

Синтез і антирадикальна активність 6(8)-функціонально заміщених N-ацил-S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїнів

І.Б. Лабенська^{1*}, Л.О. Омелянчик¹, О.А. Бражко¹, М.П. Завгородній¹,
В.І. Генчева¹, О.В. Луганська¹, О.М. Наріжна²

¹ Запорізький національний університет
вул. Жуковського, 66, Запоріжжя, 69600, Україна

² Український державний науково-дослідний інститут пластичних мас
просп. Ілліча, 97, Донецьк, 83059, Україна

Резюме. Синтезовано нові 6(8)-функціонально заміщені S-(2-метилхінолін-4-іл)-N-ацилцистеїну як потенційні біорегулятори, досліджено їх антирадикальну активність на моделі аутоокислення адреналіну, вивчено залежність біологічної дії від структури синтезованих сполук.

Ключові слова: 6(8)-функціонально заміщені хіноліну, N-ацилпохідні цистеїну, антирадикальна активність, залежність «структура—дія».

Вступ. Азотовмісні гетероцикли, зокрема хінолін, є структурними елементами багатьох природних і синтетичних сполук — лікарських і ветеринарних препаратів, пестицидів, барвників, аналітичних реагентів тощо [1-3]. Широке застосування похідні хіноліну отримали як протимікробні й антигельмінтні препарати [4-6]. Похідні цього азагетероциклу також проявляють протипухлинну, противірусну, ноотропну, антитиреоїдну, протиішемічну, коагуляційну, антикоагуляційну та інші види біологічної дії [7-12].

Гетероциклічна система хіноліну має високореакційні положення C₂ і C₄, що дає змогу модифікувати молекули в цих положеннях з метою одержання нових біологічно активних сполук.

Аналіз результатів наших досліджень засвідчив, що похідні 4-меркаптохіноліну проявляють значну антиоксидантну активність, яка реалізується за рахунок їх здатності вико-

нувати роль «пасток» активних форм кисню і тим самим впливати на процеси вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) [13-15].

Зважаючи на те, що в патогенезі багатьох патологічних станів провідне місце посідає порушення процесів вільнорадикального окиснення, особливий інтерес викликає пошук потенційних біорегуляторів серед нових S-заміщених 4-меркаптохіноліну, які, окрім гетероциклу, мають у своїй структурі замісник із потенційно високими антиоксидантними властивостями — сірковмісну амінокислоту — L-цистеїн [15, 16].

Результати віртуального скринінгу нових похідних S-(хінолін-4-іл)-N-ацилцистеїну, проведеного за допомогою комп'ютерної програми PASS (Prediction Activity Spectra for Substances), свідчать, що ця модифікація здатна призводити як до підсилення біологічної дії фармакофорів, так і до отримання нових видів біологічної активності [17, 18]. Вплив на процеси ВРОЛ зумовлює широкий спектр видів біологічної дії, що вказує на перспективність дослідження цих похідних хінолінового ряду.

Метою нашої роботи є синтез нових 6(8)-функціонально заміщених S-(2-метилхінолін-

* Corresponding author.

Tel: +38061-2891278

E-mail address: baa@mail.zsu.zp.ua

© І.Б. Лабенська, Л.О. Омелянчик, О.А. Бражко,
М.П. Завгородній, В.І. Генчева, О.В. Луганська, О.М. Наріжна, 2008

4-іл)-N-ацилцистеїну як потенційних біорегуляторів з антиоксидантною і мембранопротекторною дією, вивчення антирадикальної активності цих сполук у дослідях *in vitro*.

Матеріали і методи дослідження. Структуру синтезованих сполук підтверджено даними ІЧ-, хромато-мас- і ПМР-спектрів, чистоту — методом тонкошарової хроматографії.

ІЧ-спектри реєстрували на приладі «Spectord IR-75» у таблетках калій броміду в інтервалі 4000-400 см⁻¹.

Спектри ПМР знято на приладі «Bruker AC-300» (300 МГц) у ДМСО_d₆+CCl₄ (1:1), внутрішній стандарт — ТМС, величини хімічних зміщень (δ) вимірювали з точністю до 0,01 м.ч.

Тонкошарову хроматографію проведено на пластинках «Silufol UV-254» словацького виробництва в різних системах розчинників. Проявлення хроматограм здійснено за допомогою УФ-променів.

Дослідження антирадикальної активності синтезованих сполук проводили на моделі аутоокислення адреналіну в адренохром [19]. До кювети спектрофотометра «Spekol 221» (довжина ходу променя світла 10 мм) вносили 2 мл 0,05 М натрій-карбонатного буфера (рН=10,65). У контрольну пробу додавали 0,1 мл дистильованої води, у дослідну — в об'ємі 0,1 мл розчин досліджуваної сполуки в кінцевій концентрації 125x10⁻⁶ ммоль/л (Т 35-36 °С). Реакцію ініціювали внесенням у систему 0,1 мл 0,01 М адреналіну солянокислого. Приріст оптичної густини вимірювали за довжини хвилі 375 нм протягом 5 хв.

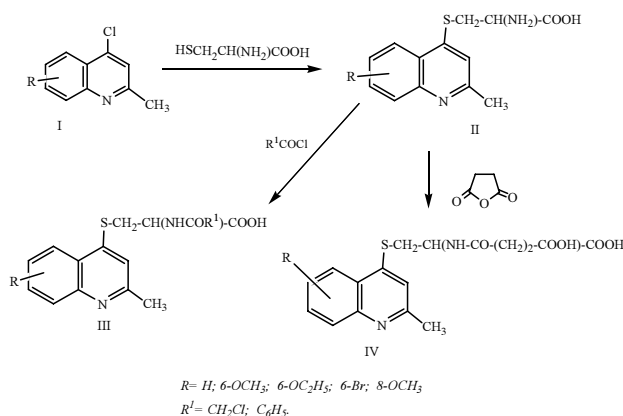
Процент інгібування обчислювали за формулою:

$$\% \text{ інгібування (од. акт.)} = \frac{(D_x - D_0)}{D_x} \times 100 \%,$$

де D_x і D₀ — швидкості реакції аутоокислення адреналіну відповідно в контрольній і дослідній пробах.

Результати й обговорення. Продовжуючи цілеспрямований пошук біологічно активних сполук, що мають антиоксидантну дію, серед 6(8)-функціонально заміщених S-(2-метилхінолін-4-іл)-N-ацилцистеїну взаємодією 2-метил-4-хлорохінолінів (I) (2-метил-4-хлорохінолін, 2-метил-6-метокси-4-хлорохінолін, 2-метил-6-етокси-4-хлорохінолін, 2-метил-6-бромо-4-хлорохінолін, 2-метил-8-метокси-4-

Схема синтезу N-ацил-S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїнів



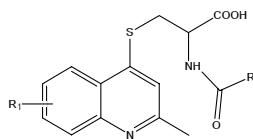
хлорохінолін) із L-цистеїном у водно-діоксано-вій суміші синтезовано відповідні гідрохлориди, які нейтралізували лужними агентами й одержували основи S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїнів (II) (схема 1). Реакцію проводили протягом 2-6 год (залежно від природи замісників у хіноліновому циклі). Електронодонорні алкоксигрупи у 6-му положенні хіноліну затримували перебіг і знижували вихід продуктів реакції.

Сполуки (II) піддавали взаємодії з відповідним хлорангідридом у слабколужному середовищі при охолодженні. Реакційну суміш витримували за постійного перемішування 30 хв, підкислювали. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, висушували. Взаємодією S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїнів (II) із бурштиновим ангідридом у нейтральному середовищі отримали ряд не описаних раніше 6-функціонально заміщених N-сукциноіл-S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїнів (IV). Реакцію проводили за температури 18-20 °С. Синтезовані N-ацильні похідні (III, IV) очищено кристалізацією з метанолу (III).

У результаті реакції з високими виходами отримали 6(8)-функціонально заміщені N-ацил-S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїнів — білі або жовті кристалічні речовини, які розчиняються в нижчих спиртах, ацетоні, диметилформаміді і малорозчинні у воді (табл. 1). N-ацетил-S-(6-бромо-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїн (V) синтезовано раніше [20]. Віднесення смуг в інфрачервоних спектрах сполук представлено в таблиці 2.

У спектрах зазначених вище сполук інтен-

N-ацил-*S*-(2-метилхінолін-4-іл)-*L*-цистеїни



Сполука	R	R ₁	Вихід, %	T _{пл} (°C)	Емпірична формула	Хроматографічний аналіз	
						Система розчинників	
						Хлороформ : метанол (4:1) Rf · 100	Оцтова кислота : вода (1:1) Rf · 100
IIIa	CH ₂ Cl	6-OCH ₃	81	193-195	C ₁₆ H ₁₇ ClN ₂ O ₄ S	29	–
IIIб	CH ₂ Cl	6-OC ₂ H ₅	82	189-191	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₂ O ₄ S	–	72
IIIв	CH ₂ Cl	8-OCH ₃	80	144-146	C ₁₆ H ₁₇ ClN ₂ O ₄ S	–	27
IIIг	C ₆ H ₅	6-Br	84	226-228	C ₂₀ H ₁₇ BrN ₂ O ₃ S	24	–
IVa	(CH ₂) ₂ COOH	6-OCH ₃	90	188-190	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₆ S	22	61
IVб	(CH ₂) ₂ COOH	6-OC ₂ H ₅	92	162-164	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₆ S	–	58
V	CH ₃	6-Br	98	188-190	C ₁₅ H ₁₅ BrN ₂ O ₃ S	–	70

сивна смуга поглинання в діапазоні 1740-1670 см⁻¹ відповідає валентним коливанням карбоксильної групи (ν_{C=O}). Про наявність спряженого зв'язку C=C в ароматичному кільці свідчить смуга поглинання 820-810 см⁻¹. Смуга середньої інтенсивності в діапазоні 670-610 см⁻¹ відповідає валентним коливанням ν_{C-S}, що є характерним для сульфуровмісних сполук. У спектрах також спостерігаються валентні коливання амідних груп ν_{CO-NH-R} 1660-1640 см⁻¹, ν_{C=N-C} 1600-1580 см⁻¹.

Для сполук IIIa-в з'являється характерна смуга за 770 см⁻¹, що вказує на присутність

хлору — ν_{C-Cl}, а для сполуки IIIг — смуга за 700 см⁻¹, характерна для коливань фенільного радикала. У спектрах досліджуваних сполук присутні характеристичні смуги поглинання замісників у 6-му положенні хіноліну: *N*-бензоїл-*S*-(6-бromo-2-метилхінолін-4-іл)-*L*-цистеїн (IIIг) і *N*-ацетил-*S*-(6-бromo-2-метилхінолін-4-іл)-*L*-цистеїні за 600 см⁻¹ [ν_{C-Br}]. В ІЧ-спектрах сполук IIIa-в, IVa,б і VIa з'являються валентні коливання [ν_{OAlk}] у діапазоні 1280-1240 см⁻¹, що вказує на присутність алоксигрупи в положенні 6 азатетероциклу.

У ПМР-спектрах *N*-ацильних похідних *S*-

Таблиця 2

Віднесення смуг поглинання в ІЧ-спектрах 6(8)-функціонально заміщених *N*-ацил-*S*-(2 метилхінолін-4-іл)-цистеїнів

Зв'язок / Сполука	ν C=O, см ⁻¹	ν CO-NH-R, см ⁻¹	ν S-C, см ⁻¹	ν C=N, C=C, см ⁻¹	ν C-Cl, см ⁻¹	ν OAlk, см ⁻¹	ν C-Br, см ⁻¹	ν C-O, см ⁻¹	ν C-H ₅ , см ⁻¹
IIIa	1740	1620	650	1580 820	770	1270	–	1130	–
IIIб	1670	1650	640	1580 810	770	1270	–	1150	–
IIIв	1730	1650	630	1600 820	770	1240	–	1130	–
IIIг	1690	1640	610	1580 820	–	–	600	1150	670
IVa	1730	1650	610	1580 810	–	1280	–	1120	–
IVб	1730	1650	610	1580 810	–	1290	–	1150	–
V	1670	1650	670	1580	–	–	600	1130	–

ПМР- і хромато-мас-спектри похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну

Сполука	Хімічний зсув, δ , м.д.					(M+1)/e, %
	H _{аром.} , м	CH ₃ , 3H, с	SCH ₂ , 2H, т/м	NCH, 1H, к	Інші групи	
IIIa	7,20-8,10 (9H)	2,80	3,70	4,70	9,00 (NH, 1H, д), 4,15 (OCH ₃ , 3H, с), 2,30 (CH ₂ CO, 2H, с), 4,00 (CH ₂ , 2H, с)	369 (371); 92
IIIб	7,25-7,90 (4H)	2,55	3,55	4,60	8,85 (NH, 1H, д), 4,10 (OCH ₃ , 2H, к), 2,00 (CH ₂ CO, 2H, с), 1,35 (CH ₃ , 3H, т)	369 (371); 92
IIIг	7,40-8,20 (9H)	2,55	3,75	4,45	8,95 (NH, 1H, д)	447 (449); 100
IVa	7,20-7,75 (4H)	2,55	3,40	4,50	8,45 (NH, 1H, д), 4,19 (OCH ₃ , 3H, с), 2,05 (CH ₂ CO, 2H, с), 2,30 (CH ₂ , 2H, т)	393; 100
IVб	7,20-7,80 (4H)	2,55	3,40	4,50	8,45 (NH, 1H, д), 4,10 (OCH ₃ , 2H, к), 2,25 (CH ₂ CO, 2H, с), 3,30 (CH ₂ , 2H, с), 1,30 (CH ₃ , 3H, т)	407; 98

(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїнів спостерігаються сигнали протонів, що підтверджують їх структуру. Так, у спектрах видно складний мультиплет протонів ароматичних ядер ($\delta=7,20-8,20$ м.д.), сигнали протона групи $\delta=NCH$, який проявляється у вигляді квартету $\delta=4,45-4,70$ м.д. Метилентіогрупа (SCH₂) проявляє себе триплетом або мультиплетом за $\delta=3,35-3,75$ м.д. Синглет протонів метильної групи в положенні 2 хінолінового циклу виявляє себе трьохпротонним синглетом ($\delta=2,55-2,80$ м.д.). Сигнали протонів замісників у гетероциклі наведено в таблиці 3.

У ПМР-спектрах N-ацильованих похідних сигнали протона ациламідної групи спостерігаються у вигляді дуплету за $\delta=8,45-9,00$ м.д. Присутність електроноакцепторних груп в ацильному фрагменті (феніл-сполука **IIIг**, галоген-сполуки **IIIa-в**) сприяє зсуву сигналів майже всіх протонів у більш слабіше магнітне поле.

У хромато-мас-спектрах N-ацил-S-(2-метилхінолін-4-іл)-цистеїнів під дією хімічної іонізації спостерігаються сигнали M+1, що підтверджує розрахункову молекулярну вагу. Співвідношення молекулярних іонів у сполуках, що мають галоген: хлор (3:1) — сполуки **IIIa-в**, бром (1:1) — сполука **IIIг**, відповідають співвідношенням ізотопів галогенів.

Аналіз результатів дослідження антирадикальної активності нових 6(8)-функціонально заміщених N-ацил-S-(2-метилхінолін-4-іл)-цистеїнів на моделі аутоокислення адреналіну в адренохром [19] свідчить, що ці сполуки наділені помірною активністю (рис. 1).

Інтерес представляють N-(2-хлорацетиламіно)-S-(8-метокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїн (сполука **IIIв**), N-ацетил-S-(6-бром-2-метилхінолін-іл)-L-цистеїн (сполука **V**), N-сукциноіл-S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїн (сполука **IVб**), які інгібують аутоокис-

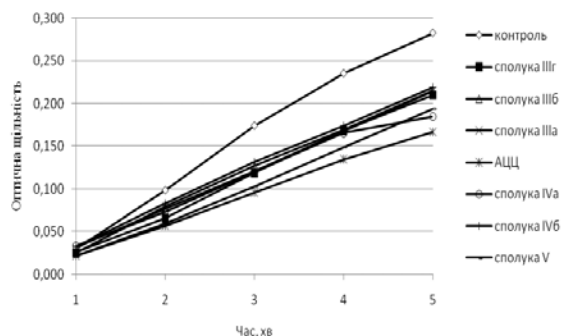


Рис. 1. Вплив 6(8)-функціонально заміщених N-ацил-S-(2-метилхінолін-4-іл)-цистеїну на процес аутоокислення адреналіну.

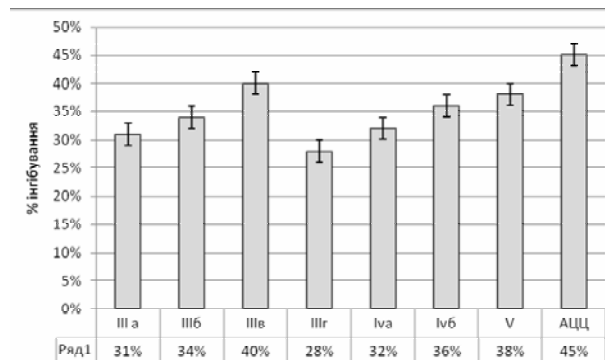


Рис. 2. Антирадикальна активність 6(8)-похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну.

лення адреналіну на рівні сполуки порівняння — ацетилцистеїну (АЦЦ), антирадикальна дія становить відповідно 40, 38 і 36 %. Результати дослідження впливу замісників у бензольному циклі хінолінового гетероциклу засвідчили, що введення алоксигрупи і бром у 6-те положення хінолінового циклу призводить до зниження активності (рис 2).

Подальша модифікація молекули шляхом блокування аміногрупи залишком бурштинової кислоти (сполуки **IVa**, **IVб**) призводить до незначного зниження активності, що більш виражено у сполуки із метоксигрупою в 6-му положенні.

Блокування аміногрупи фенільним радикалом, N-бензоїл-S-(6-бromo-2-метилхінолін-4-ілітїо)-L-цистеїн (сполука **IIIг**), веде до зниження антирадикальної активності до 28 %, що,

вірогідно, підсилюється введенням атома бром у 6-те положення.

Здобуті дані вказують на перспективність дослідження цього ряду сполук на інших моделях вивчення антиоксидантної активності.

Висновки. Проведено цілеспрямований синтез і створено комбінаторну бібліотеку 6(8)-функціонально заміщених N-ацил-S-(2-метилхінолін-4-іл)-цистеїнів взаємодією відповідних S-гетарилцистеїнів з ацилюючими реагентами. Вивчено залежність антирадикальної дії від структури цих сполук. Досліджені сполуки проявляють антирадикальну активність, рівень якої наближений до показника сполуки порівняння — АЦЦ, що вказує на актуальність подальших досліджень у цьому напрямі.

Надійшла в редакцію 20.05.2008 р.

Synthesis and antiradical activity 6(8)-functionally substituted S-(2-methylquinolin-4-yl)-N-acetylcysteines

I.B. Labenskaya¹, L.A. Omelyanchik¹, A.A. Brazhko¹, M.P. Zavgorodny¹,
V.I. Gencheva¹, O.V. Luganska¹, O.M. Narizhna²

¹ Zaporizhzhya National University
66 Zhukovskogo Str., Zaporizhzhya, 69600, Ukraine

² Ukrainian State Science-Research Institute Plastic Mass
97 Illichya ave., Donetsk, 83059, Ukraine

Summary. Synthesis is a new 6(8)-functionally substituted S-(2-methylquinoline-4-yl)-N-acetylcysteine as the potential bioregulators. Their antiradical activity is analysed on model autooxidation adrenalin in adrenokhrom. Study dependence of biological action on structure of the given compounds.

Keywords: 6(8)-functionally substituted S-(2-methylquinoline-4-yl)-N-acetylcysteine, N-acylderivative, antiradical activity, dependence «structure—action».

Перелік літератури

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. В 2 т. — М.: Новая волна, 2000. — Т. 2. — 608 с.
2. *Kielly John S., Huang Suchin, Lesheski Lawrence E.* Quinoline // *J. Heterocycl. Chem.* — 1989. — Vol. 26, No. 6. — P. 1675-1681.
3. *Мельников Н.Н.* Пестициды. Химия, технология и применение. — М.: Химия, 1987. — 712 с.
4. *Chalumeau M., Tonnelier S., d'Athis P. et al.* Fluoroquinolones safety in pедиатриe partents: a prospective, multicenter, comparative cohort study in France // *Pediatrics.* — 2003. — № 6. — P. 714-719.
5. *Чоп'як В.В., Федоров Ю.В.* Особливості застосування фторхінолонів у клінічній практиці // *Клиническая антибиотикотерапия.* — 2005. — № 2. — С. 31-33.
6. *Каменецька О.Л.* Синтез біологічно активних речовин в ряду похідних 2-оксо-4-гідроксихінолін-3-оцтової кислоти: автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 2001. — 19 с.
7. *Липунова Г.Н., Носова Э.В., Мокрушина Г.А., Сидорова Л.П., Чарушин В.Н.* Противоопухолевая активность фторированных производных конденсированных хинолинов и хиназолинов // *Химико-фармацевтический журнал.* — 2000. — Т. 34, № 1. — С. 20-23.
8. Пат. 517551 США, МКИ5 С 07 Д 218/56 Antiviral compounds and antihypertensive compounds /Afonso Adriano, Weinstein Jay Gentles Margaret (СШФ); Sheering Corp. — № 830958; Заявл. 05.02.92; Оpubл. 29.12.92, НКИ 514/63.
9. *Сидорова І.В., Беленічев І.Ф., Коваленко С.І., Бухтіярова Н.В., Нестерова Н.* Церебропротективні ефекти похідних 4-гідразінохіноліну в умовах двосторонньої перев'язки загальних сонних артерій (ішемічний інсульт) // *Ліки.* — 2004. — № 5-6. — С. 45-51.
10. *Українець І.В., Кравченко В.М., Горохова О.В., Сидоренко Л.В., Алексеєва Т.В.* Пошук закономірностей зв'язку «хімічна структура — антигетероїдна активність» у ряду похідних 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохіноліну // *Вісник фармації.* — 2004. — № 4. — С. 5-9.
11. *Стадницька Н.С.* Синтез та властивості деяких гетеро- та карбоциклічних похідних тіосульфокислот: автореф. дис. ... канд. хім. наук. — Львів, 2001. — 16 с.
12. *Хомяков Ю.Н., Надежкіна А.В., Янкін І.Г., Воронцов Е.А., Крылов І.І., Просьтанова Г.А., Крюкова Л.Ю., Хомякова Т.І., Кузнецов С.Л.* Получение синтетических антикоагулянтов в ряду производных хинолина и оценка их биологической эффективности //

Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. — 2001. — № 2. — С. 14-21.

13. Бражко О.А., Омелянчик Л.О., Федоряк Д.М., Беленічев І.Ф., Завгородній М.П. Пошук антиоксидантів серед похідних S-(хінальдиніл-4)-L-цистеїну // Біополімери і клітина. — 2003. — Т. 19, № 4. — С. 374-377.

14. Громова В.П., Омелянчик Л.О., Бражко О.А., Завгородній М.П., Шаповал Г.С., Тарасюк О.П. Дослідження антиоксидантної активності тіопохідних хіноліну // Укр. біохім. журн. — 2005. — Т. 77, № 3. — С. 87-95.

15. Бражко О.А. Біологічно активні похідні хіноліну та акридину з азото- та сірковмісними функціональними групами: автореф. дис. ... доктора біол. наук. — К., 2005. — 41 с.

16. Arioma O.I., Halliwell B., Hoey B.M. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid // Free Radic. Biol. Med. — 1989. — Vol. 6, No. 6. — P. 593-597.

17. Лабенська І.Б., Омелянчик Л.А., Бражко О.А., Завгородній М.П. Віртуальний скринінг N-ацильних

похідних S-гетерил-L-цистеїну // Зб. матеріалів міжн. конф. «Сучасні проблеми біології, екології та хімії». — Запоріжжя, 2007. — Т. 2. — С. 556-558.

18. Бражко О.А., Омелянчик Л.О., Завгородній М.П., Генчева В.І., Корнет М.М., Лабенська І.Б., Петруша Ю.Ю., Уліценко Є.О. Синтез потенційних біорегуляторів серед S-заміщених L-цистеїну та цистеаміну // Зб. наукових праць XXI наукової конференції з органічної хімії. Чернігів, 1-5 жовтня 2007 р. — Чернігів, 2007. — С. 22.

19. Сирота Т.В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы // Вопросы медицинской химии. — 1999. — № 31. — С. 3-14.

20. Омелянчик Л.О., Бражко О.А., Завгородній М.П., Генчева В.І., Лабенська І.Б. Синтез біологічно активних речовин на основі S-заміщених 4-тіохінолінів // Зб. наукових праць X наукової конференції «Львівські хімічні читання — 2005». Львів, 25-27 травня 2005 р. — Львів, 2005. — С. 29.