

УДК 547.831:547.29.054

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ (ХІНОЛІН-4-ІЛТІО)КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

Мірчева С.С., Кучай І. М., Бражко О. А.
Запорізький національний університет

Україна, 69600, м. Запоріжжя, вул. Жуковського, 66

mircheva1991@mail.ru

Визначено фізико-хімічні показники (хінолін-4-ілтіо)карбонічних кислот та відповідних гідрохлоридів. Встановлено зв'язок між деякими показниками та будовою речовин. Встановлено відповідність молекулярної маси та коефіцієнту розподілення правилу Ліпінські.

Ключові слова: (хінолін-4-ілтіо)карбонічні кислоти, фізико-хімічні властивості, молекулярна рефракція, парціальний коефіцієнт Р, температура плавлення.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА (ХИНОЛИН-4-ИЛТИО)КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Мирчева С. С., Кучай И. М., Бражко А. А.

Запорожский национальный университет, Украина, 69600, г. Запорожье, ул. Жуковського, 66

Определены физико-химические показатели (хинолин-4-илтио)карбонічных кислот и соответствующих гидрохлоридов. Установлена связь между некоторыми показателями и строением вещества. Установлено соответствие молекулярной массы и коэффициента распределения правилу Липински.

Ключевые слова: (хинолин-4-илтио)карбонічные кислоты, физико-химические свойства, молекулярная рефракция, парциальный коэффициент Р, температура плавления.

PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES OF (QUINOLINE-4-YLTIO)CARBOXYLIC ACIDS

Mircheva S.S., Kuchay I. M., Brazhko O.A.

Zaporizhzhya national university, Ukraine, 69600, Zaporizhzhya, Zhukovskogo Street 66.

INTRODUCTION

Synthesis of new substances, study of their structure, physicochemical properties and further determination of their biological activity and use for production of new sovereign remedies will always be topical.

Nowadays special attention is paid to the synthesis of derivative structures, which have high biological activity, as derivatives may have intensified biological activity and, sometimes, new properties, give the possibility to discover new fields of the use of these compounds. Besides, it is known, that different substitutes have a different influence on the properties of new-synthesized substances [1].

During the synthesis of new substance it becomes necessary to determine its structure, physical and chemical properties, main constants. Such problems are solved by means of modern research methods.

Object of the work is: to determine some physicochemical properties of (quinoline-4-ylthio)carboxylic acids, synthesized at the biotechnology laboratory of physiologically active substances of Zaporizhzhya National University.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

Object of research is: (quinoline-4-ylthio)carboxylic acids and their hydrochlorides, synthesized at the biotechnology laboratory of physiologically active substances of Zaporizhzhya National University.

Such characteristics as empirical formula, ultimate composition, molecular weight, partial coefficient P, molecular refraction coefficient R were determined by means of the following software package: Chem Office 6.0 and ACDlabs 10.

Organic substances melting temperature is determined using capillary method.

Substance melting temperature is considered a temperature range from the moment of liquid phase appearance in capillary to the moment of solid phase total disappearance [2, 3].

RESULTS AND THEIR DISCUSSION

As synthesized compounds are potentially biologically active, so they have to comply with Lipinski's rule, according to which molecular weight must not be more than 500 and partition coefficient logarithm n-octanol/water - 5 [4, 5]. During the analysis it was found out that the rates correspond to this rule.

Molecular weight increases as radical becomes longer. Molecular weight of hydrochlorides is more than molecular weight of respective (quinoline-4-ylthio)carboxylic acids.

Partition coefficient value also increases as radical increases. As for hydrochlorides partition coefficients, they are lower than the partition coefficients of respective acids.

When researching melting temperature it was ascertained that as radical becomes longer and more divided values become lower. Analysis of melting temperature of hydrochlorides of (quinoline-4-ylthio)carboxylic acids showed that values also depend on radical's structure. It should be noticed, that they all are lower than melting temperatures of respective acids.

Value of molecular refraction coefficient depends on the compounds structure. As chain of radical becomes longer this value increases. Molecular refraction coefficients of hydrochlorides of (quinoline-4-ylthio)carboxylic acids are lower than molecular refraction coefficients of (quinoline-4-ylthio)carboxylic.

CONCLUSIONS

1. Some physicochemical characteristics of (quinoline-4-ylthio)carboxylic acids and respective hydrochlorides were determined.

2. It was ascertained that molecular weight, melting temperature, partition coefficient, molecular refraction coefficient depend on radical's structure. As radical becomes longer, values become lower.

3. Physicochemical values of hydrochlorides of (quinoline-4-ylthio)carboxylic acids differed from the values of respective acids according to the salification.

4. It was revealed, that such characteristics as molecular weight and partition coefficient comply with Lipinski's rule, therefore compounds that we studied may be used as potential biologically active substances.

Keywords: (quinoline-4-ylthio)carboxylic acids, physicochemical properties, molecular refraction, melting temperature, partial coefficient P.

ВСТУП

Синтез нових речовин, дослідження їх будови, фізико-хімічних властивостей та подальше встановлення їх біологічної активності й використання для створення нових ефективних лікарських засобів завжди буде актуальним.

В теперішній час особливу увагу приділяють синтезам похідних структур, які мають високу біологічну активність, оскільки похідні можуть мати підсилену біологічну дію та, інколи, нові властивості, дають можливість відкрити нові області використання цих сполук. Також відомо, що різні замісники по-різному впливають на властивості новосинтезованих речовин [1].

При синтезі нової сполуки виникає необхідність у встановленні її будови, фізичних та хімічних властивостей, основних констант. Такі задачі вирішуються за допомогою сучасних методів досліджень.

Мета роботи: визначити деякі фізико-хімічні властивості (хінолін-4-ілтіо)карбонових кислот, синтезованих в лабораторії біотехнології ФАР Запорізького національного університету.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом досліджень є (хінолін-4-ілтіо)карбонові кислоти та їх гідрохлориди, синтезовані в лабораторії біотехнології ФАР Запорізького національного університету (рис.1, 2).

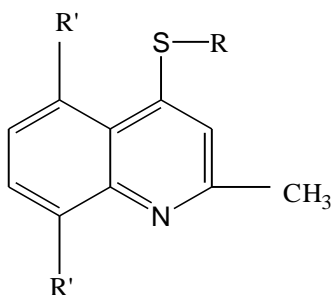


Рисунок 1 – Загальна будова (хінолін-4-ілтіо)карбонових кислот: R – залишки карбонових кислот, R' - Alk-O

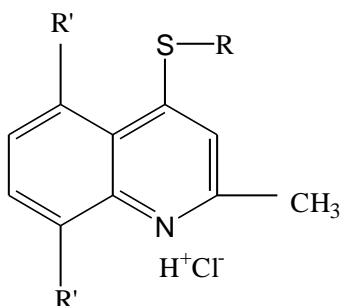


Рисунок 2 – Загальна будова гідрохлоридів (хінолін-4-ілтіо)карбонових кислот: R – залишки карбонових кислот, R' - Alk-O

Визначення таких показників як брутто-формула, елементний склад, молекулярна маса, парціальний коефіцієнт P, коефіцієнт молекулярної рефракції R здійснювалося за допомогою комп'ютерних пакетів програм Chem Office 6.0 та ACDlabs 10.

Температуру плавлення органічних речовин визначають капілярним методом (рис. 3).

Температурою плавлення речовини вважають інтервал температури з моменту появи рідкої фази в капілярі до моменту повного зникнення твердої фази [2, 3].

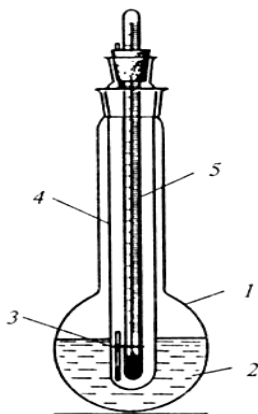


Рисунок 3 – Прилад для визначення температури плавлення

1 – ємність; 2 – нагрівальна суміш; 3 – капіляр з речовиною; 4 – пробірка; 5 – термометр

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Так як синтезовані сполуки є потенційно біологічно активними, то вони мають відповідати правилу Ліпінскі, згідно з яким молекулярна маса не повинна перевищувати 500 у.а.о., а логарифм коефіцієнту розподілення н-октанол-вода – 5 [4]. Якщо логарифм розподілення більше 5, то це вказує на велику гідрофобність сполуки, а отже вона буде погано розчинятися у водних середовищах і мати низку біодоступність. Обмеження молекулярної маси дозволяє відокремити дуже великі молекули, які не зможуть пройти крізь клітинні мембрани [5].

При аналізі досліджуваних речовин виявлено, що показники відповідають даному правилу.

Таблиця 1 - Фізико-хімічні показники гідрохлоридів (хінолін-4-ілтіо)карбонових кислот

| Назва та структура сполуки | Фізико-хімічні показники | | | | | | |
|--|--------------------------|------------------|-----------------------|---------|-----------------|--------------------|-----------------------------------|
| | Брутто-формула | Молекулярна маса | Температура плавлення | CLogP | Log P (ACDlabs) | Log P (ChemOffice) | Коефіцієнт молекулярної рефракції |
| [(5,8-дималкоксихінолін-4-іл)тіо]-етанової кислоти гідрохлорид | $C_{14}H_{16}NO_4S^+$ | 294,35 | 220 °C | 2,720 | 2,40±1,27- | -0,42 | 7,8745 |
| [(5,8-диалкоксихінолін-4-іл)тіо]-пропанової кислоти гідрохлорид | $C_{15}H_{18}NO_4S^+$ | 308,37 | 192 °C | 3,049 | 2,36±1,26- | 2,93 | 8,3383 |
| [(5,8-диалкоксихінолін-4-іл)тіо]-2-метилетанової кислоти гідрохлорид | $C_{15}H_{18}NO_4S^+$ | 308,37 | 205 °C | 3,02933 | 2,65±1,27 | 2,67 | 8,3383 |
| 2-[(5,8-диалкоксихінолін-4-іл)тіо]-бутандіової кислоти гідрохлорид | $C_{16}H_{18}NO_6S^+$ | 352,38 | 192 °C | 2,0257 | 2,50±1,56 | 1,85 | 8,2496 |

Молекулярна маса зростає з подовженням радикалу. Найменшу молекулярну масу має [(5,8-диалкоксихінолін-4-іл)тіо]-етанова кислота, а найбільшу – 2-[(5,8-диалкоксихінолін-4-іл)тіо]-бутандіова кислота. Молекулярна маса гідрохлоридів більше молекулярної маси відповідних (хінолін-4-ілтіо)карбонових кислот.

Значення коефіцієнту розподілення також зростає зі збільшенням радикалу. Що стосовно коефіцієнтів розподілення гідрохлоридів, то вони менші ніж у відповідних їм кислотам. Під час аналізу даного показника було відмічено, що мінімальне значення має [(5,8-диалкоксихінолін-4-іл)тіо]-етанова кислота, а максимальне – [(5,8-диалкоксихінолін-4-іл)тіо]-2-метилетанова кислота.

При дослідженні температури плавлення встановлено, що з подовженням радикалу та зі збільшенням його розгалуженості показники зменшуються. Так найбільшу температуру плавлення має [(5,8-диалкоксихінолін-4-іл)тіо]-етанова кислота, у якої радикал менш

розгалужений. Більш розгалужений радикал та найменшу температуру плавлення має 2-[(5,8-диалкоксихінолін-4-іл)тіо]-бутандіова кислота.

Аналіз температури плавлення гідрохлоридів (хінолін-4-ілтіо)карбонових кислот показав, що показники також залежать від будови радикалу. Потрібно зазначити, що вони менші ніж температури плавлення відповідних їм кислот.

Значення коефіцієнта молекулярної рефракції залежить від структури сполук. Найменше значення має [(5,8-диалкоксихінолін-4-іл)тіо]-етанова кислота. З подовженням ланцюга радикалу даний показник збільшується, а отже максимальне значення коефіцієнта молекулярної рефракції має 2-[(5,8-диалкоксихінолін-4-іл)тіо]-бутандіова кислота.

Коефіцієнти молекулярної рефракції гідрохлоридів (хінолін-4-ілтіо)карбонових кислот менші ніж коефіцієнти молекулярної рефракції (хінолін-4-ілтіо)карбонових кислот.

Фізико-хімічні показники досліджуваних сполук наведені в табл. 1-2.

Таблиця 2 - Фізико-хімічні показники (хінолін-4-ілтіо)карбонових кислот

| Назва та структура сполуки | Фізико-хімічні показники | | | | | | |
|---|---|------------------|-----------------------|---------|-----------------|--------------------|-----------------------------------|
| | Брутто-формула | Молекулярна маса | Температура плавлення | CLogP | Log P (ACDIabs) | Log P (ChemOffice) | Коефіцієнт молекулярної рефракції |
| [(5,8-диалкоксихінолін-4-іл)тіо]-етанова кислота | C ₁₄ H ₁₆ NO ₄ S | 293,34 | 250 °C | 3,039 | 2,40±1,27 | 2,27 | 7,7858 |
| [(5,8-диалкоксихінолін-4-іл)тіо]-пропанова кислота | C ₁₅ H ₁₇ NO ₄ S | 307,36 | 220 °C | 3,36808 | 2,77±1,56 | 2,57 | 8,2496 |
| [(5,8-диалкоксихінолін-4-іл)тіо]-2-метилетанова кислота | C ₁₅ H ₁₇ O ₄ S | 307,36 | 225 °C | 3,34808 | 2,75±1,27 | 2,77 | 8,2496 |
| 2-[(5,8-диалкоксихінолін-4-іл)тіо]-бутандіова кислота | C ₁₆ H ₁₈ NO ₆ S | 351,37 | 180 °C | 2,3444 | 2,50±1,56 | 1,99 | 8,9022 |

ВИСНОВКИ

1. Визначені деякі фізико-хімічні показники (хінолін-4-ілтіо)карбонових кислот та відповідних їм гідрохлоридів.

2. Встановлено, що молекулярна маса, температура плавлення, коефіцієнт розподілення, коефіцієнт молекулярної рефракції залежать від будови радикалу. З подовження радикалу показники збільшувалися. Так, наприклад, найменшу молекулярну масу має [(5,8-диалкоксихінолін-4-іл)тіо]-етанова кислота, а найбільшу – 2-[(5,8-диалкоксихінолін-4-іл)тіо]-бутандіова кислота.

3. Фізико-хімічні показники гідрохлоридів (хінолін-4-ілтіо)карбонових кислот відрізнялися від показників відповідних кислот через солеутворення.

4. Виявлено, що такі показники як молекулярна маса та коефіцієнт розподілення відповідають правилу Ліпінські, а отже досліджувані сполуки можуть бути застосовані в якості потенційних біологічно активних речовин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бражко О.А. Біологічно активні похідні хіноліну та акридину з азото- та сірковмісними функціональними групами : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д. біол. наук : спец. 02.00.10 «Біоорганічна хімія» / О. А. Бражко; Запорізький національний університет. – Київ, 2005. – 4, [1] с.
2. Ермакова Т.А. Методы выделения и очистки органических соединений: Методическое пособие / Ермакова Т.А., Акатьев В.В. – Волгоград: ВолГУ, 2007. – С. 29-31.
3. Продукти хімічні органічні. Методи визначення інтервалу температури плавлення: ГОСТ 18995.4–73 – ГОСТ 18995.4–73. – [Чинний від 1974 – 07 – 01]. – К.: Держспоживстандарт України, 2004. – С. 10-14.
4. Пшенкина Н.Н. Предиктивные технологии в исследовании новых лекарственных веществ [Электронный ресурс] / Н.Н. Пшенкина // Биомедицинский журнал Medline.ru. – 2011. – № 12 — 1048 с. – Режим доступа к журн. : <http://www.medline.ru/public/art/tom12/art86.html>
5. Завгородній М.П. Ліпофільність S-похідних нітрогеновмісних гетероциклів / Завгородній М.П., Бражко О.А., Омельянчик Л.О. та ін. // Вісник Запорізького національного університету: Біологічні науки. – Запоріжжя: Запорізький національний університет, 2012. – № 2. – С. 151.

REFERENCES

1. Brazhko O.A. Biologically active derivatives of quinoline and acridine with nitrogen- and sulfur-containing functional groups: synopsis of a doctoral thesis: special. 02.00.10 “Bioorganic chemistry”/ O.A. Brazhko; Zaporizhzhya National University. – Kyiv, 2005. – 4, [1] p.
2. Yermakova T. A. Methods of release and purification of organic compounds: Method book/ Yermakova T. A., Akatiev V. V. – Volgograd: VolGU, 2007. – P. 29-31.
3. Chemical organic products. Methods for determination of melting temperature range: ГОСТ 18995.4–73 – ГОСТ 18995.4–73. – [valid from 1974 – 07 – 01]. – K.: The State Committee for Technical Regulation and Consumer Policy (Derzhspozhivstandard) of Ukraine, 2004. – P. 10-14.
4. Pshenkina N. N. Predictive technologies in drug discovery [Electronic resource] / N.N. Pshenkina // Biomedical journal Medline.ru. – 2011. – № 12 — 1048 p. – Access mode: <http://www.medline.ru/public/art/tom12/art86.html>
5. Zavgorodniy M.P. Lipophilicity of S-derivatives of nitrogen heterocycles/ Zavgorodniy M.P., Brazhko O.A., Omelyanchik L. O. and others //Bulletin of Zaporizhzhya National University: Biological Sciences. – Zaporizhzhya: Zaporizhzhya National University, 2012. - № 2. – P. 151.