



О.П. Бондарчук, М.С. Курка, А.М. Кричківська, Н.Г. Марінцова, В.П. Новіков

Синтез, будова та біологічна активність d-(+)-глюкозиламонієвих солей амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону

Національний університет «Львівська політехніка», м. Львів

Ключові слова: амінокислотні похідні 1,4-нафтохінону, D-(+)-глюкозоамін, антимікробна активність, токсичність.**Ключевые слова:** аминокислотные производные 1,4-нафтохинона, D-(+)-глюкозоамин, антимикробная активность, токсичность**Key words:** aminoacid derivatives of 1,4-naphthoquinone, D-(+)-glucose, antimicrobial activity, toxicity.

Взаємодією 2-N-амінокислотних похідних 3-хлор-1,4-нафтохінону з D-(+)-глюкозоаміном отримано D-(+)-глюкозиламонійні солі 2-N-R-3-хлоро-1,4-нафтохінону, вивчені їх фізико-хімічні властивості. Біологічний скринінг одержаних солей показав, що вони мають антимікробну активність та малотоксичні.

Взаимодействием 2-N-аминокислотных производных 3-хлор-1,4-нафтохинона с D-(+)-глюкозоамином получены D-(+)-глюкозиламонийные соли 2-N-R-3-хлоро-1,4-нафтохинона, изучены их физико-химические свойства. Биологический скрининг полученных солей показал, что они обладают антимикробной активностью и имеют малотоксичны.

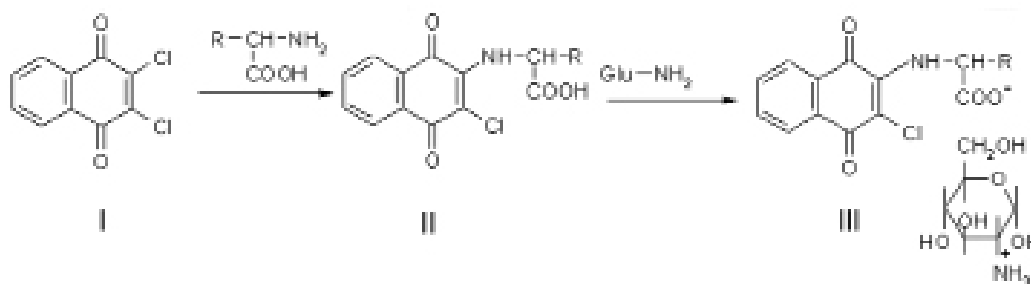
D-(+)-glucoseammonium salts of 2-N-R-3-chloro-1,4-naphthoquinone were obtained by interaction of 2-N-aminoacid derivatives of 3-chloro-1,4-naphthoquinone with D-(+)-glucoseamine, their physical and chemical properties were studied. Biological screening of the obtained salts showed that they possess antimicrobial activity and have low toxicity.

Попередні наші дослідження свідчать про різноманітну біологічну активність амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону [1,2,6,7]. Відомо, що наявність глюкозоамінного залишку дає можливість зменшити ефективну дозу лікарського препарату та покращити його водорозчинність [3]. З іншого боку, введення в структуру молекули залишку D-(+)-глюкозоаміну у вигляді катіонного фрагменту при-

водить до суттєвого зниження токсичності речовин та збільшення біодоступності та терапевтичної дії [4,5].

Мета роботи

Одержання малотоксичних, водорозчинних нових сполук з антимікробною, антигістамінною, протигіпоксичною та протиішемічною активностями на основі здійснення спрямованого синтезу D-(+)-глюкозиламонієвих солей амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону за схемою:



Таблиця 1

D-(+)-Глюкозиламонієві солі 2-R-аміно-3-хлоро-1,4-нафтохіноні

№ сполук	R	Вихід, %	T топ., °C	Знайдено, №, %	Формула	Виразовано №, %	R _f [*]
IIIa	-CH ₃	92	220-221	6,25	C ₁₈ H ₂₂ ClN ₂ O ₉	6,28	0,70
IIIб	-CH(CH ₃) ₂	89	199-200	5,71	C ₂₀ H ₂₆ ClN ₂ O ₉	5,77	0,68
IIIв	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	90	203-204	5,68	C ₂₁ H ₂₈ ClN ₂ O ₉	5,78	0,64
IIIг	-(CH ₂) ₂ SCH ₃	92	209-210	5,50	C ₂₀ H ₂₆ ClN ₂ O ₉ S	5,54	0,67
IIIд	-CH ₂ C ₆ H ₅	96	225-227	5,59	C ₂₄ H ₂₆ ClN ₂ O ₉	5,37	0,62
IIIе	-CH ₂ C ₆ H ₄ OH	94	230-232	5,20	C ₂₄ H ₂₆ ClN ₂ O ₁₀	5,21	0,69
IIIж	-(CH ₂) ₂ COOH	81	196-197	5,51	C ₂₀ H ₂₂ ClN ₂ O ₁₁	5,56	0,75
IIIз	-CH ₂ -COOH	83	189-190	5,69	C ₁₉ H ₂₀ ClN ₂ O ₁₁	5,72	0,79
IIIи	-(CH ₂) ₂ CONH ₂	89	206-207	5,51	C ₂₀ H ₂₁ ClN ₂ O ₁₀	5,58	0,69
IIIі	-CH ₂ OH	92	210-211	6,01	C ₁₈ H ₂₂ ClN ₂ O ₁₀	6,07	0,74

*R_f сполуки IIIa-і визначали в системі ізопропанол:оцтова кислота:вода = 2:2:1.

Матеріали і методи дослідження

Для синтезу солей (III) використано відповідні амінокислотні похідні 1,4-нафтохінону (II), що були одержані реакцією нуклеофільного заміщення атома хлору в молекулі 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону (I) на амінокислотний залишок (табл. 1). Шляхом взаємодії спиртових розчинів амінопохідних (II) з еквімолекулярною кількістю глюкозаміну, що одержували обробкою гідрохлориду D-(+)-глюкозоаміна еквімолекулярною кількістю етилату натрію в абсолютному спирті, синтезовано D-(+)-глюкозиламонієві солі 2-R-аміно-3-хлоро-1,4-нафтохінону (III). Останні кристалізували з реакційної маси при 0°C протягом 24-36 год.

ІЧ-спектри записані на спектрофотометрі «Specord IR-75» у таблетках із КВг. Контроль за ходом реакції та індивідуальністю речовин проводили методом ТІХХ на пластинках «Silufol UV-254» і «Merk kieselgel 60 F254». При визначенні температури топлення сполук поправка на виступаючий стовпчик ртуті не проводилася.

D-(+)-Глюкозиламонієва сіль 2-N-аланін-3-хлор-1,4-нафтохінону (IIIa).

До розчину 0,28 г (0,001 моль) 2-N-аланін-3-хлор-1,4-нафтохінону в 20 мл етанолу при кімнатній температурі і перемішуванні додають 0,18 г (0,001 моль) глюкозаміну в 5 мл етанолу. Сіль кристалізується з реакційної маси, її відфільтровують, промивають сухим етером, сушать. Вихід – 0,44 г (95%). Аналогічно одержують солі (IIIб-і).

Результати та їх обговорення

Синтезовані D-(+)-глюкозиламонієві солі 2-R-аміно-3-хлоро-1,4-нафтохінони (III а-і) являють собою кристалічні сполуки оранжевого або червоного кольору, добре розчинні у воді, малорозчинні в спиртах, не розчинні в гексані. Наявність в структурі солей глюкозидного фрагменту підтверджується позитивним результатом якісної реакції з реактивом Фелінга та з аміачним

розчином нітрату срібла. Склад та будова синтезованих сполук (III) також підтверджена даними елементного аналізу, ТІХХ та ІЧ-спектроскопією (табл. 1, 2).

В ІЧ-спектрах D-(+)-глюкозиламонієвих солей 2-R-аміно-3-хлоро-1,4-нафтохінону (табл. 2) спостерігаються смуги поглинання валентних коливань гідроксильних груп в області 3460-3300 см⁻¹, вторинної аміногрупи при 3250-3300 см⁻¹, амонійної групи в області 2960-2930 см⁻¹, характеристичних смуг високої інтенсивності хіноїдних карбонільних груп при 1686-1640 см⁻¹ та поглинання в області 1640-1610 см⁻¹ і 1430-1410 см⁻¹, що відповідають асиметричним і симетричним коливанням карбоксилатним угрупованням, що підтверджує катіонно-аніонну будову синтезованих сполук.

Синтезовані D-(+)-глюкозиламонієві солі (IIIа-і) були піддані віртуальному біологічному скринінгу за програмою PASS і експериментальному фармакологічному скринінгу на антимікробну активність і гостру токсичність LD₅₀ мг/кг (табл. 3). Результати прогнозу біологічної активності за програмою PASS свідчать, що D-(+)-глюкозоамонієві солі амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону (IIIа-і) цікаві в плані їх досліджень на антимікробну активність з достатньо низьким показником по токсичності Ра<0,3. Згідно класифікації Сидорова К.К. [10], досліджувані речовини належать до малотоксичних сполук і можуть бути привабливими з метою їх практичного використання.

Антимікробну активність синтезованих солей (IIIа-і) вивчали за стандартною методикою методом дифузії речовин в агар на м'ясо-пептонному агарі. У дослідях використовувались три тест-культури бактерій *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* і *Mycobacterium luteum*. Ступінь активності досліджуваних сполук оцінювали за величиною зон пригнічення росту тест-культур мікроорганізмів з трьохкратною повторюваністю дослідів.

Таблиця 2

Характеристичні смуги поглинання в ІЧ-спектрах D-(+)-глюкозиламонієвих солей 2-R-аміно-3-хлоро-1,4-нафтохінону

№ сполук	ІЧ-спектри, см ⁻¹							
	ν (-OH)	ν (-NH)	ν (-NH ₃ ⁺)	ν (C=O, хіноїд)	ν (ас. COO)	ν (сим. COO)	ν (-CN)	ν (C-Cl)
IIIa	3460-3340	3276	2956	1680, 1646	1616	1418	1242	604
IIIб	3458-3333	3268	2934	1684, 1660	1610	1420	1245	605
IIIв	3448-3320	3264	2930	1680, 1664	1608	1425	1230	612
IIIг	3460-3446	3269	2938	1678, 1660	1605	1424	1236	590
IIIд	3456-3326	3272	2949	1684, 1664	1600	1415	1240	610
IIIе	3452-3310	3260	2942	1680, 1662	1610	1425	1244	603
IIIж	3460-3360	3248	2954	1678, 1640	1606	1420	1234	600
IIIз	3456-3300	3260	2948	1680, 1656	1610	1426	1240	596
IIIи	3452-3340	3264	2950	1664, 1640	1608	1416	1238	601
IIIі	3460-3322	3270	2936	1674, 1652	1600	1420	1236	603

Таблиця 3

Антимікробна активність і гостра токсичність D-(+)-глюкозоамонієвих солей амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону

Сполука	Концентрація, мг/диск	Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм			PASS, на токсичність		LD ₅₀ мг/кг
		<i>E. coli</i>	<i>St. aureus</i>	<i>Muc. luteum</i>	Pa	Pi	
IIIa	100	17	19	15	0,175	0,135	1200
	20	14	18	0			
IIIб	100	15	18	15	0,080	0,135	950
	20	9	15	0			
IIIв	100	8	12	8	0,090	0,135	1000
	20	0	12	0			
IIIг	100	22	22	11	0,195	0,134	950
	20	14	18	0			
IIIд	100	20	23	24	0,095	0,135	1100
	20	11	14	12			
IIIе	100	8	16	6	0,185	0,137	740
	20	0	9	0			
IIIж	100	10	15	16	0,142	0,136	960
	20	7	14	14			
IIIз	100	10	15	6	0,090	0,135	1000
	20	0	14	0			
IIIи	100	11	12	9	0,165	0,139	980
	20	0	10	7			
IIIі	100	15	17	20	0,121	0,132	1000
	20	8	9	7			
Етоній	100	9	10	8	-	-	-
	20	7	7	7			
Цефатоксим	20	23	-	-	-	-	-

Як видно з даних, наведених у *табл. 3*, для цих сполук характерна антимікробна активність, особливо щодо грам-позитивної бактерії *Staphylococcus aureus* в досліджуваних концентраціях, навіть краще, ніж у еталона «Етоній» з досить малою токсичністю.

Висновки

Взаємодією 2-N-амінокислотних похідних 3-хлоро-1,4-нафтохінону з D-(+)-глюкозоаміном одержані D-(+)-глюкозиламонієві солі 2-N-R-3-хлоро-1,4-нафтохінони, склад і будова яких підтверджена даними елементного аналізу, ТШХ і ІЧ-спектроскопією.

Біологічний скринінг показав, що D-(+)-глюкозиламонієві солі 2-N-R-3-хлоро-1,4-нафтохінону проявляють антимікробну активність та малотоксичні при внутрішньошлунковому введенні.

Враховуючи, що амінокислотні похідні 1,4-нафтохінону (IIIa-i) показали високу протишлемічну та протигіпоксичну активність [8,9], а введення глюкозидного залишку суттєво зменшує токсичність, перспективними є подальші біофармацевтичні дослідження одержаних солей.

Література

1. Вплив аргінінопхідного нафтохінону на NO-синтазну систему за умов гіпобаричної гіпоксії / Ель-Ідріссі А., Коробова О.В., Мусянович Р.Я., Коробов В.М., Новіков В.П. // Фармац. журн. – 2002. – №3. – С.74-78.
2. Дослідження дії суспензійної мазі на основі карнозин похідної 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону при контактному алергічному дерматиті / Ель-Ідріссі А., Червецова В.Г., Кричківська А.М., Федорова О.В., Новіков В.П. // Фармац. журн. – 2003. – №5. – С.103-104.
3. *Зупанець І.А.* Экспериментальное обоснование использования глюкозамина и его производных в медицине: автореф. дис. на соискание науч. степени доктора. мед. наук.: спец. 14.00.25 «Фармакология» / И.А. Зупанець – Купавна, 1993. – 90с.
4. *Ісаєв С.Г.* Синтез, будова та біологічна активність D-(+) глюकोзиламонієвих солей 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот / Ісаєв С.Г., Зупанець І.А., Павлій О.І. // Фармац. журн. – 2001. – №2. – С.53-57.
5. Біологічна активність анілідів 4, 6-дихлор-2-карбоксисукцинілової кислоти та їх солей з глюкозаміном / С.Г. Ісаєв, О.І. Павлій, Н.Л. Березнякова, Н.Ю. Бевз. [та ін.] // Ліки. – 2006. – №1/2. – С.76-80.
6. Синтез некоторых аминокислотных производных 2-хлор-1,4-нафтохинона и их антитоксическая и противишечная активность / Картофлицкая А.П., Степанюк Г.И., Марінцова Н.Г., Новіков В.П. // Хим. фармац. журн. – 1997. – Т.31, №6. – С.17-18.
7. Синтез, антимікробна і рістрегулююча активність похідних 1,4-нафтохінону / Марінцова Н.Г., Лубенець В.І., Журахівська [та ін.] // Фізіологічно активні речовини. – 2001. – №1(31). – С. 22-27.

8. Пат. 4924 Україна, А 61 К 31/195, С 07С229/08, С07С229/18 (2005.02). Застосування калієвої солі N-(1,4-діоксо-3-хлор-1,4-дигідронафт-2-іл)аланіну як сполуки, що проявляє протигіпоксичну, протишемічну активність та стимулюючу дію на кровопостачання головного мозку / Журахівська Л.Р., Абдерахім Е.І., Комаровська-Порохнявець О.З. [та ін.]; заявник і патентовласник Національний університет «Львівська політехніка». – № 20040503933; заявл. 25.05.2004; опубл. 15.02.2005, Бюл. 2.
9. Пат. 44953 Україна, МПК (2009) А 61 К 31/00. Застосування калієвих солей 2-а-аланіно- та 2-гліцино-3-хлор-1,4нафтохінону як актопротекторних засобів / Степанюк Г.І., Руда Н.В., Драчук О.В. [та ін.]; заявник і патентовласник Вінницький Національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № 200903466; заявл. 10.04.2009; опубл. 26.10.2009, Бюл. 20.
10. Сидоров К.К. Токсикология новых промышленных химических веществ / Сидоров К.К. – М.: Медицина, 1973. – Вып. 13. – С. 47-51.
-

Відомості про авторів:

Бондарчук О.П., аспірант каф. технології біологічно активних сполук, фарм. та біотехнології НУ «Львівська політехніка».
Курка М.С., мол. наук. сп. каф. технології біологічно активних сполук, фарм. та біотехнології НУ «Львівська політехніка».
Кричковська А.М., канд. фарм. н., ст. викладач каф. технології біологічно активних сполук, фарм. та біотехнології НУ «Львівська політехніка».
Марінцова Н.Г., канд. хім. н, доцент каф. технології біологічно активних сполук, фарм. та біотехнології НУ «Львівська політехніка».
Новіков В.П., д. хім. н, проф., зав. каф. технології біологічно активних сполук, фарм. та біотехнології НУ «Львівська політехніка».

Адреса для листування:

Новіков Володимир Павлович, 79013, м. Львів, вул. С. Бандери, 12.
Тел.: (032) 258-22-09; моб. тел.: (067)6743067
E-mail: vnovikov@polynet.lviv.ua
