

اثر ضد باکتریایی ۳۰ مشتق جدید هتروسیکلیک بر روی باسیلوس سوبتلیس و سالمونلا انتریکا

حمید بیضائی^۱، بهزاد قاسمی^{۲*}

۱- استادیار گروه شیمی دانشکده علوم، دانشگاه زابل، زابل، ایران

۲- دکتری حرفه‌ای دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه زابل، زابل، ایران

*نشانی برای مکاتبه: دانشگاه زابل، دانشکده دامپزشکی، تلفن: ۰۵۴-۳۱۲۳۲۵۴، شماره: ۰۵۴-۳۱۲۳۲۵۰
behzad.ghasemi99@gmail.com

پذیرش برای چاپ: بهمن نود و چهار

دریافت مقاله: آذر نود و چهار

چکیده

مقدمه و هدف: شش خانواده تیازول، تیازولیدین، ایمیدازول، تتراهیدروپیریمیدین، اکسازولیدین و تیازپین از مهمترین و جدیدترین ترکیبات ضد باکتریایی هتروسیکلیک هستند. هدف از این مطالعه تعیین اثر مهاری ۳۰ مشتق جدید از خانواده‌های تیازول، تیازولیدین، ایمیدازول، تتراهیدروپیریمیدین، اکسازولیدین و تیازپین بر علیه باسیلوس سوبتلیس و سالمونلا انتریکا است. **روش کار:** به منظور بررسی اثرات ضد باکتریایی، روش انتشار در دیسک برای اندازه‌گیری قطر هاله مهار رشد و روش براث میکرو دایلوژن برای تعیین حداقل غلظت بازدارندگی رشد (MIC) و سپس تعیین حداقل غلظت کشندگی (MBC) برای تمامی مشتقات در مقایسه با جنتامایسین و پنی سیلین استفاده گردید.

یافته‌ها: از ۳۰ مشتق تست شده، تنها مشتق ۳ ایمیدازول، مشتق ۲۳ تیازول و مشتق ۲۵ تیازولیدین بر باسیلوس سوبتلیس اثر مهاری داشتند. هیچ کدام از مشتقات اثر مهاری بر سالمونلا انتریکا نشان ندادند. بیشترین اثر مهاری بر باسیلوس سوبتلیس مربوط به مشتق ۳ ایمیدازول با قطر هاله مهار رشد ۱۳/۴، MIC ۲۵۶ و MBC ۵۱۲ میکروگرم بر میلی لیتر بود. در تست آنتی بیوگرام بیشترین اثر مهاری بر باسیلوس سوبتلیس و سالمونلا انتریکا به ترتیب مربوط به پنی سیلین و جنتامایسین تعیین شد. **نتیجه‌گیری:** در این مطالعه اثر ضد باکتریایی برخی از مشتقات هتروسیکلیک بر روی باسیلوس سوبتلیس نشان داده شد و بررسی اثرات این مشتقات در محیط *In Vivo* گام بعدی برای شناسایی بیشتر این ترکیبات می‌باشد.

واژگان کلیدی: ضدباکتریایی، مشتقات هتروسیکلیک، باسیلوس سوبتلیس، سالمونلا انتریکا

مقدمه

ترکیبات ضد باکتریایی جدید به عنوان یکی از مهمترین راه‌های کنترل سویه‌های مقاوم باکتری‌ها بیش از قبل مورد توجه محققین قرار گیرد (۳). تحقیقات اخیر خواص درمانی متعددی از ترکیبات هتروسیکلیک به خصوص مشتقات خانواده‌های تیازول، تیازولیدین، ایمیدازول، تتراهیدروپیریمیدین، اکسازولیدین، و تیازپین گزارش کرده‌اند، اما به علت قدرت بالا و طیف اثر وسیع این مشتقات در مهار بسیاری از پاتوژن‌ها، خاصیت ضد باکتریایی آنها، بیش از سایر اثرات مورد توجه قرار گرفته است، به گونه ای که معمولاً تست ضد باکتریایی از اولین تست‌های انجام شده روی این مشتقات است (۹-۴).

سالمونلا انتریکا باکتری گرم منفی از خانواده انتروباکتریاسه با طیف وسیعی از میزبانان است که یکی از عوامل مهم و شایع در بروز مسمومیت‌های غذایی و بیماری‌های گوارشی در بسیاری از کشورهای در حال توسعه و حتی توسعه یافته محسوب می‌شود (۱). باسیلوس سوبتلیس باکتری گرم مثبت و اسپورزایی است که در برخی موارد مسمومیت غذایی توسط این باکتری گزارش شده است (۲). مواد غذایی همواره یکی از مهمترین راه‌های انتقال برخی باکتری‌ها چون باسیلوس سوبتلیس و سالمونلا انتریکا انسان هستند که در سال‌های اخیر، گسترش سویه‌های مقاوم به دارو این باکتری‌ها، به یک تهدید و معضل جهانی مبدل شده است (۲و۱). این مقاومت گسترده دارویی در باکتری‌ها سبب شده شناسایی و استفاده از

خواص ضد التهابی (۱۵)، ضد ویروس ایدز (۱۶) و خاصیت ضد باکتریایی بر روی پاتوژن‌هایی چون استافیلوکوکوس اپیدرمیس و استرپتوکوکوس آگالاکتیه، تنها تعدادی از اثرات درمانی مشتقات اکسازولیدین است (۸).

از اثرات تایید شده مشتقات تیازپین می‌توان به قدرت مهارى آنها در بیماری‌های التهابی چون شوک سپتیک و ارتريت، بیماری‌های قلبی و عروقی، فشار خون و فعالیت ضد باکتریایی آنها بر انتروباکتر آئروژنزا، اشرشیاکلی و موراکسلا لوتئوس اشاره کرد (۱۷).

هدف این مطالعه تعیین اثر ضد باکتریایی ۳۰ مشتق جدید هتروسیکلیک بر باسیلوس سوبتلیس و سالمونلا انتریکا بود.

روش کار

ساختار شیمیایی مشتقات پس از سنتز با پراش اشعه X تک بلور، $^1\text{H NMR}$ ، $^{13}\text{C NMR}$ ، IR، تجزیه عنصری و طیف سنجی جرم تأیید گردید. سپس این مشتقات در حلال DMSO با غلظت ۸۱۹۲ میکروگرم بر میلی لیتر به صورت محلول تهیه گردیدند (۲۳-۱۸). شکل یک ساختار مشتقات بررسی شده را نشان می‌دهد.

اثرات ضد سرطان، ضد آلرژی و ضد التهاب تنها بخشی از خواص درمانی اثبات شده مشتقات خانواده تیازول بوده که در کنار اثر ضد باکتریایی قوی و وسیع طیف برخی از مشتقات این خانواده بر روی باکتری‌هایی چون استافیلوکوکوس اورئوس، اشرشیاکلی و سودوموناس آئروژینوزا و باسیلوس سوبتلیس سبب توجه به مشتقات تیازول در سال‌های اخیر شده است (۱۰).

مهار انگل تریپانوزما، سلول‌های سرطانی، آسپرژیلوس نیجر و باکتری‌هایی سودوموناس آئروژینوزا، استافیلوکوکوس اورئوس و استرپتوکوکوس پیوژنز تنها بخشی از اثرات متعدد شناسایی شده برای مشتقات تیازولیدین به شمار می‌آید (۱۲ و ۱۱).

تحقیقات قدرت مشتقات تتراهیدروپیریمیدین را در مهار بسیاری از باکتری‌هایی چون کلبسیلا پنومونیه و سودوموناس آئروژینوزا نشان داده‌اند که وجود اثرات ضد آسپرژیلوس و کاندیدا و مهار آلزایمر بر اهمیت این خانواده افزوده است (۱۳). برخی از مشتقات ایمیدازول ترکیبات ضد باکتریایی جدید هستند که قدرت مهارى آنها بر اشرشیاکلی و استافیلوکوکوس اورئوس، علاوه بر اثرات برخی از مشتقات این خانواده در کنترل سلول‌های توموری، انگل لیشمانیا، قارچ‌های آسپرژیلوس و فوزاریوم در شرایط آزمایشگاهی گزارش شده است (۱۴).

Compound	Structure	Compound	Structure	Compound	Structure899
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

یافته‌ها

مشتق ۳ ایمیدازول، مشتق ۲۳ تiazol و مشتق ۲۵ تiazolیدین را بر باسیلوس سوبتلیس اثر مهاری نشان دادند. هیچ کدام از مشتقات روی سالمونلا انتریکا اثر نداشتند. بیشترین اثر مهاری بر باسیلوس سوبتلیس مربوط به مشتق ۳ ایمیدازول با قطر هاله مهار رشد $1/1 \pm 13/4$ میلی متر، MIC ۲۵۶ و MBC ۵۱۲ میکروگرم بر میلی لیتر بود. قطر هاله مهار رشد مشتق ۲۳ تiazol $1/1 \pm 8/2$ با MIC و MBC برابر با ۲۰۴۸ و ۴۰۹۶ بود. قطر هاله مهار رشد مشتق ۲۵ تiazolیدین $2/2 \pm 10/5$ با MIC و MBC برابر ۱۰۲۴ و ۲۰۴۸ بود.

در تست آنتی بیوگرام برای باسیلوس سوبتلیس قطر هاله مهار رشد پنی سیلین $1/1 \pm 22/3$ با MIC ۱ و MBC ۲ میکروگرم بر میلی لیتر و جنتامایسین $1/1 \pm 18/1$ با MIC ۲ و MBC ۴ و برای سالمونلا انتریکا قطر هاله مهار رشد پنی سیلین $2/2 \pm 20/6$ با MIC ۴ و MBC ۸ و جنتامایسین با قطر هاله مهار رشد $1/1 \pm 24/2$ با MIC ۰/۵ و MBC ۱ محاسبه شد.

بحث

در این مطالعه تنها برخی از مشتقات خانواده‌های تست شده بر روی باسیلوس سوبتلیس اثر مهاری داشتند و هیچ اثر مهاری از تمامی مشتقات بر سالمونلا انتریکا مشاهده نشد، که این امر نشان دهنده تنوع در اثر ضدباکتریایی مشتقات در هر خانواده است که تحقیقات اخیر نیز این تنوع در اثر ضد باکتریایی را بر هر یک از خانواده‌های تiazol، تiazolیدین، ایمیدازول، تتراهیدروپیریمیدین، اکسازولیدین، و تiazozین نشان داده‌اند (۹-۴). بیشترین اثر مهاری بر باسیلوس سوبتلیس از مشتق شماره ۳ ایمیدازول مشاهده شد و سایر مشتقات این خانواده فاقد اثر مهاری بودند. در تحقیق Mavrova و همکاران نیز تنها برخی از مشتقات این خانواده با MIC = ۱۰۰۰-۱۶ میکروگرم بر میلی لیتر بر باکتری‌های استافیلوکوکوس اورئوس، باسیلوس سرئوس، اشرشیاکلی و سودوموناس آئروجینوزا دارای اثر مهاری بودند (۲۵). برخی محققین اثر ضد باکتریایی مشتقات ایمیدازول را مرتبط با مهار سنتز لیپید با مهار آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز (DHFR) می‌دانند که احتمالاً عبور مشتقات این خانواده از دیواره سلولی و غشا شرط اثر گذاری بر باکتری است، هر چند اثبات و تعیین نوع مکانیسم در اثر ضد باکتریایی مشتق شماره ۳، نیاز به

آزمایشات بیشتر دارد (۲۶). در مطالعه Rajkumar و همکارانش قدرت مهاری مشتقات ایمیدازول بر چهار باکتری استافیلوکوکوس اورئوس، سالمونلا تیفی، اشرشیاکلی با اندازگیری قطر هاله مهار رشد نشان دادند که ساختار مهم در همه مشتقات ایمیدازول در مطالعه آنها، وجود حلقه پیپیرازین به عنوان یک عامل فعال با اثرات متعدد دارویی است که احتمالاً در تقویت اثر ضدباکتریایی مشتقات بسیار مؤثر بوده است (۲۸ و ۲۷). تحقیقات سال‌های اخیر مانند تحقیق Manjunath و همکاران، قدرت برخی از مشتقات ایمیدازول را بر باسیلوس سوبتلیس از طریق اندازه گیری MIC در شرایط آزمایشگاهی نشان دادند (۲۹).

پس از مشتق ۳ ایمیدازول، مشتق ۲۵ تiazolیدین بیشترین اثر مهاری را بر باسیلوس سوبتلیس داشت که تحقیق Samadhiya و همکاران نیز اثر برخی از مشتقات این خانواده را بر این باکتری نشان می‌دهد (۳۰). اندازگیری قطر هاله مهار رشد و MIC توسط Gouveia و همکارانش اثر مشتقات تiazolیدین را بر باسیلوس سوبتلیس در شرایط آزمایشگاهی اثبات کرد (۳۱).

اثر ضد باکتریایی مشتق ۲۳ تiazol نیز بر باسیلوس سوبتلیس مشاهده شد که بررسی ساختار این مشتق وجود اکسیژن متصل به حلقه تiazol که ایجاد اکسوتiazol نموده است را نشان می‌دهد، قدرت مهاری مشتقات ترکیبات دارای اکسوتiazol بر روی باکتری اشرشیاکلی ثابت شده است (۳۲). محققین اثر مهاری تiazolها در مهار آنزیم‌ها می‌دانند مانند DNAGyras که برای همانند سازی ژنوم و ecKAS III که برای سنتز اسید چرب در باکتری مورد نیاز است (۳۴ و ۳۳). در تحقیق Vijesh و همکارانش نیز تنها برخی مشتقات تiazol بر باسیلوس سوبتلیس اثر مهاری داشتند (۳۵).

نتیجه‌گیری

با اثر ضد باکتریایی مشتقات ایمیدازول، تiazol و تiazolیدین، انجام آزمایشات بیشتر به خصوص در محیط In Vivo برای شناخت بهتر این مشتقات نیاز است.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه زابل، به جهت همکاری و حمایت از انجام این پروژه تحقیقاتی تقدیر و تشکر می‌گردد.

REFERENCES

- 1- Abdelhaseib MU, Singh AK, Bailey M, Singh M, El-Khateib T, Bhunia AK. Fiber optic and light scattering sensors: Complimentary approaches to rapid detection of *Salmonella enterica* in food samples. *Food Control*. 2012; 61: 135-145.
- 2- McKenney PT, Driks A, Eichenberger P. The *Bacillus subtilis* endospore: assembly and functions of the multilayered coat. *Nature Reviews Microbiology*. 2012; 11(1):33-44.
- 3- Ghasemi B, Najimi M, Beyzaei H, Jamshidian A. Antibacterial effects of novel thiazole derivatives and the toxicity of oxothiazole on liver histopathology of mice. *Medical Laboratory Journal*. 2015; 9(4): 1-9.
- 4- Khalil AM, Berghot MA, Gouda MA. Synthesis and antibacterial activity of some new thiazole and thiophene derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2009; 44: 4434-4440.
- 5- Desai N, Dodiya A, Shihory N.. Synthesis and antimicrobial activity of novel quinazolinone–thiazolidine–quinoline compounds. *Journal of Saudi Chemical Society*. 2013; 17: 259–267.
- 6- Cheng Y, Yin M, Ren X, Feng Q, Wang J, Zhou Y. A coordination polymeric gelator based on Ag(I) and 2,7-bis(1-imidazole)fluorene: Synthesis, characterization, gelation and antibacterial properties. *Materials Letters*. 2015; 139: 141-144.
- 7- Aridoss GI, Amirthaganesan S, Jeong YT. Synthesis, crystal and antibacterial studies of diversely functionalized tetrahydropyridin-4-ol. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2010; 20: 2242-2249.
- 8- Ammazalorso A, Amoroso R, Bettoni G, Fantacuzzi M, De Filippis B, Giampietro L, et al. Synthesis and antibacterial evaluation of oxazolidin-2-ones structurally related to linezolid. *IL FARMACO*. 2004; 59: 685-690.
- 9- Malik GM, Tailor JH, Zadafiya SK, Rajani D. Synthesis and biological activity of triazolo derivative of Dibenzothiazepine. *Chemistry & Biology Interface*. 2015; 5(3): 208-218.
- 10- Ghasemi B, Najimi M, Jalaei J. Evaluation of Antibacterial Effects of Benzothiazole Derivatives on Bacterial Food Pathogens. *Iran J Med Microb*. 2015; 9(1): 35-41. (Full Text In Persian)
- 11- Moreira T, Barbosa A, Veiga-Santos P, Henriques C, Henriques-Pons A, Galdino S. 2013. Effect of thiazolidine LPSF SF29 on the growth and morphology of *Trypanosoma cruzi*. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2013; 41: 183– 187.
- 12- Desai N, Dodiya A. Synthesis, characterization and antimicrobial screening of quinoline based quinazolinone-4-thiazolidinone heterocycles. *Arabian Journal of Chemistry*. 2014; 7(6): 906–913.

- 13- Ghasemi B, Beyzaei H, Majidiani H. A comparative study on the antibacterial effects of some newly synthesized thiazole, imidazolidine and tetrahydropyrimidine derivatives against *Bacillus cereus* and *Salmonella typhimurium*. *Pharmaceutical Sciences*. 2015; In press.
- 14- Ghasemi B, Beyzaei H, Hashemi H. Study of Antibacterial Effect of Novel Thiazole, Imidazole, and Tetrahydropyrimidine Derivatives against *Listeria Monocytogenes*. *AMHSR* 2015; 13: 101-105.
- 15- Park SJ, Kang SH, Kang YK, Eom YB, Koh KO, Kim DY. Inhibition of homodimerization of Toll-like receptor 4 by 4-oxo-4-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-but-2-enoic acid ethyl ester. *International Immunopharmacology*. 2011 ; 11: 19–22.
- 16- Deng BL, Zhao Y, Hartman TL, Watson K, Buckheit RW, Pannecouque C, et al. Synthesis of alkenyldiarylmethanes (ADAMs) containing benzo[d]isoxazole and oxazolidin-2-one rings, a new series of potent non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2009; 44: 1210-1214.
- 17- Latif Ansari F, Iftikhar F, Haq I, Mirza B, Baseer M, Rashid U. Solid-phase synthesis and biological evaluation of a parallel library of 2,3-dihydro-1,5-benzothiazepines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2008; 16: 7691-7697.
- 18- Beyzaei H, Aryan R, Gomroki M. Synthesis of novel heterocyclic 2-(2-ylidene)malononitrile derivatives. *Org Chem Indian J*. 2015; 11(1): 10-3.
- 19- Hamid Beyzaei, Reza Aryan, and Zahra Keshtegar, Synthesis of New Imidazolidine and Tetrahydropyrimidine Derivatives. *Advances in Chemistry*. 2014; ID: 834641.
- 20- Mehdi Bakavoli, Hamid Beyzaei, Mohammad Rahimizadeh and Hossein Eshghi, Regioselective synthesis of new 2-(E)-cyano(oxazolidin-2-ylidene)thiazoles. *European Journal of Chemistry*. 2011; 2 (3): 356-358.
- 21- Bakavoli M, Beyzaei H, Rahimizadeh M, et al. Regioselective synthesis of new 2-(E)-cyano(thiazolidin-2-ylidene)thiazoles. *Molecules*. 2009; 14: 4849-57.
- 22- Bakavoli M, Beyzaei H, Rahimizadeh M, Eshghi H. Regioselective synthesis of 2[(E)-(benzo[d]thiazol-2(3H)ylidene)(cyano)methyl]thiazoles. *Heterocycl Commun*. 2011; 17(3-4): 151-154.
- 23- Bakavoli M, Beyzaei H, Rahimizadeh M, Eshghi H. One-Pot Synthesis of Functionalized Tetrahydro-1,4-thiazepines. *Synthetic Communications*. 2011; 41(8): 1181-1185.
- 24- Ghasemi B, Sanjarani G, Sanjarani Z, Majidiani H. Evaluation of anti-bacterial effects of some novel thiazole and imidazole derivatives against some pathogenic bacteria. *Iranian Journal of Microbiology*. 2015; 7(5): 281-286.
- 25- Mavrova AT , Yancheva D, Anastassova N, Anichina K, Zvezdanovic J, Djordjevic A, et al. Synthesis, electronic properties, antioxidant and antibacterial activity of some new benzimidazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2015; 23(19): 6317-6326.

- 26- Madabhushi S, Reddy Mallu KK, Vangipuram VS, Kurva S, Poornachandra Y, Kumar CG. Synthesis of novel benzimidazole functionalized chiral thioureas and evaluation of their antibacterial and anticancer activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2014; 24(20): 4822-4825.
- 27- Rajkumar R, Kamaraj A, Krishnasamy K. Synthesis, spectral characterization and biological evaluation of novel 1-(2-(4,5-dimethyl-2-phenyl-1H-imidazol-1-yl)ethyl) piperazine derivatives. *Journal of Saudi Chemical Society*. 2014; 18: 735-743.
- 28- Wang SF, Yin Y, Wu X, Qiao F, Sha S, Lv PC, et al. Synthesis, molecular docking and biological evaluation of coumarin derivatives containing piperazine skeleton as potential antibacterial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2014; 22: 5727-5737.
- 29- Manjunath G, Bheemaraju G, Mahesh M, Venkata Ramana P. Synthesis of new 5-((2-(substituted phenoxyethyl)-1H-benzimidazol-1-yl)methyl)-1,3,4-oxadiazole-2-thiol: A novel class of potential antibacterial and antifungal agents. *Annales Pharmaceutiques Francaises*. 2015; 73(6): 452-460.
- 30- Samadhiya P, Sharma R, Srivastava SK, Srivastava SD. Synthesis and biological evaluation of 4-thiazolidinone derivatives as antitubercular and antimicrobial agents. *Arabian Journal of Chemistry*. 2015; 7: 657-665.
- 31- Gouveia F, Oliveira R, Oliveira T, Silva I, Nascimento S, Sena K, Albuquerque J. Synthesis, antimicrobial and cytotoxic activities of some 5-arylidene-4-thioxo-thiazolidine-2-ones. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2009; 44: 2038-2043.
- 32- Zaky RR, Yousef, TA. Spectral, magnetic, thermal, molecular modelling, ESR studies and antimicrobial activity of (E)-3-(2-(2-hydroxybenzylidene)hydrazinyl)-3-oxo-n(thiazole-2-yl)propanamide complexes. *Journal of Molecular Structure*. 2011; 1002: 76-85.
- 33- Cheng K, Xue J, Zhu H. Design, synthesis and antibacterial activity studies of thiazole derivatives as potent eCKAS III inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2013; 23: 4235-4238.
- 34- Brvar M, Perdih A, Oblak M, Masic LP, Solmajer T. In silico discovery of 2-amino-4-(2,4-dihydroxyphenyl)thiazoles as novel inhibitors of DNA gyrase B. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2010; 20: 958-962.
- 35- Vijesh A, Isloor A, Prabhu V, Ahmad S, Malladi S. Synthesis, characterization and antimicrobial studies of some novel 2,4-disubstituted thiazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2010; 45: 5460-5464.