УДК 577.112.386.2:547.835+615

ПРО ВЗАЄМОДІЮ 9-ХЛОРАКРИДИНУ З L(-) - ЦИСТЕЇНОМ

Омельянчик Л.О., Завгородній М.П., Бражко О.А.

Вивченню хімічних, фізико-хімічних та біологічних властивостей акридину присвячена велика кількість робіт, так як похідні акридину знайшли широке використання як лікарські препарати [1,3,4,7].

Особливості хімічної структури акридину, зокрема низька електронна щільність у атома вуглецю у положенні 9, отже, висока електрофільна здатність даного положення дозволили здійснити синтез цілого ряду C^9 -похідних акридину: 9-аміноакридини та їх похідні з радикалами аліфатичного та ароматичного характеру; акридони-9 та їх похідні; N-алкільні похідні акридинів; бензакридини; 9-карбоксипохідні акридину; гідроксиакридини; 9-гідразинопохідні акридину; 9-тіосемикарбозидоакридини; 9-арілзамінені акридину; 9-метил-, 9-метоксипохідні; комплексні сполуки акридинів з металами; 9-оксиакридини; 9-тіоакридини та інші похідні [1,3,4,7].

Система акридину з реакційно здатним електрофільним центром у положенні 9 подає цікавість для проведення на її основі органічного синтезу. Аналіз літературних даних показує, що N- і S- похідні акридину являють собою перспективний ряд акридинових сполук, що дає підстави для їх подальшого дослідження.

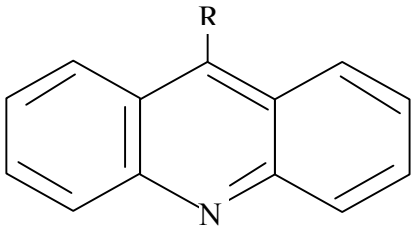
Продовжуючи пошук біологічно активних речовин у рядах 9-N і S-похідних акридину [6], нами вивчена реакція 9-хлоракридину (I) з L-цистеїном (схема). Дана реакція є реакцією нуклеофільного заміщення (S_N), а в зв'язку з тим, що молекула L-(-)- цистеїну (α -аміно-β -меркаптопропанова кислота) містить дві нуклеофільні групи (аміно- і меркапто-), то реакція може йти у двох напрямках. Перший шлях (за меркаптогрупою) приводить до утворення S-(акридиніл-9) - цистеїну(III), а другий (за аміногрупою) - до N-(акридиніл-9) - α - меркаптометилгліцину (IV).

Проведені дослідження показали, що реакція протікає як по першому шляхові, так і по другому, крім того в результаті реакції утворюється до 10% акридону-9(II). На проведення реакції значний вплив чинять такі фактори: природа розчинника, температура реакційної суміші, pH середовища і час проведення реакції. Для отримання цільового продукту (S-(акридиніл-9)- α -аміномеркаптопропанова кислота) найбільш оптимальними умовами є такі: проводять в оцтовій кислоті при 50°C взаємодію 9-хлоракридину з L(-) - цистеїном протягом 1 години при додаванні каталітичної кількості соляної кислоти. При цьому вихід цільового продукту складає до 70%. Остання кількість кінцевих продуктів припадає на N-(акридиніл-9) - α- меркаптометилгліцин (IV) (до 20%) та акридону-9 (II) (до 10%).

N- (акридиніл-9) -α-меркаптометилгліцин є нестійкою сполукою (окислюється киснем повітря протягом 5 хвилин) та перетворюється у дисульфід (біс -(N-акридиніл) -α- меркаптометилгліцин (V) (схема).

Будова останнього була доведена зустрічним синтезом - взаємодією 9-хлоракридину з L(-) - цистеїном (схема). S-(акридиніл-9) -α- амінопропанова кислота при взаємодії з основами органічної та неорганічної природи (триетиламін, гідроксид натрію) у середовищі етанолу з великим виходом утворює відповідні солі (III б,в) (схема, табл.).

Таблиця 9 - Замінені акридину



Сполука	R	Вихід, %	Т.пл.,°C	Знайдено N, %	Емпірична формула	Обчислено N, %
IIIa	-S-CH_2-CH-COOH | NH_2	68	162-3	9,1	$C_{16}H_{14}N_2O_2S$	9,4

IIIб	-S-CH_2-CH-COO^- Na^+ | NH_2	95	250 різн.	9,0	$C_{16}H_{13}N_2O_2SNa$	8,7
IIIв	-S-CH_2-CH-COO^- $(C_2H_5)_3N^+H$ | NH_2	90	148-9	10,4	$C_{22}H_{29}N_3O_2S$	10,5
V	біс-/(акридиніл-9)- HN-CH-CH_2-S-/ | COOH	19	220 різн.	9,2	$C_{32}H_{26}N_4O_4S_2$	9,4

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

ІК-спектри, зняті на приладі “Specord” у таблетках калію броміду. 9-Хлоракридин отриманий відомим способом [1,2,5].

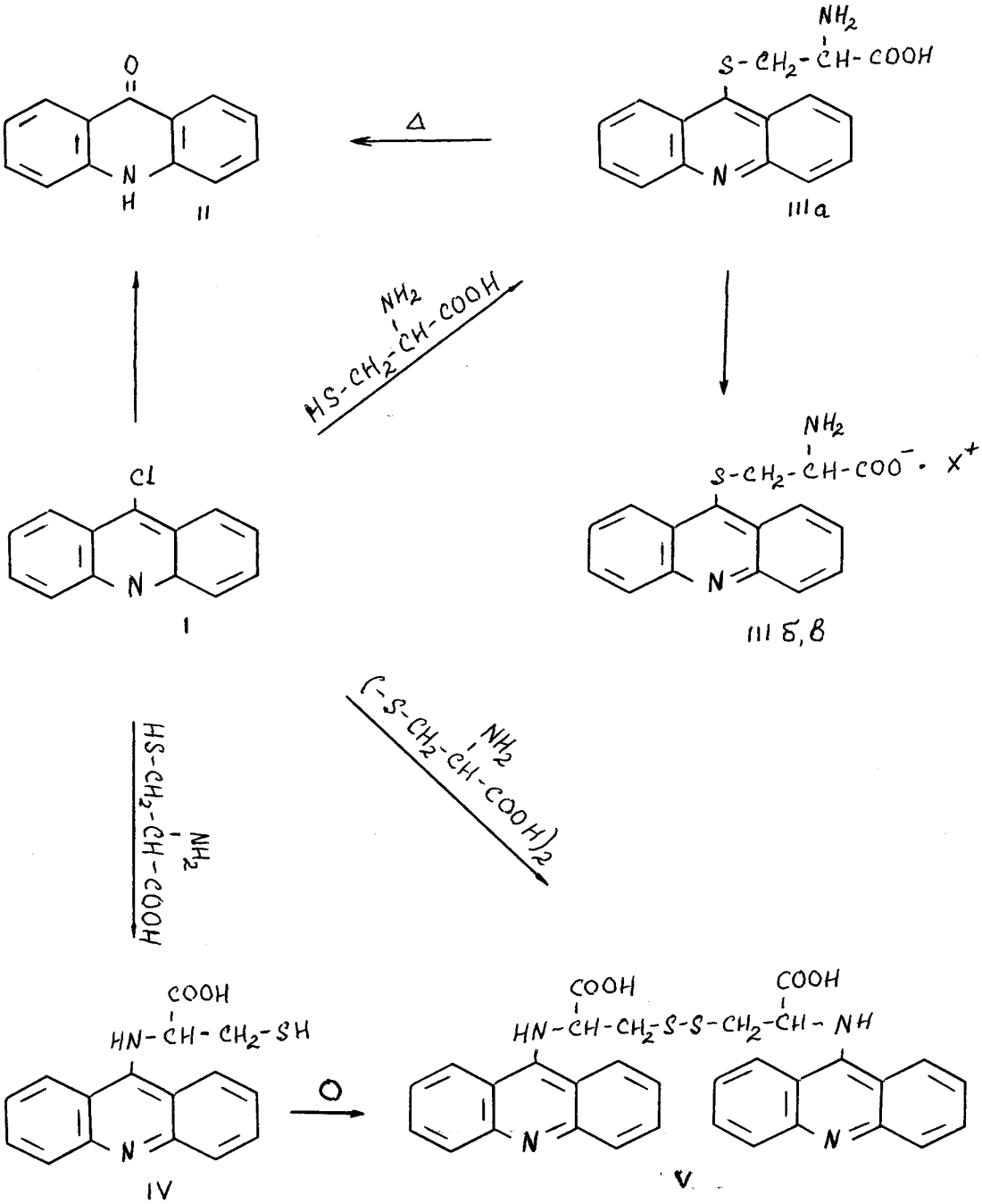
S-(акридиніл-9) -L (-) - цистеїн (IIIа).

2,1г (0,01моль) 9-хлоракридин розчиняють у 50 мл оцтової кислоти. Суміш нагрівають при температурі 50°С протягом 1 години. Охолоджують, відфільтровують. Осад розчиняють у 25% розчині аміаку при 50°С, відфільтровують. На фільтрі залишається сполука (V), котру перекристалізовують із етанолу (Тпл=220°С різн.). До фільтрату додають соляну кислоту до рН 6.0. Випавший осад відфільтровують, сушать (Тпл=162-3°С).

Натрієва сіль S-(акридиніл-9) -L(-) -цистеїну.

2,9г (0,01 моль) S-(акридиніл-9) -L(-) -цистеїну розчиняють у 50 мл спирту. До суміші додають еквівалентну кількість гідроксиду натрію і нагрівають до 50°С протягом 5 хвилин. Розчин охолоджують. Додають 100 мл суміші ефір-ацетон (1:1). Випавший осад відфільтровують. Перекристалізовують із етанолу (Тпл.=250°С). Вихід 95%.

Схема



Сполука IIIв отримана аналогічно із відповідного S-(акридиніл-9) -L(-) -цистеїну і триетиламіну з виходом 90%.

ВИСНОВКИ

Вивчена реакція 9-хлоракридину з L(-) -цистеїном. Визначено, що дана реакція протікає неоднозначно: як по меркаптогрупі з утворенням S-(акридиніл-9) -цистеїну, так і по аміногрупі з утворенням N-(акридиніл-9) - α - меркаптометилгліцину, який є нестійким і окислюється киснем повітря, утворюючи відповідний дисульфід.

S-(акридиніл-9) -цистеїн при взаємодії з основами утворює відповідні солі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гайдукевич А.Н. Синтез, строение, реакционная способность и биологическая активность производных акридина: Автореф. дисс. д-ра фармац. наук. –Харьков.-1981. -46с.

2. Дроздов Н.С. О дериватах акридина. К вопросу о механизме реакции хлорирования акридинов с помощью хлорокиси фосфора //Журн. хим. фарм. пром. -1947. -№1. -С.34.

3. Машковский М.Д. Новые лекарственные препараты. –М:Медицина, 1991. -С.96-99.

4. Моровицкая М.Н. Ежегодная объединённая конференция американской ассоциации раковых исследований и американского общества клинической онкологии//Хим. -фарм. журн. -1970. -Т.13. -С.116-119.

5. Магидсон О.Ю., Григоровский А.Н. Образование мезохлоракридинов и подвижность хлора в мезоположении//Журн. общей химии. -1933. -Т.3, вып.5. -С.615-622.

6. Гепатозащитная и антиоксидантная активность некоторых метокси- и нитропроизводных акридинил-9-тиоуксусных кислот/ А.И.Панасенко, А.А.Мартыновский, Л.А.Омельянчик и др.//Фармакол. и токсикол. –1987.- №6. -С.95-97.

7. Самарин А.С., Щурова Н.Г. Синтез производных акридина, представляющих биологический интерес//Тр.Перм.политех.инст. -1968. -№44. -С.74-77.