

بررسی اثر ضد باکتریایی نانوذرات مغناطیسی جدید و مشتقات [1,3]-Dithiine در برابر لاکتوکوکوس گارویه

محمد رضا مقدم منش^{۱*}، رضا شهرکی^۲، سارا حسین زادگان^۳، زهرا شهرکی سالار^۴

تاریخ دریافت ۱۴۰۱/۰۳/۰۷، تاریخ پذیرش ۱۴۰۲/۱۲/۲۳

چکیده

پیش زمینه و هدف: لاکتوکوکوس گارویه یک باکتری مشترک بین انسان‌ها و حیوانات است و بیماری‌های مختلفی مانند لاکتوکوکوزیس در حیوانات آبی ایجاد می‌کند. [1,3]-Dithiine با دو اتم گوگرد در ساختار خود در ترکیبات طبیعی مانند سیر یافت می‌شود. به دلیل فعالیت ضد میکروبی مشتقات [1,3]-Dithiine و نانوذرات مغناطیسی، در این مطالعه، اثرات ضد باکتریایی مشتقات این ترکیب در برابر لاکتوکوکوس گارویه ارزیابی شد. **مواد و روش‌ها:** شش مشتق از [1,3]-Dithiine و نانوذرات مغناطیسی حاوی [1,3]-Dithiine سنتز شدند و فعالیت ضد باکتریایی آن‌ها در برابر لاکتوکوکوس گارویه ارزیابی شد. خاصیت ضد میکروبی با استفاده از استاندارد CLSI (مؤسسه استانداردهای بالینی و آزمایشگاهی) ارزیابی و با ژن‌تایمینگ به‌عنوان یک داروی تجاری مقایسه شد.

یافته‌ها: مشتقات سنتزی [1,3]-Dithiine و نانوذرات مغناطیسی بر اساس قطر منطقه ممانعت (IZD)، غلظت کمینه ممانعتی (MIC) و غلظت کمینه باکتری کشی (MBC) با محدوده ۳۲-۲۰۴۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر، اثرات ضد باکتریایی قابل قبولی نشان دادند. **بحث و نتیجه‌گیری:** در مطالعه فعالیت ضد باکتریایی، رابطه مستقیم و قابل توجهی بین ساختار ترکیبات و فعالیت ضد باکتریایی مشاهده شد. **کلیدواژه‌ها:** [1,3]-Dithiine، فعالیت ضد باکتریایی، لاکتوکوکوس گارویه، نانوذرات مغناطیسی، ترکیبات هتروسیکلیک جدید

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و چهارم، شماره دوازدهم، ص ۸۳۴-۸۲۶، اسفند ۱۴۰۲

آدرس مکاتبه: کرج - بلوار ذوب آهن - سازمان ملی استاندارد ایران - پژوهشکده استاندارد تلفن: +۹۸۲۶۳۲۸۱۹۲۹۱

Email: Mrm.manesh@gmail.com

مقدمه

و صنعت دارند (۱۲، ۱۳). در شیمی، این ترکیبات به‌عنوان کاتالیزورهای قابل بازیافت و دوستدار محیط زیست استفاده می‌شوند (۱۳-۱۵). فعالیت‌های زیستی مانند فعالیت ضد باکتریایی و ضد قارچی از نانوذرات و نانوذرات مغناطیسی گزارش شده است (۱۶-۱۸). [1,3]-Dithiine حلقه هتروسیکلی ۶ عضوی حاوی دو اتم گوگرد در نواحی ۱ و ۳ است. گزارش‌هایی از وجود [1,3] Dithiine در سیر به‌عنوان یک ماده طبیعی وجود دارد (۱۹). خواص زیستی دیگر مانند فعالیت ضد باکتریایی (۱۸)، مهارکننده‌های هدفمند هیستون دی‌استیلاز^۳ و DNA توپوایزومراز^۴ II (۲۰) و گلیسین‌آمید

عامل ایجادکننده لاکتوکوکوزیس^۱ در ماهیان، به‌ویژه قزل‌آلا، باکتری گرم مثبتی به نام لاکتوکوکوس گارویه^۲ است (۱). این باکتری می‌تواند باعث اندوکاردیت در انسان‌ها شود. علاوه بر ماهی‌ها، این باکتری در بوفالو، گربه‌ها، گاوها و محصولات حیوانی از جمله شیر گاو یافت می‌شود (۲-۶). اخیراً، استفاده از نانوذرات به دلیل خواص منحصربه‌فرد آن‌ها رواج یافته است (۷). نانوذرات در علوم و صنایع مختلفی مانند شیمی، زیست‌شناسی، فیزیک استفاده می‌شوند (۸-۱۱). نانوذرات مغناطیسی کاربردهای زیادی در شیمی

^۱ دکترای شیمی آلی، گروه پژوهشی پتروشیمی و پلیمر، پژوهشکده شیمی و پتروشیمی، پژوهشگاه استاندارد، کرج، ایران (نویسنده مسئول)

^۲ دکترای علوم و صنایع غذایی، اداره کل استاندارد استان سیستان و بلوچستان، سازمان ملی استاندارد ایران، زاهدان، ایران

^۳ دکترای شیمی آلی، شرکت شیمی دارویی آفاق، کرج، ایران

^۴ دانشجوی دکتری داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل، ایران

¹ lactococcosis

² *Loctococcus garvieae*

³ histone deacetylase

⁴ DNA topoisomerase II

میکروگرم/میلی‌لیتر از مشتقات در DMSO به‌عنوان حلال آماده شد. صد میکرولیتر از محیط کشت مولر-هینتون به هر خانه از صفحه ۹۶ خانه اضافه شد. سپس ۱۰۰ میکرولیتر از غلظت‌های آماده‌شده مشتقات به خانه اول اضافه شد. پس از مخلوط کردن، ۱۰۰ میکرولیتر از مشتقات از خانه اول به خانه دوم اضافه شد. به‌این‌ترتیب، غلظت‌های ۴۰۹۶، ۲۰۴۸، ۱۰۲۴، ۵۱۲، ۲۴۶، ۱۲۸، ۶۴، ۳۲، ۱۶ و ۸ از مشتقات آماده شدند. سپس ۱۰ میکرولیتر از معلق باکتریایی به خانه‌ها اضافه شد. درنهایت، ۱۰۰ میکرولیتر از محیط کشت مولر-هینتون به هر خانه اضافه شد و صفحات برای ۳۶ ساعت در ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند (۱۰۰ میکرولیتر از MHB، ۱۰۰ میکرولیتر از DMSO و ۱۰ میکرولیتر از معلق باکتریایی به آخرین خانه در هر ردیف برای کنترل منفی اضافه شد) (۲۳، ۲۲، ۱۷).

مشاهده کدورت در خانه‌های میکروپلیت نشان‌دهنده رشد باکتریایی است. بنابراین، کمترین غلظت شفاف که کدورتی مشاهده نشد به‌عنوان MIC گزارش شد.

برای ارزیابی غلظت کمینه باکتری‌کشی (MBC)، خانه‌های شفاف به‌صورت جداگانه آغشته و بر روی آگار مولر-هینتون کشت داده شدند. پس از ۳۶ ساعت در ۳۷ درجه سانتی‌گراد، عدم رشد به‌عنوان MBC گزارش شد.

برای مطالعه قطر منطقه ممانعت (IZD)، سوپه‌های باکتریایی با استفاده از پنبه، بر روی آگار مولر-هینتون کشت داده شدند و ۱۵ میکرولیتر از غلظت کمینه ممانعتی رشد (MIC) مشتقات به دیسک‌های استریل خالی تزریق شد و پس از ۳۶ ساعت در ۳۷ درجه سانتی‌گراد، قطر منطقه ممانعت رشد اندازه‌گیری شد با کولیس (۱۵ میکرولیتر از DMSO به‌عنوان کنترل‌های منفی نیز به‌طور جداگانه بر روی دیسک‌های استریل خالی تزریق شدند). تمام آزمایش‌ها سه بار تکرار شدند و نتایج به‌صورت میانگین گزارش شدند.

یافته‌ها

شیمی:

شش مشتق [1,3]-Dithiine بر اساس شکل ۱ و طبق روش قبلاً گزارش شده، سنتز شدند و ساختار آن‌ها با استفاده از طیف‌های IR و NMR تأیید شد (۱۸).

ریبونوکلئوتید فرمیل‌ترانسفراز^۵ (۲۱) از مشتقات [1,3]-Dithiine گزارش شده است. در این مطالعه، اثرات ضد باکتریایی [1,3]-Dithiine و نانوذرات مغناطیسی حاوی [1,3]-Dithiine بر لاکتوکوکوس گارویه بررسی شد و نتایج قابل قبولی مشاهده گردید.

مواد و روش کار

مواد و حلال‌های آزمایشگاهی از مرک و سیگما آلدریج تهیه شدند. لاکتوکوکوس گارویه (IBRC-M 10900) از مرکز منابع زیستی ایران تهیه شد. آنتی‌بیوتیک‌ها از سیگما-آلدریج خریداری شدند. معلق باکتریایی با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر-UV-Vis جنوی ۶۴۰۵ آماده شد.

آماده‌سازی مشتقات [1,3]-Dithiine و spiro[indoline-3,4'-[1,3]dithiine]@Cu(NO₃)₂ پشتهایی شده بر روی نانوذرات مغناطیسی Fe₃O₄@gly@CE:

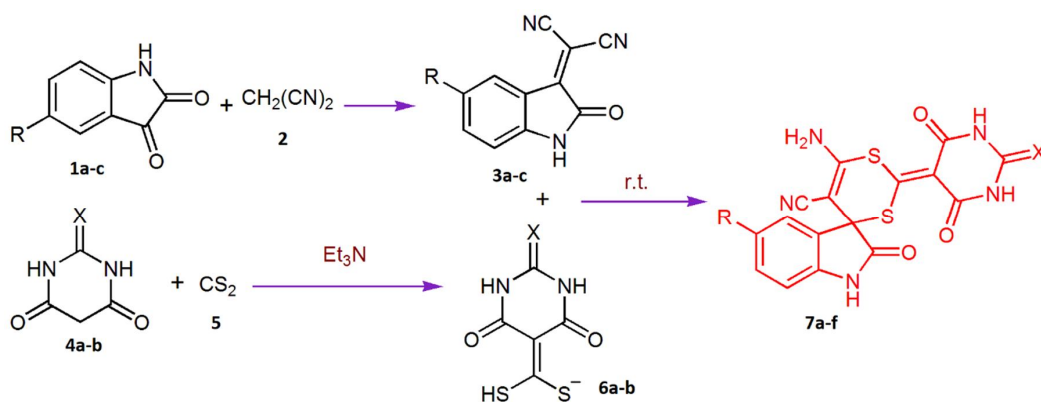
مشتقات [1,3]-Dithiine و spiro[indoline-3,4'-[1,3]dithiine]@Cu(NO₃)₂ پشتهایی شده بر روی نانوذرات مغناطیسی Fe₃O₄@gly@CE با استفاده از روش ارائه‌شده توسط مقدم‌منش و همکاران (۱۸) آماده شدند. برای این منظور، با استفاده از مشتقات ایزاتین، مالونونیتریل، دی‌سولفید کربن و اسید باربیتوریک یا اسید تیوباربیتوریک و تری‌اتیل‌آمین به‌عنوان کاتالیزور، مشتقات [1,3]-Dithiine سنتز شدند (شکل ۱ و جدول ۲). سپس طبق شکل ۲، و با استفاده از FeCl₂، FeCl₃، گلیسین، اتیلن‌دی‌کلرید و Cu(NO₃)₂ مشتق سنتز شده با استفاده از اسید باربیتوریک و ایزاتین بدون جایگزینی (جدول ۱-۱) نانوذرات مغناطیسی سنتز شدند (۱۸).

بررسی خواص ضد باکتریایی:

سوسپانسیون باکتریایی به روش زیر تهیه شد، غلظت ۱۰^۵×۱ CFU/mL از سوپه مورد مطالعه در محیط کشت مولر-هینتون آماده شد. میکرودیولوشن محیط کشت بر اساس دستورالعمل‌های مؤسسه استانداردهای بالینی و آزمایشگاهی (CLSI) M07-A9، M26-A، M02-A11، M44-A و M27-A2 با استفاده از روش‌های قبلاً گزارش شده آزمایش شد (۲۳، ۲۲، ۱۷).

غلظت کمینه ممانعتی (MIC) با روش میکرودیولوشن محیط کشت و صفحه ۹۶ خانه استریل تعیین شد. غلظت اولیه ۸۱۹۲

⁵ glycineamide ribonucleotide formyltransferase



شکل (۱): سنتز مشتقات [۱,۳]-Dithiine

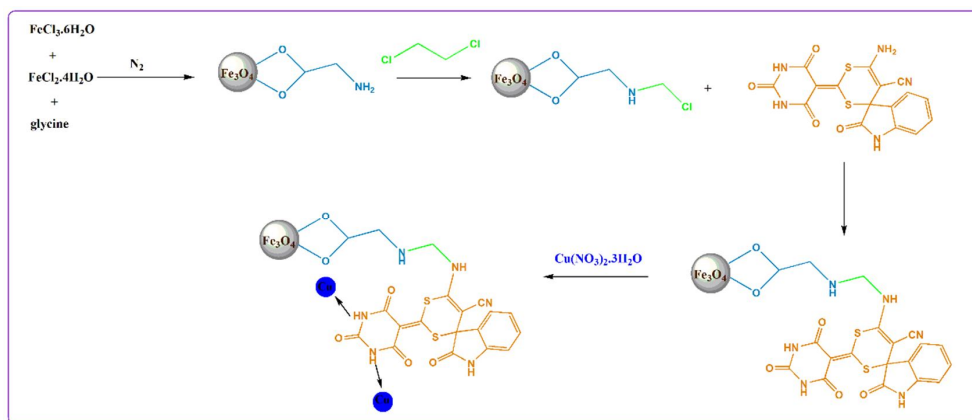
نام و ساختار مشتقات سنتز شده در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول (۱): نام و ساختار مشتقات سنتز شده

محصول	نام	ساختار
7a	6'-amino-2'-oxo-2'-(2,4,6-trioxotetrahydropyrimidin-5(2H)-ylidene)spiro[indoline-3,4'-[1,3]dithiine]-5'-carbonitrile	
7b	6'-amino-2'-(4,6-dioxo-2-thioxotetrahydropyrimidin-5(2H)-ylidene)-2-oxospiro[indoline-3,4'-[1,3]dithiine]-5'-carbonitrile	
7c	6'-amino-5-chloro-2'-oxo-2'-(2,4,6-trioxotetrahydropyrimidin-5(2H)-ylidene)spiro[indoline-3,4'-[1,3]dithiine]-5'-carbonitrile	

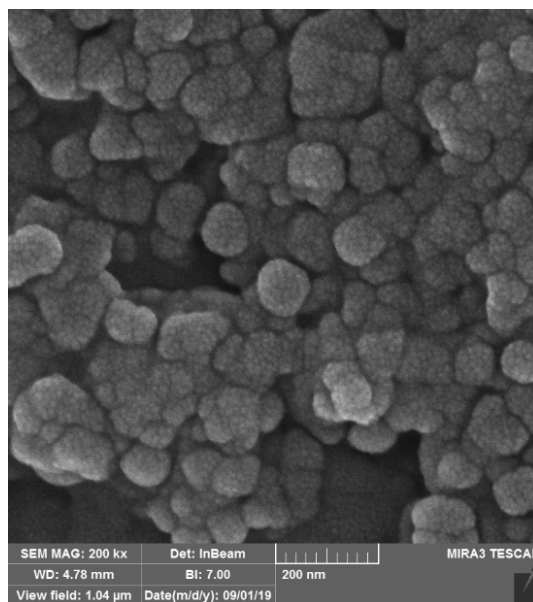
مخصول	نام	ساختار
7d	6'-amino-5-chloro-2'-(4,6-dioxo-2-thioxotetrahydropyrimidin-5(2H)-ylidene)-2-oxospiro[indoline-3,4'-[1,3]dithiine]-5'-carbonitrile	
7e	6'-amino-5-bromo-2-oxo-2'-(2,4,6-trioxotetrahydropyrimidin-5(2H)-ylidene)spiro[indoline-3,4'-[1,3]dithiine]-5'-carbonitrile	
7f	6'-amino-5-bromo-2'-(4,6-dioxo-2-thioxotetrahydropyrimidin-5(2H)-ylidene)-2-oxospiro[indoline-3,4'-[1,3]dithiine]-5'-carbonitrile	

نانوذرات مغناطیسی مورد مطالعه در این تحقیق بر اساس شکل ۲ سنتز شدند.



شکل (۲): سنتز $\text{Fe}_3\text{O}_4@gly@CE@Cu(\text{NO}_3)_2$ پشته‌بانی شده بر روی نانوذرات مغناطیسی $\text{Fe}_3\text{O}_4@gly@CE$

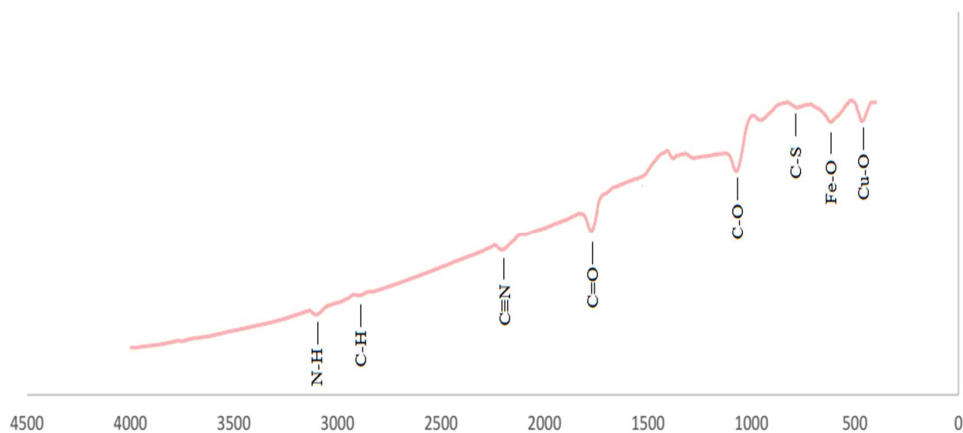
طیف SEM نانوذرات مغناطیسی سنتز شده (شکل ۳) ثابت کرد که ترکیبات سنتز شده دارای ساختار نانو هستند و توسط دستگاه هیتاچی S4160 آماده شده‌اند (۱۸).



شکل (۳): تصویر SEM از $\text{spiro[indoline-3,4'-[1,3]dithiine]@Cu(NO}_3)_2$ پشتیبانی شده بر روی نانوذرات مغناطیسی $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{gly@CE}$

و توسط دستگاه اسپکترومتر FT-IR بروکر Tensor 27 با استفاده از دیسک‌های KBr با جذب در واحد cm^{-1} آماده شدند (۱۸).

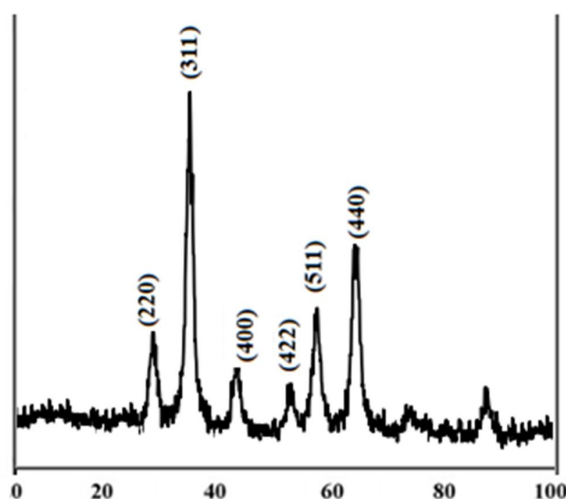
طیف FT-IR نانوذرات مغناطیسی (شکل ۴) ثابت کرد که عناصر موردنظر از مواد اولیه در ساختار محصول نهایی وجود دارند



شکل (۴): طیف FT-IR $\text{spiro[indoline-3,4'-[1,3]dithiine]@Cu(NO}_3)_2$ پشتیبانی شده بر روی نانوذرات مغناطیسی $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{gly@CE}$

آماده شده بود، الگوی استاندارد نانوذرات Fe_3O_4 در موقعیت‌های زاویه 2θ در 30.4° ، 35.7° ، 43.4° ، 53.9° ، 57.3° و 61.1° مشاهده شد. بنابراین، خاصیت مغناطیسی نانوذرات تأیید شد.

در الگوی XRD نانوذرات مغناطیسی سنتز شده (شکل ۵)، که توسط دستگاه دیفرانکتومتر اشعه ایکس بروکر D8 با تابش $\text{Cu-K}\alpha$ ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) در محدوده 10° – 70° و نرخ اسکن $1.5^\circ/\text{دقیقه}$



شکل (۵): الگوی XRD $\text{spiro[indoline-3,4'-[1,3]dithiine]@Cu(NO}_3)_2$ پشتیبانی شده بر روی نانوذرات مغناطیسی $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{gly@CE}$

فعالیت ضد باکتریایی:

لاکتوکوکوس گارویه (IBRC-M 10900) به عنوان سویه باکتریایی آبی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج با ژن‌تامیسین به عنوان یک داروی تجاری مقایسه و در جدول ۲ نشان داده شد.

فعالیت ضد باکتریایی مشتقات سنتز شده و نانوذرات مغناطیسی شامل IZD (قطر منطقه ممانعت)، MIC (غلظت کمینه ممانعتی) و MBC (غلظت کمینه باکتری‌کشی) بر روی

جدول (۲): اثرات ضد باکتریایی مشتقات و نانوذرات مغناطیسی در برابر لاکتوکوکوس گارویه

آنتی‌بیوتیک	محصول							گونه‌های آبی بیماری‌زا	
	Gen	MNPs	7f	7e	7d	7c	7b		7a
	۱۵.۴۳	۱۴.۲۱	۱۰.۱۶	۱۱.۷۵	۱۱.۱۹	۱۲.۲۶	۱۱.۲۰	۱۲.۱۱	IZD
	۲	۱۶	۱۰.۲۴	۱۲۸	۵۱۲	۶۴	۵۱۲	۱۲۸	MIC ۱۰۹۰۰
	۴	۳۲	۲۰.۴۸	۵۱۲	۵۱۲	۱۲۸	۱۰.۲۴	۲۵۶	MBC

Gen: Gentamicin

IZD Values were reported as mm; MIC and MBC Values reported as $\mu\text{g/mL}$

بحث و نتیجه‌گیری

مشتقات ابتدا به مشتقات اسید باربیتوریک و در نهایت به مشتقات ایزاتین بستگی داشت. مشتقات حاوی اسید باربیتوریک بیشترین اثر ضد باکتریایی را نسبت به مشتقات حاوی اسید تیوباربیتوریک داشتند. علاوه بر این، با مقایسه خواص ضد باکتریایی مشتقات، مشخص شد که جایگزینی در حلقه ایزاتین بر خاصیت ضد باکتریایی کافی است و ترتیب آن کلر > هیدروژن > برم است (۱۸). نانوذرات مغناطیسی اثر بیشتری نسبت به مشتقات دارند، که می‌تواند به

مقادیر MIC برای 7a، 7b، 7c، 7d، 7e، 7f و نانوذرات مغناطیسی (MNPs) در برابر لاکتوکوکوس گارویه به ترتیب ۱۲۸، ۵۱۲، ۶۴، ۵۱۲، ۱۲۸، ۱۰۲۴ و ۱۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر به دست آمدند. نتایج مطالعات قبلی نشان می‌دهد که فعالیت ضد میکروبی مشتقات سنتز شده رابطه مستقیمی با ساختار مشتقات و فعالیت ضد میکروبی آن‌ها دارد. به‌طور کلی، فعالیت ضد باکتریایی در

حمایت مالی تحقیق:

ندارد.

تعارض منافع:

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ تعارض منافی ندارند.

ملاحظات اخلاقی:

ندارد.

وجود اتم‌های مس با خواص ضد عفونی‌کننده در ساختار آن‌ها بستگی داشته باشد. ترتیب تأثیر مشتقات مغناطیسی و نانوذرات MNPs، eV، aV، dV، bV و fV بوده و مقادیر MBC به ترتیب ۳۲، ۱۲۸، ۲۵۶، ۵۱۲، ۵۱۲، ۱۰۲۴ و ۲۰۴۸ بود.

تشکر و قدردانی:

نویسندگان از اداره کل استاندارد سیستان و بلوچستان سپاسگزاری می‌کنند.

References

- Shahrani M, Raissy M, Tajbaksh E. Study of frequency and antimicrobial resistance of *Lactococcus garvieae* in rainbow trout fish in Chaharmahal va Bakhtiari Province. *J Microbiol Biol* 2014;11:71-8. (Persian)
- Wang CY, Shie HS, Chen SC, Huang JP, Hsieh IC, Wen MS, et al. *Lactococcus garvieae* infections in humans: possible association with aquaculture outbreaks. *Int J Clin Pract* 2007;61(1):68-73. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.00855.x>
- Rantsiou K, Urso R, Iacumin L, Cantoni C, Cattaneo P. Culture-dependent and independent methods to investigate the microbial ecology of Italian fermented sausages. *Appl Environ Microbiol* 2005;71(4):1977-86. <https://doi.org/10.1128/AEM.71.4.1977-1986.2005>
- Ravelo C, Magarinos B, LopezRomalde S, Toranzo AE, Romalde JL. Molecular fingerprinting of fish-pathogenic *Lactococcus garvieae* strains by random amplified polymorphic DNA analysis. *J Clin Microbiol* 2003;41(2):751-6. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.2.751-756.2003>
- Carvalho MG, Vianni MC, Elliot JA, Reeves M, Facklam RR. Molecular analysis of *Lactococcus garvieae* and *Enterococcus gallinarum* isolated from water buffalos with subclinical mastitis. *Adv Exp Med Biol* 1997;418:401-4. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1825-3_96
- Deveriese LA, Hommez J, Laevens H, Ban adme P, Haesebrouck F. Identification of aesculin hydrolyzing streptococci and enterococci from subclinical intramammary infections in dairy cows. *Vet Microbiol* 1999;70(1-2):87-94. [https://doi.org/10.1016/S0378-1135\(99\)00124-8](https://doi.org/10.1016/S0378-1135(99)00124-8)
- Nateq Golestan M, Abbasi MR, Rakhshandeh H, Taghavizadeh Yazd ME. Facile fabrication and characterization of silver nanoparticles by sunn pest (*Eurygaster integriceps puton*) damaged wheat and evaluation of its antibacterial and cellular toxicity toward liver cancer cell lines. *Stud Med Sci* 2024;34(10):586-97.
- Burda C, Chen X, Narayanan R, El-Sayed MA. Chemistry and Properties of Nanocrystals of Different Shapes. *Chem Rev* 2005;105:1102-25. <https://doi.org/10.1021/cr030063a>
- Hu J, Odom TW, Lieber CM. Chemistry and Physics in One Dimension: Synthesis and Properties of Nanowires and Nanotubes. *Acc. Chem. Res.* 1999; 32: 435-44. <https://doi.org/10.1021/ar9700365>
- Sokolova V, Epple M. Inorganic Nanoparticles as Carriers of Nucleic Acids into Cells. *Angew. Chem Int Ed* 2008;47:1382-95. <https://doi.org/10.1002/anie.200703039>
- Hashmi ASK, Hutchings GJ. Gold Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006; 45: 7896-7936. <https://doi.org/10.1002/anie.200602454>
- Gharehaghaji N, Divband B, Atashi Z. Analytical study of effect of bilayer inorganic and organic coating around the iron oxide nanoparticles on magnetic resonance imaging contrast. *Stud Med Sci* 2019;30(8):597-608.

13. Moghaddas Kia E, Alizadeh M, Vardast MR, Rezazad M. Synthesis of cholesterol grafted molecularly imprinted polymer by means of the silanation of magnetic particles and evaluation of functional characteristics. *Stud Med Sci* 2016;27(3):231-9.
14. Sajjadifar S, Gheisarzadeh Z. Isatin-SO₃H coated on amino propyl modified magnetic nanoparticles (Fe₃O₄@APTES@isatin-SO₃H) as a recyclable magnetic nanoparticle for the simple and rapid synthesis of pyrano[2,3-d] pyrimidines derivatives. *Appl Organomet Chem* 2019;4602-33. <https://doi.org/10.1002/aoc.4602>
15. Tamoradi T, Ghadermazi M, Ghorbani-Choghamarani A. Ni(II)-Adenine complex coated Fe₃O₄ nanoparticles as high reusable nanocatalyst for the synthesis of polyhydroquinoline derivatives and oxidation reactions. *Appl Organometal Chem* 2018;32: e3974. <https://doi.org/10.1002/aoc.3974>
16. Rahdar A, Ghasemi B, Hashemi SH, Moghaddam-Manesh MR. Antibacterial Effect of New Compounds Against *Lactococcus Garvieae*. *J Adv Biomed Sci* 2019;9(3):1605-12.
17. Moghaddam-Manesh M, Ghazanfari D, Sheikhhosseini E, Akhgar M. Synthesis of bioactive magnetic nanoparticles spiro[indoline-3,4-[1,3]dithiine]@Ni (NO₃)₂ supported on Fe₃O₄@SiO₂@CPS as reusable nanocatalyst for the synthesis of functionalized 3,4 dihydro-2H-pyran. *Appl Organometal Chem* 2020;e5543 <https://doi.org/10.1002/aoc.5543>
18. Moghaddam-Manesh M, Sheikhhosseini E, Ghazanfari D, Akhgar M. Synthesis of novel 2-oxospiro[indoline-3,4'-[1,3]dithiine]-5'-carbonitrile derivatives by new spiro[indoline-3,4'-[1,3]dithiine]@Cu(NO₃)₂ supported on Fe₃O₄@gly@CE MNPs as efficient catalyst and evaluation of biological activity. *Bioorg Chem* 2020;98:103751. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103751>
19. Mehrabi H, Esfandiarpour Z, Davodian T. The reaction of active methylene compounds with carbon disulfide in the presence of arylidenemalononitriles: synthesis of 6-amino-2-(4,4-dimethyl/dihydro-2,6-dioxocyclohexylidene)-4-aryl-4H-1,3-dithiine-5-carbonitrile derivatives. *J Sulfur Chem* 2018;39:164-72. <https://doi.org/10.1080/17415993.2017.1405959>
20. Yamashita M, Tahara T, Hayakawa S, Matsumoto H, Wada S, Tomioka K, Iida A. Synthesis and biological evaluation of histone deacetylase and DNA topoisomerase II-Targeted inhibitors. *Bioorg Med Chem* 2018;26:1920-8. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.02.042>
21. DeMartino JK, Hwang I, Connelly S, Wilson IA, Boger DL. Discovery of a potent, nonpolyglutamatable inhibitor of glycylamide ribonucleotide transformylase. *J Med Chem* 2008;51:5441-8. <https://doi.org/10.1021/jm800555h>
22. Ghasemi B, Beyzaei H, Moghaddam-manesh M. Study of antibacterial effect of new thiazole, thiazolidine, imidazole, tetrahydropyrimidine, oxazolidine and thiazepine derivatives against *Enterococcus faecalis*. *Yafte* 2016;18(3):68-77. (Persian)
23. Moghaddam-manesh M, Hosseinzadegan S, Beyzaei H. Evaluation of antioxidant and antifungal properties of new derivatives of perazolo [3,4-d]pyrimidine. *Stud Med Sci* 2019;30(3):163-73.

INVESTIGATING ANTIBACTERIAL EFFECT OF NEW MAGNETIC NANOPARTICLE AND [1,3]-DITHIINE DERIVATIVES AGAINST LACTOCOCCUS GARVIEAE

Mohammadreza Moghaddam-Manesh*¹, Reza Shahraki², Sara Hosseinzadegan³, Zahra Shahraki Salar⁴

Received: 28 May, 2022; Accepted: 13 March, 2024

Abstract

Background & Aims: *Loctococcus garvieae* is a common bacterium between humans and animals, and it causes various diseases such as lactococcosis in aquatic animals. The [1,3]-Dithiine with two sulfur atoms in its structure is found in natural compounds such as garlic. Due to the antimicrobial activity of the [1,3]-Dithiine derivatives, and magnetic nanoparticles, in this study, antibacterial effects of the derivatives of this compound against *Loctococcus garvieae* were evaluated.

Materials & Methods: Six derivatives of [1,3]-Dithiine and a magnetic nanoparticles containing [1,3]-Dithiine were synthesized and antibacterial activity against *Loctococcus garvieae* were evaluated. Antimicrobial property was assessed using the CLSI (Clinical & Laboratory Standards Institut) standard and compared with gentamicin as a commercial drug.

Results: Synthetic derivatives of [1,3]-Dithiine and magnetic nanoparticles showed acceptable antibacterial effects based on IZD (inhibition zone diameter), MIC (minimum inhibitory concentration), and MBC (minimum bactericidal concentration) with a range of 32-2048 µg/ml.

Conclusion: In the study of antibacterial activity, a direct and significant relationship between the structure of compounds and antibacterial activity was observed.

Keywords: [1,3]-Dithiine, Antibacterial Activity, *Loctococcus Garvieae*, Magnetic Nanoparticles, New Heterocyclic Compounds

Address: Petrochemistry and Polymer Research Group, Chemistry and Petrochemistry Research Center, Standard Research Institute, Karaj, Iran

Tel: + 982632819291

Email: Mrm.manesh@gmail.com

SOURCE: STUD MED SCI 2024: 34(12): 834 ISSN: 2717-008X

This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited.

¹ PhD of Organic Chemistry, Petrochemical and Polymer Research Group, Chemical and Petrochemical Research Institute, Standard Research Institute, Karaj, Iran (Corresponding Author)

² Ph.D. of Food Sciences and Industries, Sistan and Baluchistan Province General Directorate of Standards, National Standards Organization of Iran, Zahedan, Iran

³ PhD of organic chemistry, Afaq Chemical Pharmaceutical Company, Karaj, Iran

⁴ Ph.D. student of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran