

УДК 579.22:547.558.1:547.651

А.В. Малішевська¹, В.М. Листван², С.Є. Дейнека¹, В.В. Листван²

**АНТИМІКРОБНА ДІЯ НАФТИЛМЕТИЛЬНИХ
ТРИФЕНІЛФОСФОНІЄВИХ СОЛЕЙ**

1 – Кафедра мікробіології та вірусології (зав. – проф. С.Є.Дейнека)
Буковинської державної медичної академії,
2 – кафедра хімії (зав. – доц. Ю.К.Онищенко)
Житомирського державного педагогічного університету

Резюме. Досліджено антимікробну дію низки трифенілфосфонієвих солей, що містять метильні та інші замісники в нафталенових циклах, і вплив цих замісників на біологічну

© А.В. Малішевська, В.М. Листван, С.Є. Дейнека, В.В. Листван, 2003

активність солей. Серед них виявлено сполуки з помірною та високою антимікробною активністю.

Ключові слова: трифенілфосфонієві солі, нафтилметильні фосфонієві солі, метилнафталени, бактерії, антимікробна активність.

Вступ. У попередній публікації [1] наведені результати вивчення антимікробних властивостей деяких фосфонієвих солей, похідних нафталу. Серед них виявлено сполуки з помірною активністю щодо деяких видів мікроорганізмів і дійшли висновку про доцільність пошуку нових біологічно активних засобів серед сполук цього класу.

У даній роботі нами продовжено розпочаті раніше дослідження в цьому напрямку. На 6 тест-культурах мікроорганізмів вивчалась антимікробна дія трифенілфосфонієвих солей арилметильного (бензильного) типу, в яких арили – це 1- або 2-нафтильні залишки, що містять ще інші замісники (головним чином метильні групи).

Мета дослідження. Пошук ефективних антимікробних сполук шляхом дослідження нових трифенілфосфонієвих солей – похідних нафталу і вивчення впливу на антимікробну активність цих сполук-замісників, сполучених з нафталеновим циклом.

Матеріал і методи. Досліджувалися трифенілфосфонієві солі арилметильного типу, де арили – 1-нафтил або 2-нафтил з одним, двома або трьома замісниками (метильні, метокси- або нітрогрупи). Вивчено 10 таких сполук.

Експериментальна хімічна частина. Вихідні галогенометильні похідні, необхідні для синтезу фосфонієвих солей, ми одержували реакцією хлорометилування відповідних метилнафталенів (хлориди) або ж бромованням 2-метилнафталу чи 2-метил-4-нітронафталу бромосукцині-мідом (броміди). Наступна взаємодія отриманих хлорометильних похідних із трифенілфосфіном у киплячому толуені чи ксилені призводить до утворення фосфоній хлоридів, що випадають в осад у цих малополярних розчинниках. Бромометилнафталени досить легко взаємодіють з трифенілфосфіном і в бензені. Майже всі солі синтезовані за методиками, описаними раніше [2,3].

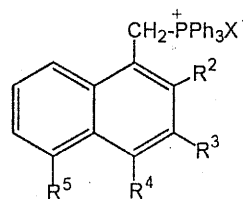
(4-Нітро-1-нафтилметил)трифенілфосфоній бромід (1g). Розчиняли в 20 мл бензену 2,6 г (0,01 моль) трифенілфосфіну і 2,7 г 1-бромометил-4-нітронафталу (отриманого бромованням 1-метил-4-нітронафталу бромосукцинімідом при нагріванні в CCl_4). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 год (або ж залишали розчин при кімнатній температурі на 2 доби). Осад солі, що утворився, відфільтрували, промивали бенzenом. Речовину, достатньо чисту, для аналізу кристалізували з води. Вихід 86 %. $T_{пл}$ 280°C (з розкл). Знайдено % Br: 14,83. $C_{29}H_{23}BrNO_2$. Р. Обчислено % Br: 15,12.

Експериментальна біологічна частина. Антимікробну активність дослідних речовин вивчали за допомогою мікрометоду з використанням одноразових полістиролових планшет та мікротитраторів Такачі [4].

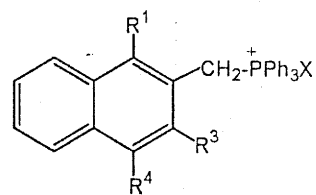
У 96 лункові полістиролові планшети вносили по 0,05 мл 4-годинної культури мікроорганізмів (1 мл середовища містило 10^5 КУО; для *S. albicans* використовували розведення мікроорганізмів 1:100 у рідкому середовищі Сабуро).

Платиною корзинкою об'ємом 0,05 мл набирали матричний розчин дослідної речовини, концентрація якого дорівнювала 1000 мкг/мл і вносили в першу лунку. В інші лунки першого ряду вносили наступні дослідні речовини таким же чином. Послідовно повертаючи корзинки, отримували розведення у всіх лунках від 500 мкг/мл 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°C, інкубували 24 год (для грибів – відповідно 28°C, 48 год).

Результати дослідження та їх обговорення. Вивчалась дія на 6 тест-культурах мікроорганізмів нафтилметильних фосфонієвих солей 1a-g і 2a-c, що містять у нафталеновому циклі метильні залишки або ж метокси- чи нітрогрупу та трифенілфосфонійметильну групу в положенні α або β . Індеси замісників $R^1 - R^5$ у формулах 1a-g і 2a-c відповідають положенням замісника в нафталеновому циклі.



1a-g



2a-c

Таблиця 1

Фосфонієві солі 1a-g і 2a-c

Сполука	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Нафтильний залишок	Молекулярна формула
1a	-	CH ₃	H	H	H	Cl	2-метил-1-нафтил	C ₃₀ H ₂₆ ClP
1b	-	H	H	CH ₃	H	Cl	4-метил-1-нафтил	C ₃₀ H ₂₆ ClP
1c	-	CH ₃	H	CH ₃	H	Cl	2,4-диметил-1-нафтил	C ₃₁ H ₂₈ ClP
1d	-	H	CH ₃	CH ₃	H	Cl	3,4-диметил-1-нафтил	C ₃₁ H ₂₈ ClP
1e	-	H	H	CH ₃	CH ₃	Cl	4,5-диметил-1-нафтил	C ₃₁ H ₂₈ ClP
1f	-	OCH ₃	H	H	H	Cl	2-метокси-1-нафтил	C ₃₀ H ₂₆ ClOP
1g	-	H	H	NO ₂	H	Br	4-нітро-1-нафтил	C ₂₉ H ₂₃ BrNO ₂ P
2a	H	-	H	H	-	Br	2-нафтил	C ₂₉ H ₂₄ BrP
2b	CH ₃	-	H	CH ₃	-	Cl	1,4-диметил-2-нафтил	C ₃₁ H ₂₈ ClP
2c	CH ₃	-	CH ₃	CH ₃	-	Cl	1,3,4-триметил-2-нафтил	C ₃₂ H ₃₀ ClP

Таблиця 2

Антимікробна активність нафтилметильних трифенілфосфонієвих солей (мкг/мл)

Сполука	S.aureus ATCC 25 923	E.coli ATCC 25 922	E.faecalis ATCC 29 213	P.aeruginosa ATCC 27 853	B.subtilis 8236 F 800	C.albicans ATCC 885-653
1a	7,8	250	125	250	7,8	62,5
1b	3,9	125	62,5	250	7,8	62,5
1c	3,9	62,5	31,2	250	7,8	62,5
1d	3,9	250	62,5	125	3,9	62,5
1e	1,95	250	62,5	250	3,9	62,5
1f	7,8	125	62,5	500	7,8	125
1g	15,6	500	125	500	31,2	125
2a	7,8	125	125	500	15,6	125
2b	3,9	62,5	62,5	250	3,9	62,5
2c	3,9	125	62,5	250	3,9	62,5

Солі 1a-g і 2a-c (табл. 1) – безбарвні стабільні кристалічні сполуки, слабо розчинні у воді, легше в етанолі (хлориди краще, броміди менш розчинні), легко розчинні в інших полярних розчинниках (хлороформ, метиленхлорид, ДМСО, ДМФА).

Цікаво було дослідити чи і як впливають замісники на антимікробні властивості (табл. 2) нафтилметильних фосфоній галогенідів, порівнюючи солі, що містять такі залишки з незаміщеними в нафталенових циклах солями типу (2-нафтилметил)трифенілфосфоній броміду (2a) чи (1-нафтилметил)- трифенілфосфоній галогенідами, дослідженими в роботі [1].

Останні ж, як показали наші дослідження і результати роботи [1], виявили лише помірну дію на деякі види мікроорганізмів. Практично не призводить до посилення цієї активності наявність таких замісників, як метоксигрупа (сіль 1f) чи нітрогрупа (1g). Головна увага в нашому дослідженні приділялася солям, що містять метильні замісники в нафталеновому фрагменті (від одного до трьох).

Стосовно цих замісників, які в хімічному відношенні не є активними функціональними групами, отримано однозначно позитивні наслідки їх впливу на антимікробні властивості цієї групи речовин. Вже наявність однієї метильної групи в нафталеновому фрагменті (сполуки 1a і 1b) призводить до посилення антимікробної дії порівняно з незаміщеними нафтилметил- фосфоній галогенідами. Ще більший вплив спостерігається за наявності двох чи трьох таких груп (солі 1c, 1d, 1e, 2b, 2c). Найвищу антимікробну дію виявив (4,5-диметил-1-нафтил)трифенілфосфоній хлорид (1e), особливо стосовно S.aureus ATCC 25 923.

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)три-фенілфосфоній хлорид (2с), (1,4-диметил-2-нафтил)три-фенілфосфонійхлорид (2b) та інші його ізомери з двома замісниками (1с, 1d).

Якщо аналізувати дію всієї групи речовин на різні види мікроорганізмів, то найефективнішими вони є стосовно *S.aureus* ATCC 25 923 і *B.subtilis* 8236 F 800, дещо слабше діють на *E.faecalis* ATCC 29 213 і *C.albicans* ATCC 885-653. Найменш чутливими до цієї групи фосфонієвих солей виявились *E.coli* ATCC 25 922 і особливо *P.aeruginosa* ATCC 27 853.

Висновки. 1. При дослідженні на 6 тест-культурах мікроорганізмів виявлено помірну та високу антимікробну активність 10 заміщених (нафтилметил)три-фенілфосфоній галогенідів.

2. Введення метильних груп у нафталенові цикли помітно посилює антимікробні властивості відповідних фосфонієвих солей, а нітро- та метоксигрупи такого впливу не виявляють.

Пошук нових антимікробних засобів серед нафтилметильних трифенілфосфонієвих сполук залишається актуальним щодо подальшого їх дослідження, як можливих високоефективних антисептичних речовин.

Література. 1. *Малишевська А.В., Букачук О.М., Дейнека С.С.* Синтез та антимікробна активність нових нафталеновмісних четвертинних фосфонієвих сполук // Бук. мед. вісник. – 2003. - № 3. – С.123 - 125. 2. *Листван В.Н., Стасюк А.П.* Введение метильных групп в полициклические соединения через фосфониевые соли // Ж. орг. химии. – 1985. – Т.21, № 2. – С. 392 – 398. 3. *Листван В.Н., Гончар Г.В., Руденко Е.С. и др.* Синтез диарилэтиленов с конденсированными ядрами по реакции Виттига // Ж. орг. химии. – 1981. – Т.17, № 8. – С. 1711 - 1716. 4. *Орлова Г.М., Гивенталь Н.И., Богданова Л.Ф.* Определение чувствительности псевдомонад к химно терапевтическим препаратам микрометодом в жидкой синтетической среде // Антибиотики и химиотерапия. – 1989. - Т 34, № 10. - С. 736 - 739.

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF NAPHTHYLMETHYL TRIPHENYL PHOSPHONIUM SALTS

A.V. Malishevskaya, V.M. Lystvan, S.Ye. Deineka, V.V. Lystvan

Abstract. The author has studied the antimicrobial action of a number of triphenyl phosphonium salts that contain methyl and other substituents in naphthalenic cycles and the influence of these substituents on the biological activity of salts. Compounds with a moderate and high antimicrobial activity have been discovered among them.

Key words: triphenyl phosphonium salts, naphthyl methyl phosphonium salts, methyl naphthalenes, bacteria, antimicrobial activity.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivsi)
State Pedagogical University (Zhytomyr)

Buk. Med. Herald. – 2003. – Vol.7, №4. – P.159–162.

Надійшла до редакції 29.09.2003 року