

اصطناع بعض مشتقات الكومارين وتوصيفها ودراسة الفعالية الحيوية لبعضها

تيماء العوض⁽¹⁾ و فاروق قنديل⁽²⁾ وسامح حمو⁽²⁾

تاريخ الإيداع 2014/07/06

قبل للنشر في 2014/12/22

الملخص

حُضرت في هذا البحث ستة مركبات جديدة انطلقاً من الريزورسينول مع أسيتو أسيتات الإيتيل بوجود الهكسامين، ومن ثم مفاعلة المركبات الناتجة مع بعض الأمينات الأحادية والثنائية (أورتو أمينو الفينول وباراكسيلين ثنائي أمين وهيدروكسيل أمين وفينيلين دي أمين و4,2-ثنائي أمينو التولوين). حددت هوية المركبات الناتجة باستخدام مطيافية الطنين المغناطيسي النووي (H^1NMR) ومطيافية الكتلة ومطيافية ماتحت الأحمر. ودرست الفعالية الحيوية لمركبين فقط من المركبات الناتجة وتم بيان مدى تأثيرهما في الجراثيم الموجبة والسالبة الغرام.

الكلمات المفتاحية: الكومارين، الريزورسينول، أحاديات الأمين، ثنائيات الأمين، أسيتو أسيتات الإيتيل، الفعالية الحيوية.

(1) طالبة دكتوراه، (2) أستاذ، قسم الكيمياء، كلية العلوم، جامعة دمشق، سورية.

Synthesis and characterization of some coumarin derivatives, and study the Biological Activity of some of them

T. Al-Awad⁽¹⁾; F. Kandil⁽²⁾ and S. Hamo⁽²⁾

Received 06/07/2014

Accepted 22/12/2014

ABSTRACT

Six new compounds were prepared in this paper starting with Resorcinol and Ethyl Acetoacetate in the presence of hexamine. The produced compounds were reacted with mono and diamines as (ortho-amino phenol, Paraxelenediamine, Hydroxyl amine, Phenylenediamine and 2,4- diamino toluene). The prepared compounds were characterized by (H^1 NMR, IR and MS) Spectroscopies. Biological activity was studied with some kinds of bacteria.

Key words: Coumarin, Resorcinol, Amines, Ethyl acetoacetate, Biological activity

⁽¹⁾ Ph. D., Student, ⁽²⁾ Prof., Department of Chemistry, Damascus University, Syria.

المقدمة

يتزايد الاهتمام بمشتقات الكومارين باستمرار بسبب خواصها الفريدة واستعمالاتها في التطبيقات الصيدلانية، إذ أظهرت فعالية حيوية كمضادات بكتيرية وفطرية على نطاق واسع [1]. فضلاً عن نجاح استخدامها في استخلاص المعادن بواسطة تقنية الاستخلاص (سائل - سائل) المعروفة التي تقوم على نقل المادة المذابة من الطور المائي إلى طور عضوي غير قابل للذوبان بالطور المائي [2]. وما زال هناك اهتمام كبير باصطناع هذه المشتقات الأوكسجينية والنيتروجينية ودراستها فضلاً عن العديد من عمليات التحلق التي تعطي منتجات عالية المردود بإجراء التكايف في محاليل ممددة لمنع تشكل البوليمرات، وتؤدي مشتقات الكومارين دوراً كبيراً في المجالات الطبية إذ تستخدم كمانع تجلط، كما استخدمت في المجالات الزراعية كمبيدات حشرية [3]. في العام (2000) استخدم الكومارين ومشتقاته مع كواشف غرينيارد لتحضير مركبات ذات تطبيقات حيوية واسعة إذ أثبتت فعاليتها على طيف واسع من الجراثيم الموجبة والسالبة الغرام [4]. حضر في العام 2005 أحد مشتقات الكومارين على شكل ملح انطلاقاً من أمينو الكومارين مع كلوريد البنزويل ودرست خواصه الحيوية وخواصه المضادة للأكسدة باستخدام كاشف دي فينيل بيكريل هيدرازيل (DPPH) [5]. كما حضر في العام 2009 أساس شيف كمستخلص عضوي انطلاقاً من الريزورسينول مع أسيتو أسيتات الإيثيل كمشتق كوماريني عولج بدوره مع إيثيل ثنائي الأمين ليعطي المستخلص الإيميني الموافق الذي استخدم لاستخلاص عدد من كاتيونات المعادن الانتقالية [6].

الهدف من البحث وأهميته

نظراً إلى أهمية مشتقات الكومارين في المجالات الطبية والصيدلانية التي تعود لفعاليتها الحيوية، فإن هدفنا في هذا البحث يتركز على النقاط الآتية:

- تحضير مشتقات عضوية للكومارين انطلاقاً من الريزورسينول وأسييتو أسيتات الإيثيل في المختبر، والتأكد من هوياتها بالطرائق الطيفية والكروماتوغرافية.
- دراسة الفعالية الحيوية لبعضها وإثبات فعاليتها الحيوية تجاه العديد من الجراثيم الموجبة والسالبة الغرام عند تراكيز محددة.

مواد البحث و طرائقه

مواد البحث:

تم الحصول على المواد المستخدمة في هذا البحث من شركة ميرك (Merck) وهي: ريزورسينول و إيتيل أسيتوأسيتات و أمينوفينول و باراكسيلين ثنائي أمين و هيدروكسيل أمين و فينيلين ثنائي أمين و 4,2 - ثنائي أمينوتولوين و كلوروفورم و تولوين.

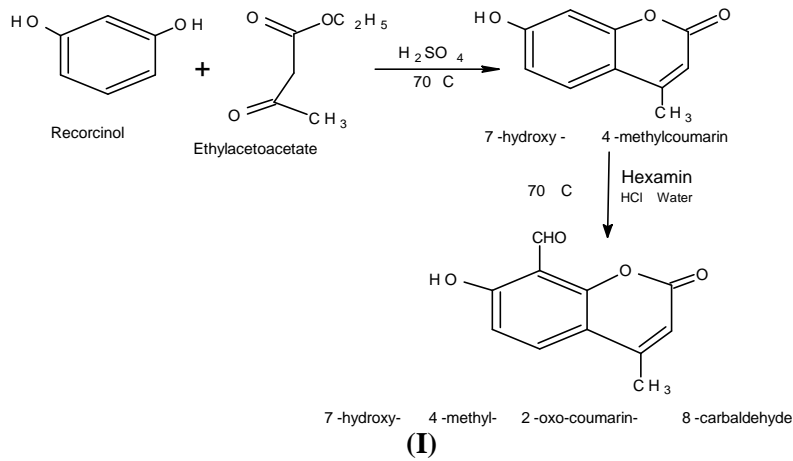
الأجهزة المستخدمة:

- سخان كهربائي مع خلاط أو محرك مغناطيسي Nuova Stir hot plate - Japan
- ميزان الكتروني ذو أربعة أرقام عشرية Sartorius basic-China
- سبيكتروفوتومتر من نوع (uv-vis) Jasco-V-630
- مطياف ما تحت الأحمر من نوع FT\ IR4100-JASCO-JAPAN
- جهاز LC-MS من شركة KRATUS - JAPAN.
- مطياف الطنين المغناطيسي النووي يعمل على تواتر 400MHZ من شركة Bruker الألمانية.

الاصطناع:

- اصطناع المركب 7-هيدروكسي 4-ميتيل 2-أوكسو-كومارين 8-كاربالدهيد (I) انطلاقا من الريزورسينول و إيتيل أسيتو أسيتات:

يحل 1.1 غ (0.01 مول) من الريزورسينول و 1.3 غ (0.01 مول) من أسيتو أسيتات الإيتيل في (100) سم³ من الإيتانول بوجود قطرات من حمض الكبريت، يسخن المزيج في المجال (70 - 80) س⁰ مع التحريك المستمر مدة ست ساعات [7]. يترك المزيج ليبرد فتنشك بلورات فضية لماعة، يرشح الراسب و يغسل بالماء الفاتر، ثم يؤخذ 1.76 غ (0.01 مول) من الناتج و يضاف إليه 1.4 غ (0.01 مول) من محلول الهكسامين في حمض الخل الثلجي 50 سم³ ثم يضاف إليه (75) سم³ HCl 20 % و يسخن إلى درجة الحرارة السابقة مدة 45 دقيقة. يترك المزيج ليبرد فتنشك بلورات رمادية غامقة اللون، يرشح الراسب من جديد و يغسل بالماء الفاتر. تعاد بلورته في مزيج إيتانول: ماء (50:50) حجم/حجم. ينقى المنتج بواسطة العمود الكرماتوغرافي باستخدام الطور المتحرك (إيتانول: كلوروفورم) (50:50) حجم/حجم، ينحل المركب المحضر بالتولوين، و يجري التفاعل وفق المخطط الآتي:

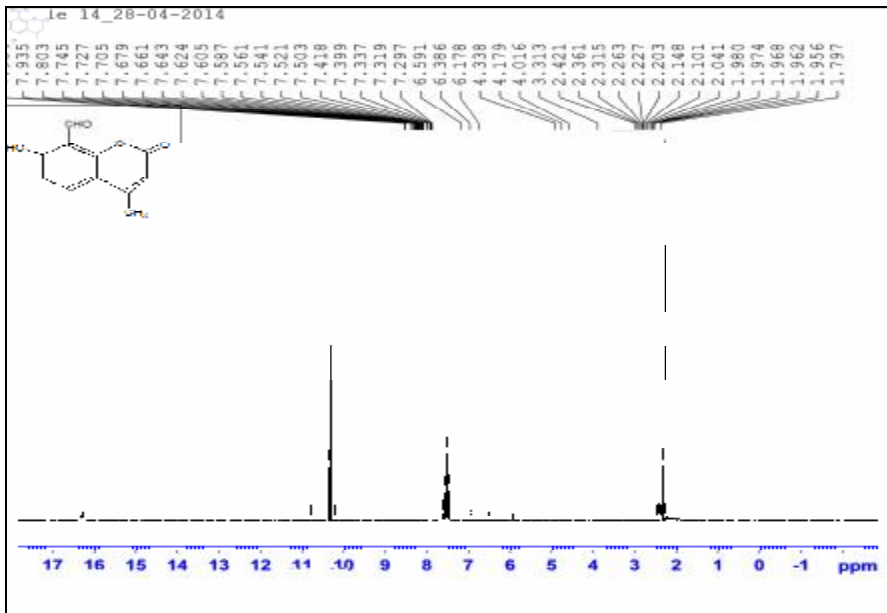


المردود (%50.6)، درجة الانصهار (84-82) س^o، $R_f = 0.67$ (أسيتون: ماء) (50:50) حجم/حجم.

(MS): $m/z=204$

IR(KBr pellets, cm^{-1}): 3438.5 (-OH), 1608.5 (C=C)_{arom}, 1695.7 (-CHO), 3097.8(-CH)_{arom}, 2999.7(C-H)_{Ar}, 2736(-CHO).

1H NMR:(DMSO- d_6): 2.32 (s,3H,CH₃), 10.88(s,1H,-OH), 6.34-8.55(m,Ar-H), 10.38(s,1H,-CHO)

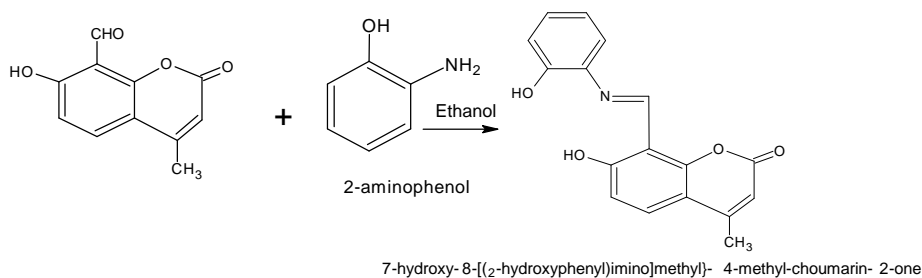


تحضير مشتقات من تفاعل المركب (I) مع أمينات مختلفة:

1- تحضير 7-هيدروكسي - 8 - [2 - هيدروكسي فينيل) فينيل) إيمينو] - 4- ميثيل - كومارين

2-ون { (II) :

يحل 2.04 غ (0.01 مول) من المركب (I) و 1.09 غ (0.01 مول) من الأمينو فينول في 100 سم³ من الإيثانول، يسخن المزيج عند الدرجة (50-60) س^o مع التحريك المستمر مدة ساعتين، يترك المزيج ليبرد فتتشكل بلورات بنية مصفرة اللون، يرشح الراسب ويغسل بالماء المقطر عدة مرات ثم تنقى البلورات المتشكلة بإعادة البلورة من الإيثانول. ينقى من جديد بواسطة العمود الكرماتوغرافي باستخدام الطور المتحرك (إيثانول: كلوروفورم) (50:50) حجم/حجم. ينحل المركب المحضر بالتولوين. ويجري التفاعل وفق المخطط الآتي:



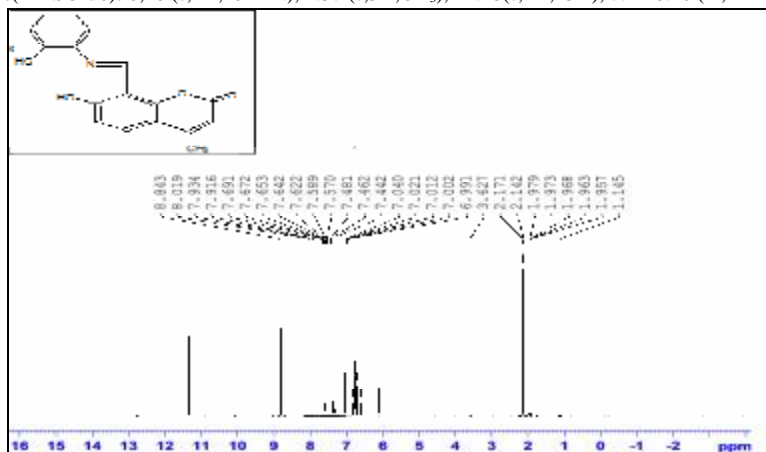
(II)

المردود (53.8 %)، درجة الانصهار (185-186) س^o، R_f 0.55 (أسيتون: ماء) (50:50) حجم/حجم

(MS):m/z=295

IR (KBr pellets, cm⁻¹):3425.5 (-OH), 1651.1 (C=N), 1610.5 (C=C)_{arom}, 3028.8 (-CH)_{arom}, 2998.7(C-H)_{Ar}

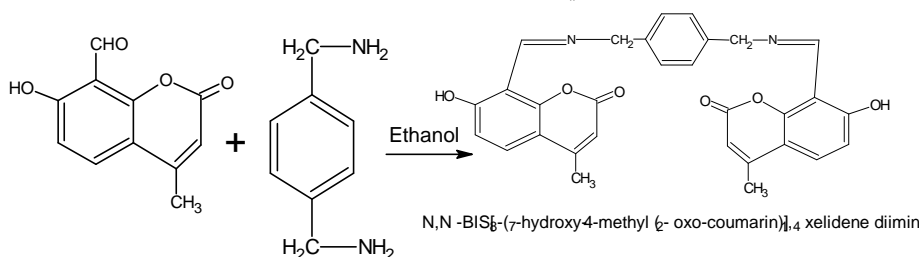
H¹NMR:(DMSO-d₆): 8.48 (s,1H,-CH=N), 2.37 (s,3H,CH₃), 11.48(s,2H,-OH), 7.24-8.26 (m,Ar-H)



الشكل (2) طيف NMR للمركب (II)

2- تحضير N,N - بيس [8-(7-هيدروكسي-4-متيل-2-أوكسو كومارين)]
 4,1-كسيلدين دي إيمينو (III) :

يحل 2.04 غ (0.01 مول) من المركب (I) و 1.36 غ (0.01 مول) من الباراكسيلين ثنائي أمين في (100 سم³ من الإيثانول يسخن المزيج عند الدرجة (70-80) س⁰ مع التحريك المستمر مدة ساعتين، يترك المزيج ليبرد فيتشكل راسب أصفر باهت اللون، يرشح الراسب ويغسل بالماء المقطر عدة مرات ثم تنقى البلورات المتشكلة بإعادة البلورة من الإيثانول. ينقى من جديد بواسطة العمود الكرماتوغرافي استخدام الطور المتحرك (إيثانول: كلوروفورم) (50:50) حجم/حجم. ينحل المركب المحضر بالتولوين، ويجري التفاعل وفق المخطط الآتي:



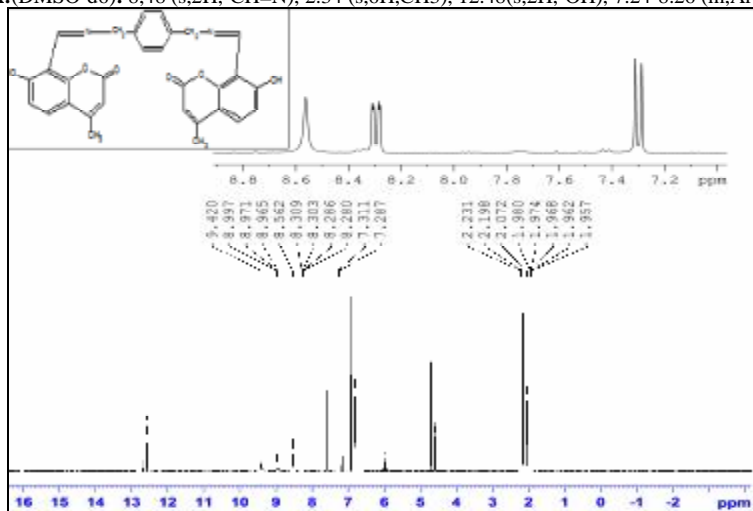
(III)

المردود التفاعل (%68.2)، درجة الانصهار (80-79) س⁰، $R_f = 0.77$ (أسيتون: ماء) (50:50) حجم/حجم.

(MS):m/z=508

IR(KBr pellets, cm⁻¹): 3645.5 (-OH), 1581.1 (C=N), 1610.5 (C=C)_{arom}, 3000.8 (-CH)_{arom}, 2987.7 (C-H)_{Ar}

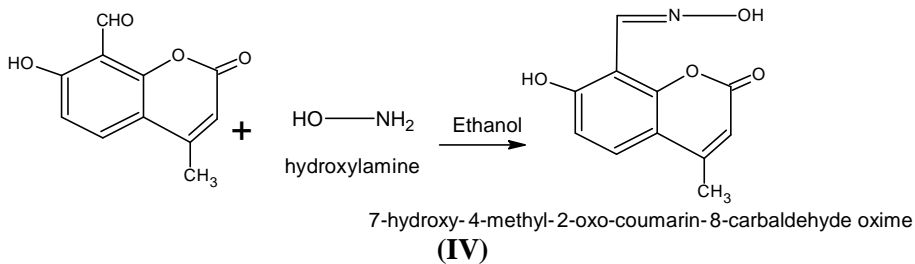
¹H-NMR:(DMSO-d₆): 8.48 (s,2H,-CH=N), 2.34 (s,6H,CH₃), 12.48(s,2H,-OH), 7.24-8.26 (m,Ar-H)



الشكل (3) طيف NMR للمركب (III)

3- تحضير 7-هيدروكسي-4-ميثيل-2-أوكسو-كومارين-8-كاربالدهيد أوكسيم (IV):

يحل 2.04 غ (0.01 مول) من المركب (I) و 0.33 غ (0.01 مول) من الهيدروكسيل أمين في 100 سم³ من الإيثانول، يسخن المزيج عند الدرجة (70-80) س^o مع التحريك المستمر مدة ساعتين، يترك المزيج ليبرد فيتشكل راسب بني اللون، يرشح الراسب ويغسل بالماء المقطر عدة مرات ثم تنقى البلورات المتشكلة بإعادة البلورة من الإيثانول. ينقى من جديد باستخدام العمود الكروماتوغرافي بوجود الطور المتحرك (إيثانول: كلوروفورم) (50:50) حجم/حجم. ينحل المركب المحضر بالتولوين، ويجري التفاعل وفق المخطط الآتي:

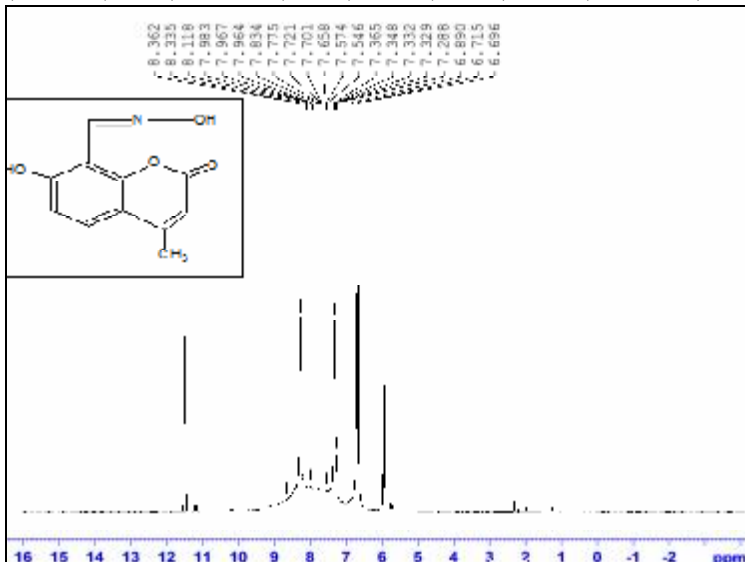


المردود (42.9%) ، درجة الانصهار (121-122) س^o ، Rf = 0.59 (أسيتون: ماء) (50:50) حجم/حجم.

(MS): m/z=219

IR(KBr pellets, cm⁻¹): 3430.5 (-OH), 1570.1 (C=N), 1600.5 (C=C)_{arom}, 3092.8 (-CH)_{arom}, 3001.7 (C-H)_{Ar}

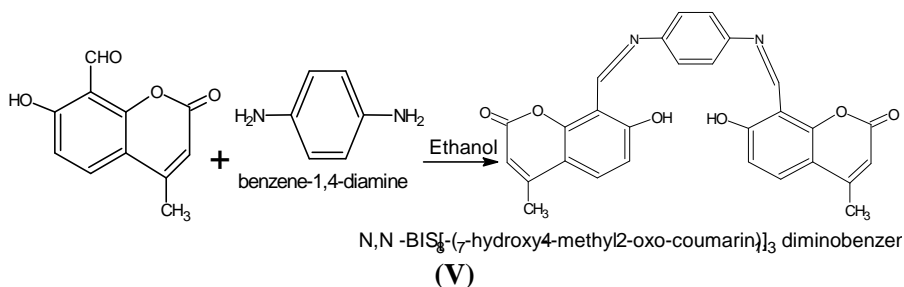
¹H-NMR:(DMSO-d₆): 8.33 (s,1H,-CH=N), 2.37 (s,3H,CH₃), 11.48(s,2H,-OH), 7.32-8.55 (m,Ar-H)



الشكل (4) طيف NMR للمركب (IV)

4-تحضير N,N- / بيس [8- (7- هيدروكسي -4-مethyl-2-أوكسو كومارين) 3,1 دي إيمينو البنزن (V):

يحل 2.04 غ (0.01 مول) من المركب (I) و 1.08 غ (0.01 مول) من البنزن 4,1- دي أمين في 100 سم³ من الإيثانول، يسخن المزيج عند الدرجة (80-90) س^o مع التحريك المستمر مدة ساعتين، يترك المزيج ليبرد فيتشكل راسب بني محمر اللون، يرشح الراسب ويغسل بالماء المقطر عدة مرات ثم تنقى البلورات المتشكلة بإعادة البلورة من الإيثانول. ينقى من جديد بإمراره على العمود الكروماتوغرافي باستخدام الطور المتحرك (إيثانول: كلوروفورم) (50:50) حجم/حجم. ينحل المركب المحضر بالتولوين، ويجري التفاعل وفق المخطط الآتي:

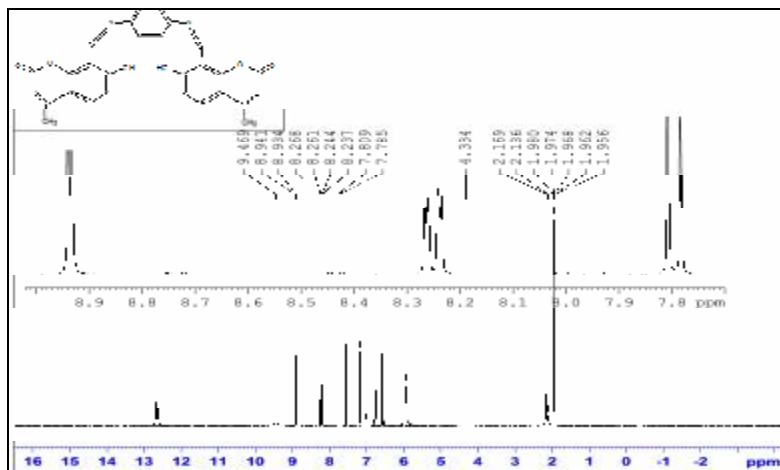


المردود (66.7%)، درجة الانصهار (95-90) س^o، Rf = 0.4 (أسيتون: ماء) (50:50) حجم/حجم.

(MS): m/z=480

IR(KBr pellets, cm⁻¹): 3430.5 (-OH), 1513.1 (C=N), 1620.5 (C=C)_{arom}, 3002.8 (-CH)_{arom}, 2979.7 (C-H)_{Ar}

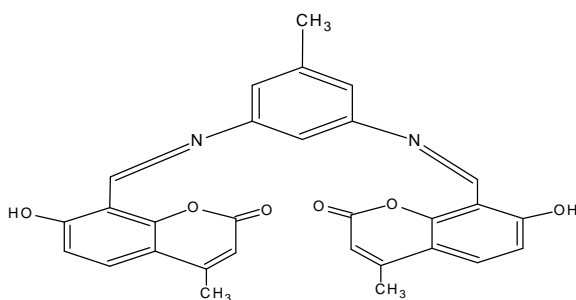
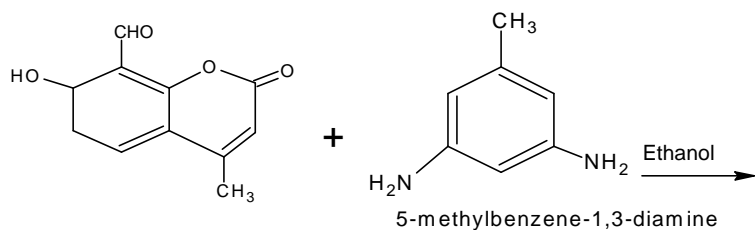
¹H-NMR: (DMSO-d₆): 8.48 (s, 2H, -CH=N), 2.37 (s, 6H, CH₃), 12.48 (s, 2H, -OH), 6.89-8.22 (m, Ar-H)



الشكل (5) طيف NMR للمركب (V)

5- تحضير N,N - بيس [8- (7- هيدروكسي -4-مethyl (2-أوكسو كومارين)] -
 5-مethyl -3,1 دي إيمينو البنزن (VI):

يحل 2.04 غ (0.01 مول) من المركب (I) و 1.22 غ (0.01 مول) من 5-methyl بنزن-3,1-دي أمين في (100 سم³ من الإيثانول، يسخن المزيج عند الدرجة (70-80) س^o مع التحريك المستمر مدة ساعتين، يترك المزيج ليبرد فتتشكل بلورات بنية اللون، يرشح الراسب ويغسل بالماء المقطر عدة مرات ثم تنقى البلورات المتشكلة بإعادة البلورة من الإيثانول. ينقى من جديد باستخدام العمود الكروماتوغرافي بوجود الطور المتحرك (إيثانول: كلوروفورم) (50:50) حجم/حجم. يذوب المركب المحضر بالتولوين، ويجري التفاعل وفق المخطط الآتي:



N,N-BIS[8-(7-hydroxy- 4-methyl (2-oxo-coumarin)] 5-methyl- 1,3 dimino-benzen

(VI)

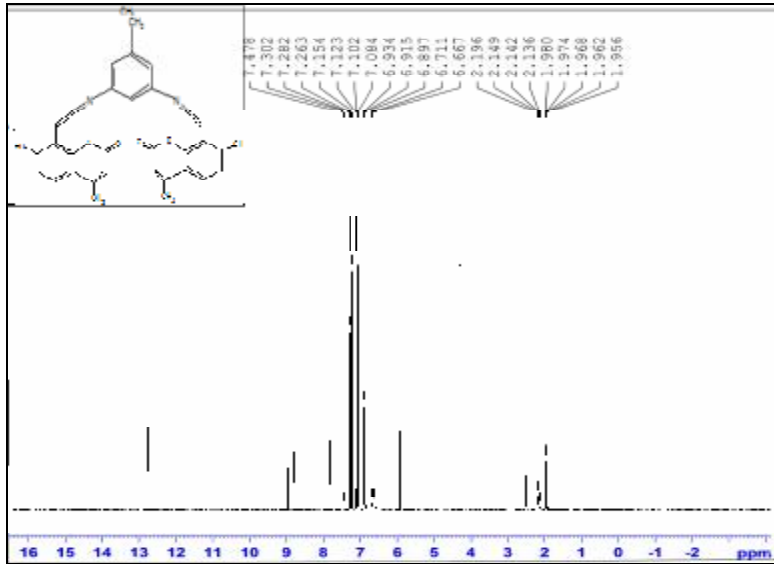
المردود (43.3%)، درجة الانصهار (110-112) س^o، $R_f = 0.73$ (أسيتون: ماء) (50:50) حجم/حجم.

(MS): $m/z = 494$

IR(KBr pellets, cm^{-1}): 3455.5 (-OH), 1570.1 (C=N), 1612.5

(C=C)_{arom}, 3092.5 (-CH)_{arom}, 2978.7 (C-H)_{Ar}

¹H-NMR: (DMSO-d₆): 8.42 (s, 2H, -CH=N), 2.41 (s, 9H, CH₃), 11.45 (s, 2H, -OH), 6.22-7.26 (m, Ar-H)



الشكل (6) طيف NMR للمركب (VI)

4,2-الفعالية الحيوية للمركبين (III,II) مع بعض الجراثيم الموجبة والسالبة الغرام [8] موضحة بالجدول الآتي (n=3):

الجدول (1) نتائج الفعالية الحيوية للمركبين (III - II) ودراستها

<i>Staphylococcus aureus</i>			<i>Salmonella sp</i>			<i>Klebsiella sp</i>			<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			<i>Escherichia coli</i>			التركيز	
12	11	11	9	9	9	9	9	9	9	8	8	0	0	0	10 ⁻³ g/l	II
0	0	0	10	10	10	9	9	9	0	0	0	9	11	11	10 ⁻⁴ g/l	
40	37	41	27	25	25	9	9	9	16	16	16	9	9	9	10 ⁻³ g/l	III
33	32	32	26	26	26	9	9	9	18	17	17	10	10	10	10 ⁻⁴ g/l	

النتائج والمناقشة

1- حضر في هذا العمل المشنق الكوماريني (I) من تفاعل الريزورسينول مع ايتيل اسيتو أسيتات بوجود الهكسامين فنتشكل المركب الكوماريني الحاوي على الزمرة الألدهيدية وبمردود جيد. حددت هوية المركب بواسطة مطيافية ماتحت الأحمر IR ومطيافية الطنين المغناطيسي النووي ¹H-NMR. إذ يلاحظ في طيف IR لهذا المركب

ظهرت عصابات امتصاص الزمرة الأدهيدية والهيدروكسيلية والروابط المزدوجة ، كما وضح طيف الكتلة القيمة 204 الموافق للكتلة الجزيئية للمركب المذكور .

2- حضر المشتق الكوماريني (II) انطلاقاً من المركب (I) بتفاعله مع الأمينو فينول . حددت هوية المركب بواسطة مطيافية ماتحت الأحمر IR ومطيافية الطنين المغناطيسي النووي H^1NMR . إذ يلاحظ في طيف IR لهذا المركب اختفاء عصابات الامتصاص للزمرة الأدهيدية والزمرة الأمينية وظهور عصابات امتصاص الزمرة الإيمينية والكربونيلية والهيدروكسيلية والرابطة المزدوجة، كما وضح طيف الكتلة القيمة 295 الموافق للكتلة الجزيئية للمركب المذكور، ويتضمن طيف H^1NMR لهذا المركب الانزياحات الكيميائية لمجموعات الميثيل والأريل والإيمين والهيدروكسيل .

3- حضر المشتق الكوماريني (III) انطلاقاً من المركب (I) بتفاعله مع الباراكسيلين ثنائي أمين . حددت هوية المركب بواسطة مطيافية ماتحت الأحمر IR ومطيافية الطنين المغناطيسي النووي H^1NMR . إذ يلاحظ في طيف IR لهذا المركب اختفاء عصابات الامتصاص للزمرة الأدهيدية والزمرة الأمينية وظهور عصابات امتصاص الزمرة الإيمينية والكربونيلية والهيدروكسيلية والرابطة المزدوجة، كما وضح طيف الكتلة القيمة 508 الموافق للكتلة الجزيئية للمركب المذكور، ويتضمن طيف H^1NMR لهذا المركب الانزياحات الكيميائية لمجموعات الميثيل والأريل والإيمين والهيدروكسيل .

4- حضر المشتق الكوماريني (IV) انطلاقاً من المركب (I) بتفاعله مع الهيدروكسيل أمين . حددت هوية المركب بواسطة مطيافية ماتحت الأحمر IR ومطيافية الطنين المغناطيسي النووي H^1NMR . إذ يلاحظ في طيف IR لهذا المركب اختفاء عصابات الامتصاص للزمرة الأدهيدية والزمرة الأمينية وظهور عصابات امتصاص الزمرة الإيمينية والكربونيلية والهيدروكسيلية والرابطة المزدوجة، كما وضح طيف الكتلة القيمة 219 الموافق للكتلة الجزيئية للمركب المذكور، ويتضمن طيف H^1NMR لهذا المركب الانزياحات الكيميائية لمجموعات الأريل والإيمين والهيدروكسيل .

5- حضر المشتق الكوماريني (V) انطلاقاً من المركب (I) بتفاعله مع الفينيلين ثنائي أمين . حددت هوية المركب بواسطة مطيافية ماتحت الأحمر IR ومطيافية الطنين المغناطيسي النووي H^1NMR . إذ يلاحظ في طيف IR لهذا المركب اختفاء عصابات الامتصاص للزمرة الأدهيدية والزمرة الأمينية وظهور عصابات امتصاص الزمرة الإيمينية والكربونيلية والهيدروكسيلية والرابطة المزدوجة، كما وضح طيف الكتلة القيمة 480 الموافق للكتلة الجزيئية للمركب المذكور، ويتضمن طيف H^1NMR لهذا المركب الانزياحات الكيميائية لمجموعات الميثيل والأريل والإيمين والهيدروكسيل .

6- حضر المشتق الكوماريني (VI) انطلاقاً من المركب (I) بتفاعله مع 5,3- ثنائي أمينو تولوين. حددت هوية المركب بواسطة مطيافية ماتحت الأحمر IR ومطيافية الطنين المغناطيسي النووي H^1NMR . إذ يلاحظ في طيف IR لهذا المركب اختفاء عصابات الامتصاص للزمرة الأدهيدية والزمرة الأمينية وظهور عصابات امتصاص الزمرة الإيمينية والكربونيلية والهيدروكسيلية والرابطة المزدوجة، كما وضع طيف الكتلة القيمة 494 الموافق للكتلة الجزيئية للمركب المذكور، ويتضمن طيف H^1NMR لهذا المركب الانزياحات الكيميائية لمجموعات الميثيل والأريل والإيمين والهيدروكسيل.

7- اختير المركبان (III,II) للدراسة الحيوية على أنواع من الجراثيم منها الإيجابية الغرام (*Staphylococcus aureus*) والسالبة الغرام (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella sp.*, *Salmonella sp.*) نظراً إلى أن بقية المركبات تسلك السلوك نفسه وضمن الطائفة نفسها، فكانت الفعالية الحيوية واضحة لكلا المركبين، بالنسبة إلى المركب (II) عند التركيز 10^{-3} غ/لتر، فقد أثبتت فعاليته ضد أنواع الجراثيم جميعها باستثناء جرثومة *Escherichia coli* وعندما انخفض التركيز إلى 10^{-4} غ/لتر أصبح مضاداً لأنواع الجراثيم كلها باستثناء *Pseudomonas aeruginosa* و *Staphylococcus aureus*. بينما نلاحظ أن المركب (III) كان مضاداً لأنواع الجراثيم جميعها من دون استثناء لذا يصلح استخدامه مضاداً جرثومياً.

الاستنتاجات

1 - سهولة اصطناع بعض مشتقات الكومارين انطلاقاً من الريزورسينول وأسييتو أسيئات الإيتيل في المختبر وهي:

(7-هيدروكسي-4-ميتيل-2-أوكسو-8-كاربالدهيد)(I)

7-هيدروكسي-8- [2-هيدروكسي فينيل] إيمينو [4-ميتيل-2-كومارين-ون] (II)

N,N' - بيس [8-7-هيدروكسي-4-ميتيل- (2-أوكسو كومارين)] [4,1-كسيليدين دي إيمينو (III)]

7-هيدروكسي-4-ميتيل-2-أوكسو-كومارين-8-كاربالدهيدأوكسيم (IV)

N,N' - بيس [8- (7-هيدروكسي-4-ميتيل-2-أوكسو كومارين)] [3,1-دي إيمينو البنزن (v)]

N,N' - بيس [8- (7-هيدروكسي-4-ميتيل-2-أوكسو كومارين)] [5-ميتيل-3,1-دي إيمينو البنزن (VI)]

- 2- إمكانية تحديد هوية المركبات المحضرة بواسطة مطيافية الكتلة (MS) ومطيافية الأشعة ماتحت الحمراء (IR) ومطيافية (H^1NMR)، والتأكد من المعطيات الطيفية لإثبات تشكل المركبات المحضرة.
- 3- إمكانية دراسة الفعالية الحيوية لكل مركب جديد مثل المركبين (II و III) إذ أُثبتت فعاليتهما الحيوية تجاه العديد من الجراثيم الموجبة والسالبة الغرام عند تراكيز محددة.
- 4- يمكن اعتماد هذه الطريقة في تحضير مركبات ذات خواص طبية واستخدامها في المجالات الدوائية والصناعية المتعددة.
- 5- يمكن استعمال المركبات المحضرة في تقنيات الاستخلاص وانتزاع الشوارد من الأوساط المائية.

References

- 1- Satyanarayana V. S, Sreevani V., P, Amaravadi Sivakumar, and V. Vijayakumar* 2008. Synthesis and antimicrobial activity of new Schiff bases containing coumarin moiety and their spectral characterization. VIT University, Vellore-632014, India
- 2- Siddappa. K*, Mallikarjun. K, Tukaram Reddy, 2008, Synthesis, Characterization and Antimicrobial Studies of N1-[(1E)-1-(2-Hydroxyphenyl) ethylidene]-2-oxo-2H-chromene-carbohydrazide and its Metal Complexes, Karnataka, India. Med. Chem. Lett., 15: 3177–3180.
- 3- Hosny. Mona A*, Hyam A. Radwan, 2005. Synthesis and Anticancer Activity of Some New Derivatives of Coumarin and Quinolinyl Mercaptotriazoles, Cairo, Egypt. Chem., Int. Ed., 47: 6877 – 6880.
- 4- Nofal. Z. M*, El-Zahar. M. I. and Abd El-Karim. S. S, 2000, Novel Coumarin Derivatives with Expected Biological Activity, Cairo, Egypt. Drug Research, 67(4): 423-427.
- 5- Stojadin Dekić1. Vidoslav Dekić1, Branimirka Vučić, 2005. Synthesis Of New Condensed Coumarin Derivatives, Serbia. Arabian journal of chemistry, 7:33
- 6- Valizadeha. H,* and Shockravib. A, 2009. An efficient procedure for the synthesis of coumarin derivatives using TiCl₄ as catalyst under solvent-free conditions, Tehran, Iran. Eur. Jour. Med. Chem. 40: 694-700.
- 7- Sourav Sahoo1. S, Shukla2. S, Nandy3.S, 2012. Synthesis of novel coumarin derivatives and its biological evaluations, USA. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18: 6542-6548
- 8- Casadevall. A, Scharff. MD. Return to the past, 1995. The case for antibody - based therapies in infectious diseases. Clin Infect Dis, 21:150–61.