

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(3)-02

УДК: 615.9 + 547.831: 547.29.2905:54

## ЦИТОТОКСИЧНА АКТИВНІСТЬ 7-R-4-ЗАМІЩЕНИХ ХІНОЛІНУ

Козир (Богдан) А. М., Романенко Я. І.

Запорізький національний університет (вул. Жуковського, 66, м. Запоріжжя, Україна, 69600)

Відповідальний за листування:  
e-mail: aney.bogdan@gmail.com

Статтю отримано 15 квітня 2022 р.; прийнято до друку 19 травня 2022 р.

**Анотація.** Похідні хіноліну є важливими сполуками для хімічного синтезу та розробки на їх основі нових лікарських засобів та пестицидів. Відомо практичне застосування низки речовин із хіноліновим гетероциклом у медичній практиці та сільському господарстві. Хінолінові сполуки виявляють широкий спектр біологічної дії, в тому числі цитотоксичну активність. Фітотоксичну (цитотоксичну) активність було досліджено на 15 сполуках 4-заміщених хіноліну та порівняно із референс-препаратами. Похідні 7-R-4-заміщених хіноліну перевіряли за допомогою кореневого тесту на проростках *Cucumis sativus* L., при різних концентраціях. При проведенні контрольного експерименту за еталон була взята дистильована вода. Під час експерименту були враховані всі фактори для створення рівних умов усіх досліджуваних елементів. Отримані результати обробляли з використанням програми "STATISTICA® for Windows 6.0" (StatSoft Inc, № AXXR712D833214FAN5) методами варіаційної статистики із застосуванням t-критерію Ст'юдента. Похідні 7-R-4-заміщених хіноліну виявилися переважно цитотоксичними сполуками, що і відповідає залежності "структура - дія" між будовою досліджуваних сполук та їх біологічною активністю. Усі досліджені сполуки при концентрації 500 мкг/мл мають виражену фітотоксичну дію. Найбільш виражений цитотоксичний ефект зафіксовано серед похідних (гетерил)цистеаміну - дигідрохлориди β-(хінолін-4-іл)цистеаміну, β-(7-хлорохінолін-4-іл)цистеаміну, гідрохлориду 3-(7-хлорохінолін-4-ілтію)пропанової кислоти. Похідні (гетерилтію)ацетатних кислот показали рістстимулюючі ефекти при низьких концентраціях. Так, 2-(хінолін-4-ілтію)- та 2-((7-хлорохінолін-4-ілтію)ацетатна кислоти виявили найбільш активний вплив (на 50-250% порівняно з контролем) при концентраціях 1-20 мкг/мл. Натрій 3-((7-хлорохінолін-4-ілтію)пропаноату має показники, які перевищують контроль на 7-60%. При цьому спостерігається найефективніший ріст поміж всіх досліджуваних речовин головного кореня проростків на 30% при концентрації 100 мкг/мл у порівнянні з контрольною групою. Поодинокі сполуки володіють цитотоксичною активністю, які можна використовувати в рослинництві в якості регуляторів росту сільськогосподарських рослин.

**Ключові слова:** похідні хіноліну, цитотоксичність, рістрегулююча активність.

### Вступ

Будь-який новий потенційний лікарський препарат, незалежно від передбачуваної мети його використання, повинен бути охарактеризований з точки зору його можливої біологічної активності та токсичності. Більше того, це стосується потенційних ліків, тестування яких у доклінічних випробуваннях повинно забезпечити отримання надійної токсикологічної оцінки [15]. Зараз вже стає очевидним, що не виправдано проводити всі види токсикологічних випробувань на тваринах через різні та досить важливі причини. Перелік обмежень щодо використання лабораторних тварин для попередньої оцінки потенційних лікувальних засобів містить етичні питання [18], але економічні та часові витрати однаково важливі, що значно збільшує вартість і тривалість дослідження. Тим часом, на сьогоднішній день, існує достатня кількість добре стандартизованих методів, зокрема із застосуванням клітинних культур різної природи, що дозволяє отримати адекватну інформацію щодо впливу препаратів на метаболізм клітин [1].

Дослідження *in vitro* не менш важливі для розуміння механізмів дії препаратів, цитотоксичний та/або цитостатичний ефект яких є їх основним фармакологічним ефектом [9]. Цитотоксичність - здатність викликати патологічні зміни в клітинах живого організму [12]. Вивчення взаємозв'язків "структура - цитотоксичність" у серії аналогів сполук може дати більш детальне розуміння

про їх механізми впливу на молекулярному та клітинному рівнях [23]. Таким чином можна коригувати напрямки дії того чи іншого фармпрепарату. Беручи до уваги різноманітність речовин з рістрегулюючим ефектом [7, 11, 17], похідні тіохіноліну є маловивченими і становлять перспективу для хімії, біології, фармакології [3] та сільського господарства [21, 22].

Метою даного дослідження є вивчення цитотоксичної активності похідних 7-R-4-тіозаміщених хіноліну та його різних модифікацій щодо росту проростків *Cucumis sativus* L., що є досить чутливими до токсичних агентів. Поєднання в одній молекулі таких синтонів має значний інтерес як з точки зору хімічних перетворень, так і потенційних біологічно активних речовин [13, 24].

### Матеріали та методи

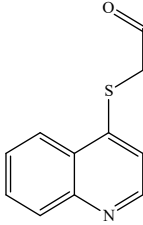
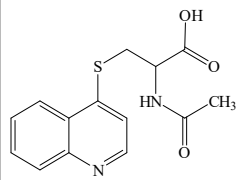
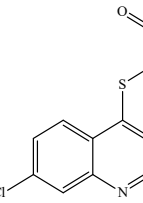
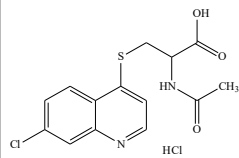
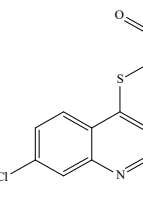
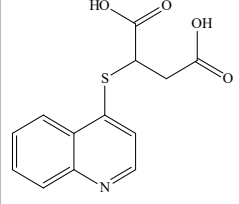
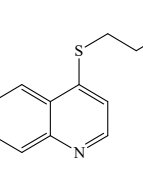
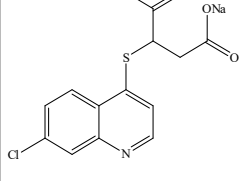
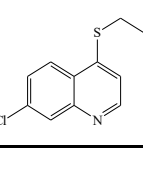
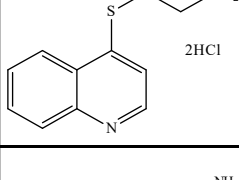
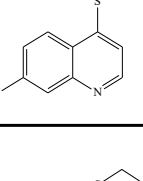
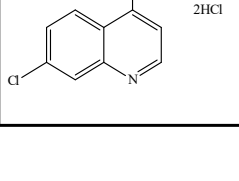
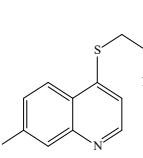
Усі сполуки синтезовано за відомою методикою [6] з відповідними фізико-хімічними та спектральними даними, які відповідають літературним. Сполуки одержані згідно з попередньою методикою [1, 3, 4, 5, 14].

((quinolin-4-yl)thio)carboxylic acids (сполуки 1, 4, 8) and its salt (сполука 7).

Сполуки синтезовано та описано раніше за методикою [3, 14].

((7-chloroquinolin-4-yl)thio)carboxylic acids (сполуки 2, 3, 5, 9) and its salt (сполука 6).

Таблиця 1. Похідні 7-R-4-заміщених хіноліну.

| Шифр | Сполука   | Шифр | Сполука   |
|------|---|------|---|
| 1    |    | 8    |    |
| 2    |    | 9    |    |
| 3    |   | 10   |   |
| 4    |  | 11   |  |
| 5    |  | 12   |  |
| 6    |  | 13   |  |
| 7    |  |      |   |

Сполуки синтезовано та описано раніше за методикою [1].

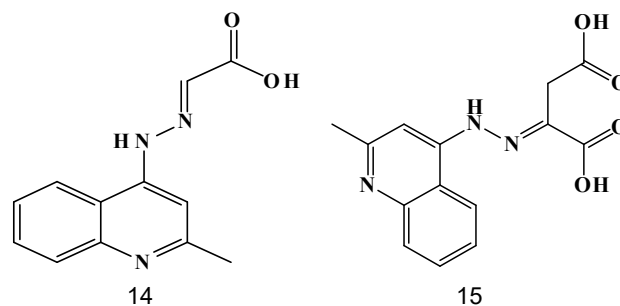


Рис. 1. Структура 2-метилхінолін-4-ілгідразона оксоетанової кислоти (14) та 2-метилхінолін-4-ілгідразона 2-оксобутандіової кислоти (15).

2-((quinolin-4-yl)thio)succinic acid (сполука 10) and its salt (сполука 11).

Сполуки синтезовано та описано раніше за методикою [3, 5].

2-((quinolin-4-yl)thio)ethanamine dihydrochloride (сполуки 12, 13).

Синтезовано та описано раніше сполуки за методикою [4].

Цитотоксичність синтезованих сполук (табл. 1) вивчали у кореновому тесті на проростках *Cucumis sativus L.* (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 з бинтом на дні, в яких було по 20 насінин. Для кожної концентрації та контрольного експерименту (дистильована вода) використовували три повтори. Чашки з насінням витримували при 30°C у темряві протягом 72 год., після чого вимірювали довжину гіпокотила, довжину головного кореня, довжину зони росту бічних коренів і кількість бічних коренів. Під час досліду, за можливості, враховувалися всі фактори для створення рівних умов для всіх досліджуваних елементів. Цитотоксичність сполук оцінювали за зменшенням зазначених параметрів в експерименті порівняно з контролем. За IC<sub>50</sub> приймали концентрацію, що призводить до 50% інгібування росту паростків *Cucumis sp.* [8]. Токсичність визначали за показниками макроскопічних параметрів коренів проростків (стимулювання чи пригнічення приросту). Препаратами для порівняння виявленої рістстимулюючої здатності були відомі рістстимулятори - "Епін" (епібраснолід) [16] та Гіберелін [10]. Також похідні 7-R-4-тіозаміщених хіноліну порівнювали з гідразонами хіноліну [2], що містять у своєму фрагменті залишки карбонових кислот, а саме з 2-метилхінолін-4-ілгідразоном оксоетанової кислоти (2-CH<sub>3</sub>-Q-4-NH-N=C-COOH) та 2-метилхінолін-4-ілгідразоном 2-оксобутандіової кислоти (2-CH<sub>3</sub>-Q-4-NH-N=C(COOH)CH<sub>2</sub>COOH) (рис. 1).

Отримані результати обробляли статистично на персональному комп'ютері з використанням програми "STATISTICA® for Windows 6.0" (StatSoft Inc, № AXXR712D833214FAN5) методами варіаційної статистики із застосуванням t-критерію Ст'юдента. Розходження

вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

### Результати. Обговорення

Ріст і розвиток рослини в першу чергу визначається активністю меристем. Оскільки кінчики коренів першими стикаються з різними хімічними сполуками у ґрунті та воді, доцільно вивчити вплив сполук різної концентрації на кореневу систему, щоб визначити їх цитотоксичну дію.

Фітотоксичні дослідження властивостей похідних 7-R-4-тіозаміщених хіноліну та їх структурних аналогів на огірках сорту "Конкурент" (*Cucumis sativus L.*), показали, що в залежності від структури та їх концентрації здійснюється різний вплив на проростання насіння та ріст головних коренів (табл. 2).

Як видно з таблиці 2, всі досліджені сполуки за концентрації 500 мкг/мл мають цитотоксичну дію.

Результати таблиці 2 демонструють, що досліджувані сполуки (1, 2, 6, 14, 15) проявили значний вплив на рістрегуляторну активність огірків у порівнянні з контролем ( $p < 0,05$ ). На рисунках 2-6 показана залежність вимірюваних показників від концентрації конкретної сполуки.

Сполука 1 (2-(хінолін-4-ілтіо)етанова кислота) стимулює ріст кореня при концентрації 1 мкг/мл та 20 мкг/мл, а починаючи з концентрації 100 мкг/мл дана речовина проявляє цитотоксичний ефект (рис. 2).

При введенні молекули хлору у 7-е положення хінолінового циклу (сполука 2 - (2-(7-хлорохінолін-4-ілтіо)етанова кислота)) (рис. 3) при концентрації 5 мкг/мл по-

казники перевищують контроль на 50-250%.

Натрієва сіль 3-((7-хлорохінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти (сполука 6) перевищує показники контролю на 7-60%, спостерігається найефективніший ріст головного кореня проростків на 30% при концентрації 100 мкг/мл, у порівнянні з контрольною групою (рис. 4). Стимулювання росту гіпокотилля при цьому не спостерігається, цитотоксичний ефект проявляється при 500 мкг/мл.

Гідразон оксоетанової кислоти (рис. 5) проявляє себе неоднаково щодо різних частин рослини. Рістстимулююча активність гарно виражена щодо довжини гіпокотилля і досягає свого максимуму при концентрації 100 мкг/мл. Подібний фітотоксичний ефект здійснюється на довжину зони та кількість бічних коренів при концентрації 20 мкг/мл.

2-Метилхінолін-4-ілгідразон 2-оксобутандіової кислоти (рис. 6) взагалі не демонструє цитотоксичного ефекту. У порівнянні з контролем, при концентрації 5 мкг/мл з'являється ефективний рістстимулюючий вплив на зону бокових коренів (65%) та їх кількість (33%). А при концентрації 20 мкг/мл сполука 14 призводить до зменшення ефекту і результати прирівнюються до контролю. Навпаки відбувається з довжиною гіпокотиллю: максимально можливий прояв росту спостерігається при концентрації 20 мкг/мл, що на 90% перевищує ефект у контрольній групі.

За результатами експериментального вивчення найбільш цитотоксичними серед перевірених речовин виявились 3-((7-хлорохінолін-4-ілтіо)пропанова кисло-

**Таблиця 2.** Вплив похідних 4-заміщених хіноліну на ріст головного кореня проростків *Cucumis sativus L.*

| Шифр сполуки / препарат порівняння | Концентрація, мкг/мл                    |             |             |            |            |
|------------------------------------|---|-------------|-------------|------------|------------|
|                                    | 1,0                                     | 5,0         | 20,0        | 100,0      | 500,0      |
|                                    | Довжина головного кореня, % до контролю |             |             |            |            |
| 1                                  | 244,8±20,7*                             | 71,9±24,5*  | 153,9±12,1* | 39,5±12,1* | -99,0±0,9  |
| 2                                  | 218,5±17,9*                             | 245,2±19,8* | 52,9±18,7*  | -44,4±11,1 | -100±0     |
| 3                                  | 56,3±29,2*                              | 43,5±33,7*  | 10,3±26,5*  | -73,7±6,5  | -100±8,0   |
| 4                                  | 12,0±10,0*                              | -32,2±4,1   | 8,4±9,1     | -13,1±6,5  | -100±0     |
| 5                                  | -12,9±8,4                               | -40,2±3,7   | -63,9±3,8   | -50,2±2,3  | -95,1±2,7  |
| 6                                  | 12,0±29,9*                              | 62,1±32,1*  | 0,8±31,1    | 30,0±24,3* | -91,1±7,3  |
| 7                                  | -13,7±24,                               | -4,1±21,9   | -27,5±28,7  | -46,7±16,9 | -79,5±20,7 |
| 8                                  | -33,1±23,6                              | -31,7±28,3  | -52,8±19,7  | -12,3±28,1 | -55,7±16,2 |
| 9                                  | -13,1±26,9                              | -3,4±24,4   | 5,8±25,9    | -45,1±14,4 | -30,9±21,7 |
| 10                                 | 1,4±25,7                                | -6,0±20,2   | -8,5±21,1   | -54,2±16,9 | -63,5±7,3  |
| 11                                 | -10,7±30,3                              | 9,4±22,8    | -13,6±21,9  | -33,2±19,4 | -80,9±10,7 |
| 12                                 | -48,0±15,3                              | -38,1±18,7  | -52,7±16,2  | -56,3±12,5 | -86,3±5,0  |
| 13                                 | -39,3±18,1                              | -53,3±17,9  | -31,9±18,0  | -50,6±14,4 | -100±0     |
| 14                                 | -2,0±6,3                                | -7,1±11,1   | 10,5±9,5*   | -25,3±11,4 | -3,2±8,4   |
| 15                                 | 42,2±17,6*                              | 39,2±14,8*  | 5,5±22,5    | 18,8±8,2*  | 7,3±8,3    |
| Гіберелін                          | 33,5±2,4*                               | 68,3±2,3*   | 60,7±1,1*   | 28,6±0,7*  | 32,1±2,8*  |

**Примітки:** \* - показники, що достовірно відрізняються від контролю ( $p < 0,05$ ). Контроль (дистильована вода) прийнято за нуль.

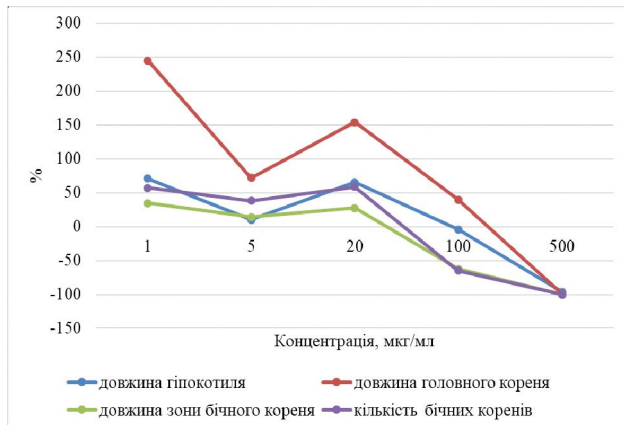


Рис. 2. Вплив сполуки 1 на поділ та ріст клітин паростків *Cucumis sativus* L.

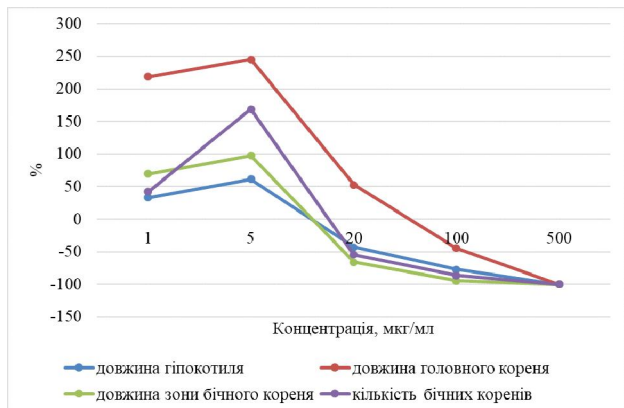


Рис. 3. Вплив сполуки 2 на поділ та ріст клітин паростків *Cucumis sativus* L.

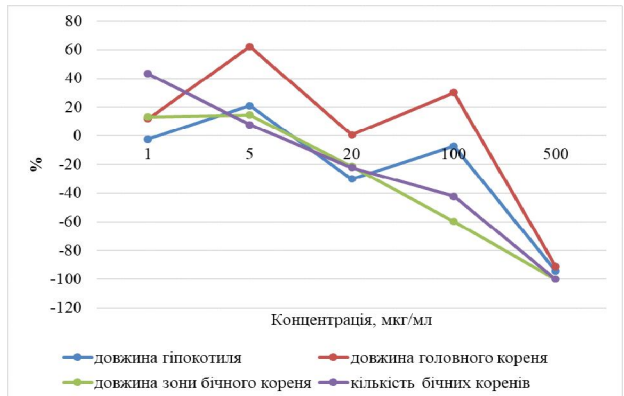


Рис. 4. Вплив сполуки 6 на поділ та ріст клітин паростків *Cucumis sativus* L.

та (сполука 5), дигідрохлориди (хінолін-4-іл)цистеаміну (сполука 12) та 3-((7-хлорохінолін-4-іл)цистеаміну (сполука 13) при впливі на огірки сорту "Конкурент" (*Cucumis sativus* L.) при всіх концентраціях. 2-Метилхінолін-4-ілгідрозон оксоетанової кислоти, що є сполукою порівняння, проявляє аналогічний вплив на насіння огірків і демонструє цитотоксичний ефект при більшості досліджених концентраціях (табл. 2).

Доведено, що сполука 1 (2-(хінолін-4-ілтіо)етанова кислота) здійснює більш ефективний вплив, ніж препа-

рати порівняння на довжину головного кореня при концентраціях від 1 до 100 мкг/мл. Сполука 2 (2-(7-хлорохінолін-4-ілтіо)етанова кислота)) у порівнянні з препаратом Гіберелін [10] має кращу рістстимулюючу активність при концентраціях від 1 до 5 мкг/мл та при концентраціях від 1 до 20 мкг/мл ефективніше над Епіном [16] та 2-метилхінолін-4-ілгідрозом 2-оксобутандіової кислоти за впливом на довжину головного кореня.

Вплив Хлору в 7-му положенні хіноліну демонструє різні закономірності залежно від структури у 4-му положенні хіноліну. Деякі похідні 7-R-4-заміщених хіноліну, як і гідрозон бутандіової кислоти, є ефективними регуляторами росту паростків *Cucumis sativus* L. з вираженою залежністю активності від структури.

Таким чином, 4-тіозаміщені хіноліну виявляють фітотоксичну дію. Досліджувані сполуки можуть представляти інтерес для практичного використання у рослинництві як регуляторів росту сільськогосподарських рослин. Проведені дослідження показали, що ці сполуки виявили сильніший стимулюючий ріст на кореневу активність у порівнянні з Ауксином ІОК [19], Гібереліном

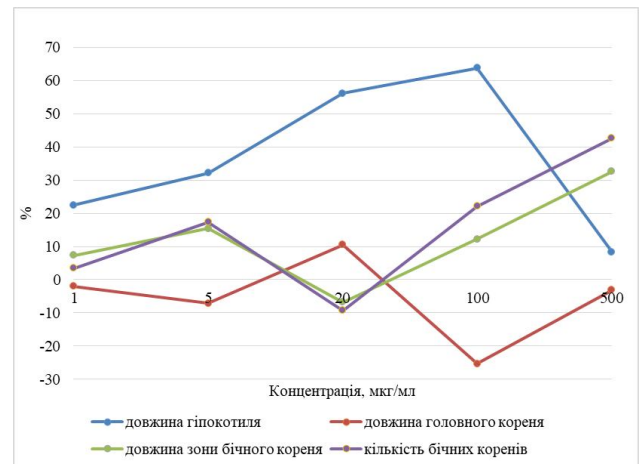


Рис. 5. Вплив сполуки 14 на поділ та ріст клітин паростків *Cucumis sativus* L.

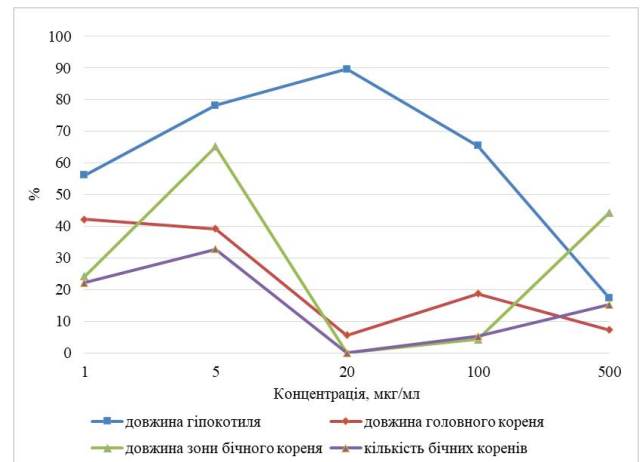


Рис. 6. Вплив сполуки 15 на поділ та ріст клітин паростків *Cucumis sativus* L.

[10] та Епіном [16] щодо рослин огірка (*Cucumis sativus* L.). Саме через виявлення більшої стабільності в рослинному організмі та пролонгованої в часі дії вони можуть стати основою для моделювання ефективних регуляторів росту [20].

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Встановлено, що більшість досліджених 4-S-похідних хіноліну виявили фітотоксичну дію, пригнічують

ріст паростків *Cucumis sativus* L. при всіх концентраціях. Сполуки 2-(хінолін-4-ілтіо)ацетатна, 2-(7-хлорохінолін-4-ілтіо)ацетатна кислоти та 2-метилхінолін-4-ілгїдрозон 2-оксобутандіоївої кислоти показали найбільш ефективний вплив при концентраціях 1-20 мкг/мл на 42-250% порівняно з контролем.

Досліджувані сполуки володіють цитотоксичною активністю, які можна використовувати в рослинництві в якості стимуляторів росту, а також застосовувати у ролі пестицидів для сільськогосподарських рослин.

### Список посилань - References

- [1] Bogdan, A., Brazhko, S., Labenskaya, I., & Brazhko, O. (2019). Гостра токсичність та гіпоглікемічна активність 7-хлоро-4-тіозаміщених хіноліну. [Acute toxicity and hypoglycemic activity of 7-chloro-4-thiosubstituted quinoline]. *Вісник Запорізького національного університету. Біологічні науки - Bulletin of Zaporizhzhya National University. Biological sciences*, 1, 23-30. <https://doi.org/10.26661/2410-0943-2019-1-03>
- [2] Brazhko, O. A. (2005). *Біологічно активні похідні хіноліну та акридину з азото та сірковмісними функціональними групами*. (Дис. доктора біол. наук). [Biologically active derivatives of quinoline and acridine with nitrogen and sulfur-containing functional groups]. (Dissertation of Doctor of Biological Sciences). Львівський національний ун-т ім. Івана Франка, Львів - Lviv National University named after Ivan Franko, Lviv.
- [3] Brazhko, O. A., Zavgorodnii, M. P., Lagron, A. V., Kornet, M. M., & Dobrodub, I. V. (2017). Synthesis and biological activity of derivatives (2-methyl (phenyl)-6-r-quinolin-4-yl-sulphonyl) carboxylic acid. *Science Review*, 7(7), 8-10.
- [4] Brazhko, O., Kornet, M., & Zavhorodnii, M. (2012). Патент України 97937. S-(азазетерил)цистеаміни та їх солі [S-(azaheteryl)cysteamines and salts]. Київ: Державне патентне відомство України - Kyiv: State Patent Office of Ukraine. <http://uapatents.com/10-97937-s-azaheterilcisteamini-ta-kh-soli.html>
- [5] Brazhko, O., Zavhorodnii, M., Dobrodub, I., Omeliianchuk, L., Hancheva, V., Novosad, N., & Brazhko, O. (2011). Патент України 55299. Спосіб одержання бурштинової, глутарової та адипінової кислот із відходів виробництва адипінової кислоти [Process for the preparation of  $\alpha$ -(heteryl-(thio)-succinic acid)]. Київ: Державне патентне відомство України - Kyiv: State Patent Office of Ukraine. <https://uapatents.com/5-60110-sposib-otrimannya-ageteril-tio-burshtinovo-kisloti.html#kod>.
- [6] Brazhko, O. A., Omelyanchuk, L. O., Zavhorodnii, M. P., & Martynovskiy, O. O. (2013). *Хімія та біологічна активність 2(4)-тіохінолінів і 9-тіоакридинів: монографія [Chemistry and biological activity of 2(4)-thioquinolines and 9-thioacridines: monograph]*. Запоріжжя: ЗНУ - Zaporizhzhia: ZNU.
- [7] Desta, B., & Amare, G. (2021). Paclbutrazol as a plant growth regulator. *Chemical and Biological Technologies in Agriculture*, 8(1), 1-15. <https://doi.org/10.1186/s40538-020-00199-z>
- [8] Ivanov, V. B. (1982). Клеточные основы роста растений [Cellular bases of plant growth]. *Наука - Science*.
- [9] Judson, R., Houck, K., Martin, M., Richard, A. M., Knudsen, T. B., Shah, I., ... & Thomas, R. S. (2016). Editor's highlight: analysis of the effects of cell stress and cytotoxicity on in vitro assay activity across a diverse chemical and assay space. *Toxicological Sciences*, 152(2), 323-339. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw092>
- [10] Kornet, M. M. (2014). Цитотоксична активність похідних S-(2-метилхінолін-4-іл) цистеаміну [Cytotoxic activity of S-(2-methylquinolin-4-yl) cysteamine derivatives]. *Питання біоіндикації та екології - Issues of bioindication and ecology*, 19(2), 193-203.
- [11] Kozak, M., Serafin-Andrzejewska, M., Malarz, W., Kotecki, A., Wondolowska-Grabowska, A., & Lewandowska, S. (2019). Impact of Selected Growth Stimulants on the Yield and Quality of Common Wheat. *Osivo a sebde*, 7(2), 33-36. <https://www.researchgate.net/publication/331715250>
- [12] Li, W., Zhou, J., & Xu, Y. (2015). Study of the in vitro cytotoxicity testing of medical devices. *Biomedical reports*, 3(5), 617-620. doi: 10.3892/br.2015.481
- [13] Mashkovskii, M. D. (2002). *Лекарственные средства: пособие для врачей [Medicines: a guide for doctors]*. Москва: Новая Волна - Moscow: New Wave.
- [14] Metelytsia, L., Hodyna, D., Dobrodub, I., Semenyuta, I., Zavhorodnii, M., Blagodaty, V., ... & Brazhko, O. (2020). Design of (quinolin-4-ylthio) carboxylic acids as new Escherichia coli DNA gyrase B inhibitors: machine learning studies, molecular docking, synthesis and biological testing. *Computational Biology and Chemistry*, 85, 107224. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2020.107224>
- [15] Ministry of Health of Ukraine (January 19, 2010). Наказ №53/17348 Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів [On approval of the Procedure for preclinical study of medicinal products and examination of materials of preclinical study of medicinal products]. Official website of the Parliament of Ukraine. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0053-10#Text>
- [16] Petrusha, Yu. Yu., & Omelyanchuk, L. O. (2013). Пошук ростостимуляторів сільськогосподарських культур серед піридинзаміщених меркаптокислот [Search for growth stimulants of agricultural crops among pyridine-substituted mercaptoacids]. *Біологічний вісник МДПУ ім. Б. Хмельницького - Biological Bulletin of B. Khmelnytskyi MDPU*, 3, 125-134.
- [17] Saniev, R. N., Vasin, A. V., Vasina, N. V., Prosandeev, A. N., & Makarova, E. S. (2020). Soybean production using growth stimulants. In *International Scientific-Practical Conference "Agriculture and Food Security: Technology, Innovation, Markets, Human Resources"* (FIES 2019). BIO Web of Conferences, 17, 00009. EDP Sciences. <https://doi.org/10.1051/bioconf/20201700009>.
- [18] Sheludchenkova, A. S. (2013). Захист тварин в законодавстві України [Protection of animals in the legislation of Ukraine]. *Укр. часопис міжнар. права: наук.-практ. журн. Спец. вип.: Міжнародно-правові стандарти поводження з тваринами та їх захисту і практика України. - Ukraine magazine international rights: science and practice journal Spec. ed.: International legal standards of treatment of animals and their protection and practice of Ukraine*. 57-59.

- [19] Shtompel, O. I. (2019). *Пошук регуляторів росту рослин серед похідних п'яти- та шестичленних азагетероциклів*. (Дис. канд. біол. наук) [Search for plant growth regulators among derivatives of five- and six-membered azaheterocycles. (Diss. cand. of biol. sciences)]. НАН України, Ін-т біоорган. хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря, Київ - NAS of Ukraine, Institute of Bioorgan. of chemistry and petrochemicals named after V. P. Kuharya, Kyiv.
- [20] Sui, X., Shan, N., Hu, L., Zhang, C., Yu, C., Ren, H., ... & Zhang, Z. (2017). The complex character of photosynthesis in cucumber fruit. *Journal of experimental botany*, 68(7), 1625-1637. <https://doi.org/10.1093/jxb/erx034>
- [21] Vostrikova, T. V., Kalaev, V. N., Potapov, A. Y., Potapov, M. A., & Shikhaliev, K. S. (2020). Use of new compounds of the quinoline series as effective stimulants of growth processes. *Periodico tche quimica*, 17(35), 781-790. [https://doi.org/10.52571/ptq.v17.n35.2020.66\\_vostrikova\\_pgs\\_781\\_790.pdf](https://doi.org/10.52571/ptq.v17.n35.2020.66_vostrikova_pgs_781_790.pdf)
- [22] Vostrikova, T. V., Kalaev, V. N., Potapov, A. Y., Shikhaliev, K. S., & Manakhelokhe, G. M. (2021). Use of new compounds of the quinoline series as growth and yield stimulants of agricultural crop. *Periodico Tche Quimica* (Online), 18(38), 123-136. [https://doi.org/10.52571/ptq.v18.n38.2021.9\\_vostrikova\\_pgs\\_123\\_136.pdf](https://doi.org/10.52571/ptq.v18.n38.2021.9_vostrikova_pgs_123_136.pdf)
- [23] Worth, A., & Balls, M. (2002). Alternative (non-animal) methods for chemicals testing: current status and future prospects a report prepared by ECVAM and the ECVAM Working Group on Chemicals. *ATLA-NOTTINGHAM*, 30(1), 1-125. <http://hdl.handle.net/10822/1009316>
- [24] Yang, R., Ma, Y., Huang, T., Xie, W., Zhang, X., Huang, G., & Liu, X. (2018). Synthesis and antifungal activities of 4-thioquinoline compounds. *Chinese journal of organic chemistry*, 38(8), 2143-2150. <https://doi.org/10.6023/cjoc201801024>

#### CYTOTOXIC ACTIVITY OF 7-R-4-SUBSTITUTED QUINOLINE

**Kozyr (Bohdan) A., Romanenko Y.**

**Annotation.** Quinoline derivatives are important compounds for chemical synthesis and the development of new drugs and pesticides. The practical application of a number of substances with a quinoline heterocycle in medical practice and agriculture is well known. Quinoline compounds exhibit a wide range of biological effects, including cytotoxic activity. Phytotoxic (cytotoxic) activity of 15 4-substituted quinoline derivatives were studied and compared with reference drugs. 7-R-4-substituted quinoline derivatives were tested by root test on *Cucumis sativus* L. seedlings at different concentrations. Distilled water was used as reference in the control experiment. During the experiment, all factors were taken into account to create equal conditions for all studied elements. The obtained results were processed using the program "STATISTICA® for Windows 6.0" (StatSoft Inc, No. AXXP712D833214FAN5) by methods of variational statistics using the Student's t-test. 7-R-4-substituted quinoline derivatives turned out to be predominantly cytotoxic compounds, that corresponds to the "structure-action" dependence between the structure of investigated compounds and their biological activity. All tested compounds have a pronounced phytotoxic effect at the concentration of 500 mg/ml. The most pronounced cytotoxic effect was recorded among the (heteryl)cysteamine derivatives -  $\epsilon$ -(quinolin-4-yl)cysteamine dihydrochloride,  $\epsilon$ -(7-chloroquinolin-4-yl)cysteamine dihydrochloride, 3-((7-chloroquinolin-4-yl)thio)propanoic acid hydrochloride. Derivatives of (heterylthio)acetic acids have shown growth-promoting effects at low concentrations. Thus, 2-(quinolin-4-ylthio)- and 2-(7-chloroquinolin-4-ylthio) acetic acids have shown the most active effect (50-250% compared to control group) at concentrations of 1-20 mg ml. Sodium 3-((7-chloroquinolin-4-yl)thio)propanoate has indicators that exceed the control by 7-60%, with the most effective growth of the main root of seedlings by 30% among all studied substances at the concentration of 100 mg/ml compared to control group. Some compounds have cytotoxic activity that can be used in crop production as growth regulators of agricultural plants.

**Keywords:** quinoline derivatives, cytotoxicity, growth regulatory activity.