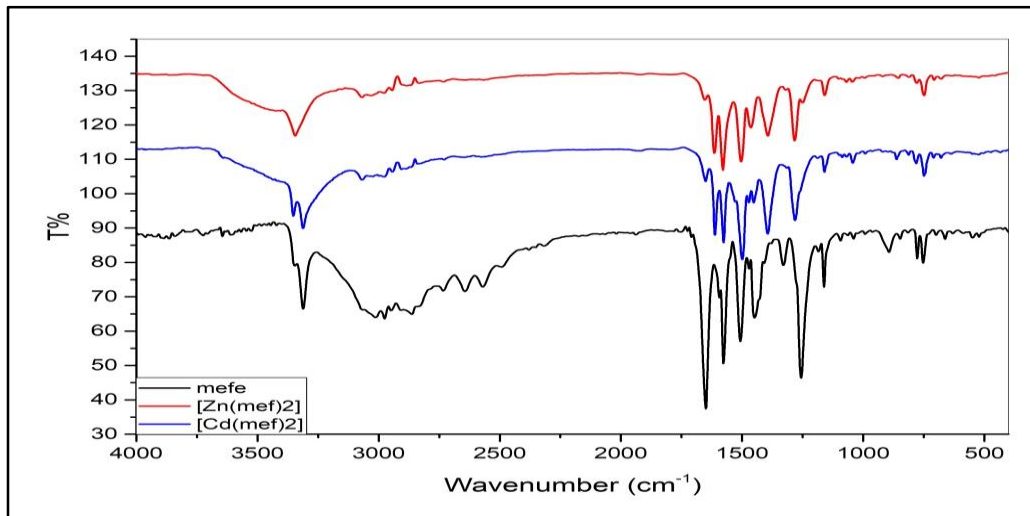
#### ثانياً / أطياف الأشعة تحت الحمراء

تعد مطيافية الأشعة تحت الحمراء من التقنيات المهمة في تفسير التنااسقات التي تحصل للبيكاندات الحاوية على مجاميع كاربوكسيل كمجاميع رئيسية للتنااسق، حيث أظهرت أطياف الأشعة تحت الحمراء للمعقدات المحضرة بشكل واضح تكوين المعقدات وذلك من خلال التغيرات الحاصلة في أطياف المعقدات مقارنة مع أطياف الأشعة تحت الحمراء للبيكاندات الحرة [8-1].

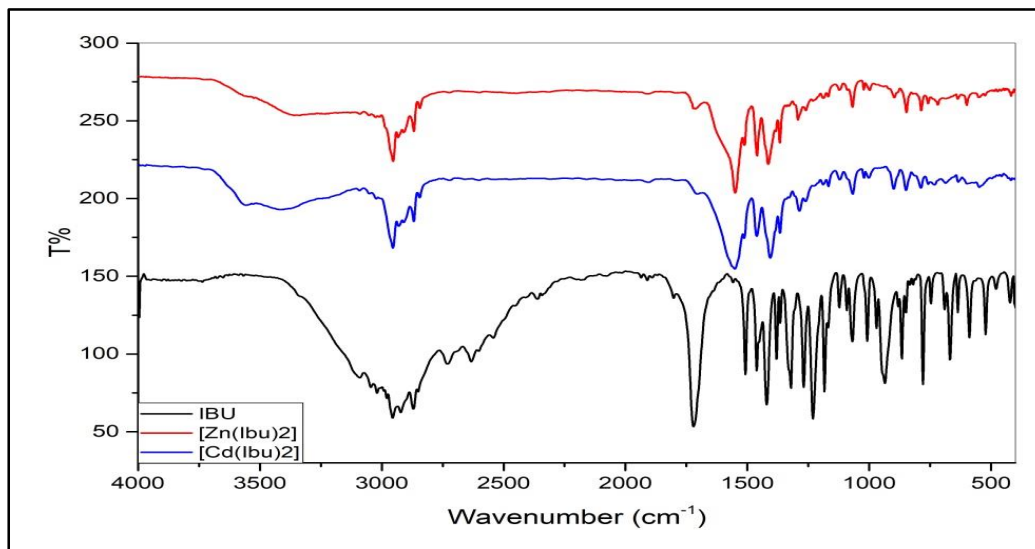
حيث أظهرت أطياف الأشعة تحت الحمراء " الشكل. 2 " , " الشكل. 3 " تردد مط مجموعة الكاربوكسيل المتماثل  $\nu(\text{COO})_{\text{sy}}$  وغير المتماثل  $\nu(\text{COO})_{\text{asy}}$  عند  $1449 \text{ سم}^{-1}$  و  $1649 \text{ سم}^{-1}$  للبيكاند mef على التوالي، فيما ظهرت عند  $1508 \text{ سم}^{-1}$  و  $1720 \text{ سم}^{-1}$  للبيكاند Ibu على التوالي أيضاً، ويلاحظ حصول إزاحة كبيرة في قيمة تردد مجموعة الكاربوكسيل  $\nu(\text{COO})_{\text{asy}}$  المتماثل وغير المتماثل عما كانت عليه في البيكاند الحر وهذا يعزز حصول عملية إزالة البروتون وكذلك فإن الفرق بين تردد المط المتماثل وغير المتماثل  $\Delta\nu(\text{COO})$  والذي يساوي

$$\Delta\nu(\text{COO}) = \nu(\text{COO})_{\text{asym}} - \nu(\text{COO})_{\text{sy}}$$

كان كبيراً حيث قيمة  $\Delta\nu$  في حالة تناسق ثنائي السن لمجموعة الكربوكسيل في المعقدات المحضرة اقل مما هو عليه في الليكاندات الحرة مما يدعم تناسق ليكاندي  $mef^-$  و  $Ibu^-$  بشكل ثنائي السن مخلبي من خلال مجموعة الكربوكسيل [13] وكذلك أظهر الطيف تردد مط مجموعة CH الاليفاتية والأروماتية ضمن المدى (2842 سم<sup>-1</sup> - 2869 سم<sup>-1</sup>) و (2954 سم<sup>-1</sup> - 3012 سم<sup>-1</sup>) على التوالي.



الشكل 2: طيف الأشعة تحت الحمراء للمعقدات المحضرة من نوع  $[M(mef)_2]$  مع طيف الليكاند  $mef$ .



الشكل 3: طيف الأشعة تحت الحمراء للمعقدات المحضرة من نوع  $[M(Ibu)_2]$  مع طيف الليكاند  $Ibu$ .

الجدول 2: قيم امتصاص الأشعة تحت الحمراء للمعقدات المحضرة مع الليكاندات.

Seq.	Complex	$\nu(C-H)$		$\nu(NH)$	$\nu(COO)_{asy}$	$\nu(COO)_{sy}$	$\Delta\nu(COO)$	$\nu(OH)$
		Ar.	Alph.					
ligand	mef	3012 m	2842 w	3346 w 3311m	1649 s	1449 m	200	1329 W
1	$[Zn(mef)_2]$	3068 w	2883 w	3344 m	1615 m	1464m	151	-----
2	$[Cd(mef)_2]$	3068	2904 w	3352 w 3311 m	1611 m	1452w	159	-----
ligand	Ibu	2954 s	2869m	-----	1720 s	1508 m	212	1321 m
3	$[Zn(Ibu)_2]$	2953 s	2868 m	-----	1550 s	1460 m	90	-----
4	$[Cd(Ibu)_2]$	2954m	2869 m	-----	1551 s	1462 m	89	-----

s = strong, m= medium, w= weak , Ar.= Aromatic , Alph.=Aliphatic

## ثالثاً / أطيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون

### طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمعقد $[Zn(mef)_2]$ و $[Cd(mef)_2]$

أظهر طيف ال- $^1H$  NMR للمعقد  $[Zn(mef)_2]$  المقاس في مذيب  $DMSO-d_6$  كما في " الشكل. 4 " عشر إشارات منفصلة أعزيت الى البروتونات ذات البيئات المختلفة الموجودة في ليكاند mef وكانت كما يأتي:-

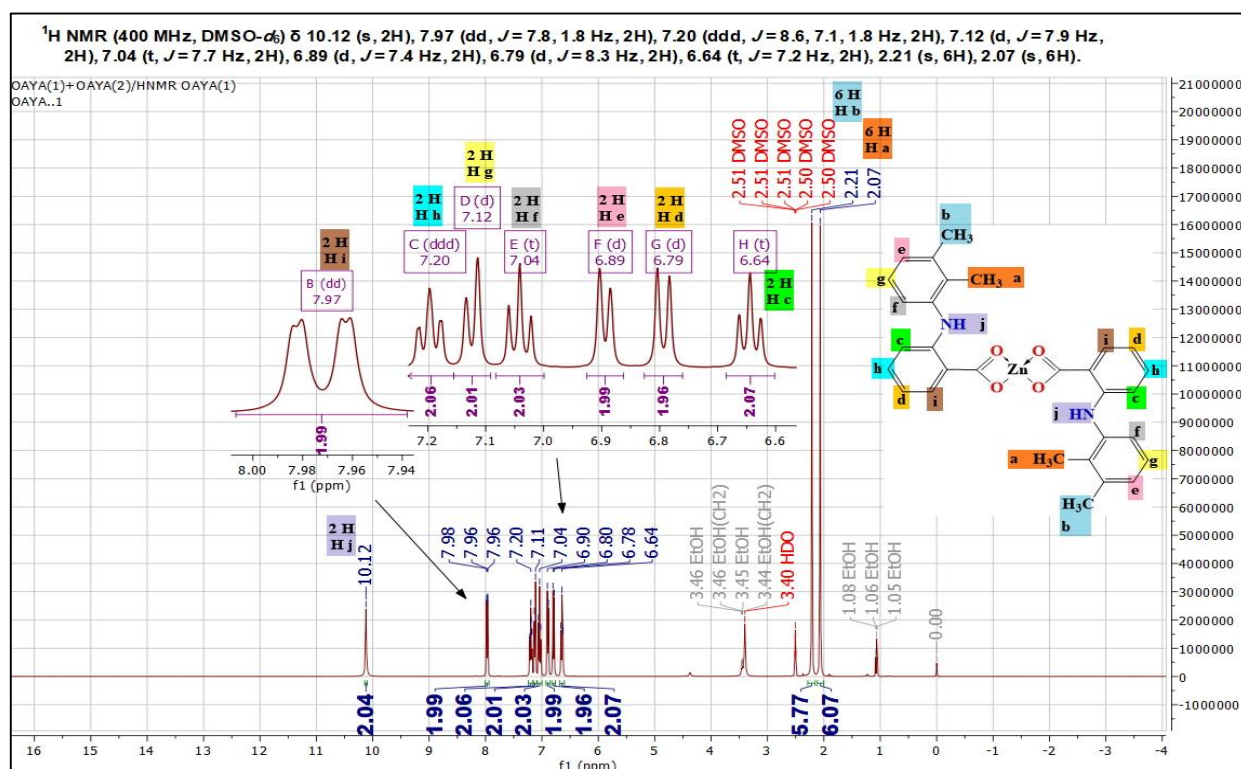
أ- اشارتين أحادية عند الإزاحة  $\delta H$  2.07 ppm و  $\delta H$  2.21 ppm أعزيت الى بروتونات مجموعة المثيل عند الموقع Ha و Hb على التوالي ويشير تكاملها ان كل إشارة تقابل ست بروتونات.

ب- ثلاث إشارات ثلاثية عند الإزاحة الكيميائية  $\delta H$  6.64 ppm ،  $\delta H$  7.04 ppm ،  $\delta H$  7.20 ppm أعزيت الى البروتونات عند الموقع Hc ، Hf ، Hh على التوالي ويشير تكاملها ان كل إشارة تقابل بروتونين.

ت- ثلاث إشارات ثنائية عند الإزاحة الكيميائية  $\delta H$  6.79 ppm ،  $\delta H$  6.89 ppm ،  $\delta H$  7.12 ppm والتي أعزيت الى البروتونات عن الموقع Hg ، He ، Hd على التوالي.

ث- إشارة ثنائية ثنائيات عند الإزاحة الكيميائية  $\delta H$  7.97 ppm أعزيت الى البروتون عند الموقع Hi ويشير تكاملها ان تقابل بروتونين.

ج- وأخيراً أظهر الطيف إشارة أحادية عند الإزاحة  $\delta H$  10.12 ppm والتي أعزيت الى بروتون مجموعة ال-NH عند الموقع Hj .



الشكل 4: طيف الرنين النووي المغناطيسي لبروتون المعقد  $[Zn(mef)_2]$  .

وكذلك أظهر طيف ال- $^1H$  NMR للمعقد  $[Cd(mef)_2]$  المقاس في مذيب  $DMSO-d_6$  كما في " الشكل. 5 " عشر إشارات منفصلة أعزيت الى البروتونات ذات البيئات المختلفة الموجودة في ليكاند mef وكانت كما يأتي:

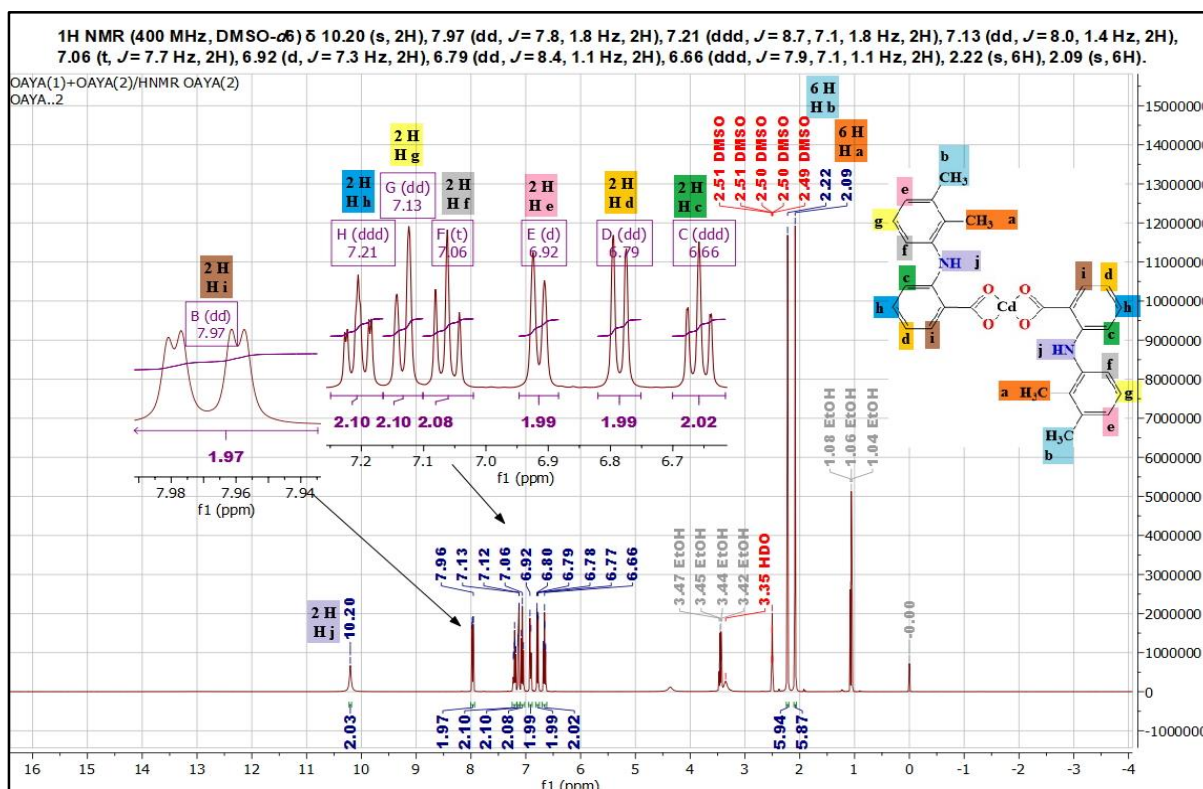
أ- اشارتين أحادية عند الإزاحة  $\delta H$  2.09 ppm و  $\delta H$  2.22 ppm أعزيت الى بروتونات مجموعة المثيل عند الموقع Ha و Hb على التوالي ويشير تكاملها ان كل إشارة تقابل ست بروتونات.

ب- ثلاث إشارات ثلاثية عند الإزاحة الكيميائية  $\delta H$  6.66 ppm ،  $\delta H$  7.06 ppm ،  $\delta H$  7.21 ppm أعزيت الى البروتونات عند الموقع Hc ، Hf ، Hh على التوالي ويشير تكاملها ان كل إشارة تقابل بروتونين.

ت- ثلاث إشارات ثنائية عند الإزاحة الكيميائية  $\delta H$  6.79 ppm ،  $\delta H$  6.92 ppm ،  $\delta H$  7.12 ppm والتي أعزيت الى البروتونات عن الموقع Hg ، He ، Hd على التوالي.

ث- إشارة ثنائية ثنائيات عند الإزاحة الكيميائية  $\delta H$  7.97 ppm أعزيت الى البروتون عند الموقع Hi ويشير تكاملها ان تقابل بروتونين.

ج- وأخيراً أظهر الطيف إشارة أحادية عند الإزاحة  $\delta H$  10.20 ppm والتي أعزيت الى بروتون مجموعة الـNH عند الموقع Hj



الشكل 5: طيف الرنين النووي المغناطيسي لبروتون المعقد  $[Cd(mef)_2]$  .

### طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون المعقدات $[Zn(Ibu)_2]$ و $[Cd(Ibu)_2]$

أظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي للمعقد  $[Zn(Ibu)_2]$  والمقاس في مذيب  $DMSO-d_6$  كما في " الشكل. 6 " سبع إشارات مختلفة أعزيت الى البروتونات ذات البيئات المختلفة الموجودة في ليكاند Ibu وكانت كما يأتي:-

أ- أشارتين ثنائية في المنطقة الخاصة بالبروتونات الاروماتية عند الإزاحة  $\delta H$  7.05 ppm و  $\delta H$  7.18 ppm أعزيت الى بروتونات الحلقة الاروماتية ويشير تكامل كل إشارة انها تقابل اربع بروتونات.

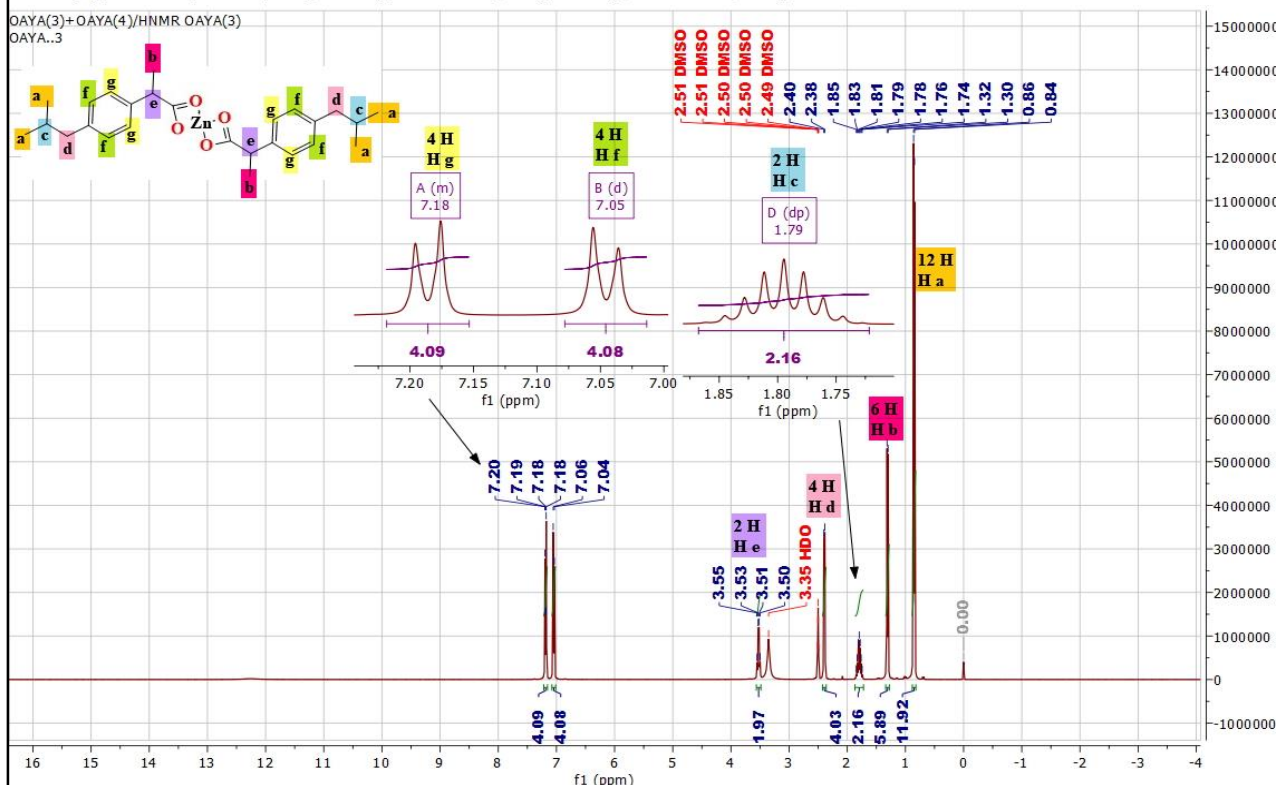
ب- إشارة رباعية عند الإزاحة الكيميائية  $\delta H$  3.52 ppm والتي أعزيت الى (CH) المجاورة لمجموعة الكربوكسيل ويشير تكاملها انها تقابل بروتونين.

ت- اشارتين ثنائية في منطقة البروتونات الاليفاتية عند الإزاحة الكيميائية  $\delta H$  1.31 ppm و  $\delta H$  2.39 ppm ويشير تكامل الإشارة الأولى انها تقابل ست بروتونات أما الإشارة الثنائية فإنها تقابل اربع بروتونات.

ث- اظهر الطيف إشارة متعددة عن الإزاحة الكيميائية  $\delta H$  1.79 ppm والتي أعزيت الى (CH) المرتبطة بمجاميع المثل والمثباتين ويشير تكاملها انها تقابل بروتونين.

ج- أظهر الطيف إشارة ثنائية عند الإزاحة الكيميائية  $\delta H$  0.85 ppm التي أعزيت الى مجموعتي المثل وبتكامل مقداره ويشير تكاملها انها تقابل (12) بروتوناً.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.22 – 7.15 (m, 4H), 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 3.52 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.39 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 1.79 (dp, J = 13.5, 6.7 Hz, 2H), 1.31 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 12H).



الشكل 6: طيف الرنين النووي المغناطيسي لبروتون المعقد [Zn(Ibu)<sub>2</sub>]

حيث أظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي للمعقد [Cd(Ibu)<sub>2</sub>] والمقاس في مذيب DMSO-d<sub>6</sub> كما في الشكل 7" سبع إشارات أيضاً مختلفة أعزيت الى البروتونات ذات البيئات المختلفة الموجودة في ليكاند Ibu وكانت كما يأتي:

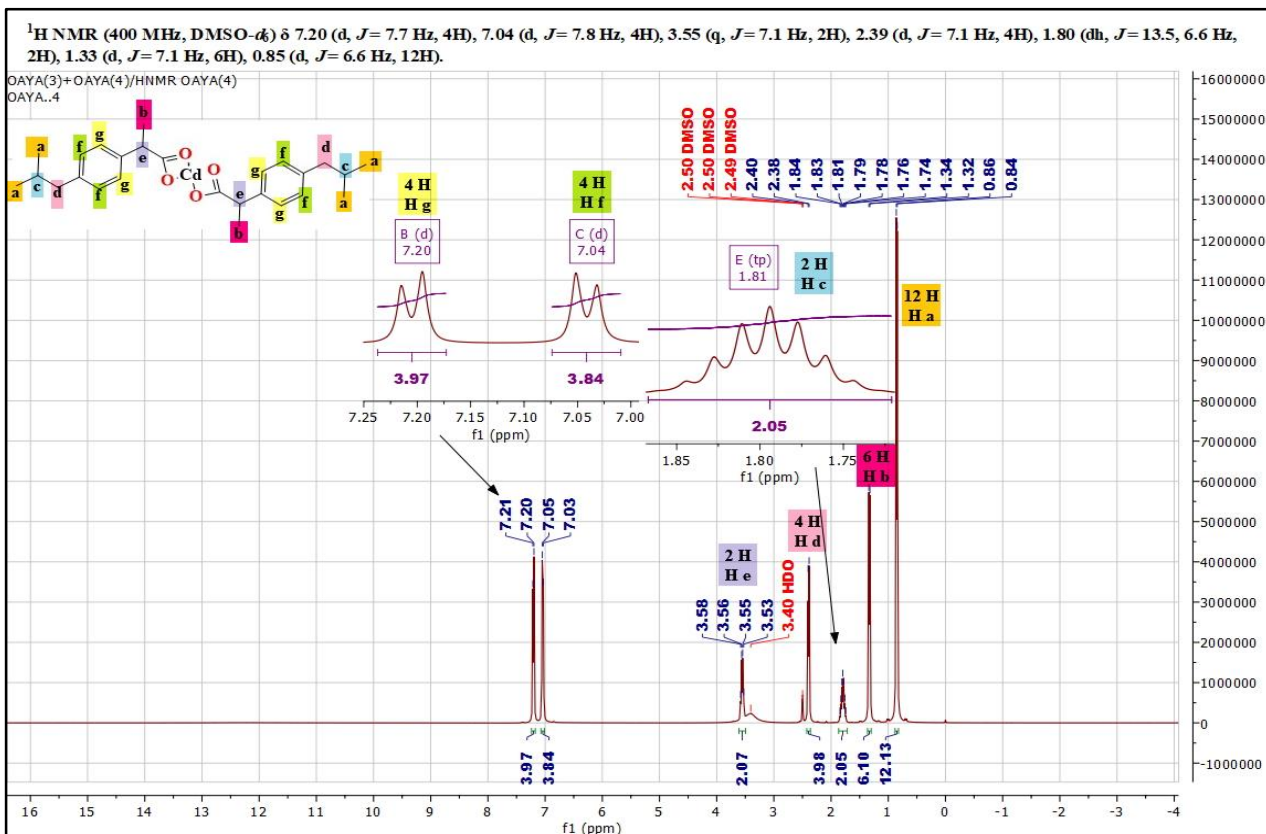
أ-أشارتين ثنائيتين في المنطقة الخاصة بالبروتونات الاروماتية عند الازاحة δH 7.20 ppm و δH 7.04 ppm أعزيت الى بروتونات الحلقة الاروماتية ويشير تكامل كل إشارة انها تقابل اربع بروتونات.

ب-إشارة رباعية عند الازاحة الكيميائية δH 3.55 ppm والتي أعزيت الى (CH) المجاورة لمجموعة الكربوكسيل ويشير تكاملها انها تقابل بروتونين.

ت- اشارتين ثنائيتين في منطقة البروتونات الاليفاتية عند الازاحة الكيميائية δH 2.39 ppm و δH 1.33 ppm ويشير تكامل الإشارة الأولى انها تقابل ست بروتونات أما الإشارة الثنائية فإنها تقابل اربع بروتونات والعائدة لمجموعة (CH<sub>2</sub>).

ث-اظهر الطيف إشارة متعددة عن الإزاحة الكيميائية δH 1.81 ppm والتي أعزيت الى (CH) المرتبطة بمجاميع المثل ويشير تكاملها انها تقابل بروتونين.

ج-أظهر الطيف إشارة ثنائية عند الازاحة الكيميائية δH 0.85 ppm التي أعزيت الى مجموعتي المثل ويشير التكامل على انها تقابل (12) بروتوناً.



الشكل 7: طيف الرنين النووي المغناطيسي لبروتون المعقد [Cd(Ibu)<sub>2</sub>]

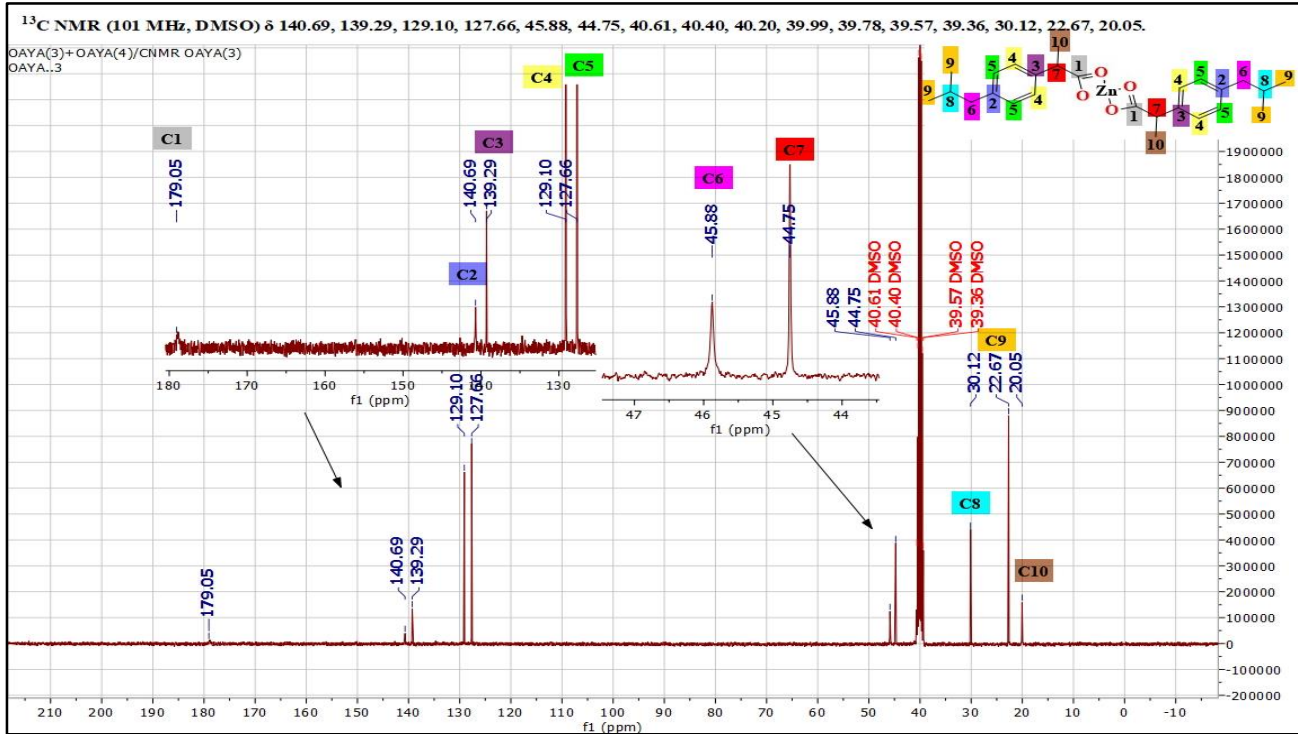
الجدول 2: قيم الإزاحات الكيميائية في طيف <sup>1</sup>H-NMR لبعض المعقدات (II) المحضرة والمقاسة بـ ppm في مذيب DMSO-d<sub>6</sub>.

Seq.	Complexes	δH*(ppm)
1	[Zn(mef) <sub>2</sub> ]	10.12 (s, 2H,NH), 7.97 (dd, 2H, H-Ar), 7.20 (ddd, 2H, H-Ar), 7.12 (d, 2H, H-Ar), 7.04 (t, 2H, H-Ar), 6.89 (d, 2H, H-Ar), 6.79 (d, 2H, H-Ar), 6.64 (t, 2H, H-Ar), 2.21 (s, 6H,-CH <sub>3</sub> ), 2.07 (s, 6H,-CH <sub>3</sub> ).
2	[Cd(mef) <sub>2</sub> ]	10.20 (s, 2H,NH), 7.97 (dd, 2H, H-Ar), 7.21 (ddd, 2H, H-Ar), 7.13 (dd, 2H, H-Ar), 7.06 (t, 2H, H-Ar), 6.92 (d, 2H, H-Ar), 6.79 (dd, 2H, H-Ar), 6.66 (ddd, 2H, H-Ar), 2.22 (s, 6H,-CH <sub>3</sub> ), 2.09 (s, 6H,-CH <sub>3</sub> ).
3	[Zn(Ibu) <sub>2</sub> ]	7.72 – 7.15 (m, 4H, H-Ar), 7.05 (d, 4H, H-Ar), 3.52 (q, 2H, -CH), 2.39 (d, 4H, -CH <sub>2</sub> ), 1.79 (dq, 2H, -CH), 1.31 (d, 6H, -CH <sub>3</sub> ), 0.85 (d, 12H, -CH <sub>3</sub> ).
4	[Cd(Ibu) <sub>2</sub> ]	7.20 (m, 4H, H-Ar), 7.04 (d, 4H, H-Ar), 3.55 (q, 2H, -CH), 2.39 (d, 4H, -CH <sub>2</sub> ), 1.81 (tp, 2H, -CH), 1.33 (d, 6H, -CH <sub>3</sub> ), 0.85 (d, 12H, -CH <sub>3</sub> ).

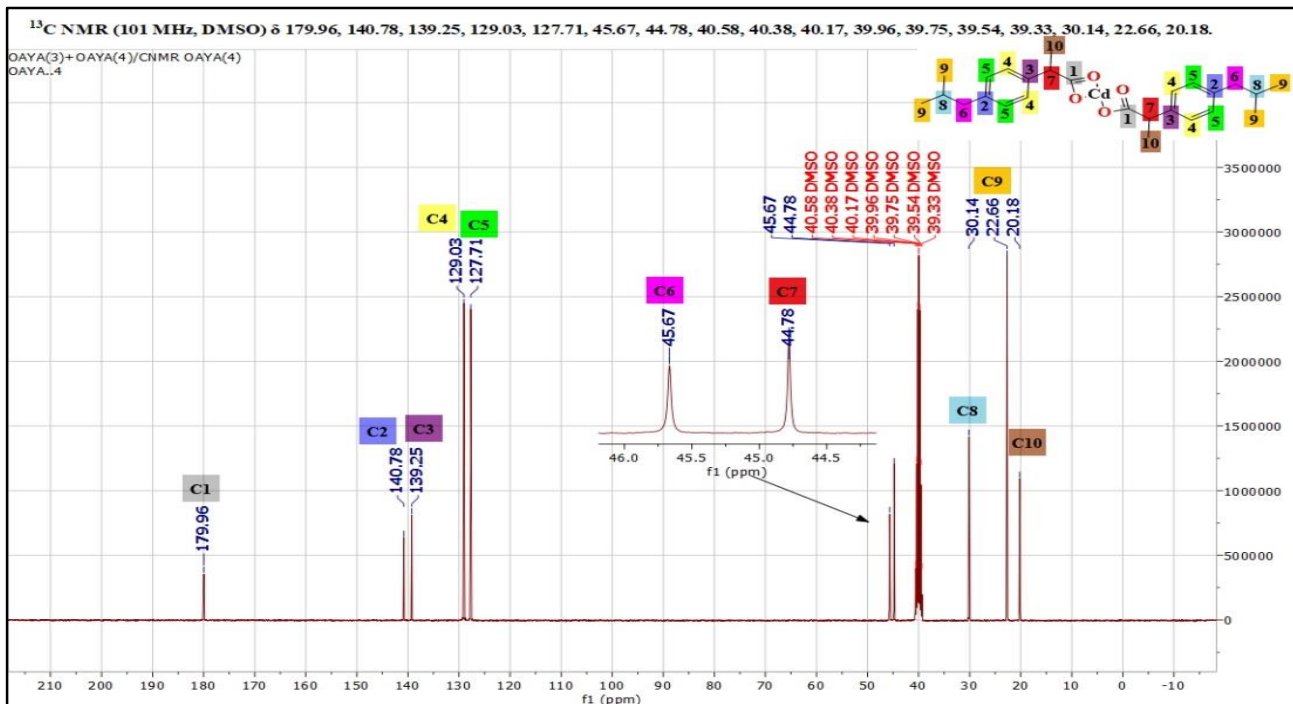
## أطياف الرنين النووي المغناطيسي للكربون

طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون للمعقدات  $[M(Ibu)_2]$  حيث أن  $M=Cd$  or  $Zn$

أظهرت أطياف الرنين النووي المغناطيسي للكربون للمعقدات  $[M(Ibu)_2]$  عشر إشارات مميزة لذرات الكربون المختلفة في البيئة المغناطيسية، حيث ظهرت كربونات مجاميع المثلث عند الاراحة الكيميائية  $\delta C$  22.67 ppm و  $\delta C$  20.05 ppm للمعقد  $[Zn(Ibu)_2]$  كما في " الشكل. 8"، فيما كانت للمعقد  $[Cd(Ibu)_2]$  عند الاراحة الكيميائية  $\delta C$  22.66 ppm و  $\delta C$  20.08 ppm، أما كربون مجموعة الكربوكسيل فقد ظهر عند الاراحة الكيميائية  $\delta C$  179.05 ppm و  $\delta C$  179.69 ppm للمعقد الكاديوم، أما باقي الإشارات فقد أدرجت في "الجدول 3".



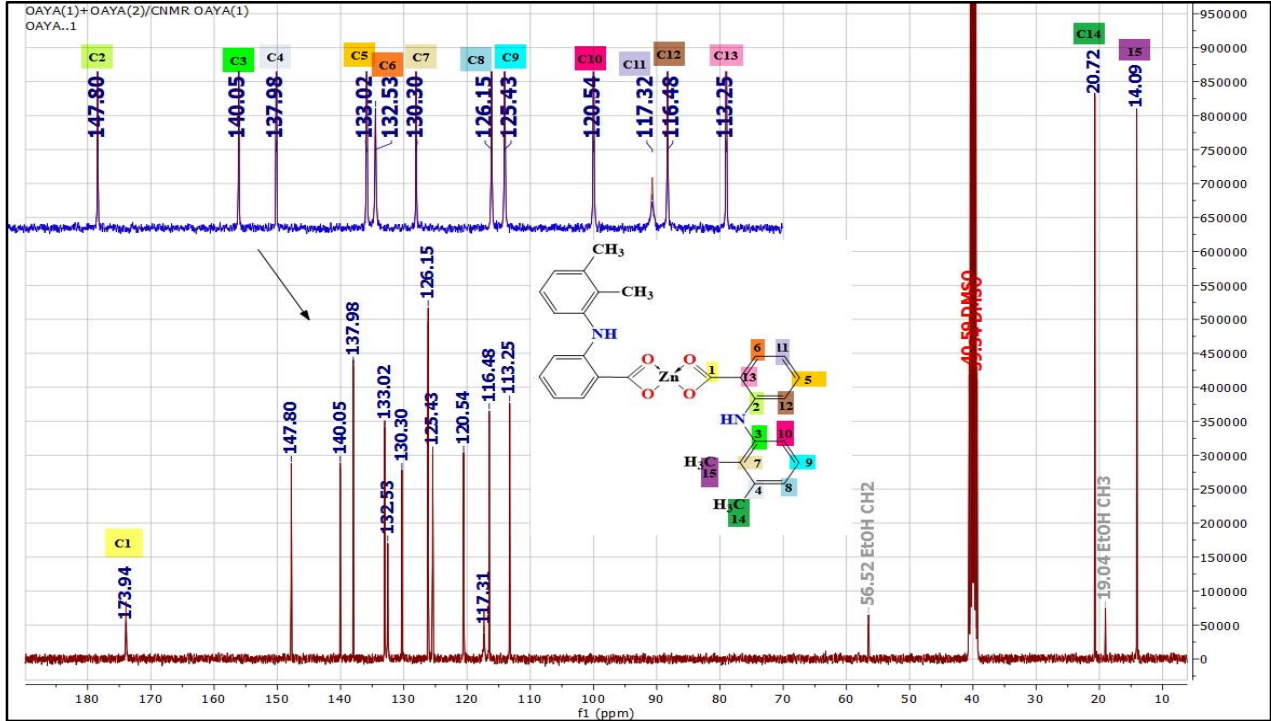
الشكل 8: طيف الرنين النووي المغناطيسي لكربون المعقد  $[Zn(Ibu)_2]$



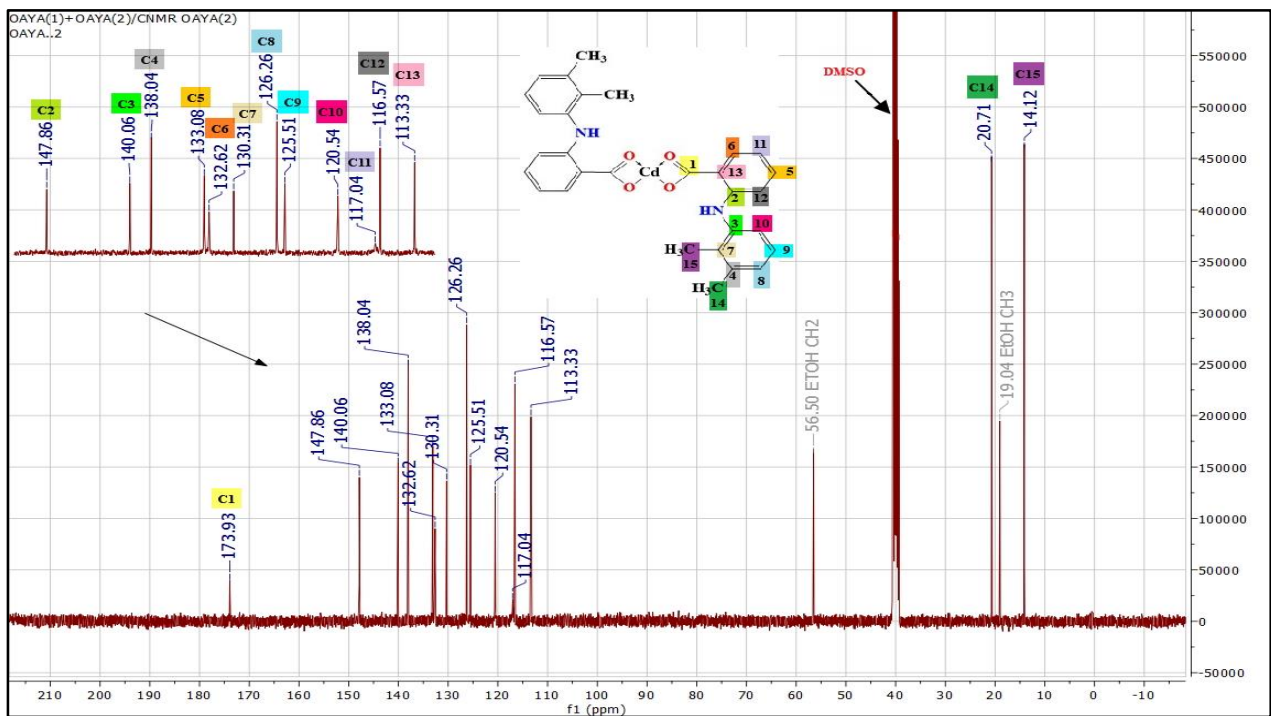
الشكل 9: طيف الرنين النووي المغناطيسي لكربون المعقد  $[Cd(Ibu)_2]$

**طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون للمعدنات  $[M(mef)_2]$  حيث أن  $M=Cd$  or  $Zn$ .**

أظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون للمعدنات  $[M(mef)_2]$  إشارات ليكاند mef بوضوح ، حيث ظهرت مجموعتا المثل عند الازاحة الكيميائية  $\delta C$  20.72 ppm و  $\delta C$  14.09 ppm لمعدن  $[Zn(mef)_2]$  كما في " الشكل.10" وعند الازاحة الكيميائية  $\delta C$  20.71 ppm و  $\delta C$  14.12 ppm للمعدن  $[Cd(mef)_2]$  كما في " الشكل.11"، أما ذرات كربون مجموعة الكربوكسيل فقد ظهرت عند الازاحة  $\delta C$  173.94 ppm لمعدن الزنك والكادميوم على التوالي ، فيما أدرجت باقي القيم في "الجدول 3".



**الشكل 10: طيف الرنين النووي المغناطيسي لكربون المعدن  $[Zn(mef)_2]$**



**الشكل 11: طيف الرنين النووي المغناطيسي لكربون المعدن  $[Cd(mef)_2]$**

**الجدول 3:** قيم الإزاحات الكيميائية في طيف  $^{13}\text{C-NMR}$  لبعض المعقدات  $\text{Zn,Cd}$  (II) المحضرة مع لكاند **Mefenamic acid** و **Ibuprofen** والمقاسة بـ ppm في مذيب  $\text{DMSO-d}_6$ .

ذرات الكربون	$[\text{Zn(mef)}_2]$	$[\text{Cd(mef)}_2]$	$[\text{Zn(Ibu)}_2]$	$[\text{Cd(Ibu)}_2]$
C1	173.94	173.93	179.05	179.96
C2	147.80	147.86	140.69	140.78
C3	140.05	140.06	139.29	139.25
C4	137.98	138.04	129.10	129.03
C5	133.02	133.08	127.66	127.71
C6	132.53	132.62	45.88	45.67
C7	130.30	130.31	44.75	44.78
C8	126.15	126.26	30.12	30.14
C9	125.43	125.51	22.67	22.66
C10	120.54	120.54	20.05	20.18
C11	117.32	117.04	-----	-----
C12	116.48	116.57	-----	-----
C13	113.25	113.33	-----	-----
C14	20.72	20.71	-----	-----
C15	14.09	14.12	-----	-----

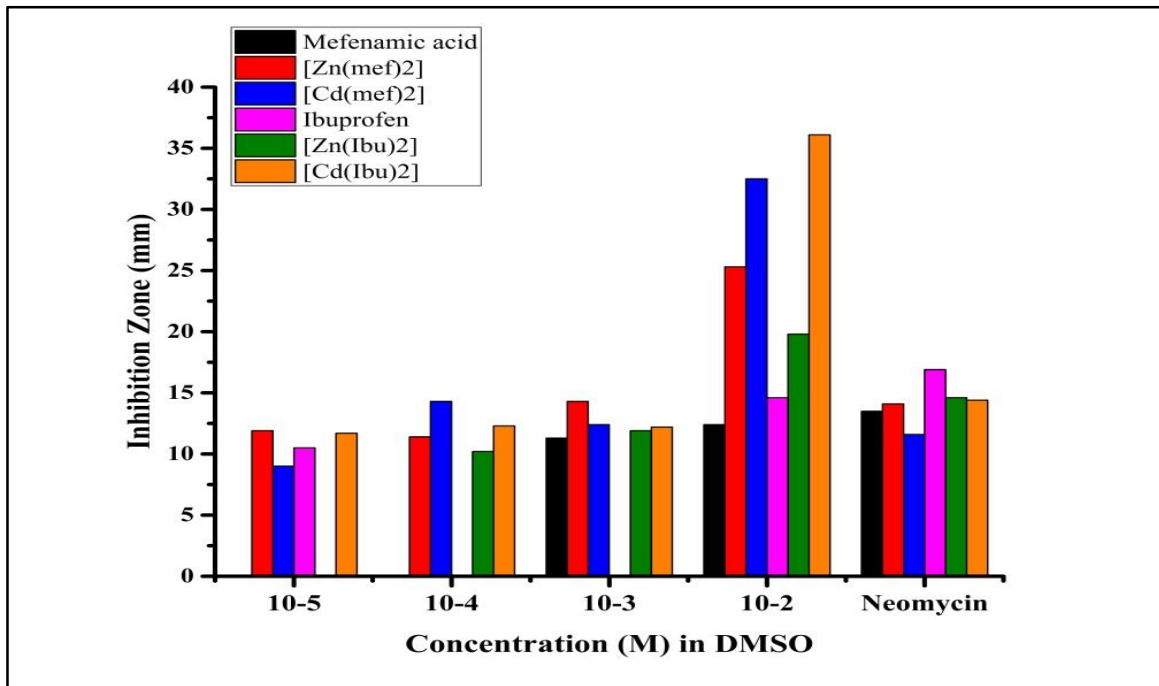
#### الفعالية الحيوية

درست فعالية المعقدات المحضرة تجاه بكتريا *Staphylococcus aureus* باستخدام تراكيز مختلفة من الليكاندات المستخدمة والمعقدات المحضرة  $10^{-5}$ ,  $10^{-4}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-2}$  مولاري ومقارنة التي تم الحصول عليها مع عقار Neomycin كمرجع قياسي ، وقد أظهرت النتائج التي أدرجت في "الجدول 4" " الشكل 12"، وقد أظهرت النتائج ما يأتي:-

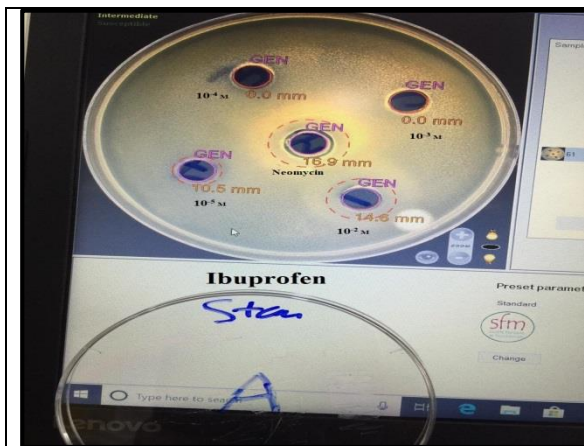
- 1- ان المعقدات المحضرة تمتلك فعالية اعلى من الليكاندات المستخدمة.
  - 2- أظهرت معقدات الكادميوم (II) فعالية اعلى من معقدات الزنك (II).
  - 3- وجد ان فعالية المعقدات المحضرة والليكاندات تزداد مع زيادة التركيز المولاري حيث ان التركيز  $10^{-2}$  مولاري يمتلك فعالية اعلى من التركيز  $10^{-5}$ .
  - 4- اظهر المعقد  $[\text{Cd(Ibu)}_2]$  اعلى فعالية من المركبات المدروسة بالإضافة الى المضاد الحيوي المرجعي.
  - 5- امتلك المعقدات المحضرة فعالية اعلى من المضاد الحيوي نفسه.
- ويمكن ان يعزى ذلك الى التأثير التآزري للأيونات الفلزية عندما تتناسق مع الليكاندات المستخدمة مما يعزز فعاليتها كمضادات بكتيرية وهذا ما يتفق مع الأبحاث المنشورة [10] [15].

**الجدول 4:** قيم نصف القطر التثبيطي (ملم) لليكاندات والمعقدات المحضرة كمضادات ليكتريا *Staphylococcus aureus* مع المضاد الحيوي القياسي Neomycin .

Seq.	Complexes	Concentration (M) in DMSO	Diameter inhibition zone (mm)	
			<i>Staphylococcus aureus</i>	Neomycin
ligand	Mef	10 <sup>-5</sup>	0.0	13.5
		10 <sup>-4</sup>	0.0	
		10 <sup>-3</sup>	11.3	
		10 <sup>-2</sup>	12.4	
1	[Zn(mef) <sub>2</sub> ]	10 <sup>-5</sup>	11.9	14.1
		10 <sup>-4</sup>	11.4	
		10 <sup>-3</sup>	14.3	
		10 <sup>-2</sup>	25.3	
2	[Cd(mef) <sub>2</sub> ]	10 <sup>-5</sup>	9.0	11.6
		10 <sup>-4</sup>	14.3	
		10 <sup>-3</sup>	12.4	
		10 <sup>-2</sup>	32.5	
ligand	Ibu	10 <sup>-5</sup>	10.5	16.9
		10 <sup>-4</sup>	0.0	
		10 <sup>-3</sup>	0.0	
		10 <sup>-2</sup>	14.6	
3	[Zn(Ibu) <sub>2</sub> ]	10 <sup>-5</sup>	0.0	14.6
		10 <sup>-4</sup>	10.2	
		10 <sup>-3</sup>	11.9	
		10 <sup>-2</sup>	19.8	
4	[Cd(Ibu) <sub>2</sub> ]	10 <sup>-5</sup>	11.7	14.4
		10 <sup>-4</sup>	12.3	
		10 <sup>-3</sup>	12.2	
		10 <sup>-2</sup>	36.1	



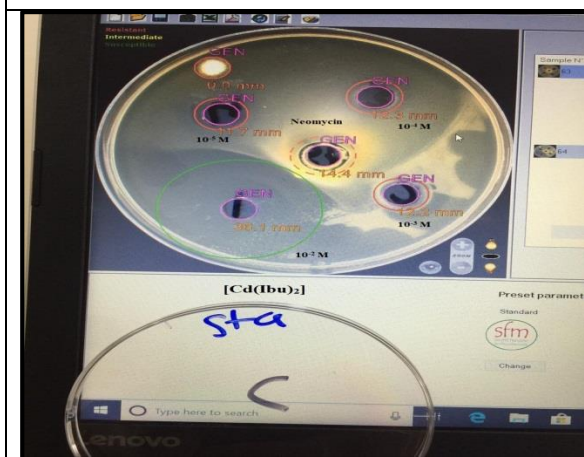
الشكل 12: مخطط بياني لتأثير التثبيطي للمعدن المحضرة مع الليكاندات كمضاد بكتيري



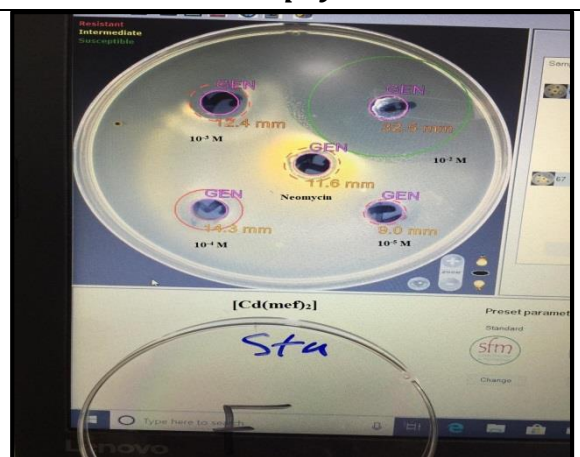
b- التأثير التثبيطي لليكاند Hibu على بكتريا *Staphylococcus aureus*



a- التأثير التثبيطي لليكاند Hmef على بكتريا *Staphylococcus aureus*



d- التأثير التثبيطي لمعدن [Cd(Ibu)<sub>2</sub>] على بكتريا *Staphylococcus aureus*



c- التأثير التثبيطي لمعدن [Cd(mef)<sub>2</sub>] على بكتريا *Staphylococcus aureus*

الشكل 13: التأثير التثبيطي للمعدن المحضرة مع الليكاندات كمضاد لبكتريا *Staphylococcus aureus*

## References

1. Tang, X., & Liang, X. (2013). Metal-mediated Targeting in the Body. *Chemical Biology and Drug Design*, 81(3), 311–322. doi: 10.1111/cbdd.12090
2. Woodland, J. (1986). Rheumatic Therapeutics. In *Annals of the Rheumatic Diseases* (Vol. 45). McGraw-Hill Companies. doi: 10.1136/ard.45.4.352-b
3. Kovala-Demertzi, D., Staninska, M., Garcia-Santos, I., Castineiras, A., & Demertzis, M. A. (2011). Synthesis, crystal structures and spectroscopy of meclofenamic acid and its metal complexes with manganese(II), copper(II), zinc(II) and cadmium(II). Antiproliferative and superoxide dismutase activity. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 105(9), 1187–1195. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2011.05.025
4. Pereira E Silva, I. M., De Moraes Profirio, D., De Paiva, R. E. F., Lancellotti, M., Barboza Formiga, A. L., & Corbi, P. P. (2013). A silver complex with ibuprofen: Synthesis, solid state characterization, DFT calculations and antibacterial assays. *Journal of Molecular Structure*, 1049, 1–6. doi: 10.1016/j.molstruc.2013.06.034
5. Dendrinou-Samara, C., Tsotsou, G., Ekateriniadou, L. V., Kortsaris, A. H., Raptopoulou, C. P., Terzis, A., ... Kessissoglou, D. P. (1998). Anti-inflammatory drugs interacting with Zn(II), Cd(II) and Pt(II) metal ions. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 71(3–4), 171–179. doi: 10.1016/S0162-0134(98)10051-X
6. Lago, A. B., Pino-Cuevas, A., Carballo, R., & Vázquez-López, E. M. (2016). A new metal-organic polymeric system capable of stimuli-responsive controlled release of the drug ibuprofen. *Dalton Transactions*, 45(4), 1614–1621. doi: 10.1039/c5dt04031k
7. Manzano, C. M., Bergamini, F. R. G., Lustri, W. R., Ruiz, A. L. T. G., de Oliveira, E. C. S., Ribeiro, M. A., ... Corbi, P. P. (2018). Pt(II) and Pd(II) complexes with ibuprofen hydrazide: Characterization, theoretical calculations, antibacterial and antitumor assays and studies of interaction with CT-DNA. *Journal of Molecular Structure*, 1154, 469–479. doi: 10.1016/j.molstruc.2017.10.072
8. Cunha, L. C., Lage, D. P., Ferreira, L. S., Saboia-Vahia, L., Coelho, E. A. F., Belo, V. S., ... da Silva, E. S. (2020). Leishmanicidal activity of ibuprofen and its complexes with Ni(II), Mn(II) and Pd(II). *Inorganic Chemistry Communications*, 113, 107756. doi: 10.1016/j.inoche.2019.107756
9. Abu Ali, H., Omar, S. N., Darawsheh, M. D., & Fares, H. (2016). Synthesis, characterization and antimicrobial activity of zinc(II) ibuprofen complexes with nitrogen-based ligands. *Journal of Coordination Chemistry*, 69(6), 1110–1122. doi: 10.1080/00958972.2016.1149819
10. Tabrizi, L., Chiniforoshan, H., McArdle, P., Ebrahimi, M., & Khayamian, T. (2015). A novel bioactive Cd(II) polymeric complex with mefenamic acid: Synthesis, crystal structure and biological evaluations. *Inorganica Chimica Acta*, 432, 176–184. doi: 10.1016/j.ica.2015.04.010
11. Singla, A. K., Mediratta, D. K., & Pathak, K. (1990). Bioavailability of indomethacin from zinc-indomethacin complex. *International Journal of Pharmaceutics*, 60(1), 27–33. doi: 10.1016/0378-5173(90)90186-8

12. Núñez, C., Fernández-Lodeiro, A., Fernández-Lodeiro, J., Carballo, J., Capelo, J. L., & Lodeiro, C. (2014). Synthesis, spectroscopic studies and in vitro antibacterial activity of Ibuprofen and its derived metal complexes. *Inorganic Chemistry Communications*, 45, 61–65. doi: 10.1016/j.inoche.2014.03.039
13. Sharma, R. P., Kumar, S., Venugopalan, P., Ferretti, V., Tarushi, A., Psomas, G., & Witwicki, M. (2016). New copper(II) complexes of the anti-inflammatory drug mefenamic acid: A concerted study including synthesis, physicochemical characterization and their biological evaluation. *RSC Advances*, 6(91), 88546–88558. doi: 10.1039/c6ra14706b
14. Tarushi, A., Karafrou, Z., Kljun, J., Turel, I., Psomas, G., Papadopoulos, A. N., & Kessissoglou, D. P. (2013). Antioxidant capacity and DNA-interaction studies of zinc complexes with a non-steroidal anti-inflammatory drug, mefenamic acid. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 128, 85–96. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2013.07.013
15. Fiori-Duarte, A. T., Bergamini, F. R. G., de Paiva, R. E. F., Manzano, C. M., Lustri, W. R., & Corbi, P. P. (2019). A new palladium(II) complex with ibuprofen: Spectroscopic characterization, DFT studies, antibacterial activities and interaction with biomolecules. *Journal of Molecular Structure*, 1186, 144–154. doi: 10.1016/j.molstruc.2019.03.020

## Synthesis, characterization and bioactivity evaluation of zinc(II) and cadmium(II) complexes with some non-steroidal anti-inflammatory drug ligands

Osama'a A.Y. Al-Samrai

Department of Chemistry, College of Education, University of Samarra, Iraq

### Article Information

Received: 23/08/2022

Accepted: 22/09/2022

### Keywords:

*Non-steroidal drugs,  
Cadmium, Zinc, ibuprofen,  
mefenamic acid*

### Corresponding Author

E-mail: [usamachem@gmail.com](mailto:usamachem@gmail.com)

Mobile:

07704051700

### Abstract

Four complexes of ionic zinc (II) and cadmium (II) were prepared with ibuprofen ligand (Hibu) and mefenamic acid (Hmef) in the basic medium forming complexes with the formula  $[M(\text{Ibu})_2]$  and  $[M(\text{mef})_2]$  where (M=Cd or Zn) Ibu and mef ligands coordinated bi-dental chelate formation to form a tetrahedral shape around the central ion, and the biological activity of the prepared complexes against Bacterium was assessed. The prepared complexes were characterized using infrared spectroscopy, proton and carbon nuclear magnetic resonance, and molar conductivity. Staphylococcus aureus, and the results showed that the produced complexes' activity increased with increasing concentration. Also, the cadmium (II) complexes had greater activity than the zinc complexes (II).