

А.В.ГУМЕННА, канд. мед. наук, О.М.БУКАЧУК, канд. хім. наук, доц.,  
С.Є.ДЕЙНЕКА, д-р мед. наук, проф., О.В.БЛІНДЕР

Буковинський державний медичний університет,  
Чернівецький національний університет ім. Ю.Федьковича,  
ДП НДІ медико-екологічних проблем МОЗ України

## ПОШУК НОВИХ АНТИМІКРОБНИХ СПОЛУК У РЯДУ ПОХІДНИХ АНТРАЦЕНУ

**Ключові слова:** антимікробна активність, антрацен, фосфонієві солі, синтез

Багатоядерні конденсовані вуглеводні та їх похідні структурно споріднені з деякими природними біологічно активними сполуками і тому широко застосовуються в синтезі лікарських засобів, регуляторів росту, пестицидів тощо [3, 4]. Серед похідних антрацену виявлено біологічно активні речовини.

Відомо, що деякі фосфонієві солі виявляють протимікробну, протигрибкову та росторегуляторну активність [5–7, 10]. Поєднання в одній молекулі двох біогенних фрагментів може привести до одержання сполук з цінними властивостями.

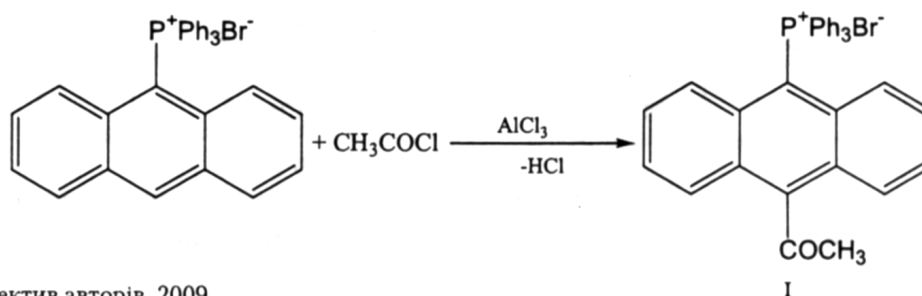
Фосфонієві солі, які містять конденсовані ароматичні системи, вивчені мало, а відомості про фосфонієві солі з антраценовими фрагментами в літературі практично відсутні. Дослідження, проведені раніше на кафедрі органічної хімії ЧНУ, свідчать, що фосфонієві солі, синтезовані на основі 9-бромантрацену та 1-хлорантрацену виявляють значну протимікробну активність. Так, 9-антрилтрифенілфосфонійбромід виявляє високу активність стосовно *S.aureus* (МІК рівна 0,97 мкг/мл), *E.coli* (62,5 мкг/мл), *C.albicans* (15,6 мкг/мл) [8].

Цікаво порівняти біологічну активність нових антраценовмісних фосфонієвих солей з активністю відомих структурних аналогів і вивчити вплив положення трифенілфосфонієвої групи в антраценовому ядрі, а також введення замісників в антраценове ядро на біологічну активність.

Метою даної роботи є синтез і дослідження антимікробної активності нових антраценовмісних моно- та бісфосфонієвих солей.

Синтез нових антраценовмісних фосфонієвих солей здійснений нами на основі взаємодії відповідних галогенопохідних антрацену з трифенілфосфіном або введенням функціональних груп у 9-антрилтрифенілфосфонійбромід, який одержано реакцією 9-бромантрацену з еквімолярною кількістю трифенілфосфіну за розробленою раніше методикою [1].

Нами встановлено, що 9-антрилтрифенілфосфонійбромід в умовах реакції Фріделя–Крафтса ацилюється протягом однієї години під час нагрівання до температури 65 °С і протягом 4–5 годин при кімнатній температурі. Аналогічне ацилювання відбувається при дії оцтового ангідриду. Але при цьому спостерігається незначне осмолення продуктів реакції, що ускладнює їх виділення. Ацетильна група вступає у 10-те положення антраценового ядра, оскільки воно є найбільш активним у реакціях електрофільного заміщення:

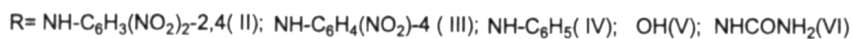
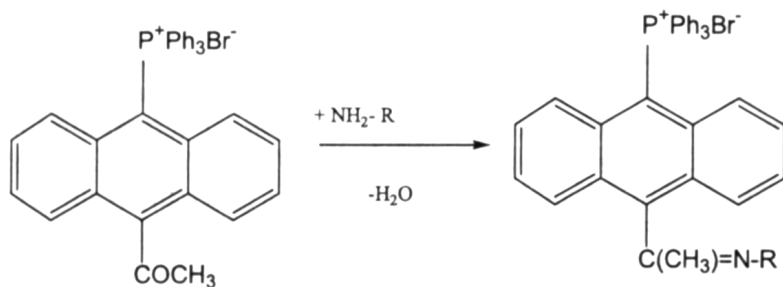


Наявність ацетильної групи у 10-му положенні антраценового ядра підтверджена гідролізом фосфонієвої солі (I). При обробці останньої надлишком лужних агентів (NaOH, етилат натрію) кількісно виділено трифенілфосфіноксид, хроматографуванням у тонкому шарі продуктів гідролізу ідентифіковано 9-ацетилантрацен.

УФ-спектр фосфонієвої солі (I) містить максимуми поглинання, характерні для трифенілфосфонієвих солей у ділянці 220 і 270 нм, що накладаються з максимумами конденсованої ароматичної системи. Крім того, порівняно з УФ-спектром 9-антрилтрифенілфосфонійброміду з'являється третій максимум при 290 нм, що характеризує наявність ацетильної групи. ІЧ-спектр фосфонієвої солі (I) містить смуги поглинання при 1400, 1105, 1075, 720  $\text{cm}^{-1}$ , характерні для трифенілфосфонієвих солей, а також смугу поглинання в ділянці 1700  $\text{cm}^{-1}$ , що підтверджує наявність карбонільної групи.

Фосфонієву сіль (I) одержано також зустрічним синтезом — реакцією 9-бром-10-ацетилантрацену з трифенілфосфіном при наявності безводного нікол хлориду як каталізатора.

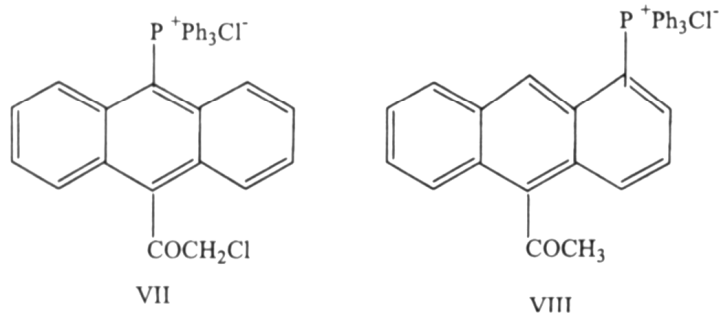
Наявність ацетильної групи у фосфонієвій солі (I) дала можливість одержати відповідні 2,4-динітрофеніл-, 4-нітрофеніл- та фенілгідрозони (II–IV), які можуть зватися інтерес як потенційні протимікробні препарати [9].



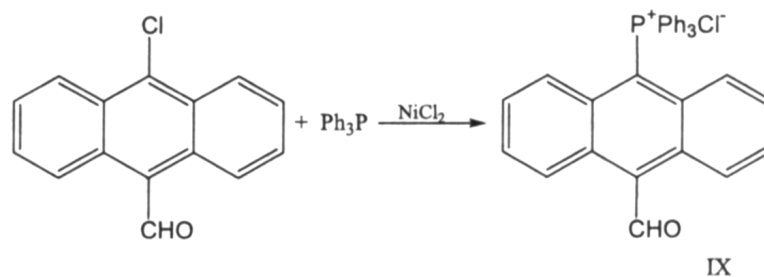
УФ-спектри арилгідрозонів (II–IV), крім максимумів, характерних для фосфонієвої солі (I) у ділянці 220–270 нм, містять інтенсивний максимум у ділянці 350–370 нм, що зумовлено видовженням супряженої системи.

Фосфонієва сіль (I) реагує при наявності безводного натрію ацетату з гідроксиламін гідрохлоридом і семікарбазидом, утворюючи відповідні оксим (V) і семікарбазон (VI) [2].

Для порівняння антимікробної активності нами синтезована трифенілфосфонієва сіль, яка у 10-му положенні антраценового ядра містить хлорацетильну групу (VII), а також фосфонієва сіль (VIII) на основі реакції ацилювання 1-антрилтрифенілфосфонійхлориду в умовах реакції Фріделя–Крафтса.



Реакцією 9-хлорантральдегіду з еквімолярною кількістю трифенілфосфіну, яка відбувається без розчинника при наявності безводного нікол хлориду як каталізатора, одержана фосфонієва сіль (IX):

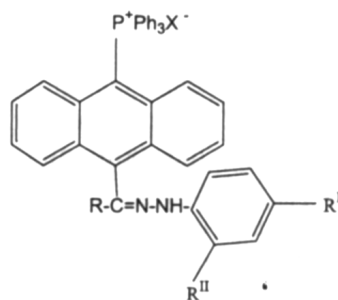


Установлено, що наведена реакція відбувається і без каталізатора, але у цьому разі потрібно триваліше нагрівання при більш високій температурі (280–290 °С). Це призводить до осмолення реакційної суміші і зменшення виходу продукту реакції. Склад та будова фосфонієвої солі (IX) підтверджені кількісним елементарним та спектральним аналізами, а також лужним гідролізом, в результаті якого ідентифіковані трифенілфосфіноксид та 9-антральдегід.

При нагріванні еквімолярних кількостей фосфонієвої солі (IX) і 2,4-динітрофеніл- та 4-нітрофенілгідазину у хлороформному розчині протягом 4–5 год одержані відповідні арилгідазони (X–XI) – стійкі кристалічні речовини коричневого кольору (табл.1). В УФ-спектрах арилгідазонів (X–XI) з'являється новий порівняно з максимумами поглинання фосфонієвої солі (IX) максимум у ділянці 410–435 нм, що підтверджує їх будову.

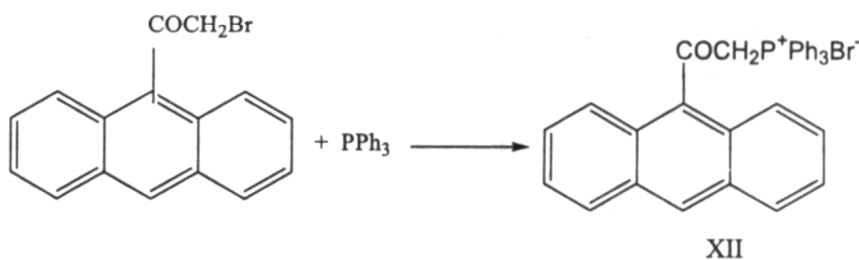
Таблиця 1

Арилгідазони антраценовмісних фосфонієвих солей



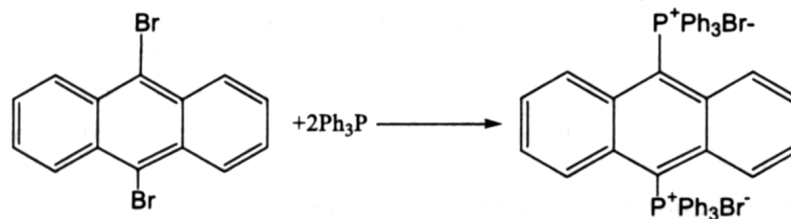
№	X	R	R'	R''	Вихід, %	Т.топл., °С	Знайдено, %		Формула	Обчислено, %	
							N	P		N	P
II	Br	CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	60	228–230	7,66	4,42	C <sub>40</sub> H <sub>30</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> P	7,55	4,18
III	Br	CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	H	77	241–242	6,13	4,61	C <sub>40</sub> H <sub>31</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> P	6,03	4,45
IV	Br	CH <sub>3</sub>	H	H	55	201–203	4,24	4,65	C <sub>40</sub> H <sub>32</sub> BrN <sub>2</sub> P	4,30	4,75
X	Cl	H	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	55	155–157	8,11	4,46	C <sub>39</sub> H <sub>28</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> P	8,20	4,53
XI	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	50	122–124	6,63	4,97	C <sub>39</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> P	6,58	4,85

З метою вивчення антимікробної активності нами синтезована також трифенілфосфонієва сіль (XII) на основі взаємодії 9-бромацетилантрацену і трифенілфосфіну. Реакція відбувається при кип'ятінні реагуючих речовин протягом 2–3 год у розчині толуену.



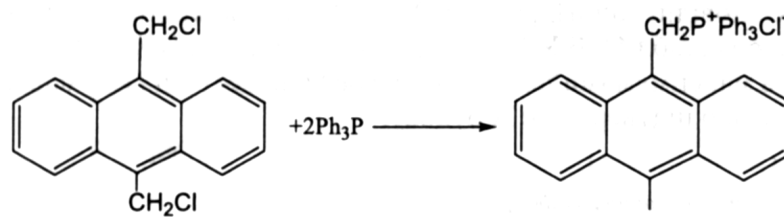
Бісфосфонієві солі (XIII) та (XIV) одержані нами на основі 9,10-дібромантрацену та 9,10-бісхлорометилантрацену відповідно. При цьому введення трифеніл-

фосфонієвої групи безпосередньо в антраценове ядро відбувається при сплавленні реагуючих компонентів при наявності каталізатора – безводного нікол хлориду.



XIII

Встановлено, що бісфосфонієву сіль (XIII) одержують при температурі 285–295 °С протягом 2–3 год без розчинника, тоді як бісфосфонієва сіль (XIV) утворюється при кип'ятінні реагуючих компонентів у диметилформаміді. Склад та будова синтезованих бісфосфонієвих солей підтверджені аналітичними методами та лужним гідролізом.



XIV

В УФ-спектрах антраценфосфонієвих солей (XIII) та (XIV) містяться максимуми поглинання у ділянці 220 та 275 нм, що характерно для трифенілфосфонієвих солей. В ІЧ-спектрах зазначених фосфонієвих солей спостерігаються смуги поглинання при 1400, 1105, 1075, 720, 680 см<sup>-1</sup>.

У табл. 2 наведені результати вивчення мінімальної інгібуючої та мінімальної бактерицидної концентрацій синтезованих сполук відносно шести тест-культур мікроорганізмів.

Таблиця 2

Антимікробна активність фосфонієвих похідних антрацену

№ сполуки	S.aureus 25 923		E.coli 25 922		E.faecalis 29 213		P.aeruginosa 27 853		B.subtilis 8236 F 800		C.albicans 885–653	
	МІК	МБЦК	МІК	МБЦК	МІК	МБЦК	МІК	МБЦК	МІК	МБЦК	МФК	МФЦК
I	62,5	125	–	–	–	–	125	250	62,5	125	250	250
II	250	250	–	–	–	–	> 500	> 500	500	500	500	500
III	250	500	500	>500	500	>500	> 500	>500	250	500	> 500	>500
IV	250	250	–	–	–	–	250	500	250	500	500	500
V	125	250	–	–	–	–	125	250	125	250	250	500
VI	500	500	> 500	>500	500	>500	> 500	>500	500	500	> 500	>500
VII	7,8	7,8	250	500	62,5	62,5	250	500	7,8	15,6	62,5	250
VIII	15,6	31,2	500	>500	62,5	125	500	>500	15,6	31,2	31,2	125
IX	250	500	>500	>500	500	>500	> 500	>500	250	500	> 500	>500
X	3,9	7,8	250	500	62,5	125	250	500	15,6	31,2	125	500
XI	3,9	3,9	–	–	–	–	125	250	7,8	15,6	61,5	125
XII	15,6	31,2	> 500	>500	62,5	125	>500	>500	7,8	15,6	62,5	250
XIII	3,9	7,8	31,2	31,2	–	–	125	250	3,9	7,8	62,5	125
XIV	15,6	15,6	250	500	125	125	500	500	3,9	3,9	250	250

Примітка: – дані відсутні.

Результати, наведені в табл. 2, свідчать про те, що введення у 10-те положення антраценового ядра 9-антрилтрифенілфосфонійбромиду ацетильної та формільної груп (сполуки I та IX) знижує його антимікробну активність. При цьому вплив ацетильної та формільної груп, введених у те саме ядро, де міститься трифенілфосфонієве угруповання, відчувається сильніше, ніж при введенні ацетильної групи в сусіднє ароматичне ядро. Так, антимікробна активність антраценфосфонієвої солі (VIII), що містить трифенілфосфонієву групу у 1-му положенні, а ацетильну групу — у 10-му положенні антраценового ядра, значно вища порівняно з активністю ацетилфосфонієвої солі (I). Заміна ацетильної групи на гідразонну, оксимну та семікарбазонну призводить до зниження протимікробної активності (сполуки II—VI). Водночас 2,4-динітрофенілгідразон 10-формілантрил-9-трифенілфосфонійхлориду (сполука X) виявляє суттєву антимікробну активність стосовно *S.aureus* та *B.subtilis*, мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) становлять відповідно 3,9 та 15,6 мкг/мл. Антраценфосфонієва сіль (XII), в якій між антраценовим ядром та трифенілфосфонієвою групою перебуває карбонільна група, виявляє вищу антимікробну активність порівняно з фосфонієвою сіллю (I). Бісфосфонієві похідні антрацену, які містять фосфонієві угруповання в положеннях 9, 10 (сполуки XIII та XIV), виявили значну активність стосовно *S.aureus* і *B.subtilis*. МІК стосовно *S.aureus* становить від 3,9 до 15,6 мкг/мл, стосовно *B.subtilis* — від 3,9 до 7,8 мкг/мл.

Таким чином, скринінгові дослідження нових фосфонієвих сполук з антраценовими фрагментами виявили в них антимікробну активність, вираженість якої залежить від їх структури.

### Експериментальна хімічна частина

ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі UR-20 у таблетках калію бромиду (концентрація 1 %), УФ-спектри — на спектрофотометрі СФ-46 для спиртових розчинів концентрації  $10^{-5}$  моль. Хроматографування в тонкому шарі проводили на пластинках «Silufol UV-254», проявлення — парами йоду або УФ-світлом.

**10-Ацетилантрил-9-трифенілфосфонійбромід (I).** До розчину 0,5 г (0,001 моль) антрил-9-трифенілфосфонійбромиду в 25 мл хлороформу додали 0,2 г (0,0025 моль) ацетилхлориду і 0,33 г (0,0025 моль) безводного алюмінію хлориду. Суміш нагрівали протягом однієї години при температурі 60 °С. Осад відфільтрували, до фільтрату додали 100 мл ефіру. Через 6 год дрібнокристалічний осад відділили, промили гексаном, висушили над безводним кальцію хлоридом. Вихід становив 0,35 г (60 %), Т.топл. — 230–232 °С. Знайдено, %: Р — 6,12; Вг — 14,02.  $C_{34}H_{26}BrOP$ . Обчислено, %: Р — 5,52; Вг — 14,23.

**Арилгідразони 10-ацетилантрил-9-трифенілфосфонійбромиду (II–IV).** Розчин 0,56 г (0,001 моль) фосфонієвої солі (I) та 0,2–0,12 г (0,001 моль) 2,4-динітрофеніл-, 4-нітрофеніл- або фенілгідразину у 15 мл хлороформу кип'ятили протягом 3–4 год. Після охолодження з розчину невеликими порціями ефіру осадили відповідні гідразони (II–IV), які очищали перекристалізацією з етанолу. Виходи, константи й аналітичні дані наведені в табл. 1.

Оксим та семікарбазон 10-ацетилантрил-9-трифенілфосфонійбромиду — сполуки (V) та (VI) — синтезували за методикою [8].

**10-Хлорацетилантрил-9-трифенілфосфонійбромід (VII).** До розчину 1 г (0,002 моль) антрил-9-трифенілфосфонійбромиду в 25 мл хлороформу додали 0,25 г (0,0022 моль) хлорацетилхлориду і 0,3 г (0,0022 моль) безводного алюмінію хлориду. Суміш витримали протягом 2 год при кімнатній температурі. Осад відфільтрували. До фільтрату додали 100 мл ефіру. Через 6 год осад, що утворився, відфільтрували, промили і висушили над безводним кальцію хлоридом. Вихід становив 0,75 г (62 %). Т.топл. — 241 °С. Знайдено %: Cl+Br — 19,82; Р — 5,43 Br (іон) — 13,12.  $C_{34}H_{25}BrClOP$ . Обчислено, %: Br — 13,41; Cl — 5,95; Р — 5,20.

**10-Ацетилантрил-1-трифенілфосфонійхлорид (VIII).** Синтезовано аналогічно солі (VII) з 1 г (0,002 моль) антрил-1-трифенілфосфонійхлориду. Вихід — 0,6 г

(58 %). Т.топл. – 212–214 °С. Знайдено, %: Cl – 6,92; P – 5,45. C<sub>34</sub>H<sub>26</sub>ClOP. Обчислено, %: Cl – 6,86, P – 5,99.

**10-Формілантрин-9-трифенілфосфонійхлорид (IX).** Суміш 2,6 г (0,01 моль) трифенілфосфіну, 2,4 г (0,01 моль) 9-хлор-10-антральдегіду і 0,65 г (0,005 моль) безводного нікол хлориду стопили протягом 1 год при температурі 80–90 °С та 1 год при 200 °С. Одержаний охолоджений сплав обробили 50 мл хлороформу. Нікол хлорид відфільтрували. З фільтрату невеликими порціями (по 5–7 мл) ефіром осадили фосфонієву сіль (IX). Осад відфільтрували, промили гексаном і висушили над безводним кальцію хлоридом. Вихід – 3,3 г (65 %). Т.топл. – 145–150 °С. Знайдено, %: Cl – 6,93; P – 6,18. C<sub>33</sub>H<sub>24</sub>ClOP. Обчислено, %: Cl – 7,05; P – 6,38.

**2,4-Динітрофенілгідрозон та 4-нітрофенілгідрозон** фосфонієвої солі (IX) – (сполуки X та XI) синтезовані аналогічно гідрозонам (II–IV), табл. 1.

**Антрин-9-карбометилтрифенілфосфонійбромід (XII).** Суміш 3 г (0,01 моль) 9-бромацетилантрацену з 2,6 г (0,01 моль) трифенілфосфіну розчинили у 20 мл толуену і кип'ятили протягом 3 год. Осад, що утворився, відфільтрували, промили гексаном і висушили на повітрі, після чого очищали переосадженням ефіром з хлороформного розчину. Вихід – 3,5 г (62 %). Т.топл. – 208–210 °С. Знайдено, %: P – 5,12; Br – 14,65. C<sub>34</sub>H<sub>26</sub>BrOP. Обчислено, %: P – 5,52; Br – 14,23.

**9,10-Біс(трифенілфосфонійбромід)антрацен (XIII).** Синтезували аналогічно фосфонієвій солі (IX) з 3,4 г (0,01 моль) 9,10-дибромантрацену та 5,2 г (0,02 моль) трифенілфосфіну. Вихід – 5,6 г (65 %). Т.топл. – 234–236 °С. Знайдено, %: Br – 18,42; P – 7,23. C<sub>50</sub>H<sub>38</sub>Br<sub>2</sub>P<sub>2</sub>. Обчислено, %: Br – 18,57; P – 7,20.

**9,10-Біс(трифенілфосфонійхлоридметил)антрацен (XIV).** Суміш 2,75 г (0,01 моль) 9,10-бісхлорметилантрацену та 5,2 г (0,02 моль) трифенілфосфіну розчиняли в 25 мл диметилформаміду і кип'ятили протягом 3 год. Осад, що утворився, відфільтрували, промили ефіром, висушили. Вихід – 3,6 г (45 %). Т.топл. – 262–264 °С. Знайдено, %: P – 7,60. C<sub>52</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>2</sub>P<sub>2</sub>. Обчислено, %: P – 7,75.

## Експериментальна біологічна частина

Антимікробну активність синтезованих речовин вивчали за допомогою мікрометоду з використанням одноразових полістиролових планшет та мікротитраторів Такачі. У 96-ямковій полістироловій планшеті вносили по 0,05 мл 4-годинної культури мікроорганізмів (1 мл середовища містив 105 КУО; для *S. albicans* використовували розведення мікроорганізмів 1:100 у рідкому середовищі Сабуро).

Платиновою корзинкою місткістю 0,05 мл набирали матричний розчин дослідної речовини, концентрація якого дорівнювала 1000 мкг/мл, і вносили в першу ямку. В інші ямки першого ряду вносили наступні дослідні речовини таким самим чином. Послідовно повертаючи корзинки, отримували розведення в усіх ямках від 500 до 3,9 мкг/мл. Аналогічно проводили експеримент на інших планшетах з наступними тест-культурами мікроорганізмів. Після цього планшети поміщали у вологу камеру в термостат при температурі 37 °С, інкубували 24 год (для грибів – відповідно 28 °С, 48 год). Результати досліджень наведені в табл. 2.

## Висновки

1. Здійснено синтез нових фосфонієвих похідних антрацену.
2. Антраценовмісні фосфонієві солі та їх похідні виявляють протимікробну активність, яка визначається структурою сполук. Максимальну протимікробну активність серед досліджених речовин виявляють арилгідрозони (10-формілантрин-9)-трифенілфосфонійхлориду та бісфосфонієва сіль, синтезована на основі 9,10-бісхлорметилантрацену.

1. Букачук О.М. // Наук. вісник Чернівецького ун-ту. – Чернівці: Рута, 2000. – Вип. 90.: Хімія. – С. 92–101.

2. Букачук О.М., Баранова Л.Я. // Там же. – Чернівці: Рута, 2001. – Вип. 129.: Хімія. – С. 74–80.

3. Ластухін Ю.О. Хімія природних органічних сполук. — Львів: Національний університет «Львівська політехніка», «Інтелект-Захід», 2005. — С. 322–338.
4. Малішевська А.В., Букачук О.М., Дейнека С.Є. // Бук. мед. вісник. — 2003. — Т. 7, № 3. — С. 123–127.
5. Малішевська А.В. // Клінічна та експериментальна патологія. — 2003. — Т. 11, № 2. — С. 51–54.
6. Малішевська А.В. Антимікробна дія та перспективи застосування в медицині нових четвертинних фосфонієвих сполук: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Х., 2005. — 27 с.
7. Мороз В.М., Палій Г.К., Волянський Ю.Л. // Вісн. Вінницького держ. мед. університету. — 2000. — Т. 4, № 2. — С. 260–264.
8. Проданчук Н.Г., Патратий В.К., Шевчук М.И. и др. // Тез. докл. II Всесоюз. конф. — Барнаул. М.: ИЭН им. Н.Ф.Гамалии АМИ СССР, 1988. — Ч. 1. — С. 220–222.
9. Тарасова Р.И., Воскресенская О.В., Семіна И.И. // Хим.-фармац. журн. — 2002. — Т. 36, № 6. — С. 17–20.
10. Ягодинец П.И., Скрипская О.В., Проданчук Н.Г. и др. // Там же. — 1995. — Т. 29, № 1. — С. 49–51.

Надійшла до редакції 15.07.2008.

*А.В.Гуменная, О.М.Букачук, С.Е.Дейнека, А.В.Блиндер*

#### ПОИСК НОВЫХ АНТИМИКРОБНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАЦЕНА

**Ключевые слова:** антимикробная активность, антрацен, фосфониевые соли, синтез

Осуществлен синтез новых фосфониевых солей на основе галогенопроизводных антрацена. Строение полученных соединений подтверждено спектральными и аналитическими данными. Исследована антимикробная активность синтезированных соединений относительно шести тест-культур микроорганизмов.

*A.V.Gumenna, O.M. Bukachuk, S.Ye.Deineka, A.V. Blinder*

#### THE SEARCH OF NEW ANTIMICROBIAL COMPOUNDS AMONG DERIVATIVES OF ANTRACENE

**Key words:** antimicrobial activity, anthracene, phosphonium salts, synthesis

#### SUMMARY

The synthesis of new phosphonium salts on the basis of halogen-containing derivatives of anthracene is carried out. The structure of prepared products was confirmed by analytical and spectral data.

The authors have investigated the antimicrobial activity of prepared products pertaining to 6 test cultures of microorganism.

