

تحضير ودراسة الفعالية المضادة للفطريات لمعدقات النحاس

الثنائي مع الأسبرين

د. هناء بشير الشاوش*

أ. إيمان بشير الملح

أ. حنان إبراهيم شواط

أ. حليلة محمد فريوان

كلية العلوم - جامعة مصراته

*h.shawish@sci.misuratau.edu.ly

تاريخ النشر 2023.11.01

تاريخ الاستلام 2023.08.10

الملخص:

تتضمن الدراسة تحضير وتشخيص ثلاثة معقدات للنحاس الثنائي ذات الصيغة $[Cu(ASP)_2]$ ، $[Cu(ASP)(PDTC)]$ و $[Cu(ASP)Q]$ (حيث $ASP = aspirin$, $PDTC = pyrrolidine dithiocarbamate$, $Q = 8-hydroxyquinoline$). شخّصت المركبات المحضرة باستخدام طيف الأشعة تحت الحمراء، طيف الأشعة فوق البنفسجية، طيف الكتلة والتحليل الدقيق للعناصر. تمت دراسة الفعالية البيولوجية للمركبات المحضرة كمضادات لفطر *Aspergillus Niger* الممرض، وأظهرت الدراسة أن الأسبرين ومعقداته المحضرة لها تأثير مثبط على الفطر الممرض معملياً سواء على النمو الخضري أو على تكوين الجراثيم الكونيدية، ووجد أن كفاءة المركبات المحضرة كمثبطات يتبع الترتيب الآتي: $Aspirin > [Cu(ASP)_2] > [Cu(ASP)(PDTC)] > [Cu(ASP)Q]$.

الكلمات المفتاحية: معقدات النحاس، الأسبرين، عوامل تراكم، التحاليل الطيفية، مضاد

للفطريات.

Synthesis and Antifungal activity of Copper complexes with Aspirin

Hana B. Shawish
Eman B. AlMelah
Hanan I. Shuwat
Halima M. Freewan

Faculty of Science, Misurata University, Misurata, Libya

Abstract:

This study presents the synthesis and characterization of three copper(II) complexes with the formula $[\text{Cu}(\text{ASP})_2]$, $[\text{Cu}(\text{ASP})(\text{PDTTC})]$ and $[\text{Cu}(\text{ASP})\text{Q}]$ (where, ASP = aspirin, PDTTC = pyrrolidine dithiocarbamate, Q = 8-hydroxybenzaldehyde). The complexes were characterized by utilizing FTIR, UV-visible analysis, mass spectra and elemental analysis. The antifungal activity was studied for the free aspirin and its complexes against the fungi *Aspergillus Niger*. The results showed that the prepared compounds have good activity which decrease in the order Aspirin > $[\text{Cu}(\text{ASP})_2]$ > $[\text{Cu}(\text{ASP})(\text{PDTTC})]$ > $[\text{Cu}(\text{ASP})\text{Q}]$.

Keywords: Copper complexes, Aspirin, Ligands, Spectroscopic, Antifungal

1. مقدمة:

يعتبر الأسبرين (2-(acetyloxy)benzoic acid) من أول المركبات الكيميائية المستخدمة كمضاد للالتهابات غير الستيرويدية (Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)) حيث يتم امتصاصه في الجسم بسهولة ويتحلل بسرعة إلى حمض الأسيتيك والسالييلات بواسطة إنزيم Esterases في الأنسجة والدم. ويستخدم الأسبرين منذ زمن طويل في الطب كعامل خافض للحرارة ومسكن للألم (Tang & Liang, 2013)، كما أنه يستخدم كعلاج لمرض الانسداد التجلطي وقد وجد أن الأسبرين يمنع عمل الأنزيم cyclooxygenase-1 (COX-1) وهو الإنزيم المسؤول عن تخليق البروستاجلاندين prostaglandin والتي تحفز تحويل حامض الأراكيدونيك إلى أكسيد الإندوبيروكسيد والذي يحفز تراكم الصفائح الدموية وبذلك يعرف الأسبرين بأنه عقار مضاد للتخثر (Harrison et al., 2008)، كما أظهرت الأبحاث أنه يستخدم في علاج السرطانات والوقاية منها مثل سرطان الثدي (Wang et al., 2021)،

وسرطان القولون (Sankaranarayanan et al., 2020)، وسرطان المستقيم (Jonsson et al., 2013) لذلك تم توسيع استخدامات الأسبرين في عدد كبير من العلاجات الطبية.

على الرغم من النجاح الكبير الذي حققه الأسبرين كدواء، فإن استخدامه بشكل كبير قد يرتبط بأضرار خطيرة على الغشاء المخاطي للمعدة (Amagase et al., 2013)، حيث يعتقد أن عددا من العوامل مسؤولة عن الآثار الجانبية للأسبرين، منها أن الأسبرين يعمل على تثبيط الإنزيم cyclooxygenase-1 (COX-1) وهو الإنزيم المسؤول عن تخليق البروستاجلاندين prostaglandin التي تلعب دوراً مهماً في حماية الغشاء المخاطي للمعدة. بالإضافة إلى ذلك، فقد وجد أن مجموعة الكربوكسيلات الموجودة في الأسبرين لها تأثير مهيج للغشاء المخاطي للمعدة (Tarnawski et al., 2013). وللتغلب على هذه الآثار الجانبية للأسبرين، فإن العديد من الأبحاث تشير إلى استخدام بدائل للأسبرين كمشتقات الأسبرين والمعدقات الفلزية للأسبرين (Kashfi, 2014). في السنوات الأخيرة أصبح استخدام المعدقات الفلزية للأدوية الصيدلانية مجالاً مثيراً للاهتمام لما أظهرته المعدقات الفلزية من فعالية عالية ضد العديد من الأمراض، ولقدرة المعدقات الفلزية على تثبيط العديد من الأدوية الخاضعة للتحلل المائي (Banti & Hadjidakou, 2016). تعتبر مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAID) فئة مهمة من الأدوية وتكون موجودة بشكل متأين في البلازما ولها القدرة على الارتباط ببروتينات البلازما بسبب احتوائها على مجموعات hydrophilic (حمض الكربوكسيل أو مجموعات إينوليك) ومجموعات lipophilic (الحلقة العطرية، ذرات الهالوجين) مما يعزز قدرة هذه الأدوية على إزاحة الجزيئات الأخرى المرتبطة بالبروتينات.

إن وجود معظم مضادات الالتهاب غير الستيرويدية بشكل أيوني في درجة الحموضة الفسيولوجية يؤدي إلى إعاقة ارتباط هذه الأدوية بالحامض النووي DNA، وبالتالي فإن وجود أيونات فلزية مرتبطة مع هذه الأدوية يمكن أن يؤثر على عملية ارتباط الدواء بالحامض النووي، حيث تمتلك معظم NASID مجموعات كربوكسيلية يمكنها الارتباط بأيونات الفلزات من خلال ذرات الأكسجين بطرق مختلفة، وفي هذا الصدد تم تحضير العديد من المعدقات لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية واكتشاف خصائصها البيولوجية، وقد أظهرت العديد من الدراسات الحديثة قدرة الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية (NSAID) على تكوين معدقات

مستقرة مع عدد كبير من الأيونات الفلزية والتي لها تأثير على المسارات البيولوجية للخلية. أظهرت دراسة أقيمت سنة 2015 على معدقات النحاس، الكوبلت والزنك مع عدد من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية والمحتوية على المجموعة الوظيفية الكربوكسيلات، أن هذه الأدوية تعمل كعوامل ارتباط أحادية السن، ثنائية السن أو جسرية مكونة معدقات ذات أعداد تتراوح 4 أو 6 وقد أوضحت الدراسة أن هذه المعدقات تمتلك نشاطاً دوائياً أفضل من أدوية NSAID نفسها (Krstic et al., 2015).

وقد لقيت معدقات الأسبرين كأحد أدوية NSAID اهتماماً كبيراً من قبل العلماء لما أظهرته هذه المعدقات من نشاط بيولوجي عالٍ، ففي دراسة قام بها الباحث Chohan وفريقه (Chohan et al., 2002) حُضرت مجموعة من المعدقات أحادية النواة وثنائية النواة لكل من Cu(II), Ni(II), Zn(II), Co(II) مع الأسبرين كعامل تراكب فتم الحصول على عدد من المعدقات ذات الصيغ $[M(ASP)_2]$ ، $[M(ASP)_2Cl_2]$ ، $[M_2(ASP)_4]$ وفحصت هذه المعدقات كمضادات للالتهاب في الجرذان، فوجد أن هذه المعدقات تمتلك نشاطاً مضاداً للالتهاب أعلى من الأسبرين نفسه.

2. الجزء العملي:

1.2 المواد الكيميائية المستخدمة:

جميع المواد الكيميائية المستخدمة في هذا البحث تم توفيرها من شركات Merck, Scharlan Chemie S. A واستخدمت بدون أي إجراءات تنقية إضافية. تم تحضير الأسبرين باستخدام الطريقة المتبعة في الأدبيات (Olmsted, 1998).

2.2 الأجهزة المستخدمة:

تم قياس أطياف الأشعة تحت الحمراء باستخدام جهاز Perkin Elmer FT-IR spectrometer (Frontier)- USA ، والتحليل الدقيق للعناصر باستخدام Perkin Elmer instrument Model 2400 ، وقياس طيف الكتلة باستخدام Micromass autospec ، ودرجة الانصهار باستخدام جهاز Stuart Melting point SM10 ، في حين تم قياس طيف الأشعة فوق البنفسجية والمرئية للمركبات المحضرة بتركيز $10^{-5}M$ في مذيب DMSO باستخدام جهاز Agilent Technologies Cary 60 UV-Vis ، كما تم

قياس التوصيلية المولارية للمعقدات المحضرة بتركيز $10^{-3}M$ في مذيب DMSO باستخدام جهاز Jenway 4510 conductivity meter.

3.2 تحضير المعقدات:

1.3.2 تحضير المعقد $[Cu(ASP)_2]$:

أذيب 0.36g من الأسبرين في 20mL من الإيثانول، وأضيف إليه محلول أسيتات النحاس أحادية الماء (0.199g) والمذاب في 20mL إيثانول تدريجياً مع التحريك المستمر. ترك المزيج مدة ساعتين تحت مكثف راد Reflux ، فتم الحصول على راسب أزرق فاتح، رُشح وغسل بالماء والميثانول وأعيدت بلورته باستخدام الميثانول وحفظ في المجفف.

2.3.2 تحضير المعقد $[Cu(ASP)(PDTC)]$:

أذيب 0.180g من الأسبرين المحضر في حوالي 5mL إيثانول، ثم أضيف له 0.164g من PDTC مذاب في حوالي 10mL إيثانول، ثم أضيف له 0.199g من أسيتات النحاس في حوالي 20mL إيثانول، فتكون راسب أخضر غامق مباشرة، وترك المزيج تحت مكثف راد لمدة ساعة، ثم برد ورشح الراسب وغسل بالإيثانول ثم جفف في المجفف.

3.3.2 تحضير المعقد $[Cu(ASP)Q]$:

أذيب 0.180g من الأسبرين المحضر في حوالي 5mL إيثانول، ثم أضيف له 0.199g من أسيتات النحاس في حوالي 20mL إيثانول فتلون المحلول باللون الأزرق، ثم قطر المزيج إرجاعياً لمدة ساعة. أضيف 0.145g من 8-هيدروكسي كينولين في حوالي 5mL إيثانول قطرة بقطرة فتكون راسب أخضر مزرق، وبعد ذلك قطر المزيج إرجاعياً لمدة 24 ساعة، وترك المزيج ليبرد ثم رشح الراسب وغسل بالإيثانول ثم جفف في المجفف.

4.2 الفعالية البيولوجية:

اختبرت فعالية المركبات المحضرة ضد الفطر الممرض *Aspergillus Niger* باستخدام طريقة قياس قطر المستعمرة كما تم وصفه في الأدبيات (Ladd et al., 1987; Herborne, 1973). أخذت أفراس بحجم 10mm من مزارع حديثة النمو يتراوح عمرها من 5 إلى 7 أيام من الفطر الممرض وزرعت في أطباق بتري قطرها 9cm تحتوي على الوسط الغذائي PDA.

وقد أجريت اختبارات الفعالية التثبيطية لمحاليل الأسبرين ومعدقاته بتركيز 2ppm وأضيفت إلى الوسط الغذائي PDA المعقم بعد تبريده، وقيل تصلبه لفتح جميع الأطباق بأقراص 10mm من مستعمرة الفطر في مركز الطبق، ثم حضنت الأطباق بدرجة حرارة الغرفة 20م° لمدة 7 أيام بواقع ثلاث مكررات لكل معاملة مع وجود معاملة الشاهد (DMSO). بعد امتلاء معاملة الشاهد بالنمو الفطري تم حساب معدل التثبيط في النمو الخضري للفطر بقياس متوسطات أقطار المستعمرات. حسبت نسب التثبيط وفق المعادلة التالية:

$$\% = \left[\frac{A-B}{A} \right] \times 100$$

حيث أن:

A متوسط قطر المستعمرة في حالة الشاهد.

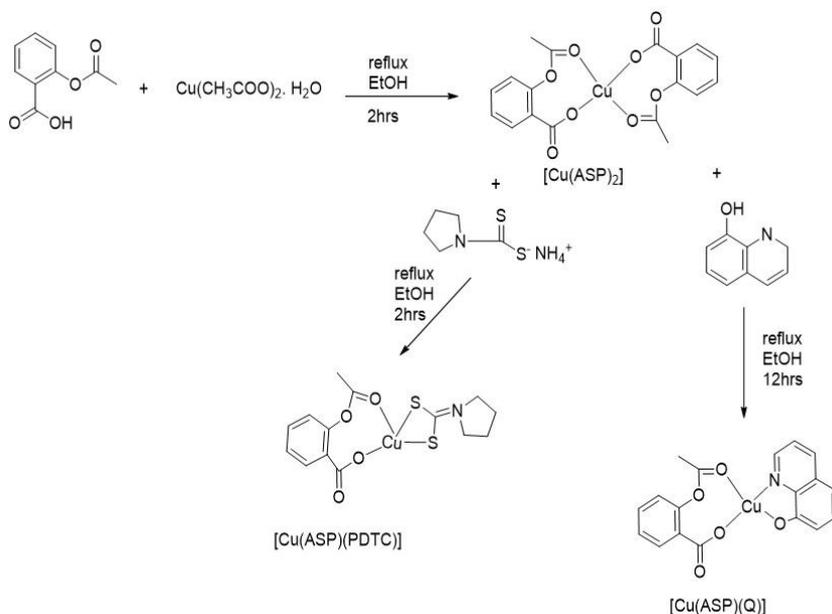
B متوسط قطر المستعمرة في حالة المعاملة بالمستخلص النباتي.

3. النتائج والمناقشة:

في هذه الدراسة تم تحضير الأسبرين باستخدام الطريقة التقليدية المستخدمة في المعامل الكيميائية وذلك بمفاعلة حامض الساليسيليك مع أنهيدريد حامض الخليك في وجود حامض الكبريتيك كعامل حفاز، وقد تم الحصول على الأسبرين كبلورات بيضاء وكانت نسبة المرود 30.2% ودرجة انصهاره 135C[□]. أما معدقات النحاس مع الأسبرين في هذه الدراسة وهي [Cu(ASP)₂]، [Cu(ASP)(PDTTC)]، [Cu(ASP)Q] فقد تم تحضيرها عن طريق مفاعلة أسيتات النحاس كمصدر لأيون النحاس مع الأسبرين كعامل تراكب في المعقد [Cu(ASP)₂]، في حين تم تحضير المعقدين الآخرين بتفاعل استبدال الأسبرين في المعقد [Cu(ASP)₂] بعامل التراكب Ammonium pyrrolidinedithiocarbamate و 8-hydroxyquinoline على التوالي كما في المخطط (1). إن جميع المعقدات المحضرة مستقرة في الهواء عند درجة حرارة الغرفة ولا تتصهر ولكنها تتفكك عند درجة حرارة فوق 200م° ولا تذوب في الماء وغير ذائبة في أغلب المذيبات العضوية، ولكنها تعتبر ذائبة في كل من المذيبين DMF و DMSO، كما تبين أن المعقدات المحضرة غير الكتروليتية اعتماداً على نتائج التوصيل المولاري التي كانت في المدى 0.2-0.9 Ω⁻¹ cm² mol⁻¹، ويوضح الجدول (1) الخواص الفيزيائية للمعدقات المحضرة.

جدول (1): بعض الخواص الفيزيائية وتحليل العناصر للمعقدات المحضرة

رمز المركب	الصيغة الجزيئية	الموصلية المولارية	اللون	Anal.Calc. (Found)%		
				C	H	N
[Cu(ASP) ₂]	C ₁₈ H ₁₄ O ₈ Cu	0.3	أزرق فاتح	51.25 (50.60)	3.35 (3.41)	- -
[Cu(ASP)(PDTC)]	NO ₄ S ₂ Cu ₅ H ₁₁₄ C	0.2	أخضر غامق	43.23 (43.98)	3.89 (3.65)	3.60 (3.25)
[Cu(ASP)Q]	C ₁₈ H ₁₃ NO ₅ Cu	0.9	أخضر مزرق	55.89 (55.55)	3.39 (3.35)	3.62 (3.68)



المخطط 1: تحضير المعقدات $[\text{Cu}(\text{ASP})_2]$ ، $[\text{Cu}(\text{ASP})(\text{PDTC})]$ و $[\text{Cu}(\text{ASP})\text{Q}]$

1.3 أطياف الأشعة تحت الحمراء:

تعد هذه التقنية فعالة لفحص تركيب عوامل التراكب ومعقداتها بدقة، فمن خلال تكوين المعقدات تنشأ روابط تناسقية جديدة بين عامل التراكب والأيون الفلزّي المركزي، مما يؤدي إلى

تغير التركيب الإلكتروني والمستوى الطاقوي والتماثل في عوامل التراكب، وهذه التغيرات تؤثر في الترددات الاهتزازية لعامل التراكب وبالتالي في الأطياف الاهتزازية. في هذه الدراسة سجلت أطياف الأشعة تحت الحمراء للأسبرين ومعدقاته المحضرة في المدى $4000-650\text{cm}^{-1}$ ، وبيّن الجدول (2) قيم ومواقع الحزم في هذه الأطياف. لقد تم مقارنة أطياف الأشعة تحت الحمراء للأسبرين والفلز في هذه المعدقات المحضرة ومقارنتها بأطياف الأشعة تحت الحمراء للأسبرين الحر ومعدقاته.

ويظهر طيف الأشعة تحت الحمراء للأسبرين حزمتين عند 1750cm^{-1} , 1682 تعود لتردد مجموعة vC=O لمجموعتي الاستر والكربوكسيلات على التوالي. هاتان الحزمتان انزاحتا إلى ترددات مختلفة في المعدقات، حيث ظهرتا عند 1725 , 1758cm^{-1} و 1643 , 1697cm^{-1} و 1725 , 1755cm^{-1} في المعدقات $[\text{Cu}(\text{ASP})_2]$ ، $[\text{Cu}(\text{ASP})(\text{PDTC})]$ و $[\text{Cu}(\text{ASP})\text{Q}]$ على التوالي. هذه الإزاحة تدل على ارتباط الأسبرين في المعدقات الثلاثة عن طريق ذرتي أكسجين الاستر والكربوكسيلات (Lawal & Obaleye, 2007). كما أظهر طيف IR للمعد $[\text{Cu}(\text{ASP})(\text{PDTC})]$ حزمة عند 1497cm^{-1} و 946cm^{-1} تعود إلى تردد N-CSS و CSS على التوالي والعائدة لارتباط PDTC مع النحاس (II) كعامل تراكب ثنائي السن من خلال ذرتي الكبريت (Garu et al., 2022). كما أظهر المعد $[\text{Cu}(\text{ASP})\text{Q}]$ حزمة عند 1580cm^{-1} تعود إلى الرابطة C=N في المركب 8- هيدروكسي كوينولين، ورابطة C-O الفينولية ظهرت عند 1110cm^{-1} مما يدل على ارتباط المركب HQ مع أيون النحاس في المعد (Kumari et al., 2023).

2.3 أطياف الأشعة فوق البنفسجية:

شخص الأسبرين ومعدقاته مع النحاس (II) باستخدام الأشعة فوق البنفسجية حيث تم قياس طيف UV لمحاليلها في المدى $200-800\text{nm}$ في DMSO كمذيب ومرجع وبتركيز 10^{-5}M كما هو موضح في الشكل (1). أظهر طيف الأشعة فوق البنفسجية للأسبرين (الجدول 3) قمتي امتصاص عند 241nm و 283nm تعودا إلى الانتقالات $\pi-\pi^*$ و $n-\pi^*$ على التوالي لحقطة البنزين ومجموعتي الكربوكسيل والاستر. نلاحظ في طيف الأشعة فوق البنفسجية - المرئية للمعدقات أن هذه الحزم قد أزيحت إلى طول موجي أعلى مما يدل على ارتباط الأسبرين بأيون

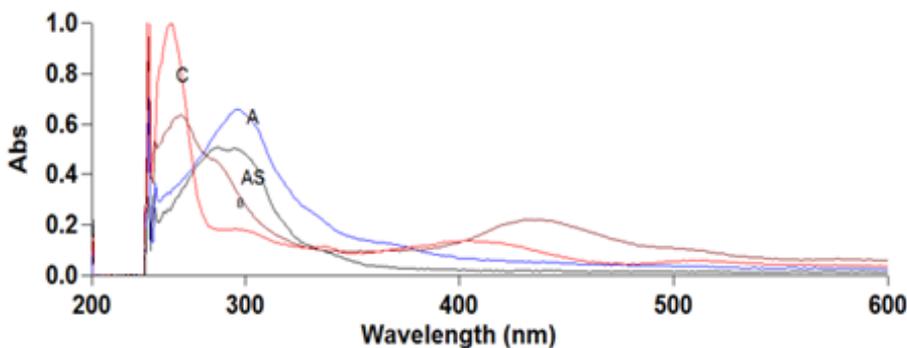
النحاس. بالإضافة إلى حزم الامتصاص المذكورة نلاحظ في المعقدين [Cu(ASP)(PDTC)] و [Cu(ASP)Q] ظهور حزم امتصاص أخرى تعود إلى الانتقالات $\pi-\pi^*$ و $n-\pi^*$ الخاصة بعوامل الارتباط PDTC و HQ ، كما نلاحظ أيضاً ظهور حزمة امتصاص ذات شدة عالية عند 436nm و 407nm تعود إلى طيف انتقال الشحنة في المعقدين على التوالي. كذلك نلاحظ ظهور قمة امتصاص في الطيف الإلكتروني لمعقد النحاس [Cu(ASP)Q] عند 510nm تعود لطيف الانتقال d-d والخاص بأيون النحاس (Samy & Shebl, 2020).

جدول (2): أهم حزم طيف الأشعة تحت الحمراء (cm^{-1})

IR vibration	ASP	[Cu(ASP) ₂]	[Cu(ASP)(PDTC)]	[Cu(ASP)Q]
$\nu(\text{C}=\text{O})_{\text{ester}}$	1750	1758	1697	1755
$\nu(\text{C}=\text{O})_{\text{acid}}$	1682	1725	1643	1725
$\nu(\text{C}-\text{C})_{\text{ring}}$	1604 1456	1615		1616
$\nu(\text{C}-\text{O}) + \delta \text{CH}_3$	1303 1217	1399 1240	1409 1163	1496 1372
$\delta(\text{OCO})$	754	756	-	756
N-CSS	-	-	1497	-
CSS	-	-	946	-
C=N	-	-	-	1580
(C-O) phenol	-	-	-	1110

جدول (3): طيف الأشعة فوق البنفسجية للأسبرين ومعدناته

الانتقالات الإلكترونية الخاصة بعامل الارتباط (nm) HQ			الانتقالات الإلكترونية الخاصة بعامل الارتباط (nm) PDTC			الانتقالات الإلكترونية الخاصة بالأسبرين (nm)		المركب
n-π*	π-π*	CT	n-π*	π-π*	CT	n-π*	π-π*	
-	-	-	-	-	-	241	283	ASP
-	-	-	-	-	-	253	297	[Cu(ASP) ₂]
-	-	-	267	278	436	257	288	[Cu(ASP)(PDTC)]
245	271	407	-	-	-	265	296	[Cu(ASP)(Q)]



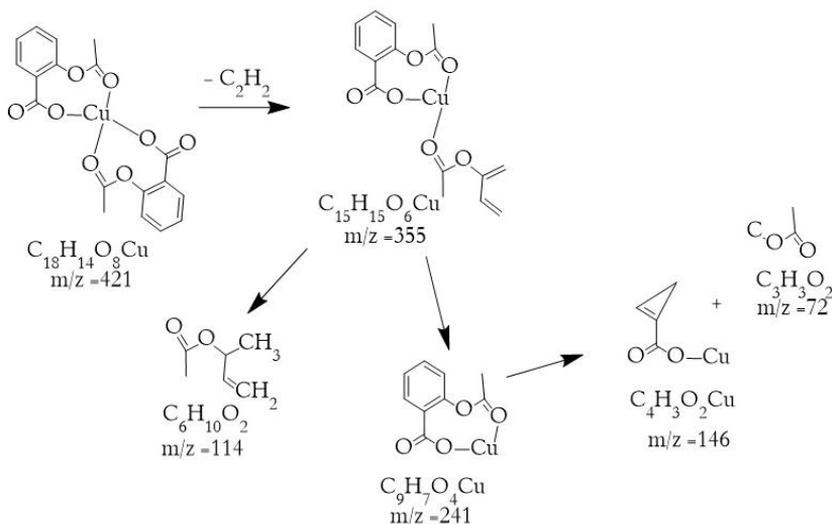
الشكل (1): طيف الأشعة فوق البنفسجية

3.3 أطياف الكتلة:

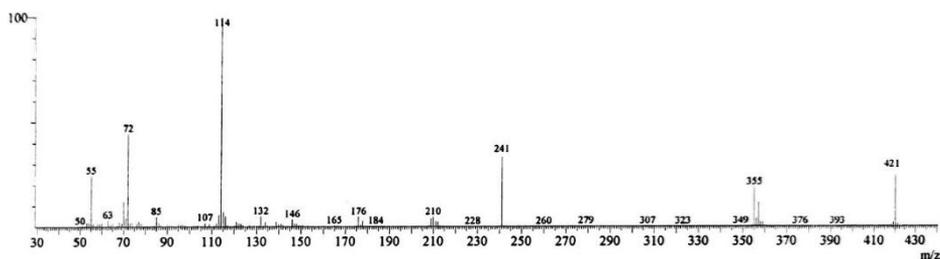
أعطى طيف الكتلة للمعدن [Cu(ASP)₂] مجموعة من الذروات والموضحة في الشكل (2)، والمخطط (2) يوضح التجزؤات الكتلية المقترحة للمعدن حيث أعطى ذروة رئيسية عند $m/z^+ = 421$ تعود إلى الوزن الجزيئي لمعدن النحاس $C_{18}H_{14}O_8Cu$ والذي وزنه الجزيئي 421.85 وتدعم التركيب المقترح لمعدن النحاس [Cu(ASP)₂]. أظهر طيف الكتلة ذروة عند $m/z^+ = 355$ تعود إلى الأيون $[C_{15}H_{15}O_6Cu]^+$ بسبب فقدان الأيون مجموعة C_2H_2 . تتشطر هذه

الذروة إلى ذروتين عند $m/z^+ = 114$ و $m/z^+ = 241$ تعودان إلى الأيونين $[C_9H_7O_4Cu]^+$ و $[C_6H_{10}O_2]^+$ على التوالي.

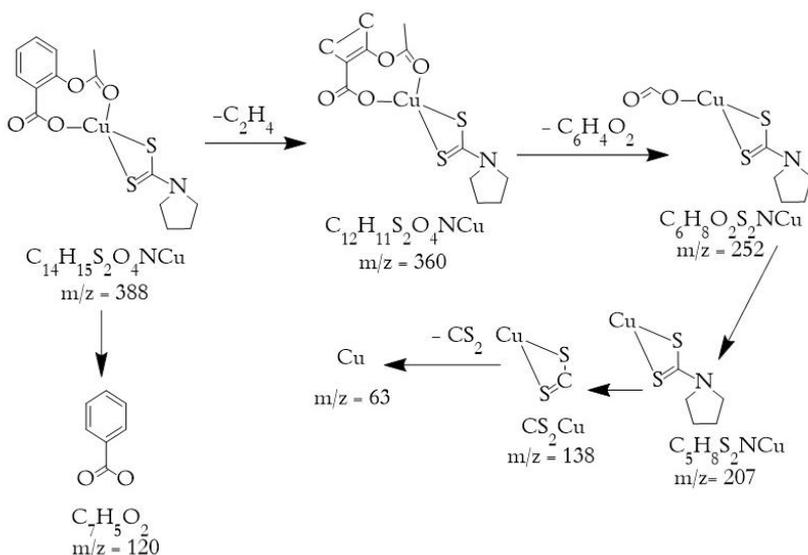
أما طيف الكتلة للمعقد $[Cu(ASP)(PDTC)]$ والموضح في الشكل (3) فأظهر ذروة عند $m/z^+ = 388$ تعود إلى الوزن الجزيئي للمعقد $C_{14}H_{15}S_2O_4NCu$. التجزؤات الكتلية الموضحة في المخطط (3) توضح ظهور عدد من الأيونات $m/z^+ = 360, 252, 207, 138$ ، حيث يفقد الأيون $[C_{12}H_{11}S_2O_4NCu]^+$ ($m/z^+ = 360$) جزئية $C_6H_4O_2$ ، ليغطي الأيون $[C_6H_8S_2O_2NCu]^+$ ($m/z^+ = 252$)، والذي بدوره ينشطر ليعطي $[CS_2Cu]^+$ ($m/z^+ = 138$) و Cu ($m/z^+ = 63$).



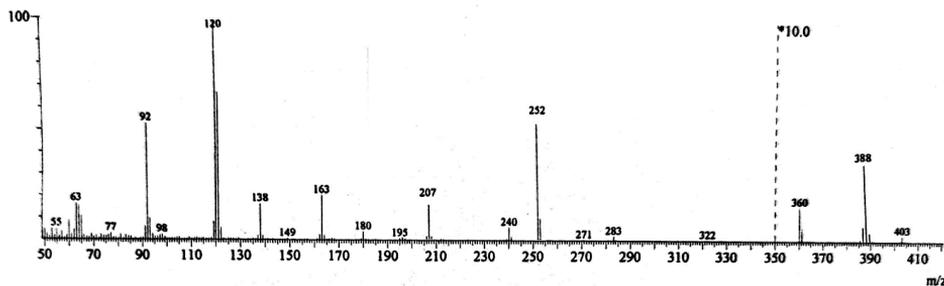
المخطط (2): التجزؤات الكتلية المقترحة للمعقد $[Cu(ASP)_2]$



الشكل (2): طيف الكتلة للمعقد $[Cu(ASP)_2]$



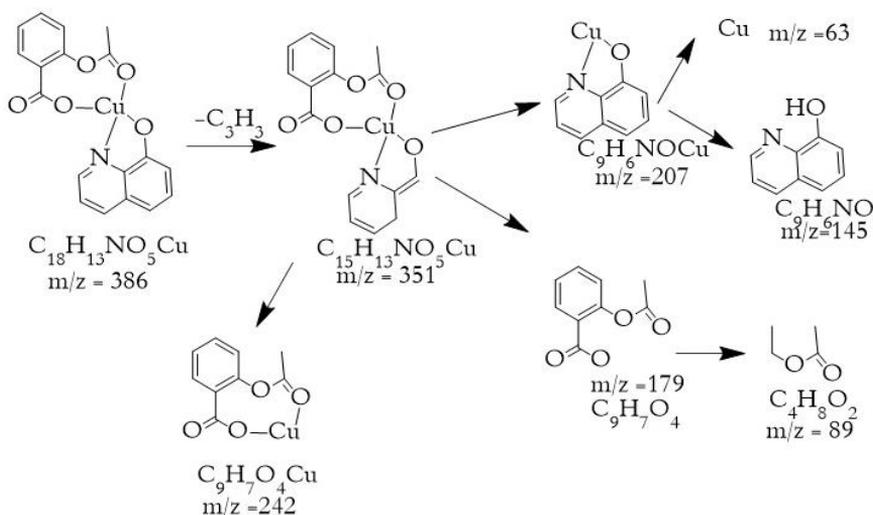
المخطط (3): التجزؤات الكتلية المقترحة للمعدن [Cu(ASP)(PDTC)]



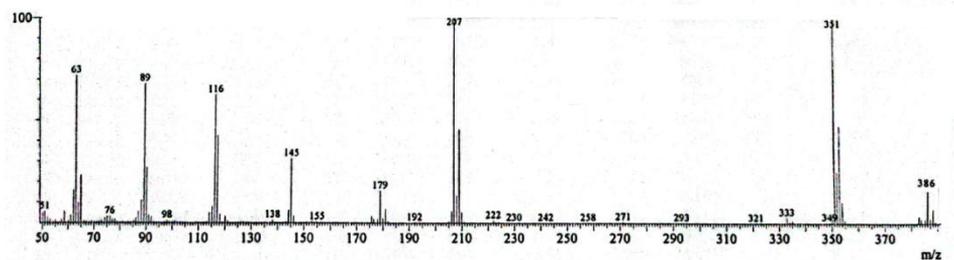
الشكل (3): طيف الكتلة للمعدن [Cu(ASP)(PDTC)]

سُجل طيف الكتلة للمعدن [Cu(ASP)Q] وقد أعطى الذروات الموضحة في الشكل (4). يوضح الشكل ذروة رئيسية عند $m/z^+ = 386$ تعود إلى الوزن الجزيئي للمعدن $C_{18}H_{13}NO_5Cu$ والذي وزنه الجزيئي 386.85 تدعم التركيب المقترح للمعدن. ظهرت الذروة عند $m/z^+ = 351$ تعود إلى $[C_{15}H_{13}NO_5Cu]$ نتيجة فقدان المعدن لجزيئية C_3H_3 . ينشطر الأخير ليعطي أيونين $[C_9H_7O_4]$ ($m/z^+ = 179$) و $[C_9H_6NOCu]$ ($m/z^+ = 207$)، والذي

ينشطر ليعطي ذروة عند $m/z^+ = 145$ والتي تعود إلى جزئية hydroxyquinoline وذروة عند $m/z^+ = 632$ والتي تعود للنحاس، كما موضح في مخطط التجزؤات الكتلية المقترحة للمعقد (المخطط 4).



المخطط (4): التجزؤات الكتلية المقترحة للمعقد [Cu(ASP)Q]

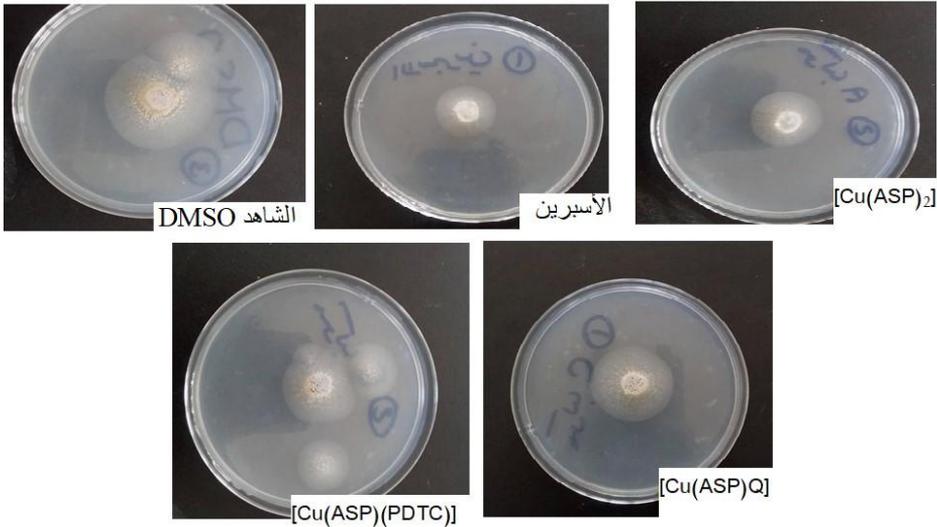


الشكل (4): طيف الكتلة للمعقد [Cu(ASP)Q]

4.3 تأثير الأسبرين ومعدّاته على الفطر الممرض *Aspergillus Niger*:

تشير نتائجنا في هذه الدراسة والموضحة في الشكل (5) والتي من خلالها تم التعرف على القدرة التثبيطية للأسبرين ومعدّاته مع النحاس $[Cu(ASP)_2]$ ، $[Cu(ASP)(PDTC)]$ و $[Cu(ASP)Q]$ على النمو الخضري وتكوين الأجسام الحجرية للفطر الممرض *A.niger*. أولاً: التركيز المستخدم للأسبرين ومعدّاته كان لها تأثير مثبط على الفطر الممرض *A.niger* معملياً سواء على النمو الخضري أو تكوين الجراثيم الكونيدية، وكان الأسبرين أكثرها كفاءة في تثبيط النمو الخضري للفطر *A.niger* وبنسبة تثبيط 60%، يليه المعد $[Cu(ASP)_2]$ وبنسبة تثبيط 54%، ثم المعد $[Cu(ASP)(PDTC)]$ بنسبة تثبيط 46%، ثم المعد $[Cu(ASP)Q]$ بنسبة تثبيط 42%.

ثانياً: نتائج هذه الدراسة تتفق مع ما توصل إليه الباحث (Jibrin et al., 2020) في دراسة حديثة حيث حُضر فيها معدّين للأسبرين $[Co(ASP)_2]$ ، $[Cu(ASP)_2]$ بطريقتين مختلفتين وتم فحص المعدّات المحضرة ضد أنواع من البكتريا والفطريات، وأظهرت نتيجة الدراسة أن المعدّات المحضرة تمتلك فعالية على الميكروبات المستخدمة في الدراسة.



الشكل (5): النشاط المضاد للفطريات للشاهد، الأسبرين ومعدّات النحاس المدروسة

المصادر والمراجع

- Amagase, K., Yoshida, Y., Hara, D., Murakami, T., & Takeuchi, K. (2013). Prophylactic effect of egualen sodium, a stable azulene derivative, on gastrointestinal damage induced by ischemia/reperfusion, double antiplatelet therapy and loxoprofen in rats. *J Physiol Pharmacol*, 64(1), 65-75.
- Banti, C. N., & Hadjikakou, S. K. (2016). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in metal complexes and their effect at the cellular level. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2016(19), 3048-3071.
- Chohan, Z. H., Iqbal, M. S., Iqbal, H. S., Scozzafava, A., & Supuran, C. T. (2002). Transition metal acetylsalicylates and their anti-inflammatory activity. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 17(2), 87-91.
- Garu, P., Mallick, S., Chowdhury, J., Saha, R., & Chattopadhyay, S. (2022). Dithiocarbamate chelated chloro bridged linear trinuclear rhenium complexes: Synthesis, structure, spectroscopic and computational studies. *Results in Chemistry*, 4, 100577.
- Harrison, P., Segal, H., Silver, L., Syed, A., Cuthbertson, F. C., & Rothwell, P. M. (2008). Lack of reproducibility of assessment of aspirin responsiveness by optical aggregometry and two platelet function tests. *Platelets*, 19(2), 119-124.
- Herborne, J. B. (1973). Phytochemical methods. A guide to modern techniques of plant analysis, 2, 5-11.
- Jibrin, I., Kurawa, M., Mohammed, J., Stephen, I.A., Mohammed, J., and Bathiya, S. S. (2020). Alternative Synthetic Method and Antimicrobial Activity Screening of Co (II) and Cu (II) Complexes of 2-(Acetyloxy) Benzoic Acid (Aspirin). *International Journal of Innovative Science and Research Technology*, 5, 1773- 1780.
- Jonsson, F., Yin, L., Lundholm, C., Smedby, K. E., Czene, K., & Pawitan, Y. (2013). Low-dose aspirin use and cancer characteristics: a population-based cohort study. *British journal of cancer*, 109(7), 1921-1925.
- Kashfi, K. (2014). Anti-cancer activity of new designer hydrogen sulfide-donating hybrids. *Antioxidants & redox signaling*, 20(5), 831-846.

- Krstic, N. S., Nikolic, R. S., Stankovic, M. N., Nikolic, N. G., & Dordevic, D. M. (2015). Coordination compounds of M (II) biometal ions with acid-type anti-inflammatory drugs as ligands—a review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 14(2), 337-349.
- Kumari, T., Meena, R., Giri, L., Sarma, B., Angarkhe, P.R., Jacob, J.M., Tripathy, J., Joshi, J., Ravva, M.K., Behera, R.K. and Mohapatra, S.K. (2023). Synthesis and structural investigation of mononuclear penta-and hexa-coordinated Co complexes of 8-hydroxyquinoline derived ligands. *Journal of Molecular Structure*, 1273, 134253.
- Ladd, H. L., Jacobson, M., & Buriffim, C. (1987). Beetles extract from neem tree as feeding deterrents. *J Econ. Entomol*, 71, 803-810.
- Lawal, A., & Obaleye, J. A. (2007). Synthesis, characterization and antibacterial activity of aspirin and paracetamolmetal complexes. *Biokemistri*, 19(1), 9-15.
- Olmsted III, J. A. (1998). Synthesis of aspirin: A general chemistry experiment. *Journal of Chemical Education*, 75(10), 1261-1263.
- Samy, F., & Shebl, M. (2020). Synthesis, spectroscopic, biological, and theoretical studies of new complexes from (E)- 3- (2- (5, 6- diphenyl- 1, 2, 4- triazin- 3- yl) hydrazono) butan- 2- one oxime. *Applied Organometallic Chemistry*, 34(4), e5502.
- Sankaranarayanan, R., Kumar, D. R., Altinoz, M. A., & Bhat, G. J. (2020). Mechanisms of colorectal cancer prevention by aspirin—a literature review and perspective on the role of COX-dependent and independent pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(23), 9018.
- Tang, X., & Liang, X. (2013). Metal- mediated Targeting in the Body. *Chemical Biology & Drug Design*, 81(3), 311-322.
- Tarnawski, A., Ahluwalia, A., & K Jones, M. (2013). Gastric cytoprotection beyond prostaglandins: cellular and molecular mechanisms of gastroprotective and ulcer healing actions of antacids. *Current pharmaceutical design*, 19(1), 126-132.
- Wang, L., Zhang, R., Yu, L., Xiao, J., Zhou, X., Li, X., Song, P. & Li, X. (2021). Aspirin use and common cancer risk: a meta-analysis of cohort studies and randomized controlled trials. *Frontiers in Oncology*, 11, 690219.