

БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ РЕЧОВИНИ КЛАСУ ТРИФЕНІЛФОСФОНІЄВИХ СОЛЕЙ

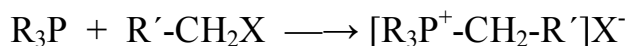
Листван В.В., Дейнека С.Є., Листван В.М.
Житомирський державний університет імені Івана Франка

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. 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.

Виходячи з літературних даних і деяких результатів розпочатих нами досліджень, можна зробити висновок, що фосфонієві солі і алкіліденфосфорани, які протягом багатьох років синтезуються на кафедрі хімії Житомирського університету, є перспективними об'єктами для пошуку нових ефективних антимікробних та антисептичних засобів.

Одержання фосфонієвих солей

Фосфонієві солі можна отримати взаємодією фосфінів з органічними галогенопохідними. Найчастіше використовують третинні фосфіни, а з них – трифенілфосфін як зручну в роботі кристалічну сполуку, яка в чистому вигляді позбавлена характерного для багатьох інших фосфінів неприємного запаху і високої токсичності.



Нами синтезовано велику групу фосфонієвих солей на основі бензилгалогенідів $[Ph_3P^+CH_2Ar]X^-$ (X – Cl, Br, I), серед яких є сполуки з різноманітними функціональними групами, зв'язаними з ароматичним залишком, і досліджено їх дію на мікроорганізми.

Фосфонієві солі бензильного типу і їх антибактеріальна дія

З метою пошуку нових антимікробних препаратів ми звернули увагу на трифенілфосфонієві солі бензильного типу (арилметильні трифенілфосфонієві солі). У даній роботі досліджена дія арилметильних фосфонієвих солей **1-14**, що містять різні замісники в бензиліденовій частині молекули, на 6 тест-культур мікроорганізмів: *S.aureus* ATCC 25923, *E.coli* ATCC 25922, *E.faecalis* ATCC 29213, *P.aureginosa* ATCC 27853, *B.subtilis* 8236 F-800 і *C.albicans* ATCC 885-653. Зроблено спробу проаналізувати вплив замісників у фосфонієвих солях на антимікробні властивості сполук.

Арилметильні фосфонієві солі **1-14** (див. таблицю 1) легко утворюються при взаємодії трифенілфосфіну з бензилгалогенідами:

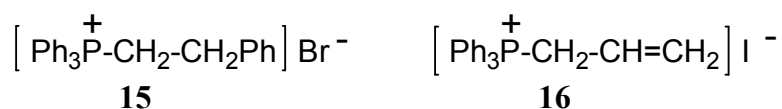


X = Cl, Br, I

1-14

Бромовання метиларенів бромсукцинімідом у тетрахлорметані (традиційний метод) є зручним способом одержання бромометиларенів. При необхідності монобромовання ди- і поліметилпохідних реагенти беруть у співвідношенні 1:1 з деяким надлишком поліметиларену. Так, монобромованням 4,4'-дитолілсульфону (взятого у надлишку) отримано 4-бромометил-4'-метилдифенілсульфон, реакція якого з трифенілфосфіном призводить до утворення солі **14**. Аналогічно отримані солі **8** і **10**.

Для порівняння досліджено сполуку **15**, у якій бензенове кільце відділене від



атома фосфору двома метиленовими групами, і сіль алільного типу **16**.

Результати вивчення антимікробної активності (мінімальної інгібуючої концентрації) досліджених сполук наведені у таблиці 1. Вони 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.

Таблиця 1.

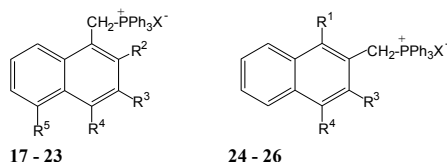
Мінімальна інгібуюча концентрація (мкг/мол) солей $[\text{Ph}_3\text{P}^+-\text{CH}_2\text{Ar}] \text{X}^-$ (1-14) і $[\text{Ph}_3\text{P}^+-\text{CH}_2\text{R}] \text{X}^-$ (15,16)

Спо лука	Ar (R)	X	Молек. формула	Тест-культури мікроорганізмів					
				S.au- reus	E.coli	E.fa e- calis	P.aur egin osa	B.su btilis	C.albic ans
1	Ph	Cl	$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClP}$	15,6	>500	250	>500	31,2	125
2	Ph	I	$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{IP}$	7,8	250	500	>500	62,5	500
3	2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$	Br	$\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{BrCl}_2\text{P}$	31,2	500	500	>500	62,5	62,5
4	4- ClC_6H_4	Br	$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{BrClP}$	15,6	250	250	>500	62,5	62,5
5	3- FC_6H_4	Br	$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{BrFP}$	31,2	500	500	>500	125	62,5
6	3- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	Br	$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{BrNO}_2\text{P}$	62,5	>500	500	>500	125	250
7	4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	Br	$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{BrNO}_2\text{P}$	125	>500	500	>500	250	500
8	2,3,5,6- Cl_4 -4- CH_3C_6	Br	$\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{BrCl}_4\text{P}$	1,95	125	31,2	500	3,9	31,2
9	4- $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	Br	$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{BrO}_2\text{PS}$	500	>500	>500	>500	500	>500
10	4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	Br	$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{BrP}$	3,9	250	125	>500	15,6	250
11	4- $\text{CH}_3\text{COC}_6\text{H}_4$	Br	$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{BrOP}$	62,5	>500	500	>500	125	250
12	4- $\text{CH}_3\text{OOC}_6\text{H}_4$	Br	$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{BrO}_2\text{P}$	62,5	>500	500	>500	125	500
13	2,4,6- $(\text{CH}_3)_3\text{C}_6\text{H}_2$	Cl	$\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClP}$	7,8	125	62,5	250	7,8	31,2
14	4-(4- CH_3 - $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$) C_6H_4	Br	$\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{BrO}_2\text{PS}$	31,2	500	125	500	31,2	250
15	PhCH_2	Br	$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{BrP}$	15,6	250	250	>500	62,5	500
16	$\text{CH}_2=\text{CH}-$	I	$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{IP}$	250	>500	>500	>500	250	62,5

Нафтилметильні трифенілфосфонієві солі

У даній роботі нами продовжено дослідження дії трифенілфосфонієвих солей арилметильного (бензильного) типу, в яких арили – це 1- або 2-нафтильні залишки, що містять ще інші замісники (головним чином метильні групи), на різні тест-культури мікроорганізмів.

Вивчалась дія на 6 видів мікроорганізмів нафтилметильних фосфонієвих солей **17-26**, що містять в нафталеновому циклі метильні залишки, або ж метокси- чи нітрогрупу та трифенілфосфонійметильну групу в положенні α або β . Індокси



замісників $\text{R}^1 - \text{R}^5$ у формулах солей **17-26** відповідають положенням замісника в нафталеновому циклі.

Слід відзначити, що наявність хоча б однієї метильної групи в нафталеновому фрагменті (сполуки **17** і **18**) призводить до посилення антимікробної дії порівняно з незаміщеними нафтилметилфосфоній галогенідами.

Ще більший вплив спостерігається при наявності двох чи трьох таких груп (солі **19** - **21**, **25**, **26**). Найвищу антимікробну дію виявив (4,5-диметил-1-нафтил)трифенілфосфоній хлорид **21**, особливо стосовно *S.aureus*. Можливо, це пов'язано з тим, що в цій сполуці метильні групи є в обох бензенових кільцях нафталенового фрагмента. Високу активність мають також (1,3,4-триметил-2-нафтил)трифенілфосфоній хлорид **26**, (1,4-диметил-2-нафтил)трифенілфосфоній хлорид **25** та інші його ізомери з двома замісниками (**19**, **20**).

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*.

Таблиця 2

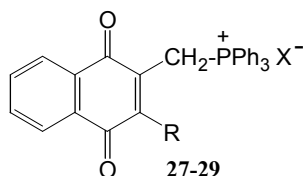
Фосфонієві солі 17 - 26

Спо- лук а	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Нафтильний залишок	Молекулярна формула
17	-	CH ₃	H	H	H	Cl	2-метил-1-нафтил	C ₃₀ H ₂₆ ClP
18	-	H	H	CH ₃	H	Cl	4-метил-1-нафтил	C ₃₀ H ₂₆ ClP
19	-	CH ₃	H	CH ₃	H	Cl	2,4-диметил-1-нафтил	C ₃₁ H ₂₈ ClP
20	-	H	CH ₃	CH ₃	H	Cl	3,4-диметил-1-нафтил	C ₃₁ H ₂₈ ClP
21	-	H	H	CH ₃	CH ₃	Cl	4,5-диметил-1-нафтил	C ₃₁ H ₂₈ ClP
22	-	OC H ₃	H	H	H	Cl	2-метокси-1-нафтил	C ₃₀ H ₂₆ ClOP
23	-	H	H	NO ₂	H	Br	4-нітро-1-нафтил	C ₂₉ H ₂₃ BrNO ₂ P
24	H	-	H	H	-	Br	2-нафтил	C ₂₉ H ₂₄ BrP
25	CH ₃	-	H	CH ₃	-	Cl	1,4-диметил-2-нафтил	C ₃₁ H ₂₈ ClP
26	CH ₃	-	CH ₃	CH ₃	-	Cl	1,3,4-триметил-2-нафтил	C ₃₂ H ₃₀ ClP

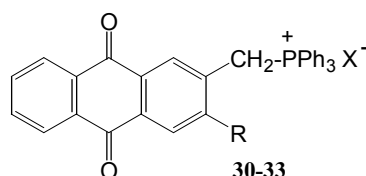
Хінонні фосфонієві солі як потенційні антимікробні засоби

Важливою групою досліджених сполук є трифенілфосфонієві солі арилметильного (бензильного) типу, що містять хінонні цикли (1,4-нафтохінону або антрахінону).

Взаємодія галогенометилнафтохінонів з трифенілфосфіном дає солі **27-29** – кристалічні, майже безбарвні сполуки. Вони хімічно споріднені з вітамінами



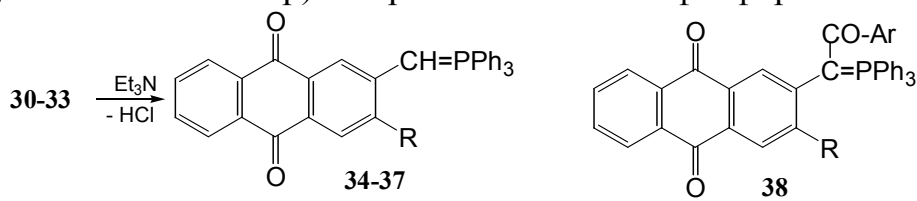
R, X = CH₃, Br (**27**);
CH₃, Cl (**28**); Br, Br (**29**)



R, X = H, Br (**30**); H, Cl (**31**)
F, Br (**32**); CH₃, Br (**33**)

групи К.

Фосфонієві солі **30-33** антрахінонового ряду при дії основ (триетиламін, розчини лугів та ін.) відщеплюють HBr і утворюють яскраво забарвлені (смарагово-зелений колір) антрахінонілметиленфосфорани **34-37**, недостатньо



стійкі для виділення і зберігання у вільному стані. У результаті ацилювання вони утворюють стійкі ацильовані фосфоріліди **38**.

Деякі похідні антрахінону зустрічаються у природі, особливо сполуки фенольного характеру. Вони поширені у грибах, зустрічаються також у нижчих і вищих рослинах і комах (алізарин, емодин, хризофанова кислота та ін.). 2,4-Динітрофенілгідразони деяких антрахінонів мають виразну антиракову дію.

Хінонні фосфонієві солі **27-29** і **30-33** виявили досить значну антибактеріальну активність. Особливо це стосується таких тест-культур мікроорганізмів: *S.aureus* ATCC 25923, *B.subtilis* 8236 F-800, *E.faecalis* ATCC 29213 і меншою мірою *C.albicans* ATCC 885-653. Тільки на *E. coli* ATCC 25922 і *P. aureginosa* ATCC 27853 вони практично не діють, або ж активні при значних концентраціях. Найвищу активність з описаних тут речовин виявила бромозаміщена нафтохінонна фосфонієва сіль **29**. Взагалі солі з циклами нафтохінону в окремих випадках дещо активніші, ніж солі антрахінонів. Порівняння солей з різними аніонами (**27** і **28**, **30** і **31**) не показало істотної різниці між ними, але все ж броміди виявились в деяких випадках дещо активнішими, ніж відповідні хлориди.

Серед досліджених нами хінонних фосфонієвих солей виявлено сполуки з особливо високою антибактеріальною активністю, на дві з них отримано патенти.