

تهیه تک ظرف و کارآمد مشتق‌های ۲-ایمینو-هگزا هیدرو کوئینازولین-۵(HF)-اون با پتانسیل دارویی در شرایط بدون استفاده از کاتالیست و بررسی فعالیت ضد باکتری آن‌ها

مریم میرزاآقاییان^{۱*} و تهمینه بان‌لاشکی^۲

۱- استاد شیمی آلی، پژوهشکده فناوری‌های نوین، پژوهشگاه شیمی و مهندسی شیمی ایران، تهران، ایران
۲- دانشجوی کارشناسی ارشد، پژوهشکده فناوری‌های نوین، پژوهشگاه شیمی و مهندسی شیمی ایران، تهران، ایران

دریافت: مرداد ۱۳۹۷، بازنگری: دی ۱۳۹۷، پذیرش: دی ۱۳۹۷

چکیده: یک روش مؤثر کاربردی، ساده و تک ظرف برای تهیه مشتق‌های ۲-ایمینو-هگزا هیدرو کوئینازولین-۵(HF)-اون با پتانسیل دارویی، واکنش تراکمی بین ۵،۵-دی‌متیل-۳،۱-سیکلو هگزان‌دی‌اون، آلدهید و گوانیدینیم کربنات بدون حضور کاتالیست با شرایط دوست‌دار محیط زیست است. از مزایای دیگر روش به‌کار گرفته شده می‌توان به یک مرحله‌ای بودن با بهره خوب، مدت کوتاه واکنش و روش جداسازی ساده از طریق نوبلور کردن در اتانول اشاره کرد. همچنین، نتایج به‌دست آمده نشان می‌دهد که از طریق واکنش تراکمی بین ۵،۵-دی‌متیل-۳،۱-سیکلو هگزان‌دی‌اون و آلدهید و با به‌کارگیری گوانیدینیم کلرید در حضور سدیم هیدروژن کربنات به‌عنوان باز، می‌توان مشتق‌های ۲-ایمینو-هگزا هیدرو کوئینازولین-۵(HF)-اون با پتانسیل دارویی را با بهره خوب به‌صورت تک ظرف و یک مرحله‌ای تهیه کرد. نتایج نشان داد که واکنش تراکمی بین ۵،۵-دی‌متیل-۳،۱-سیکلو هگزان‌دی‌اون و آلدهید در حضور گوانیدینیم کلرید به‌عنوان پیش‌برنده واکنش، منجر به تهیه مشتق‌های هگزا هیدرو زانتن با پتانسیل دارویی و کاربرد در صنایع رنگی به‌صورت تک ظرف و یک مرحله‌ای با بازده خوب در مدت کوتاه یک ساعت می‌شود. همچنین، نتایج آزمون ضدباکتری برخی از ترکیب‌های هیدرو کوئینازولین و هگزا هیدرو زانتن تهیه شده، نشان داد که این ترکیب‌ها اثر تخریبی خوبی بر باکتری گرم منفی اشرشیاکلی دارند و توانایی به نسبت مناسبی در مهار رشد این باکتری‌ها از خود نشان می‌دهند.

واژه‌های کلیدی: مشتق‌های ۲-ایمینو-هگزا هیدرو کوئینازولین-۵(HF)-اون، گوانیدینیم کربنات، مشتق‌های هگزا هیدرو زانتن، گوانیدینیم کلرید، فعالیت ضدباکتری

مقدمه

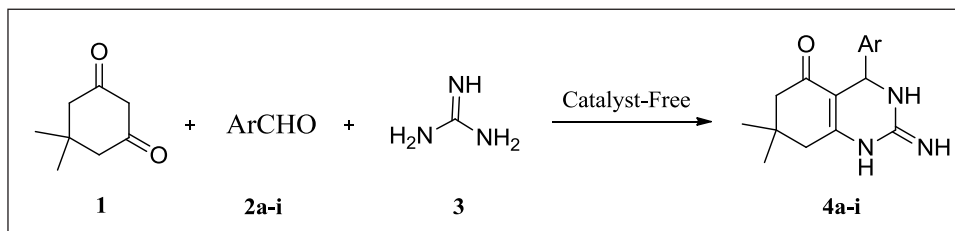
خون، آنتاگونیست‌های ضدباکتری و ویژگی ضدسرطانی، ضدویروسی و ضدباکتری هستند [۱ تا ۳]. با توجه به اهمیت زیستی دی‌هیدرو پیریمیدین‌ها روش‌های بسیار زیادی برای تهیه آن‌ها گزارش شده است. این مشتق‌ها به‌طور رایج با استفاده از واکنش تراکم بیگینلی مابین آلدهید، اتیل استواسات و اوره تهیه

دی‌هیدرو پیریمیدین‌ها دارای ویژگی درمانی و دارویی بسیار زیادی هستند و مشتق‌های ویژه‌ای از آن‌ها یک طبقه مهم از مسدودکننده‌های کانال کلسیم، آنتاگونیست‌های گیرنده آلفا آدرنژیک، مهارکننده‌های کینسین متیوتیک، عوامل ضد فشار

حضور ۴ اکی والان باز معدنی با بهره مناسب‌تری گزارش شده است [۲۱].

در سال‌های اخیر گروه پژوهشی ما، تهیه ترکیب‌های ۲-آمینو-۶-آریل-۵،۶-دی‌هیدروپیریدین-۴-(H^۳)-اون با استفاده از واکنش تراکمی بین ملدروم‌اسید، آلدئیدهای آروماتیک و آلیفاتیک و گوانیدینیم کربنات با استفاده از کاتالیست NH₂-MCM-41 را گزارش کرده است [۲۳]. در ادامه پژوهش‌های پیشین در زمینه تهیه ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها [۲۴] و دی‌هیدروپیریمیدین‌ها [۲۵ تا ۲۷]، در این کار پژوهشی، یک روش تهیه ساده تک‌ظرف و کارآمد برای تهیه مشتق‌های ۲-ایمینوهگزا‌هیدروکوئینازولین-۵(H^۶)-اون با پتانسیل دارویی گزارش شده است. با انجام یک واکنش تراکمی ساده سه جزیی بین ۵،۵-دی‌متیل-۱،۳-سیکلوهگزان‌دی‌اون (دی‌مدون)، آلدئید و گوانیدینیم کربنات، مشتق‌های ۲-ایمینوهگزا‌هیدروکوئینازولین-۵(H^۶)-اون در شرایط ملایم و بدون حضور کاتالیست که خود منجر به کاهش تولید مواد زائد می‌شود و شرایط کاربردی و دوست‌دار محیط زیست را فراهم می‌کند، تهیه می‌شوند. این روش بدون نیاز به کاتالیست، مزایای زیادی از قبیل بهره خوب، مدت واکنش کوتاه و روش جداسازی ساده با نوبلور کردن در اتانول را دارد (شکل ۱).

می‌شوند. با این حال، این روش تراکمی از عیب‌هایی مانند مدت طولانی واکنش، مصرف بیش از حد حلال‌های آلی و تولید فراورده‌هایی با بهره پایین رنج می‌برد. به همین دلیل، واکنش بالا توسط پژوهشگران موردبررسی دوباره قرار گرفته شده و به‌تازگی چندین روش بهبود یافته برای آن گزارش شده است [۳ تا ۹]. استفاده از کاتالیست‌های جامد همگن [۱۰ تا ۱۳] و ناهمگن [۱۴ تا ۱۶] برای این واکنش موردبررسی قرار گرفته است. با این حال بایستی در نظر داشت که تراکم سه جزیی بین آلدئیدها و ترکیب‌های کربونیل‌دار، و مشتق‌های گوانیدین منجر به تولید دی‌هیدروپیریمیدین‌ها می‌شود، تنها در چند مقاله گزارش شده است [۱۷ تا ۲۲]. برای مثال، میلست و همکارانش تهیه اتیل ۲-آمینو-۶،۴-دی‌فینیل-۱-دی‌هیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات را از واکنش اتیل-۳-آریل-۲-بنزوئیل‌پروپنوات با گوانیدین در حلال دی‌متیل‌فرمامید (DMF) در حضور یک باز معدنی گزارش کرده‌اند [۲۰]. مدت این واکنش طولانی (۸ تا ۴۸ ساعت) است و به‌دلیل واکنش رقابتی، بهره واکنش نیز متوسط است. در گزارش دیگری، تهیه اتیل ۲-آمینو-۶،۴-دی‌فینیل-۴،۱-دی‌هیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات از طریق واکنش تراکمی اتیل‌بنزوئیل‌استات، آلدئید و گوانیدین هیدروکلرید در



شکل ۱ واکنش تراکمی تک ظرف برای تهیه مشتق‌های ۲-ایمینوهگزا‌هیدروکوئینازولین-۵(H^۶)-اون با پتانسیل دارویی

شد. طیف رزونانس مغناطیسی هسته پروتون با استفاده از دستگاه Bruker ۸۰ و ۴۰۰ مگاهرتزی و رزونانس مغناطیسی هسته کربن با استفاده از دستگاه Bruker ۱۰۰ مگاهرتزی در حلال‌های دوتریم‌دار دی‌متیل‌سولفوکسید و یا کلروفرم و با استفاده از تتراپتیل‌سیلان به‌عنوان استاندارد داخلی انجام شد. طیف FT-IR با استفاده از

بخش تجربی

روش‌های شناسایی

نقطه ذوب در لوله موئین با استفاده از دستگاه Buchi B-545 اندازه‌گیری شد. طیف‌سنجی جرمی با استفاده از دستگاه FISIONS GC 8000/TRIO تحت ۷۰ الکترون ولت انجام

2-Imino-7,7-dimethyl-4-phenyl-1,2,3,4,7,8-hexahydroquinazolin-5(6H)-one, 4a (Entry 1, Table 2): mp 216.2 °C; IR (KBr): 3433, 2947, 2885, 1639, 1622, 1367, 781 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0.90 (s, 6H, 2Me), 1.91 (m, 4H, 2CH₂), 5.76 (s, 1H, CH), 6.84 (br s, 1H, NH), 7.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, 1CH arom., NH), 7.16 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, 2CH arom.), 7.24 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, 2CH arom.), 8.76 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ 29, 31, 49, 50, 50, 109, 125, 126, 127, 144, 156, 188; MS (m/z, %): 269 (M+, 5), 227 (25), 192 (8), 129 (22), 115 (50), 102 (100), 77 (30), 42 (25); Anal. Calcd. for C₁₆H₁₃N₃O.H₂O: C, 66.88; H, 7.37; N, 14.62%. Found: C, 66.48; H, 7.43; N, 14.67%.

4-(4-Chlorophenyl)-2-imino-7,7-dimethyl-1,2,3,4,7,8-hexahydroquinazolin-5(6H)-one, 4b (Entry 2, Table 2): mp 223.6 °C; IR (KBr): 3489, 2947, 2358, 1666, 1633, 1616, 1564, 1494, 1411, 1386, 1369, 1325, 1263, 1147, 1012, 769 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0.87 (s, 6H, 2Me), 1.91 (m, 4H, 2CH₂), 5.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH), 6.82 (br s, 1H, NH), 7.21 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H, 2CH arom.), 7.24 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, 2CH arom.), 7.25 (br s, 1H, NH), 8.79 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 29, 31, 49, 50, 50, 109, 127, 128, 130, 143, 156, 188; MS (m/z, %): 262 (70), 247 (7), 227 (50), 219 (25), 205 (22), 178 (35), 164 (40), 150 (55), 136 (50), 115 (50), 101 (45), 83 (40), 55 (50); Anal. Calcd. for C₁₆H₁₈ClN₃O.H₂O: C, 59.72; H, 6.26; N, 13.06%. Found: C, 58.95; H, 6.13; N, 12.97%.

قرص KBr و در دستگاه Bruker Vector 22 FT-IR ثبت شد. تجزیه عنصری با استفاده از دستگاه تجزیه عنصری سری ThermoFinnigan Flash EA 1112 انجام شد.

روش تهیه عمومی ترکیب‌های ۲-ایمینوهگزا/هیدروکوئینازولین-۵(۶H)-اون در محیط بازی (روش ۱)

مخلوط ۱ میلی‌مول آلدهید، ۱٫۰۵ میلی‌مول دیمدون (۰٫۱۴۷۱ گرم) و ۱ میلی‌مول گوانیدینیم کلرید (۰٫۱۱۴۶ گرم) و ۱٫۶ میلی‌مول سدیم‌هیدروژن کربنات (۰٫۱۳۳۴ گرم) در ۰٫۵ میلی‌لیتر DMF درون یک بالن ۲۵ میلی‌لیتری مجهز به همزن مغناطیسی قرار داده و هم‌زده شد. مخلوط واکنش در دمای ۱۲۰ درجه سلسیوس با حمام روغن سیلیکون گرمادهی شد و روند پیشرفت واکنش در فواصل زمانی متفاوت با روش سوانگاری^۱ لایه نازک بررسی شد. پس از ۱ ساعت گرمادهی قطع و دمای مخلوط واکنش به دمای اتاق رسانده شد. سپس، به مخلوط واکنش، یخ خردشده افزوده و با همزن مغناطیسی به مدت ۳۰ دقیقه هم‌زده شد تا تمام فراورده تهیه‌شده رسوب کند. رسوب به‌دست آمده با قیف بوخنر صاف و با به‌کارگیری مخلوط هگزان-اتیل‌استات با نسبت ۵ به ۱ شسته شد. به‌منظور خالص‌سازی بیشتر رسوب به‌دست‌آمده در حداقل اتانول داغ نوبلور شد.

روش تهیه عمومی ترکیب‌های ۲-ایمینوهگزا/هیدروکوئینازولین-۵(۶H)-اون بدون استفاده از کاتالیست (روش ۲)

مخلوط ۱ میلی‌مول آلدهید، ۱٫۰۵ میلی‌مول دیمدون (۰٫۱۴۷۱ گرم) و ۱ میلی‌مول گوانیدینیم کربنات (۰٫۱۸۰۱ گرم) در ۰٫۵ میلی‌لیتر DMF درون یک بالن ۲۵ میلی‌لیتری مجهز به همزن مغناطیسی قرار داده و هم‌زده شد. مخلوط واکنش در دمای ۱۲۰ درجه سلسیوس با حمام روغن سیلیکون گرمادهی شد و روند پیشرفت واکنش در فواصل زمانی متفاوت، همانند روش ۱ بررسی شد. پس از ۱ ساعت گرمادهی، همانند روش ۱ فراورده موردنظر پس از رسوبدهی، صاف، شستشو و خالص‌سازی شد.

1. Chromatography

2-Imino-4-(4-methoxyphenyl)-7,7-dimethyl-1,2,3,4,7,8-hexahydroquinazolin-5(6H)-one,4e (Entry 5, Table 2): mp 199.3 °C; IR (KBr): 3552, 3379, 2949, 2835, 1668, 1573, 1267, 1182, 1033 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0.89 (s, 6H, 2Me), 1.90 (m, 4H, 2CH₂), 3.66 (s, 3H, OMe), 5.70 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, CH), 6.73 (br s, 1H, NH), 6.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, 2CH arom.), 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, 2CH arom.), 7.24 (br s, 1H, NH), 8.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ 19, 29, 31, 50, 50, 55, 109, 113, 127, 136, 156, 157, 188; MS (m/z, %): 299 (M+, 5), 257 (7), 241 (3), 227 (7), 192 (5), 102 (3), 77 (18), 55 (75), 41 (100); Anal. Calcd. for C₁₇H₂₁N₃O₂.H₂O: C, 64.33; H, 7.30; N, 13.24%. Found: C, 63.68; H, 7.51; N, 13.24%.

2-Imino-4-(3-methoxyphenyl)-7,7-dimethyl-1,2,3,4,7,8-hexahydroquinazolin-5(6H)-one,4f (Entry 6, Table 2): mp 216.0 °C; IR (KBr): 3415, 3278, 2951, 2924, 1664, 1627, 1598, 1564, 1487, 1469, 1431, 1409, 1400, 1257, 1037, 773 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0.90 (s, 6H, 2Me), 1.90 (m, 4H, 2CH₂), 3.64 (s, 3H, OMe) 5.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, CH), 6.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, CH arom.), 6.76 (br s, 2H, NH, CH arom.), 6.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, CH arom.), 7.07 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH arom.), 7.26 (br s, 1H, NH), 8.76 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, NH); MS (m/z, %): 299 (M+, 5), 257 (55), 243 (15), 227 (100), 201 (15), 192 (8), 171 (27), 146 (35), 102 (60), 89 (32), 77 (8), 55 (25), 41 (20); Anal. Calcd. for C₁₇H₂₁N₃O₂.H₂O: C, 64.33; H, 7.30; N, 13.24%. Found: C, 63.65; H, 7.22; N, 13.82%.

4-(4-Bromophenyl)-2-imino-7,7-dimethyl-1,2,3,4,7,8-hexahydroquinazolin-5(6H)-one,4c (Entry 3, Table 2): mp 237.3 °C; IR (KBr): 3356, 3142, 2953, 1674, 1641, 1554, 1469, 1402, 1328, 1265, 1041, 767 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0.82 (s, 6H, 2Me), 1.91 (m, 4H, 2CH₂), 5.77 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, CH), 6.88 (br s, 1H, NH), 7.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, 2CH arom.), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, 2CH arom.), 7.35 (br s, 1H, NH), 8.77 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ 29, 31, 50, 109, 118, 128, 130, 144, 156, 188; MS (m/z, %): 307 (16), 305 (15), 227 (100), 194 (20), 182 (35), 171 (45), 115 (90), 101 (85); Anal. Calcd. for C₁₆H₁₈BrN₃O.H₂O: C, 52.47; H, 5.50; N, 11.47%. Found: C, 52.08; H, 5.43; N, 11.48%.

2-Imino-7,7-dimethyl-4-p-tolyl-1,2,3,4,7,8-hexahydroquinazolin-5(6H)-one,4d (Entry 4, Table 2): mp 223.9 °C; IR (KBr): 3298, 2953, 2920, 2866, 1639, 1622, 1556, 1462, 1388, 1330, 1267, 1149, 1041, 763 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0.89 (s, 6H, 2Me), 1.90 (m, 4H, 2CH₂), 2.19 (s, 3H, Me), 5.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, CH), 6.71 (br s, 1H, NH), 6.96 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, 2CH arom.), 7.12 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, 2CH arom.), 7.22 (br s, 1H, NH), 8.76 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ 30, 32, 51, 51, 110, 128, 128, 131, 144, 157, 189; MS (m/z, %): 241 (5), 227 (23), 171 (10), 143 (15), 130 (15), 115 (100), 102 (5), 89 (20), 55 (30); Anal. Calcd. for C₁₇H₂₁N₃O.H₂O: C, 67.75; H, 7.69; N, 13.94%. Found: C, 67.43; H, 7.75; N, 13.57%.

55 (55), 42 (12); Anal. Calcd. for $C_{22}H_{23}N_3O.H_2O$: C, 72.70; H, 6.93; N, 11.56%. Found: C, 71.64; H, 7.01, N, 11.30%.

2-Imino-7,7-dimethyl-4-(naphthalen-1-yl)-1,2,3,4,7,8-hexahydroquinazolin-5(6H)-one, 4i (Entry 9, Table 2): mp 213.0 °C; IR (KBr): 3439, 2951, 2887, 2864, 2812, 1643, 1627, 1616, 1598, 1570, 1448, 1398, 1267, 1141, 1035, 779 cm^{-1} ; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0.75 (s, 6H, 2Me), 1.84 (m, 4H, 2CH₂), 6.36 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, CH), 6.76 (br s, 1H, NH), 7.35 (m, 3H, 3CH arom.), 7.43 (br s, 1H, NH), 7.66 (dd, $J=8.3, 7.6$ Hz, 2H, 2CH arom.), 7.78 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, 1CH arom.), 8.15 (d, $J=8.3$ Hz, 1H, 1CH arom.), 8.34 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ 30, 32, 49, 51, 111, 125, 125, 126, 126, 126, 127, 129, 132, 134, 139, 157, 189; MS (m/z, %): 319 (M+, 2), 277 (100), 221 (20), 194 (30), 179 (32), 165 (72), 152 (75), 83 (25), 55 (90), 41 (58); Anal. Calcd. for $C_{20}H_{21}N_3O.H_2O$: C, 71.19; H, 6.87; N, 12.45%. Found: C, 68.80; H, 7.03; N, 12.30%.

روش تهیه عمومی هگزا هیدروازتین با استفاده از نمک گوانیدینیم کلرید

مخلوطی از ۱ میلی مول آلدهید، ۲ میلی مول دیمدون (۰٫۲۸۰ گرم) و ۱ میلی مول گوانیدینیم کلرید (۰٫۱۱۴ گرم) در ۰٫۵ میلی لیتر DMF درون یک بالن ۲۵ میلی لیتری مجهز به همزن مغناطیسی قرار داده و همزده می شود. مخلوط واکنش در دمای ۱۲۰ درجه سلسیوس با حمام روغن سیلیکون گرمادهی و پیشرفت واکنش با روش سوانگاری لایه نازک بررسی شد. پس از ۱ ساعت، گرمادهی قطع و دمای مخلوط واکنش به دمای اتاق رسانده شد. با افزودن یخ خردشده، مخلوط واکنش به مدت ۱۰ دقیقه با همزن مغناطیسی همزده شد. رسوب به دست آمده با قیف بوختر صاف و

2-Imino-4-(2-methoxyphenyl)-7,7-dimethyl-1,2,3,4,7,8-hexahydroquinazolin-5(6H)-one, 4g (Entry 7, Table 2): mp 193.9 °C; IR (KBr): 3404, 2941, 2891, 1670, 1639, 1610, 1546, 1490, 1456, 1442, 1392, 1263, 1145, 1033, 786 cm^{-1} ; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0.89 (s, 6H, 2Me), 1.91 (s, 4H, 2CH₂), 3.33 (s, 3H, OMe), 5.89 (d, $J=6.0$ Hz, 1H, CH), 6.68 (br s, 1H, NH), 6.78 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, CH arom.), 6.87 (d, $J=8.2$ Hz, 1H, CH arom.), 7.01 (br s, 1H, NH), 7.11 (t, $J=7.7$ Hz, 1H, CH arom.), 7.46 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, CH arom.), 8.99 (d, $J=6.5$ Hz, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ 30, 32, 47, 51, 57, 109, 112, 121, 128, 130, 132, 137, 1561, 157, 190; MS (m/z, %): 299 (M+, 5), 227 (85), 192 (2), 171 (18), 131 (100), 102 (42), 89 (52), 77 (60), 55 (85), 41 (70); Anal. Calcd. for $C_{17}H_{21}N_3O_2.H_2O$: C, 64.33; H, 7.30; N, 13.24%. Found: C, 63.91; H, 7.31; N, 12.92%.

4-(Biphenyl-4-yl)-2-imino-7,7-dimethyl-1,2,3,4,7,8-hexahydroquinazolin-5(6H)-one, 4h (Entry 8, Table 2): mp 192.6 °C; IR (KBr): 3323, 3080, 2953, 2868, 1653, 1622, 1473, 1408, 1265, 1143, 1078, 756 cm^{-1} ; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0.91 (s, 6H, 2Me), 1.94 (dd, $J=26.2$ Hz, 4H, 2CH₂), 5.81 (d, $J=8.2$ Hz, 1H, CH), 6.71 (br s, 1H, NH), 6.80 (br s, 1H, NH), 7.29 (m, 5H, 5CH arom.), 7.47 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, 2CH arom.), 7.58 (d, $J=7.5$ Hz, 2H, 2CH arom.), 8.80 (d, $J=8.7$ Hz, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ 29, 31, 50, 50.7, 109, 126, 126, 126, 127.3, 127, 129, 137, 140, 143, 156; MS (m/z, %): 345 (M+, 5), 303 (70), 227 (55), 192 (33), 178 (100), 152 (42), 83 (38), 77 (15),

پخش بر دو باکتری گرم مثبت استافیلوکوکوس اورئوس (ATCC 25923) و گرم منفی اشرشیاکلی (ATCC 25922) انجام شد. در ابتدا، محیط کشت مولر هیتون آگار تهیه شد و سپس در اتوکلاو در دمای ۱۲۱ درجه سلسیوس به مدت ۱۵ دقیقه در فشار ۱٫۲ بار سترون^۱ شد. ۳۰ میلی‌لیتر از محیط کشت مولر هیتون آگار سترون شده، پس از سرد شدن، به پتری‌دیش‌های ۱۰ سانتی‌متری سترون منتقل شده و در شرایط سترون نگهداری شد.

از طرف دیگر، باکتری‌های گرم مثبت استافیلوکوکوس اورئوس و گرم منفی اشرشیاکلی به‌طور جداگانه، در شرایط سترون لامینار ایرفلو در محیط کشت LB مایع کشت شده و به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سلسیوس قرار داده شد. سپس، تعلیق باکتری‌های به‌دست آمده، با استفاده از لوپ و در شرایط سترون بر محیط کشت LB جامد کشت شده و دوباره به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سلسیوس قرار داده شد. در مرحله بعدی و در شرایط سترون، یک کلنی از هر باکتری برداشته شد و با استفاده از سرم کاراندام‌شناختی^۲، تراکم باکتری‌ها معادل استاندارد ۰٫۵ مک‌فارلند تنظیم شد. سپس، تعلیق هر باکتری در شرایط سترون و به‌صورت انبوه با سواپ بر سطح محیط کشت مولر هیتون جامد تلقیح شده و بلافاصله صفحه‌های گرد کاغذی ویژه با قطر ۰٫۶ سانتی‌متر که پیش‌تر با اتوکلاو سترون شده بود، بر محیط‌های کشت تلقیح شده با باکتری، قرار داده شد.

در ادامه، بر هر صفحه گرد کاغذی، مقدار ۲۰ میکرولیتر از محلول‌های ترکیب‌های متفاوت هیدروکوئینازولین ۴c و ۴e و هگزاهیدروزانتن ۵c و ۵d با غلظت‌های ۱۰۰ تا ۸۰۰ میکروگرم بر لیتر که پیش‌تر با صافی سرسرنگی (۰٫۲۲ میکرومتر) سترون شده، افزوده شد. در نهایت، تمام کشت‌ها به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سلسیوس قرار داده شده و پس از مدت ۲۴ ساعت، قطر هاله عدم رشد با استفاده از یک خط‌کش اندازه‌گیری شد. این آزمون ۴ بار تکرار و نتایج به صورت

به‌منظور خالص‌سازی بیشتر در حداقل اتانول داغ نوبلور شد.

9-(Biphenyl-4-yl)-3,3,6,6-tetramethyl-3,4,5,6,7,9-hexahydro-1H-xanthene-1,8(2H)-dione, 5h (Entry 8, Table 1): mp 236.1 °C; IR (KBr): 3057, 3028, 2958, 2870, 1672, 1622, 1458, 1357, 1195, 1153, 1138, 1049, 935, 786 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 80 MHz): δ 0.95 (s, 6H, 2Me), 1.05 (s, 6H, 2Me), 2.15 (s, 4H, 2CH₂), 2.42 (s, 4H, 2CH₂), 4.74 (s, 1H, CH), 7.18-7.49 (m, 9H, 9CH arom.); MS (m/z, %): 427 (M+1)+, 50), 350 (10), 273 (100), 217 (33), 161 (25), 152 (52), 77 (18), 55 (32), 41 (16); Anal. Calcd. for C₂₉H₃₀O₃: C, 81.66; H, 7.09. Found: C, 81.16; H, 7.09.

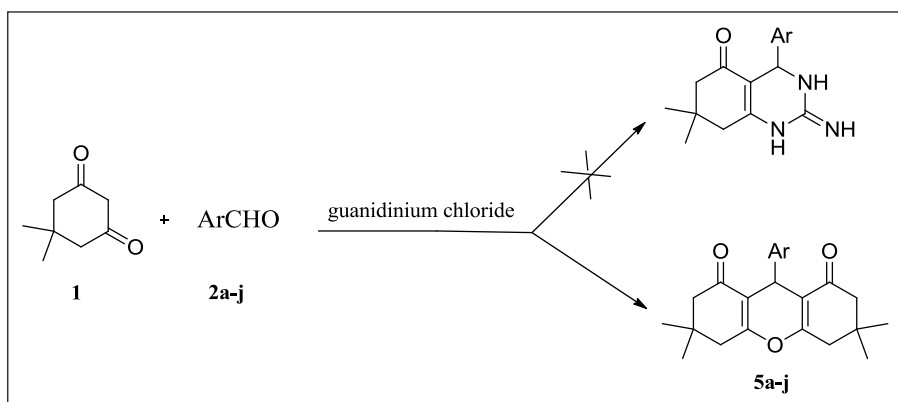
4-(3,3,6,6-Tetramethyl-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahydro-1H-xanthen-9-yl) benzaldehyde, 5j (Entry 10, Table 1): mp 243.0 °C; IR (KBr): 3043, 2960, 2873, 1691, 1660, 1624, 1463, 1359, 1199, 1136, 1114, 1049, 931, 908, 790 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 80 MHz): δ 0.91 (s, 6H, 2Me), 1.03 (s, 6H, 2Me), 2.12 (s, 4H, 2CH₂), 2.41 (s, 4H, 2CH₂), 4.74 (s, 1H, CH), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2CH arom.), 7.67 (d, 2H, J = 8.0 Hz, 2CH arom.), 9.84 (s, H, CHO); MS (m/z, %): 378 (M+, 25), 349 (8), 273 (70), 217 (33), 161 (27), 152 (45), 105 (72), 77 (92), 55 (72), 41 (75), 29 (100); Anal. Calcd. for C₂₄H₂₈O₄: C, 76.17; H, 6.92. Found: C, 75.70; H, 6.98.

آزمون ضدباکتری

آزمون ضدباکتری ترکیب‌های تهیه شده با روش دیسک

1. Sterile 2. Physiologic

مخلوط واکنش به دمای اتاق رسانده شد. سپس، با افزودن تکه‌های یخ به مخلوط واکنش، مراحل جداسازی و خالص‌سازی انجام و پس از آن رسوب به دست آمده صاف و در حداقل اتانول نوبلور شد. نتایج در جدول ۱ آورده شده است. طیف رزونانس مغناطیس پروتون، طیف جرمی و همچنین، آزمون عنصری فرآورده، نشان‌دهنده تشکیل شدن مشتق‌های هگزاهیدروزانتن (۵a-j) با پتانسیل دارویی و کاربرد در زمینه صنایع رنگ به جای مشتق‌های ۲-ایمینوهگزاهیدروکوئینازولین-۵(H۶)-اون (۴a-j) مورد انتظار است (شکل ۲).



شکل ۲ روش تهیه تک ظرف مشتق‌های هگزاهیدروزانتن (۵a-j) با به‌کارگیری گوانیدینیوم کلرید

گزارش‌های پیشین [۲۸ تا ۳۰] است. از مزایای آن می‌توان شرایط ساده، بازده بالای فرآورده‌ها، خالص‌سازی بسیار ساده بدون نیاز به ستون سوانگاری و مدت کوتاه واکنش را نام برد. سازوکار پیشنهادی برای تشکیل شدن هگزاهیدروزانتن در شکل ۳ نمایش داده شده است. گوانیدینیوم کلرید به‌عنوان یک پیش‌برنده برای انولی کردن ابتدا، دیمدون را به شکل انولی خود تبدیل می‌کند. سپس، انول مربوط با آلدهید واکنش شبه آلدولی را انجام داده و ترکیب آریلیدین مربوط را به‌وجود می‌آورد. ترکیب آریلیدین با یک مولکول دیگر از دیمدون واکنش داده و حدواسط مربوط تشکیل می‌شود. در ادامه، نوآرایی و درنهایت حذف آب منجر به تشکیل فرآورده هگزاهیدروزانتن می‌شود.

میانگین گزارش شد. لازم به یادآوری است که در این آزمون از آنتی‌بیوتیک آموکسی‌سیلین کلانونیک اسید (۲۰/۱۰ میکروگرم) و آمپی‌سیلین (۱۰ میکروگرم) به‌عنوان کنترل مثبت و دی‌متیل‌سولفوکسید به‌عنوان کنترل منفی استفاده شد.

نتیجه‌ها و بحث

در ابتدا، واکنش مقادیر هم‌ارز مولی از دیمدون ۱، آلدهید (۲a-j) و گوانیدینیوم کلرید در DMF در دمای ۱۲۰ درجه سلسیوس بررسی شد. پس از زمان اشاره‌شده در جدول ۱، دمای

نتایج نشان داد که با واکنش آلدهید و دیمدون در حضور گوانیدینیوم کلرید، مشتق‌های ۲-ایمینوهگزاهیدروکوئینازولین-۵(H۶)-اون (۴a-j) حتی پس از مدت بسیار طولانی با بهره بسیار ناچیزی تهیه می‌شود.

داده‌های طیفی به‌خوبی نشان می‌دهد که واکنش آلدهیدها با گروه‌های کشنده الکترون (مانند گروه هالید) یا گروه‌های دهنده الکترون (مانند گروه آلوکسی) با دیمدون در حضور گوانیدینیوم کلرید در دمای ۱۲۰ درجه سلسیوس منجر به تهیه مشتق‌های هگزاهیدروزانتن (۵a-j) که کاربردهای زیادی در زمینه‌های دارویی و رنگی از آن‌ها دیده شده است [۲۸] با بازده خوب (۶۲٪ تا ۸۶٪) می‌شود (جدول ۱). روش بالا دارای مزایای چشمگیر بوده و به‌طور کامل قابل‌مقایسه با

جدول ۱ تهیه مشتق‌های هگزاهیدروژانتن (۵a-j) با پتانسیل دارویی

| ردیف | مشتق آلدهید (Ar) | فراورده | بازده ^۲ (%) | نقطه ذوب (درجه سلسیوس) |
|------|---|---------|------------------------|------------------------|
| ۱ | C ₆ H ₅ | ۵a | ۷۷ | [۳۱] ۲۰۴,۰ |
| ۲ | p-Cl-C ₆ H ₄ | ۵b | ۷۷ | [۳۲] ۲۳۹,۰ |
| ۳ | p-Br-C ₆ H ₄ | ۵c | ۷۴ | [۳۳] ۲۴۰,۰ |
| ۴ | p-CH ₃ -C ₆ H ₄ | ۵d | ۸۳ | [۲۹] ۲۰۷,۵ |
| ۵ | p-OCH ₃ -C ₆ H ₄ | ۵e | ۸۰ | [۳۴] ۲۵۱,۵ |
| ۶ | m-OCH ₃ -C ₆ H ₄ | ۵f | ۸۱ ^۳ | [۳۴] ۱۸۵,۷ |
| ۷ | o-OCH ₃ -C ₆ H ₄ | ۵g | ۷۰ | [۳۵] ۱۹۷,۷ |
| ۸ | p-Ph-C ₆ H ₄ | ۵h | ۸۶ | ۲۳۶,۱ |
| ۹ | 1-naphtyl | ۵i | ۸۵ | [۳۲] ۲۸۱,۴ |
| ۱۰ | p-OCH-C ₆ H ₄ | ۵j | ۶۲ | ۲۴۳,۰ |

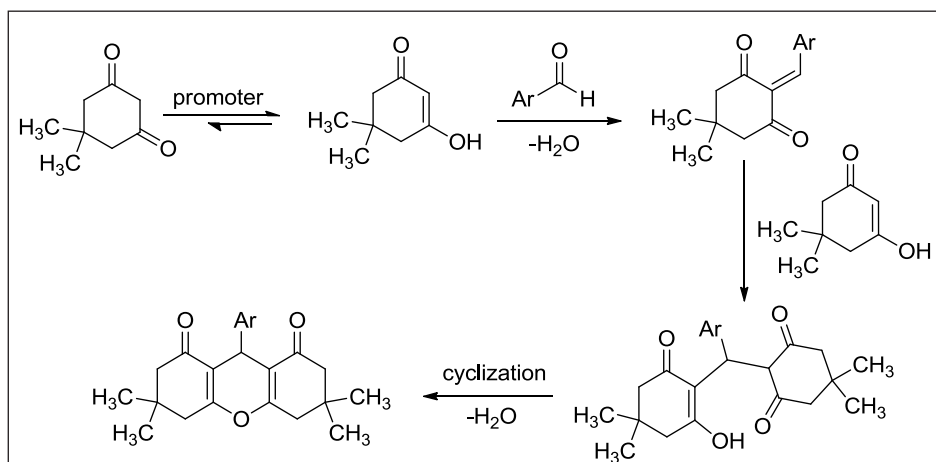
۱. فراورده جداسازی شده.

(شرایط واکنش: آلدئید (۱ میلی‌مول)، دیمدون (۲ میلی‌مول)، گوانیدینیم کلرید (۱ میلی‌مول) در ۰/۵ میلی‌لیتر DMF در دمای ۱۲۰ درجه سلسیوس و مدت یک ساعت)

۲. تمام فراورده‌ها با طیف IR، Mass و NMR و آزمون عنصری شناسایی شده‌اند.

۳. مدت واکنش ۶ ساعت

پژوهش‌ها نشان می‌دهد که با بازی کردن محیط واکنش با استفاده از نمک سدیم‌هیدروژن کربنات در حضور نمک گوانیدینیم کلرید می‌توان ترکیب‌های ۲-ایمینو هگزاهیدروکوئینازولینی را تهیه کرد. به عبارت دیگر، نتایج به‌دست آمده نشان می‌دهد که مشتق‌های ۲-ایمینو هگزاهیدروکوئینازولین-۵(HF)-اون (۴a-i) با پتانسیل دارویی را می‌توان در اثر واکنش تراکمی آلدهید (۲a-i)، دیمدون و با استفاده از گوانیدینیم کلرید در حضور ۱,۶ اکی والان سدیم‌هیدروژن کربنات به‌عنوان باز با بازده‌های بین ۵۸٪ تا ۸۶٪ تهیه کرد (روش ۱). نتایج در جدول ۲ نشان داده شده است. در مرحله بعدی، به منظور بهینه‌سازی شرایط واکنش، نمک گوانیدینیم کربنات جایگزین نمک گوانیدینیم کلرید شد. هنگامی که واکنش یک مقدار هم ارز مولی از آلدهید (۲a-i)، دیمدون و گوانیدینیم کربنات در دمای ۷۰ درجه سلسیوس در DMF به‌عنوان حلال انجام شد، مشتق‌های ۲-ایمینو هگزاهیدروکوئینازولین-۵(HF)-اون (۴a-j) با بازده پایین به‌دست آمد. برای مثال، محصول a۴ پس از ۱ ساعت با بهره ۲۷٪ تولید شد. با این حال، هنگامی که واکنش در دمای ۱۰۰ درجه سلسیوس در شرایط مشابه انجام شد، فراورده ۴a با بهره ۳۵٪ تهیه شد و هنگامی که واکنش در دمای ۱۲۰ درجه سلسیوس انجام شد، فراورده بالا با بازده ۷۰٪ به‌دست



شکل ۳ سازوکار پیشنهادی برای تهیه تک ظرف مشتق‌های هگزاهیدروژانتن (۵a-j) با به‌کارگیری گوانیدینیم کلرید به‌عنوان یک پیش‌برنده

جدول ۲ تهیه مشتق‌های ۲-ایمینوهگزا‌هیدروکوئینازولین-۵-(H۶)-اون (۴a-i) با پتانسیل دارویی

| ردیف | مشتق آلدهید (Ar) | فرآورده | بازده ^۱ (%) | | نقطه ذوب (درجه سلسیوس) |
|------|---|---------|------------------------|-------|------------------------|
| | | | روش ۱ | روش ۲ | |
| ۱ | C ₆ H ₅ | ۴a | ۷۶ | ۷۰ | [۳۶] ۲۱۶,۲ |
| ۲ | p-Cl-C ₆ H ₄ | ۴b | ۷۳ | ۷۰ | [۳۶] ۲۲۳,۶ |
| ۳ | p-Br-C ₆ H ₄ | ۴c | ۸۶ | ۷۴ | ۲۳۷,۳ |
| ۴ | p-CH ₃ -C ₆ H ₄ | ۴d | ۶۰ | ۵۵ | [۳۶] ۲۲۳,۹ |
| ۵ | p-OCH ₃ -C ₆ H ₄ | ۴e | ۶۴ | ۶۲ | [۳۶] ۱۹۹,۳ |
| ۶ | m-OCH ₃ -C ₆ H ₄ | ۴f | ۵۸ | ۵۶ | ۲۱۶,۰ |
| ۷ | o-OCH ₃ -C ₆ H ₄ | ۴g | ۶۳ | ۷۳ | ۱۹۳,۹ |
| ۸ | p-Ph-C ₆ H ₄ | ۴h | ۸۶ | ۷۸ | ۱۹۲,۶ |
| ۹ | 1-naphtyl | ۴i | ۷۳ | ۷۷ | ۲۱۳,۰ |

۱. فرآورده جداسازی شده.

شرایط روش ۱: آلدهید (۱ میلی‌مول)، دیمدون (۱ میلی‌مول)، گوانیدینیم کلرید (۱ میلی‌مول) در حضور ۱٫۶ میلی‌مول سدیم‌هیدروژن کربنات در ۰٫۵ میلی‌لیتر DMF در دمای ۱۲۰ درجه سلسیوس و مدت زمان یک ساعت. شرایط روش ۲: آلدهید (۱ میلی‌مول)، دیمدون (۱ میلی‌مول)، گوانیدینیم کربنات (۱ میلی‌مول) در شرایط بدون کاتالیست در ۰٫۵ میلی‌لیتر DMF در دمای ۱۲۰ درجه سلسیوس و مدت یک ساعت

۲. تمام فرآورده‌ها با طیف‌های IR، Mass و NMR آزمون عنصری شناسایی شده‌اند.

برپایه سازوکار پیشنهادی در شکل ۴، ابتدا آلدهید با گوانیدینیم ترکیب‌شده، یک مولکول آب از دست داده و آریل ایمین را تشکیل می‌دهد. آریل ایمین مربوط با شکل انولی دیمدون واکنش داده و ترکیب حدواسط تشکیل می‌شود. واکنش حلقه‌زایی این ترکیب و در نهایت حذف یک مولکول آب منجر به تشکیل ۲-ایمینوهگزا‌هیدروکوئینازولین می‌شود [۳۷].

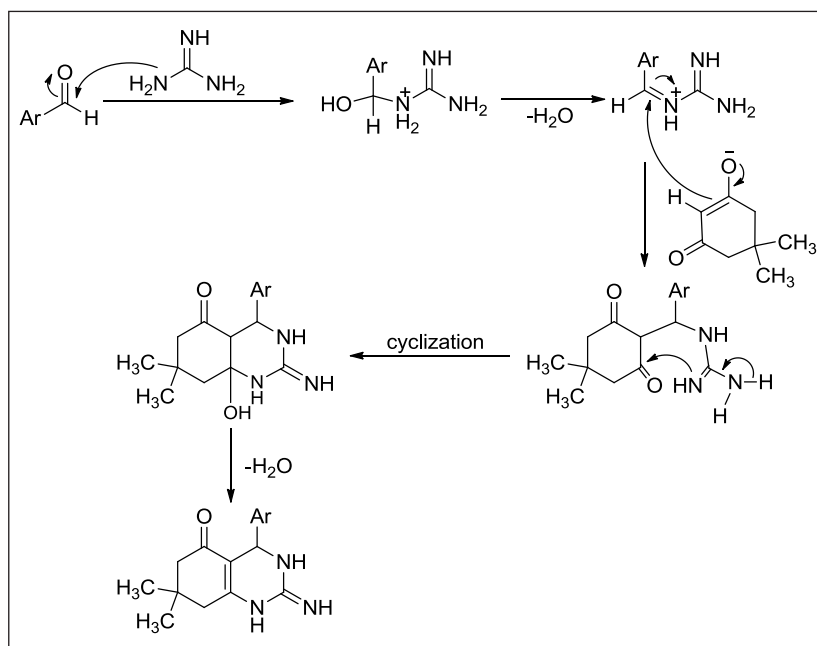
لازم به یادآوری است که روش به کار گرفته در این پژوهش، برای تهیه مشتق‌های ۲-ایمینوهگزا‌هیدروکوئینازولین-۵-(H۶)-اون (۴a-z) با پتانسیل دارویی بسیار کاربردی، کارآمد، تک ظرف،

آمد. به این ترتیب، در این شرایط مطلوب مشتق‌های متفاوت ۲-ایمینوهگزا‌هیدروکوئینازولین-۵-(H۶)-اون ۴a-i با پتانسیل دارویی از واکنش یک مقدار هم ارز مولی از دیمدون، با آلدهید (۲a-i) و گوانیدینیم کربنات در دمای ۱۲۰ درجه سلسیوس در ۰٫۵ میلی‌لیتر DMF به‌عنوان حلال در غیاب کاتالیست و یا باز تهیه شد (روش ۲). نتایج حاکی از آن بود که بانمک گوانیدینیم کربنات بدون نیاز به هیچ کاتالیست و یا شرایط بازی که خود منجر به کاهش تولید مواد زائد می‌شود، می‌توان ترکیب‌های ۲-ایمینوهگزا‌هیدروکوئینازولین با پتانسیل دارویی را در شرایط کاربردی و دوست‌دار محیط زیست تهیه کرد. در این شرایط، آلدهیدهای متفاوت (۲a-i) با دیمدون در حضور گوانیدینیم کربنات واکنش داده تا مشتق‌های کوئینازولین مربوط (۴a-i) پس از ۱ ساعت با بازده‌های بین ۵۵٪ تا ۷۸٪ به‌دست آیند.

به‌طورکلی نتایج نشان می‌دهد می‌توان بدون کاتالیست و در شرایط دوست‌دار محیط زیست، با آلدهیدهای آروماتیک با استخلاف‌های متفاوت مانند متوکسی، متیل، هالوژن‌ها، فیل و غیره ترکیب‌های هگزا‌هیدروکوئینازولین موردنظر را که پتانسیل دارویی دارند با بازده‌های خوب تا عالی (۵۵ درصد تا ۷۸ درصد) تهیه کرد. با توجه به نتایج به‌دست آمده گروه عاملی موجود بر حلقه آروماتیک آلدهید تأثیر چندانی بر بازده واکنش ندارد. مقایسه نتایج به‌دست آمده از روش‌های ۱ و ۲ نشان می‌دهد که در شرایط گفته‌شده با هر دو روش می‌توان به‌راحتی ترکیب‌های دارویی ۲-ایمینوهگزا‌هیدروکوئینازولین را با بازده‌های خوب تا عالی در مدت یک ساعت تهیه کرد. از آنجایی که با به‌کارگیری گوانیدینیم کربنات دیگر نیازی به حضور سدیم‌هیدروژن کربنات به‌منظور بازی کردن محیط واکنش وجود ندارد، روش ۲ مناسب‌تر از روش ۱ است. کوتاه بودن زمان واکنش و سادگی جداسازی ترکیب‌ها بدون نیاز به ستون سوانگاری از مزایای مهم روش مورداستفاده در این پژوهش است. افزون‌بر این، عدم استفاده از کاتالیست که منجر به کاهش تولید مواد زائد می‌شود، منجر به سادگی فرایند مراحل پایانی کار شده و یک شرایط کاربردی و دوست‌دار محیط زیست را فراهم می‌کند.

مرحله دوم، گوانیدینیم کلرید به مخلوط واکنش مرحله نخست افزوده و مخلوط دوباره به مدت ۹۰ دقیقه هم‌زده می‌شود. در نهایت، متانول از مخلوط واکنش جدا و بنزن خشک افزوده می‌شود. آب تشکیل شده در واکنش با روش هم‌جوش به مدت ۶ ساعت حذف شده تا ترکیب‌های مربوط ۴(a-b,d-e) به ترتیب با بازده ۶۵، ۶۱، ۶۰ و ۶۷ درصد پس از انجام خالص‌سازی به‌دست آیند.

یک مرحله‌ای و در مدت کوتاه‌تر از مراجع است. برای مثال، یک گروه پژوهشی، تهیه ترکیب‌های مشابه را با استفاده از یک روش دو مرحله‌ای و در مدت زمان طولانی‌تر انجام داده‌اند [۳۶]. این گروه نشان دادند که در مرحله نخست از طریق واکنش تراکمی دیمدون و آلدید در حضور مقادیر اضافی از سدیم متوکسید در متانول و در دمای اتاق، ترکیب حدواسط α - β -اتیلنیک کربونیل‌دار پس از ۴ ساعت تهیه می‌شود. سپس در



شکل ۴ سازوکار پیشنهادی برای تهیه تک ظرف مشتق‌های ۲-ایمینوهگزا‌هیدروکوئینازولین با استفاده از گوانیدینیم کربنات

غلظت‌های متفاوت ۱۰۰ تا ۸۰۰ میکروگرم بر لیتر انجام شد. نتایج میانگین قطر هاله عدم رشد در جدول ۳ گزارش شده است. نتایج آزمون ضدباکتری نشان داد که ترکیب‌های موردبررسی اثر تخریبی به‌نسبت خوبی بر باکتری گرم منفی اشرشیاکلی دارند ولی هیچ اثر تخریبی در غلظت‌های ۱۰۰ تا ۸۰۰ میکروگرم بر لیتر نسبت به باکتری گرم مثبت استافیلوکوکوس اورئوس از خود نشان نمی‌دهند. در این آزمون از آنتی‌بیوتیک آموکسی‌سیلین کلاونیک اسید

بررسی فعالیت ضد باکتری

از آنجاکه مشتق‌های هیدروکوئینازولین‌ها و هگزا‌هیدروزاتن‌ها ویژگی ضد میکروبی از خود نشان می‌دهند، ویژگی ضد میکروبی برای برخی از ترکیب‌های تهیه شده در این پژوهش بررسی شد. آزمون ضدباکتری ترکیب‌های تهیه شده هیدروکوئینازولین ۴c و ۴e و هگزا‌هیدروزاتن ۵c و ۵d با روش دیسک پخش بر دو باکتری گرم مثبت استافیلوکوکوس اورئوس و گرم منفی اشرشیاکلی انجام شد. این آزمون برای ترکیب‌های تهیه شده با

به کاهش تولید مواد زائد است و شرایط کاربردی و دوست‌دار محیط زیست را فراهم می‌کند، می‌توان به راحتی مشتق‌های ۲-ایمینوهگزا‌هیدروکوئینازولین-۵(H۶)-اون (j-۴a) با پتانسیل کاربرد در زمینه دارویی را تهیه کرد. با استفاده از این روش کارآمد کاربردی، مشتق‌های ۲-ایمینوهگزا‌هیدروکوئینازولین-۵(H۶)-اون با پتانسیل دارویی در شرایط آسان، تک‌ظرف، بدون استفاده از کاتالیست و دوست‌دار محیط زیست با بازده خوب و بازه زمانی کوتاه و خالص‌سازی بسیار ساده بدون نیاز به ستون سوانگاری تهیه شدند. همچنین، نتایج آزمون ضدباکتری برخی از ترکیب‌های هیدروکوئینازولین و هگزا‌هیدروزانتن تهیه‌شده، نشان داد که این ترکیب‌ها اثر تخریبی خوبی بر باکتری گرم منفی اشرشیاکلی دارند و توانایی به‌نسبت مناسبی در مهار رشد این باکتری‌ها از خود نشان می‌دهند.

جدول ۳ قطر هاله عدم رشد برخی از مشتق‌های هیدروکوئینازولین و هگزا‌هیدروزانتن در برابر باکتری اشرشیاکلی در غلظت‌های متفاوت

| ترکیب | غلظت (میکروگرم بر لیتر) | قطر هاله عدم رشد (میلی‌متر) |
|-------|-------------------------|-----------------------------|
| ۴c | ۱۰۰ | ۱۵،۰ |
| | ۲۰۰ | ۱۵،۲ |
| | ۴۰۰ | ۱۵،۸ |
| | ۸۰۰ | ۱۸،۰ |
| ۴e | ۱۰۰ | ۱۲،۰ |
| | ۲۰۰ | ۱۳،۲ |
| | ۴۰۰ | ۱۵،۰ |
| | ۸۰۰ | ۱۵،۵ |
| ۵c | ۱۰۰ | ۱۳،۵ |
| | ۲۰۰ | ۱۳،۸ |
| | ۴۰۰ | ۱۶،۰ |
| | ۸۰۰ | ۱۷،۰ |
| ۵d | ۱۰۰ | ۱۴،۳ |
| | ۲۰۰ | ۱۵،۳ |
| | ۴۰۰ | ۱۶،۰ |
| | ۸۰۰ | ۱۷،۰ |

و آمپی‌سیلین به‌عنوان کنترل مثبت و دی‌متیل‌سولفوکسید به عنوان کنترل منفی استفاده شد. در شرایط به‌کاربرده شده در این آزمون، قطر هاله عدم رشد برای باکتری اشرشیاکلی با استفاده از آنتی‌بیوتیک آموکسی‌سیلین کلاونیک اسید برابر ۲۰ میلی‌متر و برای آنتی‌بیوتیک آمپی‌سیلین برابر ۲۱ میلی‌متر به‌دست آمد. نتایج نشان داد که دی‌متیل‌سولفوکسید که به‌عنوان کنترل منفی استفاده‌شده است، هیچ اثر تخریبی از خود نشان نمی‌دهد.

با توجه به نتایج آزمون ضدباکتری به‌دست آمده برای ترکیب‌های هیدروکوئینازولین ۴c و ۴e و هگزا‌هیدروزانتن ۵c و ۵d که در جدول ۳ نشان داده‌شده است و مقایسه آن با آنتی‌بیوتیک‌ها که به‌عنوان شاهد استفاده‌شده‌اند، می‌توان نتیجه گرفت که ترکیب‌های هیدروکوئینازولین ۴c و ۴e و هگزا‌هیدروزانتن ۵c و ۵d اثر تخریبی خوبی بر باکتری گرم منفی اشرشیاکلی دارند. به‌طوری که حتی در غلظت‌های کم، توانایی به‌نسبت مناسبی در مهار رشد باکتری‌ها از خود نشان می‌دهند. لازم به یادآوری است که در غلظت ۸۰۰ میکروگرم بر لیتر، مقدار قطر هاله عدم رشد نسبت به باکتری اشرشیاکلی برای این ترکیب‌ها به مقدار قطر هاله عدم رشد آنتی‌بیوتیک‌هایی که به‌عنوان استاندارد استفاده‌شده‌اند، بسیار نزدیک است.

نتیجه‌گیری

یک فرایند کاربردی تک‌ظرف، به‌طور کامل مؤثر و کارآمد و دوست‌دار محیط زیست برای تهیه مشتق‌های هگزا‌هیدروزانتن با پتانسیل کاربرد در صنایع دارویی و یا صنایع رنگی و مشتق‌های ۲-ایمینوهگزا‌هیدروکوئینازولین-۵(H۶)-اون با پتانسیل کاربرد در صنایع دارویی ارائه شد. نتایج نشان داد که واکنش تراکمی آلدئید و دیمدون در حضور گوانیدین کلرید منجر به تهیه مشتق‌های هگزا‌هیدروزانتن (j-۵a) با پتانسیل کاربرد در صنایع دارویی و یا صنایع رنگ با بازده خوب (۶۲٪ تا ۸۶٪) می‌شود و گوانیدین کلرید به‌عنوان یک پیش‌برنده در این واکنش عمل می‌کند. همچنین، نتایج نشان داد که از طریق واکنش تراکمی سه جزیی بین دیمدون، آلدئید و گوانیدینیم کربنات در شرایط بدون کاتالیست که منجر

مراجع

- [1] Kappe, C.O.; Eur. J. Med. Chem. 35, 1043-1052, 2000.
- [2] Kumarasamy, D.; Roy, B.G.; Rocha-Pereira, J.; Neyts, J.; Nanjappan, S.; Maity, S.; Mookerjee, M.; Naesens, L.; Bioorg. Med. Chem. Lett. 27, 139-142 2017.
- [3] Shaikh, A.; Meshram, J.; J. Heterocyclic Chem. 53, 1176-1182, 2016.
- [4] Gülten, S.; J. Heterocyclic Chem. 54, 1252-1260, 2017.
- [5] Lu, J.; Ma, H.R.; Synlett. 63-64, 2000.
- [6] Bigi, F.; Carloni, S.; Frunllanti, B.; Maggi, R.; Sartori, G.; Tetrahedron Lett. 40, 3465-3468, 1999.
- [7] Kangan, M.; Hazeri, N.; Yazdani-Elah-Abadi, A.; Maghsoodlou, M.; J. Chin. Chem. Soc. 64, 481-485, 2017.
- [8] Choudhary, V.R.; Tillu, V.H.; Narkhede, V.S.; Borate, H.B.; Wakharkar, R.D.; Catal. Commun. 4, 449-453, 2003.
- [9] Yadav, J.S.; Reddy, B.V.S.; Sridhar, P.; Reddy, J.S.S.; Nagaiah, K.; Lingaiah, N.; Saiprasad, P.S.; Eur. J. Org. Chem. 552-557, 2004.
- [10] Kappe, C.O.; Falsone, S.F.; Synlett. 7, 718-720, 1998.
- [11] Hu, E.H.; Silder, D.R.; Dolling, U.H.; J. Org. Chem. 63, 3454-3457, 1998.
- [12] Lu, J.; Bai, Y.; Wang, Z.; Yang, B.; Ma, H.; Tetrahedron Lett. 41, 9075-9078, 2000.
- [13] Fu, N.Y.; Yauan, Y.F.; Cao, Z.; Wang, S.W.; Wang, J.T.; Pepple, C.; Tetrahedron 58, 4801-4807, 2002.
- [14] Rani, V.R.; Srinivas, N.; Kishan, M.R.; Kulkarni, S.J.; Raghvan, K.V.; Green Chem. 3, 305-306, 2001.
- [15] Yadav, J.S.; Reddy, B.V.S.; Reddy, E.J.; Ramalingam, T.; J. Chem. Res. (S) 354-355, 2000.
- [16] Ganie, P.; Bhardewaj, A.; Int. J. Sci. Res. 5, 400-405, 2016.
- [17] Hamper, B.C.; Gan, K.Z.; Owen, T.J.; Tetrahedron Lett. 27, 4973-4976, 1999.
- [18] Phillips, A.P.; Mentha, J.; J. Am. Chem. Soc. 76, 574-576, 1954.
- [19] Burtner, R.R. US Pat. Appl. US pat. 2748120, 1954.
- [20] Milcent, R.; Malanda, J.C.; Barbier, G.; Vaissermann, J.; J. Heterocycl. Chem. 34, 329-336, 1997.
- [21] Eynde, J.J.V.; Hecq, N.; Kataeva, O.; Kappe, C.O.; Tetrahedron 57, 1785-1791, 2001.
- [22] Ostras, K.S.; Gorobets, N.Y.; Desenko, S.M.; Musatov, V.I.; Molecular Diversity 10, 483-489, 2006.
- [23] Mirza-Aghayan, M.; Baie Lashaki, T.; Boukherroub, R.; Tarlani, A.A.; J. Iran. Chem. Soc. 8, 280-286, 2011.
- [24] Mirza-Aghayan, M.; Khoshkameh Langrodi, M.; Rahimifard, M.; Boukherroub, R.; Appl. Organometal. Chem. 23, 267-271, 2009.
- [25] Mirza-Aghayan, M.; Bolourtchian, M.; Hoseini, M.; Synth. Commun. 34, 3335-3341, 2004.
- [26] Mirza-Aghayan, M., Moradi, A.; Bolourtchian, M.; Boukherroub, R.; Synth. Commun. 40, 8-20, 2010.
- [27] Mirza-Aghayan, M.; Moradi, A.; Bolourtchian, M.; J. Iran. Chem. Soc. 7, 269-274, 2010.
- [28] Mandlimath, T.R.; Umamahesh, B.; Sathiyarayanan, K.I.; J. Mol. Catal. A: Chem. 391, 198-207, 2014.

- [29] Fan, X.; Hu, X.; Zhang, X.; Wang, J.; Can. J. Chem. 83, 16-20, 2005.
- [30] Zhang, Z.H.; Liu, Y.H.; Catal. Commun. 9, 1715-1719, 2008.
- [31] Song, G.; Wang, B.; Luo, H.; Yang, L.; Catal. Commun. 8, 673-676, 2007.
- [32] Shaterian, H.R.; Hosseinian, A.; Ghashang, M.; Turk. J. Chem. 33, 233-240, 2009.
- [33] Poor Heravi, M.R.; J. Iran. Chem. Soc. 3, 483-486, 2009.
- [34] Mahdavinia, G.H.; J. Iran. Chem. Res. 1, 11-17, 2008.
- [35] Horning, E.C.; Horing, M.G.; J. Org. Chem. 11, 95-99, 1946.
- [36] Ahluwalia, V.K.; Gupta, C.; Khanduri, C.H.; Indian J. Chem. 31B, 355-356, 1992.
- [37] Kappe, C.O.; J. Org. Chem. 62, 7201-7204, 1997.

An efficient one-pot synthesis of 2-iminohexahydroquinazolin-5(6*H*)-one derivatives with pharmaceutical potential under catalyst-free conditions and antibacterial evaluation

Maryam Mirza Aghayan^{1*}, Tahmineh Baie Lashaki²

1. Prof. of Organic Chemistry, Chemistry and Chemical Engineering Research Center of Iran, Tehran, Iran.
2. M. Sc. student in Organic Chemistry, Chemistry and Chemical Engineering Research Center of, Tehran, Iran

Received: August 2018, Revised: January 2018, Accepted: January 2018

Abstract: An efficient one-pot method for the synthesis of fused 2-imino-hexahydroquinazolin-5(6*H*)-one derivatives with pharmaceutical potential from cyclocondensation of dimedone, aldehydes, and guanidinium carbonate under catalyst-free and environmentally friendly conditions is described. The present method displays several key advantages such as one-pot and catalyst-free conditions, high yields, short reaction times, and simple product purification procedure, i.e., simple recrystallization from ethanol. It should be noted that the obtained results also indicated that cyclocondensation of dimedone and aldehydes using guanidinium chloride in presence of sodium hydrogen carbonate as base led to synthesis of fused 2-imino-hexahydroquinazolin-5(6*H*)-one derivatives with pharmaceutical potential with high yields, and short reaction times. The obtained results also indicated that cyclocondensation of dimedone and aldehydes in presence of guanidinium chloride as a promoter led to synthesis of hexahydroxanthene derivatives with pharmaceutical potential with high yields and short reaction times. In addition, the results of the antibacterial test for some of the hexahydroquinazolin and hexahydroxanthene compounds showed that these compounds had a good activity against a gram-negative bacteria such as *Escherichia coli* and had the ability to adequately inhibit the growth of bacteria.

Keywords: 2-imino-hexahydroquinazolin-5(6*H*)-one derivatives, Guanidinium carbonate, Hexahydroxanthene derivatives, Guanidinium chloride, Antibacterial activity