

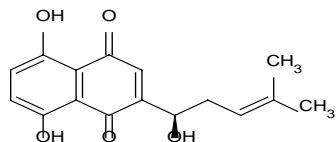
## СИНТЕЗ НОВИХ АЗОТОВМІСНИХ ГІДРОКСИНАФТОХІНОНІВ – СИНТЕТИЧНИХ АНАЛОГІВ ПРИРОДНОГО ШИКОНІНУ І ЮГЛОНА ТА ЇХ ФУНГІЦИДНА АКТИВНІСТЬ

Р.Б. Вінницька, А.С. Кривавич, Р.Т. Конечна, Б.Я. Литвин,  
Н.Є. Стадницька, Н.Г. Марінцова, В.П. Новіков  
Національний університет «Львівська політехніка» (Львів)

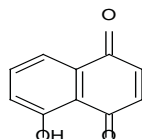
### Вступ

Шиконін (1) – сильнодіючий антибіотик нафтазаринового ряду, що не викликає алергічних реакцій та звикання і володіє антибактеріальними, ранозагоючими, протипухлинними та протизапальними властивостями. Одержують його з деяких рідкісних рослин родини бурачникових, а саме *Lithospermum erythrorhizon* та *Armebia euchroma* [1,3].

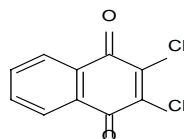
Юглон (2) – володіє цитостатичною, антимікробною, антисептичною та консервантною діями і міститься в зеленій кожурі грецького горіха (*Juglans regia*) [4,5], де він знаходиться у вигляді 1, 4, 5-тригідроксинафталіна.



1



2



3

**Мета роботи:** Одержання синтетичних азотовмісних аналогів шиконіну (1) і юглону (2) та первинний скринінг їх фунгіцидної активності.

### Матеріали та методи дослідження

В якості об'єктів дослідження були 2,3-дихлороюглон (3а) і 2,3-дихлоронафтазарин (3б) компанії «Merck». У ході експерименту усі азотовмісні синтетичні аналоги (5а-г) були одержані за наступною методикою: до суспензії 0,005 моль дихлорохінонів (3а, б) і 0,02 моль  $K_2CO_3$  в 100 мл. спирту додали протягом 0,5 год. при інтенсивному перемі-

шуванні 0,01 моль аліламіну або лейцину в 100 мл. спирту, суміш витримували при кипінні протягом 2 год., охолодили. 2/3 об'єму розчинника відігнали у вакуумі, охолодили і кристали, що утворилися фільтрували, промили водою (3×100 мл), сушили у вакуумі. Вихід червоних кристалів 85-95%. Для нових продуктів були визначені їх фізико-хімічні показники та записані  $^1H$  ЯМР і ІЧ-спектри (табл.1).

Таблиця 1

### Фізико-хімічні константи синтезованих гідроксинафтохінонів (4 а-г)

№ з/п	№ сполуки	Вихід, %	Тпл., °С	$R_f^*$	ІЧ, cKBr, $cm^{-1}$	$^1H$ ЯМР (б, м.ч., Гц)
1	4а	90	206-207	0,56	3600-3480, 3380, 1686, 1664, 1610, 1590, 1530, 1240, 790	1.65 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 1.71 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.48 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.62 м (1H, -CH=), 5.63 с (NH), 7.32 с (2H <sup>6,7</sup> ), 7.70 с (1H <sup>8</sup> ), 12.42 с (H, OH)
2	4б	89	215-217	0,43	3600-3450, 3374, 1672, 1456, 1608, 1592, 1525, 1230, 786	1.61 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 1.70 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.47 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.60 м (1H, -CH=), 5.60 с (NH), 7.36 с (2H <sup>6,7</sup> ), 12.40 с (H, OH), 12.46 с (H, OH)
3	4в	95	186-187	0,72	3600-3400, 3360, 1730, 1686, 1660, 1608, 1590, 1510, 1238, 764	1.64 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 1.73 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.45 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.62 м (1H, -CH=), 5.58 с (NH), 7.38 с (2H <sup>6,7</sup> ), 7.68 с (1H <sup>8</sup> ), 12.38 с (1H, OH), 12.46 с (1H, OH)
4	4г	85	198-200	0,67	3600-3400, 3372, 1728, 1682, 1664, 1610, 1596, 1525, 1236, 770	1.65 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 1.70 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.48 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.63 м (1H, -CH=), 5.61 с (1H, NH), 7.34 с (2H <sup>6,7</sup> ), 12.38 с (1H, OH), 12.46 с (1H, OH)

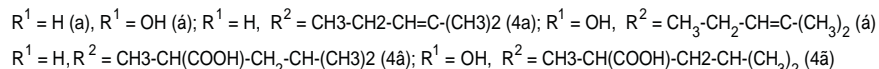
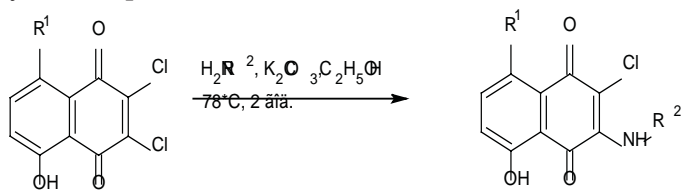
**Примітка:** \* Елюент для ТШХ –  $C_2H_5OH:CH_3COOH:n-C_4H_9OH = 2:2:1$ .

Скринінг на фунгіцидну активність проводився за стандартною методикою [6] на 5 видів грибів: *Fusarium oxysporum*, *Helminthosporium sativum*, *Penicillium expansum*, *Botrytis cinerea*, *Aspergillus niger*. Як еталон використовували шиконін (1), юглон (2), фітон (3) і ТМТД (тетраметилтіурамдисульфід). Похибка результатів активності коливалась в межах  $\pm 2\%$ .

Фунгіцидну активність досліджуваних сполук визначали методом оцінки відсотка пригнічення росту колоній міцелію грибів *in vitro*. Для цього в чашки Петрі розливали картопляно-декстрозне агаризоване поживне середовище, в яке попередньо внесли ацетонний розчин досліджуваної речовини з розрахунку отримання в середовищі концентрації 0,003%. Через 24 год. Після випаровування ацетону проводили посів спор тест-культур грибів (навантаження  $10^5$  спор/мл.). Засіяні чашки ставили на інкубацію в термостат при температурі 22-25°C. Підрахунок проводили через 72 год. шляхом визначення відсотка росту колоній грибів в порівнянні з контролем.

#### Отримані результати та їх обговорення

Використання, як вихідних речовин, дихлорнафтохінонів (3а, б) в реакціях нуклеофільного заміщення одного з атомів хлору на аміний залишок призводить в кінцевому результаті до одержання амінопохідних (4а-г) – синтетичних азотовмісних аналогів природних шиконіна (1) і юглона (2). У якості аміної складової у цих взаємодіях були використані 3,3-диметилаліламін і амінокислота лейцин.



Склад та будова одержаних сполук (4 а-г) підтверджена результатами елементного аналізу, тонкошаровою хроматографією та спектральними даними (табл.1). В ІЧ спектрах аліламінопохідних (4а,б) наявні характеристичні смуги поглинання гідроксильних груп в області 3600-3480  $cm^{-1}$ , зв'язку N-H при 3380 і 3408  $cm^{-1}$ , відповідно для (4а) і (4б), інтенсивні смуги валентних коливань карбонільних хіноїдних груп при 1686-1640  $cm^{-1}$  і смуги поглинання зв'язку C-Cl при 7070  $cm^{-1}$ .

ІЧ-спектри амінокислотних похідних (в, г) подібні до попередніх, проте з тією різницею, що наявна інтенсивна смуга поглинання зв'язку C=O карбоксильної групи при 1730-1728  $cm^{-1}$ . В спектрах  $^1H$  ЯМР продуктів (5а-г) присутні всі сигнали протонів, а їх показники інтенсивності відповідають зробленим віднесенням протонів.

Попередній скринінг синтезованих аналогів (4а-г) показав, що вони відносяться до малотоксичних сполук для теплокровних (LD 50 знаходиться в межах 700 – 1000 мг/кг) і тому було цікаво визначити і порівняти біологічну активність нових синтезованих гідроксинафтохінонів (4а-г) з природними шиконіном (1) і юглоном (2). Наш вибір зупинився на визначенні фунгіцидної активності. Результати досліджень представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Фунгіцидна активність синтезованих сполук\*

№ п/п	№ сполуки в тексті	Пригнічення росту міцелію грибів, % до контролю				
		<i>F.oxysporum</i>	<i>H.sativum</i>	<i>P.expansum</i>	<i>B.cinerea</i>	<i>A.niger</i>
1	4а	92	89	93	84	94
2	4б	94	96	100	98	100
3	4в	83	86	98	90	92
4	4г	92	90	86	87	100
5	1	86	82	90	95	100
6	2	78	84	100	90	100
7	3 Фігон	65	65	80	80	65
8	ТМТД	90	90	100	95	100

Як свідчать результати табл.2 нафтозарінові похідні (4б, г) за силою фунгіцидної активності перевершують не тільки взірці порівняння – природні хінони (1, 2), але й показники еталонів – фігону та ТМТД. Таким чином, синтезовані азотовмісні гідроксинафтохінони (4а-г) володіють достатньо сильною протигрибковою дією.

Необхідно відзначити, що наявність атома хлору в молекулах нафтохінонів сприяє, на наш погляд, підсиленню антимікробної дії.

#### Висновки

1. Розроблена проста і зручна препаративна методика одержання нових азотовмісних гідроксинафтохінонів – синтетичних аналогів природних шиконіну і юглона.

2. Встановлено, що синтезовані похідні нафтазарину і юглону володіють сильною фунгіцидною активністю.

3. Результати досліджень вказують на перспективність подальшого розвитку досліджень як по пошуку шляхів синтезу нових спо-

лук цього ряду, так і біологічного скринінгу одержаних аналогів за іншими видами активності.

#### Література

1. Доброчаева Д.Н. Бурачниковоцветные (Boraginales Hutch.) Европейской части СССР: дисерт. на соиск. учен. степ. д.б.н. / Д.Н. Доброчаева. – Киев, 1977. – С. 269-290.
2. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование / Под. ред. Соколова П.Д. – Л.: Наука, 1990. – С. 109-133.
3. Меденцев А.Г. Нафтохиноновые метаболиты грибов / А.Г. Меденцев, В.К. Акименко // Прикладная биохимия и микробиология. – 1996. – Т.32, № 1. – С. 10-33.
4. Vogel R. Buchner Neues Repert / R. Vogel, C. Reischauer. – FürPharm., 1856, Bd.5. – 106 p.
5. Доналдсон Н. Химия и технология соединений нафталинового ряда / Н. Доналдсон. – М: Госхимиздат, 1963. – 656 с.
6. Методические рекомендации по определению фунгицидной активности новых соединений. – Черкассы: ВНИИХСЗР, НИИТЭЗИМ, 1994. – С. 4-26.

#### Резюме

**Вінницька Р.Б., Кривавич А.С., Конечна Р.Т., Литвин Б.Я., Стадницька Н.Є., Марінцова Н.Г., Новіков В.П.** Синтез нових азотовмісних гідроксинафтохінонів – синтетичних аналогів природного шиконіну і юглону та їх фунгіцидна активність.

Наведено результати дослідження одержання азотовмісних синтетичних аналогів природного шиконіну і юглону та їх скринінг на фунгіцидну активність.

**Ключові слова:** шиконін, юглон, синтетичні аналоги, фунгіцидна активність.

#### Резюме

**Винницкая Р.Б., Кривавич А.С., Конечная Р.Т., Литвин Б.Я., Стадницкая Н.Е., Маринцова Н.Г., Новиков В.П.** Синтез новых азотосодержащих гидроксинафтохинонов – синтетических аналогов природного шиконина и юглона и их фунгицидная активность.

Приведены результаты исследования получения азотосодержащих синтетических аналогов природного шиконина и юглона и их скрининг на фунгицидную активность.

**Ключевые слова:** шиконин, юглон, синтетические аналоги, фунгицидная активность.

#### Summary

**Vynnytska R.B., Kravavych A.S., Konechna R.T., Litvin B.J., Stadnytska N.E., Marintsova N.G., Novikov V.P.** Synthesis and fungicidal activity of new nitrogen containing hydroxynaphthoquinones – synthetic analogues of natural shikonin and yuhlon.

The results of research in obtaining synthetic nitrogen analogues of natural shikonin and yuhlon and screening for their fungicidal activity.

**Key words:** shikonin, yuhlon, synthetic analogues, fungicidal activity.

*Рецензент: д.х.н., проф. В.І. Лубенець*

УДК 616.12-008.331-085.035-053.88/.89:616.1/.4

## МЕТОДЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА ОСНОВАНИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА

**Л.В. Григорьева**

*Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина*

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) остается одной из важнейших медицинских проблем, и ее наличие в разных возрастных группах во многом определяет сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. В особенности это касается лиц пожилого возраста, у которых наряду с АГ часто имеются сопутствующие заболевания и многочисленные поражения органов-мишеней. Фармакотерапия, которая базируется на доказательной медицине обеспечивает гарантию проведения эффективного и экономного лечения [1, 10].

Одним из самых распространенных заболеваний в Украине является АГ. В настоящее время зарегистрировано более 5 млн. лиц, страдающих АГ. По результатам эпидемиологических исследований в стране страдают АГ около 13 млн. человек, у половины из них зарегистрирован пограничный уровень артериального давления (АД). Среди людей с АГ знают о своем заболевании 62 %, из них лечатся лишь 23,2 %, причем эффективно – только 12,8 % [11].

Артериальная гипертензия является одной из основных форм заболеваний сердечно-сосудистой системы. У лиц с высоким АД в 3–4 раза чаще развивается ишемическая болезнь сердца (ИБС) и в 7 раз чаще – нарушение мозгового кровообращения [12]. Более чем в 90 % случаев АГ бывает идиопатической (первичной, эссенциальной) и тогда ее называют гипертонической болезнью (ГБ). В 5–10 % случаев АГ имеет установленную причину (симптоматическая АГ) [13].

Регуляция кровообращения сложна и многообразна. В организме человека существует более 10 взаимосвязанных систем, активно вмешивающихся в регуляцию системного кровообращения. Механизмы регуляции кровообращения подразделяют на прессорные и депрессорные, а также на центральные (определяющие величину АД и системное кровообращение) и местные (контролирующие величину кровообращения в отдельных органах и тканях) [4, 28].