

## تهیه یک سری جدید از مشتق‌های کومارین در حضور نانوجندسازه $Ti-Al/Al_2O_3$ و بررسی ویژگی ضدباکتری آن‌ها

بهارک بهرام‌نژاد<sup>۱</sup>، دادخدا غضنفری<sup>۲\*</sup>، عنایت‌الله شیخ‌حسینی<sup>۲</sup>، محمدرضا اخگر<sup>۳</sup> و سیدعلی احمدی<sup>۲</sup>

۱. دانشجوی دکتری، آزمایشگاه تحقیقاتی کاتالیست‌ها و تهیه آلی، گروه شیمی دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی ایران، واحد کرمان، ایران
۲. استادیار شیمی آلی، آزمایشگاه تحقیقاتی کاتالیست‌ها و تهیه آلی، گروه شیمی دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی ایران، واحد کرمان، ایران
۳. دانشیار شیمی آلی، آزمایشگاه تحقیقاتی کاتالیست‌ها و تهیه آلی، گروه شیمی دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی ایران، واحد کرمان، ایران

دریافت: تیر ۱۳۹۸، بازنگری: مهر ۱۳۹۸، پذیرش: مهر ۱۳۹۸

**چکیده:** با توجه به اهمیت مشتق‌های کومارین و به‌ویژه پیرانو کرومن‌ها به دلیل داشتن ویژگی متفاوت شیمیایی و زیستی در این پژوهش، مشتق‌های پیرانو (۳،۲-h) کومارین از واکنش بنزالدهید و مشتق‌های کرومن در حضور نانوجندسازه  $Ti-Al/Al_2O_3$  به‌عنوان کاتالیست و در حلال متانول تهیه شد. فراورده‌های به‌دست‌آمده با طیف‌سنجی‌های FTIR،  $^1H$  NMR و  $^{13}C$  NMR شناسایی شدند. پس از شناسایی، فعالیت ضدباکتری برخی از ترکیب‌های تهیه‌شده بررسی شد. بازده بالا، خالص‌سازی آسان، روش آسان و زمان کوتاه انجام واکنش از مزیت‌های این واکنش است. ویژگی ضدباکتری ترکیب‌های جدید تهیه‌شده با روش انتشار صفحه‌ای بر باکتری گرم منفی اشریشیاکلی و باکتری گرم مثبت استافیلوکوکوس بررسی و نتایج رضایت‌بخشی به‌دست آمد. از بین ترکیب‌های تهیه‌شده، ترکیب ۸-آمینو-۵-هیدروکسی-۴-متیل-۲-اکسو-۱۰-فنیل-۱۰-دی‌هیدروپیرانو (۲،۳-f) کرومن-۹-کربونیتیل (۷) در مقابل هر دو باکتری فعالیت ضدباکتری خوبی در مقایسه با داروی استاندارد تتراسایکلین از خود نشان داد.

**واژه‌های کلیدی:** پیرانو (۳،۲-h) کومارین، آلدهید، روش انتشار صفحه‌ای.

### مقدمه

توجه به ویژگی‌های زیستی این ترکیب‌ها، تعداد زیادی از آن‌ها برای درمان نوین پاره‌ای از بیماری‌ها تهیه شده‌اند [۲]. این گروه ضدالتهاب، ضدتشنج، ضدویروس، ضدانعقاد، ضداکسیدان، ضد میکروب، ضدسل، ضدحساسیت، ضدقارچ، ضدویروس HIV و ضدسرطان هستند و برای جلوگیری از تجمع پلاکت‌ها نیز به کارگرفته می‌شوند [۳ و ۴]. در بین این گروه از ترکیب‌ها،

بررسی کومارین‌ها از حدود ۲۰۰ سال پیش آغاز شده است و نام این گروه شیمیایی از ماده‌ای که کومارین‌ها نخستین بار از آن جدا شده‌اند، گرفته شده است [۱]. کومارین‌ها به‌طور گسترده در فعالیت‌های سوخت و ساز به وجود می‌آیند و کاربردهای فراوانی در مواد غذایی، مواد آرایشی و صنعت داروسازی دارند. امروزه با

بنابراین، توسعه روش‌های مؤثرتر برای آماده‌سازی آن‌ها لازم است.

در این پژوهش، ابتدا نانوجندسازه  $Ti-Al/Al_2O_3$  برپایه روش مصدق و همکارانش تهیه شد [۲۹]. سپس، کاربرد نانوجندسازه  $Ti-Al/Al_2O_3$  به‌عنوان کاتالیستی بسیار کارا، برای تهیه مشتق‌های پیرانو (۳،۲-h) کومارین از واکنش آلدهیدها و مشتق‌های کرومن در حلال متانول بررسی شد (شکل ۱). پس از شناسایی ترکیب‌های تهیه شده، فعالیت ضدباکتریایی برخی از آن‌ها در مقابل باکتری گرم مثبت استافیلوکوکوس آرتوس<sup>۱</sup> و باکتری گرم منفی اشریشیاکلی<sup>۲</sup> مورد بررسی قرار گرفت.

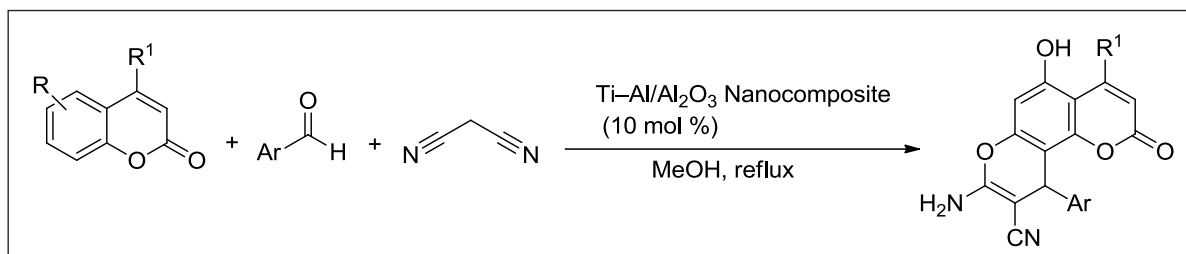
### بخش تجربی

مواد و دستگاه‌ها

حلال‌های اتانول، متانول و دی‌اتیل اتر و مواد شیمیایی بنزالدئید و پاراکلروبنزالدئید از شرکت مرک و بقیه مواد از سیگماآلدريج تهیه و هیچ‌گونه خالص‌سازی اضافی بر آن‌ها انجام نشده است. کاتالیست مورد استفاده برپایه روش مقاله مصدق و همکارانش تهیه شد [۲۹]. نقاط ذوب با لوله موئین در یک دستگاه تعیین نقطه ذوب Electro thermal مدل IA 9200 به‌دست آمده‌اند. طیف‌های FTIR فرآورده‌ها با طیف‌سنج IR Bruker-TENSOR27، طیف‌های  $^1H$  NMR و  $^{13}C$  NMR با طیف‌سنج Bruker DRX-300,400 گرفته شدند. پیشرفت واکنش و درصد تبدیل با سوانگاشت<sup>۳</sup> گازی سری GC-agilent 7890 A بررسی شد.

پیرانوکرومن‌ها به‌دلیل داشتن ویژگی متفاوت شیمیایی و زیستی به مقدار زیادی مورد توجه هستند. این ترکیب‌ها، فعالیت‌های دارویی متنوعی مانند ضد مالاریا، ضد ایدز، ضد آلزایمر، ضد سرطان، ضد تومور، ضد انعقاد خون و ضد باکتری دارند [۵ و ۶]. بعضی از مشتق‌های کرومن نیز به‌عنوان ضدلوسمی و ضد استفرغ گزارش شده‌اند [۷]. افزون بر این، ۳،۴-دی‌هیدروپیرانو [C] کرومن‌ها به خاطر مصارف زیاد صنعتی، دارویی و زیستی بسیار مورد توجه هستند [۸].

روش‌های متفاوتی برای تهیه ۳،۴-دی‌هیدرو پیرانوکرومن‌ها از واکنش سه جزئی ۴-هیدروکسی کومارین، آریل آلدهیدها و مالونونیتریل در حضور ترکیب‌های متفاوتی مانند هتروپولی‌اسیدها [۹]، دی‌آمونیم هیدروژن فسفات [۱۰]، نانوروی اکسید [۱۱]، سدیم دودسیل سولفات [۱۲]، مورفولین [۱۳]، ۸،۱-دی‌آزابیسیکلو [۰، ۴، ۵] آندک-۷-ان (DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene) [۱۴]، پی‌پیریدین [۱۵]، پتاسیم کربنات تحت تابش‌دهی با ریزموج [۱۶]، منیزیم اکسید [۱۷]، سیلیکاژل‌های عامل‌دار شده با سولفونیک اسید [۱۸]، تری‌سدیم سیترات [۱۹]، سیلیکاژل [۲۰]، پتاسیم آلومینیم سولفات آب‌دار [۲۱]، تتراپتیل برومید آمونیم [۲۲]، نانوالومینیم تری‌اکسید [۲۳]، سدیم کربنات [۲۴]، سیلیکا سدیم کربنات [۲۵]، کمپلکس‌های روتنیم و نانوذه‌های پالادیم گزارش شده است [۲۶ و ۲۷]. همچنین، فتوحی و همکارانش این واکنش را با فرایند الکتروشیمیایی انجام دادند [۲۸]. بعضی از روش‌های گزارش شده زمان واکنش به‌طور نسبی طولانی دارند و در آن‌ها فرآورده‌هایی با بهره پایین با عدم قابلیت بازیابی تولید می‌شوند.



شکل ۱ طرح‌واره کلی تهیه مشتق‌های پیرانو (۳،۲-h) کومارین از واکنش آلدهید و مشتق‌های کرومن

1. Staphylococcus aureus 2. Escherichia coli 3. Chromatogram

:dihydrochromeno[8,7-h]chromene-2-carbonitrile

Mp: 165-168°C; Yield: 92%; <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, DMSO): δ = 7.83 (d, 1H, J=7.5Hz), 7.52 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.32-7.35 (m, 3H), 7.19-7.27 (m, 3H), 6.92 (d, 1H, J=7.5 Hz), 6.82 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 2.49 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO): δ = 178.2, 161.4, 155.8, 153.6, 143.5, 141.3, 129.9, 128.9, 126.7, 125.3, 125.2, 124.8, 121.9, 120.2, 116.1, 115.9, 115.4, 110.3, 58.7, 28.3, 18.8; FTIR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3453, 3350 (NH<sub>2</sub>), 2148 (CN), 1671 (C=O)

۲-آمینو - ۹-متیل - ۱۱-اکسو - ۴-فنیل - ۱۱،۴-دی هیدروکرومنو (۷،۸-h) کرومن-۳-کربونیتریل (۳)

2-amino-9-methyl-11-oxo-4-phenyl-4,11-dihydrochromeno[7,8-h]chromene-3-carbonitrile

Mp: 158-160°C; Yield: 89%; <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, DMSO): δ = 7.93 (d, 1H, J=7.25 Hz), 7.61 (d, 1H, J = 7.75 Hz), 7.36-7.39 (m, 3H), 7.40-7.25 (m, 3H), 6.75 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 2.49 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO): δ = 159.7, 157.8, 139.8, 137.1, 131.5, 128.6, 127.8, 125.9, 125.4, 124.8, 120.7, 119.8, 118.9, 118.4, 116.5, 112.2, 111.6, 58.7, 29.1, 19.7; FTIR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3478, 3423 (NH<sub>2</sub>), 2370 (CN), 1689 (C=O)

۲-آمینو-۱۰-هیدروکسی-۶-متیل-۸-اکسو-۴-فنیل-۸،۴-دی هیدروپیرانو (۲،۳-g) کرومن-۳-کربونیتریل (۴)

2-amino-10-hydroxy-6-methyl-8-oxo-4-phenyl-4,8-dihydropyrano[3,2-g]chromene-3-carbonitrile

Mp: 219-231°C; Yield: 93%; <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, DMSO): δ = 8.81 (s, 1H), 7.85-7.86 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.61 (m, 2H), 2.23 (s,

روش تهیه مشتق‌های پیرانو (۳،۲-f) کومارین

در یک بالن ۱۰ میلی‌لیتری مجهز به همزن مغناطیسی یک میلی‌مول بنزآلدئید، ۰٫۰۶ میلی‌مول مالونونیتریل و یک میلی‌مول از مشتق کومارین در حضور ده درصد مولی، نانوجندسازه Ti-Al/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> در ده میلی‌لیتر حلال متانول با هم مخلوط شدند و تحت شرایط بازروانی قرار گرفتند. پیشرفت واکنش با سوانگاری<sup>۱</sup> لایه نازک کنترل شد. پس از کامل شدن واکنش، مخلوط واکنش صاف و حلال زیر صافی با تقطیر در خلأ خارج شد تا رسوب تشکیل شود. در مرحله بعدی، برای خالص‌سازی فراورده، رسوب به‌دست‌آمده در حلال اتانول دوباره بلوری شد.

## نتیجه‌ها و بحث

داده‌های طیفی نمونه‌ها

۲-آمینو-۴-متیل-۲-اکسو-۴-فنیل-H<sub>2</sub>-H<sub>4</sub>(۶،۶-بای کرومن)-۳-کربونیتریل (۱)

-2-amino-4-methyl-2-oxo-4'-phenyl-2H,4'H-[6,6'-bichromene]-3'-carbonitrile

Mp: 149-151°C; Yield: 91%; <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, DMSO): δ = 7.96 (s, 1H), 7.77 (d, 1H, J=7.75Hz), 7.55 (d, 1H, J = 7.75 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 7.75 Hz), 7.35-7.38 (m, 3H), 7.20-7.22 (m, 2H), 7.00 (d, 1H, J=8 Hz), 6.82 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 2.41 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO): δ = 176.9, 159.8, 152.4, 152.1, 151.9, 140.1, 137.9, 135.8, 130.2, 129.1, 128.3, 127.5, 127.1, 126.6, 125.8, 121.7, 120.6, 119.7, 117.8, 116.9, 11.9, 58.7, 29.4, 19.0; FTIR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3485, 3424 (NH<sub>2</sub>), 2359 (CN), 1680 (C=O)

۳-آمینو-۷-متیل-۹-اکسو-۱-فنیل-۹،۱-دی هیدروکرومنو (۷،۸-h) کرومن-۲-کربونیتریل (۲)

3-amino-7-methyl-9-oxo-1-phenyl-1,9-

و ۸،۷-دی هیدروکسی-۴-متیل-۲H-کرومن-۲-اون به عنوان مدل در نظر گرفته شد. جدول ۱ و ۲ نتیجه های به دست آمده را نشان می دهد. هنگامی که از ۰،۰۵ گرم نانوجندسازه Ti-Al/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> به عنوان کاتالیست و در حلال متانول استفاده شد. فراورده مورد نظر با بازده ۷۰ درصد تنها در ۱۰ دقیقه به دست آمد (جدول ۱، ردیف ۱). افزایش مقدار به ۰،۱ گرم منجر به بهبود چشمگیری بازده واکنش و افزایش بازده به ۹۵ درصد شد (جدول ۱، ردیف ۲). استفاده مقادیر بیشتر از ۰،۱ گرم از Ti-Al/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> منجر به افزایش چشمگیری در بازده واکنش نشد (جدول ۱، ردیف های ۳ و ۴). بنابراین، مقدار بهینه ۰،۱ گرم انتخاب شد. در ادامه، بهینه سازی حلال واکنش بررسی شد (جدول ۲). دوباره واکنش بنزالدید و ۸،۷-دی هیدروکسی-۴-متیل-۲H-کرومن-۲-اون در حضور ۰،۱ گرم نانوجندسازه Ti-Al/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> به عنوان کاتالیست در شرایط بدون حلال و همچنین، حلال های اتانول، متانول، دی متیل سولفوکسید و دی اتیل اتر بررسی شد. همان طور که در جدول ۲ نشان داده شده است، واکنش در شرایط بدون حلال و در حلال دی متیل سولفوکسید، هیچگونه پیشرفتی نداشت و انجام نشد (جدول ۲، ردیف ۱ و ۴). بیشترین بازده واکنش زمان استفاده از حلال متانول به دست آمد (جدول ۲، ردیف ۲). حلال های اتانول و دی اتیل اتر بازده بسیار کمتری از متانول داشتند (جدول ۲، ردیف ۲ و ۵)؛ بنابراین، حلال متانول به عنوان حلال بهینه انتخاب شد. همچنین، برای بررسی اثر زمان بر بازده فراورده، واکنش در شرایط بهینه حلال و مقدار کاتالیست، به مدت ده، پانزده و بیست دقیقه مورد آزمایش قرار گرفت. نتایج به دست آمده نشان داد که افزایش زمان واکنش، اثر چشمگیری بر بازده فراورده نداشت (جدول ۲، ردیف ۶ و ۷). پس بهترین زمان واکنش برای تهیه این مشتق ها ده دقیقه بود (جدول ۲، ردیف ۳). سپس، برای بررسی دامنه کاربرد این روش، مشتق های متفاوتی از بنزالدید و کرومن در این واکنش به کار گرفته شد. تمام این مشتق ها به خوبی واکنش دادند و فراورده های متناظر با بازده بالا به دست آمدند. ساختار همه فراورده ها با طیف های FTIR، <sup>1</sup>H-NMR و <sup>13</sup>C-NMR شناسایی و تأیید شدند. مشتق های تهیه

3H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO):  $\delta$  = 178.2, 159.8, 151.8, 150.6, 139.6, 128.5, 127.4, 126.1, 125.6, 116.8, 116.0, 115.1, 114.6, 11.2, 58.7, 28.3, 18.8; FTIR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3426, 3425 (NH<sub>2</sub>), 2387 (CN), 1689 (C=O)

۲-آمینو-۴-(۴-کلروفنیل)-۱۰-هیدروکسی-۶-متیل-۸-اکسو-۸،۴-دی هیدروپیرانو (۲،۳-g) کرومن-۳-کربونیتریل (۵)  
2-amino-4-(4-chlorophenyl)-10-hydroxy-6-methyl-8-oxo-4,8-dihydropyrano[3,2-g]chromene-3-carbonitrile

Mp: 211-213°C; Yield: 88%; <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, DMSO):  $\delta$  = 7.37 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.33 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 7.19 (s, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 2.47 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO):  $\delta$  = 176.8, 160.5, 152.1, 143.2, 142.1, 137.9, 131.9, 128.9, 126.5, 119.3, 118.4, 117.1, 116.4, 111.7, 58.7, 29.3, 18.7; FTIR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3484, 3415 (NH<sub>2</sub>), 2228 (CN), 1680 (C=O)

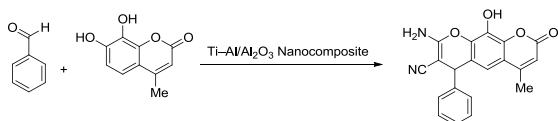
۲-آمینو-۴-(۳-کلروفنیل)-۱۰-هیدروکسی-۶-متیل-۸-اکسو-۸،۴-دی هیدروپیرانو (۲،۳-g) کرومن-۳-کربونیتریل (۶)  
2-amino-4-(3-chlorophenyl)-10-hydroxy-6-methyl-8-oxo-4,8-dihydropyrano[3,2-g]chromene-3-carbonitrile

Mp: 171-174 °C; Yield 89%. <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, DMSO):  $\delta$  = 7.32-7.41 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 2.47(s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO):  $\delta$  = 176.8, 160.5, 152.2, 143.1, 142.3, 142.1, 137.9, 132.9, 131.6, 127.9, 125.1, 119.1, 118.4, 117.2, 116.3, 114.6, 111.8, 58.4, 29.1, 18.9; FTIR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3447, 3443 (NH<sub>2</sub>), 2360 (CN), 1728 (C=O)

به منظور بهینه سازی شرایط واکنش نخست واکنش بنزالدید

در روش به کار گرفته شده در این پژوهش نسبت به دو روش دیگر، زمان واکنش کاهش چشمگیر و بازده فراورده‌ها افزایش داشته است. بنابراین، این روش می‌تواند به‌عنوان یک روش مناسب برای تهیه مشتق‌های پیرانو (۳،۲-h) کومارین مورد استفاده پژوهشگران قرار گیرد.

جدول ۲ بازده واکنش بنزالدهید و ۸،۷-دی‌هیدروکسی-۴-متیل-۲H-کرومن-۲-اون در حضور ۰/۱ گرم کاتالیست و در حلال‌ها و زمان‌های متفاوت

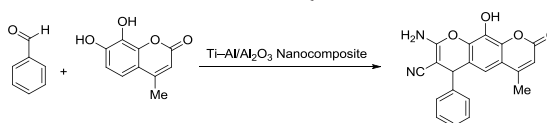


بازده (%)	زمان (دقیقه)	حلال	ردیف
-	۱۰	-	۱
۶۷	۱۰	اتانول	۲
۹۵	۱۰	متانول	۳
-	۱۰	دی‌متیل سولفوکسید	۴
۲۱	۱۰	دی‌اتیل اتر	۵
۹۵	۱۵	متانول	۶
۹۶	۲۰	متانول	۷

شده در جدول ۳ نشان داده شده است.

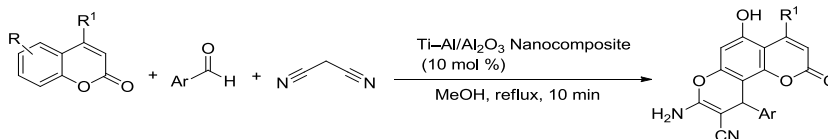
برای نشان دادن کارایی و مزیت‌های روش ارائه شده در این پژوهش، نتایج به‌دست‌آمده با نتایج برخی پژوهش‌های گزارش شده برای واکنش مالونونیتریل، آلدهید و کومارین‌ها مقایسه شدند (جدول ۴). همان‌طور که در جدول مشاهده می‌شود،

جدول ۱ بازده واکنش بنزالدهید و ۸،۷-دی‌هیدروکسی-۴-متیل-۲H-کرومن-۲-اون در حلال متانول در مدت ۱۰ دقیقه در حضور مقدارهای متفاوت کاتالیست



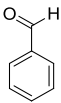
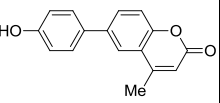
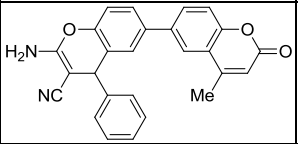
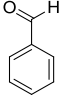
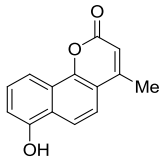
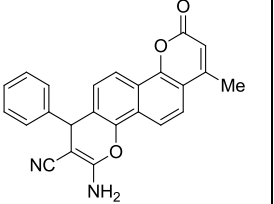
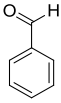
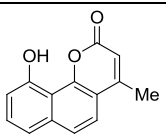
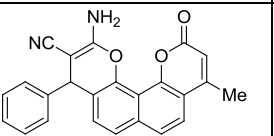
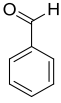
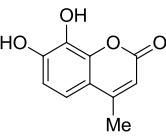
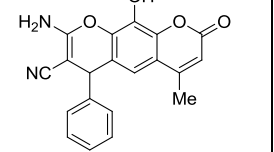
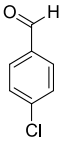
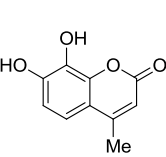
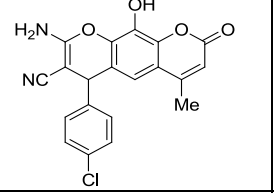
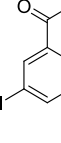
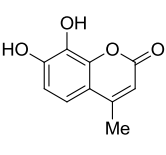
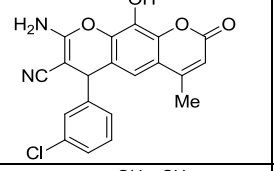
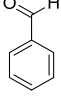
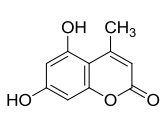
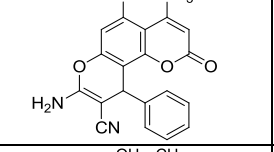
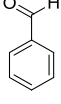
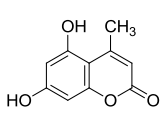
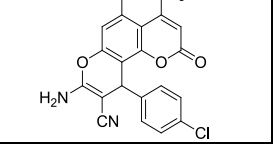
بازده (%)	مقدار کاتالیست (گرم)	ردیف
۷۰	۰/۰۵	۱
۹۵	۰/۱۰	۲
۹۶	۰/۱۵	۳
۹۶	۰/۲۰	۴

جدول ۳ تهیه مشتق‌های پیرانو (۳،۲-h) کومارین<sup>۰</sup> در حضور نانوجندسازه Ti-Al/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>



نقطه ذوب (°C)	بازده (%)	تبدیل <sup>**</sup> (%)	فراورده	کومارین	آلدهید	ردیف
۱۵۱-۱۴۹	۹۱	۹۹				۱
۱۶۸-۱۶۵	۹۲	۹۷				۲

ادامه جدول ۳

ردیف	آلدهید	کومارین	فراورده	تبدیل** (%)	بازده (%)	نقطه ذوب (°C)
۱				۹۹	۹۱	۱۴۹-۱۵۱
۲				۹۷	۹۲	۱۶۵-۱۶۸
۳				۹۳	۸۹	۱۵۸-۱۶۰
۴				۹۷	۹۳	۱۵۸-۱۶۵
۵				۹۰	۸۸	۲۱۱-۲۱۳
۶				۹۳	۸۹	۱۷۱-۱۷۴
۷				۹۱	۸۸	۲۵۳-۲۵۵ [۲۰]
۸				۹۰	۸۸	۲۴۱-۲۴۲ [۲۰]

\* درصد تبدیل با به کارگیری دستگاه GC محاسبه شده است.

جامعه و بیمارستان است [۳۳]. مقاومت پادزیست استافیلوکوکوس آرتوس‌های مقاوم به متیسیلین (MRSA) در حال حاضر به‌عنوان یک مشکل عمده در بیمارستان‌ها در سراسر جهان شناخته شده است [۳۵].

با توجه به اهمیت دو باکتری اش‌ریشیاکلی، استافیلوکوکوس آرتوس به‌عنوان دو باکتری مهم و شاخص در پزشکی اثر بازدارندگی برخی از ترکیب‌های تهیه شده بر این دو باکتری بررسی شد. برای بررسی ویژگی آنتی‌باکتریایی مشتق‌های تهیه شده سه ترکیب ردیف‌های ۱، ۴ و ۷ از جدول ۵ و دو باکتری بیماری‌زای گرم مثبت و گرم منفی انتخاب شدند. برای این منظور، غلظت‌های ۱۲.۵، ۲۵.۰ و ۵۰.۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر از این ترکیب‌ها تهیه شد. سپس، صفحه‌های ویژه‌ای با آن‌ها آغشته و این صفحه‌ها بر بشقاب‌هایی که حاوی باکتری گرم مثبت استافیلوکوکوس آرتوس و باکتری گرم منفی اش‌ریشیاکلی بود، گذاشته شدند. صفحه‌ها داخل گرم‌خانه به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ °C قرار داده شدند. سپس، قطر هاله اطراف صفحه که نشان‌دهنده ویژگی ضدباکتریایی این ترکیب‌ها بود، برحسب میلی‌متر اندازه‌گیری شد. سپس، صفحه‌های بلانک و سترون نیز با آن‌ها آغشته و این صفحه‌ها بر بشقاب‌هایی که حاوی باکتری گرم منفی اش‌ریشیاکلی و باکتری گرم مثبت استافیلوکوکوس آرتوس بود، گذاشته شد. پس از کشت باکتری به صورت چمنی صفحه‌های آغشته به ماده مورد نظر در غلظت‌های متفاوت به فاصله ۱۵ میلی‌متر از لبه پلیت، قرار داده می‌شود. صفحه‌ها به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ °C در گرم‌خانه قرارداده شدند. سپس، قطر هاله ممانعت‌کننده از رشد<sup>۲</sup> اندازه‌گیری شد.

بررسی نتایج گزارش شده در جدول ۵ نشان می‌دهد که ترکیب ۷ در مقابل هر دو باکتری استافیلوکوکوس آرتوس (باکتری گرم مثبت) و اش‌ریشیاکلی (باکتری گرم منفی) فعالیت ضدباکتریایی خوبی در مقایسه با داروی استاندارد تتراسایکلین دارد. ترکیب‌های ۱ و ۴ نیز فعالیت ضدباکتریایی قابل قبولی را در مقابل باکتری استافیلوکوکوس آرتوس (باکتری گرم مثبت)، نشان می‌دهند.

جدول ۴ مقایسه نتایج به‌دست‌آمده در این پژوهش با نتایج پژوهش‌های دیگر برای واکنش مالونونیتریل، آلدئید و کومارین‌ها

ردیف	شرایط واکنش	زمان (دقیقه)	درصد بازده	مرجع
۱	در حضور متانول و K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (بازروانی)	۱۰۰	۹۵-۷۸	۳۰
۲	بدون حلال و در حضور مایع‌های یونی (کاتالیست) (۸۰ °C)	۱۱۰	۶۱-۹۳	۳۱
۳	در حضور متانول و نانوچندسازه Ti-Al/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (۱۰ درصد مولی) (بازروانی)	۱۰	۸۸-۹۷	این پژوهش

#### بررسی باکتریایی

مقاومت‌های پادزیستی بین باکتری‌ها یک مشکل جهانی است و افزون‌بر شکست درمان، موجب گسترش مقاومت بین سایر باکتری‌ها و پدیدآمدن سویه‌های مقاوم‌تر می‌شود. اعضای خانواده ضدباکتری شامل مهم‌ترین باکتری‌های بیماری‌زای انسانی است [۳۲]. مقاومت عوامل ادراری نسبت به پادزیست‌های رایج در درمان عفونت ادراری شایع است و شیوع این مقاومت سال به سال رو به افزایش است. از این‌رو، لازم است هر سال حساسیت عوامل ادراری به پادزیست‌ها بررسی شود. این آگاهی پزشکان را در انتخاب پادزیست مناسب در درمان عفونت ادراری راهنمایی می‌کند. عفونت دستگاه ادراری دومین عامل شایع عفونت در بدن انسان و اش‌ریشیاکلی شایع‌ترین باکتری عامل عفونت ادراری است. افزایش مقاومت آن پادزیستی اش‌ریشیاکلی باعث افزایش شکست درمان می‌شود [۳۳] و تجارب بالینی در این زمینه حاکی از مقدار بالای مقاومت پادزیستی در بین گونه‌های اش‌ریشیاکلی است [۳۴]. استافیلوکوک آرتوس یکی از مهم‌ترین عوامل عفونت

1. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus 2. Inhibition zone

جدول ۵ فعالیت ضدباکتریایی برخی از ترکیب های تهیه شده

قطر هاله تشکیل شده برای غلظت های متفاوت (mm)			میکروارگانیزم	نوع باکتری	ترکیب
۱۲٫۵ mg/ml	۲۵٫۰ mg/ml	۵۰٫۰ mg/ml			
۱۲	۱۵	۲۰	استافیلوکوکوس آرتوس اشریشیاکلی	گرم مثبت	۷
۶	۱۰	۱۰		گرم منفی	
۴	۷	۱۰	استافیلوکوکوس آرتوس اشریشیاکلی	گرم مثبت	۱
-	-	-		گرم منفی	
۱۶	۲۰	۲۴	استافیلوکوکوس آرتوس اشریشیاکلی	گرم مثبت	۴
-	-	-		گرم منفی	
۲۵	۳۲	۵۰	استافیلوکوکوس آرتوس اشریشیاکلی	گرم مثبت	تتراسایکلین
-	-	-		گرم منفی	

### نتیجه گیری

۴-متیل-۲-اکسو-۱۰-فنیل-۱۰،۲-دی هیدروپیرانو(h-۲، ۳) کرومن-۹-کربونیتریل (۷) در مقابل دو باکتری استافیلوکوکوس آرتوس (باکتری گرم - مثبت) و اشریشیاکلی (باکتری گرم- منفی) فعالیت ضدباکتریایی خوبی در مقایسه با داروی استاندارد تتراسایکلین از خود نشان می دهد.

با توجه به مزایای فراوانی که واکنش های چندجزیی در تهیه ترکیب های آلی از جمله هتروسیکل های پیچیده دارند. در پژوهش حاضر، با کمک نانوچندسازه  $Ti-Al/Al_2O_3$ ، مشتق های پیرانو (h-۲، ۳) کومارین از واکنش بنزالدهید و مشتق های کرومن در حلال متانول تهیه شدند. برای تعیین ساختار فراورده های ایجاد شده از طیف های FTIR،  $^1H$  NMR و  $^{13}C$  NMR استفاده و برخی از ترکیب های تهیه شده مورد بررسی آزمون های ضدباکتری قرار گرفت. نتایج نشان داد که ترکیب ۸-آمینو-۵-هیدروکسی-

### سپاسگزاری

از معاونت پژوهش و فناوری دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمان برای حمایت از این پژوهش صمیمانه قدردانی می شود.

### مراجع

- [1] Campose Toimil, M.; Orallo, F.; Santana, L.; Uriarte, E.; Broorg. Med. Chem Left. 12, 783-789, 2012.
- [2] Balan, D.; Adolffen, H.; Tetrahedron 44, 2521-2524, 2003.
- [3] De Clereq, E.A.; Curr. Opin. Antiviral Res. 67, 57-75, 2005.
- [4] Debenedetti, S.L.; Nadinic, E.L.; Coussio, J.D.; De Kimpe, N.; Phylochemistry 48, 807-811, 1998
- [5] Biot, C.; Glorian, G.; Maciejewski, L.A.; Brocard, J.S.J Med Chem. 40, 3715-3718,



- 1997.
- [6] Hafez, E.A.A.; Elnagdi, M.H.; Elagamey, A.G.A.; ELTaweel, F.M.A.A.; *Heterocycles* 26, 903-907, 1987.
- [7] Beagley, P.; Blackie, M.A.; Chibale, K.; Clarkson, C.; Meijboom, R.; Moss, J.R.; *Dalton Transactions*. 15, 3046-3051, 2003.
- [8] Morgan, L.R.; Jursic, B.S.; Hooper, C.L.; Neumann, D.M.; Thangaraj, K.; LeBlanc, B.; *Bioorg Med Chem Lett*. 12, 3407-3411, 2002.
- [9] Heravi, M.M.; Sadjadi, S.; Haj, N.M.; Oskooie, H.A.; Bamoharram, F.F.; *Catalysis Communications* 10, 1643-1646, 2009.
- [10] Abdolmohammadi, S.; Balalaie, S.; *Tetrahedron Letters* 48, 3299-3303, 2007.
- [11] Paul, S.; Bhattacharyya, P.; Das, A.R. *Tetrahedron Letters* 52, 4636-4641, 2011.
- [12] Mehrabi, H.; Abusaidi, H.; *Journal of the Iranian Chemical Society* 7, 890-894, 2010.
- [13] Heravi, M. M.; Zakeri, M.; Mohammadi, N.; *Chinese Journal of Chemistry* 29, 1163-1166, 2011.
- [14] Khurana, J.M.; Nand, B.; Saluja, P.; *Tetrahedron* 66, 5637-5641, 2010.
- [15] Shaker, R.M.; *Dei Pharmazie* 51, 148-151, 1996.
- [16] Jiang, W.; Xiang, Z.; Xu, B.; Li, X.; Liu, F.; Fan, G.; *New Journal of Chemistry* 40, 372-376, 2016.
- [17] Seifi, M.; Sheibani, H.; *Catalysis Letters* 126, 275-279, 2008.
- [18] Mohammadi Ziarani, G.; Badiei, A.; Azizi, M.; Zarabadi, P.; *Iranian Journal of Chemistry and Chemical Engineering (IJCCE)* 30, 59-65, 2011.
- [19] Montazeri, N.; Noghani, T.; Ghorchibeigy, M.; Zoghi, R.; *Journal of Chemistry* 14, 5-14, 2014.
- [20] Patel, D.S.; Avalani, J.R.; Raval DK.; *Journal of Saudi Chemical Society* 20, 401-405, 2016.
- [21] Karimi, A.R.; Sedaghatpour, F.; *Synthesis* 20, 1731-1735, 2010.
- [22] Khurana, J.M.; Kumar, S.; *Tetrahedron Letters* 50, 4125-4127, 2009.
- [23] Montaghani, A.; Montazeri, N.; *Oriental Journal of Chemistry* 30, 1361-1364, 2014.
- [24] Tanuraghaj, H.M.; Farahi, M.; *Tetrahedron Letter*, 60, 557-559, 2019.
- [25] Farahi, M.; Karami, B.; Tanuraghaj, H.M.; Bazrafshan, Z.; *Journal of Heterocyclic Chemistry* 55, 125-131, 2018.
- [26] Tabatabaeian, K.; Heidari, H.; Mamaghani, M.; Mahmoodi, N.O.; *Applied Organometallic Chemistry* 26, 56-61, 2012.
- [27] Saha, M.; Pal, A.K.; *Tetrahedron letters* 20, 125-128, 2012.
- [28] Fotouhi, L.; Heravi, M.M.; Fatehi, A.; Bakhtiari, K.; *Tetrahedron Letters* 48, 5379-5381, 2007.
- [29] Mosaddegh, E.; Poshtiban, F.; Hassankhani, A.; Alizadeh, M.; Ghazanfari, D., *Journal of the Iranian Chemical Society* 11, 639-643, 2014.
- [30] Karami, B.; Khodabakhshi, S.; Eskandari, K.; *Tetrahedron Letters* 53, 1445-1446, 2012.
- [31] Shaterian, H.R. and Aghakhanizadeh, M.; *Chinese Journal of Catalysis* 34, 1690-1696, 2013.
- [32] Poorabbas, B.; Mardaneh, J.; Rezaei, Z.; Kalani, M.; Pouladfar, G.; Alami, M.H.; Soltani, J.; Shamsi-Zadeh, A.; Abdoli-Oskooi, S.; Saffar, M, J.; Alborzi, A. *Iranian journal of microbiology* 7, 127-135, 2015.

- [33] Mahdiyoun, S.M.; Ahanjan, M.; Goudarzi, M.; Rezaee, R.; J Mazandaran Univ Med Sci. 25, 97-107, 2015.
- [34] Aghamahdi, F.; Hashemian, H.; Shafiei, M.; Akbarian, Z.; Rostam Nejad, M.; Fallah

- Karkan, M.; Iranian Journal of Neonatology IJN 4, 21-5, 2013.
- [35] Madani, S.H.; Khazaei, S.; Kanani, M.; Shahi, M.; J Kermanshah Univ Med Sci. 12, 25-32, 2008.

## Synthesis of new coumarin derivatives by using Ti–Al/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanocomposite and evaluation of their antibacterial activity

Baharak Bahramnezhad<sup>1</sup>, Dadkhoda Ghazanfari<sup>2\*</sup>, Enayatollah Sheikhhosseini<sup>2</sup>, Mohammadreza Akhgar<sup>3</sup>, S.A. Ahmadi<sup>2</sup>

1. Ph.D. student in Department of Chemistry, Kerman Branch, Islamic Azad University, Kerman, Iran

2. Assistant Prof. of Organic Chemistry, Department of Chemistry, Kerman Branch, Islamic Azad University, Kerman, Iran

3. Associate Prof. of Organic Chemistry, Department of Chemistry, Kerman Branch, Islamic Azad University, Kerman, Iran

Received: June 2019, Revised: September 2019, Accepted: September 2019

**Abstract:** Due to the importance of coumarin derivatives and specially pyrano coumarins, as well as their different chemical and biological properties, we synthesized pyrano [2,3-h] coumarins by using reactions of 5,7-dihydroxy-4-methylcoumarin, aryl aldehydes, and malononitrile in the presence of Ti–Al/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanocomposite in methanol. The structures of the products were identified by FIIR, <sup>1</sup>H-NMR, and <sup>13</sup>C-NMR spectroscopy. The excellent yields, simplicity, easy work-up and short reaction times are the most significant advantages of this method. Some antibacterial activities were evaluated via the disk diffusion method and the results showed that 8-amino-5-hydroxy-4-methyl-2-oxo-10-phenyl-2,10-dihydropyrano[2,3-f]chromene-9-carbonitrile (7) has significant pharmaceutical activities as antibacterial reagent comparing to *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*.

**Keywords:** Pyrano [2,3-h] coumarins, Aldehyde, Disk diffusion