

سنتز، شناسایی ساختارهای بنزن سولفونامیدهای جدید دارای ۴- (۴-آریلیدن -H۱-پیرازولون) و بررسی خواص ضد باکتریایی آنها

وحید علیمردانی، عباس رحمتی*، فرحناوش دوستدار، علی هاشمی

گروه شیمی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

گروه میکروبیولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

Email: a.rahmati@sci.ui.ac.ir ;
abbass_rahmati@yahoo.com

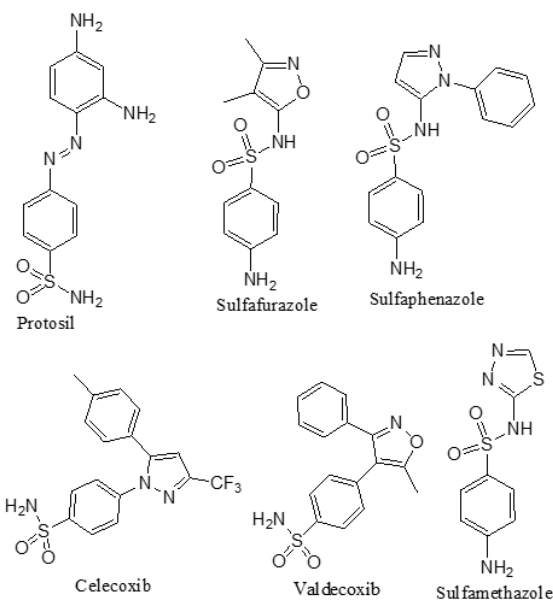
چکیده

سری جدیدی از مشتقات ۴- (۴-آریلیدن -۳-متیل -۵-اکسو -۵،۴-دی هیدرو -H۱-پیرازول -۱-ایل) بنزن سولفونامید (3a-3j) از طریق یک واکنش تراکمی بین ۳-متیل -۵-اکسو -۴،۵-دی هیدرو -H۱-پیرازول -۱-ایل) بنزن سولفونامید و یک آلدئید آرماتیک به خوبی در حلال سبز H₂O/EtOH در شرایط رفلکس سنتز شد. ساختار محصولات از طریق طیفی سنجیهای IR، HNMR و CNMR تایید شد. فعالیت ضد باکتریایی محصولات در برابر باکتری های گرم مثبت و گرم منفی با روش رقیق سازی میکرو برات بررسی شد. مطالعات ضد باکتریایی *in vitro* نشان داد که ترکیبات ۳a و ۳h فعالیت خوبی را در برابر برخی از باکتری ها از خود نشان می دهند. نتایج نشان داد که فعالیت ضد باکتریایی به حلقه های بدون استخلاف فنیل و نفتیل بهترین اثر را در بازدارندگی فعالیت باکتریها دارند.

واژگان کلیدی: سولفونامید، شیمی سبز، حلالهای سبز، ضد باکتری

مقدمه

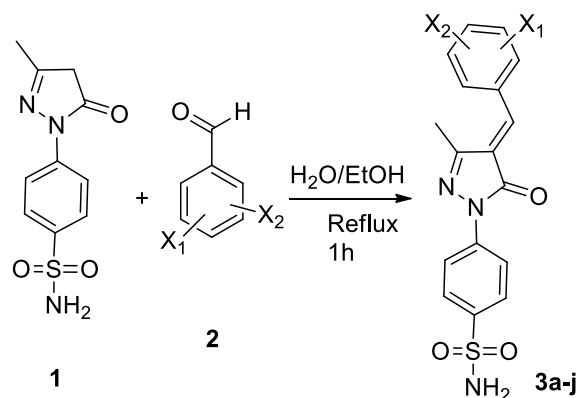
گزارش‌های سازمان بهداشت جهانی نشان می‌دهد که مرگ میلیون‌ها نفر در جهان به دلیل بیماری‌های ایجاد شده توسط عفونت‌های باکتریایی بوده است. [۱] بررسی‌ها نشان می‌دهد به تدریج باکتری‌های جدید با بیماری‌های جدید به وجود می‌آید و و یا اینکه در نتیجه جهش‌ها، باکتری‌ها در برابر داروهای ضد میکروبی مقاوم می‌شوند. بنابراین در گذشته و حال، یافتن باکتری‌های جدید و کشف و شناختن مکانیسم اثر آنها همچون درمان بیماری‌های ناشی از آنها با داروهای ضد میکروبی و یا روش‌های دیگر برای دانشمندان علوم پزشکی و دارویی حیاتی بوده است. [2-6]



شکل ۱

بررسی‌ها نشان داده که ساختارهای حاوی حلقه‌های هتروسیکل نقش اساسی و ضروری در داروهای سنتز شده دارند. تحقیقات بر روی ساختار داروهای موجود در بازار نشان می‌دهد که ۶۸٪ آن‌ها دارای حلقه یا حلقه‌های هتروسیکل هستند. [23] از این رو؛ جای تعجب نیست که تحقیقات در زمینه سنتز ترکیبات هتروسیکلی همیشه به طور ویژه مورد توجه بوده است. هتروسیکل‌های حاوی نیتروژن در دهه‌های گذشته به دلیل فعالیت‌های بیولوژیکی و دارویی متنوع خود، توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند. در میان آن‌ها ترکیب‌های حاوی حلقه پیرازولون دارای فعالیت‌های ضد میکروبی، [24] ضد التهابی، [25] ضد اسهال، [26] و ضد سرطانی [27] می‌باشند. فنازون، آمپیرون و متامیزول داروهای ضد درد و تب‌بر از جمله این موارد هستند. [28] داروی ادارون (Edaravone) که برای درمان ایسکمی-میوکارد مغز استفاده می‌شود بخش اصلی آن حلقه پیرازولون می‌باشد شکل (۲). [29]

فارماکوفار سولفونامید یک هسته مهم شناخته شده در شیمی دارویی می‌باشد زیرا در ساختار طیف وسیعی از داروهای موجود در بازار وجود داشته و فعالیت‌های دارویی و بیولوژیکی متعددی را به خوبی از خودش نشان می‌دهد. ساختارهای حاوی گروه عاملی سولفونامید به عنوان عوامل ضد باکتری، [7-11] ضد ویروس، [12] ضد التهابی، [13,14] ضد تومور، [15,16] ضد تیروئید، [17] آزادکننده انسولین [18] و عوامل لیپواکسیژناز [19] استفاده شده است. هم‌چنین این ترکیب به عنوان بازدارنده برگشت ناپذیر در کربونیک انیدراز، [20] و پروتازهای سیستمین [21] عمل می‌کند. پروتوسیل، سولفامتازول، سولفافورازول و سولفانازول داروهای تجاری سولفونامیدیک هستند که به عنوان داروهای ضد باکتری عمل می‌کنند. فعالیت ضد باکتریایی ترکیب PABA، در بیوسنتز اسید دی‌هیدروفولیک برای تقسیم سلولی در باکتری‌ها ضروری است. هم‌چنین سلکوکسیب (celecoxib) و والدکوکسیب (valdecoxib) دو نوع از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) هستند که به عنوان مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز (COX) عمل می‌کنند شکل (۱). [22]



شکل ۳

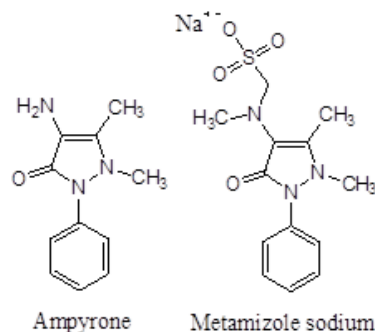
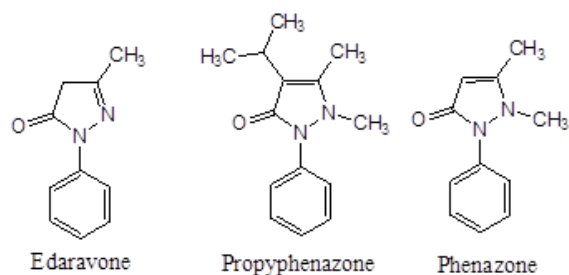
بخش تجربی

مواد و روش‌ها

تمام مواد شیمیایی از شرکت Alfa-Aesar و Acros خریداری شد و بدون خالص‌سازی بیش‌تر مورد استفاده قرار گرفت. نقطه ذوب با استفاده از دستگاه Electrothermal 9100 اندازه‌گیری شد. طیف IR بر روی دستگاه اسپکتروسکوپی مادون‌قرمز JASCO, FT/IR-6300 به همراه دیسک‌های KBr ثبت شد. طیف NMR؛ ^1H NMR و ^{13}C NMR توسط دستگاه Bruker-AVANCE 400MHZ NMR در حضور حلال DMSO-d₆ ثبت گردید. آنالیز عنصری با استفاده از دستگاه Heraeus CHNS Rapid مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

سنتز ۴-(۴-آریلیدن-۳-متیل-۵-اکسو-۵و۴-دی-هیدرو- H_1 -پیرازول-۱-ایل)بنزن سولفونامیدهای (3a-j):

مخلوطی از ۴-(۳-متیل-۵-اکسو-۵و۴-دی-هیدرو- H_1 -پیرازول-۱-ایل)بنزن سولفونامید (۱ میلی‌مول) و یک آلدهید-آروماتیک (۱ میلی‌مول) در آب / اتانول (۲/۵ میلی‌لیتر / ۲/۵ میلی‌لیتر) به مدت ۱ ساعت تحت شرایط رفلکس در حمام روغن هم‌زده شدند. پس از اتمام واکنش، که توسط TLC (n -هگزان / اتیل‌استات) دنبال شد. مخلوط واکنش گرم صاف گردید؛ باقی‌مانده با آب شسته‌شد و سپس توسط اتانول متبلور



شکل ۲

گزارش‌ها نشان داد که حضور یک گروه N -آریل‌پیرازول با گروه سولفونامید در موقعیت ۴ حلقه آروماتیک در مقایسه با پیرازول‌ها که فاقد گروه سولفونامید هستند؛ دارای فعالیت-های ضد میکروبی و ضد التهابی می‌باشد. [30] در گزارش دیگری مشخص گردیده است که N -آریل‌پیرازول‌های دارای گروه عاملی متفاوت خواص ضد میکروبی و ضدقارچی خیلی خوبی از خودشان نشان می‌دهند. [31] علاوه بر این، مشتقات پیرازولین اصلاح شده از سلکوکسیب (Celecoxib) به عنوان یک مهارکننده در COX-2 و B-Raf کیناز در درمان سرطان دهانه رحم عمل می‌کند. [32] با توجه به مطالب ذکر شده در بالا سنتز سری جدیدی از ترکیبات که هم‌زمان هم بخش سولفونامید و هم بخش پیرازولون (pyrazolone) در یک ساختار داشته باشد مهم است. به همین خاطر در این‌جا، یک سری جدید از ۴-(۴-آریلیدن-۳-متیل-۵-اکسو-۵و۴-دی-هیدرو- H_1 -پیرازول-۱-ایل)بنزن سولفونامیدها سنتز شده شکل (۳) و فعالیت ضدباکتریایی آن‌ها در برابر باکتری-های گرم مثبت و گرم منفی مورد مطالعه قرار گرفته است.

3.14 (s, 6H, 2CH₃), 6.86 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, CH_{arom}), 7.31 (s, 2H, NH₂), 7.63 (s, 1H, CH_{alken}), 7.87 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, CH_{arom}), 8.18 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, CH_{arom}), 8.65 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, CH_{arom}) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13.2, 40.1, 111.4, 117.2, 118.1, 121.1, 126.6, 137.6, 138.6, 141.2, 148.8, 152.7, 154.0, 162.8 ppm.

۴-۴-۳-متیل-۵-اکسو-۴-دی-متوکسی-بنزیدین-۳-متیل-۵-

اکسو-۴،۵-دی-هیدرو-*H*₁-پیرازول-۱-ایل (بنزن

سولفونامید (۳d):

Orange powder (87%); Mp: 238-239°C; IR (KBr) *v*_{max}: 3338, 3243, 2839, 1658, 1552, 1271, cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.31 (s, 3H, CH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 6.70 (bs, 1H, CH_{arom}), 6.73 (bd, 1H, *J*=8.2 Hz, CH_{arom}), 7.33 (s, 2H, NH₂), 7.88 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, CH_{arom}), 7.98 (s, 1H, CH_{alken}), 8.13 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, CH_{arom}), 9.37 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, CH_{arom}), ppm; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13.0, 55.9, 56.4, 97.6, 106.6, 114.6, 116.8, 117.3, 121.7, 126.7, 135.3, 139.1, 140.7, 141.2, 152.7, 162.3, 166.6 ppm.

۴-۴-۴-هیدروکسی-۳-متوکسی-بنزیدین-۳-

متیل-۵-اکسو-۴،۵-دی-هیدرو-*H*₁-پیرازول-۱-

ایل) بنزن سولفونامید (۳e):

Orange powder (80%); Mp: 259-260°C; IR (KBr) *v*_{max}: 3315, 3210, 3000, 2943, 2857, 1675 1514, 1150, cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.35 (s, 3H, CH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 6.97 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, CH_{arom}), 7.35 (s, 2H, NH₂), 7.76 (s, 1H, CH_{alken}), 7.89 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, CH_{arom}), 8.06 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, CH_{arom}), 8.15 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, CH_{arom}), 8.78 (s, 1H, CH_{arom}), 10.67 (s, 1H, OH) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13.2, 55.6, 115.6, 117.1, 117.5, 121.9, 125.2, 126.7, 131.4, 139.1, 140.8, 147.3, 149.7, 152.8, 153.2, 162.4 ppm.

شد، تا محصول خالص به دست آید. (برای به دست آوردن محصول خالص، توسط اتانول متبلور گردید).

۴-۴-۳-متیل-۴-متیل-بنزیدین-۵-اکسو-۴،۵-

دی-هیدرو-*H*₁-پیرازول-۱-ایل) بنزن سولفونامید (۳a):

Yellow powder (90%); Mp: 235-237°C; IR (KBr) *v*_{max}: 3291, 3012, 2923, 1690, 1592, 1469, 1440, 1159, 837 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.37 (s, 3H, CH₃), 2.43 (s, 3H, CH₃), 7.34 (s, 2H, NH₂), 7.42 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH_{arom}), 7.86 (s, 1H, CH_{alken}), 7.89 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH_{arom}), 8.13 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, CH_{arom}), 8.54 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, CH_{arom}) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13.1, 21.3, 117.5, 122.5, 124.2, 126.7, 129.4, 130.1, 134.1, 134.5, 139.2, 149.1, 162.4, 162.9 ppm.

۴-۴-۴-متوکسی-بنزیدین-۳-متیل-۵-اکسو-

۴،۵-دی-هیدرو-*H*₁-پیرازول-۱-ایل (بنزن سولفونامید

(۳b):

Yellow powder (90%); Mp: 217-219°C; IR (KBr) *v*_{max}: 3321, 3201, 3047, 2839, 1685, 1588, 1159, 836, cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.36 (s, 3H, CH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 7.16 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, CH_{arom}), 7.35 (s, 2H, NH₂), 7.84 (s, 1H, CH_{alken}), 7.89 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, CH_{arom}), 8.15 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, CH_{arom}), 8.72 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, CH_{arom}) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13.1, 55.7, 114.4, 117.4, 123.1, 126.0, 126.7, 137.0, 139.2, 140.7, 148.9, 152.9, 162.2, 163.8 ppm.

۴-۴-۴-دی-متیل-آمینو-بنزیدین-۳-متیل-۵-

اکسو-۴،۵-دی-هیدرو-*H*₁-پیرازول-۱-ایل (بنزن سو

لفونامید (۳c):

Red powder (85%); Mp: 255-258°C; IR (KBr) *v*_{max}: 3290, 3180, 2923, 3069, 2920, 2857, 1676 1557, 1155, 835 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.32 (s, 3H, CH₃)

۴-۳-متیل-۵-اکسو-۴-تیوفن-۲-ایل متیلن)-

۴،۵-دی‌هیدرو-*H*۱-پیرازول-۱-ایل (بنزن سولفونا

مید (۳i):

Orange powder (85%); Mp: 263-264°C; IR (KBr) ν_{\max} : 3282, 3182, 3098, 2965, 1692, 1600, 1552, 1156, cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.37 (s, 3H, CH₃), 7.35 (s, 2H, NH₂) 7.41 (t, 1H, $J = 4.0$ Hz, CH_{arom}), 7.90 (d, 2H, $J = 4.0$ Hz, CH_{arom}), 7.88 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, CH_{arom}), 7.98 (s, 1H, CH_{alken}), 8.13 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, CH_{arom}), 9.37 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz, CH_{arom}) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.9, 117.1, 120.5, 126.8, 128.7, 136.3, 139.1, 139.2, 140.4, 140.6, 143.0, 152.0, 162.2 ppm.

۴-۳(E)-متیل-۵-اکسو-۴-فنیل آلیلیدن -

۴،۵-دی‌هیدرو-*H*۱-پیرازول-۱-ایل (بنزن سولفونا

مید (۳j):

Red powder (90%); Mp: 250-252°C; IR (KBr) ν_{\max} : 3334, 3250, 3064, 1674, 1608, 1586, 1498, 1159, cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.29 (s, 3H, CH₃), 7.34 (s, 2H, NH₂), 7.49-7.76 (m, 7H, CH_{arom,alken}), 7.89 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, CH_{arom}), 8.11 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, CH_{arom}), 8.44 (dd, 1H, $J = 15.6$, $J = 11.6$ Hz, CH_{alken}) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.6, 117.0, 122.5, 124.1, 126.8, 128.5, 129.3, 131.1, 135.1, 139.2, 140.5, 146.8, 150.7, 151.4, 162.9 ppm.

بحث و نتیجه‌گیری:

جهت یافتن یک شرایط بهینه برای سنتز ۴-۳-آریلیدن-۳-متیل-۵-اکسو-۴-۵-دی‌هیدرو-*H*۱-پیرازول-۱-ایل (بنزن-سولفونامیدها، پارا-متیل بنزن آلدهید و ۴-۳-متیل-۵-اکسو-۴-۵-دی‌هیدرو-*H*۱-پیرازول-۱-ایل) بنزن سولفونامید به عنوان واکنش‌دهنده‌های مدل انتخاب شدند. در این راستا برای یافتن بهترین حلال، حلال‌های مختلف انتخاب شدند

۴-۳-متیل-۵-اکسو-۴-۳-متیل-۵-اکسو-۴-دی‌کلروبنزین-۳-متیل-۵-اکسو-

۴،۵-دی‌هیدرو-*H*۱-پیرازول-۱-ایل (بنزن سولفونامید

مید (۳f):

Yellow powder (90%); Mp: 238-240°C; IR (KBr) ν_{\max} : 3303, 3216, 3088, 1692, 1590, 1427, 1160, 730, cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.42(s, 3H, CH₃), 7.34(s, 2H, NH₂), 7.48-7.63(m, 4H, CH_{arom,alken}), 7.86 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, CH_{arom}), 7.99 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, CH_{arom}) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.8, 117.2, 126.8, 128.1, 130.7, 131.1, 131.7, 132.6, 139.6, 139.9, 140.0, 151.0, 160.4, ppm.

۴-۳-۴-۵-دی‌برمو-۴-هیدروکسی بنزین-۳-

۴،۵-اکسو-۴-۵-دی‌هیدرو-*H*۱-پیرازول-۱-

ایل) بنزن سولفونامید (۳g):

Orange powder (87%); Mp: 273-274°C; IR (KBr) ν_{\max} : 3249, 3109, 2962, 2867, 1678, 1590, 1156, cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.32 (s, 3H, CH₃), 7.35 (s, 2H, NH₂), 7.75 (s, 1H, CH_{alken}), 7.78 (s, 1H, CH_{arom}), 7.89 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, CH_{arom}), 8.14 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, CH_{arom}), 9.01(s, 2H, CH_{arom}) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.0, 111.5, 117.5, 126.4, 126.8, 128.6, 131.5, 138.4, 139.3, 140.5, 146.0, 152.7, 162.1 ppm.

۴-۳-متیل-۴-نفتالن-۱-ایل متیلن)-۵-اکسو-

۴،۵-دی‌هیدرو-*H*۱-پیرازول-۱-ایل (بنزن سولفونا

مید (۳h):

Yellow powder (90%); Mp: 235-237°C; IR (KBr) ν_{\max} : 3327, 3247, 3105, 1684, 1590, 1116, cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.96 (s, 3H, CH₃), 7.37 (s, 2H, NH₂), 7.62-9.10 (m, 12H, CH_{arom,alken}) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.2, 117.3, 124.1, 124.9, 126.5, 126.9, 127.4, 127.9, 128.8, 129.4, 130.8, 131.6, 133.0, 139.3, 140.5, 145.7, 152.7, 161.7 ppm.

سپس، نسبت مخلوط حلال مورد بررسی قرارگرفت مشخص گردید که نسبت حجمی (۱ / ۱) بهترین نسبت می باشد (جدول ۱ مدخل ۸). از مزایای آب / اتانول به عنوان محیط واکنش می توان فراوانی، ارزانی و عدم سمیت و به طور خاص سبز بودن حلال را نام برد. در مرحله بعد تاثیر دما بررسی شد و بررسی‌ها نشان داد که دما نیز تاثیر قابل توجهی در بازده واکنش دارد، بنابراین برای به‌دست آوردن بازده بالا، دماهای مختلف مورد بررسی قرارگرفت و بالاترین بازده (۹۰٪) تحت شرایط رفلکس؛ حاصل گردید.

در گام بعدی تلاش شد نتیجه زمان بررسی گردد هنگامی که زمان واکنش از ۲۴ ساعت به ۱ ساعت کاهش یافت، بازده واکنش ثابت بود اما در زمانهای کم‌تر از ۱ ساعت، بازده محصول کم می شد. چندین کاتالیزور نیز استفاده گردید و مشخص شد حضور یا عدم کاتالیزورها در این واکنش تراکمی هیچ تاثیری ایفا نمی کند.

پتانسیل و توانایی این واکنش طراحی شده در شرایط بهینه حاصله در سنتز سایر مشتقات از ۴-(۴-آریلیدن-۳-متیل-۵-اکسو-۴،۵-دی‌هیدرو-*H*۱-پیرازول-۱-یل) بنزن سولفونامید-ها با استفاده از ۴-(۳-متیل-۵-اکسو-۴ و ۵-دی‌هیدرو-*H*۱-پیرازول-۱-یل) بنزن سولفونامید و آلدهیدهای استخلافدار مختلف مطالعه شد (جدول ۲). نتایج حاصله نشان داد که آلدهیدهای مختلف، شامل گروه‌های الکترون‌کشنده یا الکترون‌دهنده و کربوآلدهیدهای هتروسیکلیک به خوبی در این واکنش شرکت نموده و محصولات مورد نظر را تولید می نمایند.

جدول ۲: ترکیبات سنتز شده ۴-(۴-آریلیدن-۳-متیل-۵-اکسو-۴ و ۵-دی‌هیدرو-*H*۱-پیرازول-۱-یل) بنزن سولفونامید-ها و بازده جدا سازی شده

ردیف	آلدهید	محصول	بازده (%)
۱	4-Me-C ₆ H ₄ CHO	۳a	۹۰
۲	4-MeO-C ₆ H ₄ CHO	۳b	۹۰

(جدول ۱). باتوجه به این که ۴-(۳-متیل-۵-اکسو-۴ و ۵-دی-هیدرو-*H*۱-پیرازول-۱-یل) بنزن سولفونامید قابلیت حل شدن در حلال‌های استو نیتریل، تتراهیدرو فوران و متانول را نداشت، پس از گذشت ۲۴ ساعت بازده پایینی در این حلال‌ها مشاهده گردید، ولی بازده حدود ۱۵ درصد در اتانول ۹۵ در صد نشان می داد که حلال آب می تواند در این سنتز موثر باشد. بنابراین تصمیم گرفته شد از مخلوط آب و سایر حلال‌ها استفاده شود. نتایج نشان داد در میان آن‌ها، مخلوط آب / اتانول بهترین گزینه می باشد.

جدول ۱: بهینه‌سازی شرایط الف

ردیف	حلال	دما	(%) بازده ^۳
۱	CH ₃ CN	r.t	ناچیز
۲	THF	r.t	ناچیز
۳	MeOH	r.t	ناچیز
۴	EtOH	r.t	۱۵
۵	H ₂ O	r.t	۱۹
۶	H ₂ O/EtOH (۳/۱)	r.t	۲۱
۷	H ₂ O/EtOH (۲/۱)	r.t	۲۱
۸	H ₂ O/EtOH (۱/۱)	r.t	۲۲
۹	H ₂ O/EtOH (۱/۳)	r.t	۲۰
۱۰	H ₂ O/ EtOH (۱/۲)	r.t	۲۰
۱۱	H ₂ O/ EtOH (۱/۱)	۵۰	۶۵
۱۲	H ₂ O/ EtOH (۱/۱)	۷۵	۷۶
۱۳	H ₂ O/ EtOH (۱/۱)	بازروانی	۹۰ (۹۰) ^۴
۱۴	H ₂ O	بازروانی	۴۹
۱۵	EtOH	بازروانی	۶۲

الف (۲۴ ساعت، ب) بازده جدا سازی شده، بازده جدا سازی شده بعد از یک ساعت

می‌کنند. در برابر باسیلوس سابتیلیس، ترکیبات ۳a و ۳h اثر بازدارندگی خوبی دارند در حالی که در برابر لیشتیریا مونوسیتوژنز تنها ترکیب ۳a، اثر بازدارندگی نسبتا مناسبی دارد. نتیجه ۳a در برابر استافیلوکوکوس اورئوس مشابه گروه شارما بود. [30] ترکیب ۳h در برابر استافیلوکوکوس اورئوس اثر مهاری بهتری نسبت به ۳a داشت. هیچ یک از ترکیبات سنتز شده اثری بر اینترکوکوس فکالیس نداشتند. به طور کلی ترکیب ۳a فعالیت خوبی در برابر برخی از باکتری‌ها دارد.

جدول ۳: حداقل غلظت بازدارنده (MIC) سولفونامیدهای سنتز شده در برابر باکتری‌ها گرم مثبت

ترکیب	باکتری‌های گرم مثبت			
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
۳a	<۳/۹	۳۱/۲	۳۱/۲	۳۱/۲
۳b	<۳/۹	۱۲۵	۲۵۰	۶۲/۵
۳c	<۳/۹	-	۲۵۰	۲۵۰
۳d	<۳/۹	-	۲۵۰	۵۰۰
۳e	<۳/۹	۵۰۰	۲۵۰	۱۲۵
۳f	<۳/۹	۱۲۵	۲۵۰	۶۲/۵
۳g	<۳/۹	-	۲۵۰	۲۵۰
۳h	<۳/۹	۳۱/۲	۲۵۰	۱۵/۶
۳i	<۳/۹	-	۲۵۰	۲۵۰
۳j	<۳/۹	۵۰۰	۲۵۰	۲۵۰
۱	<۳/۹	۱۲۵	۲۵۰	۲۵۰
شاهد الف	۴	۰/۱۲۵	۰/۲۵	۰/۵
شاهد ب	۸	۴	۲	۰/۵

الف) جنتامایسین، ب) کلرامفنیکل

۳	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄ CHO	۳c	۸۵
۴	2,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₄ CHO	۳d	۸۷
۵	Vanillin	۳e	۸۰
۶	2,6-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃ CHO	۳f	۹۰
۷	3,5-(Br) ₂ -4-OH-C ₆ H ₂ CHO	۳g	۸۷
۸	1-NaphthylCHO	۳h	۹۰
۹	2-Thiophene carbaldehyde	۳i	۸۵
۱۰	Cinnamylaldehyde	۳j	۹۰

بعد از سنتز ترکیبات، فعالیت ضدباکتریایی ترکیبات در شرایط آزمایشگاهی به صورت جداگانه در برابر تعدادی از باکتری‌های گرم مثبت استرپتوکوک پیروژنز (ایزوله بالینی)، باسیلوس سابتیلیس (ATCC 465)، لیستریا مونوسیتوژنز (ATCC 7644)، استافیلوکوکوس اورئوس (ATCC 25923)، انتروکوکوس فکالیس (ATCC 33186) و باکتری‌های گرم منفی (کلبسیلا پنومونی (ATCC 700603)، اشرشیاکلی (ATCC 25922)، پseudomonas آئروژینوا (ATCC 27853)، اسینتوباکتر بامانی (ATCC 19606) بررسی شد. جنتامایسین و کلرامفنیکل نیز به عنوان داروهای استاندارد مورد استفاده قرار گرفتند. حداقل غلظت مهار کننده با استفاده از روش رقیق سازی میکرو و بر اساس روش‌های توصیه شده توسط موسسه استانداردهای بالینی و آزمایشگاهی (موسسه استانداردهای بالینی و آزمایشگاهی ۲۰۱۲) انجام شد. نتایج آنتی باکتریال در جداول ۳ ارایه شده است. فعالیت ضدباکتریایی ترکیبات نشان می‌دهد که تاثیر آن‌ها بر باکتری‌های گرم مثبت بیشتر از باکتری‌های گرم منفی است. این نتیجه مشابه گزارش گروه شارما بود. [30] همه ترکیبات اثر بسیار خوبی در برابر استرپتوکوک پیوژنز دارند و تقریبا مشابه داروهای جنتامایسین و کلرامفنیکل عمل

جدول 4: حداقل غلظت بازدارنده (MIC) سولفونامیدهای سنتز شده در برابر باکتری‌ها گرم منفی

ترکیب	باکتری های گرم منفی				
	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Klebsiella pneumonia</i>	<i>Escherichia Coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
۲a	۲۵۰	۲۵۰	۲۵۰	۱۲۵	۲۵۰
۲b	۲۵۰	۲۵۰	۲۵۰	۲۵۰	۲۵۰
۲c	۲۵۰	۲۵۰	۲۵۰	۱۲۵	۵۰۰
۲d	۲۵۰	۲۵۰	۲۵۰	۵۰۰	۲۵۰
۲e	۲۵۰	۲۵۰	۲۵۰	۲۵۰	۲۵۰
۲f	۲۵۰	۲۵۰	۲۵۰	۲۵۰	۵۰۰
۲g	۲۵۰	۲۵۰	۲۵۰	۲۵۰	۲۵۰
۲h	۲۵۰	۲۵۰	۲۵۰	۲۵۰	۲۵۰
۲i	۲۵۰	۲۵۰	۲۵۰	۲۵۰	۲۵۰
۲j	۲۵۰	۲۵۰	۲۵۰	۵۰۰	۵۰۰
۱	۲۵۰	۲۵۰	۲۵۰	۲۵۰	۲۵۰
شاهد الف	۲	۲	۰/۱۲۵	۱	۲
شاهد ب	۸	-	۴	۲۵۰	۸

الف) جنتا مایسین، ب) کلرامفنیکل

علاوه بر این، یک قارچ (*candida albicans*) مورد آزمایش قرار گرفت که در بین ترکیبات، تنها ترکیب ۲h تاثیر متوسطی در برابر این قارچ داشت. در مجموع، در بین این ترکیبات، ۲a و ۲h اثرات بازدارندگی قابل توجهی در مقایسه با بقیه ترکیبات دارا بودند. بنابراین می توان گفت که حلقه های آروماتیک بدون استخلاف فنیل و نفتیل در مقایسه با سایر حلقه‌های استخلاف دار عملکرد بهتری دارند.

نتیجه گیری:

به طور خلاصه، در اینجا یک روش کارآمد برای سنتز یک سری جدید از ۴- (۴-آریلیدن-۳-متیل-۵-اکسو-۴-و-۵-دی-هیدرو-*H1*-پیرازول-۱-ایل) بنزن سولفونامیدها از واکنش ۴- (۳-متیل-۵-اکسو-۴-و-۵-دی-هیدرو-*H1*-پیرازول-۱-ایل) بنزن سولفونامید و آلدهیدهای آروماتیک در مخلوط حلال آب : اتانول با بازده عالی ارائه گردید. از مزایای این روش می توان به، سبز بودن حلال مورد استفاده، عدم استفاده کاتالیزور، مدت زمان بسیار کم واکنش و بازده های بالا اشاره کرد. نتایج حاصل از بررسیهای بیولوژیکی نشان داد که تمام ترکیبات، اثر بسیار خوبی در برابر استرپتوکوک پیوژنز دارند. این باکتری بیماری‌های مهمی از جمله گلودرد چرکی، زرد زخم و قانقاریا را در انسان ایجاد می کند. بنابراین می توان تاثیر این مواد بر روی این بیماریها بررسی نمود. هم چنین برخی از ترکیبات فعالیت ضدباکتریایی خوب و متوسطی را در برابر باکتری‌های گرم مثبت از خود نشان دادند.

قدردانی

کلیه هزینه های مالی این پژوهش توسط دانشگاه اصفهان تامین شده است . بنابراین از معاونت مالی و پژوهشی، کارشناسان محترم آزمایشگاه مرکزی دانشگاه اصفهان و دانشجویان عزیزی که در این راه، نویسنده را کمک کردند تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

- [1] World Health Organization (WHO) Geneva, 2002.
- [2] Walsh C (2003) Antibiotics Actions Origins Resistance. ASM, Washington, DC.
- [3] Rachakonda S, Cartee L (2004) Challenges in antimicrobial drug discovery and the potential of nucleoside antibiotics. *Curr Med Chem* 11:775-793.
- [4] Nathan C (2004) Antibiotics at the crossroads. *Nature* 431:899-902.
- [5] Terzi HA, Kulah C, Ciftci IH (2014) The effects of active efflux pumps on antibiotic

- c]pyrazol(in)es substituted with sulfonamide, sulfonylurea(-thiourea) pharmacophores, and some derived thiazole ring systems. *Bioorg Med Chem* 14:6475-6485.
- [15] Thornber CW (1979) Isosterism and molecular modification in drug design. *Chem Soc Rev* 8:563-580.
- [16] Maren TH (1976) Relations between structure and biological activity of sulfonamides *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 16:309-327.
- [17] Mustafa G, Khan IU, Ashraf M, Afzal I, Shahzad SA, Shafiq M (2012) Synthesis of new sulfonamides as lipoxigenase inhibitors. *Bioorg Med Chem* 20, 2535-2539.
- [18] Supuran CT, Scozzafava A, Jurca BC, Ilies MA (1998) Carbonic anhydrase inhibitors-Part 49: Synthesis of substituted ureido and thioureido derivatives of aromatic/heterocyclic sulfonamides with increased affinities for isozyme. *Eur J Med Chem* 33:83-93.
- [19] Powers JC, Asgian JL, Ekici ÖD, James KE (2002) Irreversible inhibitors of serine, cysteine, and threonine proteases. *Chem Rev* 102:4639.
- [20] Kalgutkar AS, Jones R, Sawant A (2010) Sulfonamide as an essential functional group in drug design, Metabolism, Pharmacokinetics and toxicity of functional groups. D Smith (Eds.), p. 210.
- [21] Dömling A (2006) Recent developments in isocyanide based multicomponent reactions in applied chemistry. *Chem Rev* 106:17-89.
- [22] Castagnolo D, Manetti F, Radi M, Bechi B, Pagano M, De Logu A, Meleddu R, Saddi M, Botta M (2009) Synthesis, biological evaluation, and SAR study of novel pyrazole analogues as inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis*: Part 2. Synthesis of rigid pyrazolones, *Bioorg. Med. Chem.* 17:5716-5721.
- [23] Al-Haiza MA, El-Assiery SA, Sayed GH (2001) Synthesis and potential antimicrobial activity of some new compounds containing the pyrazol-3-one moiety. *Acta pharmaceutica* 51:251-261.
- [24] Rahimizadeh M, Pordel M, Bakavoli M, Rezaeian S, Sadeghian A (2010) Synthesis and antibacterial activity of some new derivatives of pyrazoles. *World J Microbiol Biotechnol* 26:317-321
- resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *World J Microbiol Biotechnol* 30:2681-2687.
- [6] Herrera-Estrella L, Simpson J (1995) Genetically engineered resistance to bacterial and fungal pathogens. *World J Microbiol Biotechnol* 11:383-392.
- [7] Gadad AK, Mahajanshetti CS, Nimbalkar S, Raichurkar A (2000) Synthesis and antibacterial activity of some 5-guanylhydrazone/thiocyanato-6-arylimidazo [2,1-b]-1, 3, 4-thiadiazole-2-sulfonamide derivatives. *Eur J Med Chem* 35:853-857.
- [8] Turkmen H, Zengin G, Buyukkircali B, (2011) Synthesis of sulfanilamide derivatives and investigation of in vitro inhibitory activities and antimicrobial and physical properties. *Bioorg Chem* 39:114-119.
- [9] Essghaier B, Naouar A, Abdelhak J, Zid MF, Sadif-Zouaui N, (2014) Synthesis, crystal structure and potential antimicrobial activities of di (4-sulfamoyl-phenyl-ammonium) sulphate. *Microbiological Res.* 169:504-510.
- [10] Supurn CT, Innocenti A, Mastrolorenzo A, Scozzafav A (2004) Antiviral sulfonamide derivatives. *Mini Rev Med Chem* 4:189-200.
- [11] Abdel-Aziz HA, Al-Rashood KA, ElTahir KEH, Suddek GM (2014) Synthesis of N-benzenesulfonamide-1H-pyrazoles bearing arylsulfonyl moiety: Novel celecoxib analogs as potent anti-inflammatory agents. *Eur J Med Chem* 80:416-422.
- [12] Li J, Anderson Q, Burton E, Cogburn J, Collins J, Garland D, Gregory S, Hauog H, Lsakon PC, Koboldt CM, Logusch EW, Norton MB, Perkins WE, Reinhard JE, Seibert K, Veenhizen AW, Zang Y, Reitz DB (1995) 1,2-Diarylcyclopentenes as Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Orally Active Anti Inflammatory Agents. *J Med Chem* 38: 4570-4587.
- [13] Ghorab M, Ragab A, Hamed MM (2009) Design, synthesis and anticancer evaluation of novel tetrahydroquinoline derivatives containing sulfonamide moiety *Eur J Med Chem* 44:4211-4217
- [14] Rostom SAF (2006) Synthesis and in vitro antitumor evaluation of some indeno[1,2-

- [25] Tantawy A, Eisa H, Ismail A, Alexandria ME (1988) Synthesis of 1-(substituted) 4-arylhydrazono-3-methyl-2-pyrazolin-5-ones as potential antiinflammatory agents. *J Pharm Sci* 2:113-116.
- [26] Rajendra PY, Prasad A, Lakshmana RL, Prasoon K, Murali P, Kumar R (2005) Synthesis and antidepressant activity of some 1,3,5-triphenyl-2-pyrazolines and 3-(2''-hydroxy naphthalen-1''-yl)-1,5-diphenyl-2-pyrazolines. *Bioorg Med Chem Lett* 15:5030-5034.
- [27] Magedov IV, Manpadi M, Van slambrouck S, Steelant WFA, Rozhkova E, Przhevalskii NM, Rogelj S, Kornienko A (2007) Discovery and investigation of antiproliferative and apoptosis-inducing properties of new heterocyclic podophyllotoxin analogues accessible by a one-step multicomponent synthesis. *J Med Chem* 50:5183-5192.
- [28] Himly M, Jahn-Schmid B, Pittertschatscher K, Bohle B, Grubmayr K, Ferreira F, Ebner H, Ebner C (2003) IgE-mediated immediate-type hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone. *J. Allergy Clin Immunol* 111: 882-888.
- [29] Walker JR, Fairfull-Smith KE, Anzai K, Lau S, White PJ, Scammells PJ, Bottle SE (2011) Eदारavone containing isoindoline nitroxides for the potential treatment of cardiovascular ischaemia. *Med Chem Comm* 2:436-441.
- [30] Bekhit AA, Ashour HMA, El-Din A, Bekhit A, Abdel-Rahman HM, Bekhit SA, (2009) Synthesis of some pyrazolyl benzenesulfonamide derivatives as dual anti-inflammatory antimicrobial agents. *Enzyme J Inhib Med Chem* 24:296-309.
- [31] Sharma PK, Chandak N, Kumar P, Sharma C, Aneja KR (2011) Synthesis and biological evaluation of some 4-functionalized-pyrazoles as antimicrobial agents *Eur J Med Chem* 46:1425-1432.
- [32] Yu M, Yang H, Wu K, Ji Y, Ju L, Lu X (2014) Novel pyrazoline derivatives as bi-inhibitor of COX-2 and B-Raf in treating cervical carcinoma. *Bioorg Med Chem* 44:4109-4118.