

В. И. Зварич¹, М. В. Стасевич¹, О. В. Станько¹, Е. З. Комаровская-Порохнявец¹,
В. В. Поройков², Рудик А. В.², Лагунин А. А.², М. В. Вовк³, В. П. Новиков¹

КОМПЬЮТЕРНЫЙ ПРОГНОЗ, СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ АМИНОКИСЛОТНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ХЛОР-N-(9,10-ДИОКСО-9,10-ДИГИДРОАНТРАЦЕН-1-ИЛ)АЦЕТАМИДА

¹ Национальный университет "Львовская политехника", 79013, г. Львов-13, ул. С. Бандеры, 12, Украина, e-mail: vnovikov@polynet.lviv.ua

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича" РАН, 119121, Москва, ул. Погодинская, 10, Россия

³ Институт органической химии НАН Украины, 02660, Киев-94, ул. Мурманская, 5, Украина

Взаимодействием 2-хлор-N-(9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-1-ил)ацетамида с α -, β -, ω -аминокислотами синтезированы новые аминокислотные производные 9,10-антрахинона. Экспериментальное тестирование антимикробного действия синтезированных соединений выявило антибактериальную активность по отношению к *Mycobacterium luteum* и противогрибковую активность по отношению к *Aspergillus niger* и *Candida tenuis*. Полученные результаты экспериментального тестирования биологической активности согласуются с результатами прогноза компьютерной программы PASS. Согласно прогнозу, в дальнейшем целесообразно изучить противоопухолевое и антиоксидантное действие новых синтезированных аминокислотных производных.

Ключевые слова: аминокислоты; 9,10-антрахинон; прогноз *in silico*; исследования *in vitro*; антимикробная активность.

Исследования 9,10-антрахинона и его производных давно превратились в самостоятельную и перспективную область органической химии, что обусловлено возможностью получения на этой основе ценных в практическом отношении веществ. Большое число соединений антрахинонового ряда содержится в растениях и микроорганизмах, среди которых наиболее известными являются природные антибиотики антрациклины и кидамицины [1]. Практическое применение антрахинонов в косметической, пищевой и фармацевтической промышленности указывает на перспективность синтеза и исследования новых производных [2]. С другой стороны, аминокислоты и их производные широко используются в медицинской практике, что объясняется их участием в азотистом обмене, в синтезе необходимых для нормальной жизнедеятельности организма белков, ферментов, гормонов и т.д. Несмотря на то, что химия 9,10-антрахинонов хорошо изучена, в настоящее время многие производные антрахинона остаются малоисследованными, в частности это касается функциональной структуры, в которой антрахиноновое ядро модифицировано синтетически перспективным хлороацетамидным фрагментом. Исходя из того, что в литературе описано ограниченное количество производных 2-хлор-N-(9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-1-ил)ацетамида [3–9], и принимая во внимание практическое значение аминокислот, актуальной задачей является синтез и изучение биологической активности новых аминокислотных производных 9,10-антрахинона.

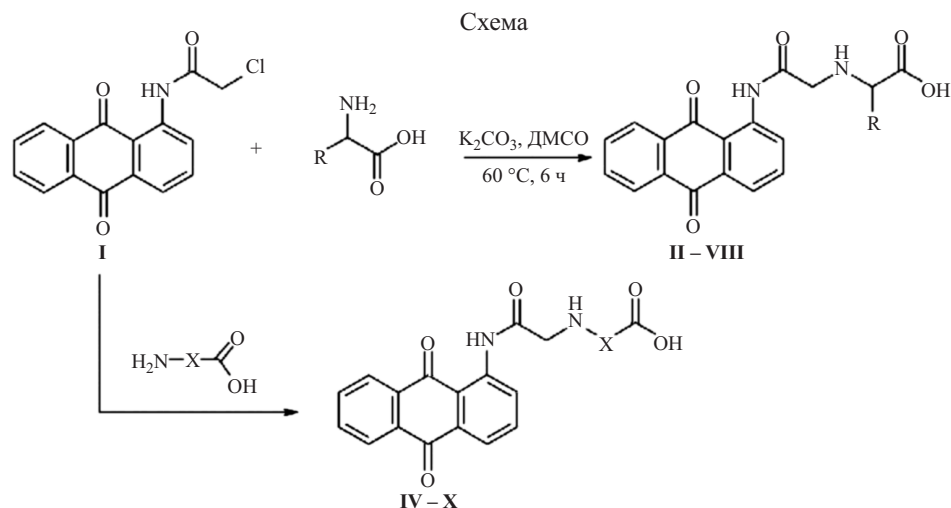
Целенаправленный синтез новых органических соединений, обладающих заданным комплексом химических, физических и биологических свойств, в настоящее время осуществляется с применением мето-

дов компьютерного конструирования лекарств. Одним из популярных подходов является прогнозирование спектров биологической активности по структурной формуле химического соединения, реализованное в компьютерной программе PASS [10].

Поэтому на этапе планирования синтеза мы предсказали *in silico* вероятные виды биологической активности для виртуальных структур аминокислотных производных 2-хлор-N-(9,10-диокси-9,10-дигидроантрацен-1-ил)ацетамида (I) с использованием PASS [11, 12]. Согласно прогнозу, наиболее перспективные соединения (синтез которых приведен ниже) целесообразно исследовать на следующие виды активности: антимикробную, противоопухолевую, антиоксидантную, противовирусную, иммуностимулирующую и др.

В настоящей работе проведен синтез новых хиноновых структур, сочетающих в себе 9,10-антрахинонильный, хлороацетамидный и аминокислотный фрагменты (соединения II – X), и исследована их антимикробная активность. Для этих соединений с вероятностью $P_a > 0,4$ (P_a — вероятность наличия активности) прогнозируется 2 механизма антимикробного действия: антагонист целостности мембраны и ингибитор гистидинкиназы (табл. 1). Антагонизм соединений по отношению к целостности мембраны может приводить к дезорганизации мембранных структур и ингибированию автофосфорилирования, которое сопровождается угнетением сигнала трансдукции, отвечающего за рост и деление клеток (ингибитор гистидинкиназы) в бактериях и грибах.

В качестве базового соединения для получения α -, β -, ω -аминокислотных производных II – X был использован хлороацетамид I [3] (схема), который взаимодействовал с различными аминокислотами (глици-



Синтез аминокислотных производных 9,10-антрахинона (II – X):

R=H (II); -CH₃ (III); -CH₂C₄H₅ (IV); -CH(CH₃)₂ (V); -CH₂CH(CH₃)₂ (VI); -(CH₂)₂SCH₃ (VII); -(CH₂)₂COOH (VIII)
X=(CH₂)₂ (IX); (CH₂)₃ (X)

ном, аланином, фенилаланином, валином, лейцином, метионином, глутаминовой кислотой, β-аланином и ω-аминомасляной кислотой) в присутствии карбоната калия в диметилсульфоксиде (ДМСО) при нагревании. Целевые продукты [2-((9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-1-ил)амино)-2-оксоэтил]глицин (II), [2-((9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-1-ил)амино)-2-оксоэтил]аланин (III), [2-((9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-1-ил)амино)-2-оксоэтил]фенилаланин (IV), [2-((9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-1-ил)амино)-2-оксоэтил]валин (V), [2-((9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-1-ил)амино)-2-оксоэтил]лейцин (VI), [2-((9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-1-ил)амино)-2-оксоэтил]метионин (VII), [2-((9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-1-ил)амино)-2-оксоэтил]глутаминовая кислота (VIII), 3-[(2-((9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-1-ил)амино)-2-оксоэтил)амино]пропановая кислота (IX), 4-[(2-((9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-1-ил)амино)-2-оксоэтил)амино]бутановая кислота (X) выделяли из реакционной смеси пятикратным разбавлением ее водой, подкислением разбавленной соляной кислотой и фильтрованием.

В спектрах ¹H ЯМР аминокислотных производных II – X присутствуют характерные синглетные сигналы протона COOH группы в пределах 12,66 – 12,87 м.д. и протона NH групп фрагмента -NH-AQ в диапазоне 10,71 – 10,78 м.д.; антрахиноидное кольцо представлено мультиплетом 3 протонов при 8,07 – 8,31 м.д. и мультиплетом 4 протонов при 7,79 – 7,93 м.д., перекрывающегося с сигналом от протона аминокислот-

ной NH группы. В ИК спектрах имеются характерные полосы поглощения в области 1717 – 1725 см⁻¹ валентных колебаний C=O группы COOH и при 1642 – 1650 см⁻¹, соответствующие колебаниям C=O группы амидного фрагмента. Широкая полоса поглощения в области 2500 – 3000 см⁻¹ соответствует валентным колебаниям OH группы. Полосы поглощения двух C=O групп антрахиноидного кольца находятся в областях 1622 – 1631 и 1680 – 1689 см⁻¹ соответственно. В области 3337 – 3375 см⁻¹ наблюдается полоса поглощения, соответствующая амидному фрагменту NHCO, а при 3425 – 3430 см⁻¹ NH группе аминокислотного остатка.

Экспериментальная химическая часть

Спектры ¹H ЯМР получены на приборе Varian Mercury-400 (399,9601 МГц) в растворах ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС. ИК спектры получены на спектрофотометре Specord M 80 в таблетках KBr. Индивидуальность полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе растворителей бензол — ацетонитрил, 6:1.

Аминокислотные производные (II – X). Общая методика. К раствору 0,5 г (0,0017 моль) 2-хлор-N-(9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-1-ил)ацетамида I в 50 мл ДМСО добавляют 0,0017 моль соответствующей аминокислоты и 0,47 г (0,0034 моль) карбоната калия, перемешивают при комнатной температуре 1 ч, а затем нагревают при 60 °C в течение 6 ч. Целевые

Таблица 1

Прогноз вероятных механизмов антимикробного действия антрахинонов II – X

Активность	Соединение							
	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Антагонист целостности мембраны, Ра	0,531	0,784	0,496	0,588	0,616	0,669	0,760	0,638
Ингибитор гистидинкиназы, Ра	0,532	0,484	0,460	0,512	0,436	0,494	0,471	0,514

Таблица 2

Выходы, температуры плавления и данные элементного анализа соединений II – X

Соединение	Брутто-формула	Выход, %	Т пл., °С
II	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₅	54	196
III	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₅	50	214
IV	C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O ₅	73	226
V	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₅	80	218
VI	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₅	67	174
VII	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₅ S	68	218
VIII	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₇	64	224
IX	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₅	61	168
X	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₅	72	190

продукты II – X выделяют из реакционной смеси пятикратным разбавлением водой, подкислением разбавленной соляной кислотой и фильтрованием. Продукт очищают переосаждением. Остаток сушат на воздухе. Выходы, температуры плавления, данные элементного анализа, ¹H ЯМР и ИК спектроскопии полученных соединений приведены в табл. 2, 3. Данные элементного анализа синтезированных соединений соответствуют расчетным значениям.

Экспериментальная биологическая часть

Синтезированные соединения исследованы на антимикробное действие, которое предсказано с использованием компьютерной программы PASS. Антибактериальную и противогрибковую активность изучали по отношению к штаммам *Escherichia coli* B-906, *Staphylococcus aureus* 209-P, *Mycobacterium luteum* B-917, *Candida tenuis* VKM Y-70 и *Aspergillus niger*

VKM F-1119 методом диффузии веществ в агар (метод А) на твердой питательной среде (мясопептонный агар (МПА) — для бактерий, сусло-агар (СА) — для грибов) [13]. Микробная нагрузка составляла 10⁹ клеток (спор) на 1 мл. Продолжительность инкубации бактерий — 24 ч при температуре 35 °С, грибов — 48 – 72 ч при 28 – 30 °С. Концентрация веществ составляла 0,1 и 0,5 %. Степень активности исследуемых соединений оценивали по размерам зон угнетения роста тест-культур микроорганизмов, считая, что при диаметре 11 – 15 мм микроорганизмы малочувствительны к препарату, при 16 – 25 мм — чувствительны, а при > 25 мм — высокочувствительны. Повторяемость каждого опыта — трехкратная. Погрешность определения активности находилась в пределах 1,0 – 2,5 %.

Антибактериальную активность синтезированных антрахинонов относительно бактерий *E. coli*, *S. aureus* и *M. luteum* сравнивали с известным антибактериальным препаратом ванкомицином (контроль К, табл. 4), а противогрибковую активность относительно *C. tenuis* и *A. niger* — с противогрибковым препаратом нистатином (контроль — К, табл. 4).

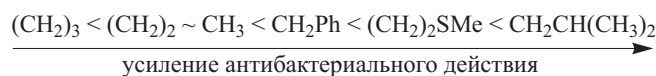
В исследуемых концентрациях 0,5 и 0,1 % (метод диффузии, табл. 4) соединения II – X не проявили активности по отношению к штамму тест-культуры *E. coli*. Грамположительная бактерия *S. aureus* в исследуемых концентрациях была нечувствительна к действию соединений II, V и VIII. Остальные аминокислотные производные проявляли бактериостатический эффект в концентрациях 0,5 и 0,1 % (диаметр зон задержки роста микроорганизма составил 15,0 – 30,0 мм при концентрации 0,5 % исследуемого веще-

Таблица 3

Спектральные характеристики аминокислотных производных 9,10-антрахинона II – X

Соединение	¹ H ЯМР, м.д.	ИК, см ⁻¹
II	12,66 (с, 1H, OH), 10,72 (с, 1H, NH), 8,94 (д, 1H, J 7,7 Гц, CHar), 8,14 – 8,21 (м, 3H, CHar), 7,91 (м, 5H, CHar, NH), 4,57 (м, 4H, CH ₂)	1645 (C=O NH), 1680, 1631 (C=O хинон), 1720 (C=O в COOH), 3000 – 2500 (COOH), 3345 (NHCO), 3425 (CH ₂ NH)
III	12,87 (с, 1H, OH), 10,78 (с, 1H, NH), 9,14 (д, 1H, J 7,7 Гц, CHar), 8,17 – 8,25 (м, 3H, Car), 7,95 – 8,25 (м, 5H, CHar, NH), 4,11 (м, 2H, CH ₂), 3,95 (с, 1H, CH), 2,55 (с, 3H, CH ₃)	1642 (C=O NH), 1681, 1623 (C=O хинон), 1725 (C=O в COOH), 3000 – 2500 (COOH), 3337 (NHCO), 3424 (CH ₂ NH)
IV	12,84 (с, 1H, OH), 10,76 (с, 1H, NH), 9,13 (д, 1H, J 7,7 Гц, CHar), 8,14 – 8,23 (м, 3H, CHar), 7,93 (м, 5H, Car, NH), 7,23 – 7,29 (м, 5H, Car), 6,41 (с, 1H, CH), 4,09 – 4,11 (м, 2H, CH ₂)	1650 (C=O NH), 1683, 1625 (C=O хинон), 1722 (C=O в COOH), 3000 – 2500 (COOH), 3348 (NHCO), 3429 (CH ₂ NH)
V	12,79 (с, 1H, OH), 10,72 (с, 1H, NH), 9,07 (д, 1H, J 7,7 Гц, CHar), 8,16 – 8,35 (м, 3H, CHar), 7,87 (м, 5H, CHar, NH), 6,33 (с, 1H, CH), 4,09 – 4,11 (м, 2H, CH ₂), 1,10 (с, 6H, CH ₃)	1649 (C=O NH), 1685, 1628 (C=O хинон), 1718 (C=O в COOH), 3000 – 2500 (COOH), 3353 (NHCO), 3429 (CH ₂ NH)
VI	12,83 (с, 1H, OH), 10,73 (с, 1H, NH), 9,09 (д, 1H, J 7,7 Гц, CHar), 8,12 – 8,20 (м, 3H, CHar), 7,85 – 7,91 (м, 5H, CHar, NH), 4,09 (м, 2H, CH ₂), 3,43 – 3,49 (с, 1H, CH), 0,86 (с, 6H, CH ₃)	1642 (C=O NH), 1675, 1622 (C=O хинон), 1721 (C=O в COOH), 3000 – 2500 (COOH), 3370 (NHCO), 3430 (CH ₂ NH)
VII	12,78 (с, 1H, OH), 10,71 (с, 1H, NH), 9,06 (д, 1H, J 7,7 Гц, CHar), 8,07 – 8,17 (м, 3H, CHar), 7,08 – 7,89 (м, 5H, CHar, NH), 4,09 (м, 6H, CH ₂), 3,49 (с, 1H, CH), 2,55 (с, 3H, CH ₃)	1644 (C=O NH), 1689, 1630 (C=O хинон), 1717 (C=O в COOH), 3000 – 2500 (COOH), 3355 (NHCO), 3423 (CH ₂ NH)
VIII	12,8 (с, 1H, OH), 10,72 (с, 1H, NH), 9,06 (д, 1H, J 7,7 Гц, CHar), 8,08 – 8,16 (м, 3H, CHar), 7,83 – 7,92 (м, 5H, CHar, NH), 4,09 (м, 2H, CH ₂), 3,92 (с, 1H, CH), 2,43 (м, 4H, CH ₂)	1640 (C=O NH), 1685, 1622 (C=O хинон), 1723 (C=O в COOH), 3000 – 2500 (COOH), 3368 (NHCO), 3422 (CH ₂ NH)
IX	12,81 (с, 1H, OH), 10,71 (с, 1H, NH), 9,08 (д, 1H, J 7,7 Гц, CHar), 8,10 – 8,26 (м, 3H, CHar), 7,83 (м, 5H, CHar, NH), 4,11 (м, 2H, CH ₂), 3,18 (м, 2H, CH ₂), 2,49 (м, 2H, CH ₂)	1648 (C=O NH), 1680, 1629 (C=O хинон), 1719 (C=O в COOH), 3000 – 2500 (COOH), 3375 (NHCO), 3425 (CH ₂ NH)
X	12,85 (с, 1H, OH), 10,72 (с, 1H, NH), 9,11 (д, 1H, J 7,7 Гц, CHar), 8,13 – 8,31 (м, 3H, CHar), 7,79 – 7,86 (м, 5H, CHar, NH), 4,11 (м, 2H, CH ₂), 2,46 (м, 2H, CH ₂), 1,85 (м, 2H, CH ₂)	1643 (C=O NH), 1685, 1627 (C=O хинон), 1721 (C=O в COOH), 3000 – 2500 (COOH), 3368 (NHCO), 3423 (CH ₂ NH)

ства и 10,0–18,0 мм при 0,1 % концентрации). *M. luteum* оказалась малочувствительной к действию антрахинонов II–X ($d = 7,0–14,3$ мм в концентрации 0,5 и 0,1 %). Штаммы грибов *C. tenuis* и *A. niger* нечувствительны к действию упомянутых соединений при этих концентрациях. Отмечено, что антибактериальное действие по отношению к *S. aureus* (метод диффузии) возрастает в ряду следующих аминокислотных заместителей R:



Исследования по определению минимальной ингибирующей концентрации (МИК) методом серийных разведений аминокислотных производных II–X проводили следующим образом: исследуемое вещество растворяли в ДМСО, разбавляя раствор водой для достижения необходимой концентрации действующего вещества (0,9–500 мкг/мл). Затем определенный объем раствора вносили в питательную среду (МПА для бактерий и СА для грибов) и туда же инокулировали посевной материал бактерий и грибов (микробная нагрузка 10^6 клеток (спор) на 1 мл). Засеянные пробирки выдерживали в термостате при соответствующей температуре (37 °С для бактерий; 30 °С для грибов) в течение 24–72 ч. Результаты оценивали по наличию или отсутствию роста микроорганизмов (по степени микробной мутности питательной среды, определенной фотоколориметрически). Повторяемость каждого опыта — трехкратная. Погрешность определения активности находится в пределах 1,0–2,5 %.

Проведенные исследования методом серийных разведений показали, что в пределах исследуемых концентраций (1,9–500 мкг/мл) ингибирующего влияния на рост тест-культур *E. coli* и *S. aureus* не обнаружено (табл. 5). Это, однако, не исключает возможного действия веществ в концентрациях > 500 мкг/мл, что требует дополнительного изучения.

В то же время рост *M. luteum* наблюдается при действии соединений II–IV, для других соединений значения МИК лежат в пределах 7,8–250 мкг/мл. Для соединений III, IV и X МИК по отношению к *C. tenuis* равны 125, 250 и 7,8 мкг/мл соответственно. Аминокислотные производные II–IV, VI, VII и X проявляют противогрибковое действие в пределах 1,9–125 мкг/мл по отношению к штамму *A. niger*. Ингибирующего влияния в исследованных концентрациях для других соединений не выявлено.

Таким образом, на основе прогноза *in silico* с использованием компьютерной программы PASS для новых аминокислотных производных 2-хлор-N-(9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-1-ил)ацетамида были отобраны перспективные соединения для синтеза и определены направления экспериментальных исследований их биологической активности (антимикробное, противоопухолевое, антиоксидантное, противовирусное, иммуностимулирующее действие и др.). Осуществлен синтез новых перспективных аминокислотных производных 2-хлор-N-(9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-1-ил)ацетамида. Проведенные экспериментальные исследования подтвердили результаты прогноза биологической активности — антибактери-

Таблица 4

Антимикробная активность соединений II–X*, исследованная методом диффузии

Соединение	Концентрация, %	Диаметр зон задержки роста микроорганизмов, мм				
		<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>M. luteum</i>	<i>C. tenuis</i>	<i>A. niger</i>
II	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
III	0,5	0	16,0 ± 0,2**	12,0 ± 0,1	0	0
	0,1	0	12,0 ± 0,1**	0	0	0
IV	0,5	0	18,0 ± 0,1**	0	0	0
	0,1	0	16,0 ± 0,2**	0	0	0
V	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
VI	0,5	0	30,0 ± 0,1**	8,0 ± 0,2	6,0 ± 0,2	0
	0,1	0	15,0 ± 0,2**	0	0	0
VII	0,5	0	20,0 ± 0,1**	8,0 ± 0,2	0	0
	0,1	0	18,0 ± 0,1**	0	0	0
VIII	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
IX	0,5	0	16,0 ± 0,1**	14,3 ± 0,1	0	0
	0,1	0	12,0 ± 0,2**	9,7 ± 0,2	0	0
X	0,5	0	15,0 ± 0,1**	11,3 ± 0,1	0	0
	0,1	0	10,0 ± 0,1**	0	0	0
K	0,5	14,0	15,0 ± 0,1	18,0 ± 0,2	19,0 ± 0,1	20,0 ± 0,1

* — статистически достоверно по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$);

** — в зонах задержки роста *S. aureus* бактерицидного действия не наблюдалось, отмечен только бактериостатический эффект (стерильные зоны отсутствовали).

Показатели МИК соединений II – X*, полученные методом серийных разведений

Соединение	МИК, мкг/мл				
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>M. luteum</i>	<i>C. tenuis</i>	<i>A. niger</i>
II	+	+	+	+	1,9
III	+	+	+	125,0 ± 1,1	31,2 ± 0,8
IV	+	+	+	250,0 ± 2,3	31,2 ± 0,8
V	+	+	125,0 ± 1,2	+	+
VI	+	+	15,6 ± 0,2	+	125,0 ± 1,2
VII	+	+	31,2 ± 0,7	+	15,6 ± 1,0
VIII	+	+	250,0 ± 2,5	+	+
IX	+	+	7,8 ± 0,2	+	+
X	+	+	15,6 ± 1,0	7,8 ± 0,2	1,9 ± 0,2
K	31,2 ± 0,8	3,9 ± 0,2	7,8 ± 0,2	7,8 ± 0,2	15,6 ± 0,8

* – статистически достоверно по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$);

“+” — рост тест-культур микроорганизмов.

альное и противогрибковое действие в отношении тест-культур *M. luteum*, *C. tenuis* и *A. niger* у синтезированных соединений. Выявлена достаточно высокая активность соединений VI, VII, IX и X в отношении бактерии *M. luteum* (МИК от 7,8 до 31,2 мкг/мл). Высокую активность проявили соединения II, III, IV, VII и X в отношении культуры гриба *A. niger* (МИК от 1,9 до 31,2 мкг/мл). Наиболее высокая активность выявлена у соединения X — МИК в отношении *M. luteum* составила 15,6 мкг/мл, а в отношении дрожжевых и плесневых грибов достигала 1,9 мкг/мл. Это соединение представляет наибольший интерес для последующего исследования.

В дальнейшем планируется исследовать новые синтезированные аминокислотные производные на другие виды биологической активности, предсказанные *in silico*, и, в частности, изучить их антиоксидантное и противоопухолевое действие.

Работа выполнена при поддержке Государственного фонда фундаментальных исследований Украины (договор № Ф53/97-2013) и Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 13-04-90425).

ЛИТЕРАТУРА

1. L. Delmulle, K. Demeyer, *Anthraquinones in plants: source, safety and applications in gastrointestinal health*, Nottingham University Press (2010).
2. В. Я. Файн, *9,10-Антрахиноны и их применение*, Центр фотохимии РАН, Москва (1999).
3. J. Jones and S. Pope, *Dalton Trans.*, **39**, 8421 – 8425 (2009).
4. M. Andrews, J. Jones, L. Harding, S. Pope, *Chem. Commun.*, **47**, 206 – 208 (2011).
5. K. Kuljit, K. Subodh, *Tetrahedron*, **66**(34), 6990 – 7000 (2010).
6. W. Shu-Pao, D. Kun-Ju, S. Yi-Ming, *Dalton Trans.*, **39**, 4363 – 4368 (2010).
7. M. S. Sokolova, T. I. Lavrikova, L. M. Gornostaev, *Russ. J. Organ. Chem.*, **43**(4), 625 – 627 (2007).
8. L. Bengt, *Acta Chem. Scand.*, **6**, 64 – 72 (1952).
9. H. de Diesbach, A. Miserez, *Helv. Chim. Acta*, **31**(3), 673 – 677 (1948).
10. A. Sady, A. Lagunin, D. Filimonov, V. Poroikov, *SAR and QSAR in Environmental Research*, **14**(5 – 6), 339 – 347 (2003).
11. URL [http://www.way2drug.com/passonline].
12. D. A. Filimonov, V. V. Poroikov, in: *Chemoinformatics Approaches to Virtual Screening*, A. Varnek and A. Tropsha (eds.), RSC Publishing, Cambridge (2008), pp. 182 – 216.
13. А. С. Лабинская, *Микробиология с техникой микробиологических исследований*, Медицина, Москва (1972), сс. 91 – 93.

Поступила 18.01.14

COMPUTER-AIDED PREDICTION, SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF NEW AMINO ACID DERIVATIVES OF 2-CHLORO-N-(9,10-DIOXO-9,10-DIHYDROANTHRACEN-1-YL)ACETAMIDE

V. I. Zvorych¹, M. V. Stasevych¹, O. V. Stanko¹, O. Z. Komarovska-Porokhnyavets¹, V. V. Poroikov², A. V. Rudik², A. A. Lagunin², M. V. Vovk³, and V. P. Novikov^{3*}

¹ Lviv National Polytechnic University, 79013 Lviv-13, Ukraine

² Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, 119121 Russia

³ Institute of Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, 02660 Kyiv-94, Ukraine

* e-mail: vnovikov@polynet.lviv.ua

New derivatives of 9,10-anthraquinone were synthesized by the interaction of 2-chloro-N-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracene-1-yl)acetamide with α -, β -, and ω -amino acids. Antimicrobial *in vitro* testing of the amino acid derivatives of 9,10-anthraquinone revealed compounds with antibacterial activity against *Mycobacterium luteum* and antifungal activity against *Aspergillus niger* and *Candida tenuis*. The obtained experimental results agree with the computational predictions obtained using PASS computer program. According to predictions, it is also expedient to study the antitumor and antioxidant properties of the new synthesized amino acid derivatives.

Keywords: amino acids; 9,10-anthraquinones; prediction *in silico*; testing *in vitro*; antimicrobial activity