

Т.М. Тарас, Є.Р. Лучкевич, М.З. Федорів,
О.З. Комаровська-Порохнявець*

Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника;
*Національний університет «Львівська політехніка»,
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

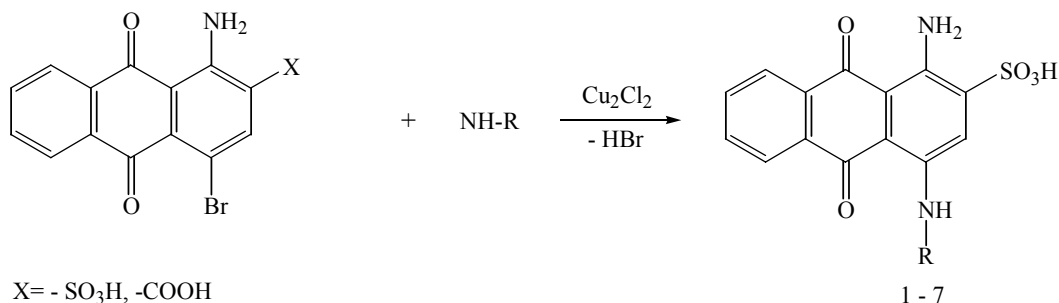
АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ НІТРОГЕНОВМІСНИХ ПОХІДНИХ 9,10-АНТРАХІНОНУ

© Тарас Т.М., Лучкевич Є.Р., Федорів М.З., Комаровська-Порохнявець О.З., 2009

Постановка проблеми. Структуру найвідомішого антрахінонового барвника – алізарину – було встановлено у 1869 р. З того часу було розроблено багато промислових методів одержання та різноманітний асортимент антрахінонових барвників, а хімія антрахінону виділилася в окрему галузь органічної хімії. Незважаючи на великі терміни досліджень, інтерес до сполук цього класу не обмежується барвниками; їх застосовують у різноманітних галузях людської діяльності, а останнім часом ці сполуки розглядають з більшою зацікавленістю, оскільки це найчисленніша група природних хінонів [1, 2]. Найбільше їх міститься в грибах, лишайниках, в рослинних організмах, менше – у комах. Більшість з них існують у вигляді складних сумішей, що потребують ретельного вивчення, оскільки всі організми, що містять похідні антрахінону, характеризуються володіють певною біологічною активністю. Аналіз літературних джерел свідчить, що введення до молекули біогенного аміну певним чином впливає на його біологічну активність.

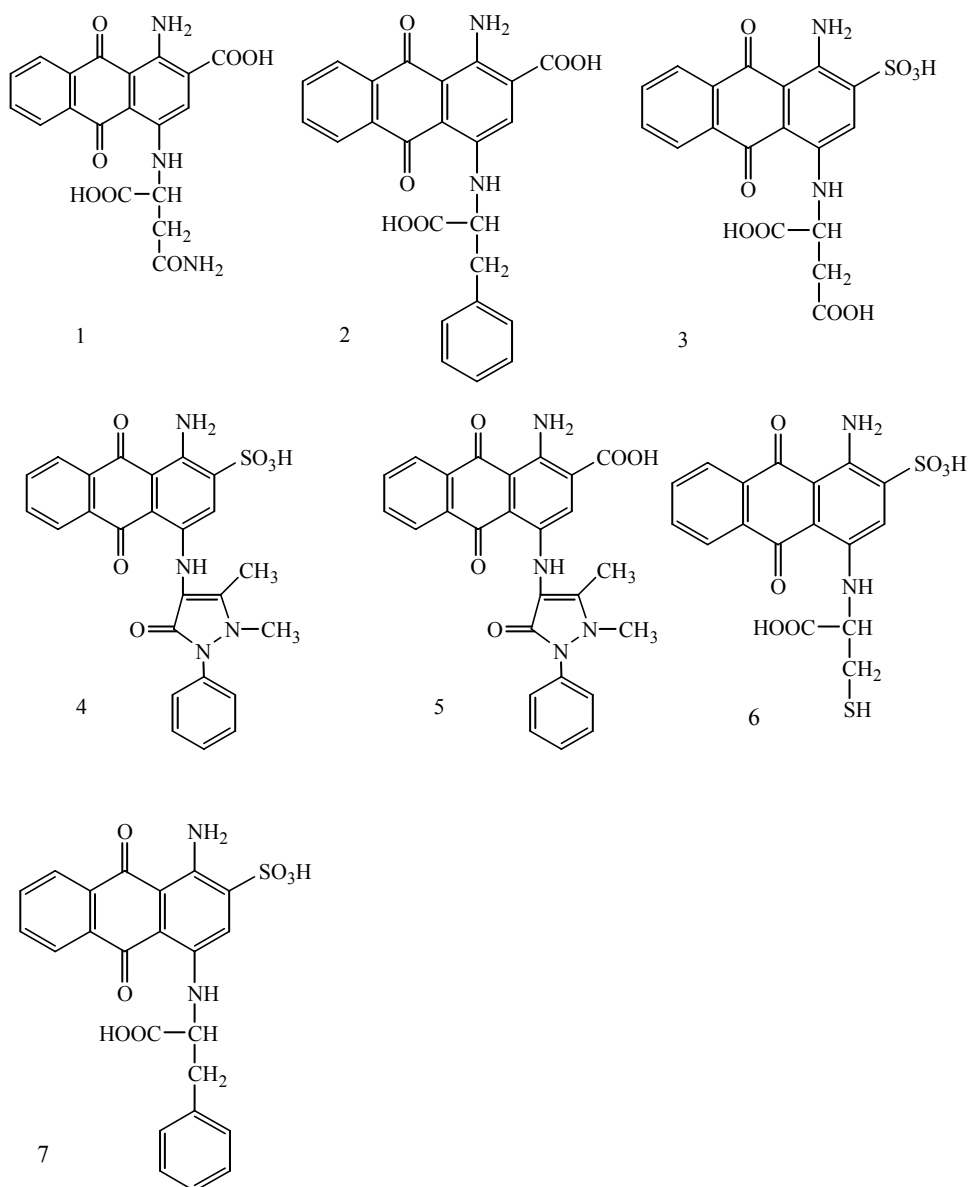
Мета роботи. У роботі ми мали на меті дослідити антимікробну активність нітрогеновмісних похідних 9,10-антрахінону, комбінуючи різноманітні біогенні аміни та способи їх введення до молекули. Опираючись на описані реакції нуклеофільного заміщення в ряду 9,10-антрахінону та доступні вихідні речовини, ми прагнули різноманітні сполуки, які б мали різноманітну біологічну активність.

Експериментальна частина. Як вихідну сировину використовували 1-аміно-4-бром-9,10-антрахінон-2-сульфо кислота (технічна назва – бромамінова кислота) та 1-аміно-4-бром-9,10-антрахінон-2-карбонна кислота (бромамінокарбонова кислота), які доступні і широко використовуються для виробництва барвників. Реакція нуклеофільного заміщення бромом в похідних антрахінону-9,10 широко застосовується для введення різноманітних амінів до молекули [3].



Наведена реакція була використана для введення амінокислот та 2-аміноантипірину до молекули бромамінової кислоти. Реакцію проводили у водному середовищі, підтримуючи рН у межах 6,5 ÷ 6 в присутності солей одновалентної міді як каталізатора при нагріванні до 100 °С. Сполуки міді часто використовують як каталізатори при нуклеофільному заміщенні галогену на слабоосновний амін. Механізм каталітичної дії одновалентної міді докладно описаний у роботі [3].

Для запобігання побічним реакціям відповідний амін брали у двократному надлишку. Контролювали реакцію методом тонкошарової хроматографії в системі хлороформ – бензол – метанол (2:1:0,6). Витримували реакційну масу доти, доки в пробі присутня рожева пляма з R_f 0,43, що відповідає бромаміновій або бромамінокарбоновій кислотам. Після досягнення кінця реакції реакційну масу підкислювали соляною кислотою до нейтрального середовища за універсальним папером і відфільтровували одержаний продукт. Одержаний продукт очищували методом препаративної хроматографії. Наведеною методикою були одержані сполуки (1) – (7). Будова одержаних сполук була доведена даними елементного аналізу, ПМР- та ІЧ-спектроскопією. ІЧ-спектри записані на приладі SPECORD M-80 в таблетках з KBr, ПМР спектри отримані на приладі Bruker WP-200 в DMSO, внутрішній стандарт ГМДС.



Антимікробну активність одержаних сполук вивчали на тест-культурах бактерій *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum* та грибів *Candida tenuis*, *Aspergillus niger* методом дифузії речовин в агар на твердому поживному середовищі (м'ясопептонний агар – для бактерій, сусло-агар – для грибів). Мікробне навантаження 10^9 клітин (спор) на 1 мл. Тривалість інкубації бактерій 24 год. при температурі 35 °С, грибів – 48 – 72 год при 28 – 30 °С.

Ступінь активності досліджуваних сполук оцінювали за розміром зон пригнічення росту тест-культур мікроорганізмів, вважаючи, що при діаметрі 11–15 мм мікроорганізм малочутливий до препарату, при 16 – 25 мм – чутливий та при > 25 мм високочутливий. Повторювали кожний дослід тричі. Для оцінки рівня активності вказаних сполук на тест-культурах мікроорганізмів здійснювали порівняння за цих умов з дією відомих антибіотиків: ванкоміцину, оксациліну, ністатину.

Обговорення результатів. Результати вимірювань, що були одержані за описаною схемою, наведені в таблиці.

**Антимікробна активність нітрогеновмісних похідних 9,10-антрахінону 1-6
за методом дифузії речовин в агар**

Код сполуки	Концентрація, %	Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм				
		E.coli	St.aureus	Myc.luteum	C.tenuis	A.niger
1	0,5	0	0	0	0	16,6
	0,1	0	0	0	0	0
2	0,5	0	0	15,3	10,3	12,3
	0,1	0	0	0	0	0
3	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
4	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
5	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
6	0,5	0	0	0	10,6	0
	0,1	0	0	0	0	0
7	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
ванкоміцин	0,1	16	18	58	0	0
ністатин	0,1	0	11	15	24	25
оксацилін	0,1	0	21	0	0	0

Наведені результати ілюструють, що амінокислотні похідні 9,10-антрахінону не мають антимікробної активності, а протигрибкова активність незначна і спостерігається у деяких похідних. Тільки похідне (2), що містить залишок тирозину, виявляє помірну антимікробну активність до *Mycobacterium luteum* (діаметр зон пригнічення 15,3 мм за концентрації 0,5 %) та помірну протигрибкову активність на тест-культурах *Candida tenuis* та *Aspergillus niger*. До дії похідної (6), що містить цистеїн, виявилися чутливими *Candida tenuis* (за концентрації 0,5 % діаметр зони пригнічення 10,6 мм) а до похідної (1), аспаргін виявилися чутливими *Aspergillus niger* (за концентрації 0,5 % діаметр зони пригнічення 16,6 мм).

Отже, у роботі синтезовані нітрогеновмісні похідні 9,10-антрахінону та досліджена їх антимікробна активність.

1. Thomson R.H. *Naturally Occuring Quinones*. 2-nd Ed. London, Academic Press. – 1971. – 734 p.
2. Sainsbury M. – In: *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*. 2-nd Ed. Ed. S Coffey. Amsterdam etc., Elsevier. V 3. PT H. – 1979. – P. 1-104.
3. Горелик М.В. *Хімія антрахінона и их производных*. – М.: Хімія, 1983. – 296 с.