

РОЗДІЛ V. БІООРГАНІЧНА ХІМІЯ ТА БАР

УДК 547.835.8:615.28

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ N-ЗАМІЩЕНИХ АКРИДИН-9-ОНУ ТА 2,5-ЗАМІЩЕНИХ 1,3,4-ОКСАДІАЗОЛІВ (огляд літератури)

Карпенко Ю.В., Омельянчик Л.О., Близнюк Ю.Е., ¹Омельянчик В.М.

*Запорізький національний університет
69600, Україна, Запоріжжя, вул. Жуковського, 66*

*¹Запорізький державний медичний університет
69035, Україна, Запоріжжя, пр.Маяковського, 26*

karpenko.y.v@gmail.com

Стаття є оглядом проблеми пошуку нових біологічно активних речовин. Як перспективний клас сполук розглянуто похідні N-заміщених акридин-9-ону й 2,5-заміщених 1,3,4-оксадіазолів, відзначені їхні фармакологічні властивості. Похідні N-заміщеного акридин-9-ону, а саме акридинооцтова кислота і її гідразид за рахунок високої ліпофільності, плоского трициклічного акридинового ядра, гідрофільності за рахунок циклічної кетогрупи (C9=O) і залишку оцтової кислоти має безліч унікальних фармакологічних властивостей: висока біологічна активність, гіпоалергенність й низка токсичність. Гідразид акридинооцтової кислоти проявляє високу біологічну активність: протизапальну, нейротропну й імунотропну, що дозволяє йому легко проникати в органи й тканини, а також взаємодіяти з рецепторами клітин і впливати на метаболізм організму загалом.

Отже, аналіз даних літератури показує, що похідні N-заміщеного акридин-9-ону й 2,5-заміщених 1,3,4-оксадіазолів проявляють антибактеріальну, фунгіцидну, протизапальну, гіпоглікемічну, протималарійну активність. Пошук методів синтезу нових 10-азолілметилакридонів, які містять фрагмент 1,3,4-оксадіазолу й мають високу біологічну активність, при низькій токсичності на даний момент є актуальним вектором розвитку в біоорганічній, фармацевтичній та медичній хімії.

Ключові слова: похідні N-заміщених акридин-9-ону, 2,5-заміщені 1,3,4-оксадіазоли, біологічна активність.

Карпенко Ю.В., Омельянчик Л.А., Близнюк Ю.Э., ¹Омельянчик В.М. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ N-ЗАМЕЩЕННЫХ АКРИДИН-9-ОНУ ТА 2,5-ЗАМЕЩЕННЫХ 1,3,4-ОКСАДИАЗОЛОВ (обзор литературы) / Запорожский национальный университет; 69600, Украина, Запорожье, ул. Жуковского, 66; ¹Запорожский медицинский университет; 69035, Украина, Запорожье, пр. Маяковского, 26

Настоящая статья представляет собой обзор проблемы поиска новых биологически активных веществ. В качестве перспективного класса соединений рассмотрены производные N-замещенных акридин-9-она и 2,5-замещенных 1,3,4-оксадиазолов, отмечены их фармакологические свойства. Производные N-замещенных акридин-9-она, а именно акридиноуксусная кислота и её гидразид за счёт высокой липофильности, плоского трициклического акридинового ядра, гидрофильности за счёт циклической кетогруппы (C9=O) и остатка уксусной кислоты обладает множеством уникальных фармакологических свойств: высокой биологической активностью, гипоаллергенностью и низкой токсичностью. Гидразид акридиноуксусной кислоты проявляет высокою биологическую активность: противовоспалительную, нейротропную и иммуотропную, что позволяет ему легко проникать в органы и ткани, а также взаимодействовать с рецепторами клеток и влиять на метаболізм организма в целом.

Таким образом, анализ данных литературы показывает, что производные N-замещенных акридин-9-она и 2,5-замещенных 1,3,4-оксадиазолов проявляют антибактериальную, фунгицидную, противовоспалительную, гипогликемическую, протималарийную активность. Поиск методов синтеза новых 10-азолілметилакридонов, которые содержат фрагмент 1,3,4-оксадиазола и имеют

высокую биологическую активность, при низкой токсичности в данный момент является актуальным вектором развития в биоорганической, фармацевтической и медицинской химии.

Ключевые слова: производные N-замещённого акридин-9-она, 2,5-замещённые-1,3,4-оксадиазолы, биологическая активность.

Karpenko Y.V., Omelyanchyk L.A., Blyzniuk Y.E., ¹Omelyanchyk V.M. SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF N-SUBSTITUTED ACRIDIN-9-ONE AND 2,5-SUBSTITUTED 1,3,4-OXADIAZOLE (review) / Zaporizhzhya national university; 69600, Ukraine, Zaporizhzhya, Zhukovsky str., 66; ¹Zaporizhzhya State Medical University; 69035, Ukraine, Zaporizhzhya, Mayakovsky av., 26

It is considered that necessity of developing safe medications is one of the most important issues of pharmaceutical industry and bioorganic chemistry. Searching for new biologically active substances is linked, primarily, with existence of negative side effects. The second reason for continuation of the research is appearance of the new, resistant to the known medicines strains of microorganisms. Presently for developing new medicinal preparation are used compounds synthesized in laboratories, not only biological ones. Also the usage of chemically modified natural compounds (semisynthetic) is growing gradually.

Synthesis and research of the structure, physical and chemical properties of biologically active substances are one of the actual tasks of bioorganic chemistry. The derivatives of acridin-9-one were chosen as a subject of the research because of its high biological activity. These compounds show antibacterial, fungicidal, anti-inflammatory, hypoglycemic and antimalarial activity. It is caused by combining in one molecule two pharmacophores, acridone and azole heterocycles, connected by methylene bridge.

In literature there is a very small amount of the information about 10-methylacridones, which contain a fragment of 1,3,4-oxadiazole in the secondary chain, while having high biological activity and low toxicity.

One of the most widely used functional groups, which are used in creating heterocycles, is $-C(O)NHNH_2-$. This group contains in its structure two different nucleophilic center. It is noted that $-C(O)NHNH_2-$ significantly changes biological activity of the compounds that contain it. Quite a big amount of medicines, showing antibacterial, antituberculous and similar properties, are based on the hydrazides. In addition, hydrazide group helps to build the secondary chain, and that creates a possibility to add second heterocycle to the biologically active compound.

Furthermore, the information about synthesis of the derivatives of 2-(9-oxoacridine-10(9H)-yl)acetic acid was found. These compounds are known to have high biological activity, low toxicity and hypoallergenicity. The structure of the compounds was compared, and the correlation between the structure and biological activity was found.

It is proven in the article that the search of methods for synthesizing new 10-azolylmethylacridones, which contain a fragment of 1,3,4-oxadiazole and have a high biological activity with low toxicity and minimal side effects at the same time is a topical issue in pharmaceutical chemistry. The research of the given class of biologically active derivatives is very advised, it has high practical and theoretical significance.

Key words: N-substituted derivatives of acridine-9-one, 2,5-substituted 1,3,4-oxadiazoles, biological activity.

ВСТУП

Однією з найважливіших проблем фармацевтичної промисловості та біоорганічної хімії є необхідність створення нових безпечних лікарських препаратів. Цей пошук обумовлюється наявністю в деяких випадках в існуючих препаратах небажаних побічних ефектів і набуттям резистентності мікроорганізмів до сульфаніламідних препаратів та антибіотиків. Для створення біоактивних молекул використовуються не лише речовини природного походження, але й нові синтезовані речовини та хімічна модифікація вже існуючих активних сполук.

Синтез, вивчення хімічних, фізичних та біологічних властивостей, а також встановлення практичної цінності нових похідних акридону (акридин-9-он, 9-гідроксиакридин) мають відношення до перспективних галузей хімії гетероциклічних сполук, що інтенсивно розвиваються. За останні роки серед похідних акридону знайдено сполуки з антимікробною, фунгіцидною, нейротропною, протизапальною й діуретичною активністю [1-4].

З іншого боку, похідні п'ятичленної азотовмісної гетероциклічної сполуки – 1,3,4-оксадіазолів проявляють високу біологічну активність: антибактеріальну, фунгіцидну, протизапальну, гіпоглікемічну, протималярійну, протитуберкульозну та ін. [5-8].

Зацікавленість до глибшого вивчення хімічних, фізико-хімічних та біологічних властивостей наведених гетеросистем та її похідних зростає в останній час у зв'язку з тим, що вони є доступними, реакційно здатними і досить перспективними синтонами для синтезу різноманітних біологічно активних речовин.

Поєднання в одній молекулі двох фармакофорних фрагментів – акридонового й азольного гетероциклів, зв'язаних метиленовим містком, може привести до одержання сполук, що виявляють широкий спектр біологічної активності.

У літературі є мало інформації про синтез сполук у рядах похідних 10-метилакридонів, що містять п'ятичленні азотовмісні гетероциклічні фрагменти, водночас є достатня кількість прикладів, що демонструють синтетичний і біологічний потенціал для таких сполук [5-10].

Метою роботи є огляд та узагальнення літературних даних стосовно синтезу та біологічної активності похідних N-заміщених акридин-9-ону й 2,5-дизаміщених-1,3,4-оксадіазолів.

ОСНОВНИЙ РОЗДІЛ

Однією з найбільш використовуваних функціональних груп для побудови гетероциклічних систем є – C(O)NHNH₂– група, тому що у своїй структурі містить два різних за своєю природою нуклеофільні центри.

Уведення гідразидної групи в структуру сполуки значною мірою змінює біологічні властивості. Тому на основі гідразидів і їхніх функціональних похідних був синтезований цілий ряд лікарських препаратів, що володіють протитуберкульозними, антибактеріальними й іншими властивостями [1-7].

Одним з основних методів одержання гідразидів є взаємодія складних естерів карбонових кислот із гідразин-гідратом [2, 8].

Так, кип'ятінням метилового естеру 4-карбоксіакридону, протягом 4 год, з 98%-м гідразин-гідратом в метанолі, був отриманий гідразид 4-карбоксіакридону, вихід склав 80% [8]:

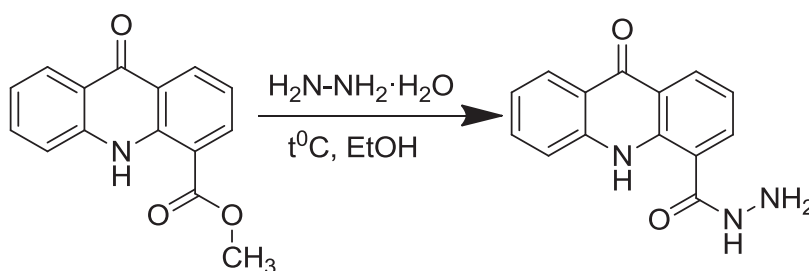


Рис. 1. Синтез гідразиду 4-карбоксіакридону

Кип'ятінням суміші, метилового естеру 2-карбоксіакридону й 98% гідразин-гідратом протягом 24 год у диметилсульфоксиді (ДМСО), був виділений гідразид 2-карбоксіакридону з виходом 64% [9]:

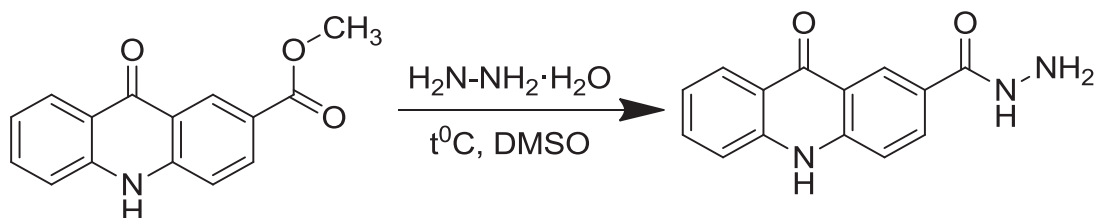


Рис. 2. Синтез гідрозиду 2-карбоксиакридону

Автори роботи [10] одержували з виходом 94% гідрозид акридоноцтової кислоти кип'ятінням відповідного естеру АУК з надлишком 98%-го гідразин-гідрату у відповідному спирті:

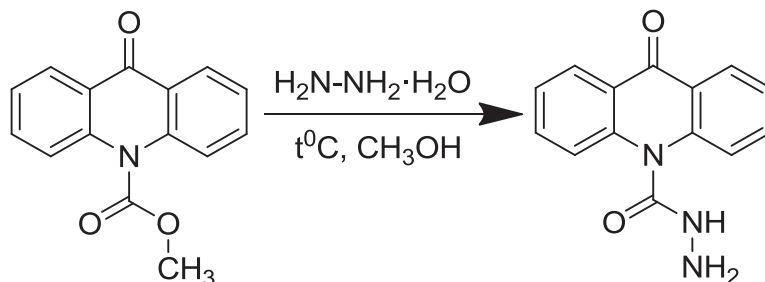


Рис. 3. Синтез гідрозиду акридоноцтової кислоти

Групою курських учених був описаний спосіб одержання гідрозиду акридоноцтової кислоти кип'ятінням бутилового естеру АУК з надлишком 80%-го гідразин-гідрату в н-бутанолі, протягом 4 год, вихід продукту склав 84% [11-13]:

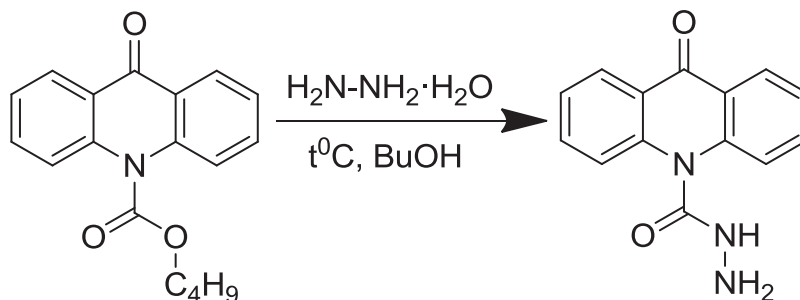


Рис. 4. Синтез гідрозиду акридоноцтової кислоти з іншого естеру

Отже, гідрозиди акридонкарбонових кислот можуть бути легко синтезовані з доступних реагентів, що дозволяє використовувати їх як вихідні сполуки для подальшого синтезу гетероциклів.

БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ АКРИДОНКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

2-(9-Оксоакридин-10(9H)-іл)оцтова кислота має безліч унікальних фармакологічних властивостей: висока біологічна активність, гіпоалергенність, низька токсичність. Дана особливість 2-(9-оксоакридин-10(9H)-іл)оцтової кислоти пояснюється комбінацією в її структурі високої ліпофільності, за рахунок плоского трициклічного акридонового ядра й гідрофільності за рахунок кільцевої кетогрупи ($C_9=O$), а також залишку оцтової кислоти біля атому азоту. Саме наявність такої хімічної структури дозволяє похідним 2-(9-оксоакридин-10(9H)-іл)оцтової кислоти проявляти високу біологічну активність, що сприяє легкому проникненню її молекул в органи й тканини, а також взаємодіяти з рецепторами клітин й впливати на метаболізм організму загалом. Гідрозид 2-(9-оксоакридин-10(9H)-іл)оцтової кислоти має виражену протизапальну, нейротропну та імунотропну активність [10-11].

СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 2,5-ДИЗАМІЩЕНИХ-1,3,4-ОКСАДІАЗОЛІВ

Одним із розповсюджених способів одержання 2,5-дизаміщених-1,3,4-оксадіазолів є реакція окисної циклізації ариліденгідрозидів під дією окиснювачів: Br_2 , H_2O , KMnO_4 , САК (церій амоній нітрат), хлорамін-Т та ін. [3-5].

При обробці 9-оксо-9, 4-карбогідрозидів бромом, у присутності натрій ацетату, в оцтовій кислоті, були синтезовані 4-(5-заміщені-1,3,4-оксадіазол-іл)акридоні [8]:

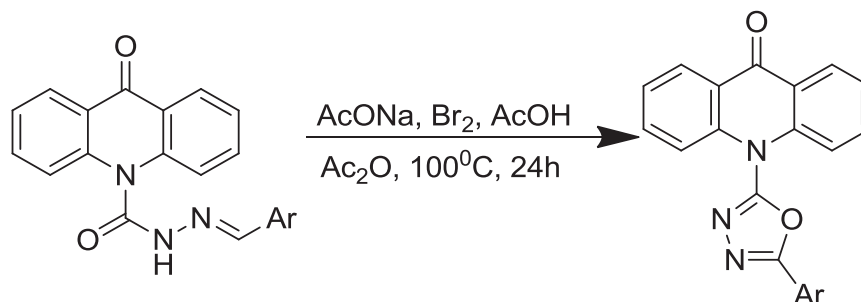


Рис. 5. Синтез 4-(5-заміщені-1,3,4-оксадіазол-іл)акридонів

Ще одним методом синтезу 2,5-дизаміщених-1,3,4-оксадіазолів є реакція циклодегідратації $\text{N,N}'$ -діацилгідрозидів з використанням POCl_3 , H_2SO_4 , поліфосфорної кислоти (ПФК/PPA), трифтороцтової кислоти, PCl_5 , P_2O_5 , SOCl_2 , пропілфосфорного ангідриду (T_3P) як дегідратуючих агентів. У деяких випадках використовують більш м'які реагенти, такі як похідні карбодіміду, TsCl /піридин, хлористий триметилсиліл та ін. [1, 3-5].

При кип'ятінні $\text{N,N}'$ -діацилгідрозиду в фосфор (V) трихлороксиді був виділений 2-(хлорметил)-5-(1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл)-1,3,4-оксадіазол, з виходом 80% [14]:

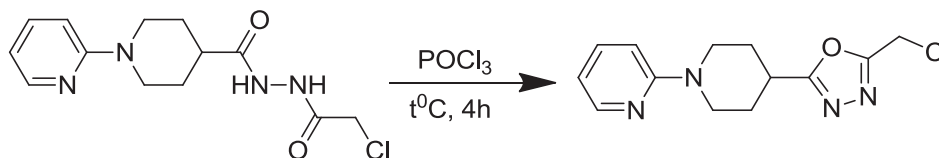


Рис. 6. Синтез 2-(хлорметил)-5-(1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл)-1,3,4-оксадіазолу

В іншій праці [15] 1,3,4-оксадіазоли одержували циклізацією заміщених $\text{N,N}'$ -діацилгідрозидів β -карболіну в середовищі ПФК, нагрітими до 100-110°C, протягом 3 год:

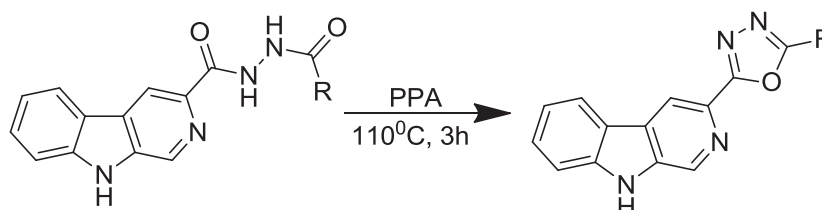


Рис. 7. Синтез 1,3,4-оксадіазолу з $\text{N,N}'$ -діацилгідрозидів β -карболіну

2,5-Дизаміщені-1,3,4-оксадіазоли також отримують взаємодією між карбоновими кислотами й гідрозидами в середовищі дегідратуючих агентів (PCl_5 , H_2SO_4 , SOCl_2 , P_2O_5 , POCl_3 , ПФК, CF_3COOH) [1, 3-5].

Так, у статті [16] описаний спосіб одержання 4-([5-(1-метилоксиарил)]-1,3,4-оксадіазол-2-іл)хінолінів з гідрозиду 2-(2,4-дихлор-5-фторфеніл)-4-хінолін карбонової кислоти й арилоксиоцтової кислоти:

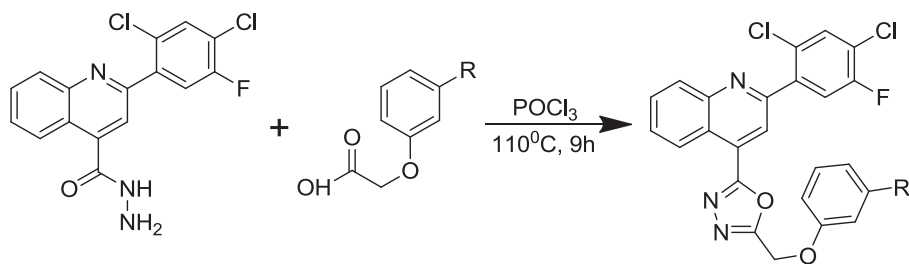


Рис. 8. Синтез 4-([5-(1-метилоксиарил)]-1,3,4-оксадіазол-2-іл)хінолінів

У статті [17] описаний спосіб синтезу 2-(4-бромфеніл)-5-(4-(третбутил)феніл)-1,3,4-оксадіазолу з виходом 94%, заснованому на взаємодії *p*-бромбензойної кислоти й відповідного гідразиду з використанням пропілфосфорного ангідриду (T_3P), що виступає водовід'ємним агентом:

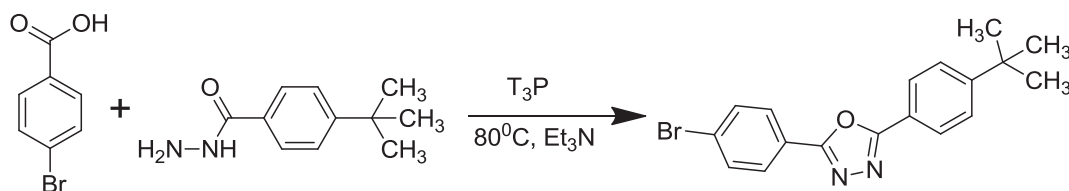


Рис. 9. Синтез 2-(4-бромфеніл)-5-(4-(третбутил)феніл)-1,3,4-оксадіазолу

Використання оцтового ангідриду дозволяє проводити внутрішньомолекулярну циклізацію гідразонів карбонових кислот у відповідні гетероцикли. У роботі [18] автори наводять синтез 1-(5-(2-хлор-6-метилхінолін-3-іл)-2-(піридин-4-іл)-1,3,4-оксадіазол-3(2H)-іл)метанону, шляхом кип'ятіння, протягом 5 год, вихідного гідразону з надлишком оцтового ангідриду, вихід складає 70%:

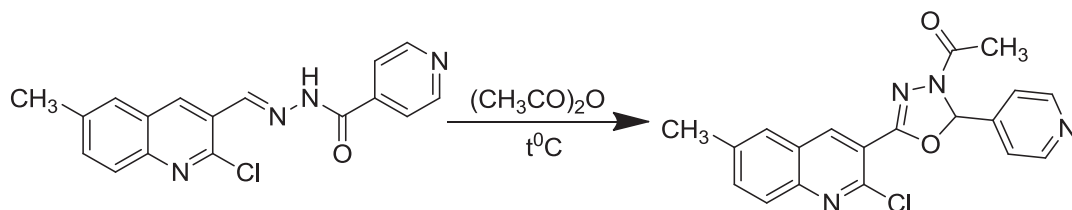


Рис. 10. Синтез 1-(5-(2-хлор-6-метилхінолін-3-іл)-2-(піридин-4-іл)-1,3,4-оксадіазол-3(2H)-іл)метанону

Також добре відомий спосіб синтезу 5-заміщених-1,3,4-оксадіазол-2-тіолів, у якому гідразиди карбонових кислот циклізуються під дією карбон (IV) сульфідру [3, 9].

Кип'ятінням 9-оксо-9,10-дигідроксиакридин-2-карбогідразидай карбон (IV) сульфідру з лугом в етанолі, упродовж 24 год, був отриманий 2-(5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)акридин-9(10H)-он з виходом 87% [9]:

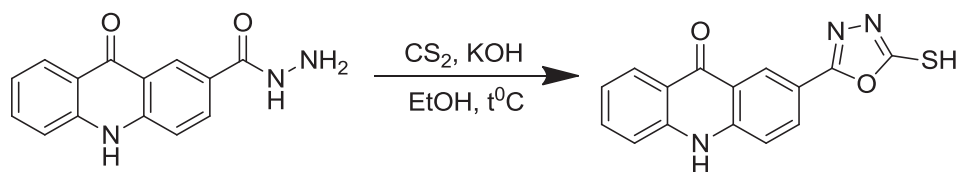


Рис. 11. Синтез 2-(5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)акридин-9(10H)-ону

У випадках, коли необхідно одержати 1,3,4-оксадіазоли без замісника в п'ятому положенні, можна використовувати метод, заснований на взаємодії гідразидів з триетилформіатом [1, 19].

У праці [19] досліджений ефективний метод одержання 5-незаміщених-2-стирил-1,3,4-оксадіазолів з гідразиду цинамілової кислоти й триетилортоформіату:

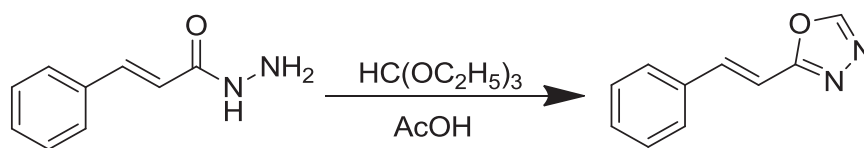


Рис. 12. Синтез 5-незаміщених-2-стирил-1,3,4-оксадіазолів

Незаміщені оксадіазоли також можна одержувати у дві стадії. Так, кип'ятінням 3-хлорбензо[*b*]тіофен-2-карбогідразиду в надлишку мурашиної кислоти був отриманий 3-хлор-2-(*N*-формілгідразид)бензо[*b*]тіофен, який надалі циклізували в суміші P_2O_5 із ксилолом. Вихід 2-(3-хлор-1-бензотіофен-2-іл)-1,3,4-оксадіазолу склав 53% [20]:

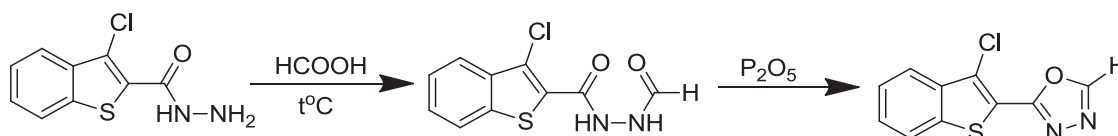


Рис. 13. Синтез 3-хлор-2-(*N*-формілгідразид)бензо[*b*]тіофену

Велике препаративне значення мають способи синтезу 5-заміщених-1,3,4-оксадіазолів-2-амінів.

Автори праці [21] описують спосіб одержання 2-аміно-5-(2-нафтілоксиметил)-1,3,4-оксадіазолу з виходом 62%: взаємодією відповідного гідразиду з бромціаном в етанолі, нагрітому до $60^\circ C$ протягом 2 год:

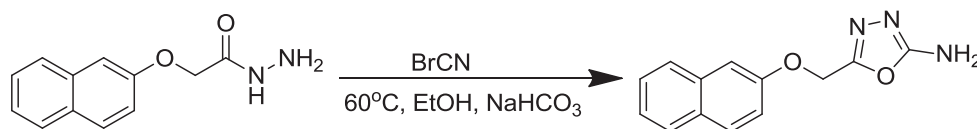


Рис. 14. Синтез 2-аміно-5-(2-нафтілоксиметил)-1,3,4-оксадіазолу

Одним зі способів одержання 5-заміщених-1,3,4-оксадіазол-2-амінів є реакція циклізації ацилтіосемикарбазидів, у присутності йоду й натрій гідроксиду, у середовищі етилового спирту [22]:

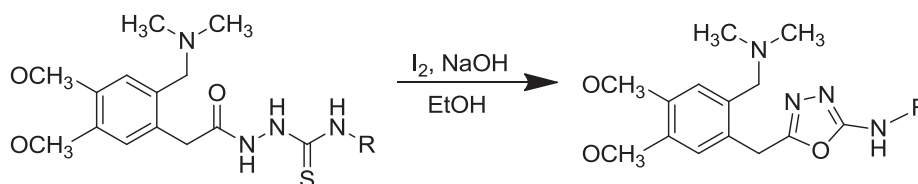


Рис. 15. Синтез 5-заміщених-1,3,4-оксадіазол-2-амінів

Оригінальний спосіб одержання оксадіазоламінів запропонований авторами роботи [24]: вони використовували тозилхлорид як циклізуючий агент. Такий метод дозволив синтезувати 5-бензил-*N*-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-амін з виходом 84%, кип'ятінням *N*-бензил-2-(2-фенілацетил)гідразинкарботіоаміду з тозилхлоридом, у присутності піридину, в тетрагідрофурані:

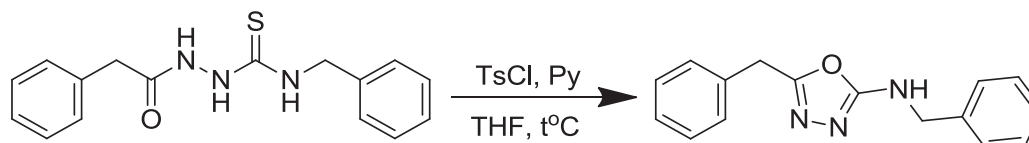


Рис. 16. Синтез 5-бензил-*N*-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-аміну

У праці [25] описаний спосіб одержання 1,3,4-оксадіазоламінів, заснований на взаємодії ацилтіосемікарбазидів і N,N' -дициклогексилкарбодііміду (DCC), реакція відбувається в середовищі безводного ацетонітрилу протягом 3 год:

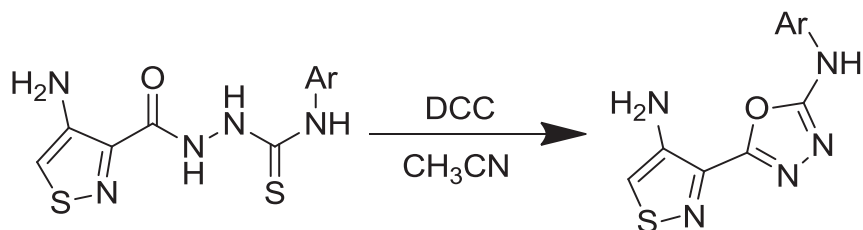


Рис. 17. Синтез 1,3,4-оксадіазоламінів

Іншим методом одержання 5-заміщених-1,3,4-оксадіазол-2-амінів є реакція, заснована на внутрішньомолекулярній циклодегідратації відповідних N^1 -ацил- N^4 -заміщених семікарбазидів, у середовищі різних водовід'ємних реагентів: сульфатної кислоти, фосфор (V) трихлороксиду, поліфосфornoї кислоти та ін. [1, 3, 26].

Синтез 2-аміно-5-(N -карбазилметил)-1,3,4-оксадіазолу відбувається циклізацією відповідного (N -ацетил-карбазил)-семікарбазиду під дією концентрованої сульфатної кислоти, при кімнатній температурі [27]:

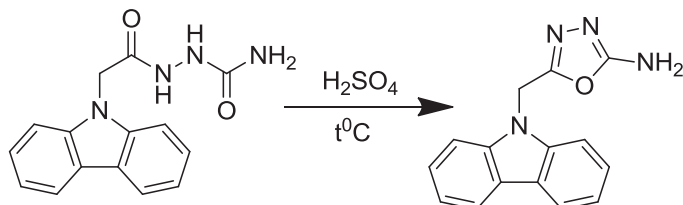


Рис. 18. Синтез 2-аміно-5-(N -карбазилметил)-1,3,4-оксадіазолу

Кип'ятінням 2,2'-[1,4-феніленбіс(метилєн)]біс(N -фенілгідрозин-карбоксоамід) у $POCl_3$, з наступною обробкою лугом, був отриманий 5,5'-(1,4-фенілен)біс(N -феніл-1,3,4-оксадіазол-2-амін), із виходом 73% [28]:

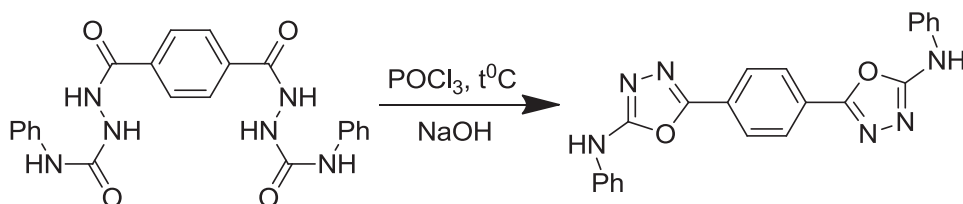


Рис. 19. Синтез 5,5'-(1,4-фенілен)біс(N -феніл-1,3,4-оксадіазол-2-аміну)

При нагріванні фосфорної кислоти з 2-(2-(оксо-9(Н)-тіооксантен-2-ілокси)ацетил)- N -феніл-гідрозинкарбоксоамідом до $120^\circ C$ був синтезований відповідний 1,3,4-оксадіазоламін з виходом 37% [29]:

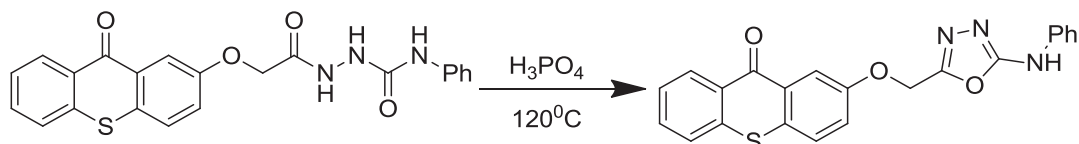


Рис. 20. Синтез 1,3,4-оксадіазоламіну з 2-(2-(оксо-9(Н)-тіооксантен-2-ілокси)ацетил)- N -феніл-гідрозинкарбоксоаміду

БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 2,5-ДИЗАМІЩЕНИХ-1,3,4-ОКСАДІАЗОЛІВ

Оксадіазоли як представники групи пеніцилінів виявляють бактерицидну дію на мікроорганізми, що перебувають у логарифмічній фазі росту. Це пов'язане з їхньою здатністю інгібувати біосинтез компонентів клітинної стінки бактеріальної клітини, у регуляції якої бере участь специфічний ензим – транспептидаза. Завдяки структурній подібності пеніцилінів з пептидним субстратом ферменту антибіотик конкурує з ним за активний центр транспептидази. Взаємодія молекули антибіотика з активним центром ензиму є необоротною реакцією. Дія 1,3,4-оксадіазолів на бактеріальну клітину також пов'язана з прямим впливом на синтез компонентів клітинної стінки [5, 17, 19].

Наявність у радикалах подвійних зв'язків дозволяє їх застосовувати для подальшого синтезу більш складних сполук 1,3,4-оксадіазольного ряду: барвників, лікарських препаратів, сполук з гербецидною та фунгіцидною активністю [27-30].

Отже, аналіз даних літератури показав, що похідні N-заміщених акридин-9-ону і 2,5-дизаміщених-1,3,4-оксадіазолів володіють антибактеріальною, фунгіцидною, протизапальною та іншими видами біологічної дії. Їхні фізико-хімічні та біологічні властивості вивчені недостатньо, тому пошук методів синтезу нових 10-азолілметилакридонів, які містять фрагмент 1,3,4-оксадіазолу і, на нашу думку, матимуть високу біологічну активність, сьогодні є перспективним завданням для подальших досліджень.

УЗАГАЛЬНЕННЯ

1. Аналіз даних літератури свідчить, що похідні N-заміщених акридин-9-ону та 2,5-дизаміщених-1,3,4-оксадіазолів проявляють антибактеріальну, фунгіцидну, протизапальну, гіпоглікемічну, протималярійну, протитуберкульозну активність.
2. У наведеній праці розглянуті основні методи синтезу 2,5-дизаміщених-1,3,4-оксадіазолів.
3. У зв'язку з явно вираженою біологічною активністю доведено, що пошук методів синтезу нових 2,5-дизаміщених-1,3,4-оксадіазолів є актуальним завданням подальшої роботи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Acid Hydrazides, Potent Reagents for Synthesis of Oxygen-, Nitrogen-, and/or Sulfur-Containing Heterocyclic Rings/ [Majumdar P., Pati A., Patra M. et all.] // Chemical Reviews. – 2014. – Vol. 114, № 5. – P. 2942-2977.
2. Китаев Ю. П. Гидразоны / Ю. П. Китаев. – М. : Наука, 1974. – 405 с.
3. Determination of the Optical GAP in Thin Films of Amorphous Dilithium Phthalocyanine Using the Tauc and Cody Models / [de Oliveira C.S., Lira B.F., Barbosa-Filho J. M. et all.] //Molecules. – 2012.–Vol. 17, № 9. – P. 10192-10231.
4. Элдерфилд Р. Гетероциклические соединения / Р. Элдерфилд. –М. : МИР, 1953. – Т. 7. – 1965. – 499 с.
5. Несинов Е. П. Успехи химии / Е. П. Несинов, А. П. Греков. – М. : РАН, 1964. – Т. 33, № 10. – С. 1184-1197.
6. Рубцов М. В. Синтетические химико-фармацевтические препараты / М. В. Рубцов. – М. : Медицина, 1971. – 328 с.
7. Солдатенков А. Т. Основы органической химии лекарственных веществ / Солдатенков А. Т., Колядина Н. М., Шендрик И. В. – М. : Медицина, 2001. – 192 с.

8. Synthesis and properties of novel biologically interesting polycyclic 1,3,4-oxadiazoles containing acridine/acridone moieties / [Fröhlichová Z., Tomascikova J., Imrich J. et all.] // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2009. – Vol. 2, № 77. – P. 1019-1035.
9. Synthesis and pharmacological evaluation of 9(10H)-acridone bearing 1,3,4-oxadiazole derivatives as antimicrobial agents / [Salimon J., Salih N., Yousif E. et all.] // *Arabian Journal of Chemistry*. – 2010. – Vol. 3, № 4. – P. 205-210.
10. Омелянчик Л. А. Синтез, властивості та біологічна активність N- і S- заміщених акридину, хіноліну, піридину : дис. ... доктора фарм. наук : 15.00.02 Фармацевтичеська хімія, фармакогнозія / Омелянчик Людмила Олександрівна. – Запоріжжя, 1991. – 367 с.
11. Макрович Ю. Д. Синтез и исследование биологической активности арилиденгидразидов акридонуксусной кислоты / Макрович Ю. Д., Сисоев П. И., Кудрявцева Т. Н. // *Ученые записки. Электронный научный журнал Курского государственного университета*. – 2013. – Т. 3, № 27. – С. 3-32.
12. A general assay for antibody catalysis using acridone as a fluorescent tag / [Reymond J. L., Koch T., Schröer J., Tierney E.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1996. – Vol. 93, № 9. – P. 4251-4256.
13. Spectroscopic, structural and theoretical studies of novel, potentially cytotoxic 4-acridonecarboxamide imines/ [Fröhlichova Z., Imrich J., Danihel I. et all.] // *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. – 2009. – Vol. 73, № 2. – P. 238-248.
14. Novel Carbohydrazide and Hydrazone Biomarkers Based on 9-Substituted Acridine and Anthracene Fluorogens / [Imrich J., Bedlovicova Z., Kristian P. et all.] // *HETEROCYCLES*. – Vol. 80, № 2. – 2010. – P. 1047-1066.
15. Preparation of triazolobenzodiazepine derivatives as Vasopressin V1a antagonists/ [Beal D. M., Bryans J. S., Johnson P. S. et all.] // *Tetrahedron Lett*. – 2011. – Vol. 52, № 45. – P. 5913-5917.
16. Del Giudice M. R. New tetracyclic compounds containing the β -carboline moiety/ Del Giudice M. R., Gatta F., Settimj G. // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1990. – Vol. 27, № 4. – P. 967-973.
17. Antimicrobial studies of 2,4-dichloro-5-fluorophenyl containing oxadiazoles / [Karthikeyan M. S., Prasad D. J., Mahalinga M. et all.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2008. – Vol. 43, № 1. – P. 25-31.
18. Propylphosphonic anhydride (T3P®): an efficient reagent for the one-pot synthesis of 1,2,4-oxadiazoles, 1,3,4-oxadiazoles, and 1,3,4-thiadiazoles / [Augustine J.K., Vairaperumal V., Narasimhan S. et all.] // *Tetrahedron*. – 2009. – Vol. 65, № 48. – P. 9989-9996.
19. Desai N. C. Synthesis, characterization and in vitro antimicrobial screening of quinoline nucleus containing 1,3,4-oxadiazole and 2-azetidinone derivatives / N. C. Desai, A. M. Dodiya // *Journal of Saudi Chemical Society*. – 2014. – Vol. 18, № 5. – P. 425-431.
20. Kudelko A. Microwave-assisted synthesis of 2-styryl-1,3,4-oxadiazoles from cinnamic acid hydrazide and triethylorthoesters / A. Kudelko, W. Zielinski // *Tetrahedron Lett*. – 2012. – Vol. 53, № 1. – P. 76-77.
21. Synthesis of Thiadiazoles and 1,2,4-Triazoles Derived from Cyclopropane Dicarboxylic Acid / [Sharba A. H. K., Al-Bayati R. H., Aouad M., Rezki N.] // *Molecules*. – 2005. – Vol. 10, № 9. – P. 1161-1168.

22. Novel semicarbazones based 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles: One more step towards establishing four binding site pharmacophoric model hypothesis for anticonvulsant activity / [Rajak H., Deshmukh R., Veerasamy R. et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2010. – Vol. 20, № 14. – P. 4168-4172.
23. Synthesis of novel sulfonamide-1,2,4-triazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,3,4-oxadiazoles, as potential antibacterial and antifungal agents. Biological evaluation and conformational analysis studies / [Zoumpoulakis P., Camoutsis C., Pairas G. et al.] // *Bioorganic & medicinal chemistry*. – 2012. – Vol. 20, № 4. – P. 1569-1583.
24. Synthesis and Reactions of 3-Methylthiazolo[3,2-a]Benzimidazole-2-Carboxylic Acid Hydrazide: Synthesis of Some New Pyrazole, 1,3-Thiazoline, 1,2,4-Triazole and 1,2,4-Triazolo[3,4-b]-1,3,4-Thiadiazine Derivatives Pendant to Thiazolo[3,2-a]Benzimidazole Moiety / [Abdel-Aziz H. A., Hamdy N. A., Farag A. M., Fakhr M. I.] // *Journal of the Chinese Chemical Society*. – 2007. – Vol. 54, № 6. – P. 1573-1582.
25. Superior Reactivity of Thiosemicarbazides in the Synthesis of 2-Amino-1,3,4-oxadiazoles / [Dolman S. J., Gosselin F., O'Shea P. D., Davies I. W.] // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2006. – Vol. 71, № 25. – P. 9548-9551.
26. Novel derivatives of 1,3,4-oxadiazoles are potent mitostatic agents featuring strong microtubule depolymerizing activity in the sea urchin embryo and cell culture assays/ [Kiselyov A. S., Semenova M. N., Chernyshova N. B. et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2010. – Vol. 45, № 5. – P. 1683-1697.
27. Synthesis, characterization, and in vitro antimicrobial activities of 5-alkenyl/hydroxyalkenyl-2-phenylamine-1,3,4-oxadiazoles and thiadiazoles / [Farshori N.N., Banday M.R., Ahmad A. et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2010. – Vol. 20, № 6. – P. 1933-1938.
28. Synthesis and antipsychotic and anticonvulsant activity of some new substituted oxa/thiadiazolylazetidinyll/thiazolidinonylcarbazoles / [Kaur H., Kumar S., Vishwakarma P. et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2010. – Vol. 45, № 7. – P. 2777-2783.
29. Shaker R. M. Synthesis and Biological Activities of Novel 1,4-Bridged Bis-1,2,4-Triazoles, Bis-1,3,4-Thiadiazoles and Bis-1,3,4-Oxadiazoles / R. M. Shaker, A. F. Mahmoud, F. F. Abdel-Latif // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. – 2005. – Vol. 180, № 2. – P. 397-406.
30. Al-Araji S. M. Synthesis and Characterization of New Heterocyclic Thioxanthone Derivatives / S. M. Al-Araji, R. S. Dawood // *Baghdad Science Journal*. – 2013. – Vol. 10, № 3. – P. 779-791.

REFERENCES

1. Acid Hydrazides, Potent Reagents for Synthesis of Oxygen-, Nitrogen-, and/or Sulfur-Containing Heterocyclic Rings/ [Majumdar P., Pati A., Patra M. et al.] // *Chemical Reviews*. – 2014. – Vol. 114, № 5. – P. 2942-2977.
2. Kitaev Ju.P. Gidrazoni / Ju.P. Kitaev. – M.: Nauka, 1974. – 405 s.
3. Determination of the Optical GAP in Thin Films of Amorphous Dilithium Phthalocyanine Using the Tauc and Cody Models / [de Oliveira C.S., Lira B.F., Barbosa-Filho J.M. et al.] // *Molecules*. – 2012. – Vol. 17, № 9. – P. 10192-10231.
4. Elderfield R. Geterociklični spoluki / R. Elderfield. – M.: MIR, 1953. – T. 7. – 1965. – 499 s.
5. Nesinov E. P. Grekov A. P. Uspihii himii / E.P. Nesinov, A.P. Grekov. – M.: RAN, 1964. – T. 33, № 10. – S. 1184-1197.
6. Rubcov M.V. Sintetični himiko-farmaceutični preparati / M.V. Rubcov. – M.: Medicina, 1971. – 328 s.
7. Soldatenkov A. T. Osnovi organičnoi himii likars'kih rečov / Soldatenkov A.T., Koljadina N.M., Shendrik I.V. – M.: Medicina, 2001. – 192 s.

8. Synthesis and properties of novel biologically interesting polycyclic 1,3,4-oxadiazoles containing acridine/acridone moieties / [Fröhlichová Z., Tomascikova J., Imrich J. et all.] // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2009. – Vol. 2, № 77. – P. 1019-1035.
9. Synthesis and pharmacological evaluation of 9(10H)-acridone bearing 1,3,4-oxadiazole derivatives as antimicrobial agents / [Salimon J., Salih N., Yousif E. et all.] // *Arabian Journal of Chemistry*. – 2010. – Vol. 3, № 4. – P. 205-210.
10. Omel'janchik L.A. Sintez, vlastivosti ta biologichna aktivnist' N- i S- zamishhenih akridinu, hinolinu, piridinu : dis. ... doktora farm. nauk: 15.00.02 Farmaceuticheskaja himija, farmakognozija / Omel'janchik Ljudmila Oleksandrivna. – Zaporizhzhja, 1991. – 367 s.
11. Makrovich Ju.D. Sintez i issledovanie biologicheskoj aktivnosti arilidengidrazidov akridonuksusnoj kisloty / Makrovich Ju.D., Sisoev P.I., Kudrjavceva T.N. // *Uchenye zapiski. Jelektronnyj nauchnyj zhurnal Kurskogo gosudarstvennogo universiteta*. – 2013, T. 3, № 27. – C. 3-32.
12. A general assay for antibody catalysis using acridone as a fluorescent tag / [Reymond J.L., Koch T., Schröer J., Tierney E.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1996. – Vol. 93, № 9. – P. 4251-4256.
13. Spectroscopic, structural and theoretical studies of novel, potentially cytotoxic 4-acridonecarboxamide imines/ [Fröhlichová Z., Imrich J., Danihel I. et all.] // *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. – 2009. – Vol. 73, № 2. – P. 238-248.
14. Novel Carbohydrazide and Hydrazone Biomarkers Based on 9-Substituted Acridine and Anthracene Fluorogens / [Imrich J., Bedlovicova Z., Kristian P. et all.] // *HETEROCYCLES*. – Vol. 80, №. 2, 2010. – P. 1047-1066.
15. Preparation of triazolobenzodiazepine derivatives as Vasopressin V1a antagonists/ [Beal D.M., Bryans J.S., Johnson P.S. et all.] // *Tetrahedron Lett*. – 2011. – Vol. 52, № 45. – P. 5913-5917.
16. Del Giudice M.R. New tetracyclic compounds containing the β -carboline moiety / Del Giudice M.R., Gatta F., Settimj G. // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1990. – Vol. 27, № 4. – P. 967-973.
17. Antimicrobial studies of 2,4-dichloro-5-fluorophenyl containing oxadiazoles/ [Karthikeyan M.S., Prasad D.J., Mahalinga M. et all.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2008. – Vol. 43, № 1. – P. 25-31.
18. Propylphosphonic anhydride (T3P®): an efficient reagent for the one-pot synthesis of 1,2,4-oxadiazoles, 1,3,4-oxadiazoles, and 1,3,4-thiadiazoles / [Augustine J.K., Vairaperumal V., Narasimhan S. et all.] // *Tetrahedron*. – 2009. – Vol. 65, № 48. – P. 9989-9996.
19. Desai N.C. Synthesis, characterization and in vitro antimicrobial screening of quinoline nucleus containing 1,3,4-oxadiazole and 2-azetidinone derivatives / Desai N.C., Dodiya A.M. // *Journal of Saudi Chemical Society*. – 2014. – Vol. 18, № 5. – P. 425-431.
20. Kudelko A. Microwave-assisted synthesis of 2-styryl-1,3,4-oxadiazoles from cinnamic acid hydrazide and triethyl orthoesters / Kudelko A., Zielinski W. // *Tetrahedron Lett*. – 2012. – Vol. 53, № 1. – P. 76-77.
21. Synthesis of Thiadiazoles and 1,2,4-Triazoles Derived from Cyclopropane Dicarboxylic Acid/ [Sharba A.H.K., Al-Bayati R.H., Aouad M., Rezki N.] // *Molecules*. – 2005. – Vol. 10, № 9. – P. 1161-1168.
22. Novel semicarbazones based 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles: One more step towards establishing four binding site pharmacophoric model hypothesis for anticonvulsant activity/ [Rajak H., Deshmukh R., Veerasamy R. et all.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2010. – Vol. 20, № 14. – P. 4168-4172.
23. Synthesis of novel sulfonamide-1, 2, 4-triazoles, 1, 3, 4-thiadiazoles and 1, 3, 4-oxadiazoles, as potential antibacterial and antifungal agents. Biological evaluation and conformational analysis studies / [Zoumpoulakis P., Camoutsis C., Pairas G. et all.] // *Bioorganic & medicinal chemistry*. – 2012. – Vol. 20, № 4. – P. 1569-1583.
24. Synthesis and Reactions of 3-Methylthiazolo[3,2-a]Benzimidazole-2-Carboxylic Acid Hydrazone: Synthesis of Some New Pyrazole, 1,3-Thiazoline, 1,2,4-Triazole and 1,2,4-Triazolo[3,4-b]-1,3,4-Thiadiazine Derivatives Pendant to Thiazolo[3,2-a]Benzimidazole Moiety / [Abdel-Aziz H.A., Hamdy N.A., Farag A.M., Fakhr M.I.] // *Journal of the Chinese Chemical Society*. – 2007. – Vol. 54, № 6. – P. 1573-1582.
25. Superior Reactivity of Thiosemicarbazides in the Synthesis of 2-Amino-1,3,4-oxadiazoles/ [Dolman S.J., Gosselin F., O'Shea P.D., Davies I.W.] // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2006. – Vol. 71, № 25. – P. 9548-9551.
26. Novel derivatives of 1,3,4-oxadiazoles are potent mitostatic agents featuring strong microtubule depolymerizing activity in the sea urchin embryo and cell culture assays/ [Kiselyov A.S., Semenova M.N., Chernyshova N.B. et all.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2010. – Vol. 45, № 5. – P. 1683-1697.
27. Synthesis, characterization, and in vitro antimicrobial activities of 5-alkenyl/hydroxyalkenyl-2-phenylamine-1,3,4-oxadiazoles and thiadiazoles/ [Farshori N.N., Banday M.R., Ahmad A. et all.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2010. – Vol. 20, № 6. – P. 1933-1938.

28. Synthesis and antipsychotic and anticonvulsant activity of some new substituted oxa/thiadiazolylazetidinyloxy/thiazolidinonylcarbazoles / [Kaur H., Kumar S., Vishwakarma P. et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2010. – Vol. 45, № 7. – P. 2777-2783.
29. Shaker R.M. Synthesis and Biological Activities of Novel 1,4-Bridged Bis-1,2,4-Triazoles, Bis-1,3,4-Thiadiazoles and Bis-1,3,4-Oxadiazoles / R.M. Shaker, A.F. Mahmoud, F.F. Abdel-Latif // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2005. – Vol. 180, № 2. – P. 397-406.
30. Al-Araji S.M. Synthesis and Characterization of New Heterocyclic Thioxanthone Derivatives / S.M. Al-Araji, R.S. Dawood // Baghdad Science Journal. – 2013. – Vol. 10, № 3. – P. 779-791.

УДК 547.831:577.112.386:54-3

ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ N-АЦИЛЬНИХ ПОХІДНИХ S-(2-МЕТИЛХІНОЛІН-4-ІЛ)-L-ЦИСТЕЇНУ

Лабенська І.Б., Верес Г.М.

*Запорізький національний університет,
69600, Україна, Запоріжжя, вул. Жуковського, 66*

labenska@rambler.ru

Визначено гостру токсичність N-ацильних похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну за експрес-методом В.Б. Прозоровського. Встановлено, що середньолетальна доза (ЛД₅₀) цих сполук коливається в межах від 660 до 2000 мг/кг, і за ступенем токсичності їх віднесено до малотоксичних (IV клас токсичності) та практично нетоксичних речовин (V клас токсичності). Проаналізовано залежність між структурою досліджуваних сполук і їх токсичністю.

Ключові слова: гостра токсичність, N-ацильні похідні, S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїн, залежність «структура-токсичність».

Лабенская И. Б., Верес А. М. ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ N-АЦИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ S-(2-МЕТИЛХИНОЛИН-4-ИЛ)-L-ЦИСТЕИНА / Запорожский национальный университет, 69600, Украина, Запорожье, ул. Жуковского, 66

Определена острая токсичность N-ацильных производных S-(2-метилхинолин-4-ил)-L-цистеина экспрес-методом В.Б. Прозоровского. Установлено, что среднелетальная доза (ЛД₅₀) данных соединений находится в пределах от 660 до 2000 мг/кг, и по степени токсичности они отнесены к малотоксичным (IV класс токсичности) и практически нетоксичным веществам (V класс токсичности). Проанализирована зависимость между структурой исследованных соединений и их токсичностью.

Ключевые слова: острая токсичность, N-ацильные производные, S-(2-метилхинолин-4-ил)-L-цистеин, зависимость «структура-токсичность».

Labenska I. B., Veres A. M. ACUTE TOXICITY OF N-ACETYL DERIVATIVES OF S-(2-METHYLQUINOLINE-4-YL)- L-CYSTEINE / Zaporizhzhya National university, 69600, Ukraine, Zaporizhzhya, Zhukovsky str., 66

Modern line of development in organic chemistry is the synthesis of the compounds for their further study and practical application.

Compounds combining in their structure a nitrogen-containing heterocycle (quinoline) and sulfur-containing amino acid (cysteine) are considered to be perspective in this regard.

Quinoline (benzo[b]pyridine) is a condensed system that was formed by the aromatic benzene ring and heterocyclic pyridine cycle. This combination in a quinoline molecule specifies peculiarities of its chemical interaction. Cysteine consists of three different functional groups – sulfhydryl group, amino group and carboxyl group which gives a possibility to create potential bioregulators.

Their structural modification, introduction of functional groups and fragments can lead to the emergence of new and to the strengthening of certain types of biological activity. The toxicity of the synthesized compounds might be a considerable limitation of their further usage.

To determine the expediency of the synthesis the virtual screening of new chemical structures and combinations is conducted. This screening is based on a number of software developments. They make it