



## بررسی فعالیت ضد میکروبی لیگاندهای شیف باز مشتق از سالیسیل آلدهید

رویا رنجینه خجسته

دانشکده شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، ایران

Roya.khojasteh@yahoo.com

سارا جلالی متین

دانشکده شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، ایران

### چکیده

شیف بازهای حاصل از سالیسیل آلدهید سنتز شده، و توسط IR،  $^1\text{H-NMR}$ ،  $^{13}\text{C-NMR}$  و آنالیز عنصری شناسایی شدند. فعالیت ضد باکتری این ترکیبات بر روی باکتری‌های اشرشای کلای (ATCC 25922)، استافیلو کوکوس اورئوس (ATCC 25923)، سودوموناس اثرژنوسا (ATCC 27853) و انتروکوکوس فیکالیس (ATCC 29212) به وسیله روش چاهک با استفاده از دو حلال دی اکسان و DMF (دی متیل فرماید) بررسی شد. خصلت ضد باکتری ترکیبات بررسی شده حاکی از فعالیت بالای ترکیبات دارای گروه برومو نسبت به ترکیبات دارای گروه نیترو در حلال دی متیل فرماید می‌باشد.

**کلیدواژه:** سالیسیل آلدهید، شیف باز، خصلت ضد باکتری

## مقدمه

در دو دهه اخیر، شیف بازها به عنوان لیگاندهای کیفیت کننده، نقش کلیدی در شیمی کئوردیناسیون فلزات واسطه و هم‌چنین فلزات گروه اصلی، ایفا کرده‌اند. این لیگاندها می‌توانند به راحتی، کمپلکس‌های پایداری را با اغلب یون‌های فلزات واسطه ایجاد کنند. این لیگاندها اغلب از مسیرهای سنتزی مستقیم با بازده خوب و درجه خلوص بالا حاصل می‌شوند. علت این‌که این لیگاندها بیش‌تر از سایر لیگاندها مورد توجه شیمی کئوردیناسیون می‌باشند به خواص الکترونی و حلالیت مناسب آن‌ها در حلال‌های رایج، دسترسی ساده برای تهیه آن‌ها و تنوع ساختاری گسترده این ترکیبات مربوط می‌شود (۱-۲). کمپلکس‌های فلزات واسطه با لیگاندهای شیف باز شامل اتم‌های دهنده اکسیژن و نیتروژن به خاطر توانایی‌شان در داشتن پی‌کرندگی‌های متنوع، تغییر پذیر بودن آرایش ساختاری و حساسیت آن‌ها به محیط‌های مولکولی از اهمیت ویژه‌ای برخوردارند. کمپلکس‌های فلزی حاصل از لیگاندهای شیف بازی که دارای هر دو نوع اتم‌های دهنده سخت مثل اکسیژن و نیتروژن و اتم‌های دهنده نرم سولفور در ساختارشان هستند، اغلب خواص فیزیکی و شیمیایی جالبی نشان می‌دهند هم‌چنین سنتز و استفاده از شیف بازهای نامتقارن به عنوان کاتالیزگر برای انواع واکنش‌ها بیش از قبل مورد توجه قرار گرفته است. کمپلکس‌های شیف باز نامتقارن اجازه می‌دهند که هم خواص الکترونی و هم اثرات فضایی به‌طور هم‌زمان تنظیم شوند و به‌طور کلی عمل‌کرد شیف‌باز را به حداکثر می‌رساند. در این کمپلکس‌ها، فلز محیط شیمیایی مشابه با متالوپورفین را تجربه می‌کند و لذا می‌توان از لیگاندهای شیف باز نامتقارن به عنوان الگویی برای مطالعه رفتار پورفیرین‌ها، استفاده کرد. بسیاری از گروه‌های تحقیقاتی تلاش خود را بر سنتز و مطالعه لیگاندهای شیف باز نامتقارن و کمپلکس‌های فلزی آن‌ها متمرکز کرده‌اند. بیش‌تر این لیگاندها با تراکم مرحله به مرحله دی‌آمین‌های مناسب

با دو ترکیب کربونیل متفاوت حاصل می‌شوند (۳). شیف بازها گروهی از ترکیبات آلی هستند که دارای گروه عاملی  $C=N$  می‌باشند. شیف بازها دارای اهمیت قابل توجهی در شیمی آلی فلزی بوده و به خاطر سهل‌الوصل بودن نیتروژن آن‌ها برای فلزات واسطه معمولاً به عنوان لیگاند به کار می‌روند.

این ترکیبات دارای خواص و کاربردهای متنوعی می‌باشند. از انواع کاربرد این ترکیبات می‌توان خواص ضد باکتری (۴-۶)، ضد قارچی (۷-۹)، ضد سرطان (۱۰-۱۲)، علف‌کش (۱۳-۱۵) و خواص کاتالیزوری (۱۶-۱۸) را نام برد. سالیسیل آلدئیدها خواص الکترونی جالبی که ناشی از گروه‌های هیدروکسیل و ایمین است را از خود نشان می‌دهند (۱۹). از آن‌جا که در این ترکیبات جذب نور سبب تبدیل انول-ایمین به کتو-آمین می‌شود خصلت فتوکرومی مهمی را از خود نشان می‌دهند. خصلت بیولوژیکی این ترکیبات وابسته به ساختار مولکولی آن‌ها است. با توجه به رفتارهای طیفی می‌توان ساختار این ترکیبات را توضیح داد (۲۰). در این تحقیق شیف بازهای حاصل از واکنش ۲-آمینو فنل و ۲-آمینو تیوفنل با ۵-برمو سالیسیل آلدئید و ۵-نیترو سالیسیل آلدئید که توسط فاسینا و همکارانش سنتز و شناسایی شدند را جهت بررسی تاثیر گروه‌های عاملی بر روی فعالیت بیولوژیکی این ترکیبات مورد بررسی قرار گرفته است.

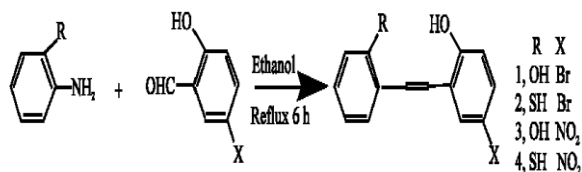
## مواد و دستگاه‌ها

تمام مواد شیمیایی، سالیسیل آلدئید، ۲-آمینوفنل، ۲-آمینوتیوفنل، ۵-برمو سالیسیل آلدئید و ۵-نیترو سالیسیل آلدئید متعلق به شرکت آلدریچ تهیه شدند. حلال دی‌اکسان و دی‌متیل فرمامید از مرک گرفته شدند. طیف IR به وسیله دستگاه Bruker ۳۵۷۷ Standard Stamd و طیف‌های NMR با دستگاه مدل Bruker Spektro Spin MHz و آنالیزهای عنصری با مدل Hereus CHN-O-rapid ثبت شده‌اند.

119.8, 118.9, 116.6, 116.5. Anal. Calcd. For  $C_{13}H_{10}N_2O$ : C 60.47, H 3.88, N 10.85. Found: C 60.83, H 3.90, N 10.83.

۴ (۴) نیترو-۲-[(۲-سافانیل فنیل) ایمینو] متیل فنول

Yield 85%; IR ( $cm^{-1}$ ): 3214, 2571, 1615, 1520.  $^1H$ -NMR (DMSO): 9.18 (s), 8.29-8.14 (m), 7.58-7.48 (m), 7.26 (d).  $^{13}C$ -NMR: 161.4, 161.2, 151.2, 139.9, 127.1, 126.5, 125.3, 124.3, 122.6, 122.0, 119.6, 117.6, 109.0. Anal. Calcd. For  $C_{13}H_{10}N_2OS$ : C 56.93, H 3.65, N 10.21. Found: C 57.47, H 3.22, O 10.20.



شکل ۱: واکنش سنتز شیف بازها

## روش بررسی فعالیت بیولوژیکی

خصلت بیولوژیکی ترکیبات ۱-۴، در مقابل باکتری‌های استافیلوکوکوس اورئوس، سودوموناس اثرژنوسا، اشرشای کلائی و انتروکوکوس فیکالیس با استفاده از روش چاهکی بررسی شد. سطح پلیت‌ها را با توجه به کدورت ۰/۵ مک فارلند از هر باکتری آغشته کرده سپس ۴۰ mg از ترکیبات سنتز شده را در ۱ ml حلال دی متیل فرمامید و دی اکسان حل کرده و چاهک‌ها را از مواد پر کردیم. بعد از ۲۴ ساعت قرار گرفتن پلیت‌ها در انکوباتور قطر ناحیه توقف رشد باکتری‌ها اطراف هر چاهک را توسط خط کش اندازه گیری کردیم.

## روش کلی سنتز

مقادیر مولی یکسان (۰/۰۴ مول) از آلدهید و آمین نوع اول را در ۴۵ ml اتانول به همراه ۳ قطره اسید فرمیک حل گردید و سپس مخلوط را به مدت ۴ ساعت تحت رفلکس در دمای ۷۰ درجه قرار گرفت. رسوبات تشکیل شده را با کاغذ صافی جدا کرده و جهت خشک شدن در دستگاه دسیکاتور قرار گرفت.

۴ (۱) برومو-۲-[(۲-هیدروکسیل فنیل) ایمینو] متیل فنول

Yield 69%; IR ( $cm^{-1}$ ): 3280, 2363, 2158, 2042, 1984, 1807, 1695, 1622, 1589, 1501, 1454, 1401, 1316, 1267, 1189, 1127, 1023, 920, 819, 747, 688.  $^1H$ -NMR (DMSO): 8.97 (s), 6.91-6.98 (m), 7.49-7.86 (m).  $^{13}C$ -NMR: 160.0, 159.9, 151.3, 134.0, 134.4, 135.8, 126.5, 121.3, 119.6, 119.4, 119.1, 116.6, 109.9. Anal. calcd. For  $C_{13}H_{10}NBrO$ : C 53.46, H 3.44, N 4.43. Found: C 53.41, H 3.42, N 4.79.

۴(۲) برومو-۲-[(۲-سافانیل فنیل) ایمینو] متیل فنول

Yield 30%; IR ( $cm^{-1}$ ): 2788, 2280, 1613, 1569, 1472, 1431, 1372, 1308, 1264, 1204, 1131, 1083, 1014, 976, 869, 815, 722, 622.  $^1H$ -NMR (DMSO): 11.70 (s), 8.90 (s), 8.38 (s), 8.15(d), 8.08 (d), 7.56-7.45 (m), 7.07 (s).  $^{13}C$ -NMR 162.0, 155.2, 151.3, 135.4, 134.4, 130.1, 126.4, 125.1, 122.4, 121.9, 120.9, 119.1, 110.8. Anal. Calcd. For  $C_{13}H_{10}NBrS$ : C 50.65, H 3.25, N4.55. Found: C 50.66, H 3.27, N 4.54.

۴ (۳) نیترو-۲-[(۲-هیدروکسیل فنیل) ایمینو] متیل فنول

Yield 66%; IR ( $cm^{-1}$ ): 3071, 2165, 1617, 1577, 1520, 1483, 1329, 1278, 1210, 1101, 941, 815.  $^1H$ -NMR (DMSO): 10.5 (s), 9.4 (s), 8.68 (d), 8.55-8.22 (m), 7.66 (d), 7.29-7.03 (m), 6.98-6.95 (m).  $^{13}C$ -NMR: 172.4, 159.2, 150.4, 136.8, 130.0, 129.8, 129.3, 128.7, 120.4,

## بحث و نتیجه گیری

نشان نداد. این مسئله نشان می‌دهد استخلاف نیترو سبب کاهش فعالیت ضد باکتری می‌شود. به نظر می‌رسد که ظرفیت نفوذ ایمین‌ها به داخل باکتری با افزایش قطبیت حلال افزایش می‌یابد. کم‌ترین فعالیت ضد باکتری بر روی باکتری سودوموناس اثرزئوسا مشاهده شد که نشان دهنده مقاومت بالای این باکتری در مقابل ترکیبات سنتز شده است.

## نتیجه گیری

فعالیت ضد باکتری ترکیبات سنتز شده ۴-۱ در حلال‌های دی‌متیل فرماید و دی‌اکسان بررسی شد و نتیجه گرفتیم که به استخلافات گروه سالیسیل آلدهید و نوع حلال بستگی دارد. به نظر می‌رسد که دی‌متیل فرماید حلال بهتری از دی‌اکسان است و فعالیت باز دارنگی بهتری را در غلظت‌های کم‌تری از خود نشان می‌دهد. ترکیبات ۱ و ۲ بازدارنگی بهتری را در مقابل باکتری‌های گرم مثبت نشان دادند. بنابراین، این ترکیبات را می‌توان در فرمولاسیون آنتی باکتری‌های مربوط به اندازگیری باکتری‌های گرم مثبت به خصوص استافیلو کوکوس اورئوس به کار برد.

## مراجع

- [1] Aggarwal, N., R. Kumar, P. Dureja and D.S. Rawat. J. Agric. Food Chem., 2009, 57, 8520-8525.
- [2] Ahmed, I.S. and M. A. Kassem. Spectrochim. Acta A. Mol. Biomol. Spectros., 2010, 77, 359-366.
- [3] Ankri, S., T. Miron, A. Rabinkov, M. Wilchek and D. Mirelman. Antimicrob. Agents Chemother., 1997, 41, 2286-2288.
- [4] Da Silva, C.M., D.L. da Silva, L.V. Modolo, R.B. Alves, M.A. de Resende, C.V.B. Martins and A. de Fatima. J. Adv. Res., 2011, 2, 1-8.
- [5] Dharamraj, N., P. Viswanathanmurthi and K. Natarajan. Trans. Met. Chem., 2001, 26, 105-109.
- [6] Dueke-Eze, C.U., T. M. Fasina and N. Idika. Afr. J. Pure. Applied. Chem., 2011, 5, 13-18.
- [7] Ejiah, F. N., T. M. Fasina, A. A. Nejo, N. Revaprasadu, A. R. Opoku and O. B. Familoni., Int. J. Chem. Sci., 2012

شیف بازهای ۱-۴ با بازده خوبی از واکنش تراکمی ۲- آمینو فنول یا ۲- آمینو تیو فنول یا سالیسیل آلدهید استخلاف شده تهیه شدند (شکل ۱). پیشرفت واکنش با توجه به TLC بررسی شد و لیگندهای حاصل توسط، آنالیز عنصری،  $^{13}\text{C-NMR}$ ،  $^1\text{H-NMR}$  و NMR شناسایی شدند. در طیف IR ترکیبات تهیه شده پیک‌هایی در ناحیه  $1700\text{ cm}^{-1}$ ، مربوط به گروه C=O و در ناحیه  $1622-1613\text{ cm}^{-1}$  مربوط به گروه C=N مشاهده می‌شود که نشان دهنده تشکیل شیف بازها می‌باشد. پیک‌های گروه فنلی ترکیبات ۱ و ۳ در طول موج‌های کوتاه‌تری نسبت به ترکیبات ۲ و ۴ قرار دارند. در طیف  $^1\text{H-NMR}$  پیک‌های سینگلت موجود در ناحیه ۹/۹۶-۹/۳۸ به پروتون‌های گروه آزومتین نسبت داده می‌شود که موید تشکیل شیف بازهای مورد نظر می‌باشد.

## فعالیت بیولوژیکی

خواص ضد باکتری لیگندهای تهیه شده در مقابل باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی در دو حلال دی‌متیل فرماید و دی‌اکسان بررسی شده است (جدول ۲). با توجه به کلید فعالیت، تمام ترکیبات تهیه شده در مقابل باکتری استافیلو کوکوس در حلال دی‌متیل فرماید فعالیت بالایی از خود نشان دادند. استخلاف Br در ترکیبات ۱ و ۲ سبب افزایش فعالیت ضد باکتری این ترکیبات در مقابل استافیلو کوکوس و اشرشیا کلائی در تمامی غلظت‌ها می‌باشد. همچنین این ترکیبات فعالیت بالایی نیز در مقابل استافیلو کوکوس در حلال دی‌اکسان از خود نشان دادند. بنابراین مشاهده می‌شود که فعالیت ترکیبات استخلاف شده با Br در ترکیبات ۱ و ۲ به صورت انتخابی برای باکتری‌های گرم مثبت بوده است. ترکیبات ۳ و ۴ با استخلاف نیترو فعالیت کمی در مقابل باکتری‌ها از خود نشان دادند. به نحوی که باکتری انتروکوکوس فیکالیس هیچ فعالیتی را برای این ترکیبات در هر دو حلال از خود

- [15] Samadhiya, S. and A. Halve, Orient. J. Chem., 2001, 17, 119-122.
- [16] Schilf, W., A. Szady-Chelmieniecka, E. Grech, P. Przybylski and B. Brzezinski, J. Mol. Struct., 2002, 643, 115-121.
- [17] Shi, L., H. M. Ge, S. H. Tan, H. Q. Li, Y. C. Song, H. L. Zhu and R. X. Tan, Eur. J. Med. Chem., 2007, 42, 558-564.
- [18] Soliman, A. A., Spect. Chimica Acta A, 1997, 53, 509-515.
- [19] Sovilja, S. P., V. M. Vasicb, D. L. Stojic and B. Stojceva-Radovanovic, Spect. Lett., 1998 31, 1107-1122.
- [20] Tang, A., E. J. Lien and M. M. C. Lai, Optimization of the schiff bases of N-hydroxy-N-aminoguanidine as anticancer and antiviral agents. J. Med. Chem., 1985, 28, 1103-1106.
- (In Press).
- [8] Gao, W. T. and Z. Zheng, Molecules, 2002, 7, 511-516.
- [9] Guha, D., A. Mandal, A. Koll, A. Filarowski and S. Mukherjee, Spectrochimica Acta A Mol. Biomol. Spectroscopy, 2000, 56, 2669-2677.
- [10] Halve, A. K., R. Dubey, D. Bhaduria, B. Bhaskar and R. Bhaduria, Indian J. Pharm. Sci., 2006, 68, 510-514.
- [11] Hodnett, E. M. and W. J. Dunn, J. Med. Chem., 1970, 13, 768-770.
- [12] Jarrahpour, A., D. Khalili, E. De Clercq, C. Salmi and J. M. Brunel, Molecules, 2007, 12, 1720-1730.
- [13] Jigna, P., R. Nairi, S. Baluja and S. Chandai, J. Serb. Chem. Soc., 2005, 70, 1115-1161.
- [14] Mims, C., H. M. Dockrell, R. V. Goering, I. Roitt, D. Wakelin and M. Zuckerman. Medical Microbiology. 3rd Edn., Elsevier Mosby, St. Louis, 2004.

جدول ۱: قطر هاله های ضد رشد باکتری ها توسط ترکیبات

ترکیبات	حلال	استافیلو کوکوس اورئوس			سودوموناس ائرژنوسا			انتروکوکوس فیکالیس			اشرشیا کلائی		
		*۴۰	۱۰	۲/۵	۴۰	۱۰	۲/۵	۴۰	۱۰	۲/۵	۴۰	۱۰	۲/۵
۱	DMF	**+۳	+۳	+۳	-	-	-	+۳	+۳	+۳	+۳	+۳	-
۱	Dioxane	+۳	+۳	+۲	+۳	-	-	-	-	-	-	-	-
۲	DMF	+۳	+۳	+	+۲	-	-	+۳	+۳	+۲	+۲	+	-
۲	Dioxane	+۳	+۳	+۳	-	-	-	-	-	-	-	-	-
۳	DMF	+۳	+۳	+۳	-	-	-	-	-	-	+	-	-
۳	Dioxane	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
۴	DMF	+۳	+۳	+۳	+	+۲	-	-	-	-	+۲	-	-
۴	Dioxane	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

\*غلظت ترکیبات مورد بررسی بر اساس mg/ml

\*\*کلید فعالیت: + = ۰/۵-۰/۱ (فعالیت خیلی کم)، +۲ = ۰/۱-۰/۶ (فعالیت متوسط)، +۳ = ۰/۲-۱/۲ (فعالیت زیاد).