

УДК 615.281:547.831.7

ПОШУК БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН НА ОСНОВІ S-(ХІНАЛЬДИНІЛ-4)-L (-)-ЦИСТЕЇНУ

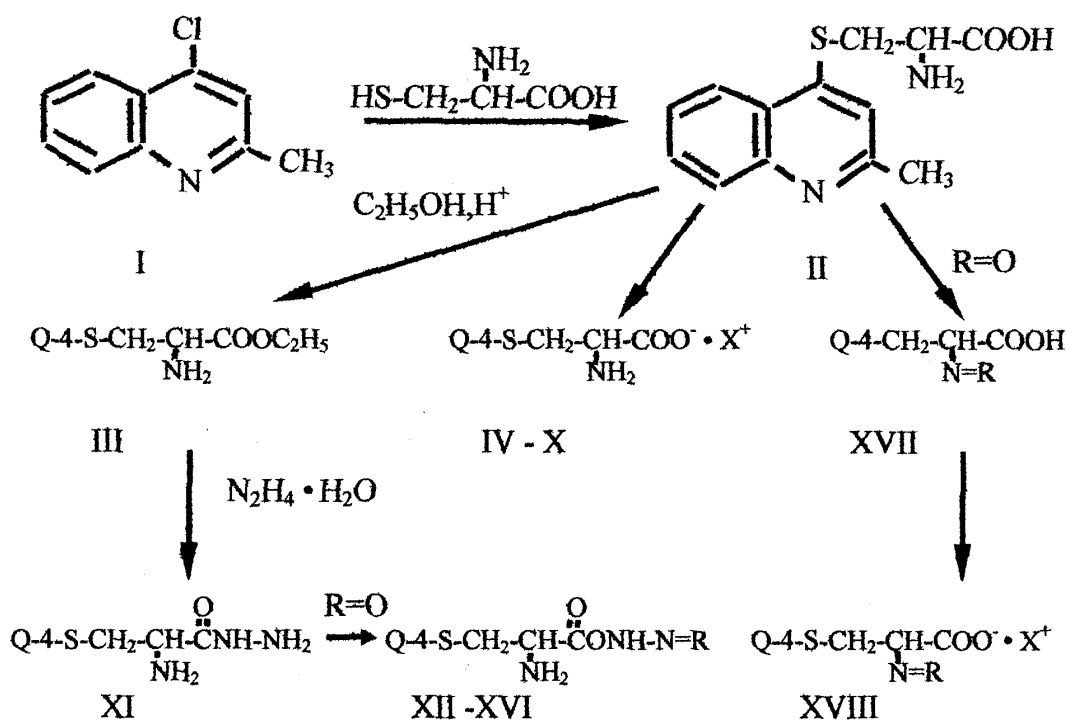
Омельянчик Л.О., Бражко О.А., Рильський О.Ф., Новосад Н.В., Завгородній М.П.

У наш час пильну увагу дослідників привертають похідні хіноліну. Сьогодні в арсеналі сучасної медицини налічується багато лікарських засобів з групи похідних хіноліну (хінозол, нітросолін, ентросептол, хіноцид та ін.) [4,7,9]. Відомі в науковій літературі дані свідчать про різні теоретичні та прикладні аспекти вивчення похідних хіноліну, про досить інтенсивні дослідження та перспективність роботи в цьому напрямку [1,3,8].

Відомо, що похідні хіноліну в першу чергу привертають до себе увагу як протимікробні та протозойні лікарські засоби [1,4]. Здебільшого це аміно- або гідроксипохідні, а що стосується сірчанних похідних хіноліну, то вони являють собою маловивчений ряд сполук.

Метою даного дослідження є пошук нових речовин з потенційною антимікробною дією серед похідних S-(хінальдиніл-4)-L (-)-цистеїну (S-(2-метилхіноліл-4)-L (-) цистеїн), який поєднує у своїй структурі хіноліновий цикл та L (-) цистеїн-амінокислоту, яка бере участь у важливих біохімічних процесах [4,6].

Схема



Q - 2-метилхіноліл, R, X - див. таблицю

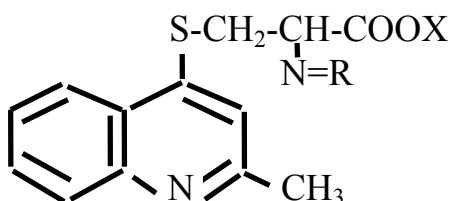
Реакцією 2-метил-4-хлорхіноліну (I) з L (-)-цистеїном у середовищі спирту в присутності еквівалентної кількості лугу синтезовано S-(2-метилхіноліл-4)-L (-)-цистеїн (II). Етерифікацією S-(2-метилхіноліл-4)-L (-) цистеїну (II) з етанолом у присутності каталітичної кількості сірчаної кислоти синтезовано етиловий ефір S-(2-метилхіноліл-4)-L (-)-цистеїну (III). Останній при взаємодії з надлишком гідрозингідрату утворює гідразид (XI). Конденсацією гідразиду (XI) з ароматичними та гетероциклічними альдегідами в середовищі спирту одержано іліденгідразиди (XII - XVI). З метою вивчення впливу катіонного фрагменту на біологічну активність взаємодією S-(2-метилхіноліл-4)-L (-) цистеїну (II) з неорганічними та органічними основами в середовищі спирту синтезовано відповідні солі (IV - X). Конденсацією

сполуки (II) з п-диметиламінобензальдегідом у середовищі спирту одержано основу Шіфа (XVII) та її натрієву сіль (XVIII).

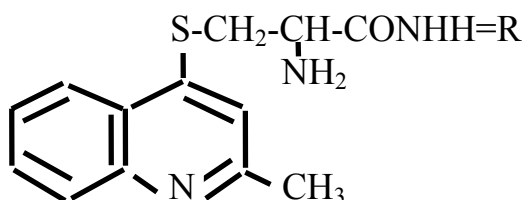
S-(2-Метилхінолін-4)-L (-)-цистеїн (II) - сполука жовтого кольору, розчинна у нижчих спиртах та спиртоводних сумішах. Ефір (III) - безкольорова сполука, розчинна у воді, нижчих спиртах, діоксані та диметилформаміді. Гідрозид (XI) - сполука оранжевого кольору, добре розчинна у воді, нижчих спиртах, ДМФА, діоксані. Ліденгідрозиди (XII - XVII) - сполуки жовтого або коричневого кольору, розчинні в органічних розчинниках, нерозчинні у воді, ефірі. Основи Шіфа (XVII, XVIII) - речовини жовтогогарячого кольору, розчинні у ДМФА, діоксані, спиртах, а XVIII - важкорозчинна у воді сполука.

Будову одержаних сполук підтверджено даними елементного аналізу (табл.) та ІЧ-спектроскопії.

Таблиця 1 - Похідні S-(2-метилхінолін-4)-L (-) цистеїну



II - X, XVII, XVIII



XI - XVI

Сполука	X	R	Вихід, %	T топл., °C	Емпірична формула
II	H ⁺	H ₂	85	178 - 80	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂ S
III	C ₂ H ₅	H ₂	91,2	148 - 50	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₂ S
IV	K ⁺	H ₂	74,2	207 - 10	C ₁₃ H ₁₃ N ₂ O ₂ SK
V	Na ⁺	H ₂	69,4	215 - 20	C ₁₃ H ₁₃ N ₂ O ₂ SNa
VI	морфоліній	H ₂	87,4	185 - 87	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₂ S
VII	піперидиній	H ₂	85,8	174 - 76	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₃ S
VIII	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{NH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	H ₂	81,3	156 - 58	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₃ S
IX	NH ₄ ⁺	H ₂	82,4	182 - 85	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₂ S
X	H • 2HCl	H ₂	78,9	197 - 200	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂ SCl ₂
XI	-	H ₂	84,6	212 - 15	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ OS
XII	-	м-нітробензиліден	65,8	> 250	C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₃ S
XIII	-	о-нітробензиліден	84,6	200 - 02	C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₃ S
XIV	-	2-гідрокси-5-бромбензиліден	84,7	> 250	C ₂₀ H ₁₉ N ₄ O ₂ SBr
XV	-	5-нітрофурил-2-акриліден	89,2	195 - 98	C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₄ S
XVI	-	4-диметил-амінобензиліден	87,6	205 - 10	C ₂₂ H ₂₅ N ₅ OS
XVII	H ⁺	4-диметил-амінобензиліден	92,5	112 - 15	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₂ S
XVIII	Na ⁺	4-диметил-амінобензиліден	91,7	138 - 40	C ₂₂ H ₂₂ N ₃ O ₂ SNa

Примітка. Дані елементного аналізу відповідають розрахунковим. Сполуки II - XVIII кристалізовано з етанолу або з суміші етанол-вода (2:1).

Для ІЧ-спектрів похідних S-(2-метилхіноліл-4)-L (-) цистеїну характерна наявність інтенсивної смуги вбирання в ділянці $1740-1680\text{ см}^{-1}$, яка пов'язана з валентними коливаннями $\text{C}=\text{O}$ карбоксилу, а також смуги валентних коливань $-\text{CH}_2-\text{S}$ у ділянці $690-660\text{ см}^{-1}$. В ІЧ-спектрах синтезованих сполук з неблокованою α -аміногрупою реєструються смуги NH_2 у ділянці $1600-1570\text{ см}^{-1}$, NH у ділянці $3300-3200\text{ см}^{-1}$. Крім того одержані сполуки виявляють в ІЧ-спектрах смуги вбирання валентних коливань $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ та $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ у ділянці $1640-1600\text{ см}^{-1}$.

Протимікробну активність синтезованих сполук визначено методом серійних розведень [2,5] на чотирьох штаммах: *Ech. coli*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. Встановлено, що одержані речовини проявляють помірну антибактеріальну дію за рідким винятком до *St. aureus* та *B. subtilis* у концентрації $100-200\text{ мкг/мл}$.

Найбільшу антибактеріальну дію мають гідразид S-(2-метилхіноліл-4)-L (-) цистеїну, який утискує ріст всіх чотирьох штамів мікроорганізмів, та сполука (XIII), яка містить у своїй структурі залишок 5-нітрофурану.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

ІЧ спектри знято на приладі "Specord" у таблетках калію броміду. Тонкошарову хроматографію проводили на пластині "Silufol" UV-254 словацького виробництва. 2-Метил-4-хлорхінолін (1) одержано за відомим методом [7].

S-(2-Метилхіноліл-4)-L (-) цистеїн (II)

До розчину $1,90\text{ г}$ ($0,01\text{ мол}$) L(-)-цистеїну в 50 мл етанолу додають $0,57\text{ г}$ ($0,01\text{ мол}$) гідроксиду калію і $1,95\text{ г}$ ($0,01\text{ мол}$) 2-метил-4-хлорхіноліну (1). Суміш кип'ятять 2 години, охолоджують, відфільтровують від осаду калію хлориду, розчинник відганяють. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, сушать.

Етиловий ефір S-(2-метилхіноліл-4)-L (-) цистеїну (III)

До розчину S-(2-метилхіноліл-4)-L (-) цистеїну (II) в 15 мл етилового спирту додають каталітичну кількість сірчаної кислоти. Розчин кип'ятять 3 години, охолоджують, розчинник відганяють. Осад, що утворився, збирають, промивають водою, сушать.

Солі S-(2-метилхіноліл-4)-L (-) цистеїну (IV-IX)

До розчину $2,63\text{ г}$ ($0,01\text{ мол}$) S-(2-метилхіноліл-4)-L (-) цистеїну в 30 мл етилового спирту додають $0,01\text{ мол}$ відповідної основи. Реакційну суміш нагрівають протягом 10 хвилин, охолоджують, додають 50 мл ефіру. Осад, що утворився, відфільтровують, сушать.

Дигідрохлорид S-(2-метилхіноліл-4)-L (-) цистеїну (X)

До розчину S-(2-метилхіноліл-4)-L (-) цистеїну (II) в 15 мл етилового спирту додають двократний надлишок соляної кислоти ($0,02\text{ мол}$). Реакційну суміш нагрівають протягом 10 хвилин, охолоджують, додають 50 мл ефіру. Осад, що утворився, відфільтровують, сушать.

Гідразид S-(2-метилхіноліл-4)-L (-) цистеїну (XI)

До розчину $2,91\text{ г}$ ($0,01\text{ мол}$) етилового ефіру S-(2-метилхіноліл-4)-L (-) цистеїну в 20 мл діоксану додають $1,5\text{ г}$ ($0,03\text{ мол}$) гідразингідрату. Реакційну суміш кип'ятять 1 годину, розчинник відганяють, осад збирають, промивають водою, сушать.

N-(4-диметиламінобензиліден)-S-(2-метилхіноліл-4)-L (-) цистеїну (XVII)

До розчину $2,63\text{ г}$ ($0,01\text{ мол}$) S-(2-метилхіноліл-4)-L (-) цистеїну в 30 мл етанолу додають розчин $1,4\text{ г}$ ($0,01\text{ мол}$) п-диметиламінобензальдегіду в 10 мл етанолу та каталітичну кількість соляної кислоти. Кип'ятять реакційну суміш протягом 1 години, охолоджують. До реакційної суміші додають диетиловий ефір, осад відфільтровують, сушать.

Натрієва сіль N-(4-диметиламінобензиліден)-S-(2-метилхіноліл-4)-L (-) цистеїну (XVIII)

До розчину $0,2\text{ г}$ гідроксиду натрію в 20 мл етанолу додають $1,91\text{ г}$ N-(4-диметиламінобензиліден)-S-(2-метилхіноліл-4)-L (-) цистеїну. Кип'ятять реакційну суміш протягом 10 хвилин, охолоджують, виливають в диетиловий ефір. Осад відфільтровують, сушать.

ВИСНОВКИ

Здійснено синтез S-(2-метилхіноліл-4)-L (-) цистеїну та його похідних: солей, ефіру, гідразиду та іліденгідразидів. Взаємодією S-(2-метилхіноліл-4)-L (-) цистеїну з п-диметилбензальдегідом отримана основа Шіфа та її натрієва сіль.

Встановлено, що синтезовані сполуки проявляють помірну антибактеріальну дію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Альберт А. Избирательная токсичность. Физико-химические основы терапии.-М.: Медицина, 1989.- 300 с.
2. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам / Под ред. М.О.Бригера.- 3-е изд., перераб. и доп.- М.:Медицина, 1982.- 462 с.
3. Кучма І.Ю. Протимікробна активність та біологічна дія хіноацетильованих цукрів // Автореф. дис. . канд. мед. наук. - Харків, 1995.- 27 с.
4. Машковский Н.Д. Лекарственные средства. Ч.2.- М.: Медицина, 1994.- 528 с.
5. Методы экспериментальной химиотерапии. Практ. руководство / Под ред. Г.И. Першина.- М.: Медицина, 1971.- 537 с.
6. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия.-М.: Медицина, 1985.- 480 с.
7. Рубцов М.В., Байчиков А.Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты.-М.: Медицина, 1971.- 328 с.
8. Черных В.П., Зименковский Б.С. Гетероциклические соединения с одним гетероатомом.- К., 1989.- 59 с.
9. Державний реєстр лікарських засобів України / Гол. ред. Шарикіна Н.І.; Заст. гол. ред.- Захаренко В.В.; Науково-техн. ред. - Бухтіарова Т.Д.; Ред. кол.: Барбашова Н.В., Гетьман Г.О., Ковальова В.П. та ін.-К.: PC Wozld UKRAINE, 1996.- 364 с.