

В.М. Листван,
кандидат хімічних наук, доцент;
В.В. Листван,
кандидат хімічних наук, доцент
(Житомирський державний університет імені Івана Франка);
А.В. Малішевська,
кандидат медичних наук;
С.Є. Дейнека,
доктор медичних наук, зав. кафедри мікробіології
(Буковинський державний медуніверситет, м. Чернівці)

ФОСФОНІЄВІ СОЛІ ЯК ПОТЕНЦІЙНІ АНТИМІКРОБНІ ЗАСОБИ

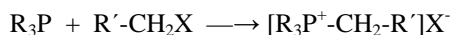
Стаття представляє результати. Одержано низку нових фосфонієвих солей бензильного, нафтильного та хінонного типу. Розроблено методики їх синтезу, підтверджено склад та будову. Вивчено дію отриманих сполук на 6 видів мікроорганізмів. Серед досліджених речовин виявлено сполуки з високою антимікробною активністю.

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, антивірусних 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. Наша стаття має на меті представити деякі результати проведених досліджень.

Одержання фосфонієвих солей

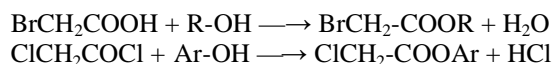
Фосфонієві солі можна отримати взаємодією фосфінів з органічними галогенопохідними. Найчастіше використовують третинні фосфіни, а з них – трифенілфосфін як зручну в роботі кристалічну сполуку, що в чистому вигляді позбавлена характерного для багатьох інших фосфінів неприємного запаху і високої токсичності.



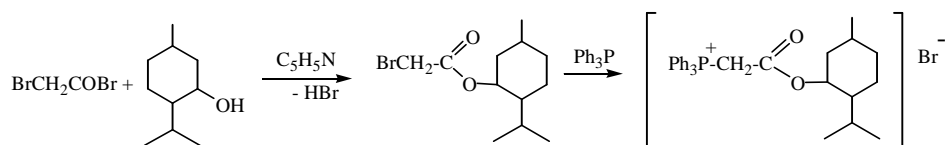
Саме трифенілфосфонієві солі дістали найбільше практичне застосування, в тому числі для одержання фосфорилідів (алкіліденфосфоранів). Взаємодія цього фосфіну з алкілгалогенідами дає алкільні трифенілфосфонієві солі $[Ph_3P^+CH_2Alk]X^-$, які, як показали наші дослідження, не проявляють помітної антимікробної дії.

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

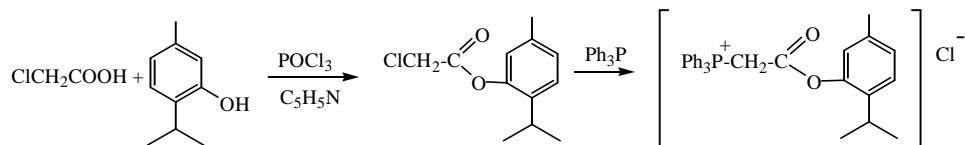
На основі естерів хлороцтової чи бромцтової кислот отримані фосфонієві солі з естеровими групами. Деякі вихідні естери – хлорацетати чи бромацетати – випускаються як реактиви (є комерційно доступними), але більшість з них ми синтезували реакцією хлоретанової чи брометанової кислот зі спиртами або хлорангідридів цих кислот зі спиртами чи фенолами.



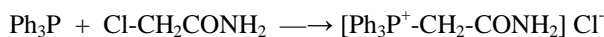
Так, взаємодією бромацетилброміду з ментолом ми отримали бромацетат ментолу, а далі реакцією з трифенілфосфіном – фосфонієву сіль, що містить залишок ментолу.



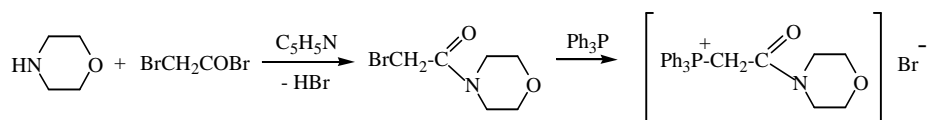
Естер тимолу ми отримали взаємодією його як фенолу з хлоретановою кислотою у присутності $POCl_3$ і далі провели синтез тимоловмісної фосфонієвої солі.



Деякі фосфонієві солі з амідними групами синтезовані на основі амідів хлоретанової чи брометанової кислот. Так, доступний хлорацетамід взаємодіє з трифенілфосфіном при нагріванні в толуені. Фосфонієва сіль, як звичайно, випадає в осад з малополярних розчинників.



Використовуючи бромацетилбромід і деякі первинні або вторинні аміни, можна отримати бромацетаміди, заміщені при атомі Нітрогену. Реакцію проводили у хлороформі або диметилформаміді. З останнього продукти реакції виділяли, осаджуючи їх водою. Таким чином були отримані фосфонієві солі на основі діетиламіну, орто- і пара-анізидину, мета-броманіліну та інших амінів. Оскільки цікавими з точки зору фізіологічної активності можуть бути продукти, що містять гетероцикли, ми використали деякі з нітрогеновмісних насичених гетероциклів (піролідин, морфолін) для отримання вказаним шляхом гетероциклової фосфонієвих солей. Схема отримання такої солі на основі морфоліну:

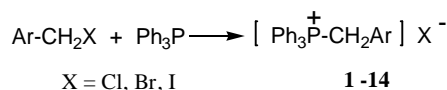


Як естерів, так і амідні фосфонієві солі, як виявилось, переважно не відзначаються активною антибактеріальною дією. Можливо, деякою мірою це зумовлено тим, що в умовах біологічного скринінгу можливий частковий гідроліз (розклад) такого типу солей, особливо естерових.

Фосфонієві солі бензильного типу і їх антибактеріальна дія

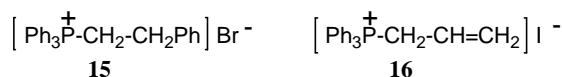
З метою пошуку нових антимікробних препаратів ми звернули увагу на трифенілфосфонієві солі бензильного типу (арилметильні трифенілфосфонієві солі). У даній роботі досліджена дія арилметильних фосфонієвих солей **1-14**, що містять різні замісники в бензиліденовій частині молекули, на 6 тест-культур мікроорганізмів: *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.



Більшість досліджених фосфонієвих солей описані нами раніше або отримані за відомими з літератури методиками. Синтез деяких солей ми здійснили в даній роботі. 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** [1,2].



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.

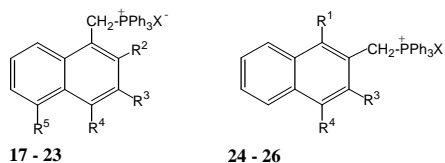
Мінімальна інгібуюча концентрація (мкг/мол) солей $[\text{Ph}_3\text{P}^+-\text{CH}_2\text{Ar}] \text{X}^-$ (1-14) і $[\text{Ph}_3\text{P}^+-\text{CH}_2\text{R}] \text{X}^-$ (15,16)

Сполука	Ar (R)	X	Молекулярна формула	Тест-культури мікроорганізмів					
				<i>S.aureus</i>	<i>E.coli</i>	<i>E.faecalis</i>	<i>P.aureginosa</i>	<i>B.sub-tilis</i>	<i>C.albicans</i>
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	$4\text{-ClC}_6\text{H}_4$	Br	$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{BrClP}$	15,6	250	250	>500	62,5	62,5
5	$3\text{-FC}_6\text{H}_4$	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	$2,3,5,6\text{-Cl}_4\text{-4-CH}_3\text{C}_6$	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	$4\text{-(4-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	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.

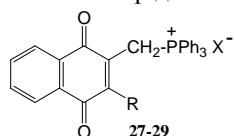
Фосфонієві солі **17 - 26**

Сполука	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	$\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{ClP}$
18	-	H	H	CH_3	H	Cl	4-метил-1-нафтил	$\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{ClP}$
19	-	CH_3	H	CH_3	H	Cl	2,4-диметил-1-нафтил	$\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{ClP}$
20	-	H	CH_3	CH_3	H	Cl	3,4-диметил-1-нафтил	$\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{ClP}$
21	-	H	H	CH_3	CH_3	Cl	4,5-диметил-1-нафтил	$\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{ClP}$
22	-	OCH_3	H	H	H	Cl	2-метокси-1-нафтил	$\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{ClOP}$
23	-	H	H	NO_2	H	Br	4-нітро-1-нафтил	$\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{BrNO}_2\text{P}$
24	H	-	H	H	-	Br	2-нафтил	$\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{BrP}$
25	CH_3	-	H	CH_3	-	Cl	1,4-диметил-2-нафтил	$\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{ClP}$
26	CH_3	-	CH_3	CH_3	-	Cl	1,3,4-триметил-2-нафтил	$\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{ClP}$

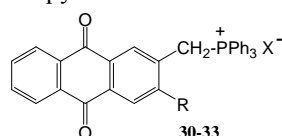
Хінонні фосфонієві солі як потенційні антимікробні засоби

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 групи К.



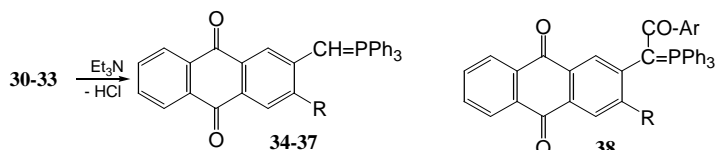
R, X = CH₃, Br (27);
CH₃, Cl (28); Br, Br (29)



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

Фосфонієві солі 30-33 антрахінонового ряду при дії основ (триетиламін, розчини лугів та ін.) відщеплюють НВг і утворюють яскраво забарвлені (смагдово-зелений колір) антрахінонілметиленфосфорани 34-37, недостатньо стійкі для виділення і зберігання у вільному стані. У результаті ацилювання вони утворюють стійкі ацильовані фосфоріліди 38 [3].

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.) [4-6]. 2,4-Динітрофенілгідрозони деяких антрахінонів мають виразну антиракову дію [7].

Хінонні фосфонієві солі 27-29 і 30-33 виявили досить значну антибактеріальну активність (таблиця). 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 [8,9].

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ТА ЛІТЕРАТУРИ

1. Bestmann H.J. und Schulz H. Eine neue Synthese von Carbonsäuren aus Phosphinalkylenen // Liebigs Ann.Chem. – 1964. – Bd.674. – S. 11-17.
2. Issleib K. und Lischnewski M. Beitrage zur Chemie der Phosphinalkylenen // J. prakt. Chem. – 1968. – Bd. 311. – № 5. – S. 857-868.
3. Листван В.Н., Стасюк А.П., Корнилов М.Ю., Комаров И.В. Ацилирование антрахинонилметилен- фосфоранов в двухфазной системе. Синтез арилэтинилантрахинонов // Журн. общ. хим. – 1990. – Т. 60, № 4. – С. 804-807.
4. Запрометов М.Н. Основы биохимии фенольных соединений. – М.: Высшая школа, 1974. – С. 39.
5. Горелик М.В. Химия антрахинонов и их производных. – М.: Химия, 1983. – 296 с.
6. Shi Y.J., Cameron M., Dolling U.H. et al. An Efficient Synthesis of a Doxorubicin-Peptide Conjugate // Synlett. – 2003. – N 5. – P. 647-650.
7. Morgan R.L., Thangaraj K., LeBlanc B. et al. Design, Synthesis and Anticancer Properties of 4,4'-Dihydroxybenzophenone-2,4-dinitrophenylhydrazone and Analogues // J. Med.Chem. – 2003. – Vol. 46, N 21. – P. 4552-4563.
8. Листван В.М., Листван В.В., Малишевська А.В., Дейнека С.С. Четвертинна трифенілфосфонієва сіль. Патент 6377. – А61К31/00. – 2005. – Бюл. №5.
9. Листван В.В., Малишевська А.В., Листван В.М., Дейнека С.С. Бенз[а]антрацен-7,12-хінону трифенілфосфонієва сіль. Патент 6378. – С07F9/54. – 2005. – Бюл. №5.

Матеріал надійшов до редакції 14.04.2008 р.

В.Н.Листван, В.В.Листван, А.В.Малишевская, С.Е.Дейнека. Фосфониевые соли как потенциальные антимикробные средства.

Получен ряд новых фосфониевых солей бензильного, нафтильного и хинонного типа. Разработаны методики их синтеза, подтверждены состав и строение. Изучено действие полученных соединений на 6 видов микроорганизмов. Среди исследованных веществ обнаружены соединения, обладающие высокой антимикробной активностью.

V.M.Listvan, V.V.Listvan, A.V.Malishevska, S.Ye.Deineka. Phosponium salts as a potential antimicrobial facilities.

A number of new benzyl, naphtyl and quinone phosponium salts have been obtained. Their synthesis methods have been elaborated, the composition and structure have been confirmed. The action of obtained compounds on 6 microorganisms species have been investigated. Substances possessing high antimicrobial activity have been detected among the explored compounds.