

2. Мельников Н.Н. Пестициды. Химия, технология, применение. – М.: Химия, 1987. – 711с.
3. Келарев В.И., Лужин А.Ф. Синтез и свойства производных сим-триазина // ХТС. – 1985. №11 – С.1557–1561.
4. Лабинская А.С. Микробиология с техникой микробиологических исследований. – М.: Медицина, 1982. – 583с.
5. Гетероциклические соединения / Под ред. Кочеткова Н.К. – М.: Издатинлит, 1961. Т.5. – 209 с.
6. Общая органическая химия / Под ред. Кочеткова Н.К. – М.: Химия, 1983. – 233с.
7. Келарев В.И., Караханова Р.А., Лужин А.Ф., Винокуров В.А. Синтез и свойства производных сим-триазина // ХТС. – 1987. №10 – С. 1392–1397.
8. Келарев В.И., Маалова О.В., Вишнякова Т.П. Синтез и свойства производных сим-триазина // ХТС. – 1984. №2 – С. 1678–1682.
9. Ель Ідріссі А. Бринь І.О. Журахівська Л.Р. та ін. Синтез та дослідження гострої токсичності деяких амінокислотних похідних 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону // Вісн. Нац. ун-ту “Львівська політехніка” “Хімія, техн. речов. та їх застос”. – Львів. – 2002. – № 461. – С. 218–220.
10. Журахівська Л.Р. Комаровська О.З. Новіков В.П. та ін. Синтез, гостра токсичність, протигіпоксична та протиішемічна активність нових амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону // Фармацевтичний журн. – 2005. – К., – №3. – С. 67–73.
11. Костюкова С.С., Журахівська Л.Р. Федорова О.В. та інші. “Амінопохідні 1,4-нафтохінону – сполуки з високою біологічною активністю” // Вісн. Держ. ун-ту “Львівська політехніка” “Хімія, техн. речов. та їх застос.” – Львів. – 1999. – № 361. – С. 89–92.

УДК 547.673

М.З. Павуш, Т.М. Тарас, І.І. Губицька\*

Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника,

\*Національний університет “Львівська політехніка”

кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

## СИНТЕЗ РЕЧОВИН ІЗ ЗАДАНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНО АКТИВНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ 9, 10 - АНТРАХІНОНУ

© Павуш М.З., Тарас Т.М., Губицька І.І., 2007

Проведено реакцію нуклеофільного заміщення атома галогену в дизаміщених похідних аміноантрахінону речовинами із заданими фізіологічно активними властивостями. Синтезовано нові сполуки, підбрано оптимальні умови синтезу, а саме співвідношення вихідних речовин, температуру та час реакції. Структуру одержаних сполук підтверджено даними ІЧ-спектроскопії.

In the process of work the reaction of nucleophile substitution of atom of halogen is conducted in disubstituted aminoanthraquinone derivatives by matters with the active properties set physiological. New connections are synthesized, the optimum terms of synthesis are neat, namely correlation of initial matters, temperature and time of reaction. The structure of the got connections is confirmed given IR-spectrum.

**Постановка проблеми.** Більша частина природних антрахінонів є окси- і метоксипохідними, які містяться в рослинних і тваринних організмах у вигляді глікозидів. Наявність гідроксильних груп і хіноїдного ядра дає змогу похідним антрахінону брати участь у окисно-відновних процесах, хелатувати двовалентні катіони і таким чином взаємодіяти з клітинними мембранами, змінюючи їх функції. Саме це стимулювало пошук схожих речовин і вивчення їх фармакологічних властивостей з метою створення нових синтетичних аналогів природних сполук із біологічно активною дією. Зокрема похідні антрахінонкарбонової кислоти виявляють протизапальну та протиостеоартритну [1], протипухлинну і гербіцидну [2] дії. Також відомо, що дизаміщені похідні аміноантрахінонів випробовуються як протиракові агенти [3]. Припущено, що такими похідними може виступати 1-аміно-4-бромантрахінон-2-сульфокислота (бромамінова кислота) або її аналог 1-аміно-4-

бромантрахінон-2-карбонова кислота (бромамінокарбонова кислота). Бромамінова, а також бромамінокарбонова кислоти є доступними, розповсюдженими і порівняно дешевими проміжними продуктами у виробництві антрахінонових барвників [2], саме тому ці речовини були використані під час роботи. З метою збільшення показників фізіологічної активності одержаних сполук, як N-нуклеофіли в реакції заміщення атомів галогенів у похідних антрахінону можна використати такі аміновмісні сполуки, як амід сульфанілової кислоти (білий стрептоцид) чи 4,4'-діамінодифенілсульфенамід і стрептоміцин.

**Мета роботи.** Здійснити реакцію нуклеофільного заміщення атома галогену в дизамішених похідних аміноантрахінону речовинами з заданими фізіологічно активними властивостями. Підібрати оптимальні умови процесу, а саме співвідношення вихідних речовин, температуру та час реакції. Отримати сполуки, які можуть володіти біологічною активністю або використовуватися для подальших синтезів.

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Інфекції, різний вплив довкілля, генетичні фактори можуть індукувати трансформацію нормальної клітини в неопластичну, що спричиняє захворювання на рак. На сьогодні в хіміотерапії раку використовують антибактеріальні лікарські препарати, що містять антрахіноновий фрагмент (рубоміцин, адриаміцин) і володіють антинеопластичною властивістю. Наведені антибіотики володіють здатністю алкілювати молекулу ДНК і спричиняти її розрив або розшарування спіралі, припиняючи, отже, біосинтез [4,5]. Ліки різноманітного призначення знайдено серед синтезованих сполук антрахінону порівняно простої будови. Протипухлинною активністю володіє антрахінон-2-карбонова кислота; 4,5-діацетооксиантрахінон-2-карбонова кислота і її ефіри рекомендують використовувати як антиартритні і протизапальні засоби; 1,4,5,8-тетраметоксиантрахінон-2 карбонова кислота і деякі інші антрахінони можна використовувати для лікування остеоартриту і схожих захворювань [2]. Біологічно активні властивості антрахінонів реалізуються не лише в лікарських препаратах, наприклад, антрахінон-1- і антрахінон-2-карбонові кислоти і їх галогенпохідні володіють гербіцидними властивостями [4].

Фармакологічну активність проявляють N-заміщені діаміноантрахінони з аліфатичною аміногрупою в заміснику. Для лікування артритів ефективні похідні гідроксиантрахінонів, наприклад, 4,5-діацетооксиантрахінон-2-карбонова кислота рекомендована як ліки з протиостеоартритною дією [1].

Потенційними протираковими агентами слугують регіоізомерні дизамішені похідні аміноантрахінону [3].

У реакції нуклеофільного заміщення атому галогену у похідних антрахінону беруть участь аміновмісні сполуки, які містять сульфамідну групу атомів, володіють широким спектром активності проти стрептококової і стафілококової інфекції, а також користуються попитом під час лікування гнійних ран і опіків. Аміноглікозидні антибіотики, одним з яких є стрептоміцин, пригнічують синтез білків мікроорганізмами, володіють бактерицидною активністю щодо стафілококів і мікобактерій туберкульозу, використовуються для лікування гнійних захворювань шкіри та інфекційних ран. Стрептоміцин є досить розповсюдженим для лікування туберкульозу [5]. Ці речовини слугують N-нуклеофілом у реакції заміщення атома галогену похідних антрахінону.

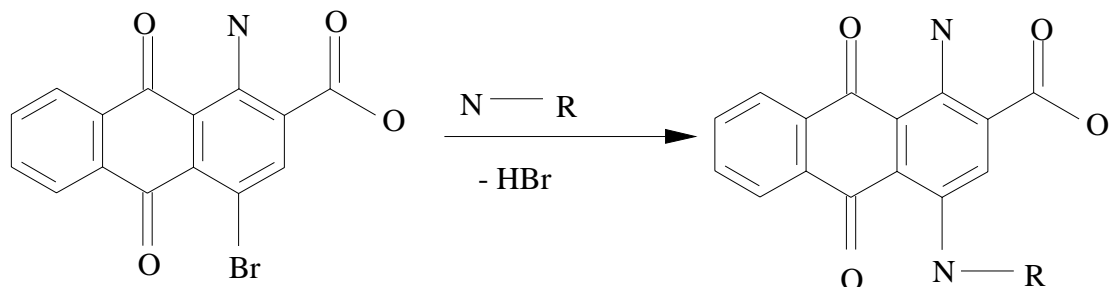
**Опис методики експериментів.** Заміщення атома бром у 1-аміно-4-бромантрахінон-2-карбоновій кислоті проводять такими речовинами: аміновмісними сполуками, які містять сульфамідну групу, а саме 4-амінофенілсульфенамідом, 4,4'-діамінодифенілсульфенамідом і аміноглікозидним антибіотиком стрептоміцином.

Нуклеофільне заміщення проводять за відомими методами [1], підтримуючи рН реакційної маси в межах 10. Витримку реакційної маси проводять при 100–102°C протягом 5 год, контролюючи перебіг реакції методом тонкошарової хроматографії (елюент хлороформ: бензол: метанол у співвідношенні 2:1:1) на пластинках Silufol. Заміщена амінопохідна антрахінону ідентифікується у вигляді фіолетової плями з  $R_f = 0,5 \pm 0,03$  для 4-амінофенілсульфенаміду, з  $R_f = 0,49 \pm 0,03$  для 4,4'-діамінодифенілсульфенаміду, з  $R_f = 0,55 \pm 0,03$  для стрептоміцину. За відсутності рожевої плями бромамінокарбонової кислоти з  $R_f = 0,64$ , відмикають нагрівання, масу охолоджують до

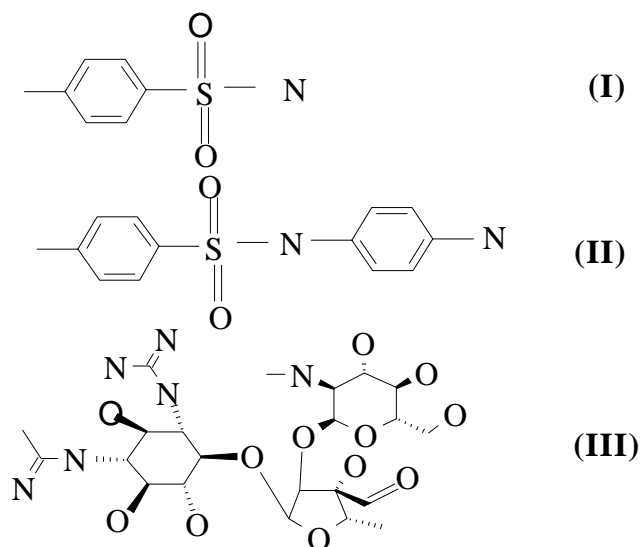
температури 40–50°C і доводять рН до 7 2М розчином хлоридної кислоти. Осад, який випав, відфільтровують, промивають великою кількістю води і сушать. За негативного результату аналізу витримку продовжують.

Якість заміщення контролюють експрес-аналізом “проба Бейльштейна”. Відсутність зеленого полум’я свідчить про відсутність атомів галогену у сполуці.

#### Хімізм процесу



де R:



**Результати досліджень та їх обговорення.** Кожен продукт за фізичними властивостями є темно-фіолетовим порошком, який не розчинний у воді, але добре розчинний у більшості органічних розчинників. Вихід сполуки (I) від теоретично можливого становить 95%, сполуки (II) – 87%, сполуки (III) – 88%.

Будова отриманих речовин підтверджена даними ІЧ-спектроскопії та елементним аналізом. ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі у діапазоні 400–4000см<sup>-1</sup>, використовували методику таблетування досліджуваного зразка з KBr. Порівнюючи спектри вихідних речовин та продуктів реакції, можна зробити висновок про перебіг цієї реакції. Поява інтенсивної смуги поглинання в ділянці 1596см<sup>-1</sup> зумовлена наявністю ароматичних кілець в антрахіноні. У спектрах як вихідних речовин, так і продуктів присутні смуги різної інтенсивності при 1330–1350см<sup>-1</sup>, що відповідає групі RN–H<sub>2</sub> і одна сильна смуга в ділянці 1675 см<sup>-1</sup>, що зумовлена валентними коливаннями карбонільної групи хіноїдного кільця. У ділянці 3300–3400см<sup>-1</sup>, спостерігається смуга, що відповідає валентним коливанням аміногрупи (R<sub>2</sub>N–H). Про наявність карбоксильної групи свідчить інтенсивна смуга в ділянці 1560см<sup>-1</sup>. Зміщення цих коливань в область нижчих частот свідчить про вплив групи –NH<sub>2</sub>, яка знаходиться в о-положенні. В ІЧ-спектрах одержаних сполук (I–III) відсутня смуга поглинання при 700–750см<sup>-1</sup>, яка характерна для коливань зв’язку –C–Br. Смуга поглинання при 1330–1370см<sup>-1</sup> характерна для асиметричних валентних коливань –SO<sub>2</sub> групи.

Відсутність атомів галогену у синтезованих продуктах доведено елементним аналізом.

**Висновки.** Отже, під час роботи проведено реакцію нуклеофільного заміщення атома галогену в дизаміщених похідних аміноантрахінону речовинами з заданими фізіологічно активними властивостями. У результаті синтезовано нові сполуки, будову яких підтверджено даними ІЧ-спектроскопії та елементним аналізом. У перспективі здійснюватимуться дослідження одержаних сполук з метою доведення підвищення біологічної активності продуктів порівняно з вихідними речовинами.

1. Горелик М.В. *Химия антрахинонов и их производных.* – М.: Химия, 1983. – 296 с. 2. Файн В.Я. 9,10-Антрахиноны и их применение. – М.: Центр фотохимии РАН, 1999. – 92 с. 3. Huang Hsu-Shan, Chiu Hui-Fen, Yeh Den-Fong, Yuan Chun-Lung. *Helv. Chim. acta.* – 2004. – № 4. – Р. 999–1000. 4. Вартамян Р.С. *Синтез основных лекарственных средств.* – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – С. 531–552. 5. Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрик И.В. *Основа органической химии лекарственных веществ.* – М.: Химия, 2001. – 75 с. 6. Hrones I. – *Cesk. Farm.* – 1992. – Vol. 41, №7-8. – Р. 266–269. 7. *Химическая энциклопедия: в 5 т. / Ред. Кнунянц И.Л. и др. – Т. 1 А – Дарзина.* – М.: Сов. энцикл., 1988. – 623 с.

УДК 663.12/14

**О.І. Вічко, Н.С. Щеглова, В.Г. Червцова, З.В. Губрій, О.В. Швед, В.П. Новіков**  
Національний університет “Львівська політехніка”,  
кафедра біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

## **ДОСЛІДЖЕННЯ МОРФОЛОГІЇ МІКРОБНОЇ АСОЦІАЦІЇ “ТИБЕТСЬКОГО ГРИБКА”**

© Вічко О.І., Щеглова Н.С., Червцова В.Г., Губрій З.В., Швед О.В., Новіков В.П., 2007

**Визначено загальний склад нетрадиційної мікробної асоціації “тибетський грибок”, що об’єднує дріжджі та молочнокислі бактерії, які належать до роду *Lactobacillus*.**

**The general composition of nontraditional microbe association of “Tibet’s fungi” was studied. It contains one yeast species and some bacteria from family *Lactobacillus*.**

**Постановка проблеми та її зв’язок з важливими науковими завданнями.** Використання бактеріальних препаратів з пробіотичних культур як коректорів нормальної мікрофлори людини має перспективу застосування в харчовій промисловості та медицині. Особливий інтерес становлять молочнокислі напої, що містять живі клітини багатокомпонентної симбіотичної культури пробіотиків. Вони сприяють нормалізації функціонування щитоподібної, підшлункової залоз, печінки, наднирників, покращують роботу кишково-шлункового тракту. Молочнокислі бактерії, що містяться у функціональних напоях, корегують імунну систему людини стимуляцією синтезу інтерферонів [1], компенсують негативні наслідки застосування хіміо- та променевої терапії.

Застосування кисломолочних напоїв можливе для профілактики і лікування багатьох захворювань, спричинених порушенням роботи нервової, ендокринної, сечостатевої системи тощо.

Розробка технології одержання зазначених біопрепаратів та напоїв на їх основі – актуальне завдання сучасної вітчизняної біотехнології, оскільки такі виробництва активно діють в Росії, США, Німеччині, Австрії.

Промислове виробництво різних композиційних біопрепаратів на основі молочнокислих бактерій в Україні, розпочате ДП “Ензим” (м. Ладижин) є потрібною справою для поповнення ринку вітчизняними якісними та доступними продуктами, які сприятимуть покращанню обміну речовин в організмі людини.

Багаторічний досвід використання нетрадиційних збудників молочнокислого бродіння для отримання напоїв у домашніх умовах спонукав нас до пошуку оптимальних шляхів отримання молочнокислих функціональних продуктів, спрямованих на покращання загального стану здоров’я людей, лікування і профілактику дисбактеріозів.