

Наименьшее значение ДЛМ наблюдается в контроле. Самое большое значение ДЛМ наблюдается при воздействии концентрации нитрата свинца 10 ПДК.

В контроле и при воздействии концентрацией нитрата свинца 10 ПДК количество поздних эмбриональных летелей выше, чем количество ранних эмбриональных летелей. При воздействии концентрации нитрата свинца ПДК количество ранних эмбриональных значительно превышает количество поздних эмбриональных летелей.

Максимальное количество ранних эмбриональных летелей наблюдается при воздействии концентрации нитрата свинца ПДК. Минимальное количество ранних эмбриональных летелей наблюдается в контроле. Минимальное количество поздних эмбриональных летелей наблюдается при воздействии концентрации нитрата свинца ПДК. Максимальное количество поздних эмбриональных летелей наблюдается при воздействии концентрации 10 ПДК.

Следовательно, при воздействии нитрата свинца в концентрациях ПДК и 10 ПДК на особой линии Berlin *Drosophila melanogaste* в течение трех поколений происходит увеличение частоты ДЛМ по сравнению с контролем.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что при всех вариантах воздействия нитрата свинца в течение первого поколения происходит увеличение частоты ДЛМ, наиболее значительное при концентрации 10 ПДК. Основную долю в составе ДЛМ составляют ранние эмбриональные летели. В контроле и при воздействии нитрата свинца в концентрации ПДК на особой линии Berlin *Drosophila melanogaster* в течение двух поколений происходит увеличение частоты ДЛМ, наиболее значительное при концентрации ПДК. При воздействии концентраций 10 ПДК и 100 ПДК наблюдается снижение частоты ДЛМ. При воздействии нитрата свинца в концентрациях ПДК и 10 ПДК и 100 ПДК на особой линии Berlin *Drosophila melanogaster* в течение трех поколений происходит увеличение частоты ДЛМ. Возрастает доля поздних летелей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шушкевич, Н. И. Влияние свинцового производства на популяцию населения промышленного города : автореферат дис. ... доктора биологических наук : 03.00.16 / Н. И. Шушкевич. – Москва, 2007. – 41 с.

2. Толкач, Г. В. Содержание химических элементов в почвах на территории фермерских (крестьянских) хозяйств Брестского района / Г. В. Толкач, С. С. Позняк // Экологический вестник. – 2015. – № 3 (33). – С. 79–88.

3. СанПиН 10-124 РБ 99, ВУ. Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 19.10.99 № 204 : с изм. – (2.1.4. Питьевая вода и водоснабжение населенных мест) // Коммунальная гигиена. Вып. 2 (10). – Минск, 2010. – С. 3–53.

СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АТОФАНА (2-ФЕНИЛХИНОЛИН-4-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ)

SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF NOVEL ATOPHAN (2-PHENYLQUINOLINE-4-CARBOXYIC ACID) DERIVATIVES

**Е. А. Акишина¹, Л. Н. Филиппович^{1,2,3}, Е. А. Дикусар¹,
Н. В. Богданова³, Е. Е. Скидан³, С. Н. Шахаб^{1,2,3}
Е. А. Akishina¹, L. N. Filippovich^{1,2,3}, E. A. Dikusar¹,
N. V. Bogdanova³, E. E. Skydan³, S. N. Shahab^{1,2,3}**

¹Институт физико-органической химии НАН Беларуси, Минск, ул. Сурганова 13, 220072, Беларусь, che.semenovaea@mail.ru;

²Институт химии новых материалов НАН Беларуси, Минск, ул. Ф.Скорины 36, 220141, Беларусь;

³Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, ул. Долгобродская 23/1, 220070, Беларусь.

¹Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, 13, Surganova st., 220072, Minsk, Belarus, che.semenovaea@mail.ru;

²Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus, 36, F.Skorina st., 220141, Minsk, Belarus;

³International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus, 23/1, Dolgobrodskaya st., 220070, Minsk, Belarus.

Разработан удобный метод синтеза сложных эфиров атофана с фрагментами куркумина, азобензола, природных гидроксibenзальдегидов и их синтетических аналогов, а также пиразолоновым фрагментом, и исследована их антибактериальная активность.

A convenient method for the synthesis atophane esters with fragments of curcumin, azo-benzene, natural hydroxybenzaldehydes and their synthetic analogues, as well as a pyrazolone fragment was developed, and their antibacterial activity was studied.

Ключевые слова: атофан, куркумин, антипирин, диазобензол, гидроксibenзальдегиды, азометины, антимикробная активность.

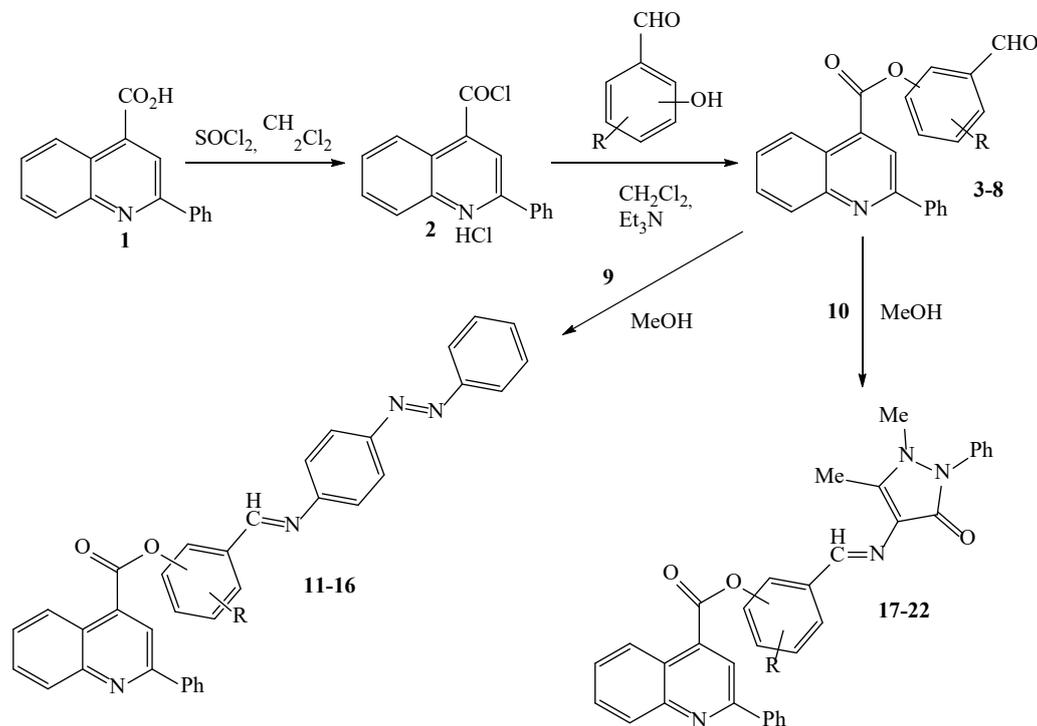
Keywords: atophane, curcumin, antipyrine, diazobenzene, hydroxybenzaldehydes, antimicrobial activity.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2023-1-370-375>

Введение. Хинолин является одним из наиболее важных структурных фрагментов как природных, так и синтетических молекул, проявляющих различные виды биологической активности, такие как противомаларийное, антибактериальное, обезболивающее и противовоспалительное. Поэтому хинолин и многие другие его производные нашли применение в области медицины, а также в качестве синтетических строительных блоков. Атофан (2-фенилхинолин-4-карбоновая кислота) **1** обладает жаропонижающим, обезболивающим и противовоспалительным действием, вызывает усиленное выделение (вымывание) мочевой кислоты из организма, чем и объясняется действие препарата при подагре, он применялся при ревматизме, невралгии, мигрени [1]. Обнаружено, что многочисленные сложные эфиры и амиды атофана оказывают антибактериальное, противоопухолевое действие [2, 3]. С целью синтеза новых биологически активных производных атофана нами был разработан удобный метод синтеза сложных эфиров атофана с фрагментами куркумина, азобензола, природных гидроксibenзальдегидов и их синтетических аналогов, а также пиразолоновым фрагментом.

Результаты и обсуждение. В настоящей работе представлены результаты синтеза гидрохлорида хлорангидрида 2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты **2**, полученной взаимодействием атофана **1** с хлористым тионилем в среде дихлорметана. Ацилированием хлорангидридом **2** замещенных гидроксibenзальдегидов в среде дихлорметана в присутствии триэтиламина были получены сложные эфиры **3–8** с выходом 80–86%. Альдегидоэфиры **3–8** являются реакционноспособными соединениями и при их конденсации с 4-аминоазобензолом **9** или 4-аминоантипирином (4-амино-2,3-диметил-1-фенилпиразол-5-оном) **10** в среде метанола способны образовывать (*E*)-азометины **11–22** с выходами 76–89 % (Схема 1).

Схема 1



R = H, 2-CHO(N) **3, 11, 17**; 3-CHO(N) **4, 12, 18**; 4-CHO(N) **5, 13, 19**;
R = 2-MeO, 5-CHO(N) **6, 14, 20**; 4-CHO(N) **7, 15, 21**;
R = 2-EtO, 4-CHO(N) **8, 16, 22**

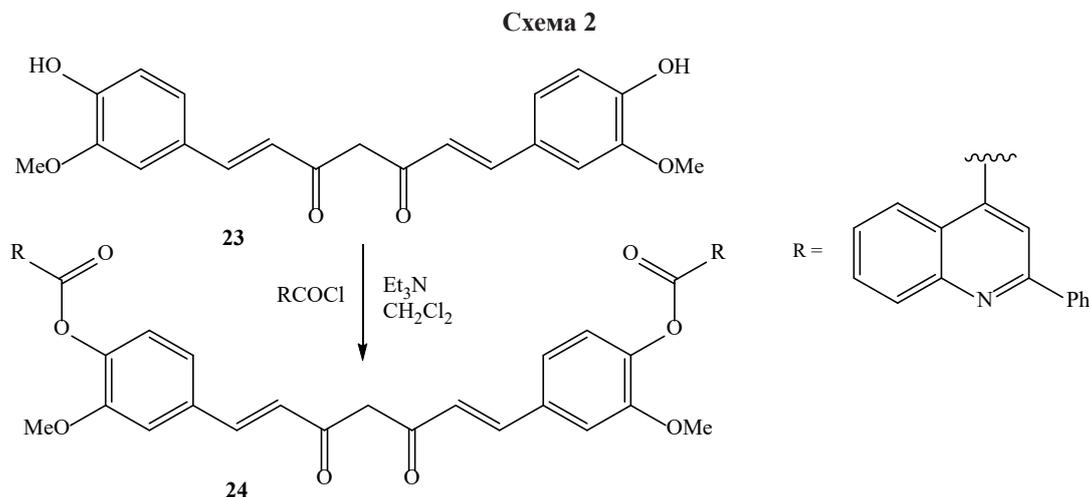
Ацилированием хлорангидридом **2** куркумина (транс-,транс-1,7-бис(4-гидрокси-3-метоксифенил)-1,6-гептадиен-3,5-диона) **23** в среде дихлорметана в присутствии триэтиламина был получен сложный эфир **24** с выходом 79 % (Схема 2). Интерес к производным куркумина **23** обусловлен его высоким биологическим

потенциалом, что, по-видимому, связано с присутствием в этом соединении широкого арсенала различных функциональных групп (ОН, С=С, С=О, Аr).

Синтезированным азометинам приписана (*E,E*)-конфигурация (соединения **11–16**) и (*E*)-конфигурация (соединения **17–22**) на основании сравнения их спектров со спектрами ранее синтезированных нами родственных азометинов [4], а также со спектрами аналогичных соединений, приведенных в работах [5].

(*E,E*)-Азометины **11–16** представляют интерес для изучения их оптических свойств [4]. (*E*)-Азометины **17–22** – (производные 4-аминоантипирина **10** или ампирона – обладающего обезболивающими, противовоспалительными и жаропонижающими свойствами) – перспективны для изучения их биологической активности, т. к. они являются гибридными лекарственными препаратами, содержащими фрагменты двух гетероциклов (атофана и ампирона).

Полученные соединения идентифицированы на основании данных ИК, масс-, ЯМР-спектров (¹Н и ¹³С) и элементного анализа.



Также была исследована антимикробная активность синтезированных производных атофана **12, 15–19, 21** в отношении культур *St. Aureus* (**12, 15–17, 21**), *P. Mirabilis* (**12, 16**). Установлено, что исследуемые соединения проявили умеренную активность. Однако у данных образцов наблюдается вторичная зона роста, что может свидетельствовать о возникновении резистентности к исследуемому веществу.

Экспериментальная часть. ИК-спектры соединений записаны на Фурье-спектрофотометре Protege-460 фирмы Nicolet с приготовлением образцов в виде таблеток с КВг. Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С соединений сняты на спектрометре Avance-500 Bruker в ДМСО-d₆ относительно остаточных сигналов растворителя [ДМСО-d₆, δН 2,5, δС 40,1 м.д.; CDCl₃, δН 7,26, δС 77,2 м.д.]. ВЭЖХ-МС исследования были выполнены с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1200 с масс-селективным детектором Agilent 6410 Triple Quad в режиме Positive ESI MS2 Scan. Колонка ZORBAX Eclipse XDB-C18 (4,6 x 50 мм; 1,8 мкм). Мобильная фаза: вода, содержащая 0,05 % (v/v) муравьиной кислоты – ацетонитрил (от 40 до 90 % за 10 минут). Скорость элюирования 0,5 мл/мин. Элементный анализ С,Н,О,Н,С-содержащих соединений выполнялся на CHNS-анализаторе Vario MICRO cube VI.9.7. Использовался атофан **1** фармацевтического назначения (с чистотой 99,99 %), т.пл. 213°C.

Гидрохлорид хлорангирида 2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты **2**. Смесь 25 г (0,1 моль) атофана **1**, 18 г (0,15 моль) хлористого тионила и 100 мл сухого дихлорметана кипятили при перемешивании 4 ч. Растворители удаляли, остаток после вакуумирования диспергировали в сухом эфире и отделяли фильтрованием на стеклянном фильтре. Выход 99%, т.пл. 128–129°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3090, 3057, 3025, 2999, 2970, 2922, 2852, 2824, 2713, 2482, 1758, 1749, 1724 (С=О), 1628, 1605, 1597, 1505, 1498, 1461, 1438, 1338, 1340, 1323, 1260, 1245, 1192, 1165, 1151, 1070, 1024, 980, 904, 881, 860, 790, 766, 735, 700, 690, 660, 650, 642, 595, 562, 535, 519, 491. Найдено, %: С 63,60; Н 3,46; Cl 23,04; N 4,15. С₁₆Н₁₁Cl₂NO. Вычислено, %: С 63,18; Н 3,65; Cl 23,31; N 4,60.

Сложные эфиры атофана **3–8** (общая методика). К раствору 0,02 моль гидроксibenзальдегида в 100 мл дихлорметана прибавляли при перемешивании 5 г (0,05 моль) триэтиламина и 6,4 г (0,021 моль) гидрохлорида хлорангирида атофана **2**. Смесь перемешивали 20 ч при 23°C и разбавляли 200 мл воды, органический слой отделяли и промывали водой (2 x 200 мл), 5% раствором NaHCO₃ (2 x 200 мл) и сушили Na₂SO₄. Растворитель удаляли, остаток перекристаллизовывали из смеси бензола с гексаном.

2-Формилфенил 2-фенилхинолин-4-карбоксилат 3. Выход 80%, т.пл. 92–93°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3090, 3056, 3040, 2960, 2923, 2855, 2757 (СН_{альд}), 1731 (С=О), 1707 (С=О), 1605, 1591, 1580, 1546, 1510, 1490, 1480, 1453, 1445, 1401, 1339, 1246, 1202, 1180, 1145, 1127, 1063, 1030, 986, 901, 820, 790, 766, 756, 683, 670, 652. Найдено, %: С 78,56; Н 4,35; N 3,68. [M]⁺ 353. С₂₃Н₁₅NO₃. Вычислено, %: С 78,17; Н 4,28; N 3,96. M 353,37.

3-Формилфенил 2-фенилхинолин-4-карбоксилат 4. Выход 83%, т.пл. 104–105°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3109, 3053, 3022, 2926, 2853, 2830, 2741 (СН_{альд}), 1734 (С=О), 1707 (С=О), 1589, 1547, 1510, 1494, 1483, 1456, 1445, 1343, 1286, 1275, 1237, 1189, 1150, 1122, 1077, 1030, 993, 895, 880, 823, 790, 760, 685, 677, 647, 620. Найдено, %: С 78,45; Н 4,37; N 3,60. [M]⁺ 353. С₂₃Н₁₅NO₃. Вычислено, %: С 78,17; Н 4,28; N 3,96. M 353,37.

4-Формилфенил 2-фенилхинолин-4-карбоксилат 5. Выход 85%, т.пл. 112–113°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3100, 3060, 3045, 1960, 2923, 2853, 2821, 2736 ($\text{CH}_{\text{альд}}$), 1736 ($\text{C}=\text{O}$), 1700 ($\text{C}=\text{O}$), 1600, 1590, 1547, 1500, 1490, 1465, 1444, 1420, 1387, 1340, 1243, 1213, 1180, 1159, 1140, 1126, 1101, 986, 901, 860, 838, 800, 780, 766, 685, 668, 657, 507. Найдено, %: С 78,62; Н 4,33; N 3,69. $[M]^+$ 353. $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 78,17; Н 4,28; N 3,96. *M* 353,37.

2-Метокси-5-формилфенил 2-фенилхинолин-4-карбоксилат 6. Выход 86%, т.пл. 147–148°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3099, 3070, 3059, 3040, 3020, 3010, 2977, 2965, 1919, 2898, 2850, 2840, 2757 ($\text{CH}_{\text{альд}}$), 1743 ($\text{C}=\text{O}$), 1681 ($\text{C}=\text{O}$), 1608, 1590, 1580, 1548, 1509, 1494, 1462, 1438, 1401, 1347, 1277, 1260, 1240, 1230, 1211, 1182, 1130, 1113, 1072, 1065, 1016, 994, 955, 915, 899, 880, 808, 793, 772, 738, 694, 680, 650, 637, 615, 574, 584. Найдено, %: С 75,54; Н 4,56; N 3,41. $[M]^+$ 383. $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 75,19; Н 4,47; N 3,65. *M* 383,40.

2-Метокси-4-формилфенил 2-фенилхинолин-4-карбоксилат 7. Выход 83%, т.пл. 124–125°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3090, 3065, 3055, 3000, 2950, 2924, 2841, 2743 ($\text{CH}_{\text{альд}}$), 1737 ($\text{C}=\text{O}$), 1699 ($\text{C}=\text{O}$), 1685 ($\text{C}=\text{O}$), 1594, 1548, 1505, 1475, 1462, 1450, 1423, 1393, 1341, 1282, 1244, 1207, 1179, 1145, 1129, 1031, 989, 960, 902, 866, 840, 810, 790, 762, 733, 683, 670, 657, 586. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 3,95 с (3H, OCH_3), 7,44 д (1H_{Ar} , J 7,9 Гц), 7,47–7,53 м (1H_{Ar}), 7,53–7,59 м (3H_{Ar}), 7,59–7,61 м (1H_{Ar}), 7,66 ддд (1H_{Ar} , J 8,4, 7,0, 1,2 Гц), 7,81 ддд (1H_{Ar} , J 8,4, 7,0, 1,2 Гц), 8,24–8,31 м (3H_{Ar}), 8,67 с (1H_{Ar}), 8,84 дд (1H_{Ar} , J 8,5, 0,6 Гц), 10,01 (1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 56,36 (OCH_3), 111,15 (1CH_{Ar}), 121,20 (1CH_{Ar}), 123,66 (1CH_{Ar}), 124,91 (1CH_{Ar}), 125,42 (1CH_{Ar}), 127,64 (2CH_{Ar}), 128,33 (1CH_{Ar}), 129,13 (2CH_{Ar}), 130,02 (1CH_{Ar}), 130,29 (1CH_{Ar}), 130,60 (1CH_{Ar}), 191,08 (CHO), 124,17, 134,25, 135,78, 138,75, 144,82, 149,49, 152,16, 156,89, 163,86 ($9\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 75,41; Н 4,58; N 3,35. $[M]^+$ 383. $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 75,19; Н 4,47; N 3,65. *M* 383,40.

4-Формил-2-этоксифенил 2-фенилхинолин-4-карбоксилат 8. Выход 85%, т.пл. 105–106°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3080, 3067, 3055, 3040, 3030, 2986, 2924, 2855, 2837, 2811, 2742 ($\text{CH}_{\text{альд}}$), 1733 ($\text{C}=\text{O}$), 1696 ($\text{C}=\text{O}$), 1595, 1548, 1506, 1495, 1446, 1436, 1390, 1341, 1278, 1242, 1201, 1184, 1158, 1143, 1127, 1078, 1039, 997, 985, 894, 864, 844, 812, 790, 762, 747, 686, 671, 656, 591. Найдено, %: С 75,68; Н 4,82; N 3,30. $[M]^+$ 397. $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 75,55; Н 4,82; N 3,52. *M* 397,42.

Азотетины 11–22 (общая методика). Смесь 13 ммоль альдегида **3–8**, 14 ммоль амина **9, 10**, 35 мл абсолютно-го метанола (обезвоженного путем кипячения и перегонки над Mg) и 1 капля ледяной уксусной кислоты кипятили при перемешивании 3 ч. После охлаждения реакционной смеси при +5°C в течение 24 ч, осадок азотетинов **11–22** отделяли фильтрованием на стеклянном пористом фильтре Шотта, промывали небольшим количеством охлажденного метанола (3 x 5 мл) и сушили на воздухе при 40°C 5–6 ч.

2-(E),4-(E)-Фенилдиазенилфенилиминометилфенил 2-фенилхинолин-4-карбоксилат 11. Выход 76%, т.пл. 178–179°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3085, 3066, 3040, 2925, 2895, 2845, 1741 ($\text{C}=\text{O}$), 1622 ($\text{C}=\text{N}$), 1589, 1570, 1547, 1510, 1494, 1480, 1455, 1440, 1410, 1360, 1342, 1280, 1241, 1187, 1143, 1129, 990, 987, 965, 847, 769, 760, 684, 669, 650, 605, 555, 526. Найдено, %: С 79,10; Н 4,59; N 10,38. $[M]^+$ 532. $\text{C}_{35}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 78,93; Н 4,54; N 10,52. *M* 532,59.

3-(E),4-(E)-Фенилдиазенилфенилиминометилфенил 2-фенилхинолин-4-карбоксилат 12. Выход 77%, т.пл. 179–180°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3090, 3057, 3030, 3020, 3005, 2960, 2923, 2905, 2870, 1741 ($\text{C}=\text{O}$), 1629 ($\text{C}=\text{N}$), 1590, 184, 1548, 1512, 1492, 1448, 1340, 1241, 1202, 1185, 1179, 1147, 1125, 1103, 992, 904, 847, 825, 765, 683, 550. Найдено, %: С 78,99; Н 4,62; N 10,44. $[M]^+$ 532. $\text{C}_{35}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 78,93; Н 4,54; N 10,52. *M* 532,59.

4-(E),4-(E)-Фенилдиазенилфенилиминометилфенил 2-фенилхинолин-4-карбоксилат 13. Выход 85%, т.пл. 196–197°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3101, 3085, 3064, 3055, 3037, 2960, 2923, 2884, 2854, 1739 ($\text{C}=\text{O}$), 1624 ($\text{C}=\text{N}$), 1589, 1576, 1545, 1504, 1493, 1450, 1425, 1343, 1301, 1285, 1235, 1230, 1204, 1182, 1161, 1135, 1128, 1102, 987, 865, 855, 848, 763, 686, 652, 556. Найдено, %: С 79,07; Н 4,61; N 10,41. $[M]^+$ 532. $\text{C}_{35}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 78,93; Н 4,54; N 10,52. *M* 532,59.

2-Метокси-5-(E),4-(E)-фенилдиазенилфенилиминометилфенил 2-фенилхинолин-4-карбоксилат 14. Выход 85%, т.пл. 196–197°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3056, 3040, 3028, 3000, 2950, 2937, 2920, 2895, 2860, 2843, 1740 ($\text{C}=\text{O}$), 1625 ($\text{C}=\text{N}$), 1609, 1589, 1575, 1548, 1514, 1507, 1494, 1461, 1438, 1412, 1342, 1310, 1279, 1240, 1225, 1202, 1180, 1142, 1128, 1118, 1068, 1020, 994, 971, 880, 866, 844, 810, 790, 763, 689, 654, 597, 555. Найдено, %: С 77,05; Н 4,72; N 9,78. $[M]^+$ 562. $\text{C}_{36}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 76,85; Н 4,66; N 9,96. *M* 562,62.

2-Метокси-4-(E),4-(E)-фенилдиазенилфенилиминометилфенил 2-фенилхинолин-4-карбоксилат 15. Выход 88%, т.пл. 183–184°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3065, 3057, 3040, 3010, 3001, 2964, 2940, 2920, 2870, 2855, 1739 ($\text{C}=\text{O}$), 1625 ($\text{C}=\text{N}$), 1600, 1583, 1545, 1507, 1494, 1466, 1445, 1420, 1360, 1340, 1327, 1287, 1270, 1232, 1185, 1141, 1126, 1110, 1037, 984, 860, 848, 765, 685, 675, 650, 612, 550. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 4,00 с (3H, OCH_3), 7,35–7,38 м (2H_{Ar}), 7,39 д (1H_{Ar} , J 8,1 Гц), 7,46–7,61 м (7H_{Ar}), 7,68 ддд (1H_{Ar} , J 8,6, 6,8, 1,3 Гц), 7,79–7,85 м (2H_{Ar}), 7,92–7,97 м (2H_{Ar}), 8,00–8,04 м (2H_{Ar}), 8,26–8,30 м (3H_{Ar}), 8,53 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8,70 с (1H_{Ar}), 8,89 дд (1H_{Ar} , J 8,6, 0,8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 56,40 (OCH_3), 111,04 (1CH_{Ar}), 121,24 (1CH_{Ar}), 121,81 (2CH_{Ar}), 123,00 (2CH_{Ar}), 123,34 (1CH_{Ar}), 123,69 (1CH_{Ar}), 124,32 (2CH_{Ar}), 125,61 (1CH_{Ar}), 127,73 (2CH_{Ar}), 128,31 (1CH_{Ar}), 129,19 (2CH_{Ar}), 129,29 (2CH_{Ar}), 130,04 (1CH_{Ar}), 130,30 (1CH_{Ar}), 130,61 (1CH_{Ar}), 131,08 (1CH_{Ar}), 160,04 (CHO), 114,79, 134,70, 135,62, 138,91, 142,77, 149,56, 151,05, 151,96, 152,93, 154,29, 157,01, 164,28 ($12\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 77,14; Н 4,76; N 9,71. $[M]^+$ 562. $\text{C}_{36}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 76,85; Н 4,66; N 9,96. *M* 562,62.

2-Этокси-4-(E),4-(E)-фенилдиазенилфенилиминометилфенил 2-фенилхинолин-4-карбоксилат 16. Выход 89%, т.пл. 162–163°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3099, 3961, 3040, 2971, 2925, 2897, 2865, 2854, 1738 ($\text{C}=\text{O}$), 1624

(C=N), 1584, 1536, 1505, 1494, 1430, 1390, 1360, 1342, 1275, 1242, 1234, 1210, 1195, 1185, 1176, 1149, 1142, 1125, 1044, 986, 860, 852, 768, 687, 666, 652, 617. Найдено, %: C 77,39; H 4,95; N 9,47. $[M]^+$ 576. $C_{37}H_{28}N_4O_3$. Вычислено, %: C 77,07; H 4,89; N 9,72. M 576,66.

(Z)-2-(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)иминометилфенил 2-фенилхинолин-4-карбоксилат 17. Выход 83%, т.пл. 167–168°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3060, 3039, 3014, 2990, 2922, 2906, 2880, 2855, 2815, 1744 (C=O), 1647 (C=O), 1607, 1590, 1549, 1494, 1487, 1450, 1416, 1379, 1346, 1304, 1281, 1239, 1233, 1218, 1182, 1141, 1127, 1091, 1066, 1022, 987, 785, 768, 744, 697, 650, 594. Найдено, %: C 76,01; H 4,97; N 9,98. $[M]^+$ 538. $C_{34}H_{26}N_4O_3$. Вычислено, %: C 75,82; H 4,87; N 10,40. M 538,60.

(Z)-3-(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)иминометилфенил 2-фенилхинолин-4-карбоксилат 18. Выход 88%, т.пл. 168–169°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3058, 3035, 2990, 2918, 2855, 1740 (C=O), 1657 (C=O), 1589, 1547, 1496, 1485, 1457, 1444, 1423, 1404, 1370, 1343, 1298, 1270, 1224, 1180, 1145, 1135, 1124, 1075, 992, 960, 930, 890, 855, 820, 793, 767, 761, 705, 688, 676, 655, 640, 630, 598, 580, 560, 510. Найдено, %: C 75,97; H 4,95; N 10,11. $[M]^+$ 538. $C_{34}H_{26}N_4O_3$. Вычислено, %: C 75,82; H 4,87; N 10,40. M 538,60.

(Z)-4-(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)иминометилфенил 2-фенилхинолин-4-карбоксилат 19. Выход 89%, т.пл. 223–224°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3100, 3056, 3020, 2960, 2924, 2855, 1733 (C=O), 1658 (C=O), 1590, 1455, 1410, 1370, 1360, 1344, 1300, 1280, 1245, 1231, 1194, 1165, 1158, 1129, 1070, 1020, 990, 900, 865, 852, 840, 790, 769, 702, 697, 650, 630, 592, 522, 514, 503. Найдено, %: C 76,08; H 4,95; N 10,10. $[M]^+$ 538. $C_{34}H_{26}N_4O_3$. Вычислено, %: C 75,82; H 4,87; N 10,40. M 538,60.

(Z)-5-(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)иминометил-2-метоксифенил 2-фенилхинолин-4-карбоксилат 20. Выход 85%, т.пл. 200–201°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3085, 3055, 3035, 3003, 2968, 2929, 2837, 1747 (C=O), 1646 (C=O), 1610, 1591, 1580, 1530, 1503, 1454, 1438, 1425, 1413, 1340, 1306, 1268, 1243, 1230, 1214, 1176, 1142, 1125, 1114, 1078, 1064, 1022, 995, 980, 958, 935, 888, 870, 815, 790, 764, 749, 699, 684, 650, 635, 620, 610, 586, 525, 507. Найдено, %: C 74,27; H 4,94; N 9,67. $[M]^+$ 568. $C_{35}H_{28}N_4O_4$. Вычислено, %: C 73,93; H 4,96; N 9,85. M 568,62.

(Z)-4-(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)иминометил-2-метоксифенил 2-фенилхинолин-4-карбоксилат 21. Выход 86%, т.пл. 178–179°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3100, 3077, 3055, 3036, 3010, 2970, 2955, 2940, 2923, 2870, 2845, 1749 (C=O), 1646 (C=O), 1591, 1578, 1545, 1502, 1495, 1469, 1456, 1412, 1378, 1362, 1346, 1312, 1266, 1245, 1227, 1178, 1140, 1125, 1070, 1060, 1030, 981, 950, 895, 864, 845, 820, 790, 764, 750, 702, 655, 628, 586, 550. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, DMSO-*d*6), δ , м.д.: 3,20 с (3H, CH₃), 3,34 с (3H, CH₃), 3,95 с (3H, OCH₃), 7,36–7,42 м (3H_{Ar}), 7,51–7,59 м (5H_{Ar}), 7,59–7,64 м (2H_{Ar}), 7,69–7,72 м (1H_{Ar}), 7,79 ддд (1H_{Ar}, J 8,3, 7,0, 1,1 Гц), 7,92 ддд (1H_{Ar}, J 8,3, 7,0, 1,2 Гц), 8,24 д (1H_{Ar}, J 8,3 Гц), 8,33–8,37 м (2H_{Ar}), 8,67 д (1H_{Ar}, J 8,5 Гц), 8,72 с (1H_{Ar}), 9,64 с (1H, CH=N). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, DMSO-*d*6), δ , м.д.: 10,41 (CH₃), 35,88 (CH₃), 56,67 (OCH₃), 111,17 (1CH_{Ar}), 120,41 (1CH_{Ar}), 120,86 (1CH_{Ar}), 123,88 (1CH_{Ar}), 125,26 (2CH_{Ar}), 125,50 (1CH_{Ar}), 127,54 (1CH_{Ar}), 127,89 (2CH_{Ar}), 129,02 (1CH_{Ar}), 129,65 (2CH_{Ar}), 129,74 (2CH_{Ar}), 130,57 (1CH_{Ar}), 130,78 (1CH_{Ar}), 131,26 (1CH_{Ar}), 153,84 (CNO), 116,72, 135,13, 135,89, 137,78, 138,22, 141,05, 148,99, 151,68, 152,84, 153,85, 156,46, 160,12, 164,44 (13C_{четв.}). Найдено, %: C 74,19; H 5,00; N 9,70. $[M]^+$ 568. $C_{35}H_{28}N_4O_4$. Вычислено, %: C 73,93; H 4,96; N 9,85. M 568,62.

(Z)-4-(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)иминометил-2-этоксифенил 2-фенилхинолин-4-карбоксилат 22. Выход 80%, т.пл. 194–195°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3070, 3060, 3030, 3000, 2990, 2929, 2880, 2850, 1739 (C=O), 1650 (C=O), 1594, 1582, 1548, 1506, 1494, 1480, 1470, 1455, 1426, 1392, 1372, 1348, 1269, 1228, 1200, 1180, 1165, 1153, 1135, 1115, 1044, 1002, 960, 940, 897, 870, 860, 840, 825, 780, 766, 750, 698, 687, 660, 650, 640, 593, 580. Найдено, %: C 74,64; H 5,26; N 9,32. $[M]^+$ 582. $C_{36}H_{30}N_4O_4$. Вычислено, %: C 74,21; H 5,19; N 9,62. M 582,65.

[(1E,6E)-3,5-Диоксогепта-1,6-диен-1,7-диил]бис(2-метокси-4,1-фенилен) бис(2-фенилхинолин-4-карбоксилат) 24. К раствору 0,37 г (1 ммоль) куркумина **23** в 70 мл дихлорметана прибавляли при перемешивании 0,7 г (7 моль) триэтиламина и 0,87 г (2,2 ммоль) гидрохлорида хлорангидрида атофана **2**. Смесь перемешивали 20 ч при 23°C и разбавляли 150 мл воды, органический слой отделяли и промывали водой (2 x 150 мл), 5% раствором NaHCO₃ (2 x 150 мл) и сушили Na₂SO₄. Растворитель удаляли, остаток перекристаллизовывали из смеси бензола с гексаном. Выход 79%, т.пл. 115–116°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3090, 3064, 3020, 3003, 2960, 2932, 2865, 2846, 1743 (C=O), 1630 (C=O), 1592, 1545, 1506, 1462, 1446, 1416, 1347, 1298, 1260, 1242, 1230, 1200, 1179, 1140, 1126, 1078, 1065, 1031, 983, 970, 890, 843, 790, 769, 723, 692, 665, 650. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 3,92 с (6H, 2OCH₃), 5,88 с (CH=), 6,61 д (2H, CH=, J 15,8 Гц), 7,19–7,22 м (2H_{Ar}), 7,23–7,26 м (2H_{Ar}), 7,29 д (2H_{Ar}, J 8,1 Гц), 7,47–7,53 м (2H_{Ar}), 7,54–7,59 м (4H_{Ar}), 7,63–7,71 м (3H_{Ar}+CH=), 7,80 ддд (2H_{Ar}, J 8,4, 7,0, 1,3 Гц), 8,23–8,31 м (6H_{Ar}), 8,65–8,68 м (2H_{Ar}), 8,86 д (1H_{Ar}, J 8,5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 56,15 (2OCH₃), 102,14 (1CH=), 111,78 (2CH_{Ar}), 121,13 (2CH_{Ar}), 121,29 (2CH_{Ar}), 123,48 (2CH=), 124,67 (2CH_{Ar}), 125,53 (2CH_{Ar}), 127,66 (4CH_{Ar}), 128,24 (2CH_{Ar}), 129,12 (4CH_{Ar}), 129,99 (2CH_{Ar}), 130,24 (2CH_{Ar}), 130,53 (2CH_{Ar}), 139,99 (2CH=), 124,22, 134,59, 134,65, 138,78, 141,23, 149,45, 151,59, 156,88, 164,33, 183,21 (10C_{четв.}). Найдено, %: C 76,87; H 4,69; N 3,19. $[M]^+$ 830. $C_{53}H_{38}N_2O_8$. Вычислено, %: C 76,61; H 4,61; N 3,37. M 830,88.

Заключение. Разработан удобный метод синтеза сложных эфиров атофана с фрагментами куркумина, азо-бензола, пиразолона, природных гидроксibenзальдегидов и их синтетических аналогов, а также исследована их антибактериальная активность в отношении культур *St. Aureus*, *P. Mirabilis*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Роберт-Никю М.Ц. Химия и технология химико-фармацевтических препаратов. М.: Медгиз, 1954. – С. 288–289.
2. Synthesis, molecular docking and biological evaluation of new quinoline analogues as potent anti-breast cancer and antibacterial agents / S.V. Rathod [et al.] // Indian Journal of Chemistry -Section B. – 2021. – Vol.60, № 9. – P. 1215–1222.
3. Facile synthesis of phenyl esters and amides of cinchophen using EDC.HCl and antibacterial activity / S. Shankerrao [et al.] // OCAIJ. – 2012. – Vol. 8, № 1. – P. 24-28.
4. Design of geometry, synthesis, spectroscopic (FT-IR, UV/Vis, excited state, polarization) and anisotropy (thermal conductivity and electrical) properties of new synthesized derivatives of (E,E)-azomethines in colored stretched poly (vinyl alcohol) matrix / S. Shahab [et al.] // J. Mol. Struct. – 2018. – Vol. 1157. – P. 536–550.
5. Upadhyay, A. A spectrophotometric study of impact of solvent, substituent and cross-conjugation in some 4-aminoantipyrine based Schiff base / A. Upadhyay, P. K. Kar, S. Dash // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2020. – Vol. 233. – № 118231.

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ, ЭЛЕКТРОННАЯ СТРУКТУРА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛА QUANTUM CHEMICAL MODELING, ELECTRONIC STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF PYRAZOL DERIVATIVES

A. A. Августинович^{1,2}, С. Н. Шахаб^{1,2}
A. A. Augustinovich^{1,2}, S. N. Shahab^{1,2}

¹Белорусский государственный университет, БГУ, г. Минск, Республика Беларусь

²Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Республика Беларусь
avgnastya@mail.ru

¹Belarusian State University, BSU, Minsk, Republic of Belarus

²International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

В настоящей работе проведено квантово-химическое моделирование 3-(4-нитрофенил)-5-(2,6-диметилфенил)-1H-пиразола и 3-(2-бромфенил)-5-(4-бромфенил)-1H-пиразола с помощью полуэмпирического метода PM6. Исследована электронная структура соединения. Рассчитаны электронные свойства, такие как E_{HOMO} и E_{LUMO} , а так же ширина запрещенной зоны как основной параметр биологической активности органических соединений.

In this paper, quantum chemical modeling of 3-(4-nitrophenyl)-5-(2,6-dimethylphenyl)-1H-pyrazole and 3-(2-bromophenyl)-5-(4-bromophenyl)-1H-pyrazole was carried out using the semi-empirical PM6 method. The electronic structure of the compound is investigated. Electronic properties, such as E_{HOMO} and E_{LUMO} , as well as the band gap width as the main parameter of the biological activity of organic compounds are calculated.

Ключевые слова: квантово-химическое моделирование, электронная структура, биологическая активность, HOMO, LUMO.

Keywords: quantum chemical modeling, electronic structure, biological activity, HOMO, LUMO.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2023-1-375-379>

Поиск новых эффективных лекарственных препаратов является одним из приоритетных направлений в современной фармацевтической индустрии. Разработка инновационного лекарственного препарата всегда начинается с поиска нового биологически активного соединения с последующим подтверждением его эффективности и безопасности. Одним из перспективных и развивающихся направлений в данной области является поиск средств, близких по структуре к «естественным» пиримидинам [1]. Как известно [2], пиримидиновые основания являются составной частью нуклеиновых кислот, в связи с чем их производные сочетают в себе несколько видов фармакологической активности: анаболической, противовирусной, противовоспалительной, противоопухолевой и др. В ряде экспериментов установлено, что соединения этой группы обладают вышеперечисленными свойствами, также ускоряют процессы репаративной регенерации, стимулируют клеточные и гуморальные факторы иммунитета [3].