

Disciplina de chimie fizică (cond.: conf. dr. B. Tökés, doctor în chimie),
Disciplina de chimie organică (cond.: șef de lucrări dr. Floare Ispas, doctor în
chimie) și Disciplina de botanică farmaceutică (cond.: conf. dr. I. Fűzi, doctor
în biologie) ale I.M.F. din Tîrgu-Mureș

AS-TRIAZINE CONDENSATE CU NUCLEU CHINOLINIC

II. Corelații între activitatea biologică, parametrii polarografici, spectrali și structurali în seria derivaților triazinici*

B. Tökés, L. Albert, Z. Kisgyörgy

Deși activitatea biologică a unor reprezentanți ai as-triazinelor este cunoscută de cca. 20 de ani (1—3), cercetarea lor sistematică nici pînă azi nu a fost realizată. Aproape de loc nu au fost studiate as-triazinele condensate cu nucleu chinolic. Avînd în vedere perspectivele largi pe care le deschid acești compuși în terapie (4, 5), am întreprins un studiu multilateral al derivaților as-triazino-/6,5c/-3-fenilchinolinici, unii dintre aceștia fiind sintetizați pentru prima oară de colectivul nostru (6). În seria experimentală substituenții au fost introduși în diverse poziții ale ciclului fenilic.

Partea experimentală

1. *Reactivi.* Toți reactivii utilizați la sinteze, analize polarografice și spectrale au fost de calitate p.a.

2. *Aparatură.* Polarograf LP-55 prevăzut cu un înregistrator tip EZ-2; spectrograf SPECORD UV-VIS.

3. *Tehnică de lucru.* Sinteza, înregistrarea curbelor polarografice și a celor de absorbție spectrală a substanțelor studiate au fost descrise în lucrările noastre anterioare (7, 8).

Activitatea biologică a compușilor a fost testată pe baza acțiunii soluțiilor lor 0,5% asupra germinării semințelor, respectiv asupra dezvoltării în lungime a rădăcilor de *Sinapis alba* L. Durata testării: 64 h.

Rezultate și discuții

Structura as-triazinelor studiate și datele experimentale obținute în urma analizelor polarografice ($E_{1/2}$), spectrale ($lg \epsilon$), precum și prin testarea biologică ($g^{0,1/0}$), sînt cuprinse în fig. 1 și tabelul 1. S-au mai evidențiat în acest tabel, constantele de substituent (σ) și constantele de hidrofobicitate Hansch (π).

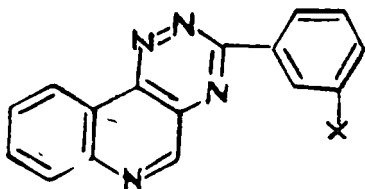


Fig. nr. 1

Structura as-triazino-/6,5c/-3-fenilchinolinelor substituie (X : H, Cl, OH).

* Lucrare comunicată la Sesiunea anuală a Centrului de Cercetări Medicale, Tîrgu-Mureș, 14 mai 1983.

Tabelul nr. 1

Datele polarografice și spectrale ale seriei as-triazino-/6,5c/-3-fenilchinolinelor substituite și acțiunea lor asupra germinării semințelor, respectiv asupra dezvoltării în lungime a rădăcilor de *Sinapis alba* L.

X	Treptele polarografice		Acț. biol.		Absorb. UV	Const. subst.	
	$(E_h/2)_1$	$(E_h/2)_2$	$g^0/0$	$1/1_0$	$lg \epsilon$	σ	π
m-OH	-0,310	-0,500	74	0,464	3,63	0,121	-0,66
p-Cl	-0,280	-0,450	78	0,434	3,73	0,227	0,93
m-Cl	-0,290	-0,480	92	0,477	3,80	0,373	1,04
m-NH ₂	-0,320	-0,510	94	0,670	3,83	0,160	-1,29

Din aceste date rezultă clar că toți termenii seriei cercetate prezintă o acțiune inhibantă netă asupra diviziunii mitotice (procentul de germinație, $g^0/0$), respectiv asupra dezvoltării în lungime a rădăcilor plantulelor de muștar alb ($1/1_0$, unde 1_0 reprezintă lungimea controlului), efectele fiind cele mai pronunțate în cazul derivaților as-triazino-/6,5c/-3-(m-OH-fenil)-chinolină, respectiv as-triazino-/6,5c/-3-(p-clor-fenil)-chinolină.

Prezintă un interes aparte faptul că, în timp ce lungimea de undă corespunzătoare maximelor de absorbție în UV nu variază semnificativ cu poziția și natura substituenților, cele trei maxime fiind situate la toți derivații la 242 ± 3 , 274 ± 1 și 308 ± 3 nm (fig. nr. 2), parametrii polarografici — potențialele de semiundă ale celor două trepte (fig. nr. 3) — prezintă modificări substanțiale în funcție de efectele grupărilor introduse în ciclul fenilic. Ca explicație a acestor anomalii presupunem că, în condițiile polarografierii acționează efecte sterice speciale între mole-

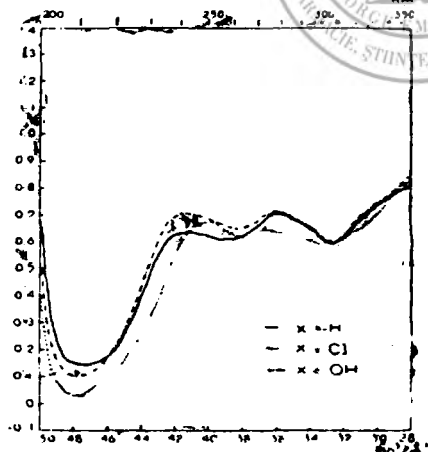


Fig. nr. 2:

Spectrul de absorbție în UV al as-triazino-/6,5c/-3-(m-OH-fenil)-chinolinei.

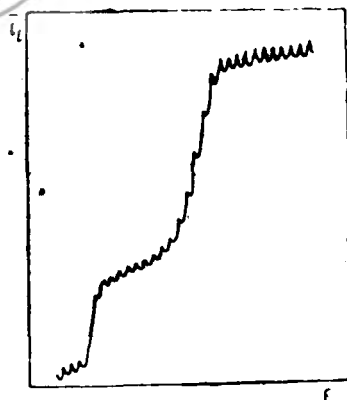


Fig. nr. 3:

Polarograma as-triazino-/6,5c/-3-(m-OH-fenil)-chinolinei. Soluția de bază: H₂SO₄ 0,1 M în etanol 30%.

cula depolarizantului și suprafața electrodului, fenomene care la analiza spectrală — evident — nu apar. Dezvoltând această idee mai departe, presupunem că, schimbările în activitatea biologică a termenilor seriei, se pot datora — cel puțin în parte — unor particularități stereochemice asemănătoare.

Din datele cuprinse în tabelul nr. 1 se pot deduce și unele interdependențe cantitative. În urma calculelor corelative am constatat că activitatea biologică, exprimată prin creșterea relativă a radiculelor, variază aproximativ liniar atît cu constanta de substituent σ , cît și cu constanta de hidrofobicitate π :

$$\frac{1}{I_0} = -(0,41 \pm 0,17) \sigma + (0,469 \pm 0,042)$$

$$n = 4; r = -0,86; s_0 = \pm 0,068$$

respectiv

$$\frac{1}{I_0} = -(0,070 \pm 0,042) \pi + (0,512 \pm 0,043)$$

$$n = 4; r = -0,76; s_0 = \pm 0,085$$

Este interesant deci că în seria compușilor studiați cei doi parametri structurali variază paralel:

$$\pi = (4,75 \pm 1,40) \sigma - (0,66 \pm 0,34)$$

$$n = 4; r = 0,92; s_0 = \pm 0,55$$

Cît privește corelația celorlalți parametri, raportul de 1/10 variază aproximativ liniar și cu potențialele de semiundă ale celor două trepte polarografice:

$$\text{Treapta 1: } \frac{1}{I_0} = -(4,6 \pm 2,6) E_{1/2} - (0,87 \pm 0,78)$$

$$n = 4; r = -0,78; s_0 = \pm 0,082$$

$$\text{Treapta 2: } \frac{1}{I_0} = -(2,9 \pm 2,0) E_{1/2} - (0,91 \pm 0,97)$$

$$n = 4; r = -0,72; s_0 = \pm 0,091$$

Cu toate că în aceste ecuații corelative coeficientul de corelație este relativ scăzut (sub 0,9), ele trebuie luate în considerare avînd în vedere natura complexă a acțiunii biologice față de cea a proceselor fizico-chimice relativ simple.

Se manifestă o corelație semnificativ liniară între procentajul germinației și logaritmul coeficientului molar de extincție, singurul parametru spectral care a variat cu structura compușilor:

$$g^0_{\%} = (106,6 \pm 3,7) \lg \epsilon - (315,2 \pm 7,2)$$

$$n = 4; r = 0,95; s_0 = \pm 0,019$$

respectiv, între aceleași mărimi pe scară dublă logaritmică:

$$\lg(g^0_{\%}) = (0,56 \pm 0,12) \lg \epsilon - (0,16 \pm 0,46)$$

$$n = 4; r = 0,95; s_0 = \pm 0,019$$

adică

$$g^0_{\%} = 0,69 \epsilon^{0,56}$$

Pe de altă parte, cei doi parametri, optic și electrochimic, variază aproximativ paralel:

$$\lg \epsilon = -(4,0 \pm 2,0) E_{1/2} + (2,55 \pm 0,59)$$

$$n = 4; r = -0,82; s_0 = \pm 0,062$$

Deoarece parametrii $E_{1/2}$ și $lg s$ reflectă energetică proceselor de tranziții respectiv transfere electronice, corelațiile formulate cu mărimile care măsoară activitatea biologică, furnizează informații pentru înțelegerea mai profundă a interacțiunilor dintre substanța activă și receptor.

Bibliografie

1. Damme R. A., Johannes A. G., Cox H. C., Berends W.: Rev. trav. chim. (1960), 79, 255; 2. Lewis A., Sheperd R. G.: J. org. chem. (1971), 36, 3502; 3. Doleschall G., Lempert K.: Tetrahedron (1974), 30, 3997; 4. Berényi Danielné, Benkő B., Pallos L.: Magy. Kém. Folyóirat (1976), 4, 179; Wishnu J. I.: Archiv der Pharmazie (1979), 312, 18; 6. Albert L., Ispas Floarea, Antal Iлона: Farmacia (1984), 32, 43; 7. Albert L., Tőkés B., Czégeni I., Domokos L.: Rev. med. (1978), 24, 171; 8. Albert L., Tőkés B., Hodoșan F.: Rev. med. (1979), 25, 127.

Sosit la redacție: 8 octombrie 1984.

B. Tőkés, L. Albert, Z. Kisgyörgy

AS-TRIAZINE CONDENSATED WITH QUINOLINE NUCLEUS. II. CORRELATIONS BETWEEN THE BIOLOGICAL ACTIVITY, POLAROGRAPHIC, SPECTRAL AND STRUCTURAL PARAMETERS IN THE SERIES OF AS-TRIAZINE DERIVATIVES

The authors have systematically investigated a series of synthesized new as-triazine derivatives, as-triazino-(6.5c)-3-phenylquinolines substituted in the phenylic nucleus, as for the possibility of correlating their biological activity with the structural parameters, as well as with the adequate polarographic and spectral characteristics. It has been demonstrated that these derivatives have a remarkable inhibitory action on the germination of the seeds of *Sinapis alba* L. and on the lengthwise growth of the radicles of these plants, respectively. The differences found in their biological activity may be due partly to some stereochemical peculiarities of the interactions between the active substance and the receptor. They have deduced the correlative equations between the relative variation of the length of the radicles and the substituent constants σ and π , the polarographic half-wave potentials, respectively, between the absorption coefficient and the half-wave potential, the germination percentage of the seeds of *Sinapis alba* L., respectively.