

March 2019

Synthesis and antibacterial activity of iodine containing benzoate derivatives

Jurayev Abdukakhkhar

Tashkent State Dental Institute, Uzbekistan, dr.juraev@mail.ru

Mukhamedov Ilamon

Tashkent State Dental Institute, Uzbekistan, dr.ilaman@mail.ru

Follow this and additional works at: <https://uzjournals.edu.uz/cce>

Recommended Citation

Abdukakhkhar, Jurayev and Ilamon, Mukhamedov (2019) "Synthesis and antibacterial activity of iodine containing benzoate derivatives," *Chemistry and Chemical Engineering*: Vol. 2019 , Article 4.

Available at: <https://uzjournals.edu.uz/cce/vol2019/iss1/4>

This Article is brought to you for free and open access by 2030 Uzbekistan Research Online. It has been accepted for inclusion in Chemistry and Chemical Engineering by an authorized editor of 2030 Uzbekistan Research Online. For more information, please contact brownman91@mail.ru.

SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF IODINE CONTAINING BENZOATE DERIVATIVES

Abdukakhkhar JURAYEV (dr.juraev@mail.ru), Ilamon MUKHAMEDOV (dr.ilaman@mail.ru)
Tashkent State Dental Institute, Uzbekistan

The interaction of the acid chlorides of benzoic acid derivatives with 1,1,2-triiodopropen-1-ol-3 produced new compounds, iodine-containing benzoic acid derivatives, whose structure was proved by spectral analysis data. The antibacterial properties of the synthesized compounds were studied. It was established that all the tested drugs have approximately the same antimicrobial properties against most of the test microbes taken for the study, *erocolitica*, *Citrobacter*, *S. parathyphi* A, B and some *Shigella* were more sensitive to them.

Keywords: acid chloride, benzoic acid, spectrum, infection, antibacterial properties, bacteriostatic action.

СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОАТОВ

Абдукаҳҳар Джўраев (dr.juraev@mail.ru), Иламон Мухамедов (dr.ilaman@mail.ru)
Ташкентский государственный стоматологический институт, Узбекистан

Взаимодействием хлорангидридов производных бензойной кислоты с 1,1,2-трийодпропен-1-ол-3 были получены новые соединения – йодсодержащие производные бензойной кислоты, структура которых доказана данными спектрального анализа. Изучены антибактериальные свойства синтезированных соединений. Установлено, что все испытуемые препараты обладают приблизительно одинаковыми противомикробными свойствами против большинства взятых для исследования тест-микробов, более чувствительными к ним оказались *erocolitica*, *Citrobacter*, *S. parathyphi* A, B и некоторые виды *Shigella*.

Ключевые слова: хлорангидрид, бензойная кислота, спектр, инфекция, антибактериальные свойства, бактериостатическое действие.

YOD SAQLOVCHI BENZOY KISLOTANING XLORANGIDRIDLI HOSILALARINING SINTEZI VA ANTIBAKTERIAL FAOLLIGI

Abdukahar Jalilovich JORAEV (dr.juraev@mail.ru), Ilamon Muhamedovich MUHAMEDOV (dr.ilaman@mail.ru)
Toshkent davlat stomatologiya instituti, O'zbekiston

Benzooy kislotani xlorangidridli hosilalarini 1,1,2-triyodpropen-1-ol-3 bilan ta'sirlanishi natijasida yangi birikmalar – benzooy kislotani yodsaqlovchi hosilalari hosil bo'ldi. Ularning tuzilishi spektral analiz yordami tasdiqlandi. Sintez qilingan birikmalarining antibakterial xossalari o'rganilgan. Preparatlarning barchasi tekshirish uchun olingan test mikroblarga qarshi taxminan bir xil antibakterial xossaga ega ekanligi aniqlandi, ayniqsa *erocolitica*, *Citrobacter*, *S. parathyphi* A, B va *Shigella*ning ayrim turlariga sezgir ekanligi aniqlandi.

Kalit so'zlar: kislotalar xloridi, benzooy kislotasi, spektr, infeksiya, antibakterial xususiyatlar, bakteriostatik ta'sir.

Введение

Одной из основных задач современной науки является целенаправленный поиск новых высокоэффективных и безопасных лекарственных веществ.

Современные антибиотики и синтетические антимикробные препараты занимают ведущее место в лечении бактериальных инфекций. Они применяются при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях у 70-100% больных хирургического, урологического, гинекологического стационара, отделений реанимации и интенсивной терапии, у 50-60% больных педиатрического профиля. Ежегодно от инфекционной патологии в мире погибают более 17 млн. человек. Трудности лечения и профилактики инфекционных заболеваний, обусловленные разнообразием биологических форм возбудителей, постоянным возникновением мультирезистентных форм, появлением новых видов опасных патогенов, определяют актуальность проблемы создания новых противомикробных средств [1-3].

Номенклатура средств антимикробной терапии огромна (200 антибиотиков) и постоянно увеличивается за счет внедрения в клиническую практику новых поколений антибиотиков, новейших антибактериальных препаратов, полученных путем химического синтеза [4, 5].

Необходимость в новых препаратах обу-

словлена разнообразными причинами: расширение антимикробного спектра, повышение активности, активность в отношении «проблемных» возбудителей, улучшение фармакокинетических свойств, снижение токсичности и др.

Одним из основных современных направлений в разработке противомикробных средств, является синтез аналогов и производных известных препаратов. Из 15 млн. индивидуальных химических соединений, выделенных из природных источников и искусственно синтезированных, удовлетворяют требованиям науки всего несколько десятков.

При проведении микробиологического мониторинга в 2001-2005 гг. был отмечен возросший удельный вес полирезистентных метициллинрезистентных штаммов *S. aureus* (10,2-66,7%); *P. aeruginosa* (5,2-18,8%); множественная лекарственная устойчивость *S. epidermidis* (14,1-55,6%) к трем и более препаратам антимикробного действия.

Таким образом, очевидно, что на сегодняшний день, имеется острая необходимость в новых антибактериальных препаратах. Однако, несмотря на это, ситуация с введением в практику препаратов этой группы год от года ухудшается – количество вводимых в практику антибиотиков падает и проблема изыскания и изучения новых антимикробных препаратов является актуальной задачей [6-8].

Таблица 1
Физико-химические характеристики
1,1,2-трийодпропен-1-бензоатов

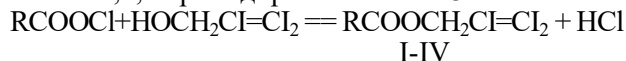
Соединение	Выход, %	T _{пл} , °C	Брутто-формула
I	83.2	78-80	C ₁₀ H ₇ I ₃ O ₂
II	85.6	147-145	C ₁₀ H ₆ I ₃ NO ₄
III	81.2	151-153	C ₁₀ H ₆ I ₃ NO ₄
IV	80.1	148-150	C ₁₀ H ₅ I ₃ N ₂ O ₆
V	83.5	149-151	C ₁₀ H ₆ BrI ₃ O ₂
VI	84.3	130-132	C ₁₀ H ₆ BrI ₃ O ₂

Таблица 2
Действие различных разведений соединений I-VI
на штаммы бактерий

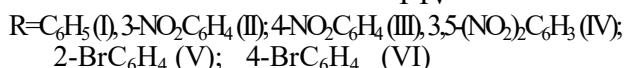
Соединение	Штамм	Количество вросших колоний в соответствующих разведениях соединений I-VI, мг				
		100	50	25	12.5	6.25
I	Sh. flexneri-2a	----	----	6	50	81
	St.-209	----	2	20	----	90
II	Par.A	----	----	----	----	----
III	Sh. stutzeri-	----	----	----	----	----
IV	shmitzii	----	----	----	6	1
V	Sh. boydii-1	----	----	----	----	1
VI	Prot. mirabilis	----	----	----	----	----

Объекты и методы исследования

С целью поиска новых, более эффективных противомикробных средств нами были синтезированы новые йодсодержащие производные бензойной кислоты полученных взаимодействием хлорангидридов производных бензойной кислоты с 1,1,2-трийодпропен-1-олом-3.



I-IV



Физико-химические характеристики синтезированных соединений приведены в таблице 1.

Индивидуальность проверяли методом ТСХ на Al₂O₃ II степени активности в системе

бензол – метанол (9:1); хлороформ-гексан (9:1).

Строение доказано данными ИК-спектров и элементного анализа. ИК-спектры сняты на спектрофотометре UR-20 в таблетках с KBr. Данные последнего удовлетворяли вычисленным значениям.

Так, в ИК-спектре всех соединений в области 1625 см⁻¹ присутствуют полосы поглощения, характерные для валентных колебаний связи -C=C-, в области 1720 см⁻¹ имеется полоса поглощения, характерная для валентных колебаний сложноэфирной группировки.

Результаты и обсуждение

Синтез 1,1,2-трийодпропен-1-бензоат. К раствору 1,4 г бензилхлорида в 20 мл бензола прибавляют 4,36 г раствора 1,1,2-трийодпропен-1-ола-3 в 10 мл пиридина. Реакционную смесь перемешивают при температуре 70-80 градусов в течение 4 ч. Затем остывшую смесь обрабатывают насыщенным раствором Na₂CO₃ и экстрагируют эфиром. Растворитель выпаривают. Полученное соединение представляет собой кристаллическое вещество желтого цвета. Выход 1,16 г (83% от теоретического). T_{пл} - 78-80 градусов °C.

Аналогично были получены остальные соединения.

Учитывая, что новые вещества содержат атомы йода, мы решили испытать их на противомикробную активность на тест-микробах возбудителей кишечных инфекций (Salmonella, Shigella) и условно патогенных бактерий (Proteus, Pseudomonas, Citrobacter, Staphylococcus и др.), вызывающих при определенных условиях заболевания как у человека, так и у животных.

Наличие противомикробных свойств исследуемых соединений обнаруживали «луночным» методом или методом навесок. Сущность метода заключается в приготовлении лунок на

Таблица 3

Бактериостатическое и бактерицидное действие препаратов

Соединение	Виды серотипов бактерий									
	Pseudomonas aeruginosa	Y. enterocolitica	S. typhimurium	Cetrobacter freundii	Par. A	Prot. Mirabilis	Staph. 209	Sh. Stutzerishmitzii	Sh. Flex-2a	Par.B
I	нл	28	25	18	12вр	20вр	15	18	18	7вр
II	нл	25	25	19	14	15вр	7вр	15	20	15
III	нл	25	23	22	20	20вр	10вр	20	17	20
IV	нл	25	25	19	14	20вр	10вр	16	20	10вр
V	нл	25	20	20	20	20вр	10вр	20	22	10вр
VI	нл	20	20	21	10	17вр	10вр	15	20	10вр

Таблица 4

Бактериостатическое и бактерицидное действие препаратов

Соединение	Виды серотипов бактерий									
	Sh. Boydii-1	Sh. newcaste	Sh. flex.-2a	Sh. Boydii-1	Sh. flex.-4a	Sh. Flex-1a	Sh. Sonnei	Sh. flex.- 4a	Sh. newcaste	Sh.
I	27	30	13	26	20вр	13	28	13	28	26
II	30	15	20	15	16	25	20	17	13	20
III	20	30	25	20	17	18	13	20	28	25
IV	30	25	20	12	10	25	20	30	25	16
V	20	25	23	15	10	20	20	20	16	20
VI	22	20	20	20	13	25	13	20	20	17

поверхности мясопептонного агара (МПА), обработке микробной взвесью тест-культуры (1 млрд/мл) поверхности МПА и внесении в лунки в количестве от 0,2 до 1 мг исследуемого соединения, которое диффундировало в 37 °С через 18-24 ч учитывали результат по диаметру зоны бактерицидного действия (в миллиметрах).

Изучение бактериостатических свойств определяли методом серийных разведений в питательном агаре, который дает возможность установить МИК (минимальная ингибирующая концентрация) в микрограммах на 1 мл.

После заливания в чашки Петри последовательных разведений препарата в расплавленном питательном агаре и затвердевания на поверхности агара по секторам штрихованием бактериологической петлей засеивали исследуемую тест-культуру. Результат оценивали по отсутствию или наличию роста микроба через 18-48 ч инкубирования при 37 °С.

Последняя концентрация препарата, при которой не обнаруживается рост, является его МИК (методика рекомендована приказом Минздрава СССР от 13 марта 1975 г. "Об унификации методов определения чувствительности к химии терапевтическим препаратам").

Полученные результаты приведены в таб-

лицах 2, 3, 4.

Анализ представленных в таблицах 2 и 3 данных показывает, что все взятые для испытания препараты обладают противомикробной активностью в отношении всех взятых для исследования тест-микробов.

Наиболее выраженное действие соединения оказали на возбудителей кишечных инфекций (Shigella, Salmonella) и некоторых бактерий. Вместе с тем они не оказывают задержку роста Sh. Shetzeri-Shmitzii, staph, aureus 209. Для большинства тест-микробов МИК колеблется от 50 до 100 мкг/мл, а для некоторых - от 6,25 до 12,5 мкг/мл (S/paratyphi A, Proteus mirabilis).

Заключение

Таким образом, установлено, что все испытываемые препараты обладают приблизительно одинаковыми противомикробными свойствами против большинства взятых для исследования тест-микробов, хотя более чувствительными к ним оказались *erocolitica*, *Citrobacter*, *S.paratyphi A,B* и некоторые виды *Shigella*.

Поэтому изучаемые классы соединений остаются перспективными для поиска новых противомикробных средств, а исследования такого рода являются актуальными.

REFERENCES

1. Markova M., Manolova N., Rashkov N. Antibacterial and antimycotic activity of a cross-linked electrospun poly(vinyl pyrrolidone)-iodine complex and a poly(ethylene oxide)-poly(vinyl pyrrolidone)-iodine complex. *Journal of Biomaterials Science*, 2008, vol. 19, no. 3, pp. 373-386.
2. Bourdillon, K.A., Delury, C.P., Cullen, B.M. Biofilms and delayed healing – an in vitro evaluation of silver- and iodine-containing dressings and their effect on bacterial and human cells. *International Wound Journal*. 2017, vol. 14, no. 6, pp. 1066-1075.
3. Thorn, R.M., Austin, A.J., Greenman, J., Wilkins, J.P., Davis, P.J. In vitro comparison of antimicrobial activity of iodine and silver dressings against biofilms. *Journal of wound care*, 2009, vol. 18, no. 8, pp. 343-346.
4. Bradshaw, C.E. An in vitro comparison of the antimicrobial activity of honey, iodine and silver wound dressings. *Bioscience Horizons*, 2011, vol. 4, pp. 61-70
5. Zubov P.V., Novikova V.V. Razrabotka novykh antibakterial'nykh preparatov – problemy i perspektivy.[Development of new antibacterial drugs - problems and prospects.]. *Sovr.problemy nauki i obrazovaniya*, 2015, № 5. S.26-36.
6. Dzhurayev A.D., Madikhanov N., Makhsumov A.G. O protivomikrobnoy aktivnosti nekotorykh proizvodnykh pirazolov. [On the antimicrobial activity of some derivatives of pyrazoles]. *Fiziol. aktiv.veshchestva*, 1992, no. 2, pp. 75-77.
7. Dzhurayev A.D., Baltabayev U.A., Aripov S.A. Sintez i elektronnyaya struktura azotsoderzhashchikh 5-ti chlennykh heteroaromaticheskikh sistem. [Synthesis and electronic structure of nitrogen-containing 5-membered heteroaromatic systems]. *Kimjo va kimjo texnologiyasi*, 2016, no. 4, pp. 24-27.
8. Dzhurayev A.D., N.Madikhanov, A.G.Makhsumov. Khimiya diatsetilena.Nekotoryye sposoby polucheniya proizvodnykh pirazolov. [Chemistry of diacetylene. Some methods of obtaining derivatives of pyrazoles]. *Ilmiy khabarnoma*, 2012, no. 3, pp. 32-34.