

تهیه، شناسایی، بررسی ساختاری، آنالیز سطح هیر شفلد و خواص ضد باکتریایی ترکیب جدید دی تیوفسفر با اسکلت P(S)(S)(N)(C)

افشین سعادت*

گروه شیمی، واحد گرمی، دانشگاه آزاد اسلامی، گرمی، ایران، صندوق پستی ۶۳۷۶۴-۵۶۵۱۷

پاتریک مک آردل

انستیتو شیمی، دانشگاه NUI گالوی، گالوی، ایرلند

چکیده: در این پژوهش، ترکیب جدیدی از دی تیوفسفرها با فرمول $[(S^-)(S)P(OC_6H_4-p-CH_3)(NHCH_2CH_2NH(Me)_2)^+]$ تهیه شد و با استفاده از روش‌های طیف‌سنجی تبدیل فوریه زیر قرمز (FT-IR)، تشدید مغناطیس هسته (^{31}P , ^{13}C , 1H NMR)، تجزیه عنصری (CHN) و پراش پرتو ایکس نمونه تک بلور شناسایی گردید. این ترکیب در سیستم بلوری تک میل و گروه فضایی $P2_1/C$ متبلور شده است. ساختار کریستالی ترکیب نشان داد که واحد بی تقارن آن به صورت دو مولکولی می‌باشد و اتم فسفر در محیط چهاروجهی $P(S)(S)(N)(C)$ قرار دارد. در ساختار بلوری پیوندهای هیدروژنی $N-H...S=P$ یک ساختار یک بعدی از مولکول‌ها در راستای محور b ایجاد می‌کند، این الگو شامل موتیفهای $R_2^2(7)$ و $R_2^2(8)$ می‌باشد. سطح‌های هیر شفلد و نمودار اثر انگشت دوبعدی برآمده از برهمکنش‌های بین مولکولی با استفاده از برنامه کریستال اکسلور ایجاد می‌شود که برای آن از داده‌های بلورنگاری (Cif) به عنوان ورودی به نرم افزار استفاده می‌شود. بررسی‌ها نشان می‌دهد که برهمکنش‌های $H...H$ مربوط به دو مولکول مجزا در ترکیب مورد نظر دارای سهمی به میزان ۵۱/۱٪ و ۵۰/۹٪ می‌باشند. علاوه بر این فعالیت ضدباکتریایی ترکیب سنتز شده بر روی باکتری‌های اشیریشیا کلی، سودوموناس آئروژینوزا، باسیلوس سرئوس، استافیلوکوکوس اورئوس مورد بررسی گرفت.

واژه‌های کلیدی: دی تیوفسفر، پیوند هیدروژنی، ساختار بلوری، سطح هیر شفلد، فعالیت ضد باکتری

KEYWORDS: Dithiophosphorus; Hydrogen bonding; Crystal structure; Hirshfeld surface; Antibacterial activity

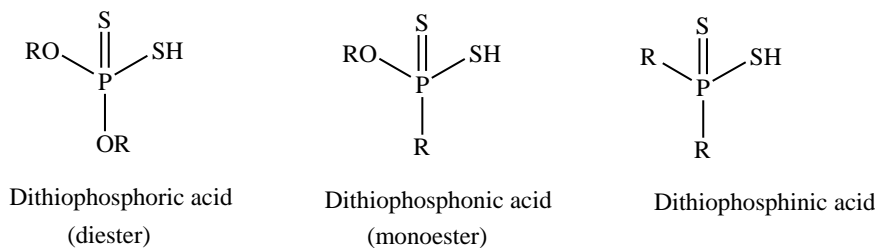
مقدمه

داروسازی برای سنتز داروهای موثر از این ترکیبات تلاش‌های زیادی را انجام داده‌اند [۱، ۲]. با توجه به تعداد پیوندهای مستقیم

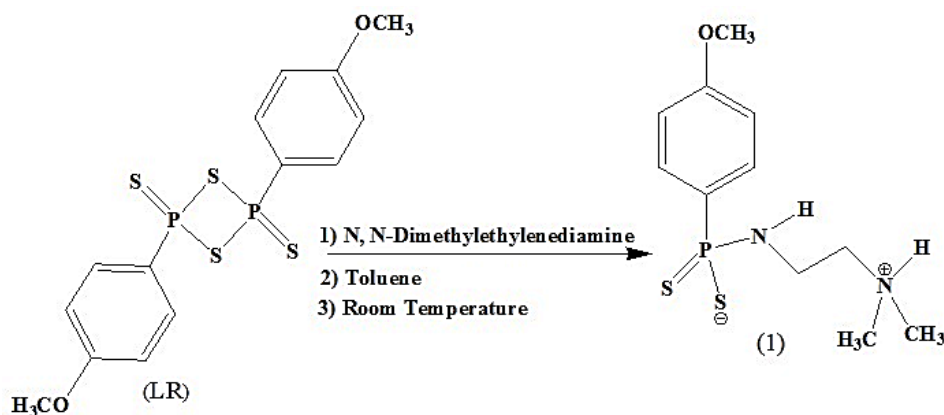
شیمی تیوفسفرها به خاطر مزیت‌های فراوان توسط بسیاری از پژوهشگران مورد مطالعه قرار گرفته است، به ویژه پژوهشگران در زمینه

*E-mail: Afshinsaadat2008@gmail.com

*عهدہ دار مکاتبات



شکل ۱- ساختار شیمیایی مشتقات دی تیو فسفرها

شکل ۲- سنتز ترکیب $[(S^-)(S)P(OC_6H_4-p-CH_3)(NHCH_2CH_2NH(Me)_2)^+]$ (۱)

ساختارهای سوپرامولکولی می‌باشد [۲۳-۲۱]. دی تیو فسفرها به آسانی می‌توانند از معرف لائوسون^۳ (LR) (شکل ۲) تهیه شوند [۱۸، ۲۰]. زیرا تحت شرایط مناسب به وسیله یک حمله نوکلئوفیلی حلقه چهار عضوی آن باز می‌شود. الکل‌ها، هم به عنوان حلال و هم به عنوان واکنشگر می‌توانند به حلقه معرف لائوسون حمله کنند و باعث باز شدن حلقه شوند. واکنش بین آمین‌ها و معرف لائوسون در یک حلال بی اثر انجام می‌شود و با توجه به وجود پروتون اسیدی، نیتروژن آمین می‌تواند پروتون اسیدی را جذب کرده و تشکیل زوج یون^۴ دهد [۲۴، ۲۱]. در این کار ما ترکیب جدید $[(S^-)(S)P(OC_6H_4-p-CH_3)(NHCH_2CH_2NH(Me)_2)^+]$ (۱)، را با استفاده از معرف لائوسون سنتز کردیم و با استفاده از تکنیک‌های IR، ¹³C NMR، ¹H، ³¹P، آنالیز عنصری و کریستالوگرافی شناسایی کرده و ساختار کریستالی آن را مورد بررسی قرار دادیم. همچنین اثر ضد باکتریایی ترکیب سنتز شده بر روی باکتری‌های اشریشیا کلی^۵، سودوموناس آئروژینوزا^۶، باسیلوس سرئوس^۷، استافیلوکوکوس اورئوس^۸ مورد مطالعه قرار گرفت.

کربن - فسفر سه نوع از ترکیبات دی تیو فسفرها^۱ بیشتر شناخته شده هستند (شکل ۱). مشتقات فلزی فسفر دی تیوئیک دارای کاربردهای مهم عملی می‌باشند، آن‌ها به عنوان افزودنی در روغن‌های روان کننده [۳]، عامل‌های استخراج کننده [۴-۶]، واکنشگرها برای جداسازی فلزات سنگین [۷-۹]، عامل‌های آنتی تومور در پزشکی [۲] و به عنوان حشره کش، علف کش و ضد قارچ [۱۰-۱۲] کاربرد ویژه‌ای دارند. مشتقات فلزی دی تیو ارگانو فسفر اسیدها همچنین به خاطر تنوع زیاد در ترکیبات و ساختارشان که ناشی از حالت‌های گوناگون برهمکنش گوگرد - فلز می‌باشد زمینه علمی خاصی را ارائه می‌کنند. تاکنون، ساختارهای فراوانی از مشتقات دی تیو ارگانو فسفرها توسط پراش پرتو ایکس مطالعه شده‌اند [۲۰-۱۳]، اما در اکثر آن‌ها مطالعات بیشتر به تعیین ساختار مولکول محدود شده‌اند. با توسعه روش‌های کریستالوگرافی^۲، علاقه برای آنالیز انباشتگی مولکولی در ساختار کریستالی آن‌ها افزایش پیدا کرده است. در این راستا حالت‌های گوناگونی از تجمعات مولکولی تشخیص داده شده‌اند، که نتیجه آن تشکیل

(۱) Dithiophosphorus
(۳) Lawesson's reagent
(۵) Escherichia coli
(۷) Bacillus cereus

(۲) Crystallography
(۴) Ion pair
(۶) Pseudomonas aeruginosa
(۸) Staphylococcus aureus

بخش تجربی

مواد شیمیایی و دستگاهها

N, N-دی متیل اتیلن دی آمین (۹۸٪) از سیگما آلدریج^۱، حلال تولوئن (۹۹٪)، آنیسول (۹۹٪) از شرکت مرک^۲، فسفر پنتا سولفید (۹۶٪)، دی متیل سولفوکسید (۹۹٪) از شرکت مرک تهیه و استفاده شدند. پیش ماده معرف لاوسون مطابق منبع موجود تهیه شد [۲۵]. طیف مادون قرمز با استفاده از قرص KBr و دستگاه طیفسنجی FT-IR ساخت شرکت Bruker ثبت شده است. آنالیز عنصری با استفاده از دستگاه CHN Perkin-Elmer 2400 ثبت و گزارش شده است. طیف‌های NMR ترکیب به وسیله دستگاه اسپکترومتر (AVANCE DRS 400) مدل بروکر گرفته شده است. نقطه ذوب در لوله موئین سرباز با استفاده از دستگاه اندازه گیری نقطه ذوب الکتروترمال مدل SMP3 تعیین شده است.

ستز ترکیب $[(S)-(S)P(OC_6H_4-p-CH_3)(NHCH_2CH_2NH(Me)_2)^+]$ (۱)

در یک بالن ۵۰ میلی لیتری ۰/۴ گرم (۱ میلی مول) معرف لاوسون LR با ۳۰ میلی لیتر تولوئن بصورت سوسپانسیون با هم مخلوط شدند. سپس ۰/۳۵ گرم (۴ میلی مول) N, N-دی متیل اتیلن دی آمین به مخلوط سوسپانسیون اضافه گردید و مخلوط به مدت یک شبانه روز در دمای اتاق هم زده شد. بعد از ۲۴ ساعت رسوب سفید رنگی به دست آمد که با کاغذ صافی جدا شد. رسوب به دست آمده با دی اتیل اتر شستشو و در حلال تولوئن نوبلور گردید و سپس بر روی P_4O_{10} و در یک دسیکاتور خلاء خشک شد. این ماده در دمای ۱۱۵- درجه سلسیوس ذوب گردید.

Yield: 66%. m. p.= 110-115 °C. Anal. Calc. for $C_{11}H_{19}N_2OPS_2$ (290.39): C, 45.50; H, 6.59; N, 9.65; Found: C, 45.64; H, 6.47; N, 9.92 %. 1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6 , 25°C): δ = 2.75 (s, 6H, CH_3), 2.95 (m, 2H, C H₂), 3.05 (t, 2H, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, CH_2), 3.74 (s, 3H, CH_3 -OAr), 6.84 (dd, 2H, $^4J_{PH}$ =2.8, $^3J_{HH}$ = 8.8 Hz, $H_{aromatic}$), 7.92 (dd, 2H, $^3J_{PH}$ =11.6, $^3J_{HH}$ = 5.4 Hz, $H_{aromatic}$). ^{13}C NMR (CDCl₃, 25°C): δ = 39.8 (d, $^2J_{PC}$ = 12.0 Hz, $\underline{CH_2}$), 42.7 (s, $\underline{CH_3}$), 51.0 (s, $\underline{CH_3}$ -O-Ar), 54 (d, $^3J_{PC}$ = 6.4 Hz, $\underline{CH_2}$), 112.4 (d, $^3J_{PC}$ = 16.8 Hz, $C_{aromatic}$), 125.7 (d, $^1J_{PC}$ = 61.6 Hz, $C_{aromatic}$), 130.9 (d, $^2J_{PC}$ =13.2 Hz, $C_{aromatic}$), 159.9 (s, $C_{aromatic}$). $^{31}P\{^1H\}$ NMR (DMSO- d_6 , 25°C, H_3PO_4 external); δ = 80.09 (s) ppm. FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3331(s) for $\nu_{as}(N-H)$, 1591(m), 1450(m), 1244(s), 1101(vs) for $\nu_{as}(C-N)$, 1018 (s) for $\nu_{as}(P-N)$, 655(s), 565(s) for $\nu_{as}(P-S)$.

روش بررسی فعالیت ضد باکتریایی

در این پژوهش فعالیت ضد باکتری برای ترکیب سنتز شده بر روی دو باکتری گرم منفی اشیریشیا کلی (ATCC 25922)، سودوموناس آرتروینوزا (ATCC 27853) و دو باکتری گرم مثبت استافیلوکوکوس اورئوس (ATCC 1431) و باسیلوس سرئوس (ATCC 1015) و با استفاده از روش دیسک دیفیوژن^۳ مورد بررسی قرار گرفت. همچنین به منظور مقایسه نتایج، از جنتامایسین^۴ به عنوان داروی ضد میکروبی استاندارد استفاده گردید. در روش دیسک دیفیوژن مقدار ۰/۰۰۵ گرم از نمونه در ویال ۱ میلی لیتری حاوی حلال دی متیل سولفوکسید حل شد و سپس دیسک بلانک آغشته به نمونه در فاصله مناسب از دیواره پلیت قرار داده شد و به مدت ۲۰ الی ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ °C انکوباسیون شدند، پس از سپری شدن دوره انکوباسیون قطر هاله رشد نکردن باکتری بر حسب میلی متر اندازه گیری و ثبت شد.

کریستالوگرافی با اشعه ایکس

داده‌های پراش اشعه ایکس ترکیب ۱ در دمای ۲۹۸ کلین با استفاده از تکنیک امگا اسکن در دستگاه پراش SMART Bruker مجهز شده به یک آشکارساز CCD و تکفام ساز گرافیتی $Mo K\alpha$ ($\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$) جمع آوری شد. ساختار به دست آمده با استفاده از روش مستقیم در نرم افزار SHELXS-97 حل شد [۲۶]. کلیه اتم‌های غیر هیدروژنی با استفاده از مجذور مربعات ماتریکس کلی بر پایه F^2 با استفاده از نرم افزار SHELXS-97 به صورت آنیزوتروپی به دست آورده شد. کلیه هیدروژن‌های باقیمانده، در مکان‌هایی که به طور محاسباتی به دست آورده شد، قرار گرفت. $[U_{iso}(H) = 1.2U_{eq}(i) \text{ or } 1.5U_{eq}(Cii) \text{ for methyl groups}]$.

نتیجه‌ها و بحث

ستز و طیف سنجی

N, N-دی متیل اتیلن دی آمین مطابق شکل ۲ با معرف لاوسون در حلال بی اثر (تولوئن) واکنش می‌دهد و نیتروژن گروه آمین نوع اول با حمله نوکلئوفیلی باعث شکسته شدن حلقه چهار عضوی (P_2S_2) در LR می‌شود. در ترکیب به دست آمده (ترکیب ۱) به خاطر وجود یک گروه آمین نوع دوم در ساختار آن هیدروژن اسیدی توسط نیتروژن دوم جذب شده و باعث تشکیل یک زوج یون می‌شود. ساختار این ترکیب با استفاده از تکنیک‌های مادون قرمز، 1H ، ^{13}C ، ^{31}P NMR (شکل ۳ و ۴)

(۱) Sigma-Aldrich

(۳) Disk Diffusion

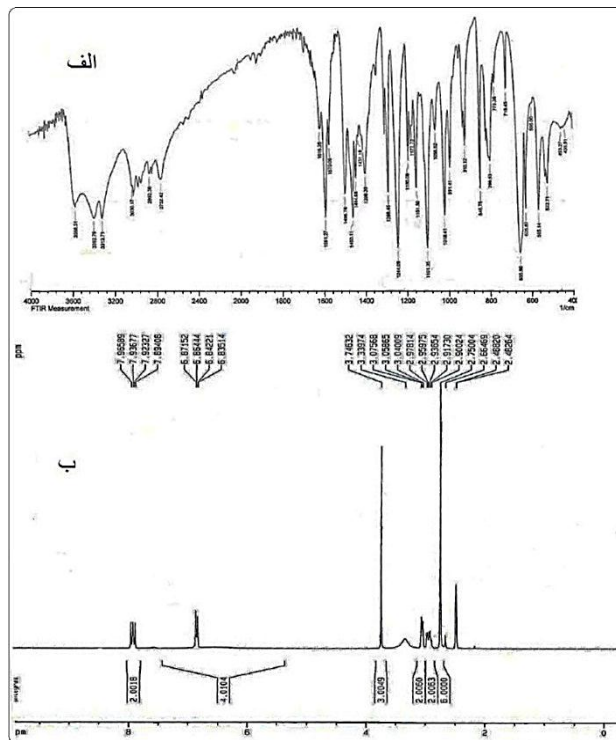
(۲) Merck

(۴) Gentamycin

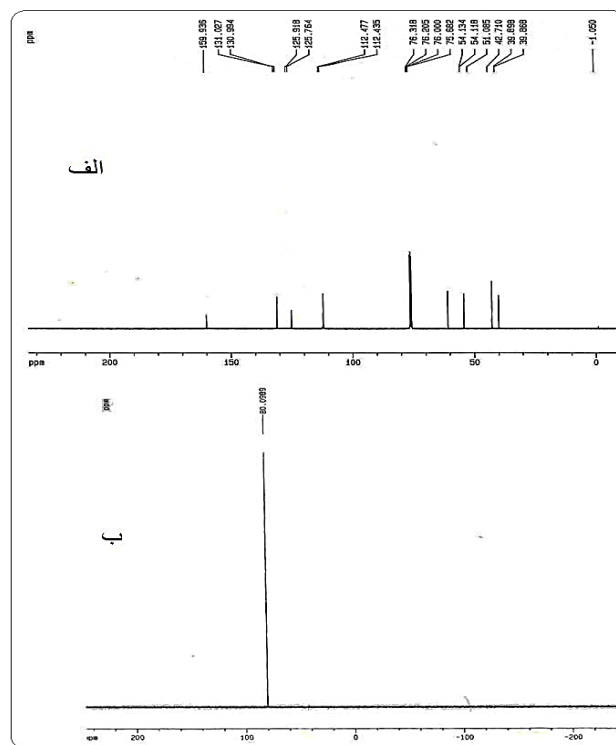
و کریستالوگرافی اشعه X تایید گردید. طیف مادون قرمز ترکیب ۱ پیک‌های مشخص در 3331 ، 1018 و 655 cm^{-1} را نشان می‌دهد که به ترتیب مربوط به گروه‌های عاملی N-H، P-N و P-S می‌باشد [۲۷، ۲۸]. طیف ^{31}P NMR ترکیب یک پیک یکتایی در ناحیه 80 ppm نشان داد که این دلیلی بر خالص بودن ترکیب می‌باشد. در طیف ^1H NMR مربوط به ترکیب مورد نظر در حلال دی متیل سولفوکساید پیک یکتایی در بازه جابجایی شیمیایی $2/7$ به دو تا گروه متیل (CH_3) متصل به اتم نیتروژن مربوط می‌شود. پیک‌های مربوط به دو گروه متیلن (CH_2) آلیفاتیک متصل به اتم‌های نیتروژن در ناحیه $2/8$ – $3/4$ به صورت دو پیک سه تایی مجزا دیده شدند. همچنین پیک مربوط به گروه متیل متصل به اتم اکسیژن (OCH_3) در ناحیه $3/7$ به صورت پیک یکتایی مجزا مشاهده گردید. پیک‌های مربوط به هیدروژن‌های آروماتیکی در ناحیه $6/8$ – $7/9$ مشاهده شدند.

بررسی ساختار بلوری

بلورهای این ترکیب از تبخیر آرام در دمای اتاق به دست آمد. واحد بی تقارن شامل دو مولکول مستقل (A و B) از لحاظ کریستالوگرافی مشاهده گردید (شکل ۵). داده‌های کریستالوگرافی و جزئیات اشعه X در جدول ۱ آورده شده است. طول پیوندها و زوایای منتخب در جدول ۲ آورده شده است. اتم فسفر با زوایای در محدوده $68/90$ – $106/119$ درجه (B) و $114/82$ – $102/52$ درجه (A) برای ترکیب ۱ از ساختار تتراهدرال میزان کمی انحراف یافته است. در ترکیب ۱ طول‌های پیوندی در P1-S1 (1A) و P2-S3 (1B) با هم برابر می‌باشند ($1/975 \text{ \AA}$). طول پیوندهای P-N در A و B به ترتیب برابر $1/680 \text{ \AA}$ و $1/665 \text{ \AA}$ به دست آمد که اندکی کوتاه‌تر از طول پیوند معمولی P-N ($1/77 \text{ \AA}$) می‌باشد که این احتمالاً به دلیل اثرات الکترواستاتیکی پیوندهای قطبی ایست که با پیوند سیگمای P-N همپوشانی دارد [۲۸]. مجموع زوایای اتم‌های اطراف N1 و N3 در A و B به ترتیب $347/64$ و $345/1$ درجه با میانگین‌های $115/88$ و $115/03$ درجه به دست آمد. داده‌های مربوط به پیوند هیدروژنی در جدول ۳ آورده شده‌اند. اتصال پیوندهای هیدروژنی P(S)...H-N این برهم‌کنش‌های هیدروژنی منجر به تولید حلقه‌های $R_2^2(8)$ و $R_2^2(7)$ می‌شود (شکل ۶).



شکل ۳- طیف‌های مادون قرمز (الف) و رزونانس مغناطیس هسته پروتون (ب) ترکیب (۱)



شکل ۴- طیف‌های رزونانس مغناطیس هسته کربن (الف) و رزونانس مغناطیس هسته فسفر (ب) ترکیب (۱)

جدول ۲- گزیده‌ای از طول و زاویه‌های پیوندی.

طول های پیوندی (آنگسترم)	زاویه‌های پیوندی (°)
P(1)-S(1) ۱/۹۷۵۵(۱۰)	N(1)-P(1)-S(1) ۱۰۱/۸۸(۱۳)
P(1)-S(2) ۱/۹۶۸۶(۱۳)	N(1)-P(1)-S(2) ۱۰۹/۱۰(۱۲)
P(1)-N(1) ۱/۶۸۰(۳)	C(1)-P(1)-S(2) ۱۰۸/۷۳(۱۱)
P(1)-C(1) ۱/۸۰۹(۳)	N(1)-P(1)-S(1) ۱۱۱/۵۴(۱۲)
P(2)-S(3) ۱/۹۷۶۲(۱۲)	C(1)-P(1)-S(1) ۱۰۹/۹۶(۹)
P(2)-S(4) ۱/۹۸۵۷(۱۰)	S(2)-P(1)-S(1) ۱۱۴/۸۲(۶)
P(2)-N(3) ۱/۶۶۵(۳)	N(3)-P(2)-C(12) ۱۰۶/۶۸(۱۴)
P(2)-C(12) ۱/۸۱۰(۳)	N(3)-P(2)-S(3) ۱۰۸/۰۶(۱۱)
O(1)-C(4) ۱/۳۶۴(۱)	C(12)-P(2)-S(3) ۱۰۷/۵۲(۱۱)
O(1)-C(7) ۱/۴۱۳(۴)	N(3)-P(2)-S(4) ۱۰۶/۱۴(۱۰)
N(3)-C(19) ۱/۴۵۷(۴)	C(12)-P(2)-S(4) ۱۰۷/۸۷(۹)
N(1)-C(8) ۱/۴۵۹(۴)	S(3)-P(2)-S(4) ۱۱۹/۹۰(۵)

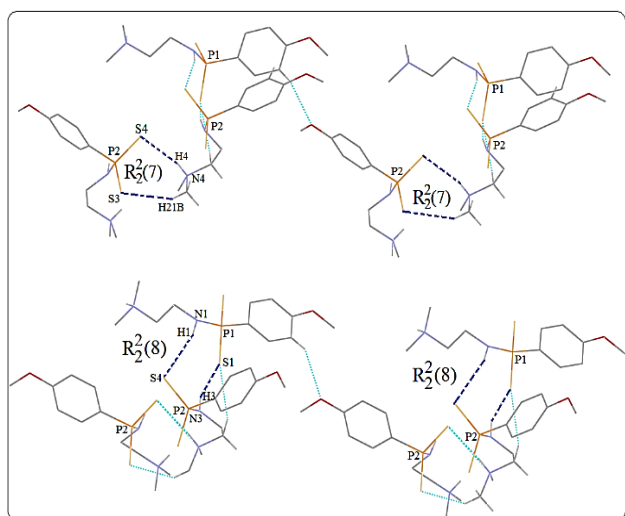
جدول ۳- موقعیت پیوندهای هیدروژنی (° و Å) و ترکیب

D-H	d(D-H)	d(H...A)	< DHA	d(D...A)
N1-H1...S4 ⁱ	۰/۸۵	۲/۹۶	۱۶۴/۲۵	۳/۷۹
N3-H3...S1 ⁱⁱ	۰/۸۳	۲/۶۰	۱۵۳/۰۵	۳/۳۷
N4-H4...S4 ⁱⁱⁱ	۰/۸۵	۲/۵۰	۱۵۷/۸۱	۳/۳۰
C21-H21B...S3 ^{iv}	۰/۹۶	۲/۸۱	۱۴۶/۲۷	۳/۶۴
C3-H3...O2 ^v	۰/۹۳	۲/۵۹	۱۴۱/۵۶	۳/۳۶

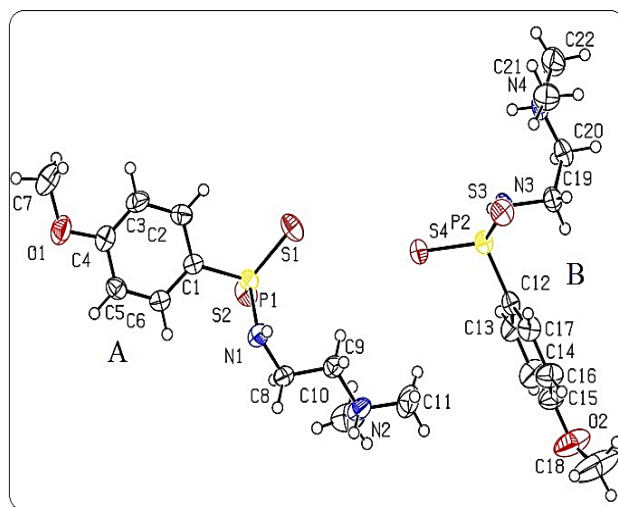
Symmetry codes: (i) x, 1+y, z; (ii) x, 1/2-y, 1/2+z; (iii) x, 3/2-y, 1/2+z; (iv) x, 1/2-y, 1/2+z; (v) x, 1+y, z

جدول ۱- داده‌های کریستالی و پارامترهای ساختاری ترکیب ۱

فرمول تجربی	C ₁₁ H ₁₉ N ₂ OPS ₂
وزن مولکولی	۲۹۰/۳۷
سیستم بلوری	مونوکلینیک
گروه فضایی	P2 ₁ /c
دما(کلوین)	۲۹۸
a (درجه), α (آنگستروم)	۱۹/۶۳۲۸(۱۵) و ۹۰/۰۰
b (درجه), β (آنگستروم)	۱۵/۹۸۶۷(۱۲) و ۱۰۳/۱۲۱(۱۲)
c (درجه), γ (آنگستروم)	۹/۵۰۴۸(۱۸) و ۹۰/۰۰
V (Å ³)	۲۹۰۵/۳ (۷)
Z	۸
ضریب جذب (mm ⁻¹)	۰/۴۶
اندازه بلور (mm)	۰/۵۰ × ۰/۴۰ × ۰/۲۰
محدوده θ برای جمع آوری داده ها	۲۸/۰۴-۳/۴۸
محدوده شاخص ها	-۱۲ ≤ h ≤ ۲۳
	-۱۲ ≤ k ≤ ۱۹
	-۱۱ ≤ l ≤ ۶
روش پالایش	full-matrix least-squares on F ²
ماکزیمم و مینیمم جذب	۰/۷۴۰, ۱/۰۰۰
measured, independent and observed [I > 2σ(I)] reflections	۷۲۹۶, ۴۴۴۴, ۳۵۷۶
R _{int}	۰/۰۲۸
R ₁ [F ² > 2σ(F ²)], wR ₂ (F ²)	۰/۰۴۳, ۰/۱۲۳
تعداد بازتاب های مستقل	۴۴۴۴
تعداد پارامترها	۳۲۹
Δρ _{max} , Δρ _{min} (e/Å ³)	۰/۳۰, -۰/۴۰



شکل ۶- نمایش موتیف های پیوندهای هیدروژنی در ترکیب ۱



شکل ۵- ساختار مولکولی ترکیب ۱

تحلیل سطح هیرشفلد

امروزه علاقه زیادی برای بررسی برهمکنش های بین مولکولی ساختارهای کریستالی از طریق آنالیز سطح هیرشفلد^۱ وجود دارد. آنالیز سطح هیرشفلد روشی عالی به منظور درک و تجسم برهمکنش های بین مولکولی موجود در انباشتگی بلوری ترکیبات به شمار می رود [۲۹]. در این روش محاسبه سطوح هیرشفلد برای هر مولکول، تصویری از فاصله تقریبی اتم های مجاور یکدیگر و برهمکنش های بین مولکولی آن ها ایجاد می کند که به کمک شکل های مولکولی سه بعدی نشان داده می شود. همچنین نمودارهای اثر انگشت دوبعدی^۲ حاصل از انجام محاسبات سطوح هیرشفلد، نشان دهنده نوع و درصد هر یک از برهمکنش ها در ترکیب هستند. در همین راستا با استفاده از آنالیز سطح هیرشفلد برهمکنش های موثر در انباشتگی بلوری ترکیب ۱ به وسیله نرم افزار کریستال اکسپلورر^۳ انجام شد [۳۰]. نمودارهای اثر انگشت دو بعدی برای دو مولکول مستقل از نظر تقارنی در محدوده استاندارد ۳۰۸/۸۴۶-۰/۱- رسم شد. بررسی سطح هیرشفلد برای این ترکیب حضور پیوندهای هیدروژنی و سایر برهمکنش ها و درصد مشارکت آنها را در انباشتگی ترکیب ۱ مشخص نمود. در آنالیز سطوح هیرشفلد به منظور مقایسه برهمکنش های بین مولکولی در ساختار بلوری از طرح نمادین قرمز - آبی - سفید، d_{norm} بر اساس شعاع و اندروالسی استفاده می شود. در این طرح نواحی قرمز رنگ نشانگر برهمکنش هایی در فواصل کوتاه تر از مجموع شعاع و اندروالسی، نواحی سفید رنگ نشانگر برهمکنش هایی نزدیک به مجموع شعاع و اندروالسی و نواحی آبی رنگ نشان دهنده برهمکنش هایی بزرگتر از مجموع شعاع و اندروالسی می باشند. در شکل ۷ سطوح هیرشفلد ترکیب ۱ شامل دو مولکول A و B نشان داده شده است. همان طور که در شکل مشاهده می شود نواحی قرمز رنگ نشانگر وجود برهمکنش های هیدروژنی در ساختار می باشد. شکل ۷ الف نشانگر برهمکنش های ایجاد شده بین یک مولکول A با دو مولکول A و B می باشد. برهمکنش های N-H...S به وسیله ناحیه قرمز روی سطوح هیرشفلد نشان می دهند این برهمکنش ها شاخص ترین برهمکنش بین مولکول ها می باشند. ناحیه های قرمز رنگ نشان داده شده با ۱، ۲، ۴ و ۵ به ترتیب مربوط به برهمکنش های C20H20B...S1 و N3H3...S1، N2H2...S1، N2H2...S2 و همچنین ناحیه های قرمز روشن (کم رنگ) نشان داده شده با

۳، ۶ و ۷ به ترتیب بیانگر برهمکنش های، N1H1...S4، C14H14...C4 و C8H8B...H9A هستند. شکل ۷ قسمت ب برهمکنش های تشکیل شده بین یک مولکول B با مولکول های A و B را نشان می دهد. ناحیه های نشان داده شده با برچسب های ۱، ۲، ۳، ۴، ۵ و ۶ به ترتیب مربوط به برهمکنش های N3H3...S1، N1H1...S4، N4H4...S4، C21H21B...S3، C14H14...C4، C20H20B...S1 می باشد. شکل های ۸ و ۹ نمودارهای اثر انگشت دوبعدی به ترتیب برای مولکول های A و B را نشان می دهد. در شکل ۸ درصد توزیع برهمکنش های گوناگون در مولکول A نشان داده شده است که C...H (۲۷/۲٪)، O...H (۷/۹٪) هستند. همچنین برای مولکول B همان طور که در شکل ۹ نشان داده شده است O...H (۳/۹٪)، S...H (۲۹٪)، C...H (۱۲/۸٪)، H...H (۵۱/۱٪) و O...H (۷/۹٪) هستند. بررسی و تجزیه و تحلیل این نمودارها نشان می دهد که در هر دو مولکول برهمکنش های H...H بیشترین سهم را نسبت به دیگر برهمکنش ها دارند. جفت شاخک ها با کمی عدم تقارن در نمودارهای اثر انگشت مربوط به برهمکنش های S...H (شکل ۸ و ۹ ب) هستند که نشان دهنده برهمکنش های متقارن در سطح مولکول های A و B است. همچنین جفت شاخک های نامتقارن در شکل ۹ (ث) مربوط به برهمکنش های O...H است.

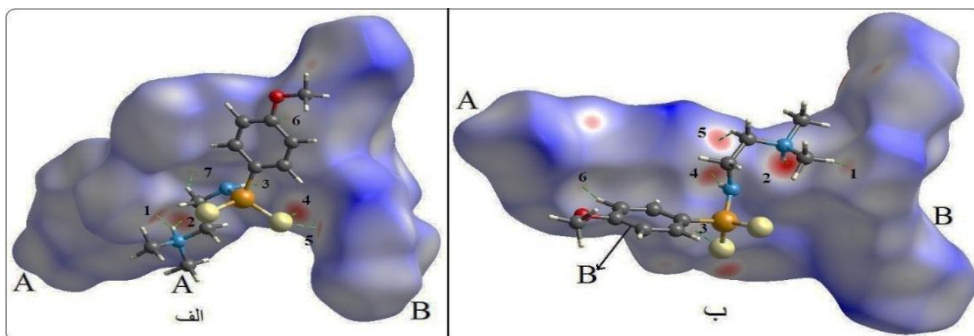
بررسی فعالیت ضد باکتریایی ترکیب تهیه شده

فعالیت ضد باکتریایی ترکیب سنتز شده بر روی ۴ باکتری گوناگون شامل ۲ باکتری گرم منفی و ۲ باکتری گرم مثبت مورد بررسی قرار گرفت و جهت مقایسه نتایج از داروی جنتامایسین به عنوان استاندارد استفاده شد. نتایج مربوط به این بخش در جدول ۴ آورده شده است. با توجه به نتایج به دست آمده از جدول ۴ می توان نتیجه گیری کرد که ترکیب سنتز شده دارای فعالیت ضد باکتریایی بالایی نسبت به استافیلوکوکوس اورئوس و باسیلوس سرئوس می باشد. نتایج به دست آمده از فعالیت ضد باکتریایی ترکیب (۱) با نتایج حاصل از ساختارهای مشابه مقایسه شد [۳۱]. این مقایسه نشان داد که ترکیب سنتز شده همانند ترکیبات دارای استخلاف آمینی (P-N) هستند دارای فعالیت ضد باکتریایی بهتری نسبت به ترکیبات دارای استخلاف الکلی (P-O) می باشد.

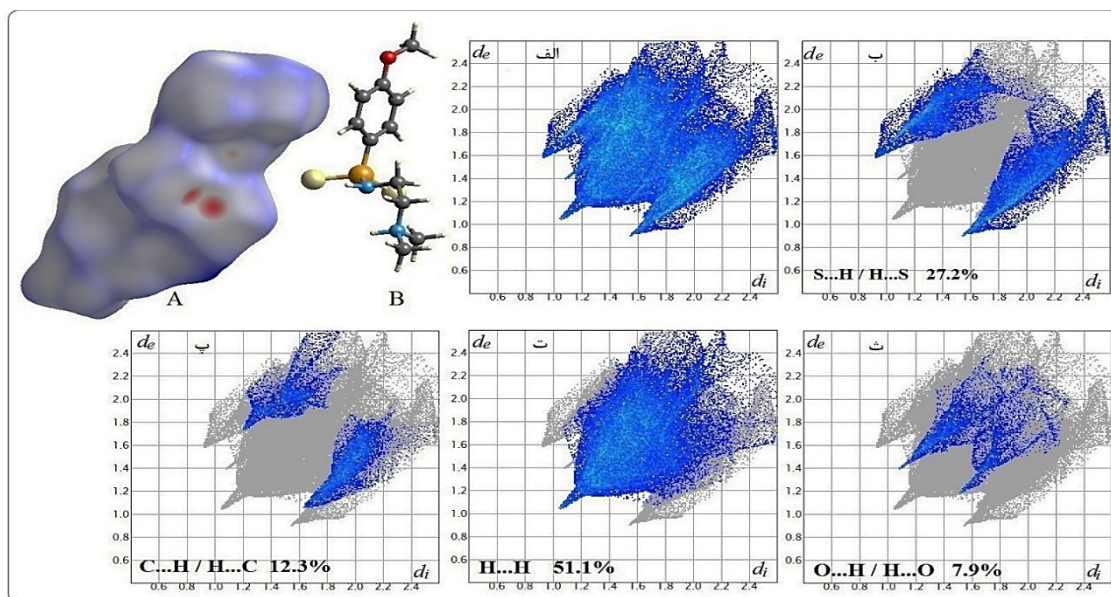
(۱) Hirshfeld surface

(۳) Crystal Explorer

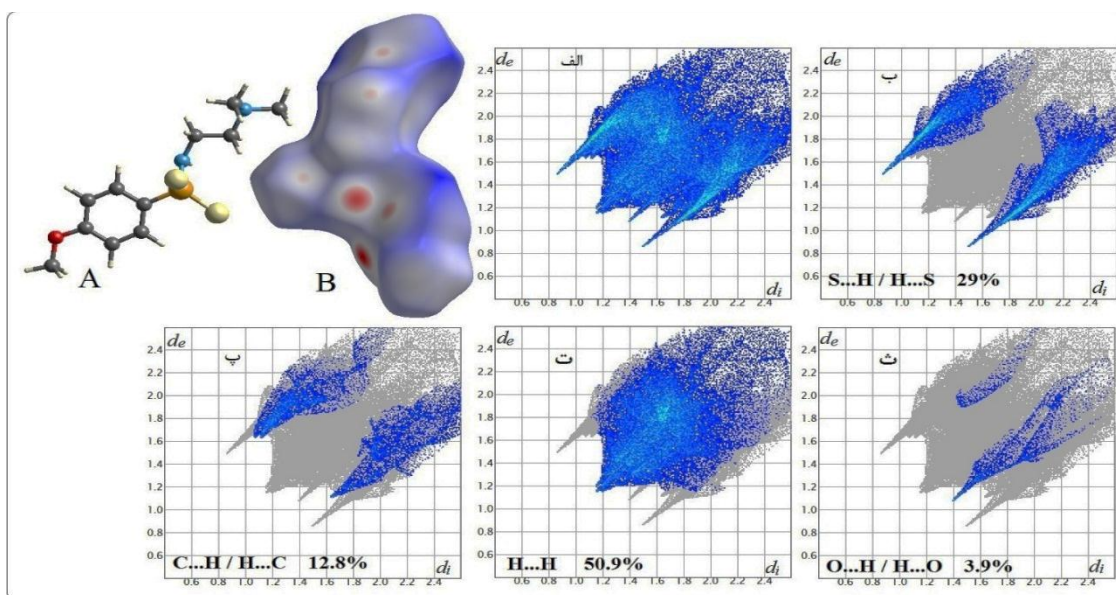
(۲) 2D Fingerprint



شکل ۷- سطوح هیرشفلد ایجاد شده با فاصله d_{norm} برای هر یک از مولکول‌های A و B در ترکیب ۱ همراه با برهم‌کنش‌های ایجاد شده.



شکل ۸- نمودار اثر انگشت مولکول A: (الف) کل برهم‌کنش، (ب) برهم‌کنش S...H، (پ) برهم‌کنش C...H، (ت) برهم‌کنش H...H، (ث) برهم‌کنش O...H



شکل ۹- نمودار اثر انگشت مولکول B: (الف) کل برهم‌کنش، (ب) برهم‌کنش S...H، (پ) برهم‌کنش C...H، (ت) برهم‌کنش H...H، (ث) برهم‌کنش O...H

مولکول ایجاد شده در ساختار برهم کنش های H...H بیشترین سهم را نسبت به برهمکنش های دیگر داشتند. بررسی فعالیت ضد باکتریایی ترکیب سنتز شده نشان داد که فعالیت آن بر روی باکتری های گرم مثبت بیشتر از گرم منفی است.

اطلاعات تکمیلی

ترکیب ۱ با کد CCDC ۱۰۲۰۴۴۱ در پایگاه CCD ثبت شده است. اطلاعات تکمیلی ساختاری در رابطه با ترکیب ۱ در پایگاه اینترنتی www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif قابل دسترس می باشد.

قدردانی

نویسنده مقاله از حمایت های مالی معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه آزاد اسلامی واحد گرمی صمیمانه تشکر می نماید.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۳/۲۹؛ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۹/۰۸

جدول ۴- داده های مربوط به فعالیت ضد باکتریایی (Zone Of Inhibition).

ترکیب	Gram-negative bacteria		Gram-positive bacteria	
	E. coli	P. aeruginosa	S. aureus	B. cereus
۱	۱۴	۱۵	۲۱	۱۹
Gentamycin	۴۰	۲۹	۲۷	۲۸
DMSO	-	-	-	-

نتیجه گیری

در این پژوهش، ترکیب جدیدی از دی تیو فسفونیک اسیدها در حلال خشک تولوئن سنتز شد. ترکیب سنتز شده با استفاده از روش های گوناگون فیزیکی شیمیایی شناسایی و بررسی شد. ساختار کریستالی ترکیب نشان داد که سلول واحد آن به صورت دو مولکولی می باشد. اتم فسفر در ترکیب مورد نظر به صورت چهار وجهی بود. ساختار کریستالی ترکیب نشان داد که الگوهای پیوند هیدروژنی بستگی به نوع اتم اتصال یافته به فسفر دارد. همچنین برهم کنش های بین مولکولی در ساختار بلوری ترکیب مورد نظر توسط سطوح هیرشفلد و نمودارهای اثر انگشت دوعدی بررسی شد. در هر دو

مراجع

- [1] Haiduc I., Thiophosphorus and Related Ligands in Coordination, Organometallic and Supramolecular Chemistry, *J. Organomet. Chem.*, **623**: 29–42 (2001).
- [2] Silvestru C., Socaciu C., Bara A., Haiduc I., The First Organoantimony(III) Compounds Possessing Antitumor Properties: Diphenylantimony(III) Derivatives of Dithiophosphorus Ligands, *Anticancer Res.*, **10**: 803–804 (1990).
- [۳] صمدی زاده، مرجانه؛ علیزاده، شیرین؛ کشاورز، شهریار؛ سنتز روی دی آلکیل دی تیو فسفات ها به عنوان ماده افزودنی به روغن موتور و بررسی ویژگی های آنتی اکسیدانی و ضد سایشی آن ها، *نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران*، **۳۶(۴)**: ۷۱ تا ۷۶ (۱۳۹۶)
- [4] Tait B.K., Cobalt-nickel Separation: the Extraction of Cobalt(II) and Nickel(II) by Cyanex 301, Cyanex 302 and Cyanex 272, *Hydrometallurgy*, **32**: 365–372 (1993).
- [5] Ocio A., Almela A., Elizalde M.P., Cadmium(II) Extraction from Phosphoric Media by Bis(2,4,4-Trimethylpentyl)Dithiophosphinic Acid (CYANEX 301), *Solvent. Extr. Ion. Exch.*, **22**: 961–977 (2004).
- [6] Bhaattacharyya A., Mohapatra P.K., Manchanda V.K., Separation of Am³⁺ and Eu³⁺ Using an Extraction Chromatographic Resin Containing Bis(2,4,4-trimethylpentyl)dithiophosphinic Acid as the Stationary Phase, *J. Chromatogr.*, **1123**: 26–30 (2006).

- [7] Singh R., Khwaja A.R., Gupta B., Tandon N.S., [Extraction and Separation of Nickel\(H\) Using Bis \(2,4,4-trimethylpentyl\)dithiophosphinic Acid \(cyanex 301\) and its Recovery from Spent Catalyst and Electroplating Bath Residue](#), *Solvent. Extr. Ion. Exch.*, **17**: 367–390 (1999).
- [8] Saadat A., Gholivand K., McArdle P., [Synthesis, Characterization, Crystal Structure and Antibacterial Evaluation of Ni \(II\) Complex with New Dithiophosphorus Compound](#), *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **191**: 1313–1317 (2016).
- [9] Bina G., Zarena Begum I., [Separation and Removal of Arsenic from Metallurgical Solutions Using Bis\(2,4,4-trimethylpentyl\)dithiophosphinic acid as Extractant](#), *Sep. Purif. Technol.*, **63**: 77–85 (2008).
- [10] Eto M., [Functions of Phosphorus Moiety in Agrochemical Molecules](#), *Biosci. Biotech. Biochem.*, **61**: 1–11 (1997).
- [11] Shabana R., Atrees S.S., [Studies on Organophosphorus Compounds Part XVII. the Reaction of Lawesson's Reagent with 1,2-Phenylenediamine Derivatives, 2-Aminophenol and 2-Amino-2-methyl-1-propanol, a New Rout to 1,3,2-Diazaphosphole-2-sulfide](#), *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, **105**: 57–62 (1995).
- [12] Fahmy A.A., [Simple New Routes to Phosphorins from 2-Mercapto-1,3,4-oxa and Thiadiazole and 3-Mercapto-1,2,4-triazole](#), *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, **68**: 139–145 (1992).
- [13] van Zyl W.E., Fackler J.P., [A General and Convenient Route to Dithiophosphonate Salt Derivatives](#), *Phosphorus, Sulfur Silicon and the Related Elements*, **167**: 117–132 (2000).
- [14] Banaei A., Saadat A., Mohammad Goli M., McArdle P., Pourbasheer E., Pargolghasemi P., [Synthesis, Characterization, and Molecular Structures of Ni\(II\) and Cd\(II\) Complexes Derived from Dithiophosphonate](#), *Heteroatom Chemistry*, **27**: 353–360 (2016).
- [15] Banaei A., Saadat A., McArdle P., Mohammad Goli M., [Crystal Structure, Antibacterial Activity and Nanoparticles of Cd\(II\) Complex Derived from Dithiophosphonate Ligand](#), *Phosphorus, Sulfur Silicon and the Related Elements*, **193**: 369–374 (2018).
- [16] Mehrotra R.C., Srivastava G., Chauhan B.P.S., [Dialkyldithiophosphate Derivatives of Non-transition Elements](#), *Coord. Chem. Rev.*, **55**: 207–259 (1984).
- [17] Yed B., Yousif N.M., Pedersen U., Thomsen I., Lawesson S.O., [Studies on Organophosphorus Compounds XLVII Preparation of Thiated Synthons, of Amides, Lactams and Imides by use of Some New P,S-Containing Reagents](#), *Tetrahedron*, **40**: 2047–2052 (1984).
- [18] Scheibye S., Shabana R., Lawesson S.O., [Studies on Organophosphorus Compounds XL: Reactions of Ketones with 2,4-Bis\(4-methoxyphenyl\)-1,3,2,4-dithiadiphosphetane 2,4-Disulfide](#), *Tetrahedron*, **38**: 993–1001 (1982).
- [19] Albano V.G., Aragoni M.C., Arca M., Castellari C., Demartin F., Devillanova F.A., Isaia F., Lippolis V., Loddo L., Verani G., [An Unprecedented Example of a Cis-Phosphonodithioato Nickel\(ii\) Complex Built by an Extensive Hhydrogen Bonding Supramolecular Network](#), *Chem. Commun.*, 1170–1171 (2002).

- [20] Aragoni M.C., Arca M., Demartin F., Devillanova F.A., Isaia F., Lippolis V., Verani G., [An Unusual Cis-Phosphonodithioato Pd\(II\) Complex in an Extensive Hydrogen Bonding 3D Network](#), *Inorg. Chim. Acta*, **358**: 213–216 (2005).
- [21] Alberti E., Ardizzoia G.A., Brenna S., Castelli F., Galli S., Maspero A., [The Synthesis of a New Dithiophosphonic Acid and its Coordination Properties Toward Ni\(II\): A Combined NMR and X-ray Diffraction Study](#), *Polyhedron*, **26**: 958–966 (2007).
- [22] Liu H.L., Mao H.Y., Xu C., Zhang H.Y., Hou H.W., Wu Q., Zhu Y., Ye B.X., Yuan L.J., [Four Novel Sulfur-rich Complexes: Syntheses, Crystal Structures of Three Nickel\(II\) and One Cobalt\(II\) Complex with Derivatives of Lawesson's Reagent](#), *Polyhedron*, **23**: 1799–1804 (2004).
- [23] Sanchez G., Garcia J., David J., Meseguer A., Jose L., [Organometallic Nickel\(II\) Complexes with Dithiophosphate, Dithiophosphonate and Monothiophosphonate Ligands](#), *Inorganica Chimica. Acta.*, **357**: 677–683 (2004).
- [24] Aragoni M.C., Arca M., Demartin F., Devillanova F.A., Graiff C., Isaia F., Lippolis V., Tiripicchio A., Verani G., [Ring-Opening of Lawesson's Reagent: New Syntheses of Phosphono- and Amidophosphono- Dithioato Complexes – Structural and CP-MAS ³¹P-NMR Characterization of \[p-CH₃OPh\(X\)PS₂\]₂ M \(X= MeO, iPrNH; M = NiII, PdII, and PtII\)](#), *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2239–2244 (2000).
- [25] Clausen K., El Barbary A., Lawesson S., [Studies on Organophosphorus Compounds XXXV¹: A New Route to 4-Methoxyphenylphosphonothioic Diamides from 2,4-Bis\(4-methoxyphenyl\)-1,3,2,4-Dithiadiphosphetane-2,4-disulfide and Amines](#), *Tetrahedron*, **37**: 1019–1025 (1981).
- [26] Sheldrick G. M., [SHELXT– Integrated Space-group and Crystalstructure Determination](#), *Acta Crystallogr. A*, **71**: 3–8 (2015).
- [27] Haiduc I., David L., Cozar O., [Spectroscopic and Magnetic Studies of some Copper\(II\) and Chromium\(III\) Complexes with Dithiophosphonates as Ligands](#), *J. Mol. Struct.*, **482**: 153–157 (1999).
- [28] Gilheany D.G., [No d Orbitals but Walsh Diagrams and Maybe Banana Bonds: Chemical Bonding in Phosphines, Phosphine Oxides, and Phosphonium Ylides](#), *Chem. Rev.*, **94**: 1339–1374 (1994).
- [29] (a) McKinnon J.J., Spackman M.A., Mitchell A.S., [Novel Tools for Visualizing and Exploring Intermolecular Interactions in Molecular Crystals](#), *Acta Crystallogr B*, **60**: 627–668 (2004).
(b) Spackman M. A., McKinnon J. J., [Fingerprinting Intermolecular Interactions in Molecular Crystals](#), *Cryst. Eng. Comm.*, **4**: 378–392 (2002).
- [30] Wolff S. K., Grimwood D. J., McKinnon J. J., Turner M. J., Jayatilaka D., Spackman M. A., "Crystal Explorer 3.1.", University of Western Australia, Crawley, Western, Australia, 2005–2013.
- [31] Saadat A., Banaei A., Mcardle P., Zare K., Gholivand Kh., Ebramimi Valmoozi A.A., [Ni\(II\) Complexes of Dithiophosphonic Acids](#), *J. Chem. Sci.*, **126**: 1125–1133 (2014)