

О. М. Фігурка, З. В. Губрій, І. І. Губицька, С. В. Хом'як
Національний університет "Львівська політехніка",
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

АМІНОПОХІДНІ КАРБАЗОЛЗАМІЩЕНОГО 1,4-НАФТОХІНОНУ

© Фігурка О. М., Губрій З. В., Губицька І. І., Хом'як С. В., 2016

Запропоновано метод одержання 2-(9*H*-карбазоліл-9)-3-хлоро-1,4-нафтохінону реакцією 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону з калієвою сіллю карбазолу. Одержано аміно- та амінокислотні похідні на основі карбазольного похідного 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону. Реакцію 2-(9*H*-карбазоліл-9)-3-хлоро-1,4-нафтохінону з аміно-кислотами проводили в водному диметилсульфоксиді, а реакцію з первинними і вторинними амінами – в ацетоні. Підтверджено будову синтезованих сполук та наведено їх спектральні характеристики. Проведено мікробіологічні дослідження синтезованих сполук.

Ключові слова: 1,4-нафтохінон, аміни, карбазол, амінокислоти.

O. M. Figurka, Z. V. Gubriy, I. I. Hubytska, S. V. Khomyak

AMINO SUBSTITUTED CARBAZOLE FUSED 1,4-NAPHTHOQUINONES

© Figurka O. M., Gubriy Z. V., Hubytska I. I., Khomyak S. V., 2016

The synthesis of 2-(9*H*-carbazol-9)-3-chloro-1,4-naphthoquinone was carried out by reaction of 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone with potassium salt of carbazole. Also amino- and amino acid derivatives of 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone with carbazole moiety were obtained. The reaction of 2-(9*H*-carbazole-9)-3-chloro-1,4-naphthoquinone with amino acids were carried out in aqueous dimethylsulfoxide and the reaction with primary and secondary amines conducted in acetone. Structure of compounds was confirmed using spectral data. Microbiological researches of synthesized compounds were carried out.

Key words: 1,4-naphthoquinone, amines, carbazole, amino acids.

Постановка проблеми. Внаслідок зростання стійкості мікроорганізмів до існуючих препаратів необхідно шукати нові ефективні засоби, які проявляли б низьку токсичність і не спричиняли звикання або індивідуальну чутливість. Пошук таких нових препаратів можливий серед похідних природних речовин, особливо похідних нафтохінонів. Відомо, що нафтохінони проявляють широкий спектр біологічної дії, зокрема антибактеріальну, фунгіцидну, противірусну, антиоксидантну, антипротозойну, протималарійну, протипухлинну, протизапальну [1–3]. Але застосування препаратів на основі нафтохінонів часто обмежується їх надмірною токсичністю. Отже, синтез нових похідних 1,4-нафтохінону, а особливо аміно- та гетероциклічних похідних є актуальним для створення нових медичних препаратів із заданими властивостями.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Серед синтетичних похідних 1,4-нафтохінону особливе місце посідають амінопохідні, які згідно з результатами багатьох досліджень *in vitro* та *in vivo* є менш токсичними порівняно з іншими похідними 1,4-нафтохінону [4]. Враховуючи особливу біологічну роль амінокислот та амінів у процесах життєдіяльності, ці сполуки можуть слугувати важливими елементами нових похідних 1,4-нафтохінону, які можна використовувати для синтезу сполук із бактерицидними, фунгіцидними, антиоксидантними властивостями з метою створення ефективних лікарських засобів із низькою токсичністю.

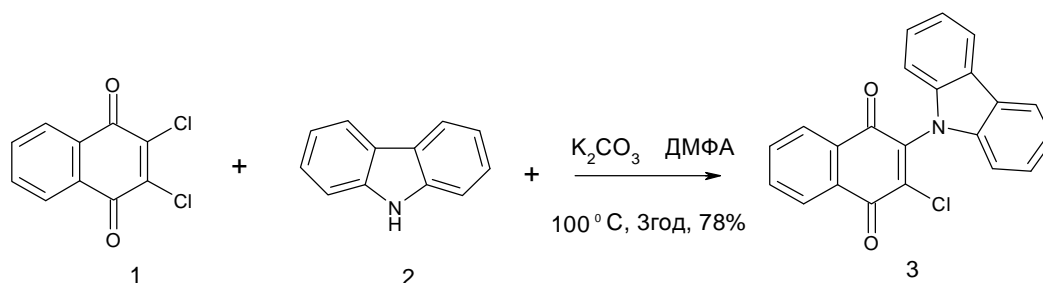
Карбазол – органічна сполука класу гетероциклів, яка складається з двох бензольних і одного пірольного кілець, застосовується у виробництві барвників та пластмас. Завдяки люмінесцентним властивостям карбазол входить в структуру багатьох сполук, що використовуються в електроніці для виробництва електролюмінесцентних матеріалів, полімерів або барвників [5].

Карбазольні структури природного походження мають широкий спектр біологічної активності, включаючи терапевтичний ефект відносно хвороби Альцгеймера, володіють цитотоксичністю, деякі похідні заміщеного карбазолу є ефективним β -блокаторами [6]. Відомо, що біологічно активні конденсовані ароматичні системи природного походження та синтетичні лікарських засобів, що містять у своєму складі фрагмент карбазолу, проявляють протиракову, антибактеріальну, протигрибкову, протизапальну, гепатопротекторну, анти-ВІЛ, антипротозойну і седативну активності [7]. В останній час встановлено, що препарати, які містять фрагменти алкалоїдів та карбазолу, є ефективними протитуберкульозними засобами проти високо резистентних штамів *Mycobacterium tuberculosis* [8]. Тому похідні карбазолу є перспективним класом агентів проти різних захворювань, потенційно корисних в клінічних дослідженнях.

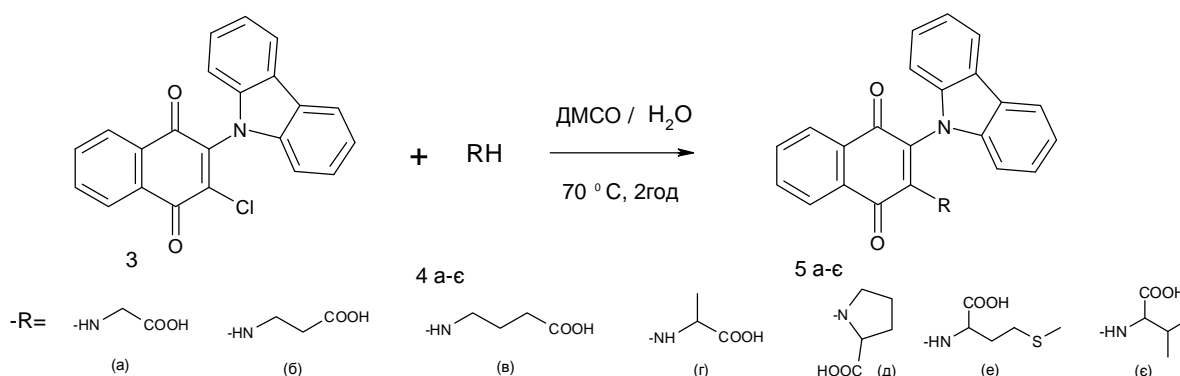
Метою роботи є синтез карбазольного похідного 1,4-нафтохінону, аміно- та амінокислотних похідних на його основі, дослідження їх фізичних та мікробіологічних властивостей.

Виклад основного матеріалу і обговорення результатів. Карбазол є трициклічною структурою з вуглецевим скелетом флуорену і не містить таких реакційоздатних вуглецевих центрів, як пірол і індол, тому його хімія дуже відрізняється від хімії вищезазначених гетероциклів. Він стійкий по відношенню до кислот і основ, хоча легко окиснюється з утворенням вільних радикалів. Деякий залишковий ароматичний характер п'ятичленного циклу підтверджується тим фактом, що карбазол являє собою слабку основу. Для карбазолу характерні властивості NH-кислоти, тому він утворює калієві, магнієві та літєві солі і його можна алкілувати та ацилювати по атому азоту в присутності основ [5].

Для одержання вихідної сполуки – 2-(9H-карбазоліл-9)-3-хлоро-1,4-нафтохінону (3) проводили реакцію нуклеофільного заміщення атома Хлору у 2,3-дихлоро-1,4-нафтохіноні (1) карбазольним фрагментом (2). Оскільки для карбазолу характерні властивості NH-кислоти, спочатку одержували калієву сіль карбазолу, після чого здійснювали взаємодію із 2,3-дихлоро-1,4-нафтохіноном (1) в диметилформаміді при нагріванні при 70°C впродовж 3 год. Одержували фіолетового кольору кристали 2-(9H-карбазоліл-9)-3-хлоро-1,4-нафтохінону (3) із виходом 78 %.



Згідно із квантово-хімічними розрахунками значення електрофільності атома Карбону в положенні С-3 в молекулі 2-(9H-карбазоліл-9)-3-хлоро-1,4-нафтохінону (3) є достатньо високими, відповідно карбазольне похідне (3) може вступати у взаємодію з амінокислотами.



Згідно з результатами дослідження синтезовані 2-(9*H*-карбазоліл-9)-3-амінокислотозаміщені-1,4-нафтохінони (5, в–є) проявляють бактерицидною активністю щодо грампозитивних бактерій *S.aureus* в усіх досліджуваних концентраціях. Найвищі показники бактерицидної активності характерні для сполук (5, г, е, є) відносно тест-культури *S.aureus*, діаметр зони затримки росту цих бактерій становить 28,5, 25,4 та 27,5 мм відповідно. Найвищі показники бактерицидної активності відносно *M.luteum* характерні для сполуки (5, г), діаметр зони затримки росту цих бактерій становить 21,4 мм, мінімальна бактериостатична концентрація дорівнює 31,2 мкг/мл, мінімальна бактерицидна концентрація – 62,5 мкг/мл.

Серед досліджуваних амінопохідних карбазолзаміщеного 1,4-нафтохінону (7, а–є) виявлено сполуки із значним антимікробним ефектом відносно грампозитивних бактерій *S. aureus* та *M. luteum*, а саме для сполуки 7в зона затримки росту мікроорганізмів 19 – 25,6 мм. Сполуки (7, в–є) характеризуються помірною фунгіцидною дією відносно *A.niger* із діаметром зони затримки росту 18,0–7,0 мм. Тест-культури *C.tenuis* та *A.niger* проявили стійкість до дії досліджуваних структур. Найбільш вираженим антимікробним ефектом з-поміж тестованих сполук характеризуються амінокислотні похідні заміщеного 1,4-нафтохінону, що може бути зумовлено наявністю у їх структурі карбоксильної групи, яка забезпечує потрапляння таких структур до різних метаболічних шляхів мікроорганізмів.

Експериментальна частина. Дані елементного аналізу, температури плавлення, виходи та результати спектральних досліджень 2-(9*H*-карбазоліл-9)-3-хлоро-1,4-нафтохінону (3) і 2-(9*H*-карбазоліл-9)-3-аміно-заміщених-1,4-нафтохінонів (5, а–є), (7, а–д) наведено в табл. 1 і 2.

Синтез 2-(9H-карбазоліл-9)-3-хлоро-1,4-нафтохінону (3).

До розчинених в 25 мл диметилформаміду 0,74г (0,0044 моль) карбазолу (2) та 0,6г (0,0044 моль) карбонату калію додавали 1 г (0,0044 моль) 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону (1). Реакційну суміш нагрівали до 70°C і витримували при цій температурі впродовж 3 год. Після цього до реакційної суміші додавали 0,3 л дистильованої води, утворений осад фіолетового кольору відфільтровували. Продукт очищали перекристалізацією з гексану. Вихід 78 %.

Таблиця 1

Дані елементного аналізу
2-(9*H*-карбазоліл-9)-3-амінозаміщених-1,4-нафтохінонів 5, а–є, 7, а–д

№ сп.	Знайдено				Розраховано				Брутто формула
	С	Н	N	Cl/S	С	Н	N	Cl/S	
3	73,74	3,40	3,98	9,96(Cl)	73,85	3,38	3,91	9,91(Cl)	C ₂₂ H ₁₂ ClNO ₂
5 а	72,75	4,12	7,09	–	72,72	4,07	7,07	–	C ₂₄ H ₁₆ N ₂ O ₄
5 б	73,26	4,38	6,85	–	73,16	4,42	6,83	–	C ₂₅ H ₁₈ N ₂ O ₄
5 в	73,55	4,78	6,64	–	73,57	4,75	6,60	–	C ₂₆ H ₂₀ N ₂ O ₄
5 г	73,16	4,42	6,88	–	73,16	4,42	6,83	–	C ₂₅ H ₁₈ N ₂ O ₄
5 д	74,39	4,60	6,49	–	74,30	4,62	6,42	–	C ₂₇ H ₂₀ N ₂ O ₄
5 е	68,88	4,75	5,99	6,75(S)	68,92	4,71	5,95	6,81(S)	C ₂₇ H ₂₂ N ₂ O ₄ S
5 є	73,95	5,10	6,43	–	73,96	5,06	6,39	–	C ₂₇ H ₂₂ N ₂ O ₄
7 а	76,45	4,94	6,86	–	76,44	4,94	6,91	–	C ₂₆ H ₂₀ N ₂ O ₃
7 б	76,78	5,46	6,89	–	76,80	5,46	6,93	–	C ₂₇ H ₂₂ N ₂ O ₂
7 в	79,16	5,62	7,10	–	79,16	5,60	7,15	–	C ₂₆ H ₂₀ N ₂ O ₂
7 г	79,16	5,62	7,10	–	79,19	5,66	7,12	–	C ₂₆ H ₂₀ N ₂ O ₂
7 д	81,14	4,38	6,76	–	81,10	4,36	6,79	–	C ₂₈ H ₁₈ N ₂ O ₂

Виходи, температури плавлення та спектральні дані 2-(9H-карбазоліл-9)-3-амінозаміщених-1,4-нафтохінонів (5, а–с, 7, а–д)

№ сп.	Ви хід, %	T _{пл} , °C	¹ H ЯМР δ, м.ч.	ГЧ, см ⁻¹
1	2	3	4	5
3	78	220-223	8,11 – 8,09 (2H, д., 4, 5-CH, Ar); 7,98 – 7,96 (2H, д., 5', 8'-CH, Ar); 7,84 – 7,70 (2H, м., 6', 7'-CH, Ar); 7,52 – 7,49 (2H, д., 1, 8-CH, Ar); 7,28 – 7,26 (4H, м., 2, 3, 6, 7-CH, Ar).	3048, 2926, 1676, 1610, 1596, 1578, 1485, 1224, 864, 756, 720, 664.
5 а	46	176-178	13,07 (1H, с., COOH); 8,13 – 8,10 (2H, д., 4, 5-CH, Ar); 8,06 – 7,95 (2H, д., 5', 8'-CH, Ar); 7,96 – 7,84 (2H, м., 6', 7'-CH, Ar); 7,78 – 7,75 (2H, д., 1, 8-CH, Ar); 7,63 – 7,52 (4H, м., 2, 3, 6, 7-CH, Ar); 7,49 (1H, с., NH); 4,64 – 4,60 (2H, д., α-CH ₂).	3336, 3074, 3046, 1710, 1690, 1678, 1613, 1565, 1446, 1294, 1232, 724.
5 б	45	157-160	13,13 (1H, с., COOH); 8,20 – 8,17 (2H, д., 4, 5-CH, Ar); 7,99 – 7,96 (2H, д., 5', 8'-CH, Ar); 7,86 – 7,76 (2H, м., 6', 7'-CH, Ar); 7,39 – 7,36 (2H, д., 1, 8-CH, Ar); 7,33 – 7,24 (4H, м., 2, 3, 6, 7-CH, Ar); 7,02 (1H, с., NH); 3,98 – 3,90 (2H, кв., β-CH ₂); 2,64 – 2,60 (2H, т., α-CH ₂).	3344, 3084, 3056, 1728, 1676, 1604, 1568, 1448, 1296, 1232, 1059, 724.
5 в	48	185-187	13,10 (1H, с., COOH); 8,18 – 8,15 (2H, д., 4, 5-CH, Ar); 7,88 – 7,86 (2H, д., 5', 8'-CH, Ar); 7,81 – 7,74 (2H, м., 6', 7'-CH, Ar); 7,56 – 7,53 (2H, д., 1, 8-CH, Ar); 7,42 – 7,36 (4H, м., 2, 3, 6, 7-CH, Ar); 7,28 (1H, с., NH); 3,79 – 3,72 (2H, кв., γ-CH ₂); 2,32 – 2,27 (2H, т., α-CH ₂); 1,88 – 1,82 (2H, т., β-CH ₂).	3256, 3080, 3008, 1735, 1680, 1600, 1572, 1452, 1232, 1176, 1081, 752, 724.
5 г	35	156-159	13,01 (1H, с., COOH); 8,16 – 8,13 (2H, д., 4, 5-CH, Ar); 8,07 – 8,02 (2H, д., 5', 8'-CH, Ar); 7,96 – 7,84 (2H, м., 6', 7'-CH, Ar); 7,76 – 7,72 (2H, д., 1, 8-CH, Ar); 7,53 – 7,45 (4H, м., 2, 3, 6, 7-CH, Ar); 7,42 (1H, с., NH); 4,73 – 4,61 (1H, м., α-CH); 1,56 – 1,52 (3H, д., CH ₃).	3252, 3042, 3011, 1728, 1680, 1632, 1623, 1600, 1568, 1524, 1456, 1336, 1232, 728.
5 д	25	128-131	12,96 (1H, с., COOH); 8,09 – 8,05 (2H, д., 4, 5-CH, Ar); 7,86 – 7,83 (2H, д., 5', 8'-CH, Ar); 7,84 – 7,71 (2H, м., 6', 7'-CH, Ar); 7,65 – 7,61 (2H, д., 1, 8-CH, Ar); 7,48 – 7,36 (4H, м., 2, 3, 6, 7-CH, Ar); 3,94 – 3,88 (2H, т., δ-CH ₂); 4,39 – 4,30 (1H, т., α-CH); 2,24 – 2,18 (2H, кв., β-CH ₂); 2,00 – 1,93 (2H, м., γ-CH ₂).	3232, 3044, 2982, 2884, 1744, 1696, 1675, 1620, 1600, 1332, 1304, 1272, 819, 724, 696.
5 е	33	145-148	13,09 (1H, с., COOH); 8,21 – 8,18 (2H, д., 5, 4-CH, Ar); 8,10 – 8,05 (2H, д., 5', 8'-CH, Ar); 7,98 – 7,89 (2H, м., 6', 7'-CH, Ar); 7,76 – 7,72 (2H, д., 1, 8-CH, Ar); 7,70 – 7,61 (4H, м., 2, 3, 6, 7-CH, Ar); 7,52 (1H, с., NH); 4,72 – 4,65 (2H, кв., α-CH); 2,56 – 2,51 (2H, т., α-CH ₂); 2,32 – 2,24 (2H, кв., β-CH ₂); 1,45 (3H, с., CH ₃).	3232, 3028, 2956, 1713, 1682, 1618, 1600, 1568, 1520, 1252, 1292, 728.
5 є	27	138-139	13,16 (1H, с., COOH); 8,10 – 8,05 (2H, д., 5, 4-CH, Ar); 8,07 – 7,95 (2H, д., 5', 8'-CH, Ar); 7,94 – 7,83 (2H, м., 6', 7'-CH, Ar); 7,86 – 7,82 (2H, д., 1, 8-CH, Ar); 7,66 – 7,55 (4H, м., 2, 3, 6, 7-CH, Ar); 7,52 (1H, с., NH); 3,67 – 3,61 (1H, т., α-CH); 2,47 – 2,38 (1H, м., β-CH); 1,00 – 0,97 (6H, д., CH ₃).	3246, 3065, 2975, 1732, 1680, 1638, 1600, 1568, 1520, 1456, 1334, 1230, 728.
7 а	80	126-128	8,05 – 8,03 (4H, д., 1, 4, 5, 8, -CH, Ar); 7,98 – 7,96 (2H, д., 5', 8'-CH, Ar); 7,84 – 7,70 (2H, м., 6', 7'-CH, Ar); 7,37 – 7,29 (4H, м., 2, 3, 6, 7-CH, Ar); 3,66 – 3,59 (4H, т., 3, 5-CH); 3,03 – 2,97 (4H, т., 2, 6-CH).	2956, 1690, 1677, 1632, 1608, 1592, 1568, 953, 839, 728.
7 б	76	138-131	8,11 – 8,09 (4H, д., 1, 4, 5, 8, -CH, Ar); 8,01 – 7,99 (2H, д., 5', 8'-CH, Ar); 7,88 – 7,79 (2H, м., 6', 7'-CH, Ar); 7,47 – 7,39 (4H, м., 2, 3, 6, 7-CH, Ar); 3,01 – 2,93 (4H, т., 2, 6-CH ₂); 1,63 – 1,57 (6H, м., 3, 4, 5-CH ₂).	2978, 1693, 1689, 1636, 1612, 1600, 1552, 1412, 956, 728.
7 в	69	156-159	8,09 – 8,07 (2H, д., 4, 5, -CH, Ar); 8,02 – 8,00 (2H, д., 1, 8, -CH, Ar); 7,97 – 7,94 (2H, д., 5', 8'-CH, Ar); 7,88 – 7,76 (2H, м., 6', 7'-CH, Ar); 7,51 – 7,43 (4H, м., 2, 3, 6, 7-CH, Ar); 3,22 – 3,15 (4H, м., -CH ₂); 1,25 – 1,18 (6H, т., -CH ₃).	2856, 1690, 1688, 1638, 1609, 1600, 1296, 720.
7 г	71	179-182	8,04 – 8,02 (4H, д., 1, 4, 5, 8 -CH, Ar); 7,99 – 7,96 (2H, д., 5', 8'-CH, Ar); 7,91 – 7,82 (2H, м., 6', 7'-CH, Ar); 7,64 – 7,53 (4H, м., 2, 3, 6, 7-CH, Ar); 6,97 (1H, с., NH); 4,05 – 3,99 (2H, кв., 1-CH ₂); 3,36 – 3,25 (4H, м., -CH ₂); 1,15 – 1,08 (6H, т., -CH ₃).	3356, 2978, 1698, 1669, 1633, 1612, 1600, 1596, 1264, 1116, 1088, 720.

1	2	3	4	5
7 д	62	177-180	8,12 – 8,09 (2H, д., 4, 5, -CH, Ar); 8,05 – 8,03 (2H, д., 1, 8, -CH, Ar); 7,97 – 7,94 (2H, д., 5', 8'-CH, Ar); 7,86 – 7,75 (2H, м., 6', 7'-CH, Ar); 7,59 – 7,46 (4H, м., 2, 3, 6, 7-CH, Ar); 7,08 (1H, с., NH); 7,36-7,29 (2H, т., 3, 5-CH, Ar); 7,21– 7,15 (1H, т., 4-CH, Ar); 7,08 – 7,06 (2H, д., 2, 6-CH, Ar).	3347, 1690, 1682, 1634, 1602, 1592, 1564, 1416, 728.

Загальна методика синтезу 2-(9H-карбазоліл-9)-3-амінокислотозаміщених-1,4-нафтохінонів (5 а-є).

До 1 г (0,0023 моль) 2-(9H-карбазоліл-9)-3-хлоро-1,4-нафтохінону (3), розчиненого в 30 мл диметилсульфоксиду, додавали (0,0023 моль) відповідної амінокислоти (4 а-є), розчиненої у 5 мл води. Реакційну суміш витримували, перемішуючи і нагріваючи до 70 °С, впродовж 2 год. Потім реакційну суміш охолоджували, приливали 0,3 л дистильованої води та додавали 0,3 г (0,0022 моль) карбонату калію. Осад, що випав, відфільтровували і утилізували, а фільтрат підкислювали 15 % розчином хлороводневої кислоти. Продукт відфільтровували, сушили та промивали петролейним етером. Одержували кристали коричневого та червоного кольорів.

Загальна методика синтезу 2-(9H-карбазоліл-9)-3-аміно-1,4-нафтохінонів (7 а-д).

До 1 г (0,0023 моль) 2-(9H-карбазоліл-9)-3-хлоро-1,4-нафтохінону (3) розчиненого в 20 мл сухо-го ацетону додавали 0,003 моль відповідного аміну (6 а-д). Реакцію проводили при нагріванні (50 °С) впродовж 30 хв. Після завершення реакції упарювали розчинник, сухий залишок промивали водою або 30 % етанолом та фільтрували. Фільтрат упарювали. Одержували кристали червоного кольору.

Висновок. Вперше синтезовано карбазольне похідне 1,4-нафтохінону. На його основі одержано аміно- та амінокислотні похідні 1,4-нафтохінону з прийнятними виходами. Будова синтезованих сполук підтверджена результатами елементного аналізу, ІЧ- та ¹Н ЯМР-спектроскопій. Проведено мікробіологічні дослідження синтезованих сполук, у результаті яких встановлено, що найбільший антимікробний ефект з-поміж тестованих сполук проявляють амінокислотні похідні заміщеного 1,4-нафтохінону, що може бути зумовлено наявністю в їх структурі карбоксильної групи.

1. Ibis C. Nucleophilic substitution reactions of 1,4-naphthoquinone and biologic properties of novel S-, S,S-, N-, and N,S-substituted 1,4-naphthoquinone derivatives / Ibis C., Tuyun A.F., Bahar H., et al // *Med. Chem. Res.* – 2014. – Vol. 23, № 4. – P. 2140–2149. 2. Da Silva J. On the search for potential anti-*Trypanosoma cruzi* drugs: Synthesis and biological evaluation of 2-hydroxy-3-methylamino and 1,2,3-triazolic naphthoquinoidal compounds obtained by click chemistry reactions / Da Silva J., de Melo I.M., et al // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 52. – P. 304–312. 3. Bhasin D. Anticancer activity and SAR studies of substituted 1,4-naphthoquinones / Bhasin D., Chettiar S.N., Etter J.P., Mok M., Li P.K. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 21., № 15. – P. 4662–4669. 4. Pérez E. Synthesis and pharmacophore modeling of naphthoquinone derivatives with cytotoxic activity in human promyelocytic leukemia HL-60 cell line / Pérez E., Díaz R., Estévez A., et al // *J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 50, No. 4. – P. 696–706. 5. Джилк-рист Т. Химия гетероциклических соединений. – М.: Мир, 1996. – 464 с. 6. Gluszynska A. Biological potential of carbazole derivatives / A. Gluszynska // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 94. – P. 405–426. 7. T. Murata. Inhibitory effect of carbazolequinone derivatives on lipopolysaccharide and interferon- g-induced nitric oxide production in mouse macrophage RAW264.7 cells / T. Murata, S. Kohno, Ch. Ito, et al // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 65. – P. 1204–1213. 8. G. Surineni. Design and synthesis of novel carbazole tethered pyrrole derivatives as potent inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* / G. Surineni, P. Yogeewari, D. Sriram, S. Kantevvari // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2015. – Vol. 25. – P. 485–491. 9. Лабинская А. С. Микробиология с техникой микробиологических исследований. – М.: Медицина, 1972. – С. 91–93.