

УДК 577.1:542.057:547.831.88

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ S-ЗАМІЩЕНИХ 2-МЕТИЛ-4-ТІОХІНОЛІНУ

Жиделев М.В., студент, Омелянчик Л.О. д. фарм. н., проф.

Запорізький національний університет

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

maxzzzzzzz@yandex.ru

Розроблені препаративні методи синтезу похідних S-(хінолін-4-іл)-l-цистеїну. Вперше здійснено синтез 24 похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-l-цистеїну, а саме S-(2-метилюхінолін-4-іл)-L-цистеїни, дигідрохлориди S-(2-метилюхінолін-4-іл)-L-цистеїну, натрієві солі S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну, дигідрохлориди метилових естерів S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну.

За допомогою комп'ютерної програми ChemDraw Ultra 8.0 та експериментальним шляхом вперше вивчили фізико-хімічні властивості похідних S-(хінолін-4-іл)-l-цистеїну. Підтвердили будову синтезованих сполук за допомогою елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР-спектроскопії, мас-спектрометрії, а їх індивідуальність – методом тонкошарової хроматографії.

Досліджено вплив різних модифікацій у будові похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-l-цистеїну на рівень токсичності у різних таксономічних групах (бактерії, рослини, ссавці).

На підставі отриманих результатів провели кореляційний аналіз «структура-біологічна дія» для цілеспрямованого синтезу нових біологічно активних сполук в даному ряду.

Ключові слова: хінолін, цистеїн, біологічна активність, хімічний синтез, протимікробна активність, цитотоксичність, гостра токсичність.

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ S-ЗАМЕЩЕННЫХ 2-МЕТИЛ-4-ТИОХИНОЛИНА

Жиделев М.В., студент, Омелянчик Л.А. д. фарм. н., проф.

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

Разработаны препаративные методы синтеза производных S-(хинолин-4-ил)-l-цистеина. Впервые осуществлен синтез 24 производных S-(2-метилхинолин-4-ил)-l-цистеина, а именно S-(2-метилюхинолин-4-ил)-L-цистеинов, дигидрохлоридов S-(2-метилюхинолин-4-ил)-L-цистеина, натриевых солей S-(2-метилюхинолин-4-ил)-L-цистеина, дигидрохлоридов метиловых эфиров S-(2-метилюхинолин-4-ил)-L-цистеина.

С помощью компьютерной программы ChemDraw Ultra 8.0 и экспериментальным путем впервые изучили физико-химические свойства производных S-(2-метилюхинолин-4-ил)-L-цистеина. Подтвердили строение синтезированных соединений с помощью элементного анализа, ИК-, ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, а их индивидуальность - методом тонкослойной хроматографии.

Исследовано влияние различных модификаций в строении производных S-(2-метилюхинолин-4-ил)-L-цистеина на уровень токсичности в разных таксономических группах (бактерии, растения, млекопитающие).

На основании полученных результатов провели корреляционный анализ «структура-биологическое действие» для целенаправленного синтеза новых биологически активных соединений в данном ряду.

Ключевые слова: хинолин, цистеин, биологическая активность, химический синтез, противомикробная активность, цитотоксичность, острая токсичность.

SYNTHESIS, PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF
S-SUBSTITUTED 2-METHYL-4-TIOQUINOLIN

Zhidelev M.V., student, Omelyanchik L.A., D. Pharm. BC., Professor

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

INTRODUCTION

Considerable interest, both in terms of chemical reactions and potential biologically active compounds, is a combination of one molecule heterocycle (quinoline) and amino acids (L (-)-cysteine). At present time, these compounds make little exploring and have prospect for chemistry, biology and pharmacology.

The object of study is the synthesis methods, physicochemical properties and biological activity of derivatives of S-(quinolin-4-yl)-l-cysteine.

The subject of study is the S-(quinolin-4-yl)-l-cysteine and products of its chemical reactions, antimicrobial, cytotoxicity, acute toxicity of the synthesized compounds.

The aim is searching new effective bioregulators a number of derivatives of S-(quinolin-4-yl)-l-cysteine, proofing the structure of the synthesized compounds, establishing relationship between chemical structure and biological activity.

MATERIALS AND METHODS

We studied the physicochemical and biological properties of quinoline derivatives, the synthesis of which is made at the Department of Chemistry in the laboratory PAR led by prof. L.A. Omelyanchik. We used strains of laboratory culture collection of microbiology and virology in Zaporizhzhya National University. Used cucumber seed varieties "Competitor", which were stored under appropriate conditions. Animal research conducted on outbred white mice weighing 18-24 g and white mongrel male rats weighing 160-180 g, which were obtained from the nursery of the Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kyiv). All animals of both sexes were kept on a standard diet.

The structure of the synthesized compounds was confirmed by chromatography-mass spectra. Individuality - the NMR spectra, purity - by thin layer chromatography in various solvent systems.

Chromatography-mass spectra were filmed on the device "AGILENT 1100". Mass spectra were recorded on a GS/MS spectrometer Varian 1200L (70 eV) using a system of direct input sample.

NMR spectra were filmed on the device "Bruker AC 300" (300 MHz) in a solution of DMSO-d₆ + CCl₄ (1:1), internal standard - TMS. ¹H NMR spectra were recorded on spectrometers Varian Mercury VX-200 (200 MHz) in DMSO-d₆ (internal standard Me₄Si).

TLC was conducted on plates Sorbfil (JSC «Sorbpolimer», UV-254) in various solvent systems. The manifestation of the chromatogram made using ultraviolet rays.

Lipophilicity of the compounds were determined by a computer program ChemDraw Ultra 8.0 in the system n-octanol - water. Lipophilicity expressed as log P, where P - is the partition coefficient of the compound between n-octanol and water.

RESULTS AND DISCUSSION

For the first time the synthesis of 24 derivatives of S-(2-methylquinoline-4-yl)-l-cysteine, such as S-(2-metylyhinolin-4-yl)-L-cysteine, dihydrochloride S-(2-metylyhinolin-4-yl)-L-cysteine, sodium salt of S-(2-methylquinoline-4-yl)-L-cysteine, methyl ester dihydrochloride S-(2-methylquinoline-4-yl)-L-cysteine.

Dihydrochloride were synthesized and fundamentals S-(2-methylquinoline-4-yl)-L-cysteine - colorless or yellow crystalline substance. Basics are not soluble in water (compounds 1-6), alcohols, dimethylformamide, soluble in solutions of alkali metal hydroxides, acids. Dihydrochloride (compound 7-12) soluble in water, alcohols, dimethylformamide. Sodium salt of S-(2-methylquinoline-4-yl)-L-cysteine - white crystalline substance soluble in water, hard alcohol, insoluble in acetone, ether.

To increase the lipophilicity of the compounds were obtained methyl ester dihydrochloride S-(2-methylquinoline-4-yl)-L-cysteine (compounds 19-24). They were returned counterclaim synthesis - corresponding acid esterification among alcohol in the presence of a catalytic amount of acid.

Methyl esters of S-(2-methylquinoline-4-yl)-L-cysteine are colorless or creamy white crystalline compounds that are stable under normal conditions.

Physico-chemical properties of a number of derivatives of S-(2-methylquinoline-4-yl)-L-cysteine were determined by a computer program ChemDraw Ultra 8.0 and experimentally.

The influence of different modifications in the structure of derivative S-(2-methylquinoline-4-yl)-L-cysteine on the level of toxicity in different taxonomic groups (bacterias, plants and mammals). Established that the synthesized compounds exhibit weak antimicrobial activity. Cytotoxicity Studies have shown that the original S-(2-methylquinoline-4-yl)-L-cysteine mainly show no cytotoxic effect on the studied plant species. Acute toxicity of the study found that most of the compounds LD₅₀ is in the range of 100-1000 mg/kg, can be attributed to their classification Sidorov K.K. to low-toxic or non-toxic compounds.

CONCLUSIONS

1. Developed preparative methods for the synthesis of derivatives of S-(quinolin-4-yl)-L-cysteine. For the first time the synthesis of 24 derivatives of S-(2-methylquinoline-4-yl)-L-cysteine, such as S-(2-metylyhinolin-4-yl)-L-cysteine, dihydrochloride S-(2-metylyhinolin-4-yl)-L-cysteine, sodium salt of S-(2-methylquinoline-4-yl)-L-cysteine, methyl ester dihydrochloride S-(2-methylquinoline-4-yl)-L-cysteine.
2. Using a computer program ChemDraw Ultra 8.0 and experimentally studied for the first time the physical and chemical properties of derivatives of S-(quinolin-4-yl)-L-cysteine. Confirmed the structure of the synthesized compounds using elemental analysis, IR-, NMR spectroscopy, mass spectrometry, and their individuality - by thin layer chromatography.
3. The influence of different modifications in the structure of derivative S-(2-methylquinoline-4-yl)-L-cysteine on the level of toxicity in different taxonomic groups (bacteria, plants, and mammals).
4. Based on the results of correlation analysis carried out "structure and biological action" for the targeted synthesis of new biologically active compounds in this series.

Keywords: quinoline, cysteine, biological activity, chemical synthesis, the antimicrobial activity, cytotoxicity, acute toxicity.

ВСТУП

Актуальність теми. Пошук нових високоефективних та малотоксичних біоактивних молекул ведеться як серед природних, так і серед синтетичних сполук. Значною мірою ці дослідження присвячені азотовмісним гетероциклам. Важливе місце серед цього класу сполук займає шестичленний азотовмісний гетероцикл хінолін. Різноманітні похідні хіноліну знаходять застосування як в якості синтонів в органічному синтезі, так і в якості ефективних біологічно активних сполук. Гетероциклічна система хіноліну має високореакційні положення 2 і 4, що дозволяє модифікувати молекулу й одержувати нові сполуки.

Препаратам на основі хінолінів належить важливе місце в сучасному арсеналі антибактеріальних хіміотерапевтичних препаратів. Похідні цього азагетероциклу також проявляють протипухлинну, аналгетичну, жарознижуючу, нейротропну дії, вони є ефективними імунomodulatory та ін. Крім того, похідні хіноліну використовуються як ветеринарні препарати, пестициди, барвники, аналітичні реагенти, тощо.

Біологічна активність 4-тіохінолінів не достатньо вивчена. Відсутність у науковій літературі систематичних досліджень з цього питання стало основною причиною для цілеспрямованого синтезу похідних S-(хінолін-4-іл)-цистеїну як потенційних сполук з різними видами біологічної дії.

Значний інтерес, як з точки зору хімічних перетворень, так і потенційних біологічно активних речовин, представляє поєднання в одній молекулі гетероциклу (хіноліну) і амінокислоти (L(-)-цистеїну). На сьогоднішній час такі сполуки мало вивчені і становлять перспективу для хімії, біології та фармакології. Враховуючи викладене вище, отримання

похідних S-(хінолін-4-іл)-L-цистеїну, вивчення хімічних перетворень та біологічних властивостей даних синтетичних сполук визначають актуальність даної роботи.

Об'єкт дослідження. Методи синтезу, фізико-хімічні властивості та біологічна активність похідних S-(хінолін-4-іл)-L-цистеїну.

Предмет дослідження. S-(хінолін-4-іл)-L-цистеїн та продукти його хімічних перетворень, протимікробна, цитотоксичність, гостра токсичність синтезованих сполук.

Метою роботи є пошук нових ефективних біорегуляторів у ряду похідних S-(хінолін-4-іл)-L-цистеїну, доведення будови синтезованих речовин, встановлення залежності між хімічною будовою та біологічною дією.

Для досягнення поставленої мети були визначенні такі завдання:

1. Розробити препаративні методи синтезу похідних S-(хінолін-4-іл)-L-цистеїну та їх аналогів.
2. Підтвердити будову синтезованих сполук за допомогою елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР-спектроскопії, мас-спектрометрії, а їх індивідуальність – методом тонкошарової хроматографії.
3. Експериментально дослідити токсикологічний вплив сполук на різні таксономічні групи, що включає вивчення таких видів активності:
 - протимікробної активності;
 - цитотоксичності (фітотоксичності);
 - гострої токсичності;
4. На підставі отриманих результатів провести кореляційний аналіз «структура-біологічна дія» для цілеспрямованого синтезу нових біологічно активних сполук в даному ряду.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше синтезовано 24 похідних S-(хінолін-4-іл)-L-цистеїну. За допомогою комп'ютерної програми ChemDraw Ultra 8.0 та експериментальним шляхом вперше визначили їх фізико-хімічні властивості. Будову синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу та спектрально, індивідуальність – методом тонкошарової хроматографії в різних системах розчинників. Для підтвердження структури деяких синтезованих сполук були зняті хромато-мас-спектри.

Вперше досліджено вплив різних модифікацій у будові похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну на рівень токсичності у різних таксономічних групах (бактерії, рослини, ссавці). Дослідження токсичності показали, що досліджені сполуки мають однакові тенденції токсичного впливу на всіх трьох групах. Найменшу токсичність проявляють сполуки, що містять одночасно карбокси та аміногрупи – похідні S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну, дезаміновані та декарбоксільовані аналоги демонструють збільшення токсичності. Значно змінюється токсичність в залежності від радикалу в 6-му положенні молекули хіноліну – найбільш токсичними є сполуки без радикалу, найменшу токсичність проявляють сполуки з алоксигрупою (особливо етоксигрупою) у 6-му положенні хіноліну. Отримання іонізованих форм (натрієві солі, (ди)гідрохлориди) та етерифікація дещо збільшують токсичність.

Практичні рекомендації. В результаті проведених досліджень одержано 24 невідомі в літературі сполуки похідні S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну, а саме дигідрохлориди, натрієві солі, дигідрохлориди метилових естерів, що були досліджені на нові види біологічної активності. Структура речовин підтверджена даними елементного аналізу, ЯМР-, хромато-масспектрами.

Виявлено нові перспективні біологічно активні сполуки для створення нових лікарських і ветеринарних засобів з протимікробною дією

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Матеріал, що використовувався у роботі

Сполуки, що вивчались. Вивчали фізико-хімічні та біологічні властивості похідних хіноліну, синтез яких наведено у розділі 3 і здійснено на кафедрі хімії в лабораторії ФАР під керівництвом проф. Л.О. Омелянчик. Структура та фізико-хімічні властивості наведені в табл.1.

Мікроорганізми. Були використані штами культур з колекції лабораторії мікробіології та вірусології Запорізького національного університету.

Насіння рослин. Використано насіння огірків сорту «Конкурент», що зберігалось за необхідних умов.

Тварини. Дослідження проведено на білих безпородних мишах вагою 18 – 24 г та білих безпородних щурах-самцях вагою 160-180 г, яких було отримано з розплідника інституту фармакології та токсикології АМН України (м. Київ). Усі тварини обох статей утримувались на стандартному раціоні харчування.

Утримання та роботу з тваринами проводили відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що узгоджується з положеннями «Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших дослідних цілях» (Страсбург, Франція, 1985) [1].

Фізико-хімічні методи аналізу

Будову синтезованих сполук підтверджено хромато-мас-спектрами. Індивідуальність—ЯМР-спектрами, чистоту – методом тонкошарової хроматографії в різних системах розчинників.

Хромато-мас-спектри знято на приладі “AGILENT 1100”. Мас-спектри записували на GS/MS спектрометрі Varian 1200L (70 eV) використовуючи систему прямого вводу зразку.

Спектри ЯМР знято на приладі “Bruker AC 300” (300 МГц) у розчині ДМСО-d₆ + CCl₄ (1:1), внутрішній стандарт – ТМС. Спектри ЯМР ¹H реєстрували на спектрометрах Varian Mercury VX-200 (200 МГц) в ДМСО-d₆ (внутрішній стандарт Me₄Si).

Тонкошарову хроматографію проведено на пластинках Sorbfil (ЗАО «Сорбполімер», UV-254) у різних системах розчинників. Проявлення хроматограм здійснено за допомогою УФ-променів.

Визначення температури плавлення було проведено відповідно до вимог ДФ XI [2].

Ліпофільність сполук визначали за допомогою комп’ютерної програми ChemDraw Ultra 8.0 в системі н-октанол – вода. Ліпофільність виражали в log P, де P – коефіцієнт розподілу сполуки між н-октанолом та водою.

Вивчення токсикологічного впливу похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну на різні таксономічні групи

Одним із завдань роботи було вивчення впливу певних модифікацій структури S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну на рівень токсичності по відношенню до різних таксономічних груп (бактерій, рослин, ссавців).

Вивчення протимікробної активності похідних S-(хінолін-4-іл)-L-цистеїну.

Дослідження антибактеріальної активності сполук проводили *in vitro* за методикою серійних двократних розведень у рідкому поживному середовищі (бульйон Хоттингера, рН 7,2–7,4). З цією метою готували вихідний розчин сполуки, що досліджували з концентрацією 250 мкг в 1 мл поживного середовища. Далі проводили послідовне двократне розведення, в результаті

чого в 1 мл поживного середовища містилося 125, 62,5, 31,25 і т.д. мкг сполуки. Як тест культури були використані колекційні штами бактерій: *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* - грампозитивні культури, *Escherichia coli* (штам 1257), *Pseudomonas aeruginosa* - грамнегативні культури. Мікробне навантаження готувалось відповідно до оптичного стандарту мутності та складало 500 тисяч мікробних клітин в 1 мл добової культури бактерій. Кожен дослід проводився у троекратному повторюванні. Пробірки зі сумішшю ставили в термостат при $t=37^{\circ}\text{C}$ на 24 години, пробірка з "негативним контролем" (без препарату) поміщається в холодильник при $t=4^{\circ}\text{C}$. Облік проводили двічі (через 24 години та через 48 годин), наявність чи відсутність росту оцінювали візуально. За мінімальну бактериостатичну концентрацію приймали ту найменшу кількість речовини, вираженої в мкг/мл, в присутності якої відбувалося пригнічення (інгібування) росту культури (МПК). Висіваючи вміст пробірок з відсутністю ознак росту на м'ясо-пептонний агар у чашках Петрі, визначали мінімальну бактерицидну концентрацію [3, 4]. В якості еталону порівняння було використано препарат хінолінової структури – нітроксолін.

Вивчення цитотоксичної активності похідних S-(хінолін-4-іл)-L-цистеїну на паростках р. *Cucumis* sp.

Цитотоксичність синтезованих сполук вивчали у кореновому тесті на паростках р. *Cucumis* sp. (під час досліду використовували огірки сорту «Конкурент»). Розчини сполук, які тестували, в концентрації 1, 5, 20, 100, 500 мкг/мл, додавали по 10 мл у чашки Петрі, в яких було по 20 насінин. Для кожної концентрації та контрольного експерименту (вода) використовували по три повторюваності. Чашки з насінням витримували при 30°C у темряві протягом 72 годин, після чого вимірювали довжину гіпокотіля, довжину головного кореня, довжину зони росту бічних коренів та кількість бічних коренів. Цитотоксичність сполук оцінювали за зменшенням зазначених параметрів в експерименті порівняно з контролем [5].

Встановлення гострої токсичності похідних S-(хінолін-4-іл)-L-цистеїну.

Вивчення гострої токсичності та загальної дії досліджуваних сполук визначали на інтактних безпородних мишах (дослідження проводились на самцях) вагою 18-24 г. Сполуки, розчинені у фізіологічному розчині або у вигляді 3-5% водної суспензії, стабілізованої твіном-80, вводили внутрішньочеревно в об'ємі до 1,0 мл. Контрольній групі тварин вводили фізіологічний розчин у тій же кількості, що й основній групі.

Середні летальні дози LD_{50} визначали за допомогою табличного експрес-методу визначення середніх ефективних мір впливу на біологічні об'єкти за Прозоровським В.Б.[6]. Для знаходження середньої величини дози (мг/кг, мг/м², мм/кг, мг/особину), що викликає відповідь – «пала тварина – вижила», використовують 4 дози, абсолютна величина яких з інтервалом по логарифмічній шкалі рівним 0,1. В залежності від реальної особливості досліджуваного впливу дози, які випробовуються можуть бути зменшені або збільшені на інший порядок (в 10, 100, 1000 і більше разів, і відповідно визначені як 10,0, 12,6, 15,8..., та як 1000, 1260, 1580...).

Кожна група складалась з 8 тварин. Спостереження за тваринами проводилось протягом трьох діб після одноразового введення сполук, що вивчаються. Фіксували кількість живих та загиблих особин. Протягом всього часу спостереження звертали увагу на поведінкові реакції, нервову, м'язову збудженість.

Сполуки за проявом токсичності класифікували за Сидоровим К.К.[7].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Синтез та фізико-хімічні властивості похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну

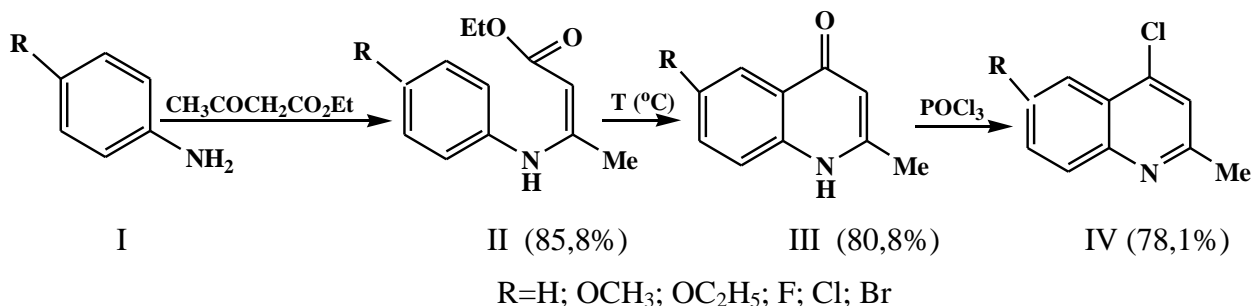
Для подальшого синтезу та експериментального дослідження біологічної активності були відібрані певні похідні S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну та їх структурні аналоги. Сполуки було синтезовано в лабораторії біотехнології фізіологічно активних речовин Запорізького національного університету під керівництвом доктора фарм. наук, проф. Л.О. Омелянчик (табл. 1).

На теперішній час незаперечним є твердження, що незначні перетворення в хімічній будові можуть призвести до будь-яких змін фармакологічного ефекту – від незначного зменшення або збільшення до повної втрати або появи іншої активності, іноді навіть протилежної. Для детального вивчення фармакологічних властивостей груп хімічних речовин доцільним є не тільки вивчення біологічної активності, але й встановлення впливу на цю активність незначних змін у будові. І для того, щоб група потенційних біологічно активних сполук була вивчена якомога детальніше, доцільним є здійснення усіх можливих хімічних перетворень, що можуть збільшити або зменшити фармакологічну активність, зменшити токсичність нових синтетичних субстанцій [8].

Таким чином, для проведення систематичних досліджень, крім вивчення впливу карбокси- або аміногрупи на біологічну активність, при їх взаємному впливі, чи індивідуальній присутності у сполуках та впливу різних замісників (H, OCH₃, OC₂H₅, F, Cl, Br) у 6-му положенні молекули хіноліну, було досліджено вплив й інших “незначних” хімічних перетворень. Зокрема, для похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну було отримано та досліджено окрім основ, їх дигідрохлориди. Також іонізовані форми отримано заміною протону карбоксильної групи на іон натрію, данні похідні за рахунок їх високої розчинності у воді мають більшу біодоступність. За допомогою реакції етерифікації було отримано більш ліпофільні сполуки – метилові естери S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну та їх гідрохлориди.

Для синтезу базових сполук 2-метил-4-хлорохінолінів (IV) було використано метод Конрада-Лімпаха (схема 1). При взаємодії феніламіну (I) з ацетооцтовим ефіром при кімнатній температурі утворюється відповідний анелід ацетооцтової кислоти (II), який у середовищі вазелінової олії або хіноліну при температурі 240-250 °C утворює відповідний 2-метилхінолон-4 (III). Для одержання 2-метил-4-хлорохінолінів кип'ятять 2-метилхінолони-4 в середовищі хлорокису фосфору. З метою запобігання гідролізу 2-метил-4-хлорохінолінів їх виділяють обробкою реакційних сумішей льодом із наступною нейтралізацією 5 % розчином аміаку [9].

Схема 1



Наступний етап синтезу нових біологічно активних сполук полягав у тіонуванні 2-метил-4-хлорохінолінів (I) певними нуклеофільними реагентами (схема 2). В якості тіонуючих агентів було використано L-цистеїн. Всі досліджувані S-заміщені 4-меркаптохіноліну були синтезовані за відомими реакціями з деяким їх вдосконаленням [9, 10].

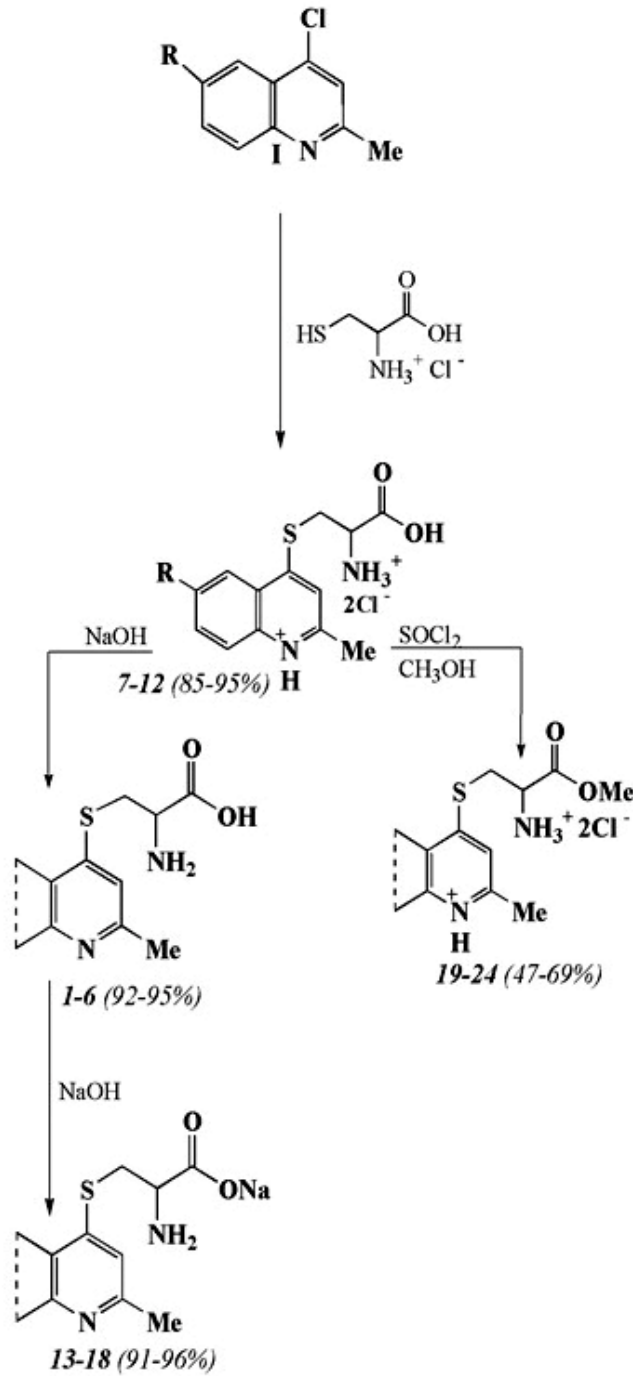
Тіонування 2-метил-4-хлорохіноліну L-цистеїном проводили у водно-діоксановій суміші при нагріванні у присутності еквіваленту соляної кислоти. Таким чином, було синтезовано відповідні дигідрохлориди (сполуки 7-12), що представляють собою інтерес для біологічних досліджень, як водорозчинні форми і є іонізованими. Для отримання основ S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну (сполуки 1-6) була проведена нейтралізація 5%-ним розчином соди відповідних дигідрохлоридів.

Натрієві солі S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну синтезовано нейтралізацією відповідних кислот спиртовим лугом середовищі метанолу (сполуки 13-18).

Було розроблено препаративні методи синтезу похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну, вивчено фізико-хімічні (табл. 2, 3) та біологічні властивості нових синтезованих сполук.

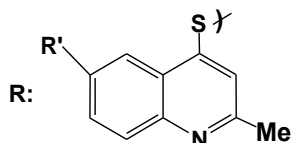
Структура похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну відповідають «правилу Ліпінські» (правилу «п'яти»), що визначає критерії для передбачення біодоступності будь-якої сполуки на основі простих молекулярних ознак (молекулярної маси, молярної рефракції, ліпофільності, числа донорів та акцепторів водневого зв'язку) [11].

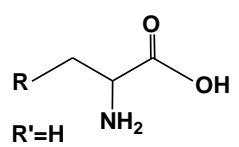
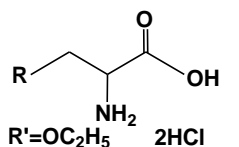
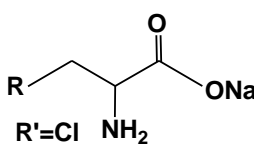
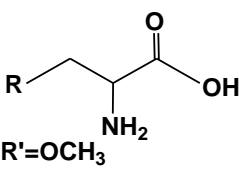
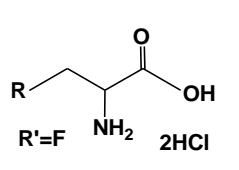
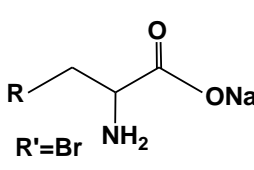
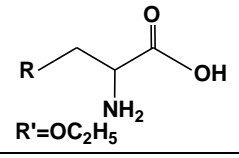
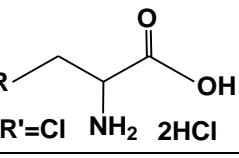
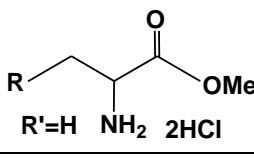
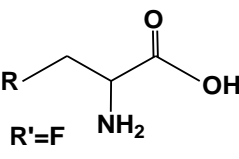
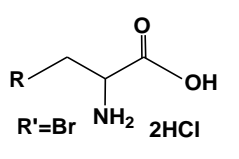
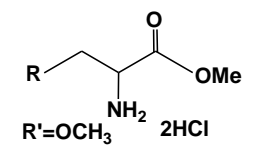
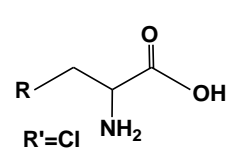
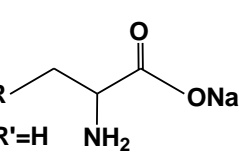
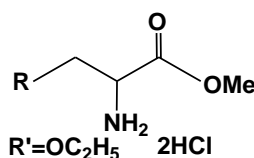
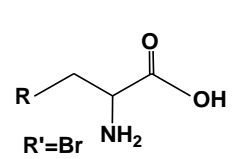
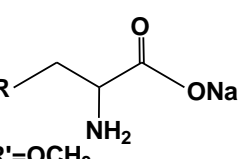
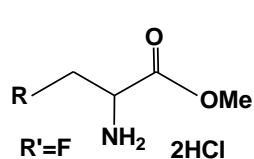
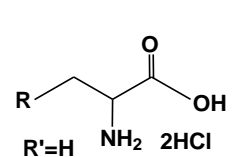
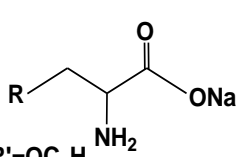
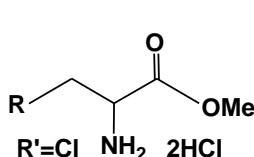
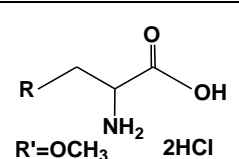
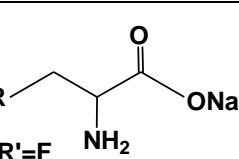
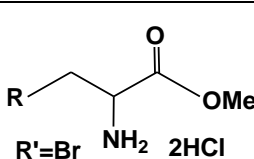
Схема 2



Таблиця 1

Похідні S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну



№	Сполука	№	Сполука	№	Сполука
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

Синтез похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну

S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїни (сполуки 1-6).

0,01 моль відповідного гідрохлориду нейтралізують 5%-ним розчином натрію гідрокарбонату до рН=5,0-5,5, осад відфільтровують і одержують основу (сполуки 1-6). Перекристалізують сполуки з суміші оцтова кислота : вода (1:2) або з метанолу.

Дигідрохлориди S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну (сполуки 7-12).

До розчину 0,01 моль 2-метил4-хлорохіноліну в 15 мл водно-діоксановій суміші (1:10) додають розчин 0,01 моль L-цистеїну в 5 мл водно-діоксановій суміші та еквівалентну кількість хлоридної кислоти, нагрівають на водяному нагрівачі 30-180 хвилин (в залежності від замісника у 6-му положенні структури хінолну). Осад, що утворився, відфільтровують, промивають ацетоном та сушать. Одержують відповідний гідрохлорид (сполуки 7-12), який кристалізують із метанолу. Вихід та фізико-хімічні характеристики дигідрохлоридів S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну та інших сполук представлено в табл. 2, 3.

Натрієві солі S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну (13-18).

До розчину 0,01 моль дигідрохлориду S-(хінолін-4-іл)-L-цистеїну в 10 мл метанолу додають 0,011 моль гідроксиду натрію в 20 мл метанолу, рН розчину доводять до рН=7-7,5, розчин фільтрують, розчинник відганяють, додають 50 мл охолодженого ацетону. Осад, що утворився, збирають, промивають ефіром, сушать. Сполуки перекристалізують з метанолу.

Дигідрохлориди метилових естерів S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну (сполуки 19-24).

До 0,01 моль дигідрохлориду S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну в 30 мл метанолу додають по краплям 0,015 моль тіонілхлориду при охолодженні. Реакційну суміш нагрівають на водяній бані впродовж 24-26 годин. Через 12 годин додають ще 30 мл метанолу. Далі відганяють розчинник, додають 50 мл охолодженої суміші ацетон-ізопропанол (2:1). Осад, що утворився фільтрують та сушать. Перекристалізують сполуки з етанолу.

Фізико-хімічні властивості похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну

Синтезовані дигідрохлориди та основи S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїнів – безбарвні або з жовтим відтінком кристалічні речовини. Основи є не розчинними у воді (сполуки 1-6), спиртах, диметилформаміді, розчинні в розчинах гідроксидів лужних металів, кислотах. Дигідрохлориди (сполуки 7-12) розчинні у воді, спиртах, диметилформаміді. Натрієві солі S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну – білі кристалічні речовини, розчинні у воді, важко в спиртах, не розчинні в ацетоні, ефірі.

Для збільшення ліпофільності сполук були отримані дигідрохлориди метилових естерів S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну (сполуки 19-24). Їх було отримано зустрічним синтезом – етерифікацією відповідних кислот у середовищі спирту при наявності каталітичної кількості кислоти.

Метилові естери S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну являють собою безбарвні або з кремовим відтінком кристалічні сполуки, які стійкі за нормальних умов.

Фізико-хімічні властивості в ряду похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну визначались за допомогою комп'ютерної програми ChemDraw Ultra 8.0 та експериментальним шляхом.

Таблиця 2

Фізико-хімічні властивості похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну

Номер сполуки	Брутто-формула	Молекулярна маса	CLogP	CMR	Вихід, %	Т пл., °С (розкладу)	Хроматографічний аналіз	
							1*	2**
1	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	262,33	0,1904	7,3845	92	197	0,63	0,45
2	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	292,35	0,4878	8,0014	92	185*	0,62	0,47
3	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	306,38	1,0168	8,4652	95	186	0,60	0,46
4	C ₁₃ H ₁₃ FN ₂ O ₂ S	280,32	0,4008	7,4	93	155	0,59	0,47
5	C ₁₃ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ S	296,77	0,9708	7,8759	95	179	0,63	0,84
6	C ₁₃ H ₁₃ BrN ₂ O ₂ S	341,22	1,1208	8,1615	92	191	0,70	0,84
7	C ₁₃ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	335,25	2,0434	7,5619	85	211	0,70	0,42
8	C ₁₄ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₃ S	365,28	1,9879	8,1788	93	220	0,65	0,48
9	C ₁₅ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₃ S	379,3	2,5169	8,6426	95	230	0,62	0,73
10	C ₁₃ H ₁₅ Cl ₂ FN ₂ O ₂ S	353,24	2,2284	7,5774	89	199	0,64	0,65
11	C ₁₃ H ₁₅ Cl ₃ N ₂ O ₂ S	369,69	2,7984	8,0533	86	185	0,63	0,49
12	C ₁₃ H ₁₅ BrCl ₂ N ₂ O ₂ S	414,15	2,9484	8,3389	94	218	0,60	0,34
13	C ₁₄ H ₁₅ N ₂ NaO ₃ S	284,31	1,3399	-	91	105	0,61	1,00
14	C ₁₄ H ₁₅ N ₂ NaO ₃ S	314,34	1,6373	-	95	205	0,23	0,44
15	C ₁₅ H ₁₇ N ₂ NaO ₃ S	328,36	2,1663	-	96	235	0,55	0,35
16	C ₁₃ H ₁₂ FN ₂ NaO ₂ S	302,3	1,5503	-	92	174	0,70	0,81
17	C ₁₃ H ₁₂ ClN ₂ NaO ₂ S	318,75	2,1203	-	94	165	0,75	0,87
18	C ₁₃ H ₁₂ BrN ₂ NaO ₂ S	363,21	2,2703	-	91	185	0,73	0,84
19	C ₁₄ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	349,28	2,284	8,0257	47	194	0,65	0,12
20	C ₁₅ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₃ S	379,3	2,2285	8,6426	60	139	0,22	0,28
21	C ₁₆ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₃ S	393,33	2,7575	9,1064	69	130	0,39	0,34
22	C ₁₄ H ₁₇ Cl ₂ FN ₂ O ₂ S	367,27	2,469	8,0412	52	142	0,20	0,77
23	C ₁₄ H ₁₇ Cl ₃ N ₂ O ₂ S	383,72	3,039	8,5171	49	155	0,25	0,55
24	C ₁₄ H ₁₇ BrCl ₂ N ₂ O ₂ S	428,17	3,189	8,8027	54	148	0,10	0,72

Примітки: Системи розчинників: 1. * – система: оцтова кислота : вода (1:1), R_f · 100;
 2. ** – система: хлороформ : метанол (1:1), R_f · 100

Будову синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, які відповідають розрахованим значенням, та спектрально, індивідуальність – методом тонкошарової хроматографії в різних системах розчинників (табл. 2).

Показники ліпофільності (Clog P) похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну знаходяться в межах 0,1904 – 3,189. У ЯМР-спектрах похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну спостерігаються сигнали протонів, що підтверджують їх структуру. Так, у спектрах видно складний мультиплет протонів ароматичних ядер ($\delta=7,05-9,65$ м.д.), сигнали протону групи =NCH, який проявляється у вигляді квартету $\delta=3,67-4,51$ м.д. Метилентіогрупа (SCH₂) проявляє себе триплетом або мультиплетом при $\delta=3,22-4,14$ м.д. Синглет протонів метильної групи в положенні 2 хінолінового циклу виявляє себе трьохпротонним синглетом ($\delta=2,50-2,97$ м.д.).

Замісники в хіноліновому циклі проявляються сигналами, які є характерними для хімічного зміщення алкільних та алоксигруп. Сигнали протонів замісників у гетероциклі представлені в таблиці 3. Введення ліпофільних атомів хлору, бром, фтору призводить до зсуву сигналів більшості протонів у дальньохвильову зону спектру.

У ЯМР-спектрах гідрохлоридів з'являється широкий синглет ($\delta=9,13-9,16$ м.д.), що характеризує присутність амонієвої групи. У ЯМР-спектрах натрієвих солей спостерігається складний мультиплет протонів ароматичних ядер ($\delta=7,05-8,65$ м.д.). Синглет протонів тіометиленової групи представлений в області $\delta=3,12-3,40$ м. д. У спектрах гідрохлоридів метилових естерів з'являється сигнал при $\delta=2,60-3,91$ м.ч., що відповідає значенням хімічних зсувів протонів групи O-CH₃ (с.). Для підтвердження структури деяких синтезованих сполук були зняті хромато-мас-спектри (табл. 3).

У хромато-мас-спектрах похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну під дією хімічної іонізації спостерігаються сигнали M+1, що підтверджує розрахункову молекулярну вагу.

Таким чином, дані спектрального аналізу підтверджують вищенаведені структури похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну.

Таблиця 3

ЯМР-, ІЧ- спектри та хромато-мас-спектри похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну

№*	Хімічний зсув, δ , м.ч.					(M+1/e); %
	H _{аром.} , М	CH ₃ , 3H, с	SCH ₂ , 2H, т/м	NCH, 1H, т	Інші групи	
1	2	3	4	5	6	7
1*	7,05-8,10 (5H)	2,50	3,80	3,67	6,34 (NH ₂ , 2H, с)	-
2*	7,30-8,12 (4H)	2,73	4,14	3,80	3,95 (OCH ₃ , 3H, с), 6,65 (NH ₃ ⁺ , 3H, с)	-
3*	7,15-8,16 (4H)	2,65	4,03	3,62	4,19 (OCH ₂ , 2H, к), 1,45 (CH ₃ , 3H, т) 6,65 (NH ₃ ⁺ , 3H, с)	-
4	6,79-7,17 (4H)	2,64	4,02	3,25	3,99 (NH ₂ , 2H, с)	-
5	7,28-9,65 (4H)	2,64	4,02	3,22	3,99 (NH ₂ , 2H, с)	-
6	7,25-8,02 (4H)	2,64	4,01	3,25	3,99 (NH ₂ , 2H, с)	-

Продовження таблиці 3

1	2	3	4	5	6	7
7	7,60-8,47 (5H)	2,95	3,95	4,40	9,10 (NH ₃ ⁺ , 3H, c)	-
8	7,37-8,33 (4H)	2,97	3,82	4,30	3,85 (OCH ₃ , 3H, c), 9,16 (NH ₃ ⁺ , 3H, c)	-
9	7,35-8,47 (4H)	2,97	3,95	4,45	4,20 (OCH ₂ , 2H, k), 1,40 (CH ₃ , 3H, т), 9,10 (NH ₃ ⁺ , 3H, c)	-
10	7,90-8,65 (4H)	2,97	3,95	4,41	9,10 (NH ₃ ⁺ , 3H, c)	-
11	7,70-8,39 (4H)	2,97	3,98	4,40	9,15 (NH ₃ ⁺ , 3H, c)	-
12	7,67-8,39 (4H)	2,97	3,99	4,40	9,13 (NH ₃ ⁺ , 3H, c)	-
13*	7,05-8,13 (5H)	2,50	3,30	3,67	6,34 (NH ₂ , 2H, c)	-
14	7,24-7,90 (4H)	2,64	3,22	4,02	3,85 (OCH ₃ , 3H, c), 3,96 (NH ₂ , 2H, c)	-
15*	7,18-8,12 (4H)	2,44	3,40	3,60	4,19 (OCH ₂ , 2H, k), 1,45 (CH ₃ , 3H, т), 6,25 (NH ₂ , 2H, c)	-
16	6,79-7,20 (4H)	2,64	3,22	4,02	4,60 (NH ₂ , 2H, c)	-
17	7,60-8,45 (4H)	2,50	3,05	4,20	6,45; 3,65 (NH ₂ , 2H, c)	-
18	7,12-8,12 (4H)	2,64	3,22	3,71	3,51 (NH ₂ , 2H, c)	-
19	7,81-8,42 (5H)	2,93	4,04	4,54	3,74 (OCH ₃ , 3H, c), 9,22 (NH ₃ ⁺ , 3H, c)	-
20	7,30-8,30 (4H)	2,90	4,05	4,45	2,70 (OCH ₃ , 3H, c), 3,91 (OCH ₃ , 3H, c), 9,28 (NH ₃ ⁺ , 3H, c)	307; 80
21	7,60-8,27 (4H)	2,97	4,13	4,38	4,21 (OCH ₂ , 2H, k), 1,51 (CH ₃ , 3H, т), 2,60 (OCH ₃ , 3H, c), 9,38 (NH ₃ ⁺ , 3H, c)	326; 74
22	7,92-8,45 (4H)	2,94	4,01	4,49	3,72 (OCH ₃ , 3H, c), 9,20 (NH ₃ ⁺ , 3H, c)	-
23	8,05-8,35 (4H)	2,90	4,10	4,50	3,73 (OCH ₃ , 3H, c), 9,20 (NH ₃ ⁺ , 3H, c)	-
24	8,10-8,45 (4H)	2,97	4,09	4,51	3,81 (OCH ₃ , 3H, c), 9,38 (NH ₃ ⁺ , 3H, c)	-

Примітки: * - результати спектрального аналізу сполук збігаються з літературними даними [9].

Вивчення зв'язку між хімічною будовою та біологічною активністю в ряду похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну

Одним з головних критеріїв, що визначають перспективність подальшого використання синтезованих субстанцій є рівень їх токсикологічного впливу. Вплив на рівень токсичності різних модифікацій у будові похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну вивчали на різних таксономічних групах (бактерії, рослини, ссавці). Дослідження токсичності по відношенню до прокариот проводили на стандартних штаммах для тестування антимікробної активності (2 штами грампозитивних - *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, та 2 штами грамнегативних бактерій – *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*); дослідження на рослинах проводили на паростках р. *Cucumis sativus* L. (цитотоксична активність), що є досить чутливими до токсичних агентів; дослідження на ссавцях проводили на білих безпородних мишах (гостра токсичність).

Протимікробна активність

Вивчення токсичного впливу по відношенню до бактеріальних організмів є вихідною точкою для дослідження і аналізу біологічної активності похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну.

До пошуку нових ефективних протимікробних препаратів спонукає безперервна еволюція мікроорганізмів, яка супроводжується виникненням резистентності до дії антибіотиків та протимікробних субстанцій. Перевага надається сполукам, що мають високу селективну інгібуючу активність по відношенню до бактерій, і є не токсичними або мало токсичними по відношенню до ссавців. Похідні хіноліну є одним з перспективних напрямів пошуку сполук з антимікробною активністю. На їх базі розроблено ряд антимікробних препаратів, зокрема синтетичні антибіотики - фторохінолони (норфлуксацин, офлуксацин, левофлуксацин, гатифлуксацин, ДК – 507 к та ін.), похідні 8-оксихіноліну (нітроксолін, хінозол), що отримали широке застосування в медицині при лікуванні різноманітних інфекцій [12, 13].

Дослідження протимікробної активності похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну показали, що дані сполуки в основному є слабоактивними (125-250 мкг/мл) по відношенню до грампозитивних бактерій (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*) та в більшості є неактивними по відношенню до грамнегативних бактерій (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*). Синегнійна паличка виявила резистентність до всіх досліджуваних сполук. Субстанції, що досліджувались поступаються за дією референс-речовини – нітроксоліну.

Результати дослідження демонструють, що деякі сполуки мають слабку, вибіркочну антимікробну дію. Присутність у молекулі похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну одночасно карбокси- та аміногруп призводить до зниження протимікробного ефекту та до підвищення величини мінімальної концентрації, що подавляє ріст бактерій. Найефективнішими сполуками є гідрохлориди кислот (сполуки 7-12). Менш ефективними сполуками виявилися кислоти (сполуки 1-6). Заміна протону в карбоксильній групі на іон натрію – (солі 13-18) або на метильну групу (естери 19-24) призводить до ще більшого зниження активності та до звуження спектру дії.

На спектр та силу протимікробної активності значний вплив має введення різних радикалів у 6-те положення молекули хіноліну. Так, введення атому галогену (бromу, фтору, а особливо хлору (сполуки 5, 11) у 6-е положення хіноліну призводить до збільшення активності сполук вдвічі. Присутність електронодонорних алкоксигруп (метокси- або етокси-) або не впливає на прояв активності (сполуки 2, 3, 8, 9).

Цитотоксичність (фітотоксичність)

Ріст та розвиток рослини в першу чергу визначається діяльністю меристем. Так як кінчики коренів першими контактують з різними хімічними сполуками у ґрунті та воді, доцільно досліджувати вплив сполук різної концентрації на кореневу систему, з ціллю визначення їх цитотоксичної дії. Фітотоксичні дослідження властивостей похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну на огірку сорту «Конкурент» (*Cucumis sativus* L.), показали, що в залежності від структури та їх концентрації вони мають різний вплив на проростання насіння та ріст коренів. Токсичність вимірювали макроскопічними параметрами (стримування приросту).

Серед похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну токсичними є в основному сполуки, що не мають замісника у 6-му положенні структури хіноліну (сполуки 1, 7, 13), з введенням радикалу спостерігається значне зниження фітотоксичності досліджуваних речовин (сполуки 3, 14, 17). Середні концентрації 5, 20 мкг/мл проявляють певну стимулюючу дію на ріст гіпокотилів та коренів, спостерігається збільшення їх довжини та росту у порівнянні з контролем (сполуки 5, 7, 11, 13). Заміна у карбоксильній групі атому водню на метильну групу призводить до збільшення цитотоксичності та відповідного зменшення приросту кореня у проростків порівняно з контролем (сполуки 14, 18).

Таким чином похідні S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну в основному не проявляють цитотоксичного впливу на досліджуваний вид рослин. Вплив радикалів у 6-му положенні хіноліну проявляє різні закономірності, в залежності від структури у 4-му положенні хіноліну. Тож похідні S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну є ефективними регуляторами росту паростків р. *Cucumis sativus* L. з вираженою залежністю активності від структури. Деякі з досліджених сполук можуть представляти інтерес для практичного використання в рослинництві в якості регуляторів росту сільськогосподарських рослин.

Гостра токсичність

Наступним етапом дослідження похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну та їх структурних аналогів було дослідження токсичності на ссавцях. Була досліджена гостра токсичність або середня летальна доза – ЛД₅₀ (мг/кг).

ЛД₅₀ більшості досліджуваних сполук лежить в межах 100-1000 мг/кг, що дозволяє віднести їх за класифікацією Сидорова К.К. до малотоксичних або нетоксичних сполук. Виключенням є сполука 13 (натрієва сіль S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну), що має ЛД₅₀=69±6 мг/кг, та відноситься до токсичних сполук.

В ряду похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну найменш токсичний вплив виявляють кислоти (сполуки 1-6), значення їх ЛД₅₀ лежить в межах 400-1500 мг/кг. Перехід до іонізованих форм, заміною атому гідрогену в карбоксильній групі на йон натрію, призводить до підвищення токсичності сполук (сполуки 13-18) – їх ЛД₅₀ мають значення 69-1000 мг/кг.

Ще більше підвищення гострої токсичності спостерігається в результаті естерифікації кислот при переході до метилових естерів (сполуки 19-24).

Введення електрондонорних груп (метокси-, етокси-) та галогенів (бromу, хлору, фтору) у шосте положення структури хіноліну призводить до зменшення токсичності досліджуваних сполук. Токсичність для похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну зменшується в ряду замісників у наступному порядку: H>Cl>F>CH₃O(Br) >C₂H₅O.

ВИСНОВКИ

1. Розроблені препаративні методи синтезу похідних S-(хінолін-4-іл)-L-цистеїну. Вперше здійснено синтез 24 похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну, а саме S-(2-метилюхінолін-4-іл)-L-цистеїни, дигідрохлориди S-(2-метилюхінолін-4-іл)-L-цистеїну, натрієві солі S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну, дигідрохлориди метилових естерів S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну.
2. За допомогою комп'ютерної програми ChemDraw Ultra 8.0 та експериментальним шляхом вперше вивчили фізико-хімічні властивості похідних S-(хінолін-4-іл)-L-цистеїну. Підтвердили будову синтезованих сполук за допомогою елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР-спектроскопії, мас-спектрометрії, а їх індивідуальність – методом тонкошарової хроматографії.
3. Досліджено вплив різних модифікацій у будові похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну на рівень токсичності у різних таксономічних групах (бактерії, рослини, ссавці). Встановлено, що синтезовані сполуки проявляють слабку протимікробну активність. Дослідження цитотоксичності показали, що похідні S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну в основному не проявляють цитотоксичного впливу на досліджуваний вид рослин. При дослідженні гострої токсичності виявили, що ЛД₅₀ більшості досліджуваних сполук лежить в межах 100-1000 мг/кг, що дозволяє віднести їх за класифікацією Сидорова К.К. до малотоксичних або нетоксичних сполук.
4. На підставі отриманих результатів провели кореляційний аналіз «структура-біологічна дія» для цілеспрямованого синтезу нових біологічно активних сполук в даному ряду. Дослідження токсичності показали, що досліджені сполуки мають однакові тенденції токсичного впливу на всіх трьох групах. Найменшу токсичність проявляють сполуки, що містять одночасно карбокси та аміногрупи – похідні S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну, дезаміновані та декарбоксильовані аналоги демонструють збільшення токсичності. Значно змінюється токсичність в залежності від радикалу в 6-му положенні молекули хіноліну – найбільш токсичними є сполуки без радикалу, найменшу токсичність проявляють сполуки з алоксигрупою (особливо етоксигрупою) у 6-му положенні хіноліну. Отримання іонізованих форм (натрієві солі, (ди)гідрохлориди) та етерифікація дещо збільшують токсичність.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кожемякін Ю. М. Науково–практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / [Ю. М. Кожемякін, О. С. Хромов, М. А. Філоненкота ін.]. – К., 2002. – 155 с.
2. Государственная Фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа /МЗ СССР.– изд. 11-е , доп. – М.: Медицина, 1987.– 336 с.
3. Бригер Е.Б., Ведьмина Е.А., Володовец В.В. Справочник по микро-биологическим и вирусологическим методам. – М.: Медицина, 1982. – 452 с.
4. Яковлев В.П.. Перспективы создания и внедрения новых антимикробных препаратов [Электронный ресурс] / В.П. Яковлев, С.В. Яковлев // Инфекция и антимикробная терапия. – 2002. – Т. 4, № 2. – Режим доступа до журн.: http://old.consilium-medicum.com/media/infektion/02_02/46.shtml.
5. Иванов В.Б. Клеточные основы роста растений / В.Б. Иванов – М.: Наука, 1982. – 185 с.
6. Прозоровский В.Б. Табличный экспресс-метод определения средних эффективных мер воздействия на биологические объекты/ В.Б. Прозоровский // Токсикологический вестник. – 1998. – № 1. – С. 28-32.

7. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К.К. Сидоров // Токсикология новых промышленных химических веществ. – М., Медицина. – 1979. – Вып. 13. – С. 47–51.
8. Георгіянци В.А. Хімічні перетворення похідних 1-заміщених-5-аміно-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонових кислот / В.А. Георгіянци, С.В. Плис, Л.О. Перехода // Журнал орг. та фарм. хімії. – 2009. – Т. 7, вип. 4(28). – С. 47-50.
9. He Y.H. Inhibition of DNA adduct formation of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine and 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline by dietary indole-3-carbinol in female rats / Y. H. He, H A. Schut // Journal of biochemical and molecular toxicology. – 1999. – V. 13, № 5. – P. 239-247.
10. Общая органическая химия / Под ред. Д. Бартона, У.Д. Оллиса. – М.: химия – 1985. – Т.8. – С. 196-255.
11. Lipinski C.A. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / [C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy et al.] // Adv. Drug. Del. Rev. – 1997. – V.23. – P. 3–25.
12. Lakshmi V. M. 2-Nitrosoamino-3-methylimidazo[4,5-f]quinolone activated by their inflammatory response forms nucleotide adducts / Vijaya M. Lakshmi, Herman A. J. Schut, Terry Zenser // Food and chemical toxicology an international journal published for the British Industrial Biological Research Association. – 2005. – V. 43, № 11. – P. 1607-1617.
13. Яковлев В.П. Перспективы создания и внедрения новых антимикробных препаратов / В.П. Яковлев, С.В. Яковлев // Инфекции и антимикробная терапия. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 46-49.

REFERENCES

1. Kozhemyakin Y. M. Naukovo -praktychni Rekomendatsiyi z utrymannya laboratornykh tvaryn ta roboty z nymy / [Y. M. Kozhemyakin, O. S. Khromov, M. A. Filonenkota in.]. - K., 2002. - 155 s.
2. Gosudarstvennaya Farmakopeya SSSR: Vyp. 1. Obshchiye metody analiza / MZ SSSR. - Izd. Odinnadtsatyy, dop. - M.: Meditsina, 1987. - 336 s.
3. Briger Ye.B., Ved'mina Ye.A., Volodovets V.V. Spravochnik po mikrobiologicheskim i virusologicheskim metodam. - M.: Meditsina, 1982. - 452 s.
4. Yakovlev V.P. Perspektivy sozdaniya i vnedreniya novykh antimikrobnyykh preparatov [Elektronnyy resurs] / V.P. Yakovlev, S.V. Yakovlev / Infektsiya i antimikrobnaya terapiya. - 2002. - Т. 4, № 2. - Rezhim dostupa k zhurn. : [Http://old.consilium-medicum.com/media/infektion/02_02/46.shtml](http://old.consilium-medicum.com/media/infektion/02_02/46.shtml) .
5. Ivanov V.B. Kletochnyye osnovy rosta rasteniy / V.B. Ivanov - M.: Nauka, 1982. - 185 s.
6. Prozorovskiy V.B. Tablichnyy ekspress-metod opredeleniya srednikh effektivnykh mer vozdeystviya na biologicheskiye ob"yekty / V.B. Prozorovskiy / Toksikologicheskiiy vestnik. - 1998. - № 1. - S. 28-32.
7. Sidorov K.K. O klassifikatsii toksichnosti yadov pri parenteral'nykh sposobakh vvedeniya / K.K. Sidorov // Toksikologiya novykh promyshlennykh khimicheskikh veshchestv. - M., Meditsina. - 1979. - Vyp. 13. - S. 47-51.
8. Heorhiyants V.A. Khimichni Peretvorenniya pokhidnykh 1-zamishchenykh-5-amino-1,2,3 -tryazol (1N)-4-karbonovykh kyslot / V.A. Heorhiyants, S.V. Plys, L.O. Perekhoda / Zhurnal orh. ta farm. khimiyi. - 2009. - Т. 7, vyp. 4 (28). - S. 47-50.

9. He Y.H. Inhibition of DNA adduct formation of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine and 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline by dietary indole-3-carbinol in female rats / Y. H. He, H A. Schut // Journal of biochemical and molecular toxicology. – 1999. – V. 13, № 5. – P. 239-247.
10. Obshchaya organicheskaya khimiya / Pod red. D. Bartona, U.D. Ollis. - M.: khimiya - 1985. - T.8. - S. 196-255.
11. Lipinski C.A. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / [C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy et al.] // Adv. Drug. Del. Rev. – 1997. – V.23. – P. 3–25.
12. Lakshmi V. M. 2-Nitrosoamino-3-methylimidazo[4,5-f]quinolone activated by their inflammatory response forms nucleotide adducts / Vijaya M. Lakshmi, Herman A. J. Schut, Terry Zenser // Food and chemical toxicology an international journal published for the British Industrial Biological Research Association. – 2005. – V. 43, № 11. – P. 1607-1617.
13. Yakovlev V.P. Perspektivy sozdaniya i vnedreniya novykh antimikrobnykh preparatov / V.P. Yakovlev, S.V. Yakovlev / Infektsii i antimikrobnaya terapiya. - 2002. - T. 4, № 2. - S. 46-49.