

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

**Учреждение образования
«Международный государственный экологический институт имени А.Д.
Сахарова»
Белорусского государственного университета**

ФАКУЛЬТЕТ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

КАФЕДРА ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ И БИОХИМИИ

**АЗОМЕТИНЫ, ИХ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.
ПРИМЕНЕНИЕ В ФАРМАКОЛОГИИ.**

Дипломная работа

Специальность 1-33 01 05 Медицинская экология

Исполнитель:

студент 5 курса группы 52063
дневной формы обучения

_____ Позняк Ангелина Руслановна

Научный руководитель:

канд. хим. наук, доцент,
профессор РАЕ

_____ Шахаб Сиямак Насер

К защите допущена:

**Заведующий кафедрой
экологической химии и биохимии**

канд. хим. наук, доцент, профессор РАЕ

_____ Шахаб Сиямак Насер

МИНСК 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
Цель работы.....	7
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	8
1.1. Общие сведения.....	8
1.2 Свойства азометинов	8
1.3 Применение в фармакологии	10
1.4 Противовирусная активность.....	12
1.5 Противомикробная активность.....	12
1.6 Противовоспалительное действие	13
1.7 Противораковая активность	14
1.8 Противогельминтная активность.....	16
1.9 Противосудорожная.....	16
1.10 Детоксикация.....	17
1.11 Антидепрессант	18
1.12 Антиоксидантная активность.....	18
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	20
2.1 Предварительное квантово-химическое моделирование азометинов.....	20
2.2 Расчет электронных структур молекул азометинов.....	25
2.3 Расчет ИК и ЯМР спектров азометинов.....	25
2.4 Квантово-химическое моделирование электронных спектров	28
азометинов	28
2.5 Расчет антиоксидантных свойств азометинов.....	35
2.6 Синтез азометиновых соединений.....	37
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	39
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	40
ПРИЛОЖЕНИЕ	43

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- DFT – метод функционала плотности
HF – метод Хартри-Фока
ЭМП – эпителиально-мезенхимальные переходы
LPS – липополисахарид
MM⁺ – метод молекулярной механики
MM⁺ – метод молекулярной механики
MEP – молекулярный электростатический потенциал
IEFPCM – поляризуемая модель континуума с использованием формализма интегрального уравнения
DOS – полная электронная плотность
IP – потенциал ионизации
EA – сродство к электрону
 χ – электроотрицательность
 η – общая жесткость
S – химическая мягкость
 μ – электронный химический потенциал
 ω – индекс электрофильности

Реферат

Азометины, их физико-химические свойства. Применение в фармакологии: 42 страниц, 6 таблиц, 32 рисунка, 37 источников.

Азометины, квантово-химическое моделирование, электронный спектр, ИК-спектры и ЯМР-спектры.

Цель работы. Квантово-химический расчет новых азометиновых соединений, применяемых в фармакологической промышленности.

Методы исследований: Полуэмпирический метод квантовой химии ММ+ и РМ6. Неэмпирический метод теории функционала плотности.

Полученные результаты и их новизна. Впервые на основании соответствующих квантово-химических расчетов синтезирован ряд новых азометиновых соединений для медико-биологических применений.

Степень использования. Результаты работы могут быть использованы в учебном процессе по дисциплинам «биохимия», «физическая и коллоидная химия».

Область применения. Биология, биохимия и медицина.

Рэферат

Азамяціны, іх фізіка-хімічныя ўласцівасці. Прымяненне ў фармакалогіі: 42 старонак, 6 табліц, 32 рысунка, 37 крыніц.

Азамяціны, квантава-хімічнае мадэляванне, электронны спектр, ІК-спектры, ЯМР-спектры.

Мэта работы. Квантава-хімічны разлік новых азамяцінавых злучэнняў, якія выкарыстоўваюцца ў фармакалагічнай прамысловасці.

Метады даследаванняў: Полуэмпірычны метады квантавай хіміі ММ + і РМ6. Неэмпірычны метады тэорыі функцыяналу шчыльнасці

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Упершыню на падставе адпаведных квантава-хімічных разлікаў сінтэзаваны шэраг новых азометіновых злучэнняў для медыка-біялагічных ужыванняў.

Ступень выкарыстання. Вынікі работы могуць быць выкарыстаны ў навучальным працэсе па дысцыплінах «біяхімія», «фізічная і калоідная хімія».

Вобласць прымянення. Біялогія, біяхімія, медыцына.

Abstract

Azomethines, their physical and chemical properties. Application in pharmacology: 42 pages, 6 tables, 32 pictures, 37 sources.

Azomethines, quantum-chemical modeling, electronic spectrum, IR spectra, NMR spectra.

Objective. Quantum-chemical calculation of new azomethine compounds used in the pharmaceutical industry.

Research methods: The semi-empirical method of quantum chemistry MM + and PM6. Nonempirical density functional theory method.

The results obtained and their novelty. For the first time a number of azomethine compounds for medical applications have been synthesized on the basis of their appropriate quantum chemical calculations.

Degree of use. The results of the work can be used in the educational process for the disciplines of "biochemistry" and "physical and colloidal chemistry".

Application area. Biology, biochemistry and medicine.

ВВЕДЕНИЕ

Для решения определенных задач в квантовой химии часто применяют методы Хартри-Фока (HF) и теории функционала плотности (DFT). С их помощью можно теоретически рассчитать спектр поглощения, ультрафиолетовый, инфракрасный спектры и оптимизированное состояние молекулы, изменение свободной энергии Гиббса, энтальпию, энтропию, заряды на атомах и др.

С развитием технологий, методы вычислительной химии стали постепенно получать должное им внимание, так как это существенно ускоряет познание окружающего нас мира. Как следствие, это позволяет моделировать и анализировать молекулы различной природы и происхождения.

На данный момент одними из широко применяемых и разнообразных органических синтетических соединений являются азометиновые структуры или основания Шиффа. Азометины широко используются для получения гетероциклических соединений - производных пиридина и хинолина и вторичных аминов для защиты альдегидной группы, например, при циклизации терпенов; в аналитической химии - для идентификации альдегидов и первичных аминов, которые в свою очередь обладают большим потенциалом практического использования. Кроме того, применяются в фармакологической промышленности для производства лекарственных препаратов, обладающих антибактериальными и антираковыми свойствами; в офтальмологии для создания жидкокристаллических мониторов, датчиков, индикаторов для проверки глазного дна; в резиновой и текстильной промышленности - для крашения ацетатного и синтетических волокон. Производные оснований Шиффа используются также в цветной фотографии, выступая в качестве десенсибилизаторов, то есть для уменьшения чувствительности фотоэмульсий к видимому свету.

Целью работы является квантово-химическое моделирование азометинов, перспективных при производстве лекарственных препаратов и изучение их физико-химических свойств.

Для достижения данной цели необходимо решить следующие **задачи**:

1. Оценочный расчет геометрических параметров (длина и угол связи) новых азометиновых соединений полуэмпирическим методом PM6 и нахождение термодинамически устойчивых конформеров,
2. Полное квантово-химическое моделирование равновесных геометрических параметров азометинов,
3. Расчет электронных, ЯМР- и ИК- спектров азометинов в среде растворителя.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общие сведения

Азометиновые структуры с момента их открытия, и особенно в последние годы, являются объектами пристального внимания исследователей.

Впервые азометины были получены итальянским химиком Г. Шиффом в 1864 году, открывшим реакцию конденсации ароматических аминов с альдегидами и исследовавшим её продукты, отсюда и их название - основания Шиффа.

Шиффовы основания (*азометины*) — N-замещенные имины.

Имины - органические соединения имеют общую формулу: $R^1R^2C=NR^3$, в которых азот связан с арильной или алкильной группой, но не с водородом (рисунок 1.1.1).

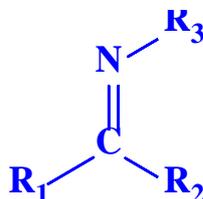


Рисунок 1.1.1 – Структурная формула ими́на [1]

В систематической номенклатуре IUPAC суффикс-*имин* используется для обозначения группы $C=NH$ (без атома углерода).

Подкласс оснований Шиффа, синтезированных путём конденсации анилина и его производных с карбонильными соединениями, называются анилы.

Процесс образования азометинов обратим, и равновесие может быть сдвинуто в сторону продуктов реакции в результате удаления воды.

1.2 Свойства азометинов

Маслообразные или кристаллические вещества, не растворимые в воде, растворимые в органических растворителях. Простейшие азометины бесцветны, более сложные - окрашены и относятся к азометиновым красителям. Слабые основания, pK_a обычно на 2-3 единицы меньше, чем для исходного амина. ИК спектр имеет характеристическую полосу поглощения (группа $-C=N-$) в области $1690-1640\text{ см}^{-1}$.

Механизм синтеза азометинов является двухстадийным процессом (рисунок 1.2.1) [2]:

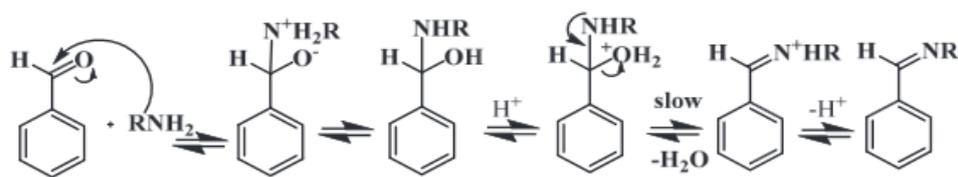


Рисунок 1.2.1 - Двухстадийный процесс механизма синтеза азометинов [2]

Изначально нуклеофильный амин взаимодействует с альдегидом, где углерод карбонильной группы имеет частичный положительный заряд с последующей потерей протона азотом и протонированием кислорода.

Чтобы упростить удаление воды, используют кислоты Льюиса (чаще всего это $ZnCl_2$, $TiCl_4$). Образование оснований Шиффа катализируется разбавленными кислотами и обычно происходит при pH 3-5. Отклонение от этого диапазона pH может влиять на скорость реакции.

Известно [15], что условия получения оснований Шиффа зависят от активности исходных реагентов. Если она достаточно высока, образование азометинов происходит легко, например, при кипячении реагентов в спирте. На скорость образования азометинов влияет основность амина. Чем более сильно выражены основные свойства амина, тем легче происходит реакция.

Структурными аналогами простейшего основания Шиффа, N-бензилиденанилина (2), можно считать азобензол (3) и стильбен (1). Хромофорная система азометинов аналогична азобензольной, но максимум поглощения смещен в коротковолновую область спектра. В то же время, по сравнению с аналогичной системой сопряжения в стильбене, для (2) наблюдается bathochromic shift (рисунок 1.2.2)[15]:

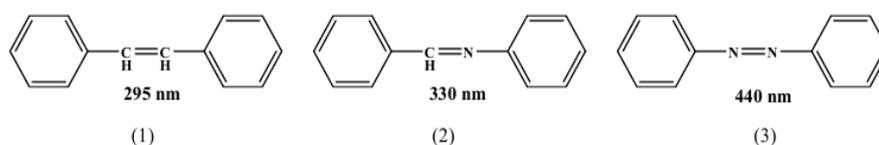


Рисунок 1.2.2 - Структурные аналоги N-бензилиденанилина [2]

За последние 8 лет опубликованы обзоры, посвященные либо отдельным классам полиазометинов (например, содержащих фтор, фрагмент трифенил-амин, комплексам полимерных оснований Шиффа с металлами, либо отдельным свойствам азометинов, например, жидкокристаллическим, люминесцентным, нелинейно оптическим, возможностям применения в фотовольтаике и

влиянию тех или иных структурных фрагментов на физико-химические свойства полимеров [2].

Накопившийся большой фактический материал в области синтеза и использования полиазометинов на данном этапе требует обобщения для дальнейшего целенаправленного проведения исследований, результаты которых будут более эффективны и плодотворны.

1.3 Применение в фармакологии

Синтезированы азометины (1-6) на основе 4-((гексадецилимино) метил)фенола (1), 4-бром-2-((гексадецилимино)метил)фенола (2), 4-((гексадецилимино)метил)бензол-1,2 диола (3), N(бромбензелиден)гексадекан-1-амина (4), N-(4-хлорбензелиден)гексадекан-1-амина(5) и N-(4-нитробензелиден) гексадекан-1-амина (6) общей формулы I (рисунок 1.4), в качестве средства, обладающего бактерицидной и фунгицидной активностью [14]. Данные ароматические азометины проявляют высокую эффективность по отношению к патогенной микрофлоре при низких концентрациях.

Общая формула данного соединения представлена ниже:

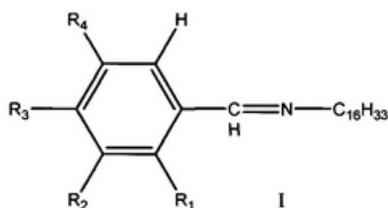


Рисунок. 1.3.1 - Структурная формула азометина 1.6 [3]

Препараты на их основе используются в качестве средств, обладающих одновременно высокой бактерицидной и фунгицидной активностью при низких лечебных дозах, низкой токсичностью, высокой термостойкостью, высокой проникающей способностью в ликворы организма человека и животных.

Известны структурные аналоги ароматических азометинов формулы I - антибактериальные нитрофурансодержащие азометины (фурациллин, фуразолидон, фурадонин, фурагин), которые эффективны в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, крупных вирусов, трихомонад, лямблий и различаются по спектру лекарственного действия между собой ввиду

различного химического строения [Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., 2010, С. 849-853].

Однако все ароматические нитрофураны очень плохо растворимы в воде (например, соотношение фуразолидон:вода=1:25000), разрушаются при кипячении и под влиянием солнечных лучей, вследствие указанного применяются только в виде таблеток (перорально), что делает невозможным их инъекционное (парентеральное) применение при острых неотложных состояниях.

В силу изложенного, эти препараты не создают эффективных концентраций в тканях, хотя многие опасные микробы могут быть высокочувствительны к ним в эксперименте *in vitro* (антимикробная активность проявляется как в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, так и бартонелл, кокцидий, гистомон, гексамитий, трипаносом, лептоспир, возбудителей грибковой инфекции и ряда других вирусов). Например, фурадонин в очень высоких концентрациях накапливается в моче, однако его концентрации в плазме крови и других ликворах невысоки, и он плохо проникает в различные ткани организма. Поэтому, например, фурадонин применяется только для лечения инфекций мочевого тракта в неосложненных случаях [3].

Фуразолидон эффективен по отношению к грамположительным, и особенно грамотрицательным бактериям. Препарат оказывает антимикробное действие при наличии антибиотико- и сульфаниламидо- резистентности микроорганизмов, замедляет развитие устойчивости к этим препаратам [3]. Уже в дозе 1-5 мг на 1 кг массы животного проявляется выраженное антибактериальное действие, не уступающее действию левомецетина и хлортетрациклина. Фуразолидон активен в отношении трихомонад, трипаносом, лямблий, гистомон, кокцидий. Нейтрализует токсины сальмонелл и других возбудителей кишечных инфекций [<http://vetvrach.info/antibiotiki18.html>].

В настоящее время из-за длительного применения нитрофуранов, например фурациллина (синтезирован в 1847 году) в стационарах обитают штаммы бактерий, полностью устойчивые к этому препарату.

Важно отметить, что нитрофураны кумулируются (накапливаются) в органах и тканях организма и могут оказывать токсическое действие на организм в целом, поэтому они противопоказаны при почечной и печеночной недостаточности. Со стороны легких могут возникать бронхоспазмы и кашель в грудной клетке, также возможны аллергические реакции: сыпь, эозинофилия, лихорадка, артралгия, миалгия, волчаночноподобный синдром, редко - анафилактический шок [3].

Задачей заявленного технического решения является создание эффективных отечественных термически устойчивых до 200°C лекарственных препаратов нового поколения в ряду ароматических азометинов на основе замещенных бензальдегидов и гексадециламина, обладающих одновременно:

- широким спектром бактерицидного и одновременно фунгицидного действия на патогенную микрофлору человека и животных: *Escherichia coli*, *Salmonella paratyphi B*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida Albicans*;

- низкими лечебными дозами;
- относительно низкой токсичностью;
- высокой термостойкостью;
- высокой проникающей способностью в ликворы организма.

1.4 Противовирусная активность

Ряд тиазолинов и азетидинонов был синтезирован с использованием реакции оснований Шиффа (рисунок 1.4.1) (промежуточная реакция) с тиогликолевой кислотой и хлорал ацетилхлоридом соответственно. Полученные соединения в состав которых входят снования Шиффа были оценены на предмет антибактериального и противовирусного (против ВИЧ-1) потенциала. Было обнаружено, что все соединения являются хорошими ингибиторами ВИЧ-1, кроме R = f и R = g [4].

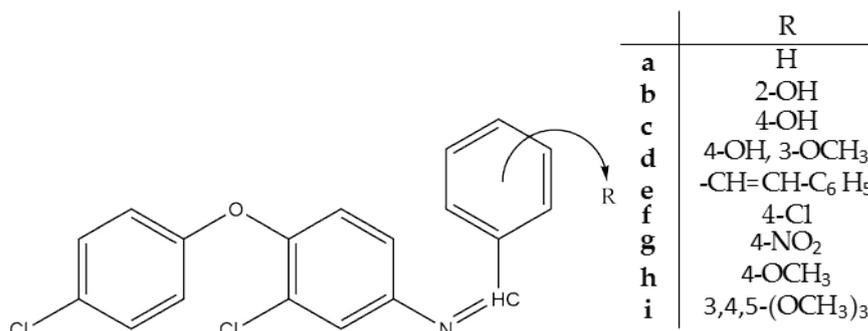


Рисунок 1.4.1 – Вещества обладающие противовирусной активностью [4]

1.5 Противомикробная активность

Ряд новых 5-замещенных оснований Шиффа и Манниха производных изатина, то есть 7-(4-((3-(4-(замещенный бензилиденамино)фенилимино)-5-фтор-2-оксиндолин-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-циклопропил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (рисунок 1.5.1) были синтезированы и охарактеризованы для *in vitro* антибактериальной активности. Антимикробную активность синтезированных соединений оценивали по минимальной ингибирующей концентрации по сравнению со стандартными антимикробными препаратами, такими как ципрофлоксацин и кетоконазол. Было установлено, что соединение R = c более активно, чем оба стандартных препарата, против

исследуемых микроорганизмов. Это является основанием установить, что замещенные электронодонорные группы участвуют в улучшении антимикробной активности [5].

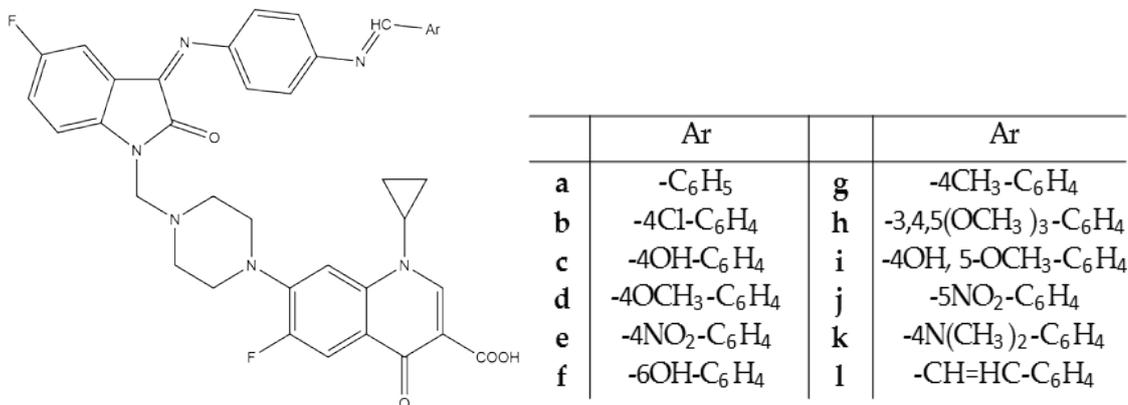


Рисунок 1.5.1 – Вещества обладающие противомикробной активностью [5]

1.6 Противовоспалительное действие

Был проведен синтез новых аналогов оснований Шиффа 4-амино-1,5-диметил-2-фенилпиразол-3-она (рисунок 1.6.1). Синтезированные соединения были проверены на противовоспалительную и антиоксидантную активность. Было обнаружено, что соединение f является наиболее сильным противовоспалительным средством и антиоксидантом. Противовоспалительную активность f оценивали с точки зрения его потенциального ингибирования продукции оксида азота (NO) в предварительно обработанных LPS.

Липополисахарид (LPS), эндотоксин, который происходит из клеточной стенки грамотрицательных бактерий, может индуцировать множественные сигнальные пути, чтобы стимулировать выработку воспалительных модуляторов, включающих NO, PGE₂, TNF-α и интерлейкины. Результаты показали, что 50 мкг / мл f ингибировали стимулированные LPS уровни мРНК COX-2 [6].

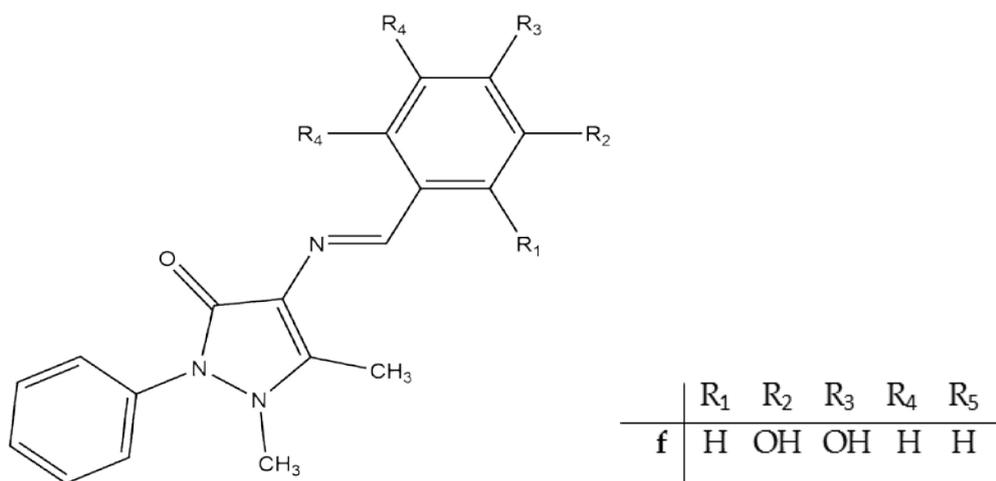


Рисунок 1.6.1 – Вещества обладающие противовоспалительным действием [6]

1.7 Противораковая активность

В терапии рака микротрубочки имеют важное значение из-за их критической роли в клеточном делении. Микротрубочки представляют собой динамические структуры, которые служат основным компонентом цитоскелета. Тубулин принадлежит к семейству глобулярных белков и состоит из двух родственных белков, известных как α -тубулин и β -тубулин. Эффективной стратегией лечения рака является полимеризация тубулиновых форм структуры микротрубочек, таким образом ингибируя полимеризацию тубулина малыми молекулами. Один из замещенных изохинолинов, 4-(4-циклобутилметокси-3,5-диметоксибензил)-7-этоксиизохинолин-8-ол гидрохлорид, показал себя как ингибитор полимеризации тубулина. Он представлен на рисунке 1.7.1 [7].

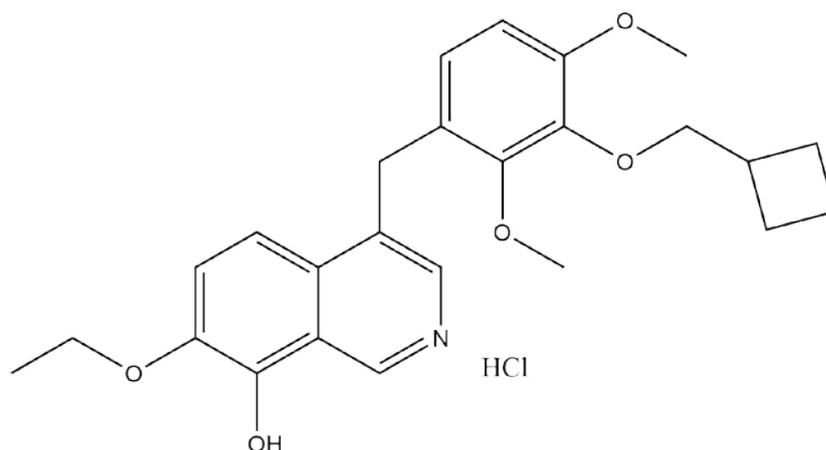


Рисунок 1.7.1 – Ингибитор полимеризации тубулина [7]

Группа ученых синтезировала основания Шиффа основных металлов и конъюгировали их с олигонуклеотидом Ebox (5'-T*A*C*ACAGGTGTTG*G*G*A-3') через линкеры (рисунок 1.7.2) [43]. Разработанный синтетический комплекс тогда использовался для ингибирования факторов транскрипции цинковых пальцев (из семейства улитковых), которые участвуют в метатезе опухоли через регуляцию эпителиально-мезенхимальных переходов (ЭМП). Цинковые пальцы – это маленькие белковые мотивы, которые состоят из множества пальцеобразных выступов с одним ионом цинка в каждой комке. Ион Цинка обычно координируется к двум гистидиновым и двум цистеиновым аминокислотам. Связывание транскрипционного фактора с ДНК через цинковый палец классического (C2H2) типа играет роль в регуляции ЭМП и в конечном итоге в метатезе. Основываясь на этих фактах можно заключить, что они являются привлекательными целями для лечения рака, особенно рака молочной железы, которой является результатом рецидива и метатезиса на удаленных участках, включая кости, легкие, печень и мозг [8]. Ионы переходных металлов, используемые в координации с основаниями Шиффа, имеют высокую близость к аминокислотным остаткам, таким как гистидин и цистеин [45]. Взаимодействие комплексов основного металла в основании Шиффа с Zn-пальцами, может повлиять на вытеснение иона цинка из Zn-пальца который препятствует связыванию ДНК с фактором транскрипции [9].

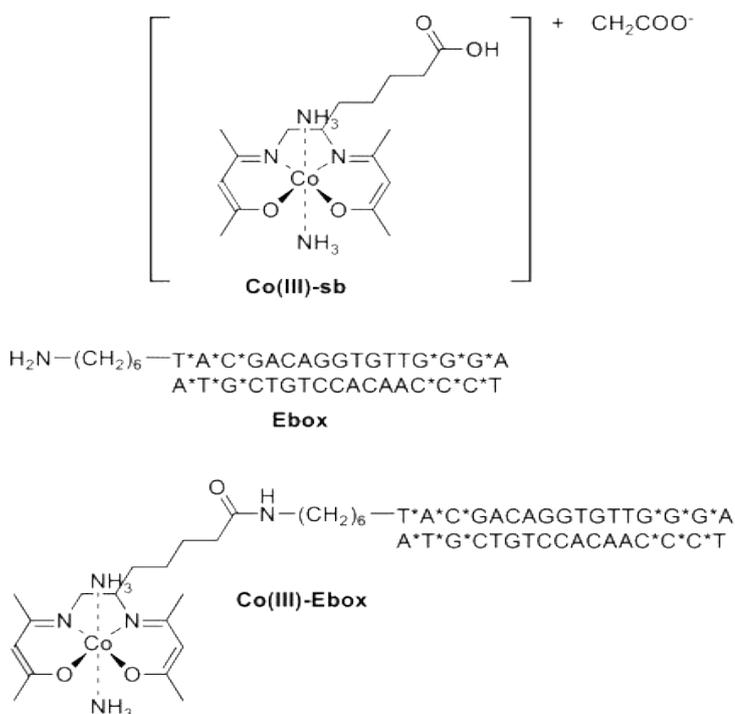


Рисунок 1.7.2 – Схема синтеза конъюгации олигонуклеотида с основанием Шиффа [9]

1.8 Противогельминтная активность

Основания Шиффа (рисунок 1.8.1), содержащие 4 (3Н)-хиназолиновую кольцевую систему, были синтезированы реакцией конденсации 3-амино-2-метил-4(3Н)хиназолинона с различными замещенными ароматическими альдегидами в метаноле. Соединения были также оценены на их антигельминтную, антиоксидантную и антимикробную активность. Индийские взрослые дождевые черви (*P. posthuma*) были использованы для установления антигельминтной активности.

Цитрат пиперазина использовали в качестве эталонного стандарта, а ДМСО - в качестве контроля для сравнения. Результаты показали, что все синтезированные соединения были умеренно активными, за исключением соединения R = c, которое, как было установлено, является наиболее сильнодействующим антигельминтным средством из-за присутствия хлорной группы. Хлорная группа может улучшить проводимость мембраны мышц червя, что вызывает снижение гиперполяризации и возбудимости, это приводит к вялому параличу, за которым следует изгнание червя перистальтическим движением [10]

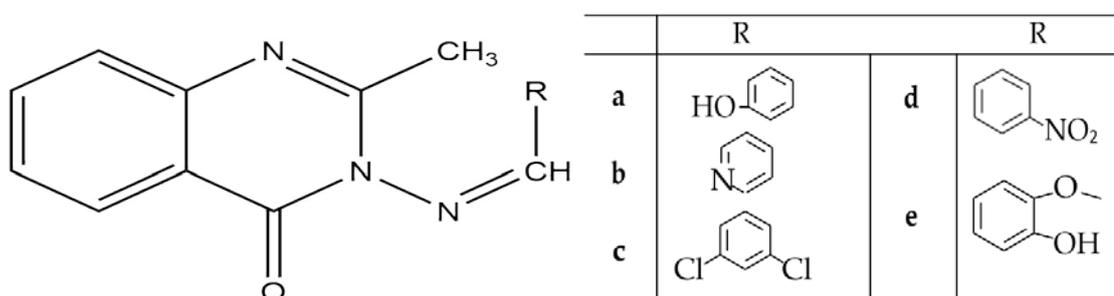


Рисунок 1.8.1 – Вещества обладающие противогельминтной активностью [10]

1.9 Противосудорожная

Серия Шиффовых оснований фталимида, 4-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-N'-(замещенный фенил)метилден / этилиденбензогидразид (рисунок 1.9.1) были синтезированы и оценены на противосудорожную и нейротоксическую активность [11].

На основании результатов этой работы было установлено, что все соединения оказались активными и менее токсичными, чем фенитоин, который использовался в качестве стандартного лекарственного средства. Соединение 1,

замещенное нитрогруппой в орто-положении дистального арильного кольца, проявило наиболее сильные противосудорожные эффекты [12].

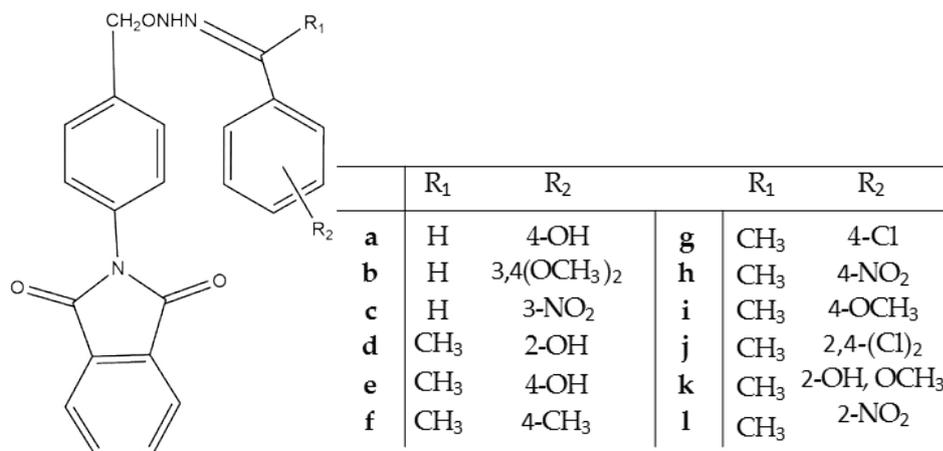


Рисунок 1.9.1 – Вещества обладающие противосудорожной активностью [12]

1.10 Детоксикация

Было изучено применение оснований Шиффа для противодействия опасным воздействиям химически токсичных веществ, таких как химическое оружие, особенно с известным нервным газом зарин [13]. Общий механизм детоксикации с участием оснований Шиффа приведен на рисунке, тот же механизм заявлен как применимый с другими основаниями Шиффа, содержащим атом акцептора электронов в окрестность атома азота имина. Точно так же уходящая группа токсического агента (зарин на рисунке 1.10.1) может быть галогенидом, тиолатом, амином, спиртом, перфторалкилсульфонатом, тозилатом или цианидом. Таким образом, различные химические токсины можно нейтрализовать и сделать неэффективными путем применения этих оснований Шиффа. Для дальнейшего расширения области применения этого патента также была предложена обработка материалов, отличных от ткани, таких как керамика, пластмасса, полимеры и т. д., чтобы наделить их протекторными свойствами от опасных веществ.

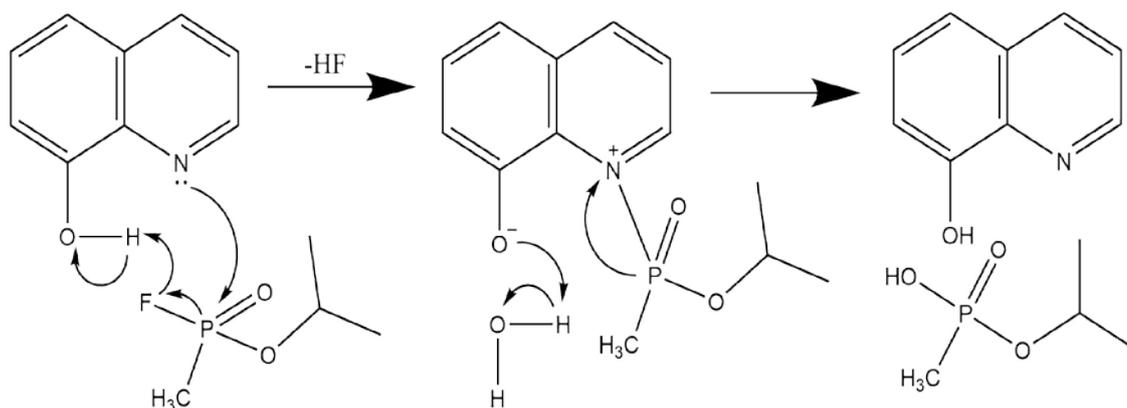


Рисунок 1.10.1 – Схема детоксикации зарина [13]

1.11 Антидепрессант

Основания Шиффа изоникотиноилгидразона, N'-[(1Z)-(замещенный ароматический)метилен] пиридин-4-карбогидразиды (рисунок 1.11.1), были синтезированы зеленым путем микроволнового синтеза и обработки ультразвуком. Синтезированные соединения были оценены на антидепрессантную и ноотропную активность *in vivo*. Результаты показали, что тестируемые соединения, замещенные нитро-, галогеновой и диметоксигруппой, проявляли значительную антидепрессантную и ноотропную активность. Обнаружено, что N'-[(1Z)-(2,5-диметоксифенил)метилен]пиридин-4-карбогидразид проявляет наибольшую антидепрессантную активность [14].

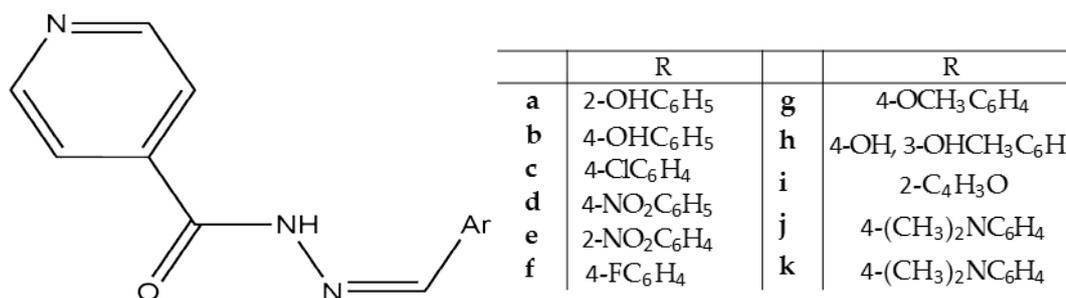
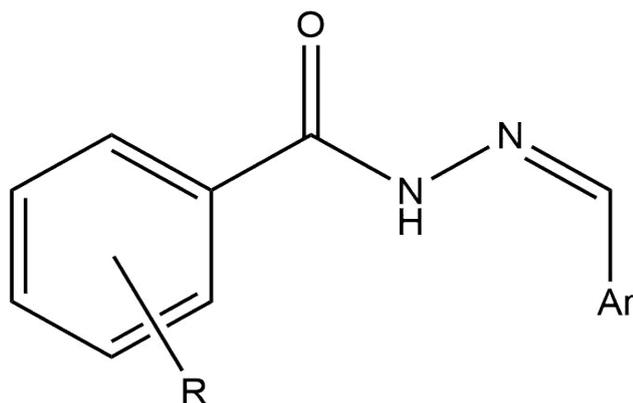


Рисунок 1.11.1 – Вещества обладающие антидепрессантным действием [14]

1.12 Антиоксидантная активность

Ряд аналогов N'-[(1E)-замещенных фенилметилен]бензогидразидов, (рисунок 1.12.1), были получены и переданы на оценку антиоксидантной, про-

тивовоспалительной и антимикробной активности *in vitro*. Антиоксидантную активность всех синтезированных соединений оценивали методом фосфомолибдена. Сообщалось, что соединения с, d и f проявляют хорошую антиоксидантную активность благодаря присутствию 4-нитро, 4-метильной и 3-нитрогруппы соответственно, тогда как а, имеющая 4-гидрокси группу, не обладает такой активностью. Из полученных результатов можно сделать вывод, что такие замены, как нитро и алкил замены, приводят к усилению антиоксидантной активности через механизм одноэлектронного переноса [15].



	R	Ar		R	Ar
a	4-Cl	2-OHC ₆ H ₄	g	2-COC ₆ H ₅	-C ₆ H ₄
b	4-Cl	3-OCH ₃ , 4-OHC ₆ H ₃	h	2-COC ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄
c	4-Cl	4-NO ₂ C ₆ H ₄	i	2-COC ₆ H ₅	4-NO ₂ C ₆ H ₄
d	4-Cl	4-CH ₃ C ₆ H ₄	j	2-COC ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄
e	4-Cl	2-OHC ₁₀ H ₆	k	2-COC ₆ H ₅	3-OCH ₃ , 4-OHC ₆ H ₃
f	4-Cl	3-NO ₂ C ₆ H ₄	l	2-COC ₆ H ₅	4-OHC ₆ H ₄
			m	2-COC ₆ H ₅	2-NO ₂ C ₆ H ₄
			n	2-COC ₆ H ₅	2-OHC ₆ H ₄

Рисунок 1.12.1 – Вещества обладающие антиоксидантными свойствами [15]

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выбор метода играет важную роль в установлении точности исследуемых величин, прогнозировании строения и реакционной способности исследуемых соединений. Надежные квантово-химические прогнозы электронного строения и физико-химических параметров молекулярных систем базируются на более строгих, чем одноэлектронное приближение Хартри-Фока (HF), неэмпирических (*ab initio*) методах, в которых учитывается электронная корреляция. Поэтому для получения достоверной физико-химической информации из расчетов *ab initio* необходимы эффективные методы учета корреляции электронов. В последнее время на первый план в квантовой химии исследователи стали выдвигать теорию функционала плотности (Density Functional Theory, DFT), позволяющую учитывать электронную корреляцию. Наряду с неэмпирическими методами для вычисления квантово-химических характеристик молекул широко используются и полуэмпирические методы, которые характеризуются меньшими затратами компьютерного времени [16].

2.1 Предварительное квантово-химическое моделирование азометинов

Для расчета стартовой геометрии молекул выбран метод молекулярной механики (ММ⁺) программного пакета HyperChem 08. Выбор метода ММ⁺ обоснован тем, что он разработан для органических молекул, учитывает потенциальные поля, формируемые всеми атомами рассчитываемой системы, и позволяет гибко модифицировать параметры расчета в зависимости от конкретной задачи [17]. Стартовые геометрии молекул дополнительно оптимизировали в среде растворителя (вода) полуэмпирическим методом РМ6 программного пакета Gaussian 09W до достижения глобального минимума полной энергии изучаемых систем. Для определения глобального энергетического минимума и наиболее устойчивых конформеров находили и анализировали все стационарные точки на поверхности потенциальной энергии молекул. Методом РМ6 находят оптимизированные геометрические конфигурации, общую энергию молекул, электронные свойства и энтальпию образования вещества. Для визуализации результатов использовали программу Gauss View 05 и ChemCraft 1.7. Равновесные геометрии молекул полуэмпирическим методом РМ6 приведены на рисунках 2.1.1, 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4.

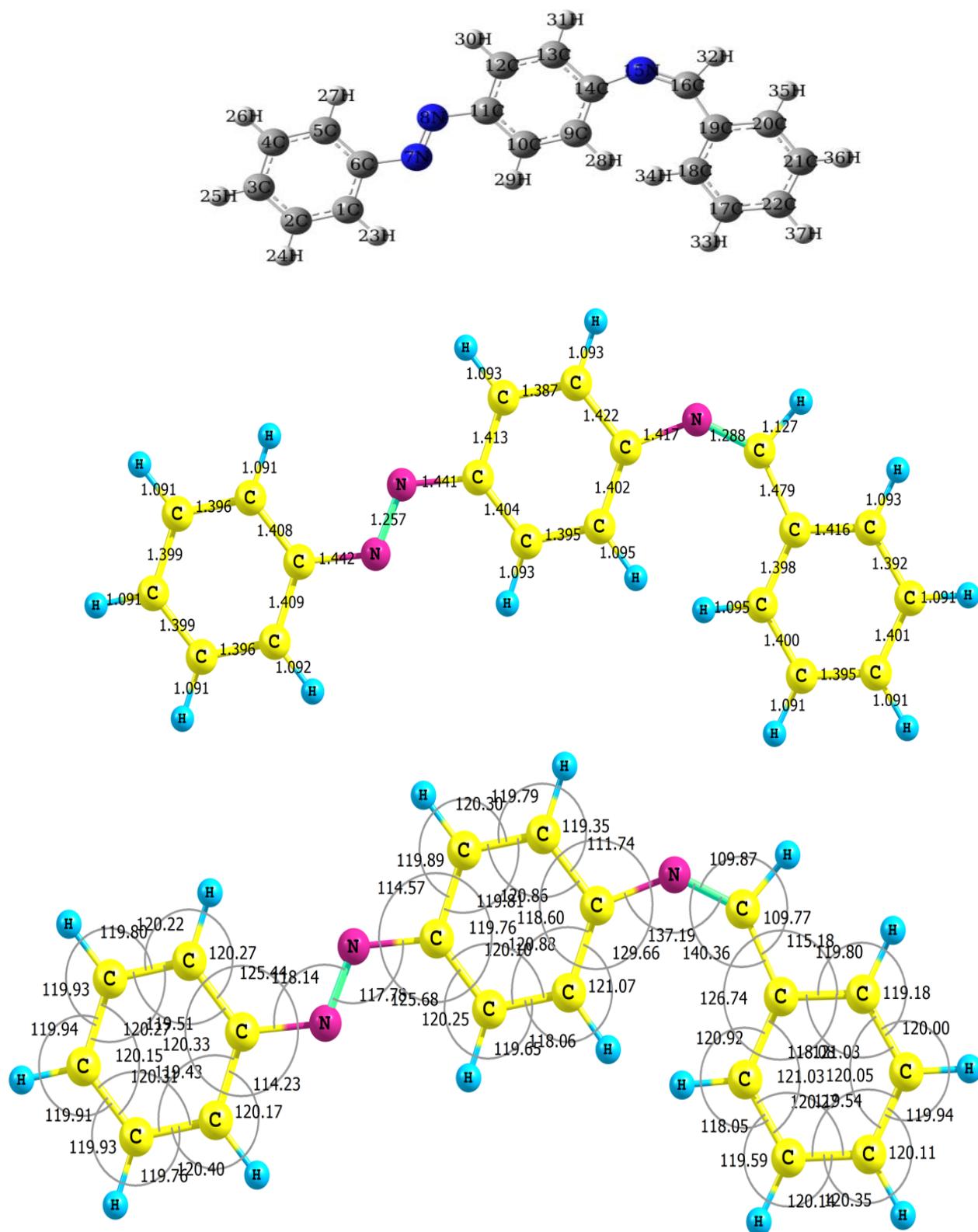


Рисунок 2.1.1 - Структурная формула молекулы 1
 {N-бензилиден-4-((E)-фенилдиазенил)анилин} [18]

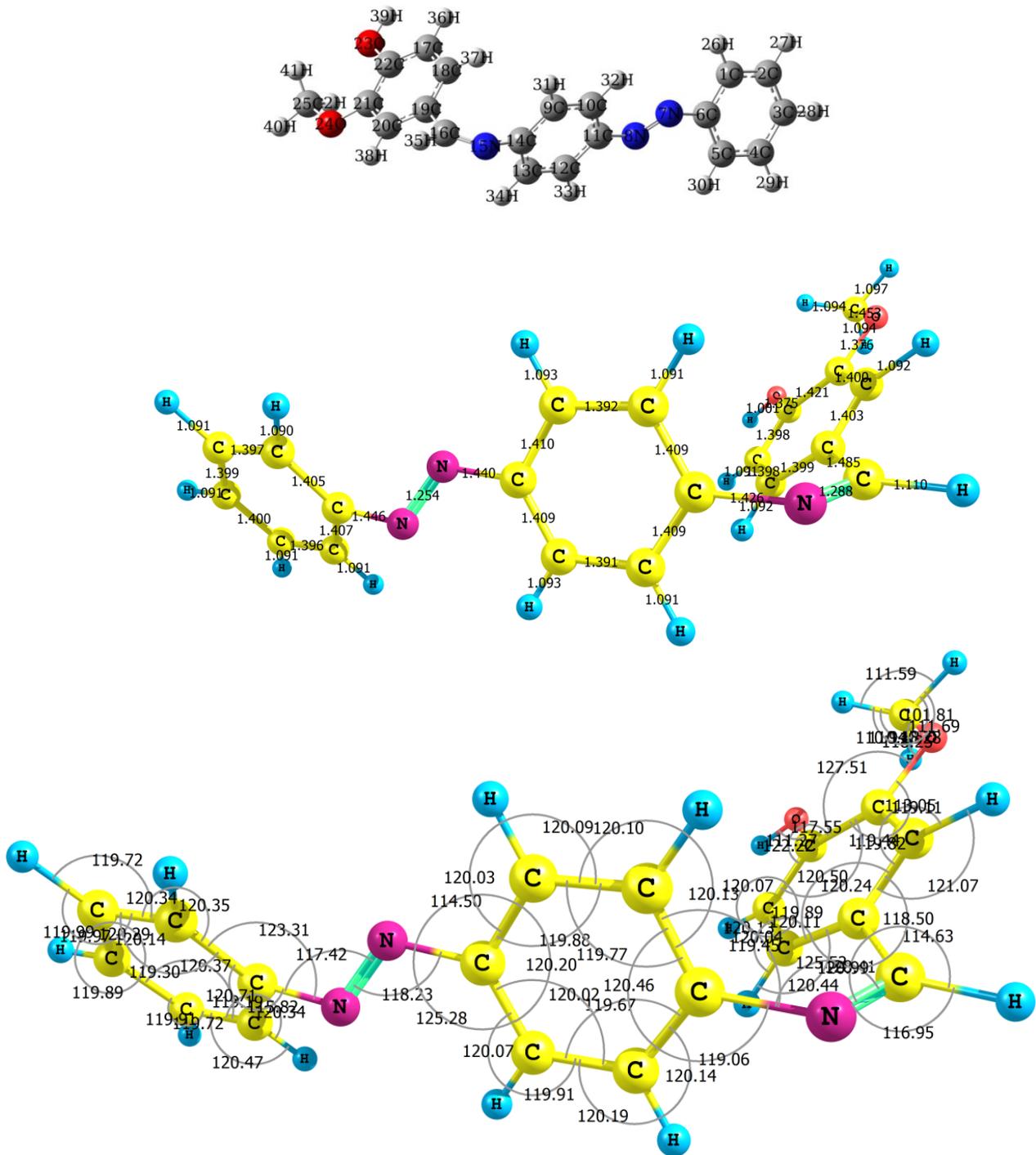


Рисунок 2.1.2 - Структурная формула молекулы 2
 {2-метокси-4-(((4-((E)-фенилдиазенил)фенил)имино)метил)фенол} [18]

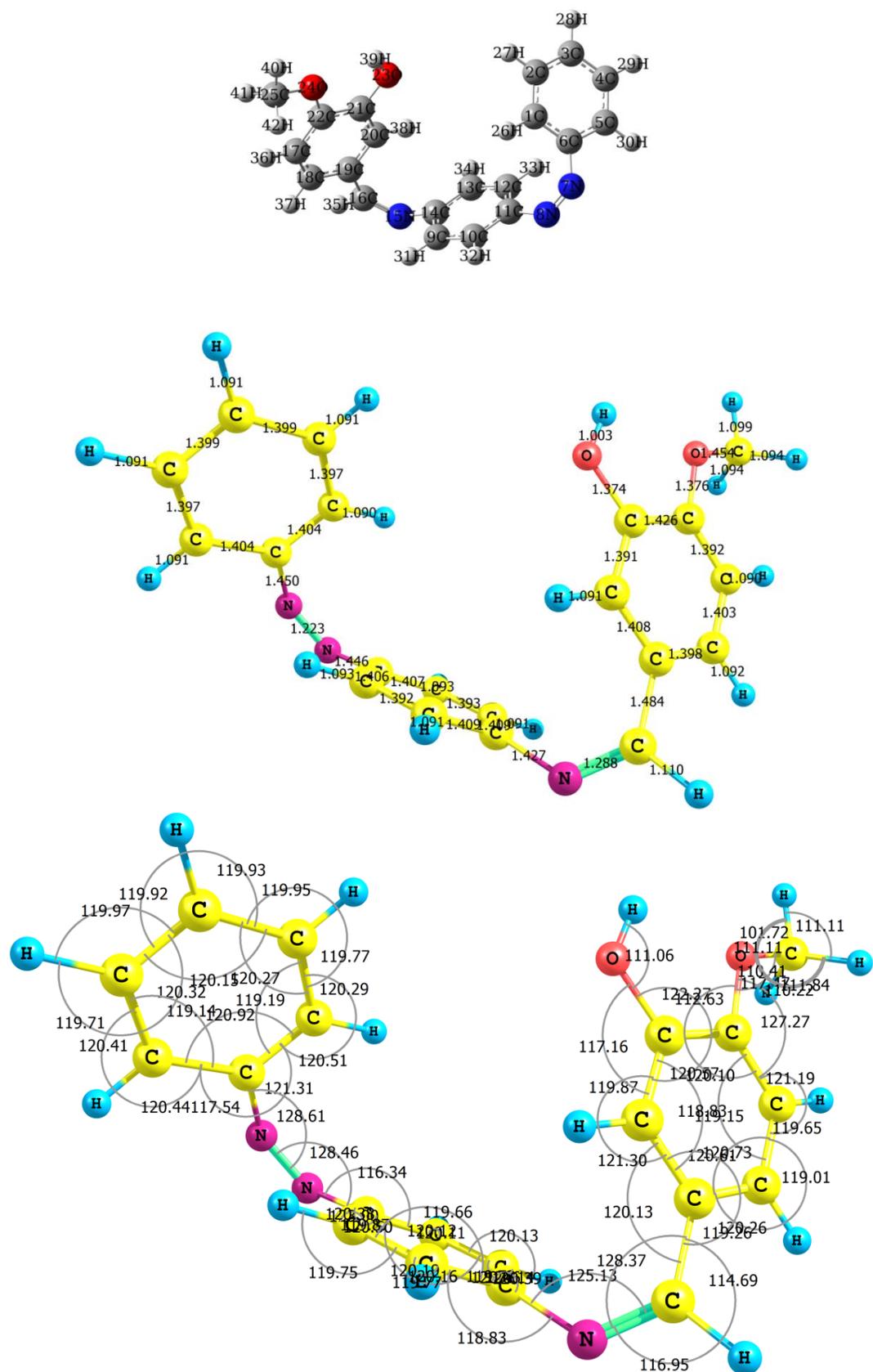


Рисунок 2.1.3. Структурная формула молекулы 3
 {2-метокси-5-((Z)-((4-((Z)-фенилдиазенил)фенил)имино)метил)фенол} [18]

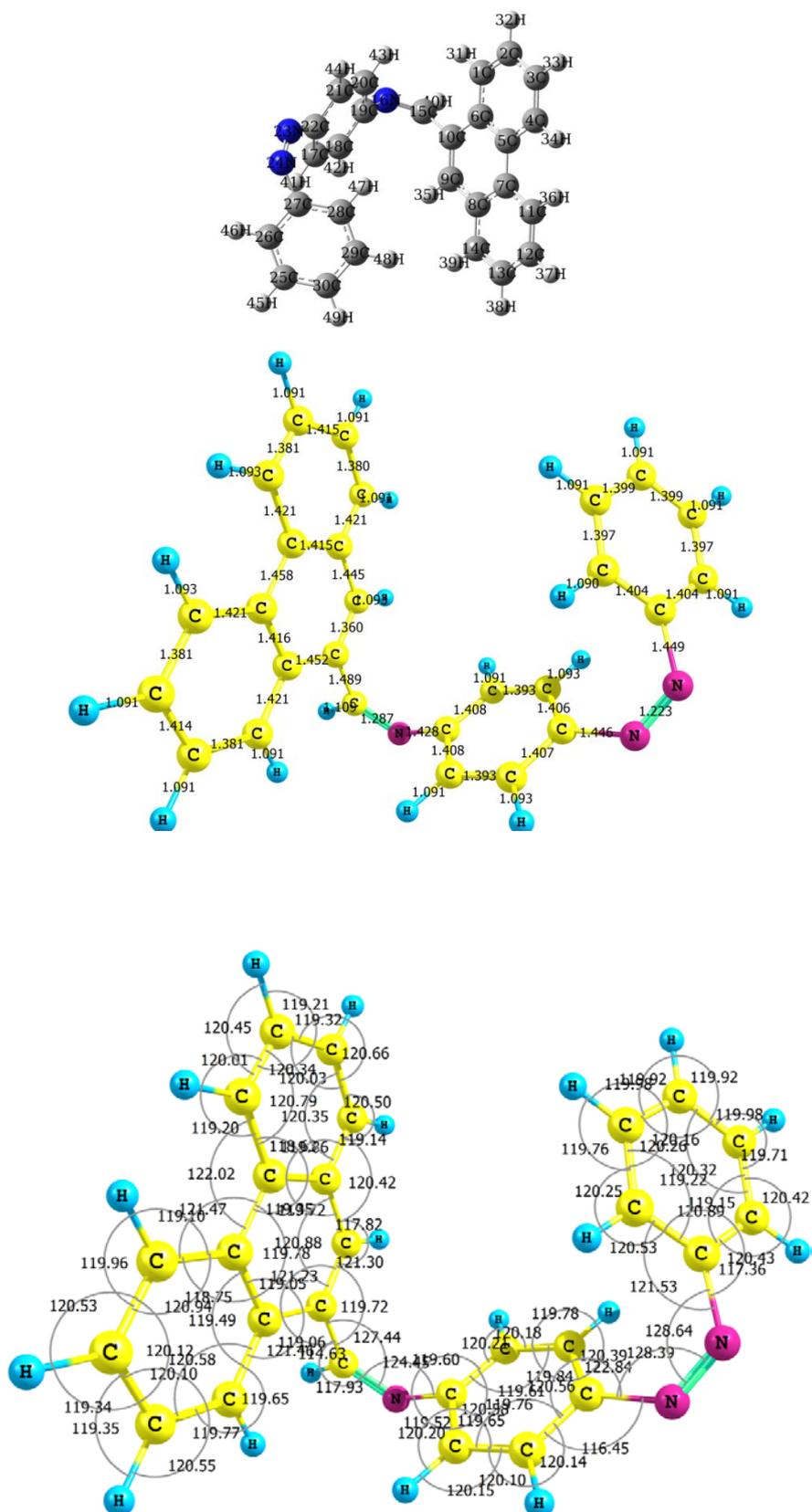


Рисунок 2.1.4. Структурная формула молекулы 4
 {(Z)-N-(фенилантрен-9-илметил)-4-((E)-фенилдиазенил)анилин} [18]

2.2 Расчет электронных структур молекул азометинов

Теоретический спектр поглощения оптимизированных молекул в среде растворителя воды был рассчитан с помощью программного пакета Gaussian 09W, используя уровень теории TDB3LYP/6-31+G*. Усредненный масштабирующий коэффициент программы при расчете УФ спектров равен 0.98. Для учета влияния воды на электронные свойства молекул была использована сольватонная модель, в которой не учитывается микроскопическая структура растворителя с целью экономии машинного времени при расчетах [19-20].

2.3 Расчет ИК и ЯМР спектров азометинов

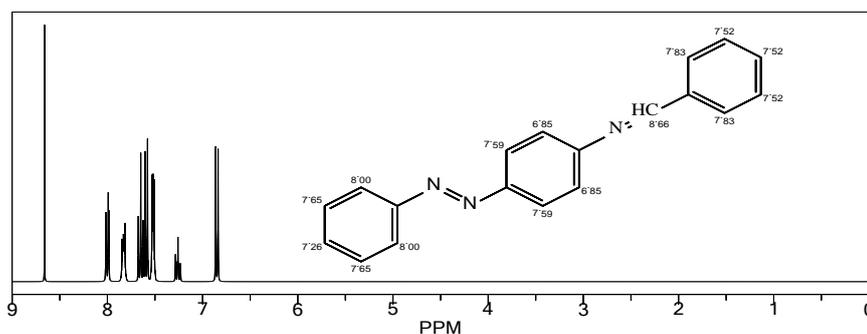
ИК – спектроскопия или колебательная спектроскопия, основана на поглощении инфракрасного излучения, которое расходуется на изменение длины связи, угла между связями в молекуле, при этом меняется длина и угол связи. Метод позволяет определить наличие функциональных групп (CO, NH, CN), каждая из данных групп имеет строгий интервал поглощения.

Для выполнения квантово-химического моделирования ^1H ЯМР спектров молекул, исходя из структурных формул соединений был разработан специальный алгоритм, включающий в себя следующие этапы:

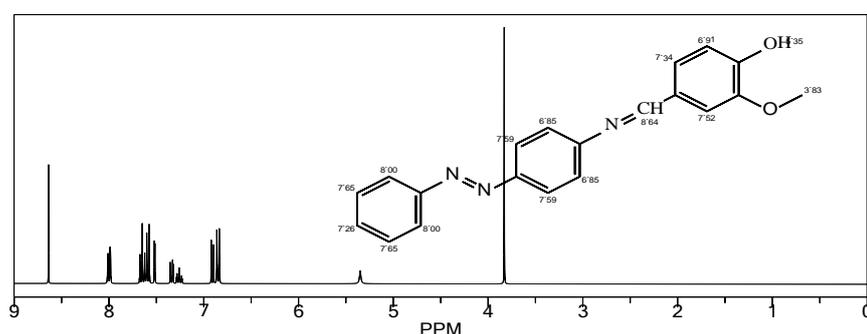
- 1) преобразование каждой структурной формулы в трехмерную структуру;
- 2) оптимизация геометрии молекулы;
- 3) расчет химических сдвигов;
- 4) поиск магнитно-эквивалентных ядер и усреднение химических сдвигов.

^1H ЯМР спектры оптимизированных молекул так же был рассчитан методом B3LYP/6-31+G*. Для визуализации полученных результатов был использован программный пакет ChemBioOffice 2010.

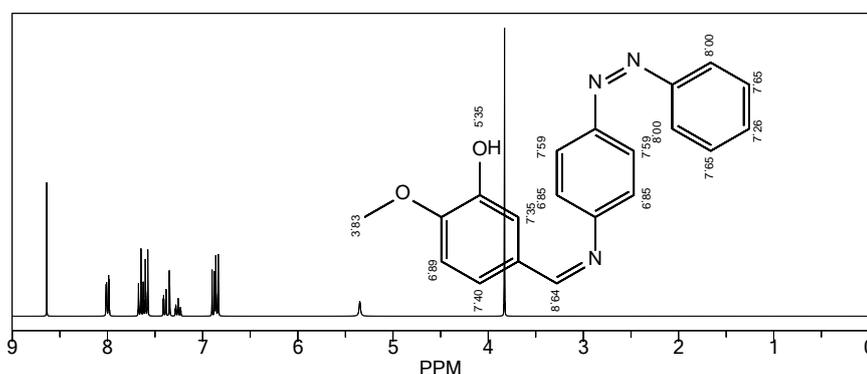
Теоретический колебательный спектр оптимизированных молекул был рассчитан с помощью химического пакета Gaussian 09W, используя уровень теории B3LYP/6-31+G*. Масштабирующий коэффициент для данного уровня теории равен 0.99 [12-13]. Для визуализации полученных результатов был использован программный пакет ChemBioOffice 2010 (рисунки 2.3.1, 2.3.2, 2.3.3) [21].



**Рисунок 2.3.1 - ^1H ЯМР спектр молекулы 1
{N-бензилиден-4-((E)-фенилдиазенил)анилин} [21]**

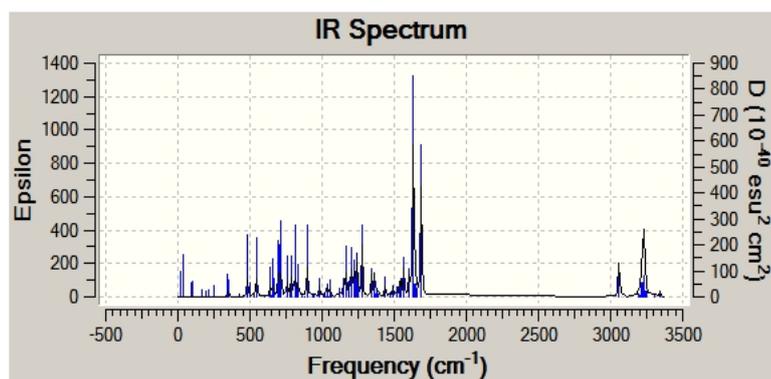


**Рисунок 2.3.2 - ^1H ЯМР спектр молекулы 2
{2-метокси-4-(((4-((E)-фенилдиазенил)фенил)имино)метил)фенол} [21]**

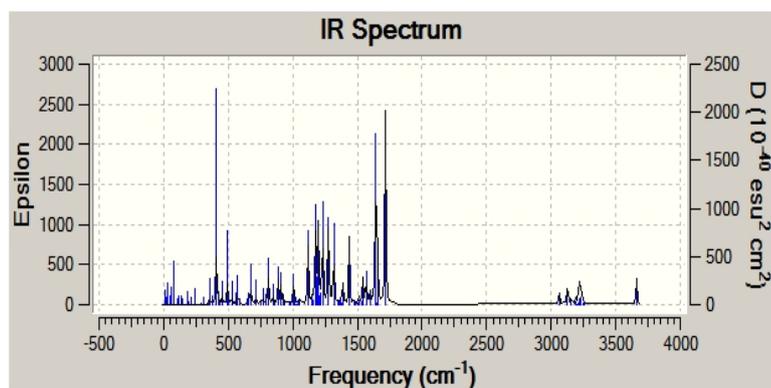


**Рисунок 2.3.3 - ^1H ЯМР спектр молекулы 3
{2-метокси-5-((Z)-((4-((Z)-фенилдиазенил)фенил)имино)метил)фенол} [21]**

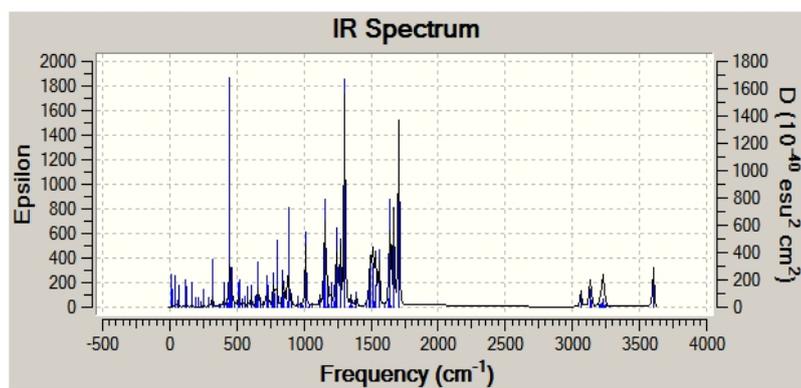
Теоретический колебательный спектр оптимизированных молекул был рассчитан с помощью химического пакета Gaussian 09W, используя уровень теории B3LYP/6-31+G*. Масштабирующий коэффициент для данного уровня теории равен 0.99. ИК-спектры новых молекул показаны на рисунке 2.3.5, 2.3.6, 2.3.7. [22].



**Рисунок 2.3.5 - ИК спектр молекулы 1
{N-бензилиден-4-((E)-фенилдиазенил)анилин} [22]**



**Рисунок 2.3.6 - ИК спектр молекулы 2
{2-метокси-4-(((4-((E)-фенилдиазенил)фенил)имино)метил)фенол} [22]**



**Рисунок 2.3.7 - ИК спектр молекулы 3
{2-метокси-5-((Z)-((4-((Z)-фенилдиазенил)фенил)имино)метил)фенол} [22]**

2.4 Квантово-химическое моделирование электронных спектров азометинов

Электронная структура молекул азометинов была рассчитана для 20 возбужденных состояний (таблицы 1, 2, 3, 4).

Таблица 1 - Электронная структура молекулы 1, рассчитанная методом TDB3LYP/6-31+G*[23]

Состояние	Длина волны (nm)	Энергия перехода (eV)	Разложение волновых функций по однократно возбужденной конфигурации	Сила осциллятора (f)
S ₁	501	2.48	0.71(H-1→L)	0.00
S ₂	402	3.08	0.71(H→L)	1.05
S ₃	297	4.17	0.57(H-3→L) + 0.35(H-2→L) - 0.10(H→L+1) + 0.17(H→L+2)	0.01
S ₄	293	4.24	0.63(H-4→L) - 0.13(H-2→L) - 0.24(H→L+1) - 0.12(H→L+2)	0.00
S ₅	279	4.45	0.16(H-4→L) - 0.32(H-3→L) + 0.57(H-2→L) + 0.19(H→L+3)	0.06
S ₆	259	4.79	0.27(H-4→L) + 0.56(H→L+1) + 0.30(H→L+2)	0.13
S ₇	254	4.89	- 0.2(H-3→L) - 0.31(H→L+1) + 0.59(H→L+2)	0.06
S ₈	249	4.98	0.71(H→L)	0.00
S ₉	248	5.00	+ 0.17(H-1→L+2)	0.00
S ₁₀	230	5.40	+ 0.17(H-1→L+3)	0.00
S ₁₁	223	5.56	0.15(H-5→L) + 0.11(H-4→L+1) - 0.14(H-2→L) + 0.64(H→L+3)	0.00
S ₁₂	211	5.87	0.64(H-5→L) - 0.16(H→L+3) - 0.20(H→L+4)	0.04
S ₁₃	204	6.09	- 0.24(H-3→L+2) - 0.32(H-3→L+3) - 0.32(H-2→L+1) + 0.42(H-2→L+2) - 0.11(H-2→L+3)	0.02
S ₁₄	201	6.18	0.10(H-8→L) + 0.12(H-7→L) + 0.66(H-6→L) - 0.14(H-1→L+4)	0.00
S ₁₅	199	6.24	- 0.28(H-7→L) + 0.17(H-6→L) + 0.62(H-1→L+4)	0.00
S ₁₆	198	6.26	- 0.22(H-3→L+1) + 0.55(H-2→L+1) + 0.34(H-2→L+2) - 0.13(H→L+4)	0.00
S ₁₇	196	6.34	0.15(H-5→L) + 0.19(H-4→L+1) - 0.12(H-3→L+2) + 0.11(H-2→L+1) - 0.61(H→L+4)	0.00
S ₁₈	195	6.36	0.63(H-7→L) + 0.30(H-1→L+4)	0.00
S ₁₉	191	6.47	0.60(H-3→L+1) + 0.26(H-3→L+2) - 0.11(H-3→L+3) + 0.13(H-2→L+1) + 0.18(H-2→L+2)	0.01
S ₂₀	188	6.59	- 0.36(H-4→L+1) - 0.60(H-4→L+2)	0.00

Таблица 2 - Электронная структура молекулы 2, рассчитанная методом TDB3LYP/6-31+G*[23]

Состояние	Длина волны (nm)	Энергия перехода (eV)	Разложение волновых функций по однократно возбужденной конфигурации	Сила осциллятора (f)
S ₁	545	2.28	-0.12(H-2→L) + 0.67(H-1→L) + 0.16(H-1→L+1)	0.00
S ₂	440	2.82	0.12(H-2→L) - 0.20(H-2→L+1) + 0.12(H-1→L)	0.00
S ₃	369	3.36	0.71(H→L)	1.45
S ₄	324	3.82	0.54(H-4→L) + 0.40(H-3→L) - 0.12(H→L+1)	0.00
S ₅	320	3.88	0.49(H-6→L) - 0.17(H-5→L) + 0.33(H-4→L) - 0.30(H-3→L) + 0.12(H→L+2)	0.11
S ₆	319	3.89	0.36(H-6→L) - 0.17(H-5→L) - 0.25(H-4→L) + 0.37(H-3→L) - 0.36(H→L+1)	0.00
S ₇	317	3.91	0.26(H-6→L) + 0.64(H-5→L)	0.03
S ₈	311	3.99	0.21(H-2→L) + 0.59(H-2→L+1) + 0.32(H-1→L+1)	0.00
S ₉	308	4.02	-0.33(H-2→L+1) - 0.16(H-1→L) + 0.60(H-1→L+1)	0.00
S ₁₀	292	4.25	0.18(H-6→L) + 0.33(H-3→L) + 0.59(H→L+1)	0.18
S ₁₁	264	4.68	0.68(H-7→L) + 0.14(H→L+5)	0.01
S ₁₂	252	4.91	0.12(H-5→L) + 0.56(H-5→L+1) - 0.10(H-4→L+1) + 0.12(H-3→L+1) - 0.10(H-3→L+2) + 0.30(H→L+2) - 0.12(H→L+4)	0.00
S ₁₃	249	4.98	0.48(H-6→L+1) + 0.13(H-5→L+1) + 0.44(H-3→L+1) - 0.19(H→L+4)	0.09
S ₁₄	243	5.10	-0.12(H-4→L) + 0.56(H-4→L+1) + 0.21(H-3→L+1) - 0.29(H→L+3)	0.00
S ₁₅	241	5.13	0.45(H-6→L+1) - 0.17(H-4→L+1) + 0.45(H-3→L+1) - 0.17(H→L+5)	0.08
S ₁₆	240	5.15	0.55(H-1→L+2) - 0.10(H→L+3) + 0.42(H-1→L+4)	0.00
S ₁₇	239	5.16	-0.13(H-2→L+3) + 0.67(H-1→L+3) + 0.16(H-1→L+4)	0.08
S ₁₈	238	5.21	-0.13(H-6→L) + 0.13(H-6→L+1) - 0.12(H-6→L+5) - 0.18(H-5→L+1) + 0.55(H→L+2) + 0.29(H→L+4)	0.00
S ₁₉	231	5.36	0.62(H-2→L+2) + 0.31(H-2→L+4)	0.12
S ₂₀	229	5.42	0.33(H-4→L+1) + 0.59(H→L+3)	0.06

Таблица 3 - Электронная структура молекулы 3, рассчитанная методом TDB3LYP/6-31+G*[23]

Состояние	Длина волны (nm)	Энергия перехода (eV)	Разложение волновых функций по однократно возбужденной конфигурации	Сила осциллятора (f)
S ₁	515	2.41	0.68(H-1→L) + 0.14(H-1→L+1)	0.00
S ₂	380	3.26	0.70(H→L)	1.08
S ₃	371	3.34	0.65(H-2→L) - 0.22(H→L+1)	0.08
S ₄	352	3.52	- 0.36(H-3→L) + 0.21(H-2→L) + 0.11(H2→L+1) + 0.51(H→L+1)	0.02
S ₅	305	4.06	0.65(H-4→L) + 0.19(H-3→L)	0.01
S ₆	301	4.11	-0.33(H-6→L) + 0.58(H-5→L) + 0.16(H→L+2)	0.00
S ₇	299	4.14	- 0.16(H-4→L) + 0.56(H-3→L) + 0.12(H-2→L) + 0.16(H-2→L+1) + 0.32(H→L+1)	0.00
S ₈	294	4.21	- 0.14(H-8→L) + 0.57(H-6→L) + 0.31(H-5→L) - 0.15(H→L+1)	0.00
S ₉	289	4.29	- 0.14(H-1→L) + 0.68(H-1→L+1)	0.03
S ₁₀	283	4.37	- 0.11(H-8→L) - 0.10(H-5→L+1) - 0.11(H-3→L) - 0.14(H-3→L+1) + 0.59(H-2→L+1) + 0.19(H→L+1) + 0.12(H→L+3)	0.07
S ₁₁	263	4.71	- 0.13(H-7→L) - 0.12(H-6→L+1) - 0.15(H-5→L+1) + 0.11(H-3→L) + 0.50(H-3→L+1) + 0.13(H-2→L+3) - 0.32(H→L+3)	0.06
S ₁₂	259	4.78	0.55(H-8→L) + 0.26(H-7→L) - 0.12(H-6→L) + 0.19(H-2→L+1) - 0.15(H→L+5)	0.10
S ₁₃	255	4.86	- 0.29(H-8→L) + 0.61 (H-7→L) - 0.14(H-7→L+1) + 0.12(H-3→L+1)	0.00
S ₁₄	250	4.95	0.19(H-6→L+1) - 0.11(H-5→L) + 0.41(H-5→L+1) + 0.47(H→L+2)	0.01
S ₁₅	249	4.96	-0.19(H-8→L) - 0.18(H-8→L+1) + 0.35(H6→L+1) + 0.35(H5→L+1) + 0.17(H4→L+1) + 0.13(H3→L+1) + 0.18(H-2→L+1) + 0.24(H→L+2)	0.00
S ₁₆	246	5.04	0.15(H-6→L+1) + 0.13(H-4→L) - 0.31(H-4→L+1) + 0.11(H2→L+4)0.20(H→L+2) + 0.15(H→L+3) + 0.51(H→L+4)	0.06
S ₁₇	244	5.08	0.44(H-6→L+1) - 0.29(H-5→L+1) + 0.19(H-1→L+2) - 0.31(H→L+2) - 0.18(H→L+4)	0.00
S ₁₈	241	5.14	- 0.13(H-6→L+1) + 0.67(H-1→L+2) + 0.12(H→L+2)	0.06
S ₁₉	241	5.15	0.36(H-3→L+1) + 0.54(H→L+3) - 0.17(H→L+4)	0.00
S ₂₀	237	5.22	0.18(H-1→L+3) + 0.67(H-1→L+4)	0.01

Таблица 4 - Электронная структура молекулы 4, рассчитанная методом TDB3LYP/6-31+G*[23]

Состояние	Длина волны (nm)	Энергия перехода (eV)	Разложение волновых функций по однократно возбужденной конфигурации	Сила осциллятора (f)
S ₁	528	2.35	- 0.10(H-5→L) + 0.24(H-2→L) + 0.64(H→L)	0.00
S ₂	376	3.24	0.26(H-2→L) - 0.15(H-2→L+1) - 0.31(H-1→L) - 0.16(H→L) + 0.52(H→L+1)	0.04
S ₃	378	3.37	- 0.11(H-2→L+1) + 0.58(H-1→L) + 0.37(H→L+1)	1.12
S ₄	361	3.43	0.11(H-4→L) + 0.55(H-2→L) + 0.24(H-1→L) - 0.20(H→L) - 0.20(H→L+1)	0.07
S ₅	311	3.98	- 0.14(H-5→L) + 0.52(H-4→L) - 0.38(H-3→L) - 0.13(H-2→L) - 0.15(H→L+2)	0.01
S ₆	303	4.09	0.10(H-6→L) - 0.30(H-5→L) + 0.15(H-3→L) - 0.12(H-3→L+1) - 0.13(H-2→L) + 0.55(H-1→L+1)	0.07
S ₇	299	4.14	0.53(H-5→L) + 0.26(H-4→L) + 0.17(H-3→L) + 0.24(H-1→L+1) - 0.13(H→L+2)	0.01
S ₈	298	4.16	0.24(H-6→L) - 0.11(H-5→L) + 0.30(H-4→L) + 0.47(H-3→L) - 0.27(H-1→L+1) + 0.11(H→L+2)	0.01
S ₉	296	4.19	- 0.12(H-6→L) + 0.62(H-2→L+1) + 0.20(H→L+1) - 0.15(H→L+2)	0.05
S ₁₀	288	4.30	0.17(H-6→L) + 0.24(H-5→L) - 0.32(H-3→L) + 0.32(H-2→L+1) + 0.42(H→L+2) + 0.11(H→L+3)	0.01
S ₁₁	274	4.51	- 0.35(H-5→L) + 0.16(H-4→L) - 0.12(H-2→L+1) + 0.52(H→L+2) - 0.18(H→L+3)	0.09
S ₁₂	264	4.69	- 0.10(H-6→L) + 0.59(H-3→L+1) + 0.17(H-1→L+1) - 0.22(H-1→L+2) - 0.15(H-1→L+4)	0.09
S ₁₃	256	4.83	- 0.22(H-6→L) + 0.61(H→L+3) + 0.10(H→L+4) + 0.13(H→L+5)	0.03
S ₁₄	253	4.90	- 0.24(H-6→L+1) - 0.15(H-5→L+1) + 0.56(H-4→L+1) - 0.12(H-3→L+1) - 0.23(H-1→L+2) - 0.15(H→L+4)	0.00
S ₁₅	249	4.97	0.16(H-4→L+1) + 0.13(H-3→L+1) + 0.60(H-1→L+2) - 0.10(H-1→L+4) - 0.24(H→L+4)	0.00
S ₁₆	245	5.06	0.18(H-4→L+1) - 0.18(H-2→L+2) + 0.13(H-1→L+2) + 0.58(H→L+4) + 0.15(H→L+5)	0.05
S ₁₇	241	5.14	0.10(H-5→L+1) - 0.16(H→L+3) + 0.62(H→L+5)	0.00
S ₁₈	237	5.23	0.19(H-6→L+1) + 0.61(H-5→L+1) + 0.23(H-4→L+1)	0.04
S ₁₉	236	5.26	0.65(H-2→L+2) + 0.15(H→L+4)	0.01
S ₂₀	233	5.32	- 0.40(H-7→L) + 0.53(H-1→L+3) - 0.14(H-1→L+4)	0.01

Рассчитанные и экспериментальные спектры поглощения молекул в воде представлены на рисунке 2.4.1, 2.4.2, 2.4.3. Виды молекулярных орбиталей (МО), участвующих в формировании электронных спектров представлены на рисунке 2.4.4, 2.4.5, 2.4.6, 2.4.7.

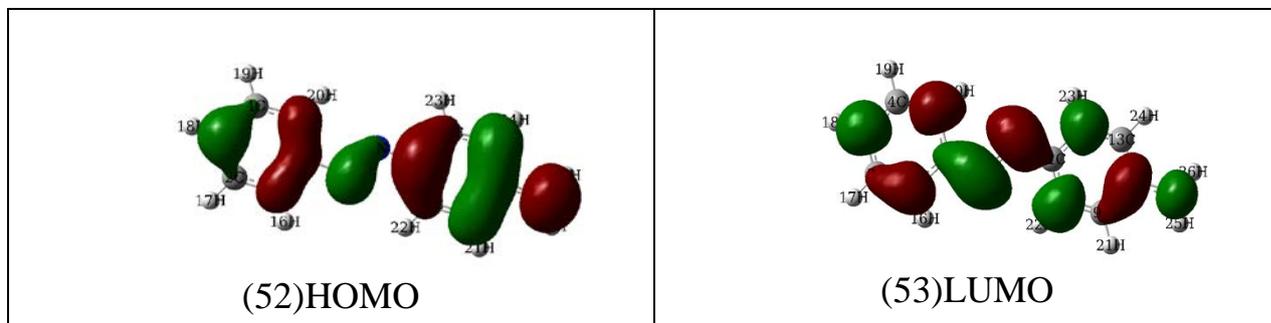


Рисунок. 2.4.4 - Формы МО, участвующих в формировании спектра поглощения молекулы 1 при $\lambda_{\max} = 402$ нм [24]

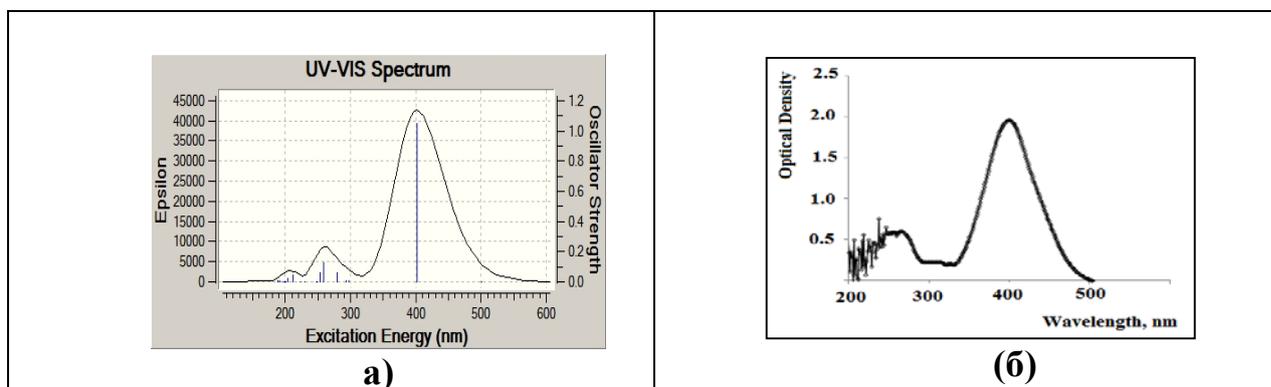
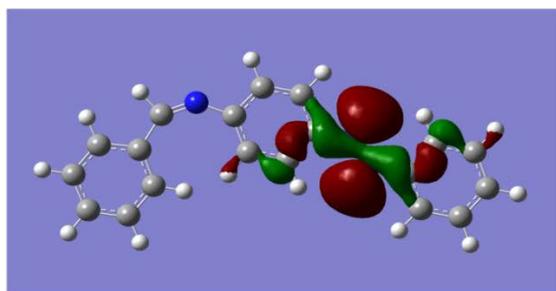
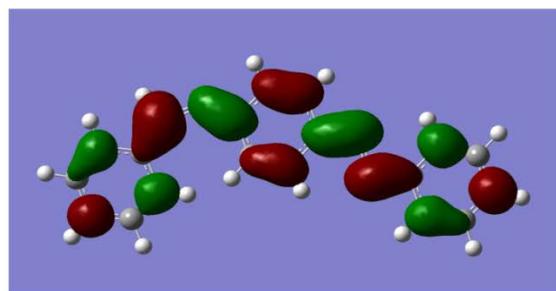


Рисунок. 2.4.1 - Рассчитанный (а) и экспериментальный (б) спектры поглощения молекулы 1 в воде [24]



HOMO



LUMO

Рисунок 2.4.5 - Формы МО, участвующих в формировании спектра поглощения молекулы 2 при $\lambda_{\max} = 369$ нм [25]

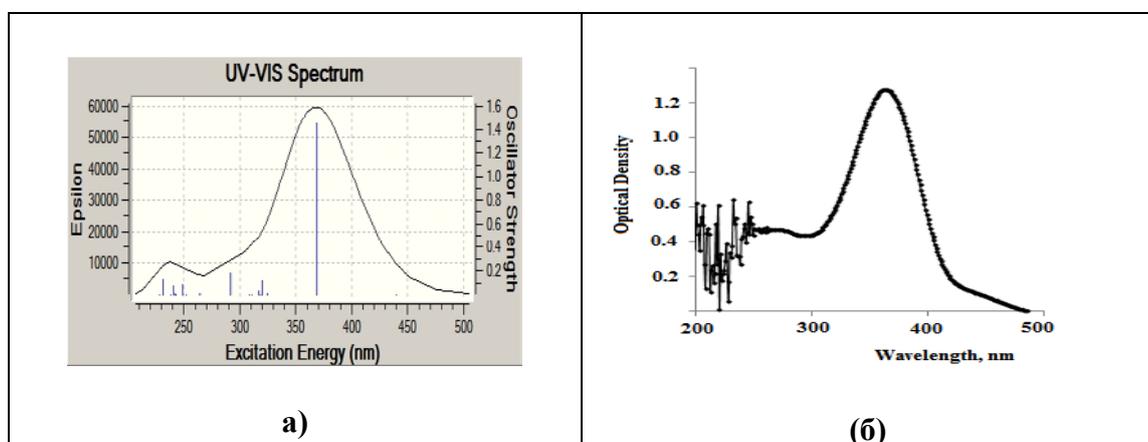
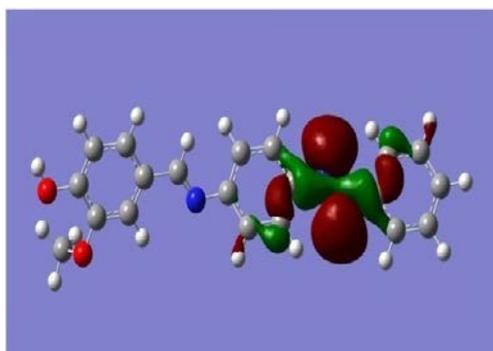
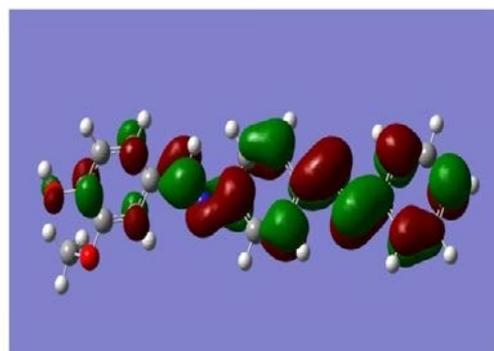


Рисунок. 2.4.2 – Рассчитанный (а) и экспериментальный (б) спектры поглощения молекулы 2 в воде [25]



HOMO



LUMO

Рисунок 2.4.6 - Формы МО, участвующих в формировании спектра поглощения молекулы 3 при $\lambda_{\max} = 380$ нм [26]

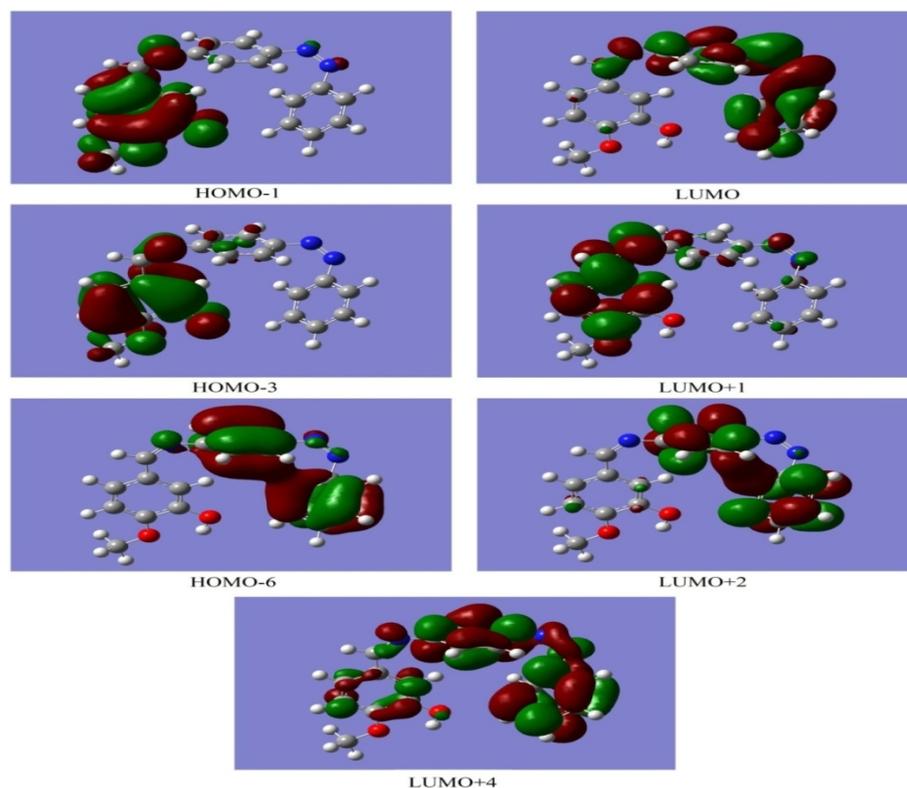


Рисунок 2.4.7 - Формы МО, участвующих в формировании спектра поглощения молекулы 4 при $\lambda_{\text{max}} = 378 \text{ нм}$ [26]

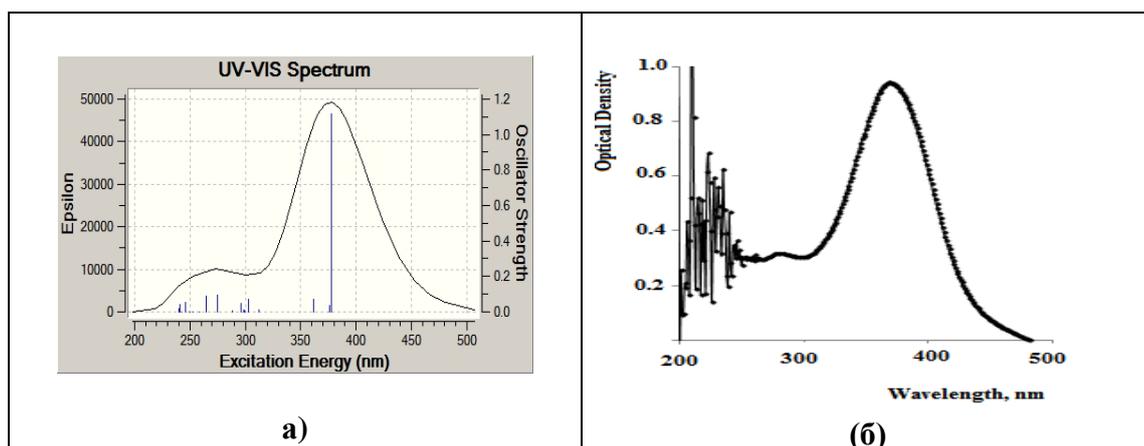


Рисунок. 2.4.3 - Рассчитанный (а) и экспериментальный (б) спектры поглощения молекул 3 и 4 в воде[27]

2.5 Расчет антиоксидантных свойств азометинов

Для сравнения антиоксидантных свойств молекул проведены расчеты электронных свойств методом M052X/MidiX.

Рассчитаны дипольный момент, ширина запрещенной зоны, потенциал ионизации, сродство к электрону, твердость, электроотрицательность и электрофильный индекс. Границы молекулярных орбитальных энергий E_{HOMO} и E_{LUMO} являются очень важными факторами молекулярной электронной структуры. Чем выше E_{HOMO} , тем сильнее электронодонорные свойства молекул. E_{LUMO} представляет способность молекулы принимать электрон [28].

Формулы для расчета электронных свойств:

$$\text{Потенциал ионизации (IP)} = - E_{\text{HOMO}} \text{ (эВ)},$$

$$\text{Сродство к электрону (EA)} = - E_{\text{LUMO}} \text{ (эВ)},$$

$$\text{Твердость } (\eta) = (\text{IP} - \text{EA}) / 2 \text{ (эВ)},$$

$$\text{Мягкость (S)} = 1 / 2\eta \text{ (эВ)},$$

$$\text{Электроотрицательность } (\mu) = (\text{IP} + \text{EA}) / 2 \text{ (эВ)},$$

$$\text{Электрофильный индекс } (\omega) = \mu^2 / 2\eta \text{ (эВ)},$$

$$\text{Ширина запрещенной зоны (Eg)} = E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}} \text{ (эВ)}.$$

Потенциал ионизации дает представление об энергии, которая необходима для отрыва электрона из молекулы. Сродство к электрону выражается как количество энергии, выделяемой при поглощении электрона нейтральной молекулой [29]. Чем больше электронное сродство молекулы, тем легче молекула притягивает электроны. Химическая твердость - это сопротивление переносу электрона [30]. Электроотрицательность может быть определена, как способность привлекать электроны в химической связи. Электрофильный индекс, используется для определения сродства к электрону и измеряет максимальный поток электронов между донором и акцептором [31].

Все расчеты проводились в водной среде с использованием модели поляризованного континуума (PCM) с использованием сольватной модели варианта интегрального уравнения (IEFPCM).

Результаты расчета антиоксидантных свойств представлены в таблицах 2.5.1 и 2.5.2.

Таблица 2.5.1 - $E_{\text{НОМО}}$, $E_{\text{ЛУМО}}$ азометиновых соединений

Молекула	$E_{\text{НОМО}}$, eV	$E_{\text{ЛУМО}}$, eV
1	-0,6801	-0,2472
2	-0,4427	-0,2011
3	0,2440	-0,1011
4	-0,3307	-0,1001

Таблица 2.5.2 - Электронные свойства исследуемых молекул

Молекула	IP, eV	EA, eV	η , eV	S, eV	μ , eV	ω , eV	E_g , eV
1	0,6801	0,2472	0,21645	0,1082	0,46365	0,4966	0,4329
2	0,4427	0,2011	0,1208	0,0604	0,3219	0,4289	0,2416
3	0,2440	0,1011	0,0714	0,0357	0,17255	0,2085	0,1429
4	0,3307	0,1001	0,1153	0,0576	0,2154	0,2012	0,2306

Результаты показывают, что Молекула 1 имеет значение IP - 0,6801 эВ, в то время как Молекула 3 - 0,2440 эВ. Антиоксидантную активность молекул можно расставить в следующей последовательности: молекула 1, молекула 2, молекула 4, молекула 3. Аффинность электронов (EA) молекулы 4 является самой низкой (0,1001 эВ) среди изучаемых структур. Общая твердость (η) соответствует ширине запрещенной зоны между LUMO и НОМО [32]. Молекула с небольшим энергетическим разрывом обладает высокой химической реактивностью, низкой кинетической стабильностью и является мягкой молекулой, в то время как твердая молекула имеет большой энергетический разрыв [33]. Молекула 1 обладает более высокой глобальной твердостью и является «твердой» молекулой. Электроотрицательность (μ) является мерой силы атома или группы атомов для притягивания электронов. Она описывает способность атома или группы атомов получать электроны [34]. Электрофильный индекс (ω) представляет энергию стабилизации системы [35], когда она становится насыщенной электронами [36]. Результаты показывают, что Молекула 4 имеет наименьшее значение ω и является нуклеофильным, в то время как Молекула 1 имеет наивысшее значение ω и является сильно электрофильным. Данные таблицы 2.5.2 свидетельствуют о том, что значение E_g для Молекула 3 (0,1429 эВ) является наименьшим. Из полученных данных можно сделать вывод о том, что Молекула 3 обладает более сильными антиоксидантными свойствами по сравнению с вышеупомянутыми азометиновыми соединениями.

2.6 Синтез азометиновых соединений

Взаимодействием 4-аминоазобензола **1** с альдегидами ванилинового ряда **2** в среде кипящего абсолютного метанола в присутствии каталитических количеств ледяной уксусной кислоты были синтезированы (*E,E*)-азоазометины с выходами 75–88 % (рисунок 2.6.1).

К раствору 2 ммоль 4-аминоазобензола **1** и 2 ммоль соответствующего альдегида (1 ммоль диальдегида) в 30 мл сухого метанола прибавляли 2 капли ледяной уксусной кислоты и кипятили 1 ч. Горячий раствор фильтровали через бумажный складчатый фильтр, охлаждали и оставляли на 10–15 ч при 0–5°C. Выпавшие осадки соединений отделяли фильтрованием на стеклянном пористом фильтре, промывали небольшим количеством (5–10 мл) холодного метанола и сушили на воздухе [37].

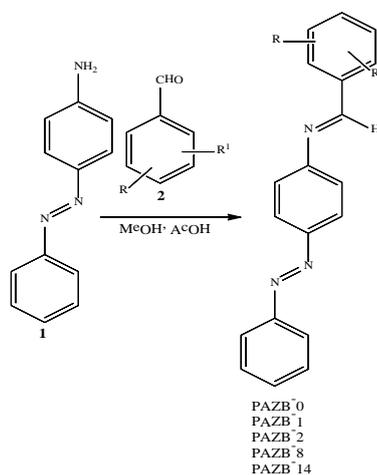


Рисунок 2.6.1 - Схема синтеза молекул 1, 2, 3, 4 [37]

Молекула 1. Выход 82%, т.пл. 163–164°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3080, 3065, 3040, 3003, 2974, 2965, 2955, 2927, 2890, 2875, 2860, 2839, 1620 (C=N), 1598, 1580, 1573, 1510, 1491, 1433, 1395, 1377, 1332, 1267, 1241, 1230, 1213, 1085, 1164, 1140, 1101, 1072, 1043, 1021, 1001, 972, 940, 930, 905, 869, 855, 848, 808, 769, 755, 735, 690, 614, 605, 590, 560, 540, 530. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.52 т (3H, CH_2Me , J 7 Гц), 3.94 с (3H, OMe), 4.23 к (2H, CH_2 , J 7 Гц), 6.93 д (1H_{аром.}, J 8.2 Гц), 7.27–7.37 м (3H_{аром.}), 7.36 д (1H_{аром.}, J 7.2 Гц), 7.52 д (2H_{аром.}, J 7.2 Гц), 7.63 д (1H_{аром.}, J 1.5 Гц), 7.93 д (2H_{аром.}, J 7.8 Гц), 7.99 д (2H_{аром.}, J 8.6 Гц), 8.40 с (1H, CH=N). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.89 (CH_2Me), 56.19 (OMe), 64.55 (CH_2), 110.51 (1CH_{аром.}), 110.88 (1CH_{аром.}), 121.75 (2CH_{аром.}), 122.91 (2CH_{аром.}), 124.24 (2CH_{аром.}), 124.78 (1CH_{аром.}), 129.22 (2CH_{аром.}), 130.89 (1CH_{аром.}), 160.59 (CH=N), 129.43, 149.02, 150.65, 152.77, 152.92, 154.91 (6C_{четв.}). Найдено, %: С 73.92; Н 6.00; N 11.41. $[M]^+$ 359. Вычислено, %: С 73.52; Н 5.89; N 11.69. M 359.43.

Молекула 2. Выход 78%, т.пл. 84–85°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3069, 2980, 2960, 2924, 2870, 2853, 1619 (C=N), 1602, 1573, 1516, 1491, 1465, 1440, 1393, 1284, 1227, 1203, 1165, 1152, 1128, 1070, 1039, 970, 910, 870, 845, 830, 820, 798, 771, 725, 690, 614, 600, 570, 552, 530.

Найдено, %: С 73.37; Н 5.62; N 11.93. $[M]^+$ 345. Вычислено, %: С 73.03; Н 5.54; N 12.17. M 345.40.

Молекула 3. Выход 82%, т.пл. 137–138°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3085, 3060, 3040, 3039, 3002, 2985, 2971, 2925, 2907, 2869, 1621 (C=N), 1599, 1587, 1571, 1508, 1488, 1470, 1462, 1436, 1394, 1375, 1334, 1266, 1239, 1224, 1210, 1167, 1139, 1105, 1043, 1020, 1000, 973, 924, 905, 868, 837, 835, 811, 790, 768, 752, 735, 688, 617, 591, 560, 540, 527. Найдено, %: С 74.25; Н 6.34; N 10.91. $[M]^+$ 373. Вычислено, %: С 73.97; Н 6.21; N 11.25. M 343.46.

Молекула 4. Выход 82%, т.пл. 116–117°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3090, 3070, 3060, 3040, 3030, 3008, 2990, 2976, 2923, 2895, 2870, 2855, 1620 (C=N), 1588, 1575, 1505, 1491, 1462, 1435, 1392, 1375, 1330, 1267, 1237, 1213, 1168, 1138, 1108, 1071, 1047, 970, 950, 940, 910, 871, 860, 840, 830, 814, 805, 780, 767, 755, 735, 691, 614, 595, 570, 540, 525. Найдено, %: С 74.83; Н 6.60; N 10.52. $[M]^+$ 387. Вычислено, %: С 74.39; Н 6.50; N 10.84. M 387.48.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неэмпирическим методом функционала плотности (DFT) с использованием уровней теории B3LYP/6-31+G* и TDB3LYP/6-31+G* смоделированы структурные параметры, а также рассчитаны ИК-, ЯМР- и электронные спектры поглощения новых азометиновых структур:

1. {N-бензилиден-4-((E)- фенилдиазенил)анилин} (1)
2. {2-метокси-4-(((4-((E)-фенилдиазенил)фенил)имино)метил)фенол} (2)
3. {2-метокси-((Z)-((4-((Z)-фенилдиазенил)фенил)имино)метил)фенол} (3)
4. {(Z)-N-(фенилантрен-9-илметил)-4-((E)-фенилдиазенил)анилин} (4).

На основании квантово-химических расчетов синтезирован ряд азометиновых структур.

Установлено, что молекула 1 обладает более сильными антиоксидантными свойствами по сравнению с другими изучаемыми структурами.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Овденко, В. Н. Полиазометины. Синтез, свойства, применение / В. Н. Овденко [и др.] – 2017. – С. 17.
2. Дикусар, Е. А. Синтез ϵ -азометинов на основе 3-(4)-аминобензойных кислот, сульфаниламида и 4-аминоазобензола / Е. А. Дикусар [и др.] // Вестник фармации. №4. – 2016. – С. 74.
3. Шулева, М. П. Применение ароматических азометинов с высшими алкильными заместителями в качестве средства, обладающего бактерицидной и фунгицидной активностью / М. П. Шулева [и др.] – 2016. – С. 33.
4. Patel, R. N. Synthesis of new heterocyclic schiff base, thiazolidinone and azetidione compounds and their antibacterial activity and anti-hiv activities / R. S. Patel [at all.] // Journal of Saudi Chemical Society. Volume 2. – 2015. – P. 99 – 105.
5. Prakash, C. R. Synthesis, characterization and in vitro antimicrobial activity of some novel 5-substituted Schiff and Mannich base of isatin derivatives / C. R. Parkash, S. Raja // Journal of Saudi Chemical Society. Volume 4. – 2011. – P. 33.
6. Alam, M. S. Synthesis of novel Schiff base analogues of 4-amino-1, 5-dimethyl-2-phenylpyrazol-3-one and their evaluation for antioxidant and anti-inflammatory activity / M. S. Alam // Bioorganic & Medicinal Chemistry. Volume 20. – 2012. – P. 4103 – 4108.
7. Kaminski, B. Isothiocyanate sulforaphane inhibits protooncogenic ornithine decarboxylase activity in colorectal cancer cells via induction of the TGF- β /Smad signaling pathway / B. Kaminski // Molecular nutrition & food research. Volume 54. – 2010. – P. 1486.
8. Han, D. Separation and Purification of Sulforaphane from Broccoli by Solid Phase Extraction / D. Han // International Journal of Molecular Sciences. Volume 12. – 2011. – P. 1854.
9. Shahab, S. Polarization, excited states, trans-cis properties and anisotropy of thermal and electrical conductivity of the 4-(phenyldiazenyl)aniline in PVA matrix / S. Shahab // Journal of Molecular. Structure, Volume 15. – 2017. – P. 1141.
10. Revanasiddappa, H. D. Synthesis and biological activity of new schiff bases containing 4(3H)-quinazolinone ring system / H. D. Revanasiddappa // International Journal of ChemTech Research. Volume 2. – 2010. – P. 1344 – 1349.
11. Joshi, S. D. Synthesis, characterization and antitubercular activities of novel pyrrolyl hydrazones and their Cu complexes / S. D. Joshi // Journal Medicinal Chemistry. Volume 121. – 2016. – P. 21 – 39.
12. Bhat, M. A. Synthesis, characterization and in vivo anticonvulsant and neurotoxicity screening of Schiff bases of phthalimide / M. A. Bhat // Acta Poloniae Pharmaceutica. Volume 68. – 2011. – P. 375 – 380.

13. Pérez-González, A. Reactivity Indexes and O-H Bond Dissociation Energies of a Large Series of Polyphenols: Implications for their Free Radical Scavenging Activity / A. Pérez-González // *Journal of Medicinal Chemistry*. Volume 56. – 2012. P. 241 – 249.
14. Thomas, A. B. Synthesis and biological evaluation of Schiff's bases and 2-azetidiones of isonicotinyl hydrazone as potential antidepressant and nootropic agents / A. B. Thomas // *Arabian Journal of Chemistry*. Volume 40. – 2011. – P. 528 – 590.
15. Bala, S Design, characterization, computational studies, and pharmacological evaluation of substituted-N'-[(1E) substitutedphenylmethylidene]benzohydrazide analogs / S. Bala // *Medicinal Chemistry Research*. Volume 21. – 2012. – P. 13.
16. Saqib, M. Density Functional Theory for Exploring the Structural Characteristics and Their Effects on the Antioxidant Properties / M. Saqib // *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. Volume 1. – 2015. – P. 65 – 71.
17. Filippovich, L. Polarization, Excited States, Trans-Cis Properties and Anisotropy of Thermal and Electrical Conductivity of the 4-(phenyldiazenyl)aniline in PVA Matrix. / L. Filippovich // *Journal of Molecular Structure*. Volume 1141. – 2017. – P. 703 – 709.
18. Hora, A. A. Synthesis of biphenyl derivative and its application as dichroic materials in poly (vinyl alcohol) polarizing films / A. A. Hora // *Journal of Molecular Structure*. Volume 1107. – 2016. – P. 19 – 24.
19. Shahab, S. N. New derivatives of (E,E)-azomethines: Design, quantum chemical modeling, spectroscopic (FT-IR, UV/Vis, polarization) studies, synthesis and their applications: Experimental and theoretical investigations / S. N. Shahab // *Journal of Molecular Structure*. – 2017. – P. 703 – 709.
20. Shahab, S. N. Quantum chemical Modeling of 1-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-3-(thiophene-5-carbonyl)thiourea: Molecular structure, NMR, FMO, MER and NBO analysis based on DFT calculations / S. N. Shahab // *Journal of Physical and Theoretical Chemistry*. Volume 1110. – 2017. – № 13 (3). – P. 277 – 288.
21. Hajikolaee, F. H. Polarizing film on the basis of poly (vinyl alcohol) and new synthesized azo benzene derivative / Hajikolaee, F. H. // *American Journal Materials Synthesis and Processing*. – 2017. – №5. – P. 17 – 23.
22. Shahab, S. N. Geometry optimization and Excited State properties of the new symmetric (E)-Stilbene derivative for application in Thermostable Polarizing PVA-Films: A combined experiment and DFT approach / S. N. Shahab // *Journal of Molecular Structure*, Volume 1119. – 2016. – P. 423 – 430.
23. Rakesh, K. Synthesis, geometry optimization, spectroscopic investigations (UV/Vis, excited states, FT-IR) and application of new azomethine dyes *Journal of Molecular Structure* / K. Rakesh // *Journal of Molecular Structure*. Volume 1148. – 2017. – P. 134 – 149.

24. Shahab, S. N. New derivatives of (E,E)-azomethines: Design, quantum chemical modeling, spectroscopic (FT-IR, UV/Vis, polarization) studies, synthesis and their applications: Experimental and theoretical investigations / S. N. Shahab // *Journal of Molecular Structure*. Volume 1050. – 2017. – P. 703 – 709.
25. Shahab, S. N. Quantum chemical Modeling of 1-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-3-(thiophene-5-carbonyl)thiourea: Molecular structure, NMR, FMO, MER and NBO analysis based on DFT calculations / S. N. Shahab // *Journal of Physical and Theoretical Chemistry*. – 2017. – № 13 (3). – P. 277 – 288.
26. Shahab, S. N. Geometry optimization and Excited State properties of the new symmetric (E)-Stilbene derivative for application in Thermostable Polarizing PVA-Films: A combined experiment and DFT approach / S. N. Shahab // *Journal of Molecular Structure*. Volume 1119. – 2016. – P. 423 – 430.
27. Shahab, S. N. Photochromic Properties of the N-Salicylideneaniline in Polyvinyl Butyral Matrix: Experimental and Theoretical Investigations / S. N. Shahab // *Journal of Molecular Structure*. Volume 1134. – 2017. – P. 530 – 537.
28. Shamsipur, M. Use of Multivariate Curve Resolution Analysis in the Spectroelectrochemistry of 9,10-Anthraquinone Reduction in Dimethylformamide Solution / M. Shamsipur // *Journal Electroanalytical Chemistry*. Volume 570. – 2004. – № 2. – P. 227 – 234.
29. Tonnesen, H. Chemistry of Curcumin and Curcuminoids / H. Tonnesen // *Phenolic Compounds in Food and their Effects on Health*. – 1992. – P. 143 – 153.
30. Verma, S. Cardiology patient pages. Red wine and your heart / S. Verma // *Cardiology Journal*. Volume 111. – 2005. – P. 10 – 25.
31. Wallig, M. Variation in content of bioactive components in broccoli / M. Wallig // *Nutrition Today*. Volume 37. – 2002. – P. 208 – 210.
32. Wang, G. Impact of Thermal Processing on Sulforaphane Yield from Broccoli / G. Wang // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. Volume 60. – 2012. – P. 80.
33. Zhang, Y. High cellular accumulation of sulforaphane, a dietary anticarcinogen, is followed by rapid transporter-mediated export as a glutathione conjugate / Y. Zhang // *The Biochemical journal*. Volume 364. – 2002. – P. 301 – 307.
34. Fan, H. Sulforaphane causes a major epigenetic repression of myostatin in porcine satellite cells / H. Fan // *Epigenetics*, Volume 7. – 2012. – P. 120 – 148.
35. Farina, A. An improved synthesis of resveratrol / A. Farina // *National Product Research*. Volume 20. – 2006. – P. 247 – 252.
36. Fragoulis, A. Sulforaphane has opposing effects on TNF-alpha stimulated and unstimulated synoviocytes / A. Fragoulis // *Arthritis research & therapy*. Volume 14. – 2012. – P. 84.
37. Fremont, L. Biological Effects of Resveratrol / L. Fremont // *Life Sciences*. Elsevier. Volume 28. – 2014. – P. 663 – 667.

**СПИСОК СОБСТВЕННЫХ ПУБЛИКАЦИЙ, ВЫПОЛНЕННЫХ
ПО ТЕМЕ ДИПЛОМНОЙ РАБОТЫ**

1. Shahab, S. N. Molecular Investigations of the Newly Synthesized Azomethines as Antioxidants: Theoretical and Experimental Studies / S. N. Shahab [and all.] // *Current Molecular Medicine*. – 2019. – № 19. – P. 419 – 433.
2. Shahab, S. N. Spectroscopic (FT-IR, excited states, UV/Vis, polarization) properties, synthesis and quantum chemical studies of new azomethine derivatives / S. N. Shahab [and all.] // *Dyes and Pigments*. – 2019. – № 170. – P. 107 – 120.
3. TD/DFT Investigations of new azomethine structures for biochemical applications / A. R. Pazniak, S. N. Shahab // *Sakharov reading 2019 part 3: Environmental problems of the XXI century*. – 2019. – P. 215 – 218
4. Spectroscopic studies (geometry optimization, E-Z Isomerization, UV/Vis, excited states, FT-IR, HOMO-LUMO, FMO, MEP, NBO) of new Azomethine dyesfor biological applications / A. R. Pazniak, S. N. Shahab // *Actual environmental problems*. – 2018. – P.64.
5. Interaction between new synthesized derivative of (E,E)-azomethines and BN(6,6-7) nanotube for biochemical applications / A. R. Pazniak, S. N. Shahab // *Техногенные системы и экологический риск*. – 2018. – P. 274 – 275.
6. Spectroscopic studies (geometry optimization, E → Z Isomerization, UV/VIS, excited States, FT-IR, HOMO-LUMO, FMO, MEP, NBO) of new azomethine structures for biological and biochemical applications / A. R. Pazniak, S. N. Shahab // *Actual environmental problems*. – 2019. – P. 196.