

Synthesis, characterization and analytical study of new imine compounds

Dr. Nasser Thallaj*

(Received 8 / 3 / 2022. Accepted 26 / 4 / 2022)

□ ABSTRACT □

Three compounds, 2,5-dimethyl-4-((4-nitrobenzylidene) amino) phenol (A_1), N,N' -([1,1'-biphenyl]-4,4'-diyl)bis(1-(2,4-dimethoxyphenyl)methanimine (A_2) and 4,4'-([1,1'-biphenyl]-4,4'-diylbis(azaneylylidene))bis (methaneylylidene))bis(2-methoxyphenol) (A_3), were synthesized and characterized using mass spectrometry, $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy, and IR spectroscopy. Then, the effects of solvents and pH on the UV-Visible spectrum of these compounds were studied. With the change of the used solvent, the spectra of A_3 and A_2 had additional absorption bands appeared around 360-370nm using solvents such as methanol and DMSO. The results of pH effects on the synthesized compound spectra in a group of buffer solutions showed that the spectrum of (A_1) and (A_2) were not affected by the change in pH medium, while the compound (A_3) showed a significant change in both Acidic and basic medium. The ionization constants for (A_3) were calculated using the half-height method. An equilibrium diagram was proposed to demonstrate the ionization of (A_3).

Keywords: Schiff base, Buffer solutions, pKa, solvents, pH, UV/Visible spectra.

*Al-Rasheed Private University – Syria. profthallaj@gmail.com

اصطناع وتوصيف مركبات جديدة من الایمینات و إجراء الدراسة التحلیلیة لها

د.ناصر ثلاج*

(تاریخ الإیداع 8 / 3 / 2022. قُبِلَ للنشر في 26 / 4 / 2022)

□ ملخّص □

تعرض هذه الدراسة اصطناع ثلاث مركبات من مركبات الایمین او أسس شیف وهي A_1 ، A_2 ، A_3 حيث:
(A_1) 2,5-dimethyl-4-((4-nitrobenzylidene) amino) phenol، (A_2) N,N' -([1,1'-biphenyl]-4,4'-diyl) bis (1-(2,4-dimethoxyphenyl) methanimine)، (A_3) 4,4'-((([1,1'-biphenyl]-4,4'-diyl)bis (azaneylylidene))bis (methaneylylidene)) bis (2-methoxyphenol).

وصفت المركبات الثلاثة المحضرة باستخدام مطيافية الكتلة ومطيافية الطنين النووي المغناطيسي 1H -NMR ومطيافية الأشعة تحت الحمراء IR. ثم أجريت دراسات لتأثير المذيب وتأثير ال pH على طيف Uv-visible لهذه المركبات. أظهرت النتائج حدوث تغيرات على أطراف المركبين (A_2 ، A_3) بتغير المذيب المستخدم حيث ظهرت عصابات امتصاص إضافية حوالي 360-370nm عند استخدام مذيبات مثل الميثانول و DMSO. تظهر نتائج تأثير pH على أطراف المركبات المحضرة في مجموعة من المحاليل الموقية عدم تأثر طيف (A_1) و (A_2) بتغير ال pH الوسط في حين اظهر المركب (A_3) تغيراً ملموساً في كل من الوسط الحمضي والوسط القلوي. حسبت ثوابت التآين لـ (A_3) باستخدام طريقة نصف الارتفاع. وضع مخطط التوازن للتآين المقترح لـ (A_3) في الوسط الحمضي والقلوي.

الكلمات المفتاحية: أساس شيف، اصطناع، مذيبات، محاليل موقية، ثابت تشرد، طيف UV/Visible.

* جامعة الرشيد الخاصة - سورية. profthallaj@gmail.com

مقدمة

تحتل مركبات الایمین او كما يطلق عليها أسس شيف، مكاناً مرموقاً بين مركبات الكيمياء العضوية السهلة الاصطناع نسبياً، وذلك لامتلاكها طيفاً واسعاً من التطبيقات المختلفة في مختلف مجالات الكيمياء [1-11]. كأمثلة على هذه التطبيقات، على سبيل الذكر وليس الحصر، استخداماتها في تطبيقات الكيمياء التحليلية وذلك لخواصها اللونية، واللونية المتدرجة والتي يمكن توظيفها بالمعايير اللونية، كما تملك إمكانية تشكيل توازنات توتوميرية ناتجة عن انتقال البروتونات بين الزمر. كل ما سبق أهل أسس شيف كي تستخدم ككواشف تحليلية للعديد من المواد العضوية وغير العضوية [2, 12-22]. كما يمكن لاسس شيف ان تلعب دور مهم في عمليات الاكسدة والارجاع تبعاً لقيمة pH الوسط المتواجدة فيها [22-28]. فعند حدوث تفاعلات الأكسدة والارجاع المقترنة بتواجد البروتون في وسط التفاعل او انتقال البروتون من زمرة الى أخرى، تساعد نظم موقيه مثل نظم الفوسفات التي تلعب دور (مانح/ مستقبل) للبروتونات، على تسهيل نقل البروتون أثناء تكوين اساس شيف. لقد وجد أن المذيبات البروتونية والميثانول والإيثانول تسحب جزيئات الماء التي تنتج من هذه التفاعلات. تقترح آلية تشكيل بعض الایمینات في محلول الفوسفات الموقية عند (pH = 7.2)، إمكانية استخدام أساس شيف كمشعر حمضي قلوي [11, 27-36]. يمكن اعتبار هذه الظاهرة مهمة نظراً لحقيقة أن أسس شيف عادة ما تكون غير مستقرة في المحاليل وتخضع الى الحلمة. وقد وجد أن مثل هذه الملاحظة بالتحديد تعتمد فقط على التركيب الكيميائي ونوع الأمين الذي يتفاعل مع الألدريد لإعطاء أساس شيف. يُظهر محلول الكواشف تغيراً لونياً عكوساً حسب تغير الوسط بين الحمض والاساس مما مكن من استخدامها كمؤشرات لتحديد pKa الوسط. أظهرت النتائج لمثل هذه الكواشف انها مذبذبة يمكن أن تمتلك ثوابت تأين متعددة تبعاً لتغير قيم pH الوسط [37-45].

كما تستخدم في الكيمياء التنسيقية لامتلاكها لأزواج الكترونية مما يسمح باستخدامها كربائط لتعقيد المعادن والشوارد المعدنية [44, 46-55]. تم دراسة مركبات الایمین هذه بكثير من الاهتمام لامتلاكها أنشطة بيولوجية ودوائية واعدة، حيث تم وصف العديد من معقدات شيف المعدنية القلوية ذات الأنشطة البيولوجية المتنوعة في دراسات متعددة. يعتبر سرطان الثدي من فئة الأورام الخبيثة التي تنشأ داخل انسجة الثدي وتنشأ بشكل رئيسي في اقنية الحليب او الفصوص المتصلة بغدة الثدي. هذا النوع من الأورام يصيب الاناث والذكور على حد سواء ولكن نسبة الإصابات عند الذكور تكون نادرة بالمقارنة مع الإصابات عند الاناث [54-78]. لا توجد حالياً استراتيجية للعلاج الكيميائي لسرطان الثدي، لذلك فإن إيجاد أدوية جديدة يعتبر من أولويات الباحثين عن علاج لسرطان الثدي. تعد الفعالية المحدودة للعلاجات الشائعة لسرطان الثدي المتقدم حافزاً لتظافر الجهود لإيجاد عوامل علاج كيميائي ذات فعالية عالية واثار جانبية منخفضة [54, 65, 69]. غالباً ما تتضمن هذه العملية استخدام المعقدات مثل مقرون البلاتين (Cis platinum)، الذي يوصى به لنصف مرضى السرطان تقريباً، لا يزال يعتبر أحد أهم الأدوية المضادة للسرطان. كما يتم الكربوبلاتين (Carboplatinum) كأدوية من الجيل الثاني التي تستخدم معقدات البلاتين بالرغم من الاثار الجانبية الكبيرة لهذه المعقدات. هذه الميزات التي تظهرها معقدات البلاتين سمح بفتح الطريق لفحص عدد من معقدات المعادن ذات الفعاليات الواعدة مثل الحديد والروثينيوم (Iron, Ruthenium) مع ربائط من نمط أسس شيف [28, 70-75].

أهمية البحث وأهدافه

تستخدم أسس شيف كأحد العلاجات المقترحة للسرطان وبشكل خاص سرطان الثدي. هدفت هذه الدراسة الى تحضير مجموعة من أسس شيف وتوصيفها ودراستها تحليلياً بشكل دقيق بحيث يمكن تعقيدها مستقبلاً مع بعض المعادن الفعالة تجاه هذا النوع من الأورام.

الأجهزة والمواد الكيميائية وطرائق البحث:**الأجهزة:**

استخدمت في هذه الدراسة تقنيات مختلفة: مقياس درجة الانصهار، كرموتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC، مطيافية الأشعة تحت الحمراء FT-IR، ومطيافية الطنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$ ومقياس الطيف الكتلي (MS)، مطيافية الأشعة فوق البنفسجية والطيف المرئي UV-Visible.

المواد الكيميائية:

جميع المواد والمذيبات الكيميائية المستخدمة في تصنيع قواعد شيف من أعلى درجات النقاوة وتستخدم دون إجراءات تنقية إضافية، وقد تم شراؤها من شركة Sigma -Aldrich. تم اجراء البحث في الفترة الممتدة من 2018 الى 2021 في كلية الصيدلة في جامعة الرشيد الخاصة وتم اجراء بعض الدراسات والقياسات في مختبر الدكتور ماتيو كوف في مدينة جرنوبل في فرنسا.

تخليق (A₁) 2،4-((4-nitrobenzylidene) amino) phenol-5-dimethyl-4:

يوضع 4-نيتروبنزالدهيد (0.453غ، 0.003ميلي مول) في دورق كروي ويضاف إليه محلول من 4-أمينو 2، 5-ثنائي ميثيل فينول (0.411غ، 0.003ميلي مول) المذاب في 20مل من الإيثانول المطلق و3 قطرات من حمض الخل الكثيف. يوضع المزيج تحت التقطير المرتد باستخدام حمام زيتي عند 90°م لمدة 7 ساعات. بعد انتهاء المدة الزمنية المذكورة، يُبرد مزيج التفاعل بدرجة حرارة الغرفة فيتم الحصول على راسب. يُفصل الراسب عن الرشاحة بالترشيح ومن ثم يُنقى بعملية إعادة البلورة باستخدام مزيج من الإيثانول والهكسان (3:5). نحصل على بلورات ابرية صفراء شاحبة (1.15غ) بمرود ممتاز 85%.

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ M. W= 270.29, m.p : (136-138) C°, Elementary analysis: Calculated: C, 66.66; H, 5.22; N, 10.36. founded: C, 66.62; H, 5.18; N, 10.3. This showed δ H (400 MHz, DMSO): 2.5 (s, 6H, DMSO), 3.3 (s, H, HOD), 2.2, 2.4 (s, 6H, CH₃), 6.5-8.5 (s, 6H, Ar-H), 8.7 (s, 1H, CH=N), 9.4 (s, H, OH), $m/z = 270.1(\text{A}_1)$.

تخليق (A₂) N,N'-([1,1'-biphenyl]-4,4'-diyl)bis(1-(2,4-dimethoxyphenyl) methanimine)**:methanimine**

يوضع 2، 4-ثنائي ميثوكسي بنزالدهيد (0.664 غ، 0.004 ميلي مول) في دورق كروي ويضاف إليه محلول مكون البنزيدين (0.368غ، 0.002ميلي مول) مذاب في 20مل من الإيثانول المطلق و3 قطرات من حمض الخل الكثيف. يوضع المزيج تحت التقطير المرتد باستخدام حمام زيتي عند 90°م لمدة 7 ساعات. بعد انتهاء المدة الزمنية المذكورة، يُبرد مزيج التفاعل بدرجة حرارة الغرفة فيتم الحصول على راسب. يُفصل الراسب عن الرشاحة بالترشيح ومن ثم يُنقى

بعملية إعادة البلورة باستخدام مزيج من الايثانول والهكسان (3:5). نحصل على بلورات ابرية صفراء (1.20 غ) بمرود ممتاز 80%.

$C_{30}H_{28}N_2O_4$, M. W= 480.56, m.p : (252-254) C° . Elementary analysis: Calculated: C, 74.98; H, 5.87; N, 5.83. founded: C, 75.01; H, 5.91; N, 5.87. This showed δ H (400 MHz, DMSO): 2.5 (s,6H, DMSO), 3.3 (s, H, HOD), 3.8 (s, 12H, OCH3), 6.5 - 8 (m, 14H, Ar-H), 8.7 (s, 2H, CH=N), m/z =480.3 (A_2)

تخليق 4,4'-((([1,1'-biphenyl]-4,4'-diylbis(azaneylylidene))bis (A_3) (methaneylylidene))bis(2-methoxyphenol)

يوضع الفانيلين (0.608 غ، 0.004 ميلي مول) في دورق كروي ويضاف إليه محلول مكون البنزيدين (0.368 غ، 0.002 ميلي مول) مذاب في 20 مل من الإيثانول المطلق و 3 قطرات من حمض الخل الكثيف. يوضع المزيج تحت التقطير المرتد باستخدام حمام زيتي عند 90 $^{\circ}$ م لمدة 7 ساعات. بعد انتهاء المدة الزمنية المذكورة يتم تبريد مزيج التفاعل بدرجة حرارة الغرفة فيتم الحصول على راسب. يُفصل الراسب عن الرشاحة بالترشيح ومن ثم يُنقى بعملية إعادة البلورة باستخدام مزيج من الايثانول والهكسان (3:5). نحصل على بلورات ابرية برتقالية اللون (1.30 غ) بمرود ممتاز 87%.

$C_{28}H_{24}N_2O_4$, M. W=452.51 ,m.p : (230-232) C° . Elementary analysis: Calculated: C, 74.32; H, 5.35; N, 6.19; founded: C, 74.26; H, 5.28; N, 6.14. This showed δ H (400 MHz, DMSO): 2.5 (s, 6H, DMSO), 3.3 (s, H, HOD), 3.8 (s, 6H, OCH3), 6.8–7.8 (m, 14H, Ar-H), 8.5 (s, 2H, CH=N), 9.8 (s, 2H, OH), m/z =452.3(A_3).

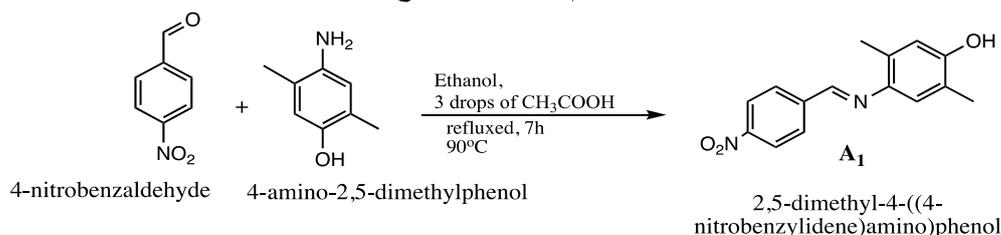
تأثير المذيب: حُضرت عدة محاليل من أسس شيف المصنعه (A_1) و(A_2) و(A_3) بتركيز (1×10^{-4} M) باستخدام مذيبات مختلفة (إيثانول، ميثانول، DMSO وكلوروفورم). سجلت امتصاصية المحاليل ضمن المجال (nm500-250).

تأثير pH: حُضرت عدة محاليل من أسس شيف المصنعه (A_1) و(A_2) و(A_3) بتركيز (1×10^{-4} M) باستخدام محاليل موقيه ذات درجات pH مختلفة (2-12). سجلت امتصاصية المحاليل ضمن المجال (nm500-250).

النتائج والمناقشة:

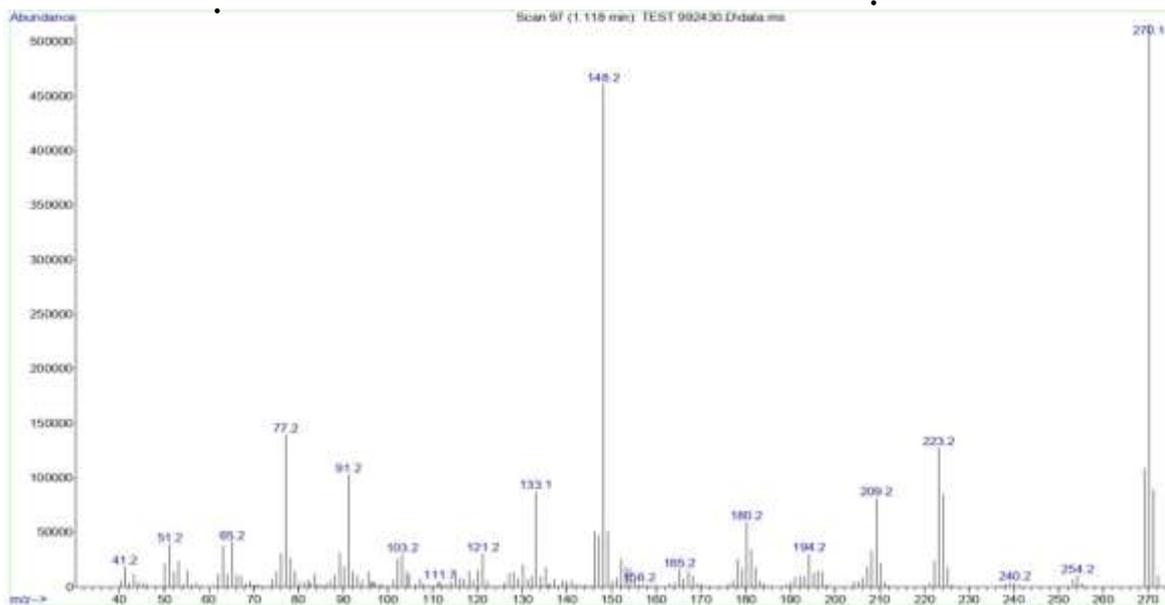
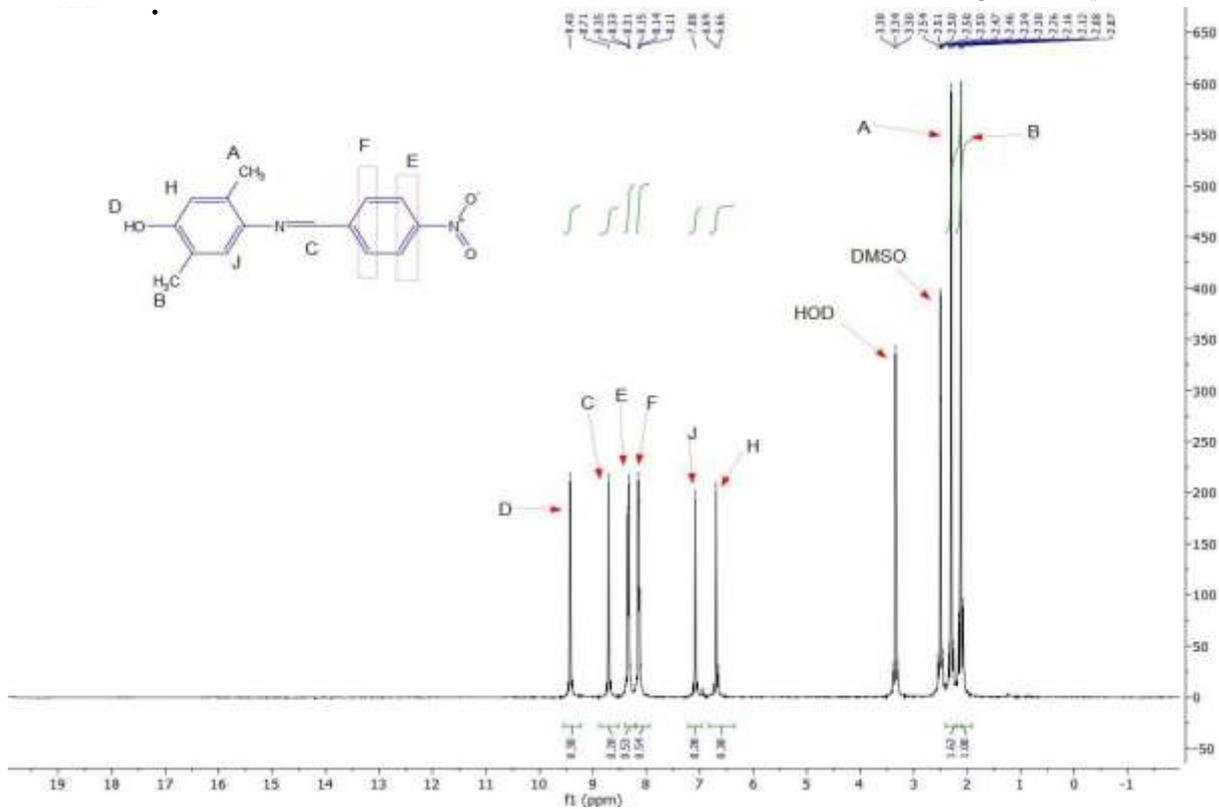
تخليق المركبات A_1 ، A_2 و A_3

حُضر المركب (A_1) وفق المخطط 1 وذلك من تفاعل الالدهيد مع الأمين الاولي بوسط من الإيثانول مع وضع المزيج بالتقطير المرتد لمدة 7 ساعات عند درجة حرارة 90 $^{\circ}$ م بعد إضافة بضع قطرات من حمض الخل الكثيف كوسيط.



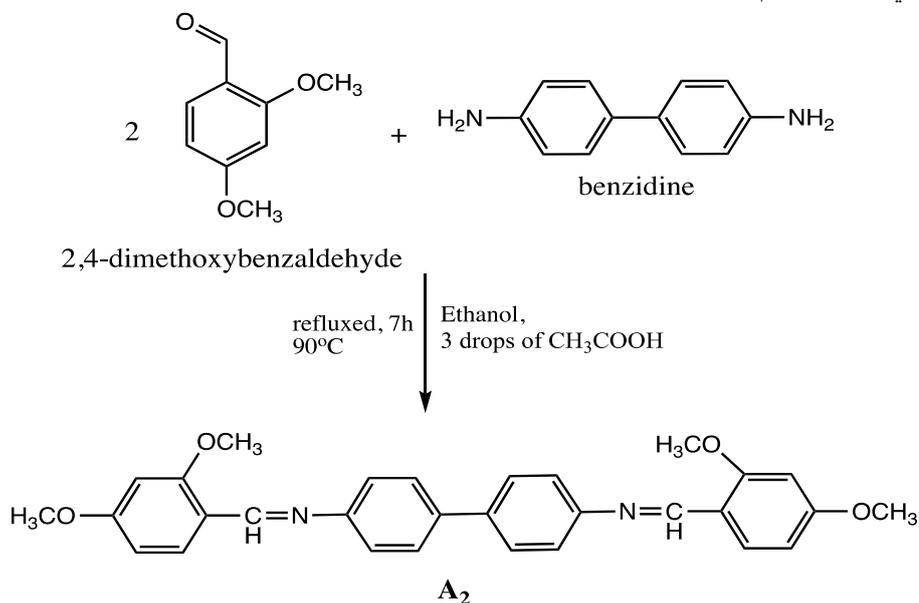
مخطط 1: تحضير أساس شيف (A_1).

تم تنقية المركب بإعادة البلورة فنتجت بلورات ابرية صفراء شاحبة ذات درجات انصهار (136-138)°م. تم التحقق من ذاتية المركب باستخدام $^1\text{H-NMR}$ ومطيافية الكتلة (الشكل 1). كما يظهر طيف الكتلة مجموعة إقمم التي حصلنا عليها وهي متوافقة مع المركب المطلوب $m/z = 270.1$.



الشكل 1: طيف $^1\text{H-NMR}$ وطيف الكتلة للمركب A_1 .

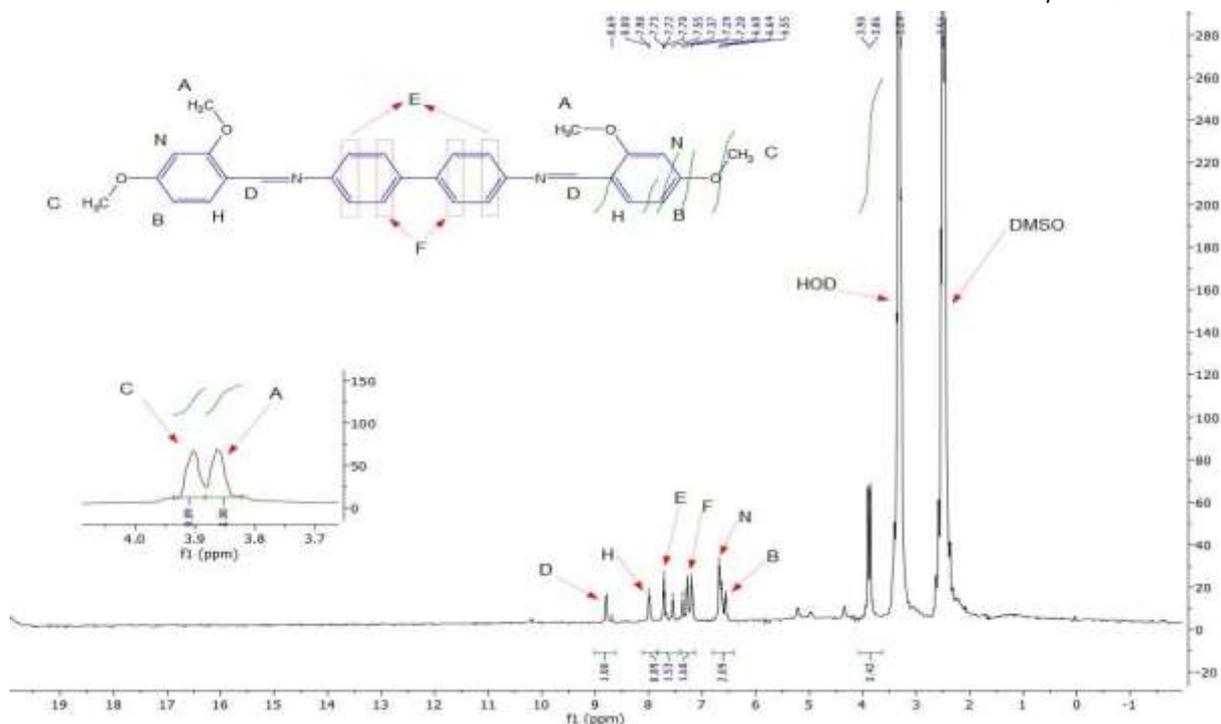
لتخليق المركب (A₂)، استخدم مكافئين من الالدهيد مع مكافئ واحد من البنزيدين ضمن نفس شروط التفاعل السابق كما هو موضح في المخطط رقم 2.

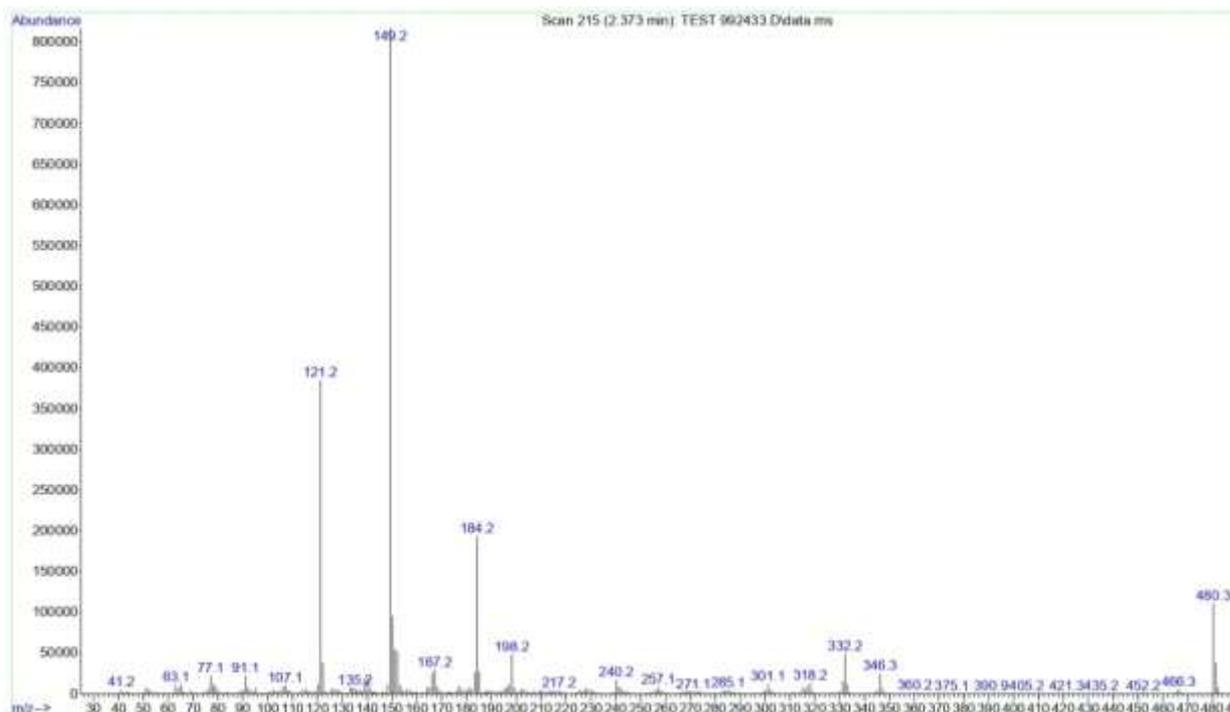


N,N'-([1,1'-biphenyl]-4,4'-diyl)bis(1-(2,4-dimethoxyphenyl)methanimine)

مخطط 2 : تحضير أساس شيف (A₂) .

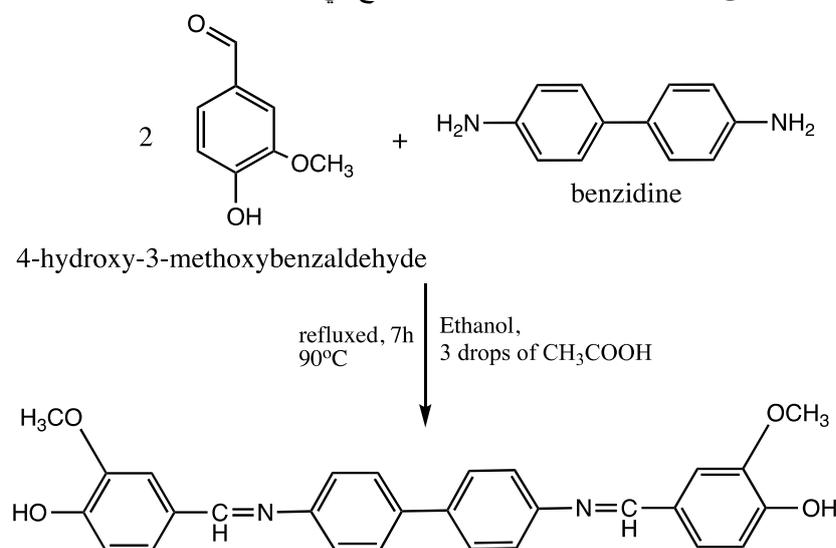
نتجت بلورات ابرية صفراء ذات درجات انصهار (252-254)م. تم التحقق من ذاتية المركب باستخدام ¹H-NMR ومطيافية الكتلة (الشكل 2). يظهر طيف الكتلة مجموعة القمم التي حصلنا عليها وهي متوافقة مع المركب المطلوب 480.3=m/z.





الشكل 2: طيف $^1\text{H-NMR}$ وطيف الكتلة للمركب A_2

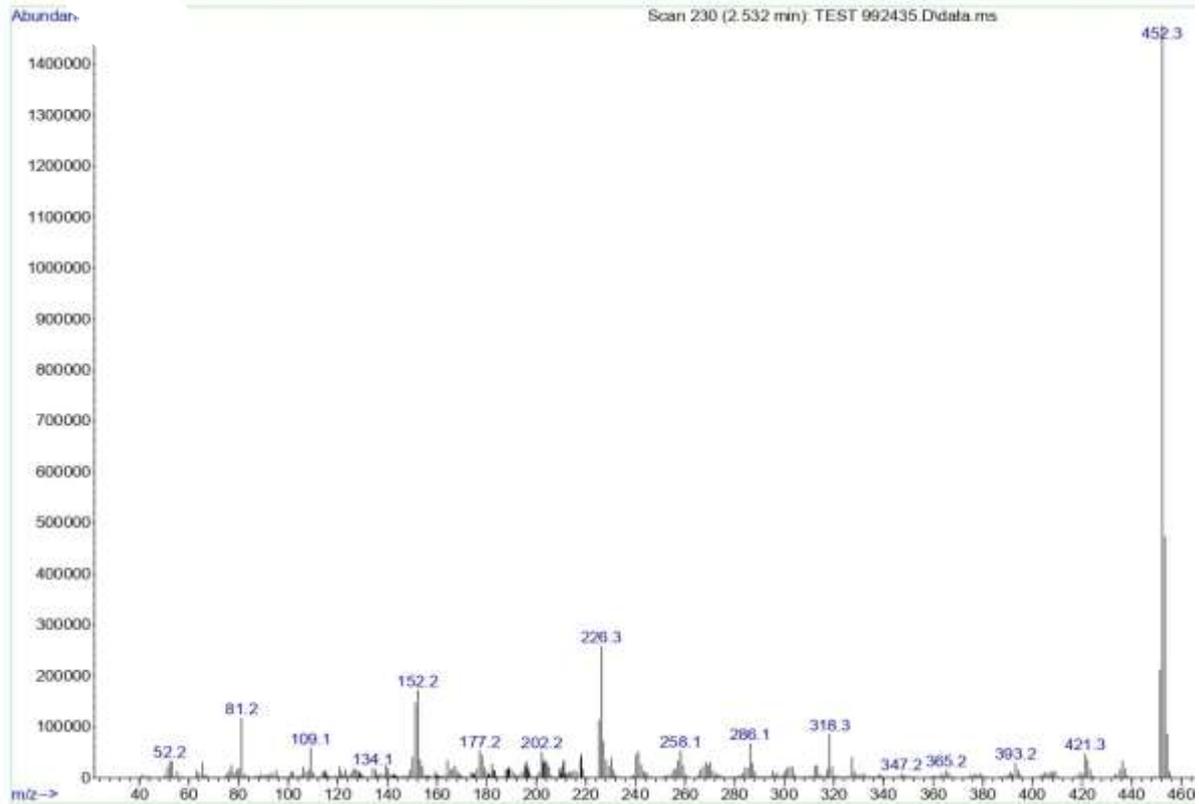
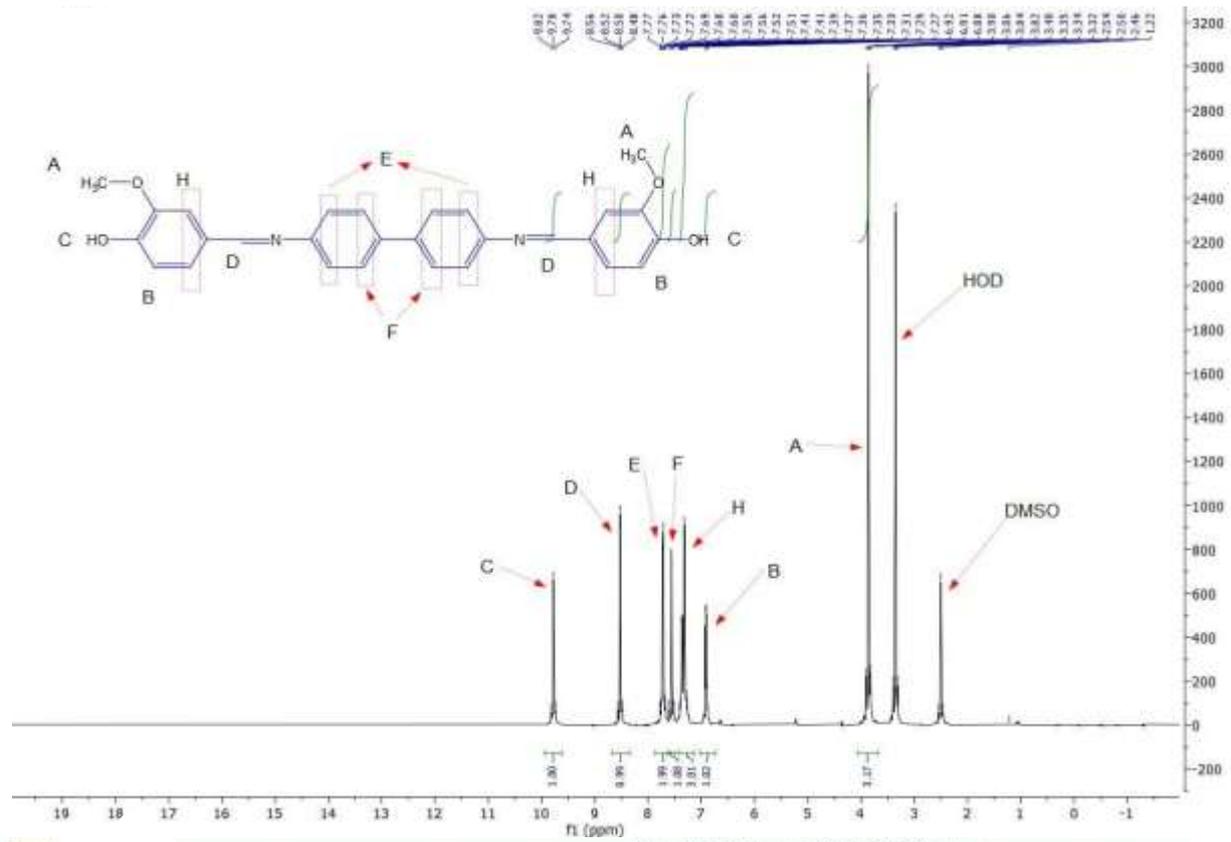
لتخليق المركب (A_3)، استخدم مكافئين من الالدهيد في الحالة الاخيرة مع مكافئ واحد من البنزيدين ضمن نفس شروط التفاعل السابق للحصول على أساس شيف السابق كما هو موضح في المخطط 3.



A_3
4,4'-(((1,1'-biphenyl)-4,4'-diylbis(azaneylylidene))bis(methaneylylidene))bis(2-methoxyphenol)

مخطط 3: تحضير أساس شيف (A_3).

نتجت بلورات ابرية برتقالية ذات درجات انصهار (230-232)°م. تم التحقق من ذاتية المركب باستخدام $^1\text{H-NMR}$ ومطابفة الكتلة (الشكل 3). يظهر طيف الكتلة مجموعة القمم التي حصلنا عليها وهي متوافقة مع المركب المطلوب $452.3=m/z$.

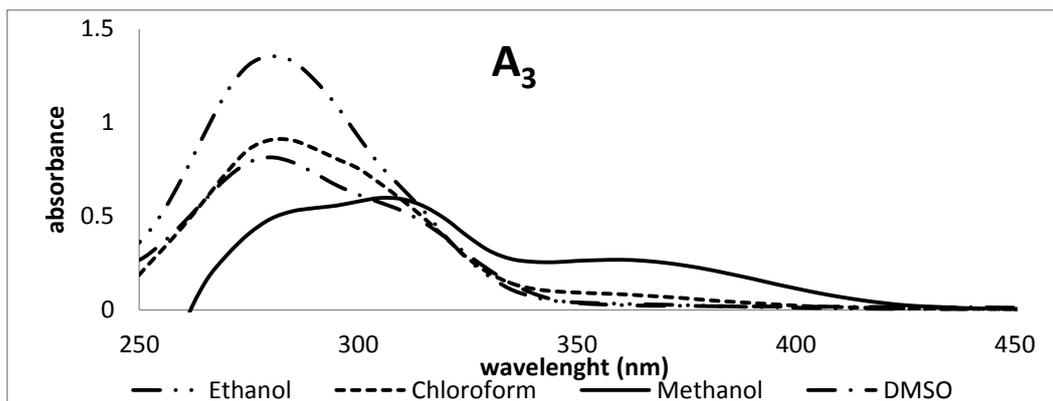
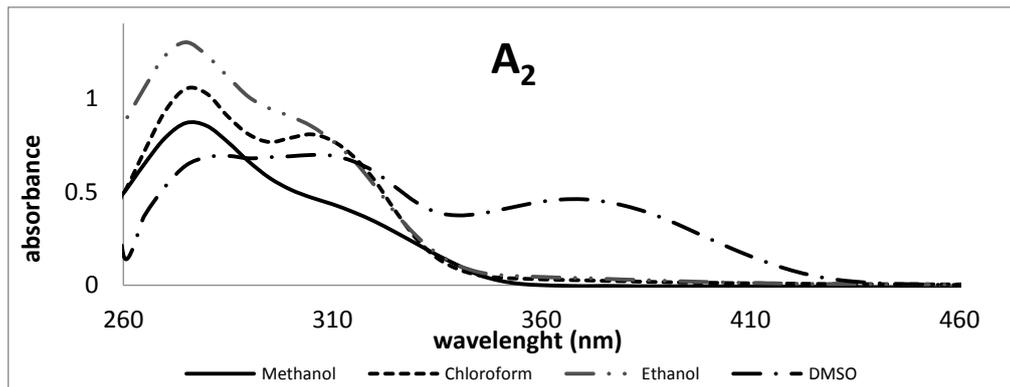
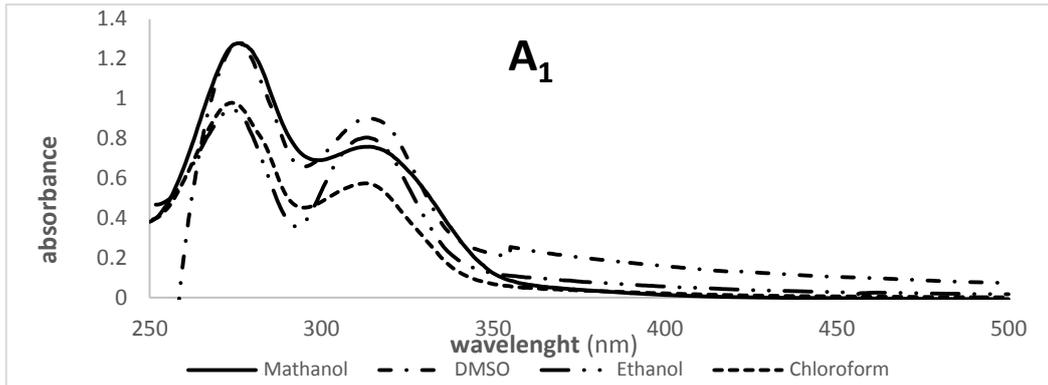
الشكل 3: طيف $^1\text{H-NMR}$ وطيف الكتلة للمركب A_3 .

بعد ان تم تحضير هذه المركبات ودراستها بمطيافية الطنين النووي المغناطيسي، ومطيافية الكتلة، تم دراستها بمطيافية الاشعة تحت الحمراء حيث أظهرت هذه الدراسة عصابات اهتزاز لمجموعات الرئيسية وفق التالي:

$$\nu (\text{CH=N}) (A_1), (A_2), (A_3) 1622 \text{ cm}^{-1}, 1604 \text{ cm}^{-1} \text{ and } 1622 \text{ cm}^{-1}, \nu (\text{O-H}) = 3236 \text{ cm}^{-1}$$

تأثير المذيب على طيف UV/Visible للمركبات A_1 و A_2 و A_3

تم قياس طيف UV/Visible لأسس شيف الثلاثة المصنعة، في أربعة محلات عضوية (الكلوروفورم، الميثانول، الإيثانول و DMSO) (شكل 4).



الشكل 4: طيف UV /Visible للمركبات A_1 ، A_2 و A_3 باستخدام مذيبات مختلفة.

يعرض الجدول 1 اطوال أمواج الامتصاص الأعظمية وقيم ثابت الامتصاص الجزيئي لأسس شيف الثلاثة المصنعة المذابة في أربعة مذيبات عضوية (الكلوروفورم، الميثانول، الإيثانول و DMSO). أعطت كل من (A_1)، (A_2) و (A_3)

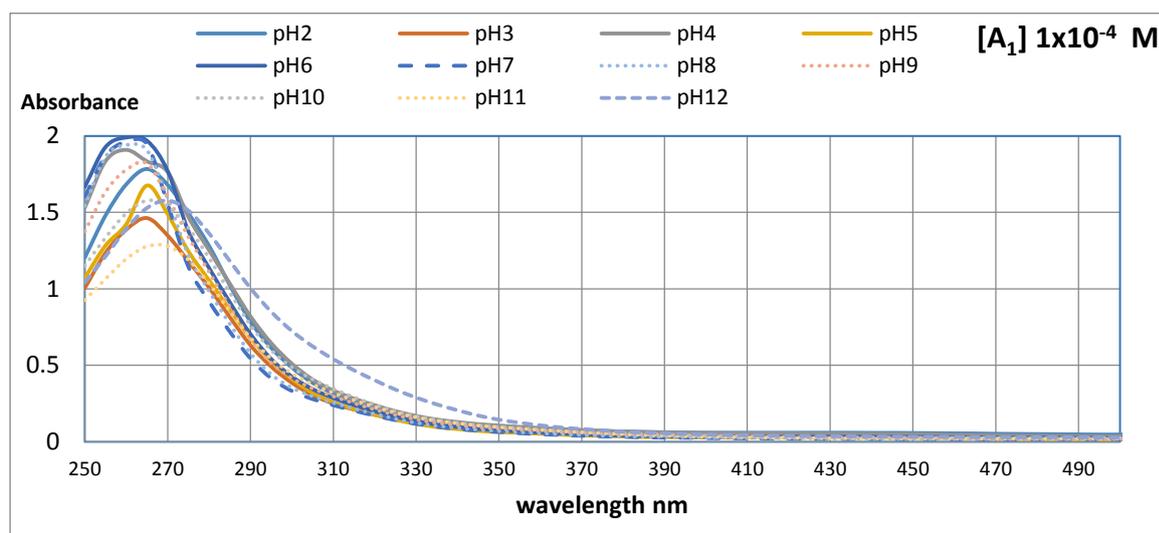
قيم مختلفة من λ_{max} عائدة إلى الانتقال ($\pi-\pi^*$) والتي تتعلق بالنظام العطري حوالي 270-285 nm ومجموعة (-HC=N-) حوالي 300-310 nm بالإضافة إلى λ_{max} عائدة إلى الانتقال (CT) حوالي 370-360 nm والتي تم ملاحظتها عند استخدام DMSO في حالة الأساس A_2 ، وعند استخدام الكلوروفورم والميثانول في حالة الأساس A_3 .

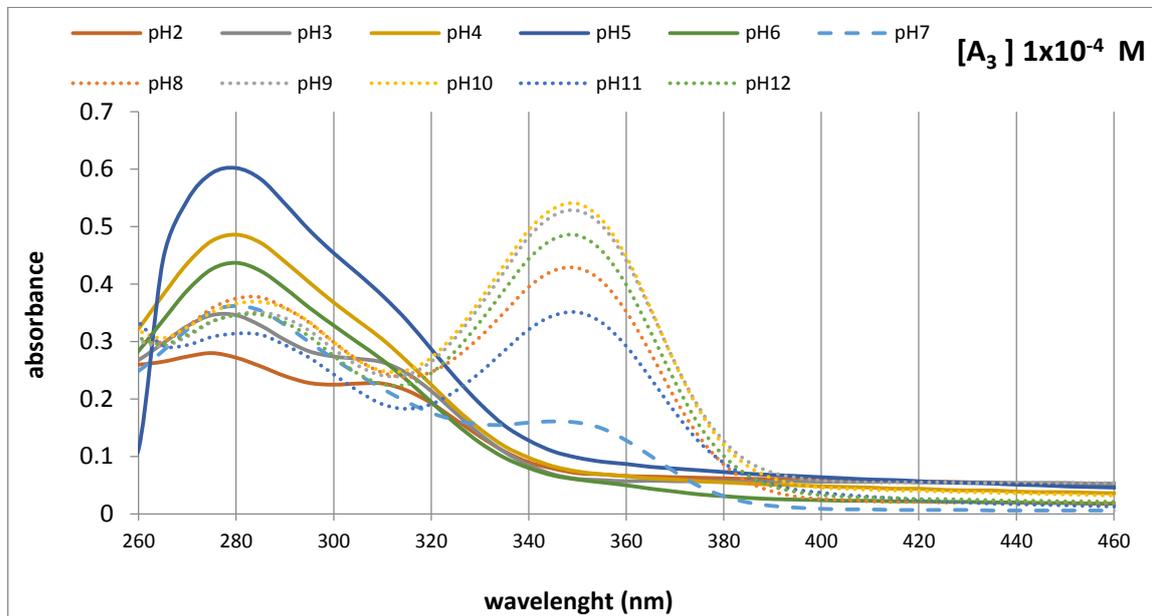
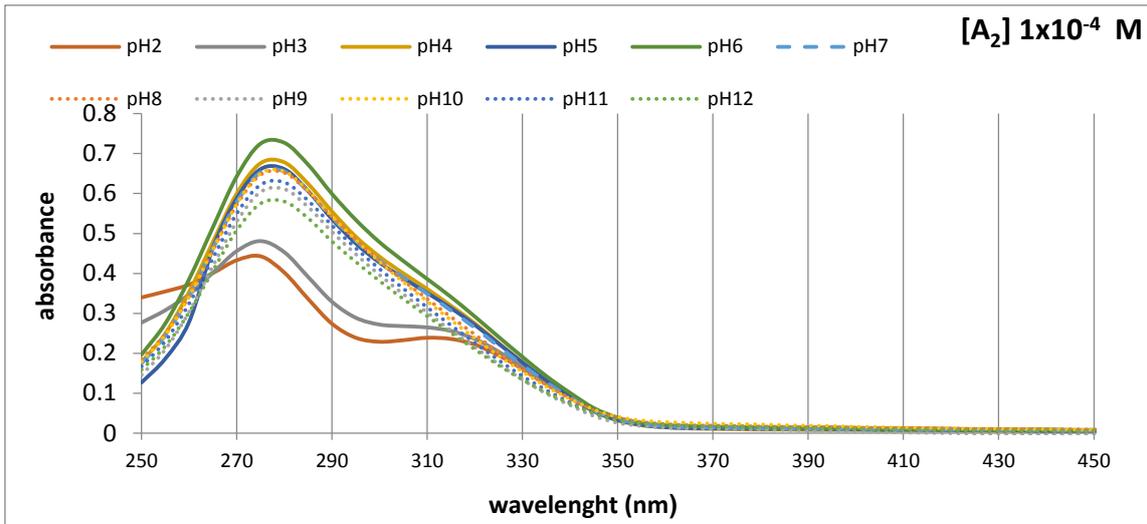
الجدول 1: طيف UV /Visible لأسس شيف الثلاثة المصنعة المذابة في أربعة مذيبات عضوية (الكلوروفورم، الميثانول، الإيثانول و DMSO)

No.	Base	Solvents	(CT)	$\epsilon \max \times 10^4$ l.mol ⁻¹ .cm ⁻¹	(C=N)	$\epsilon \max \times 10^4$ l.mol ⁻¹ .cm ⁻¹	(Ar)	$\epsilon \max \times 10^4$ l.mol ⁻¹ .cm ⁻¹
			$\pi \rightarrow \pi^*$		$\pi \rightarrow \pi^*$		$\pi \rightarrow \pi^*$	
			$\lambda \max$ (nm)		$\lambda \max$ (nm)		$\lambda \max$ (nm)	
1	A1	Chloroform	----	----	308	0.56	270	0.95
2		DMSO	----	----	310	0.88	275	1.25
3		Ethanol	----	----	310	0.79	270	0.94
4		Methanol	----	----	308	0.78	275	1.26
1	A2	Chloroform	----	----	300	0.9	275	1.3
2		DMSO	370	0.46	310	0.7	280	0.68
3		Ethanol	----	----	305	0.77	275	1.05
4		Methanol	----	----	310	0.43	275	0.87
1	A3	Chloroform	360	0.09	300	0.75	280	0.9
2		DMSO	----	----	315	0.46	280	0.81
3		Ethanol	----	----	---	----	280	1.35
4		Methanol	360	0.27	310	0.59	285	0.52

3.4. تأثير pH على طيف UV /Visible للمركبات A_1 و A_2 و A_3

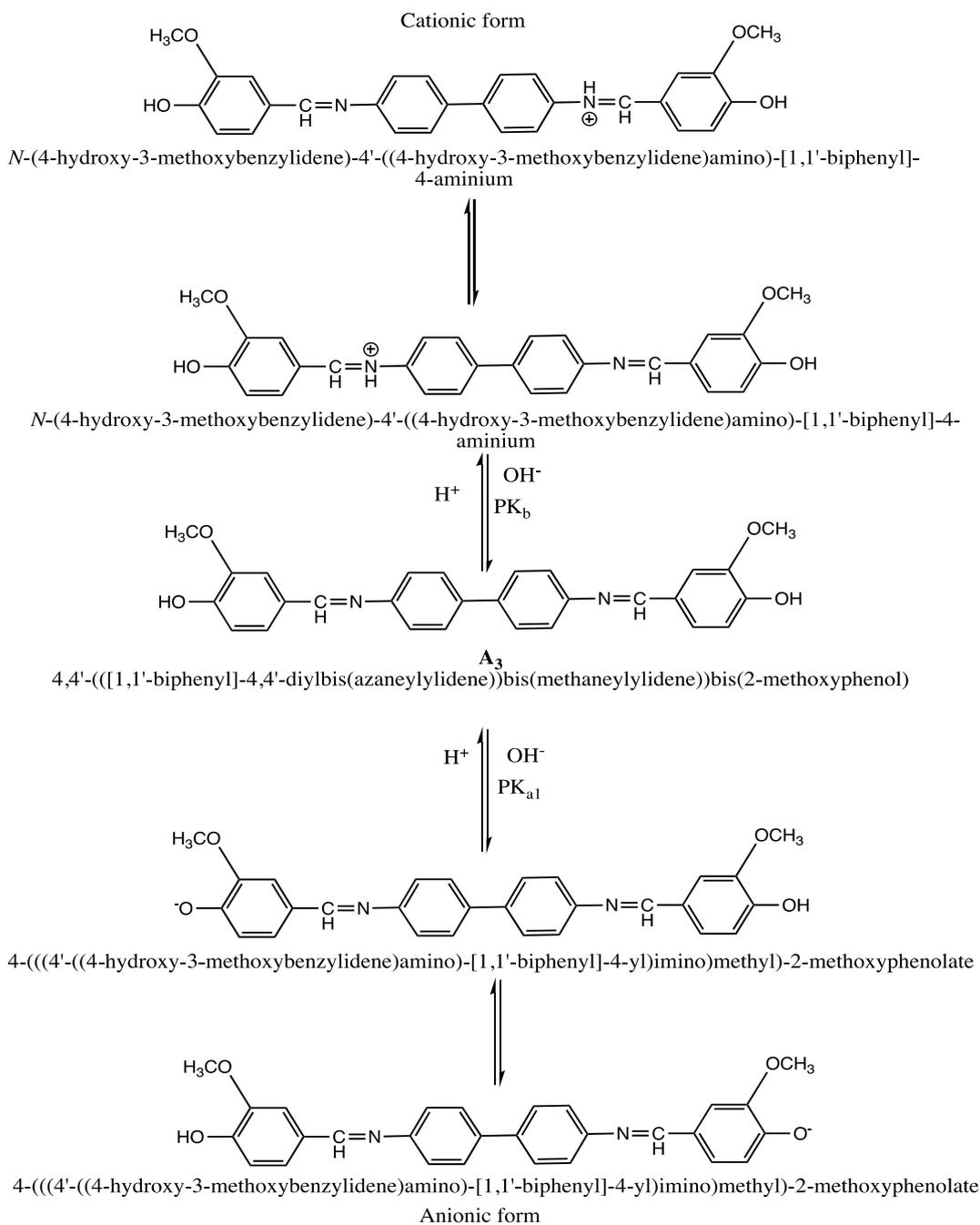
لدراسة تأثير قيم pH على أسس شيف المصنعة (A_1) و (A_2) و (A_3)، حُضرت محاليل موقيه ذات قيم pH (2-12) لكل أساس. سُجلت الامتصاصية للمحاليل المحضرة بتركيز 1×10^{-4} M لكل أساس ضمن المجال (250- 500 nm) (شكل 5).





شكل 5: طيف UV /Visible للمركبات A_1 ، A_2 و A_3 المذابة في محاليل موقية ذات قيم pH (2-12).

بالنسبة للأسس A_2 و A_1 ، يلاحظ امتصاص اعظمي عند طول موجة تراوحت قيمتها بين 260-270 nm مهما كانت قيم pH. بالنسبة للأساس A_3 ، يعطي امتصاص أعظمي عند طول موجة حوالي 280 nm في الأوساط الحامضية. عندما يصبح الوسط معتدلاً (pH=7)، يعطي امتصاص أعظمي عند طول موجة أخرى حوالي 350 nm بالإضافة الى ذلك الامتصاص الملاحظ في الأوساط الحمضية عند 280 nm لكن بشدة أقل. في الأوساط القلوية، نلاحظ زيادة الامتصاص عند 350 nm ونقصان الامتصاص عند 280 nm. يمكن اقتراح تأين A_3 وفق المخطط 4 حيث نلاحظ صيغ توافق الوسط المعتدل والحمضي والقلوي.



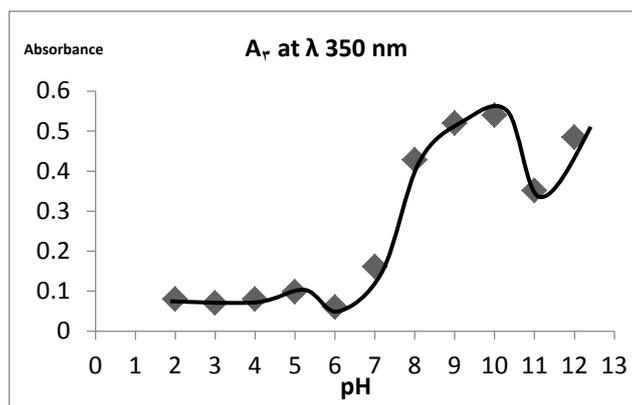
مخطط 4: التآين المقترح لـ (A₃) في الوسط الحمضي والقلوي.

تم تحديد pKa لمجموعة الهيدروكسيل والاليمين في (A₃) بالاعتماد على طريقة نصف الارتفاع half-height method. رسمت العلاقة بين الامتصاصية و pH الوسط (الشكل 6) ومن ثم حددت قيم pKa من خلال العلاقة:

$$pK = pH \text{ (at } A_{1/2}) \dots\dots\dots (1)$$

$$A_{1/2} = \frac{A_l + A_{min}}{2} \dots\dots\dots (2)$$

حيث A_{1/2}: الامتصاصية في نصف الارتفاع، A_L: الامتصاصية العليا، A_{min}: الامتصاصية الدنيا.



الشكل 6: منحنى العلاقة بين امتصاصية الأساس (A_3) عند λ_{max} 350 nm و pH.

يوضح الجدول 2 قيم pKa للأساس A_3 .

الجدول 2: تحديد قيم pKa لـ (A_3) باستخدام طريقة نصف الارتفاع

		A_3 at $\lambda = 350$ nm		
		Amin	Amax	$A_{1/2}$
2 pKa	4.51	0.08	0.098	0.089
1pKa	7.41	0.06	0.54	0.3

الاستنتاجات والتوصيات

تم اصطناع ثلاثة مركبات (A_1) و (A_2) و (A_3) وهي أسس شيف. تم توصيفها باستخدام تقنيات طيفية مختلفة. تضمنت الدراسة التحليلية: دراسة تأثير المذيبات العضوية وتأثير pH من خلال استخدام مطيافية UV/visible. يستخدم هذا النمط من المركبات كعلاج لمجموعة مهمة من السرطانات (سرطان الثدي). يمكن مستقبلاً إجراء النمذجة باستخدام الحاسوب، ودراسة هذه المركبات على النسيج المصابة بالورم في الزجاج بشكل متوازي للتأكد من تطابق أو عدم تطابق النمذجة باستخدام الحاسوب مع الاختبارات على النسيج المصابة بالورم في الزجاج واقتراح التعديلات الممكنة على البنية بما يزيد من فعالية المركبات. كما يمكن اقتراح تعديلات على البنية بما يسمح بتعقيدها مع المعادن الفعالة تجاه بعض أنواع السرطانات.

Reference

- 1- Galic N., Cimerman Z. and Tomisi V.,(2008). Spectrometric study of tautomeric and protonation equilibria of o-vanillin Schiff base derivatives and their complexes with Cu(II), *Spectrochimica Acta Part A*, 71, 1274–1280.
- 2- Cimermana Z., Galic N., Bosner B., (1997) The Schiff bases of salicylaldehyde and aminopyridines as highly sensitive analytical reagents, *Analytica Chimica Acta*, 343, 145-153.
- 3- Tzou-Chi H.,(1997). Combined Effects of a Buffer and Solvent on Tetramethylpyrazine Formation in a 3-Hydroxy-2-butanone Ammonium Hydroxide System, *Biosci. Biotech. Biochem.*, 61, 1013-1015.
- 4- Parkin M., Bray F., Ferlay J., and Pisani P.,(2005). *CA Cancer J Clin* , 55,74–108.
- 5- Majeed W, Aslam B, Javed I, Khaliq T, Muhammad F, Ali A, Raza A (2014). Breast cancer: major risk factors and recent developments in treatment. *Asian Pac J Cancer Prev* 15:3353–3358.
- 6- Banerjee S, Chakravarty AR (2015) Metal complexes of curcumin for cellular imaging, targeting, and photoinduced anticancer activity. *Acc Chem Res.* 48:2075–2083.
- 7- Johnstone TC, Park GY, Lippard S J (2014). Understanding and improving platinum anticancer drugs—platinum. *Anticancer Res.* 34:471–476.
- 8- Zhang CX, Lippard SJ (2003). New metal complexes as potential therapeutics. *Curr Opin Chem Biol* 7:481–489.
- 9- De Vizcaya-Ruiz A, Rivero -Muller A, Ruiz-Ramirez L, Kass G, Kelland L, Orr R, Dobrota M (2000). Induction of apoptosis by a novel copper-based anticancer compound, casiopeina cytotoxic and cell apoptosis induction properties. *J. Inorg Biochem.* 144:38–46.
- 10- Hosseini FS et al (2017). Persian shallot, *Allium hirtifolium* Boiss, induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells. *Cytotechnology.* 69:551–563.
- 11- Khalil R., Jalil A., Abd-Alrazzak A., (2009). Application of a Schiff Base Derived from Sulfanilamide as an Acid-Base Indicator, *J. Iran. Chem. Soc.*, 6, 345-352.
- 12- Fugn M., Ndahi P., Paul B . and Mustapha A ., (2013). *J. Chem. Pharm. Res.*, Vol . 5(4) , 22 – 28.
- 13- Maurya R., Chourasia J. and sharma P., (2008). *Indian J. chem*,vol.47, PP 517-528.
- 14- Sondhi S. , Dinodia M., Jain S. and Kumar A., (2009). : *Indian Journal of Chemistry*, Vol. 48, 1128 - 1136 .
- 15- Coombs R., Ringer M., Blacquiére J., Smith J., Neilsen J., Yoon-Seo Uh , Gilbert J., Leger L., Zhang H., Irving A., Wheaton S., Vogels C. and Westcott S. (2005). *Transition Metal Chemistry* ., Vol. 30. 411- 418.
- 16- Roman G. and Andrei M., (2001). *Bulletin of the Chemists and Technologists of Macedonia*, Vol. 20 (2), 131-136.
- 17- Silverstein R. and Webster F., (1981). *Spectrometric Identification Of Organic Compounds* , 6th ed , John Wiley & Sons., New York.
- 18- Baluja S., Solanki A. and Kachhadia N. (2006). *J. Iranian Chemical Society*, Vol. 3, 312 - 317.
- 19- Fasina T., Ejiah F., Dueke-Eze C. and Idika N. (2013). *International Journal of Biological Chemistry*, 7 (2), 79 – 85.
- 20- Gaber M., El-Wakiel N. and Hemeda M. (2019). *J.of Molecular Structure*, Vol (1180), 318 – 329.
- 21- Hammud H., Bouhadir K., Masoud M., Ghannoum A. and Assi S. (2008). *J. Solution Chem*, 37, 895–917.

- 22- Pretsch E., Buhlmann P. and Badertscher M. (2009)."Structure Determination of Organic Compounds"4th Edition, Springer Verlag, Berlin Heidelberg .
- 23- DUEKE-EZE C., FASINA T. and MPAHLELE M. (2013). *Asian Journal of Chemistry*, Vol. 25 (15), 8505- 8508.
- 24- Hessa H., Azizah M., Kholood A., Darren F. and Ayman El-Faham.(2020). *Molecules*, 25, 4065.
- 25- Carlton, L. D.; Schmith, V. D.; Brouwer, K. L. R.: Intravenous epoprostenol sodium does not increase hepatic microsomal enzyme activity in rats. *Prostaglandins* 50 (1995) 341-347.
- 26- Coolen, S. A. J.; Van Lieshout, M.; Reijenga, J. C.;Huf, F. A.:Determination of phenolic derivatives of antipyrine in plasma with HPLC-Tandem MS using ESI and turbo ion spray as interfaces. *J. Microcolumn Sep.* 11 (1999) 701-707.
- 27- Jiang, S. X.; Bayon, J. E.; Ferre, I.;Mao, X. Z.; Gonzalez-Gallego, J.: Effect of experimental fasciolosis on antipyrine metabolism and clearance in water buffaloes. *Vet. Parasitol.* 88 (2000) 177-186.
- 28- Ismail, K. Z.: Synthesis, spectroscopic, magnetic and biological activity studies of copper(II) complexes of an antipyrine Schiff base. *Transition Met. Chem.* 25 (2000) 522-528.
- 29- Li, Z.-X.; Zhang, X.-L.: 1,5-Dimethyl-4-[(4-nitrobenzylidene)amino]-2- phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol 3-one. *Acta Crystallogr.* E60 (2004) o2199-o2200.
- 30- 6. Sheldrick, G. M.: SHELXTL. Structure Determination Software Suite. Version 5.0. Siemens Industrial Automation, Analytical Instrumentation, USA 1995.
- 31- Alam MS, Choi JH, Lee DU (2012) Synthesis of novel Schiff base analogues of 4-amino-1,5-dimethyl-2-phenylpyrazol-3-one and their evaluation for antioxidant and anti-inflammatory activity. *Bioorg Med Chem* 20:4103–4108.
- 32- Ali Parvez, Meshram Jyotsna, Sheikh Javed, Tiwari Vandana, Dongre Rajendra, Hadda Taibi Ben (2012) Predictions and correlations of structure activity relationship of some aminoantipyrine derivatives on the basis of theoretical and experimental ground. *Med Chem Res* 21:157–164
- 33- Asiri AM, Khan SA (2010) Synthesis and anti-bacterial activities of some novel Schiff bases derived from aminophenazone. *Molecules* 15:6850–6858.
- 34- Balzarini J, Gamboa AE, Esnouf R, Liekens S, Neyts J, De Clercq E, Camarasa MJ, Perez-Perez MJ (1998) 7-Deazaxanthine, a novel prototype inhibitor of thymidine phosphorylase. *FEBS Lett* 438:91–95.
- 35- Bera H, Tan BJ, Sun L, Dolzhenko AV, Chui WK, Chiu GN (2013) A structure-activity relationship study of 1,2,4-triazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-5,7-dione and its 5-thioxo analogues on antithymidine phosphorylase and associated anti-angiogenic activities. *Eur J Med Chem* 67C:325–334.
- 36- Brockenbrough JS, Morihara JK, Hawes SE, Stern JE, Rasey JS, Wiens LW, Feng Q, Vesselle H (2009) Thymidine kinase 1 and thymidine phosphorylase expression in non-small-cell lung carcinoma in relation to angiogenesis and proliferation. *J Histochem Cytochem* 57:1087–1097.
- 37- Caifeng B, Yuhua F (2004) Synthesis and thermodecomposition kinetics of the UO₂ (II) complex with 4-(2-hydroxy-naphthalen-1-ylmethyleneamino)-antipyrin. *J Radioanal Nucl Chem* 262:497–500.
- 38- Carney P, O'Neill S, O'Neill C (2013) Determinants of breast cancer screening uptake in women, evidence from the British Household Panel Survey. *Soc Sci Med* 82:108–114.

- 39- Chohan ZH, Mahmood UH, Khan KM, Supuran CT (2005) In-vitro antibacterial, antifungal and cytotoxic properties of sulfonamidederived Schiff's bases and their metal complexes. *J Enzym Inhib Med Chem* 20:183–188.
- 40- Cole C, Reigan P, Gbaj A, Edwards PN, Douglas KT, Stratford IJ, Freeman S, Jaffar M (2003) Potential tumor-selective nitroimidazolymethyluracil prodrug derivatives: inhibitors of the angiogenic enzyme thymidine phosphorylase. *J Med Chem* 46:207–209.
- 41- Doussis-Anagnostopoulou IA, Remadi S, Turley H, Gindre P, Comley M, Borisch B, Gatter KC (1997) Platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase immunohistochemical expression in lymphoid tissue and lymphoid malignancies. *Hum Pathol* 28:1146–1151.
- 42- El Sonbati AZ, Diab MA, El Bindary AA, Abd El-Kader MK (2012) Supramolecular and structural modification on conformational by mixed ligand. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 99:211–217.
- 43- Ferrara N, Alitalo K (1999) Clinical applications of angiogenic growth factors and their inhibitors. *Nat Med* 5:1359–1364
- 44- Gbaj A, Edwards PN, Reigan P, Freeman S, Jaffar M, Douglas KT (2006) Thymidine phosphorylase from *Escherichia coli*: tightbinding inhibitors as enzyme active-site titrants. *J Enzym Inhib Med Chem* 21:69–73.
- 45- Gelao L, Criscitiello C, Fumagalli L, Locatelli M, Manunta S, Esposito A, Minchella I, Goldhirsch A, Curigliano G (2013) Tumour dormancy and clinical implications in breast cancer. *Ecancermedalscience* 7:320.
- 46- Ghosh P, Devi GP, Priya R, Amrita A, Sivaramakrishna A, Babu S, Siva R (2013) Spectroscopic and in silico evaluation of interaction of DNA with six anthraquinone derivatives. *Appl Biochem Biotechnol* 170:1127–1137.
- 47- Haj HT, Salerno M, Priebe W, Kozłowski H, Garnier-Suillerot A (2003) New findings in the study on the intercalation of bisdaunorubicin and its monomeric analogues with naked and nucleus DNA. *Chem Biol Interact* 145:349–358.
- 48- Heldin CH, Rubin K, Pietras K, Ostman A (2004) High interstitial fluid pressure—an obstacle in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 4:806–813.
- 49- Ho`kelek T, Is`iklan M, Kilic, Z (2001) 4-[[1E)-(2-Hydroxyphenyl)methylidene]amino]-1,5-dimethyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-3-one. *Acta Crystallogr Sect E* C57:117–119.
- 50- Khan KM, Ambreen N, Hussain S, Perveen S, Choudhary MI (2009) Schiff bases of 3 formylchromone as thymidine phosphorylase inhibitors. *Bioorg Med Chem* 17:2983–2988.
- 51- Lal A, Panos R, Marjanovic M, Walker M, Fuentes E, Kubicek GJ, Henner WD, Buturovic LJ, Halks-Miller M (2013) A gene expression profile test to resolve head & neck squamous versus lung squamous cancers. *Diagn Pathol* 8:44.
- 52- Langen P, Etzold G, Barwolff D, Preussel B (1967) Inhibition of thymidine phosphorylase by 6-aminothymine and derivatives of 6-aminouracil. *Biochem Pharmacol* 16:1833–1837.
- 53- Li X (2008) Tes, a potential Mena-related cancer therapy target. *Drug Discov Ther* 2:1
- 54- Li ZX, Zhang XL (2005) 1,5-Dimethyl-2-phenyl-4-[(E, E)-3-phenylprop-2-enylideneamino]-1H-pyrazol-3(2H)-one. *Acta Crystallogr Sect E* E61:375–377.
- 55- Liekens S, De Clercq E, Neyts J (2001) Angiogenesis: regulators and clinical applications. *Biochem Pharmacol* 61:253–270.

- 56- Maria Negoiui, Simona Pasculescu, Tudor Rosu, Rodica Georgescu, Constantin Draghici (2010) Synthesis and Characterisation of complex Cu(II) combinations with Schiff base ligands derived from 4-amino-1-phenyl-2,3-dimethyl-3-pyrazole-5-one (4-amino-antipyrine) and Pentaatomic Heterocyclic Aldehydes. *Rev Chim* 1:762–766.
- 57- Martinez R, Chacon-Garcia L (2005) The search of DNA-intercalators as antitumoral drugs: what it worked and what did not work. *Curr Med Chem* 12:127–151.
- 58- Matsushita S, Nitanda T, Furukawa T, Sumizawa T, Tani A, Nishimoto K, Akiba S, Miyadera K, Fukushima M, Yamada Y, Yoshida H, Kanzaki T, Akiyama S (1999) The effect of a thymidine phosphorylase inhibitor on angiogenesis and apoptosis in tumors. *Cancer Res* 59:1911–1916.
- 59- Mitsiki E, Papageorgiou AC, Iyer S, Thiyagarajan N, Prior SH, Sleep D, Finnis C, Acharya KR (2009) Structures of native human thymidine phosphorylase and in complex with 5-iodouracil. *Biochem Biophys Res Commun* 386:666–670.
- 60- Moghaddam A, Choudhuri R, Bicknell R (1997) Tumour angiogenesis. Oxford University Press, Oxford Mohamed SS, Tamer AR, Bensaber SM, Jaeda MI, Ermeli NB, Allafi AA, Mrema IA, Erhuma M, Hermann A, Gbaj AM (2013) Design, synthesis, molecular modeling, and biological evaluation of sulfanilamide-imines derivatives as potential anticancer agents. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 386:813–822.
- 61- Nakajima Y, Gotanda T, Uchimiya H, Furukawa T, Haraguchi M, Ikeda R, Sumizawa T, Yoshida H, Akiyama S (2004) Inhibition of metastasis of tumor cells overexpressing thymidine phosphorylase by 2-deoxy-L-ribose. *Cancer Res* 64:1794–1801.
- 62- Nascimento-Junior NM, Mendes TC, Leal DM, Correa CM, Sudo RT, Zapata-Sudo G, Barreiro EJ, Fraga CA (2010) Microwaveassisted synthesis and structure-activity relationships of neuroactive pyrazolo[3,4-b]pyrrolo[3,4-d]pyridine derivatives. *Bioorg Med Chem Lett* 20:74–77.
- 63- O'Brien T, Cranston D, Fuggle S, Bicknell R, Harris AL (1995) Different angiogenic pathways characterize superficial and invasive bladder cancer. *Cancer Res* 55:510–513.
- 64- Oezcelik A, Ayazi S, DeMeester SR, Zehetner J, Abate E, Dunn J, Grant KS, Lipham JC, Hagen JA, DeMeester TR (2013) Adenocarcinoma of the esophagus in the young. *J Gastrointest Surg* 17:1032–1035.
- 65- Penthala NR, Yerramreddy TR, Crooks PA (2010) Microwave assisted synthesis and in vitro cytotoxicities of substituted (Z)- 2-amino-5-(1-benzyl-1H-indol-3-yl) methylene-1-methyl-1Himidazol- 4(5H)-ones against human tumor cell lines. *Bioorg Med Chem Lett* 20:591–593.
- 66- Perignon JL, Bories DM, Houllier AM, Thuillier L, Cartier PH (1987) Metabolism of pyrimidine bases and nucleosides by pyrimidinenucleoside phosphorylases in cultured human lymphoid cells. *Biochim Biophys Acta* 928:130–136.
- 67- Pugmire MJ, Ealick SE (1998) The crystal structure of pyrimidine nucleoside phosphorylase in a closed conformation. *Structure* 6:1467–1479.
- 68- Puppin C, Puglisi F, Pandolfi M, Di Loreto C, Damante G (2011) Histone deacetylase inhibitors induce thymidine phosphorylase expression in cultured breast cancer cell lines. *Oncol Rep* 26:309–314.
- 69- Reigan P, Gbaj A, Chinje E, Stratford IJ, Douglas KT, Freeman S (2004) Synthesis and enzymatic evaluation of xanthine oxidaseactivated prodrugs based on inhibitors of thymidine phosphorylase. *Bioorg Med Chem Lett* 14:5247–5250.

- 70- Reigan P, Edwards PN, Gbaj A, Cole C, Barry ST, Page KM, Ashton SE, Luke RW, Douglas KT, Stratford IJ, Jaffar M, Bryce RA, Freeman S (2005) Aminoimidazolymethyluracil analogues as potent inhibitors of thymidine phosphorylase and their bioreductive nitroimidazolyl prodrugs. *J Med Chem* 48:392–402.
- 71- Smith G, Sala R, Carroll L, Behan K, Glaser M, Robins E, Nguyen QD, Aboagye EO (2012) Synthesis and evaluation of nucleoside radiotracers for imaging proliferation. *Nucl Med Biol* 39: 652–665.
- 72- Snyder RD (2007) Assessment of atypical DNA intercalating agents in biological and in silico systems. *Mutat Res* 623:72–82.
- 73- Stewart M, Talks K, Leek R, Turley H, Pezzella F, Harris A, Gatter K (2002) Expression of angiogenic factors and hypoxia inducible factors HIF 1, HIF 2 and CA IX in non-Hodgkin's lymphoma. *Histopathology* 40:253–260.
- 74- Suh D, Chaires JB (1995) Criteria for the mode of binding of DNA binding agents. *Bioorg Med Chem* 3:723–728 Sun NB, Fu JQ, Weng JQ, Jin JZ, Tan CX, Liu XH (2013) Microwave assisted synthesis, antifungal activity and DFT theoretical study of some novel 1,2,4-triazole derivatives containing the 1,2,3- thiadiazole moiety. *Molecules* 18:12725–12739.
- 75- Tiffeneau M (1914) *Bulletin des Sciences Pharmacologiques* 21:71–73.