

## ДОСЛІДЖЕННЯ ДІЇ ТРИАРИЛФОСФОНІЙ ГАЛОГЕНІДІВ НА ДЕЯКІ ВИДИ МІКРООРГАНІЗМІВ

Листван В.В.<sup>1</sup>, Листван В.М.<sup>1</sup>, Малішевська А.В.<sup>2</sup>, Дейнека С.Є.<sup>2</sup>  
 Житомирський державний університет імені Івана Франка, м Житомир,  
 Україна<sup>1</sup>

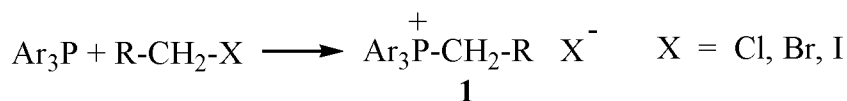
Буковинський державний медичний університет, м Чернівці, Україна<sup>2</sup>

Хіміотерапія з застосуванням антибактеріальних та антивірусних засобів – найважливіший метод боротьби з інфекційними захворюваннями та їх профілактики. Незважаючи на наявність значної кількості антимікробних препаратів у всьому світі і, зокрема, в Україні, проводяться інтенсивні пошуки і всебічне дослідження нових антибактеріальних та антисептичних речовин [9]. Це зумовлено потребами практичної медицини в ефективних антимікробних, протигрибкових, протівірусних тощо препаратах для лікування захворювань, збудники яких природно стійкі або набули резистентності до наявних антибіотичних речовин.

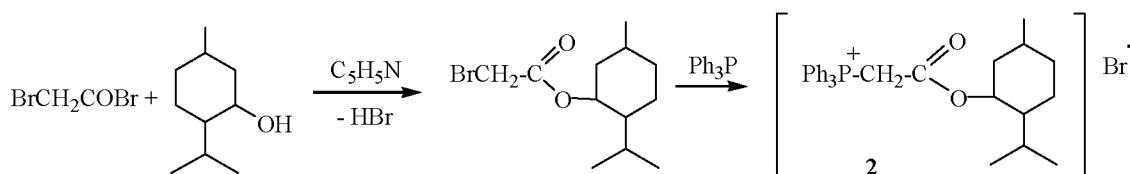
В пошукових роботах була звернута увага на четвертинні фосфонієві солі [8, 10]. На кафедрі хімії Житомирського університету протягом багатьох років ведуться дослідження, пов'язані з фосфонієвими солями. Зокрема, були синтезовані різноманітні трифенілфосфонієві солі з подальшим перетворенням їх у відповідні фосфоріліди (алкіліденфосфорани) і наступним їх використанням у реакції Віттіга для синтезу ненасичених сполук, або ж в реакціях ацилювання, що, в залежності від умов, дають різноманітні продукти [11].

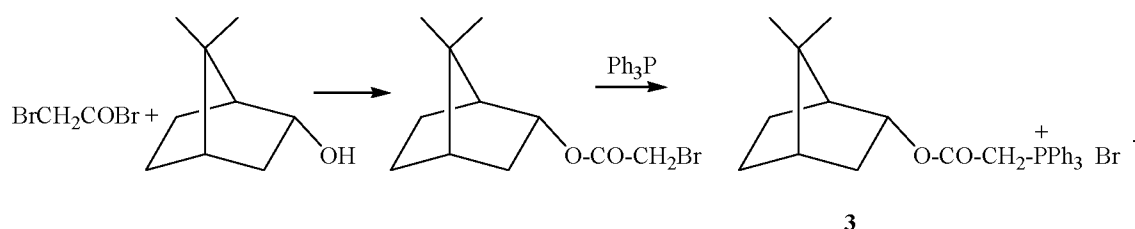
Головний метод отримання четвертинних фосфонієвих солей – це взаємодія третинних фосфінів з органічними галогенопохідними. Найчастіше використовується трифенілфосфін (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>P, хоча інші триарилфосфіни, наприклад, три(п-толіл)фосфін (CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>P теж утворюють з галогенопохідними четвертинні фосфоній галогеніди **1**, що можуть проявляти антибактеріальну дію [1].

Залишки R у солях типу **1** можуть містити різні функціональні групи (ес-

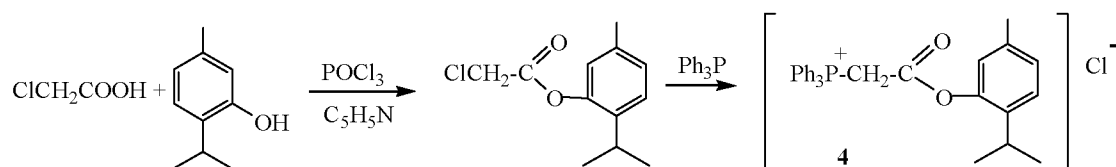


терові, кетонні, амідні та ін.). Нами була досліджена дія деяких трифенілфосфоній галогенідів на мікроорганізми. Зокрема, цікавими уявлялись **естеріві фосфонієві солі**, що містять в молекулах фрагменти терпеноїдних спиртів ментолу, борнеолу чи терпеноїдного фенолу тимолу. Солі **2** і **3** з фрагментами молекул відповідно ментолу і борнеолу були нами синтезовані дією бромоацетилброміду на ці терпенові спирти і наступною взаємодією бромоацетатів з трифенілфосфіном.



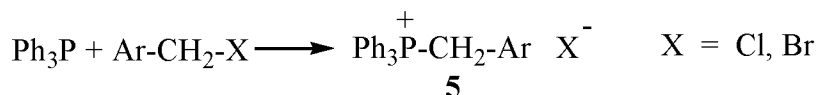


Похідна тимолу отримана дещо видозміненим методом, а саме взаємодією тимолу з хлороетановою кислотою у присутності  $\text{POCl}_3$  з подальшою дією трифенілфосфіну на хлороацетат тимолу.



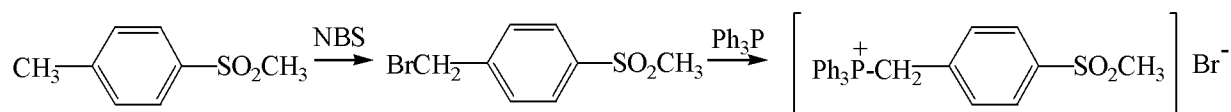
Однак досліджені нами фосфоній галогеніди з естеровими групами не виявили помітної антибактеріальної дії, хіба що в значних концентраціях.

Інша група досліджених трифенілфосфоній галогенідів – **солі бензильного типу 5**, отримані взаємодією трифенілфосфіну (чи інших триарилфосфінів) з бензилгалогенідами.



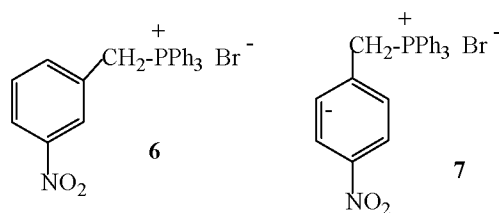
Було досліджено дію низки бензилтрифенілфосфоній галогенідів з різними замісниками в арильних залишках (бензиліденовій частині молекули) на шість тест-культур мікроорганізмів: *S.aureus* ATCC 25923, *E.coll* ATCC 25922, *E.faecalis* ATCC 29213, *P.aeruginosa* ATCC 27853, *B.subtilis* 8236 F-800 і *C.albicans* ATCC 885-653 [2,4].

Результати вивчення антимікробної активності (мінімальної інгібуючої концентрації) досліджених сполук вказують на те, що арилметильні трифенілфосфонієві солі в більшості випадків виявляють високу антимікробну активність стосовно *S.aureus* ATCC 25923, *B.subtilis* 8236 F-800, середню антимікробну активність відносно *C.albicans* ATCC 885-653 і незначну чи низьку антимікробну активність щодо інших вивчених тест-культур мікроорганізмів. У деяких сполук активність висока проти більшості випробуваних бактерій. Винятком є фосфонієва сіль, що містить метилсульфонільну групу, отримана бромованням метил(п-толіл)сульфону бромосукцинімідом і наступною взаємодією утвореної бромометилпохідної з трифенілфосфіном.

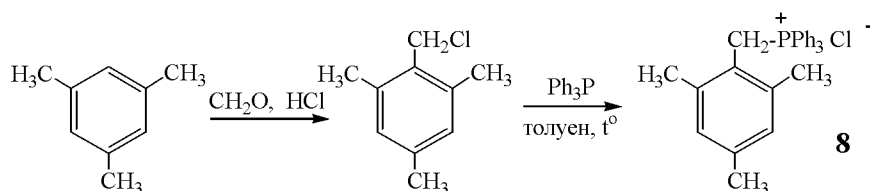


Як виявилось, дана фосфонієва сіль не діє помітно на жоден зі згаданих видів мікроорганізмів або ж активна лише при великих концентраціях. Майже не проявляють антимікробної активності солі з нітрогрупою в бензиліденовій

частині молекули: м-нітробензилтрифенілфосфоній бромід **6**, і його пара-ізомер **7**:

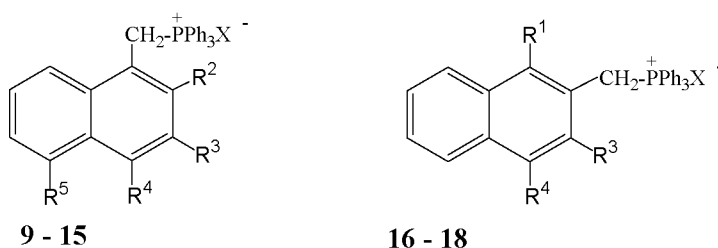


Наявність одного або двох атомів галогенів (Cl, F) в бензиліденовій частині молекули якщо і не посилює значною мірою антимікробної дії, то в усякому разі не знижує її, на відміну від нітрогруп. Збільшення ж числа атомів Хлору в молекулі помітно посилює дію фосфоній галогеніду на культури бактерій. Несподівано високу активність щодо всіх досліджених тест-культур виявила сполука **8** з трьома метильними групами, отримана хлорометилуванням 1,3,5-триметилбензену і наступною реакцією з трифенілфосфіном.



Порівняння активності фосфоній галогенідів з різними аніонами показує, що вона мало залежить від природи аніона (Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>). Експериментальні дані стосовно активності трифенілфосфоній галогенідів бензильного типу наведені в роботі [4].

До сполук бензильного типу належить група синтезованих [5] і досліджених фосфонієвих солей з **нафталеновими циклами**: – 1-нафтилметильні фосфонієві солі **9-15**, і (2-нафтилметил)трифенілфосфоній галогеніди **16-18**.



Слід відзначити, що наявність хоча б однієї метильної групи в нафталеновому фрагменті (сполуки **9** і **10**) призводить до посилення антимікробної дії порівняно з незаміщеними нафтилметилфосфоній галогенідами, дослідженими в роботі [7]. Ще більший вплив спостерігається при наявності двох чи трьох таких груп (солі **11 - 13**, **17**, **18**). Найсильнішу антимікробну дію виявив (4,5-диметил-1-нафтилметил)трифенілфосфоній хлорид **13**, особливо стосовно *Saureus*. Можливо, це пов'язано з тим, що в цій сполуці метильні групи наявні в обох бензенових кільцях нафталенового фрагмента. Високу активність мають також (1,3,4-триметил-2-нафтилметил)трифенілфосфоній хлорид **18**, (1,4-диметил-2-нафтилметил)трифенілфосфоній хлорид **17** та інші його ізомери з двома замісниками (**11**, **12**).

Якщо аналізувати дію всієї групи речовин на різні види мікроорганізмів, то найефективнішими вони є стосовно *S.aureus* і *B.subtilis*, дещо слабше діють на *E.faecalis* і *C.albicans*. Найменш чутливими до цієї групи фосфонієвих солей виявились мікроби *E.coli* і особливо *P.aeruginosa*.

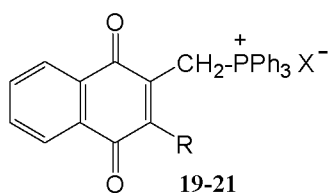
У таблиці I наведено замісники у нафталенових циклах фосфонієвих солей 9-18, а в таблиці II – експериментальні дані, що стосуються антибактеріальної активності цих солей.

Таблиця I

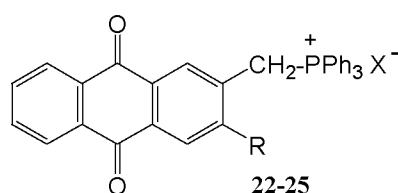
Нафтилметильні трифенілфосфонійгалогеніди 9 - 18

Сполука	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	X	Нафтильний залишок
9	-	CH <sub>3</sub>	H	H	H	Cl	2-метил-1-нафтил
10	-	H	H	CH <sub>3</sub>	H	Cl	4-метил-1-нафтил
11	-	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	Cl	2,4-диметил-1-нафтил
12	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Cl	3,4-диметил-1-нафтил
13	-	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	4,5-диметил-1-нафтил
14	-	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	Cl	2-метокси-1-нафтил
15	-	H	H	NO <sub>2</sub>	H	Br	4-нітро-1-нафтил
16	H	-	H	H	-	Br	2-нафтил
17	CH <sub>3</sub>	-	H	CH <sub>3</sub>	-	Cl	1,4-диметил-2-нафтил
18	CH <sub>3</sub>	-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	Cl	1,3,4,-триметил-2-нафтил

Ще одна досліджена нами група фосфонієвих солей – **хінонні триарилфосфоній галогеніди**. Молекули цих сполук містять цикли нафтохінону та антрахінону. Похідні 1,4-нафтохінону 19-21 отримані взаємодією 2-галогенометилнафтохінонів з трифенілфосфіном [3]. Вони споріднені з вітамінами групи К. Деякі похідні антрахінону зустрічаються у природі, зокрема сполуки фенольного характеру. Вони поширені у грибах, зустрічаються також у нижчих і вищих рослинах і в організмах деяких комах (алізарин, емодин, хризофенова кислоти та ін.) [13]



R, X = CH<sub>3</sub>, Br (19);  
CH<sub>3</sub>, Cl (20); Br, Br (21)



R, X = H, Br (22); H, Cl (23)  
F, Br (24); CH<sub>3</sub>, Br (25)

Таблиця II

## Антимікробна активність нафтилметильних сполук 9-18 (мкг/мл)

Сполука	<i>S.aureus</i> ATCC 25 923	<i>E.coli</i> ATCC 25 922	<i>E.faecalis</i> ATCC 29 213	<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27 853	<i>B.subtilis</i> 8236 F 800	<i>C.albicans</i> ATCC 885-653
9	7.8	250	125	250	7.8	62.5
10	3.9	125	62.5	250	7.8	62.5
11	3.9	62.5	31.2	250	7.8	62.5
12	3.9	250	62.5	125	3.9	62.5
13	1.95	250	62.5	250	3.9	62.5
14	7.8	125	62.5	500	7.8	125
15	15.6	500	125	500	31.2	125
16	7.8	125	125	500	15.6	125
17	3.9	62.5	62.5	250	3.9	62.5
18	3.9	125	62.5	250	3.9	62.5

2,4-динітрофенілгідразони деяких антрахінонів мають виразну антиракову дію.[12] Синтез антрахінонних фосфонієвих солей **22-25** описано в роботі [6]. Вони виявили значну антибактеріальну активність (таблиця III). Особливо це стосується таких культур: *S.aureus*, *B.subtilis*, *E.faecalis* і меншою мірою *C.albicans*. Лише на *E.coli* і *P.aeruginosa* вони практично не діють, або ж активні при великих концентраціях.

Таблиця III

## Мінімальні інгібуючі концентрації хінонних сполук 19-25 (мкг/мл)

Сполука	<i>S.aureus</i> ATCC 25 923	<i>E.coli</i> ATCC 25 922	<i>E.faecalis</i> ATCC 29 213	<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27 853	<i>B.subtilis</i> 8236 F 800	<i>C.albicans</i> ATCC 885-653
19	3.9	>500	62.5	>500	15.6	250
20	15.6	500	62.5	>500	31.2	250
21	0.015	>500	3.9	>500	0.244	>500
22	7.8	500	31.3	500	15.6	125
23	15.6	500	125	500	31.2	125
24	15.6	500	62.5	>500	3.9	125
25	7.8	500	62.5	>500	3.9	125

Найвищу активність з описаних тут речовин виявила бромозаміщена нафтохінонна фосфонієва сіль **21**. Взагалі солі з циклами нафтохінону переважно дещо активніші, ніж похідні антрахінонів. Порівняння солей з різними аніонами (**19** і **20**, **22** і **23**) не показали істотної різниці між ними, але все ж броміди виявились в деяких випадках активнішими, ніж хлориди.

## Висновки

Досліджено дію декількох груп триарилфосфоній галогенідів, переважно трифенілфосфонієвих солей (естерових, бензильного типу, нафтилметильних і хінонних), на шість тест-культур мікроорганізмів: *S.aureus*, *E.coli*, *E.faecalis*, *P.aeruginosa*, *B.subtilis* і *C.albicans*. Відзначено слабку антибактеріальну дію ес-

терових фосфонієвих солей і значну активність деяких представників трьох інших досліджених груп. Найактивнішими виявились фосфоній галогеніди, що містять цикли антрахінону та нафтохінону.

#### Література

1. Листван В.В., Листван В.М. Триарилфосфины в роли лигандов, а также синтонов для получения солей с антимикробными свойствами // Міжнародна науково-практична конференція “Координаційні сполуки: синтез і властивості”. Тези доповідей. Ніжин, 2010. С.41-42.
2. Листван В.М., Дейнека С.Є., Малішевська А.В., Листван В.В. Фосфонієві солі бензильного типу та їх дія на мікроорганізми // Українська конференція «Домбровські хімічні читання – 2005». Тези доповідей. Чернівці, 2005. С.15.
3. Листван В.Н. Реакция галогенметилнафтохинонов с трифенилфосфином // Журн.общ.хим.- 1983.- Т.53, №8.- С.1925-1926.
4. Листван В.Н., Листван В.В., Малишевская А.В., Дейнека С.Е. Трифенилфосфониевые соли бензильного типа и их антимикробные свойства // Журнал органічної та фармацевтичної хімії.- 2008.- Т.6, Вип. 4 (24).- С.77-81.
5. Листван В.Н., Стасюк А.П. Введение метильных групп в полициклические соединения через фосфониевые соли // Журн.орган.хим.- 1985.- Т.21, №2.- С.392-398.
6. Листван В.Н., Стасюк А.П. Фосфорилиты в ряду хинонов. Производные антрахинона // Журн.общ.хим.- 1985.- Т.55, №4.- С.756-762.
7. Малішевська А.В., Букачук О.М., Дейнека С.Є. Синтез та антимікробна активність нафталеновмісних четвертинних фосфонієвих солей // Буковинський медичний вісник.- 2003.- №3.- С.123-125.
8. Малішевська А.В., Букачук О.М., Дейнека С.Є. Синтез та антимікробна активність нових нафталеновмісних четвертинних фосфонієвих сполук // Буковинський медичний вісник.- 2003.- №4.- С.159-162.
9. Мороз В.М., Палій Г.К., Волянський Ю.Л. Досягнення та стратегія дослідження нових вітчизняних лікарських препаратів // Вісник Вінницького національного медичного університету.- 2000.- Т.1, №2.- С.260-261.
10. Ягодинец П.И., Скрипская О.В., Проданчук Н.Г. Синтез и противомикробная активность фосфониевых и аммониевых производных кумаринов // Хим.-фарм.журн.- 1992.- Т.26, №5.- С.59-61.
11. V.N.Listvan, V.V.Listvan. Reactions of phosphorus ylides with acyl chlorides: pathways and preparative potential // Russian Chemical Reviews.- 2003.- Vol.72 (8).- P.705-713.
12. Morgan R.L., Thangaray K., LeBlanc B., Design, Synthesis and Anticancer Properties of 2,4-Dihydroxybenzophenone 2,4-Dinitrophenylhydrazone and Analogs // J.Med.Chem.- 2003.- Vol.46, No.21.- P.4552-4563.
13. Shi Y.J., Cameron M., Dolling U.H. An Efficient Synthesis of a Doxorubicin-Peptide Conjugate // Synlett.- 2003.- No.5.- P.647-650.