

Л. О. Конуп, І. П. Конуп, С. М. Плужник-Гладир, С. А. Котляр

ПРОТИМІКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ ДЕЯКИХ ГАЛОГЕНОЗАМІЩЕНИХ БЕНЗО- І ДИБЕНЗОКРАУН-ЕТЕРІВ

Національний університет ім. І. І. Мечникова, Одеса,
Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса

Нами проводиться систематичне дослідження протимікробних властивостей аліфатичних, моно- й дициклоаліфатичних, бензо- та дибензокраун-етерів, їх похідних і нециклічних споріднених сполук.

Мета цієї роботи — виявлення зв'язку між біологічною активністю та структурою, тобто розміром макроциклу, його дентатністю, природою заміників, ліпофільністю та іншими факторами [1–7]. Це дозволить прогнозувати медико-біологічні властивості краун-етерів й аналогів, досліджувати механізми їх біологічної дії, здійснювати направлений синтез потенційно корисних сполук. Дане повідомлення присвячене зіставленню протимікробних властивостей галогенопохідних різних ароматичних краун-етерів та їх синтонів (I–XXV), оригінальні засоби синтезу яких розроблено нами.

Матеріали та методи дослідження

Протимікробну активність галогенопохідних бензо- та дибензокраун-етерів, їх нецик-

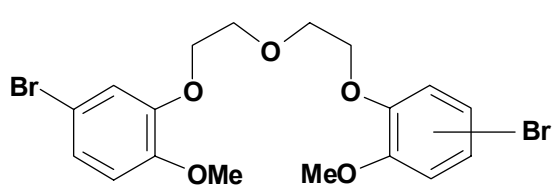
лічних аналогів і споріднених сполук (I–XXV) досліджували методом дворазових серійних розведень у рідкому живильному середовищі [8]. Для визначення мінімальних пригнічувальних концентрацій (МПК) використовували стандартне живильне середовище (перевар за Хотінгером); як тест-культури застосовували умовно-патогенні штами мікроорганізмів: *Micrococcus luteus* УКМ, Ас-645; *Staphylococcus aureus* ATCC 6538p, ВКПМ В-6646; *Streptococcus lactic*, ВКПМ В-6450; *Bacillus cereus* ATCC 10702, ВКПМ В-6644; *Escherichia coli* ATCC 25922, ВКПМ В-6645; отримані з ВНДІ генетики (ВКПМ Росії), та *Agrobacterium tumefaciens* Fa-2 (США).

Добову культуру мікроорганізмів вирощували при постійному струшуванні у колбах Ерленмейора при 37 °С. З добової культури мікробів готували суспензію, яка містила $2 \cdot 10^9$ мікробних клітин у 1 мл. Для розведення у 10 пробірок вносили по 2 мл живильного середовища, у першу пробірку

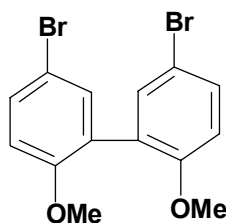
додавали ще 2 мл середовища і вносили 100 мкл етанольного розчину досліджуваної сполуки. Потім 2 мл розчину дозатором переносили з першої пробірки у другу, із другої у третю і т. д., до 10-ї включно. Із останньої пробірки зайві 2 мл виливали. При такому способі розведення кожна пробірка ряду містить досліджуваної речовини менше, ніж попередня, удвічі. Насамкінець у всі пробірки вносили по 50 мкл розведеної у 50 разів добової культури мікроорганізмів, термостатували при зазначеній температурі 18–20 год, після чого досліджували вміст усіх пробірок з метою виявлення росту мікроорганізмів. Чутливість до речовини (МПК) виражається середньою арифметичною величиною концентрацій досліджуваного краун-етеру у двох суміжних пробірках — з помутнілим і прозорим вмістом. Для вірогідності вивчення проводили у трьох повтореннях.

Кількісні показники ліпофільності (ClogP) вивчених краун-етерів розраховували за

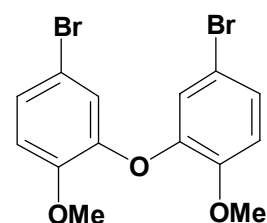




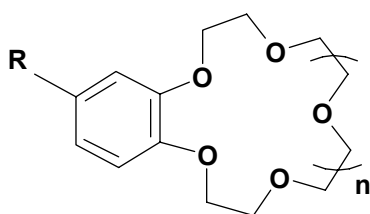
I



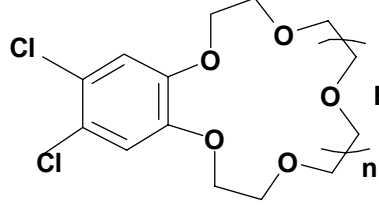
II



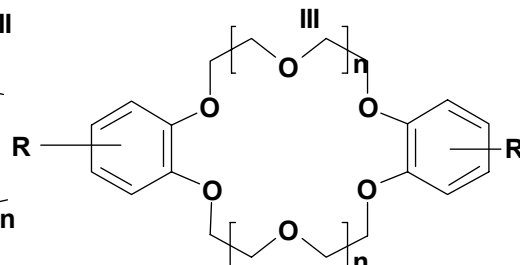
III



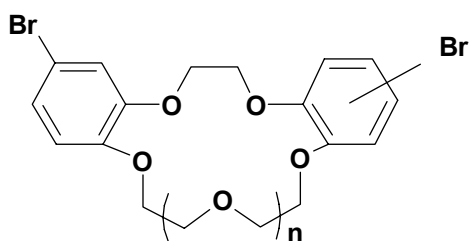
IV-IX



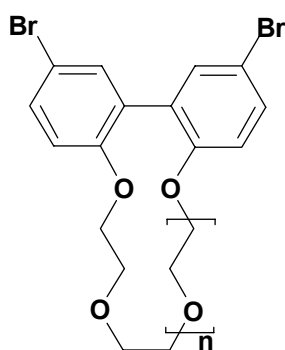
X, XI



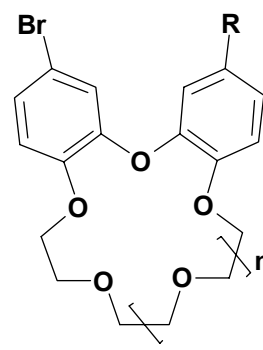
XII-XV



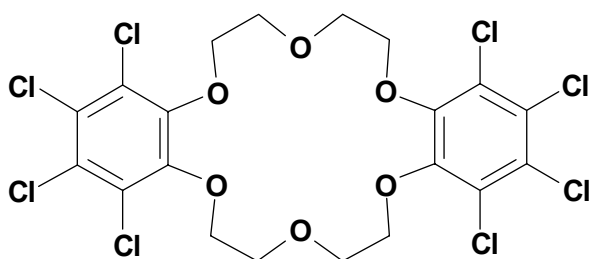
XVI, XVII



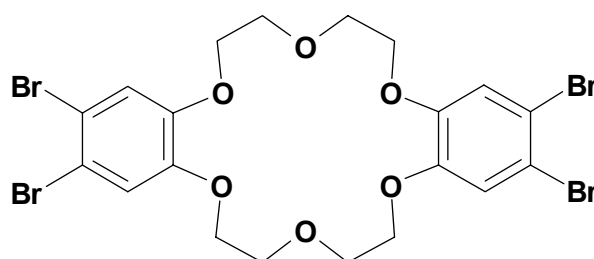
XVIII-XX



XXI-XXIII



XXIV



XXV

IV, $n=1$, $R=Cl$; V, $n=1$, $R=Br$; VI, $n=1$, $R=J$; VII, $n=2$, $R=Cl$; VIII, $n=2$, $R=Br$; IX, $n=2$, $R=J$; X, $n=1$; XI, $n=2$; XII, $n=1$, $R=Br$; XIII, $n=1$, $R=J$; XIV, $n=2$, $R=Br$; XV, $n=2$, $R=J$; XVI, $n=1$; XVII, $n=2$; XVIII, $n=1$; XIX, $n=2$; XX, $n=3$; XXI, $n=1$; XXII, $n=2$; XXIII, $n=3$.

допомогою програми Chem-DrawUltra 9.0 trial version (<http://scistore.cambridgesoft.com/software/product.cfm?pid=4010>).

Чистота досліджуваних сполук (I-XXV) за основною речовиною становила не менше 98,0 %.

Результати дослідження та їх обговорення

В усіх випадках протимікробні властивості похідних

краун-етерів зіставлялися нами з результатами вивчених раніше відповідних незаміщених макроциклів [1-3; 6; 7].

Встановлено, що досліджувані сполуки (I-XXV) однаково не діють на грамнегативні тест-культури *E. coli* та *A. tumefaciens*, але достатньо відрізняються за дією на грампозитивні мікроорганізми. Показники МПК для активних

краун-етерів подано у таблиці.

Виявлено, що бензокраун-етери (IV-XI) виявляють протимікробну активність від високої до середньої*, а кількісні показники МПК перебувають у межах діапазону 73-480 мкг/

*Вважається [9], що висока протимікробна активність відповідає значенням МПК до 100 мкг/мл; середня та низька — 100-500 мкг/мл.



Протимікробні властивості активних галогенозаміщених бензо- і дибензокраун-етерів*

Краун-сполука	ClogP	Мінімальні пригнічувальні концентрації, мкг/мл					
		<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus lactic</i>	<i>Bacillus cereus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Agrobacterium tumefaciens</i>
IV	2.13	85	250	420	420	>500	>1000
V	2.28	75	200	375	300	>500	>1000
VI	2.54	75	190	375	300	>500	>1000
VII	1.94	110	205	420	420	>500	>1000
VIII	2.09	100	200	220	300	>500	>1000
IX	2.35	85	150	135	250	>500	>1000
X	2.75	140	190	370	390	>500	>1000
XI	2.56	190	250	480	480	>500	>1000
XIX	5.08	375	375	375	375	>1000	>500
XXI	5.60	6	23	23	12	>1000	>500

Примітка. * — Решта вивчених сполук (I–XXV) не активні.

мл (див. таблицю). У ряду похідних бензо-15-краун-5 (IV–VI) активність дещо зростає для бромо- (V) та йодопохідного (VI) порівняно з хлороаналогом (IV). Введення в ароматичне ядро краун-етера другого атома хлору практично не змінює протимікробні властивості (сполука X). Серед аналогічних похідних бензо-18-краун-6 зазначений ряд активності зберігається (IX > VIII > VII), але йодопохідне (IX) трохи більш активне порівняно з макроциклом (VI). Раніше нами доведено [1–3], що бензо-15-краун-5 і бензо-18-краун-6 не виявляють протимікробних властивостей (МПК > 500 мкг/мл).

Нециклічні диброміди (I–III) також не активні, що узгоджується з отриманими нами раніше даними відносно наявності протимікробних властивостей тільки у макроциклічних поліетерів, але не їх відкритоланцюгових аналогів [1–3; 6; 7].

Встановлено, що дистальні («симетричні») дибромо- і диіодопохідні (XII–XV) та проксимальні («несиметричні») диброміди (XVI, XVII), які є сумішшю *цис*- і *транс*-ізомерів, не діють на досліджувані тест-культури. Відзначмо, що у незаміщених дистальних [3.3]дибензо-18-краун-6 і [4.4]дибензо-24-краун-8 активність також відсутня [1]. Тим же часом,

відповідні сполукам (XVI, XVII) проксимальні незаміщені [2.3]дибензо-15-краун-5 і [2.4]дибензо-18-краун-6 виявляють високу активність [6; 7].

Коректно оцінити властивості краун-етерів (XXIV, XXV) неможливо внаслідок їх низької розчинності, тобто полігалогенозаміщені дибензокраун-етери такого типу не варто вважати потенційними протимікробними агентами.

На відміну від наведених вище похідних дистальних і проксимальних дибензокраун-етерів, синтезовані нами нові дизаміщені макроцикли (XVIII–XXIII), що містять біфенільний або дифенілоксидний фрагменти, виявляються індивідуальними сполуками, в ароматичних ядрах яких атоми брому знаходяться тільки у 5,5'-положеннях. Серед вивчених дибромобіфенільних краун-етерів (XVIII–XX) найбільша активність відзначена тільки для пентадентатного макроциклу (XIX), МПК якого дорівнює 375 мкг/мл. Проте такий же самий за дентатністю дифенілоксидний краун-етер (XXI) демонструє вже високу активність (МПК = 6–23 мкг/мл), порівнянню з відомою для найбільш ефективних антибіотиків [9]. Відзначмо, що при збільшенні або зменшенні дентатності поліетеру, серед відповідних бромпохідних біфе-

нільних (XVIII, XX) і дифенілоксидних (XXII, XXIII) краун-етерів, активність відсутня. Втім, для незаміщених дибензокраун-етерів — аналогів сполук (XVIII–XXIII) — при збільшенні розміру макроциклу (дентатності) спостерігається тенденція до зростання активності (МПК = 190–375 мкг/мл) [6; 7].

Таким чином, введення одного чи двох атомів галогену до ароматичного ядра неактивного бензокраун-етеру в усіх випадках приводить до появи високої або середньої протимікробної активності відповідних похідних IV–XI. Для дистальних і проксимальних дибензокраун-етерів та їх дибромопохідних (XII–XXIII) зв'язок «структура-властивість» якщо і існує, то має достатньо складний характер і потребує розширення об'єктів дослідження.

Разом із тим, аналізуючи вплив структури на розглянуті протимікробні властивості вивчених краун-сполук, неможливо виключити такі важливі фактори, як іонофорні та комплексоутворювальні (наприклад, відносно іонів Na⁺ і K⁺) властивості, а також склад комплексів, що утворюються.

Очевидно, що виявлені тенденції дозволяють більш свідомо проводити направлений синтез краун-етерів, їх по-



хідних і нециклічних аналогів з передбачуваними протимікробними властивостями.

Висновки

Вперше зіставлені протимікробні властивості споріднених хлоро-, бромо- і йодопохідних бензо- та дибензокраун-етерів. Для багатьох із досліджених макроциклів притаманне пригнічення росту використаних грампозитивних тест-культур, але відсутність протимікробної дії на грамнегативні мікроорганізми демонструють усі сполуки (I–XXV). У вивчених нециклічних аналогів (I–III) протимікробні властивості відсутні. Трансформація неактивного бензокраун-етера до відповідного моно- чи дигалогенопохідного (IV–XI) приводить до появи високої або середньої активності, рівень якої мало залежить від дентатності чи ліпофільності макроциклу.

Практично усі вивчені дибромо- і диіодопохідні дистальних і проксимальних дибензокраун-етерів (суміш *цис*- і *транс*-ізомерів) протимікробної активності не виявили. У деяких випадках (проксималь-

ні сполуки XVI, XVII) введення двох атомів броду до ароматичних фрагментів молекули спричинює зникнення активності, що була у незаміщеного дибензокраун-етеру. Вперше для такого типу сполук у 5,5'-дибромопохідного [1.4]дибензо-15-краун-5 (XXI) виявлена дуже висока активність, що знаходиться у межах діапазону МПК для відомих синтетичних ліків протимікробної дії.

Отримані результати свідчать про те, що досліджені активні краун-сполуки можуть бути використані як потенційні протимікробні препарати у медичній практиці.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Антимикробная* активность алифатических и ароматических краун-эфиров / Л. А. Конуп, И. П. Конуп, В. Е. Скляр и др. // Хим.-фарм. журнал. — 1989. — № 5. — С. 578-583.
2. *Синтез* и противомикробная активность производных аминокбензокраун-эфиров / С. А. Котляр, В. П. Городнюк, И. П. Конуп и др. // Там же. — 1989. — № 11. — С. 1342-1346.
3. *Удобный* способ синтеза и антимикробная активность некоторых

трет-бутилпроизводных бензо- и дибензокраун-эфиров // С. А. Котляр, Е. И. Климова, В. П. Городнюк и др. — 1990. — Деп. В ОНИИТЭХИМ МХП СССР (№ 235-хп90).

4. *Антимикробная* активность алкильных производных 18-краун-6 / Л. А. Конуп, И. П. Конуп, С. А. Котляр и др. // Башкир. хим. журнал. — 1997. — Т. 4, вып. 4. — С. 65-66.

5. Протимікробна активність перфторалкілбензо- і дибензокраун-етерів / Л. О. Конуп, І. П. Конуп, С. А. Котляр // Одес. мед. журнал. — 2002. — № 5. — С. 16-18.

6. *Противомикробные* свойства краун-эфиров, их производных и ациклических аналогов. Связь «структура-активность» / С. А. Котляр, Л. А. Конуп, И. П. Конуп и др. // Связь «структура-свойства» Биологически активных веществ. — Харьков, 2003. — С. 35-38.

7. *Symmetric and asymmetric* dibenzocrown ethers, their derivatives, isomers, and acyclic analogues: Synthesis, structure, and properties / G. L. Kamalov, S. A. Kotlyar, R. Ya. Grygorash et al. // Oxygen- and sulfur-containing heterocycles / Ed. V. G. Kartsev. — M.: IBS PRESS, 2003. — Vol. 1. — P. 238-244.

8. *Лабинская* А. С. Микробиология с техникой микробиологических исследований. — М.: Медицина, 1972. — С. 86-91.

9. *Егоров* Н. С. Основы учения об антибиотиках. — М.: Медицина, 1979. — 454 с.