

**АЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОДУКТЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ 3,5-ДИАМИНО-1,2,4-ТРИАЗОЛА С 4,5-ЗАМЕЩЕННЫМИ ФТАЛОНИТРИЛАМИ С КАРБОКСИГРУППАМИ****Т.В. Кустова, М.А. Апенкина, С.А. Знойко, Д.С. Степанова**

Кустова Татьяна Владимировна\*, Апенкина Мария Алексеевна, Знойко Серафима Андреевна, Степанова Диана Сергеевна

Кафедра технологии тонкого органического синтеза, Ивановский государственный химико-технологический университет, Шереметевский пр., 7, Иваново, Российская Федерация, 153000

E-mail: melenchuktv@mail.ru

*Настоящая работа посвящена ациклическим продуктам взаимодействия 3,5-диамино-1,2,4-триазола (гуаназола) с 4,5-карбоксы замещенными фталонитрилами. Выбор таких соединений обусловлен тем, что 3,5-диамино-1,2,4-триазол и его производные используются в медицинской практике в качестве многих лекарственных препаратов, а введение карбоксильных групп придает, как правило, растворимость в воде, каталитическую активность, демонстрирует интересные фотофизические и фотохимические свойства. Сочетая ценные свойства прекурсоров, можно создать функциональные материалы с практически полезными свойствами. Полученные трехзвенные продукты представляют собой порошкообразные вещества от оранжевого до красного цвета, хорошо растворимые как в воде, так и в других растворителях. Для установления строения соединений был использован комплекс современных физико-химических методов анализа. Ациклические триазолазамещенные карбоксисоединения содержат в своем составе реакционные центры, способные вступать во взаимодействие с ионами различных металлов с образованием прочных комплексных соединений. Нами продолжен синтетический ряд новых триазолсодержащих трехзвенных продуктов с ионами галлия, никеля, кобальта, который позволит в дальнейшем расширить возможность их практического применения и получить различного строения макрогетероциклы. Кроме этого, нами проведен прогноз спектра антибактериальной активности, цитотоксичности синтезированных продуктов взаимодействия с помощью виртуального скрининга с использованием программы Anti-Bac-Pred. Для оценки правильности прогноза спектров антибактериальной активности были проведены исследования синтезированных соединений in vitro на штаммах: Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Staphylococcus Epidermidis. Показана возможность применения ациклических продуктов с галлием в качестве потенциального антибактериального лекарственного препарата по отношению к грамотрицательным штаммам.*

**Ключевые слова:** трехзвенные продукты, 4,5-карбоксызамещенные фталонитрилы, металлокомплексы, антибактериальный скрининг, синтез, свойства

**ACYCLIC REACTION PRODUCTS OF 3,5-DIAMINO-1,2,4-TRIAZOLE WITH 4,5-SUBSTITUTED PHTHALONITRILES WITH CARBOXY GROUPS****T.V. Kustova, M.A. Apenkina, S.A. Znoyko, D.S. Stepanova**

Tatyana V. Kustova\*, Mariya S. Apenkina, Serafima A. Znoyko, Diana S. Stepanovna

Department of Fine Organic Synthesis Technology, Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Sheremetevskiy ave., 7, Ivanovo, 153000, Russia

E-mail: melenchuktv@mail.ru

*This work is devoted to acyclic products of the interaction of 3,5-diamino-1,2,4-triazole (guanazole) with 4,5-carboxy-substituted phthalonitriles. The choice of such compounds is due to the fact that 3,5-diamino-1,2,4-triazole and its derivatives are used in medical practice as many*

*drugs, and the introduction of carboxyl groups, as a rule, imparts solubility in water, catalytic activity, demonstrates interesting photophysical and photochemical properties. Combining the valuable properties of precursors, it is possible to create functional materials with practically useful properties. The resulting three-component products are powdery substances from orange to red in color, well soluble both in water and in other solvents. To establish the structure of the compounds, a complex of modern physicochemical methods of analysis was used. Acyclic triazole-substituted carboxy compounds contain in their composition reaction centers capable of interacting with ions of various metals to form stable complex compounds. We have continued the synthetic series of new triazole-containing three-unit products with gallium, nickel, and cobalt ions, which will further expand the possibility of their practical application and obtain macroheterocycles of various structures. In addition, we predicted the spectrum of antibacterial activity, cytotoxicity of the synthesized interaction products using virtual screening using the Anti-Bac-Pred program. To assess the correctness of the prediction of the spectra of antibacterial activity, in vitro studies of the synthesized compounds were carried out on strains: Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Staphylococcus Epidermidis. The possibility of using acyclic products with gallium as a potential antibacterial drug against gram-negative strains is shown.*

**Key words:** three-unit products, 4,5-carboxy-substituted phthalonitriles, metal complexes, antibacterial screening, synthesis, properties

**Для цитирования:**

Кустова Т.В., Апенкина М.А., Знойко С.А., Степанова Д.С. Ациклические продукты взаимодействия 3,5-диамино-1,2,4-триазола с 4,5-замещенными фталонитрилами с карбоксигруппами. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2022. Т. 65. Вып. 8. С. 62–69. DOI: 10.6060/ivkkt.20226508.6695.

**For citation:**

Kustova T.V., Apenkina M.A., Znoyko S.A., Stepanova D.S. Acyclic reaction products of 3,5-diamino-1,2,4-triazole with 4,5-substituted phthalonitriles with carboxy groups. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2022. V. 65. N 8. P. 62–69. DOI: 10.6060/ivkkt.20226508.6695.

## ВВЕДЕНИЕ

Малые циклы (пяти- и шестичленные карбоили гетероароматические соединения) являются строительными блоками для синтеза макромолекул - функциональных материалов с заданными свойствами [1-13]. Разработанные методы синтеза позволяют получать макрогетероциклы с различным строением внутренней координационной полости; включать в состав макросистемы гетероциклические фрагменты, которые входят в состав многих природных биологически активных и синтетических лекарственных веществ; проводить структурную модификацию по периферии [1-8]. Всё это служит основанием для систематического поиска макроциклов с практически ценными свойствами, в частности, биологическими.

Макрогетероциклические соединения обычно получают взаимодействием 1,3-дииминоизоиндолинов или 1,1-диалкокси-3-иминоизоиндолинов с ароматическими диаминами через стадию получения бис(1-имино-3-изоиндоленилиденамино)ариленов (трехзвенные продукты, ТЗП) [1, 4, 6, 7].

Трехзвенные продукты получают взаимодействием 1,3-дииминоизоиндолинов или 1,1-диалкокси-3-иминоизоиндолинов с ароматическими

диаминами в среде метанола при 40 °С. Превышение температуры резко снижает выход ТЗП за счет образования полиизоиндолинов и симметричных макроциклических соединений [1, 6-7]. ТЗП легко получают при использовании мета- и пара-диаминов. орто-Диамины не способны образовывать трехзвенные продукты, что связано, по-видимому, с пространственными затруднениями.

Известно [14], что трехзвенные интермедиаты, из которых получают макрогетероциклы, термически неустойчивы, поэтому для получения триазолофталоцианинов, более предпочтительным является использование их металлокомплексов [1, 6-7].

В данной работе строительными блоками для синтеза функциональных материалов с заданными свойствами служат триазольные фрагменты-фармакафоры и 4,5-замещенные фталонитрилы с карбоксигруппами.

Выбор таких соединений обусловлен тем, что 3,5-диамино-1,2,4-триазол (гуаназол) **1** и его производные – это один из наиболее перспективных объектов для химической модификации. Эти соединения используются в медицинской практике в качестве многих лекарственных препаратов [15-17]. Однако, известные препараты не всегда обладают

достаточной эффективностью и необходимой терапевтической широтой, что стимулирует постоянный поиск и исследование новых соединений. Введение карбоксильных групп придает, как правило, растворимость в воде, каталитическую активность, демонстрирует интересные фотофизические и фотохимические свойства [18-20].

Химия триазолсодержащих соединений давно известна [1, 6-7, 14-17] и продолжает привлекать многие научные группы интересными свойствами. Но на момент поставленной работы сведений о трехзвенных (ациклических) продуктах, содержащих гуаназол и карбоксизамещенные фталонитрилы, не обнаружено. Аналитический обзор литературы указывает на то, что исследования в области продолжения синтетического ряда триазолсодержащих макроциклов являются актуальными, перспективными и представляют несомненный теоретический и практический интерес. Таким образом, сочетая ценные свойства прекурсоров, можно создать функциональные материалы с практически полезными свойствами.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Исследование проведено с использованием ресурсов Центра коллективного пользования научным оборудованием ИГХТУ (при поддержке Мин-обнауки России, соглашение № 075-15-2021-671).

Электронные спектры поглощения (ЭСП) в видимой и УФ-областях регистрировали на спектрофотометре НТАСНІ U-2001 при комнатной температуре, в кварцевых прямоугольных кюветах толщиной 1-10 мм.

ИК спектры регистрировали на спектрометре AVATAR 360 FT-IR. Образцы для ИК спектров в виде таблеток готовили тщательным растиранием образца в KBr и прессованием, или растворением в органическом растворителе и нанесением раствора на KPC с дальнейшим испарением растворителя.

Определение молекулярных масс органических молекул проводилось на масс-спектрометре времяпролетном с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией AXIMA Confidence. MALDI-TOF масс-спектры получены на масс-спектрометре Shimadzu Biotech Axima Confidence в режиме положительных ионов с использованием в качестве матрицы - DHB (2,5-дигидроксibenзойная кислота), CHCA ( $\alpha$ -циано-4-гидроксикоричная кислота). Образцы готовили растворением исследуемого соединения в хлороформе ( $C = 10^{-4} - 10^{-5}$  моль/л).

Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на алюминиевых пластинах, покрытых

слоем силикагеля 60 F254 (E. Merck). Для колоночной хроматографии использовали силикагель марки Silica 60 0,05–0,20 мм (Macherey-Nagel).

Дополнительно был использован метод рентгеноспектрального микроанализа (совмещенный с СЭМ) для полуколичественной оценки концентрации химических элементов в исследуемых образцах.

Синтез гуаназола **1** проводили по известной методике [1, 4, 6] реакцией циклизации дициандиамида и гидразин гидрата. Синтез 4,5-ди(4-карбоксифенилсульфанил)фталонитрила **2** вели по известной методике [18].

Синтез 4,5-ди(2-карбоксифенокси)фталонитрила (**3**): 1 г (0,004 моль) 4-бром-5-нитрофталонитрила и 1,1 г (0,008 моль) салициловой кислоты растворяли в 50 мл ДМФА, а 1.1 г (0,008 моль) поташа растворяли в 2 мл воды. Затем водный раствор поташа вливали в смесь ДМФА, 4-бром-5-нитрофталонитрила и салициловой кислоты. Полученную смесь нагревали при температуре 70 °С в течение 12 ч при постоянном перемешивании. Далее отфильтровывали на бумажном фильтре полученную смесь и промывали изопропиловым спиртом. Выход: 1,42 г (89 %). Найдено, %: С 66,03; N 6,95; H 3,44. Вычислено, %: С 66,17; N 7,02; H 3,01.  $C_{22}H_{12}N_2O_6$ . ММ 400. MALDI-TOF (CHCA)  $m/z$ : 399  $[M+H]^+$ . ИК спектр,  $cm^{-1}$ : 3445 (-OH), 2234 ( $C\equiv N$ ), 1706 ( $C=O$ ), 1228 (Ar-O-Ar).  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 8,33 с (H1, 2H), 7,99-7,95 м (H2, 2H), 7,75-7,73 м (H5, 2H), 7,43-7,32 м (H3, 2H), 6,91-6,75 м (H4, 2H).

**Общая методика** получения трехзвенных продуктов (ТЗП) на основе 3,5-диамино-1,2,4-триазола [1, 4, 6]: соответствующий фталонитрил **2-3** добавляли к раствору метилата натрия при 20-25 °С и перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. После выдержки в реакционную массу вносили хлорид аммония и гуаназол **1** и поднимали температуру до 40 °С. При этой температуре реакционную смесь выдерживали 8 ч. По окончании выдержки реакционную массу охлаждали и выливали в воду. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой, эфиром и высушивали на воздухе.

Синтез 3,5-бис-(5(6)-4(5)-ди(4-карбоксифеноксифенилсульфанил)-3-иминоизоиндолин-1-илиденамино)-1,2,4-триазола (**4**) проводили по известной методике [1, 4, 6] взаимодействием 0,4 г (1 ммоль) гуаназола **1** и 0,86 г (2 ммоль) 4,5-ди(4-карбоксифеноксифенилсульфанил)фталонитрила **2** в присутствии метилата натрия. Выход: 1,0 г (60 %). Продукт не плавится при нагревании до 250 °С. ИК спектр (KBr)  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3411  $cm^{-1}$  (-OH), 1718  $cm^{-1}$  ( $C=O$ ),

1258  $\text{cm}^{-1}$  (Ar-O-Ar), 1078  $\text{cm}^{-1}$  (N=N), 766  $\text{cm}^{-1}$  (C-N). MM 963,10. MALDI-TOF (CHCA) m/z: 963,436  $[\text{M}]^+$ .

Синтез 3,5-бис-((5(6)-4,5-ди(2-карбоксифенокси)-3-иминоизоиндолин-1-илиденамино)-1,2,4-триазола) (**5**) проводили по известной методике [1, 4, 6] взаимодействием 0,4 г (1 ммоль) гуаназола **1** и 0,8 г (2 ммоль) 4,5-ди(2-карбоксифенокси)фталонитрила **3** в присутствии метилата натрия. Выход: 1,35 г (77 %). MM 899,19. MALDI-TOF (DHB) m/z: 896,25  $[\text{M}]^+$ .

**Общая методика** получения металлокомплексов замещенных бис(1-имино-3-изоиндолинилиденамино)триазолов: смесь, состоящую из (0,5 ммоль) соответствующего ТЗП **4-5** и (0,5 ммоль) ацетатов металлов (Ni, Co, Ga) в 15 мл 2-этоксиэтанола, выдерживали при температуре 80 °C в течение 90 мин. Затем реакционную массу выливали в воду, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, метанолом и высушивали.

Синтез [3,5-бис-(5(6)-4(5)-ди(4-карбоксифеноксифенилсульфанил)-3-иминоизоиндолин-1-илиденамино)-1,2,4-триазола]никель(II) (**6**) проводили в соответствии с методикой, опубликованной в работе [4, 8]. Смесь, состоящую из 0,31 г (0,5 ммоль) соответствующего ТЗП **4** и 0,08 г (0,5 ммоль) ацетата никеля  $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  в 15 мл 2-этоксиэтанола, выдерживали при температуре 80 °C. Затем реакционную массу выливали в воду, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, метанолом и высушивали. Выход: 0,17 (50%). MM 1078,04. MALDI-TOF (DHB), m/z: 1080,43  $[\text{M}+3\text{H}]^+$ .

Синтез [3,5-бис-(5(6)-4(5)-ди(4-карбоксифеноксифенилсульфанил)-3-иминоизоиндолин-1-илиденамино)-1,2,4-триазола]кобальт(II) (**7**) проводили в соответствии с методикой, опубликованной в работе [4, 8]. Смесь, состоящую из 0,31 г (0,5 ммоль) соответствующего ТЗП **4** и 0,08 г (0,5 ммоль) ацетата кобальта  $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  в 15 мл 2-этоксиэтанола, выдерживали при температуре 80 °C. Затем реакционную массу выливали в воду, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, метанолом и высушивали. Выход: 0,14 (43%). Найдено, %: MM 1078,03. MALDI-TOF (DHB), m/z: 1079,38  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез [3,5-бис-(5(6)-4-(4-карбоксифеноксифенилсульфанил)-5-нитро)-3-иминоизоиндолин-1-илиденамино)-1,2,4-триазола]галлий (III) (**8**) проводили в соответствии с методикой, опубликованной в работе [4, 8]. Смесь, состоящую из 0,31 г (0,5 ммоль) соответствующего ТЗП **4** и 0,08 г (0,5 ммоль) ацетата галлия  $\text{Ga}(\text{CH}_3\text{COO})_3$  в 15 мл 2-этоксиэтанола, выдерживали при температуре 80 °C. Затем реакционную массу выливали в воду, выпавший осадок отфильтровывали, промывали

водой, метанолом и высушивали. Выход: 0,16 (51%). Найдено, %: MM 1029,00. MALDI-TOF (DHB), m/z: 1031,01  $[\text{M}+2\text{H}]^+$ .

Синтез [3,5-бис-(4,5-ди(2-карбоксифенокси)-3-иминоизоиндолин-1-илиденамино)-1,2,4-триазола]кобальт(II) (**9**) проводили в соответствии с методикой, опубликованной в работе [4, 8]. Смесь, состоящую из 0,58 г (0,5 ммоль) соответствующего ТЗП **5** и 0,17 г (0,5 ммоль) ацетата кобальта  $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  в 15 мл 2-этоксиэтанола, выдерживали при температуре 80 °C. Затем реакционную массу выливали в воду, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, метанолом и высушивали. Выход: 2,21 (35 %). MM 1014,12. MALDI-TOF (DHB), m/z: 1038,01  $[\text{M}+\text{Na}+\text{H}]^+$ .

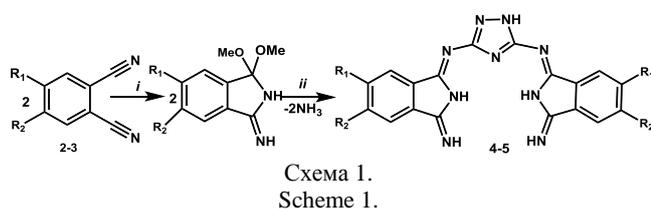
Синтез [3,5-бис-(4,5-ди(2-карбоксифенокси)-3-иминоизоиндолин-1-илиденамино)-1,2,4-триазола]никель(II) (**10**) проводили в соответствии с методикой, опубликованной в работе [4, 8]. Смесь, состоящую из 0,58 г (0,5 ммоль) соответствующего ТЗП **5** и 0,17 г (0,5 ммоль) ацетата кобальта  $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  в 15 мл 2-этоксиэтанола, выдерживали при температуре 80 °C. Затем реакционную массу выливали в воду, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, метанолом и высушивали. Выход: 2,21 (47 %). MM 1013,12. MALDI-TOF (DHB), m/z: 1036,01  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

Синтез [3,5-бис-(4,5-ди(2-карбоксифенокси)-3-иминоизоиндолин-1-илиденамино)-1,2,4-триазола]галлий(III) (**11**) проводили в соответствии с методикой, опубликованной в работе [4, 8]. Смесь, состоящую из 0,58 г (0,5 ммоль) соответствующего ТЗП **5** и 0,17 г (0,5 ммоль) ацетата кобальта  $\text{Ga}(\text{CH}_3\text{COO})_3$  в 15 мл 2-этоксиэтанола, выдерживали при температуре 80 °C. Затем реакционную массу выливали в воду, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, метанолом и высушивали. Выход: 2,21 (53 %). MM 965,10. MALDI-TOF (DHB), m/z: 967  $[\text{M}+2\text{H}]^+$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Бис(1-имино-3-изоиндолинилиденамино)арилены (ТЗП) являются ациклическими продуктами взаимодействия 1,3-дииминоизоиндолинов или 1,1-диалкокси-3-иминоизоиндолинов с ароматическими диаминами в среде метанола при 40 °C. В качестве диамина в настоящей работе использовался гуаназол **1** (схема 1). В основе получения алкоксииминоизоиндолинов, являющихся важными промежуточными продуктами в синтезе ТЗП, лежит реакция фталонитрила и его замещенных с алкоглятами щелочных металлов в спиртовой среде [1, 4, 6]. Фталонитрил в сильно поляризующей спиртовой

среде переходит в биполярный ион, который, присоединяя молекулу алкоголята щелочного металла, переходит в производное изоиндоленина.



$R_1 = R_2 = \text{SC}_6\text{H}_4(4\text{-COOH})$  (**2**, **4**),  $R_1=R_2= \text{OC}_6\text{H}_4(2\text{-COOH})$  (**3**, **5**),  $I = \text{MeONa}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $20^\circ\text{C}$ , 1,5-2 ч;  
 $II = 3,5\text{-диамино-1Н-1,2,4-триазол}$  **1**,  $40^\circ\text{C}$ , 8 ч.

Синтез осуществлялся аналогично известной методике: соответствующий фталонитрил **2**, **3** добавляли к раствору метилата натрия при  $20\text{-}25^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 2 ч. После выдержки в реакционную массу вносили хлорид аммония и гуаназол **1** и поднимали температуру до  $40^\circ\text{C}$ . При этой температуре реакционную смесь выдерживали 8 ч. По окончании выдержки реакционную массу охлаждали и выливали в воду. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой, эфиром и высушивали на воздухе.

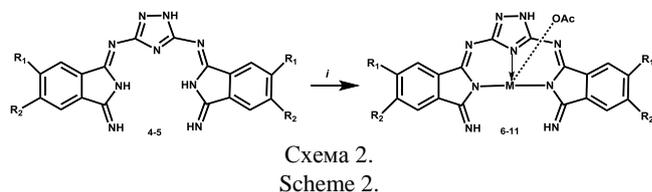
В масс-спектрах полученных соединений **4-5** присутствуют пики целевых продуктов, а также продуктов фрагментации. Совпадение значений  $m/z$  с массой молекулярного иона, а также характеристичных распределений молекулярных ионов с расчетными значениями является подтверждением состава соединений. Молекулярный ион трехзвенного продукта 4 MALDI-TOF (СНСА)  $m/z$ : 963,436 соответствует молекулярной массе ТЗП  $[\text{M}]^+$ .

В электронных спектрах поглощения всех ТЗП отсутствуют полосы поглощения в видимой области, но практически все они содержат интенсивные полосы в области 330 – 400 нм, обусловленные, по-видимому, наличием перекрещивающейся системы сопряжения, которую можно обнаружить у данных соединений.

Полученные трехзвенные продукты представляют собой порошкообразные вещества от оранжевого до красного цвета, хорошо растворимые как в воде, так и в спирте, в хлороформе. Для установления строения соединений были использованы методы ИК-спектроскопии, элементного анализа, а также данные масс-спектрометрии.

В ИК спектрах соединений **4-5** присутствуют полосы поглощения в области  $3420\text{-}3292\text{ см}^{-1}$  и  $1590\text{-}1530\text{ см}^{-1}$ , вызванные валентными и деформационными колебаниями связей Н–N имино-

групп, в области  $1500\text{-}1450\text{ см}^{-1}$ , отвечающие валентным колебаниям связей С=C ароматических систем. Все ТЗП содержат в своем составе реакционные центры, способные вступать во взаимодействие с ионами различных металлов с образованием прочных комплексных соединений. Трехзвенные интермедиаты, из которых получают макрогетероциклы, термически неустойчивы, поэтому для получения триазолофталоцианинов, более предпочтительным является использование их металлокомплексов [1, 4, 6]. В связи с этим нами получены металлокомплексы **6-11** с ацетатами металлов (Ni, Co, Ga) в 15 мл 2-этоксиэтанола при температуре  $80^\circ\text{C}$  в течение 90 мин (схема 2). Затем реакционную массу выливали в воду, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, метанолом и высушивали.



$R_1 = R_2 = \text{SC}_6\text{H}_4(4\text{-COOH})$  (**4**, **6-8**),  $R_1=R_2= \text{OC}_6\text{H}_4(2\text{-COOH})$  (**5**, **9-11**),  $I = \text{M}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ ,  $\text{EtOC}_2\text{H}_4\text{OH}$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 90 мин.  $\text{M} = \text{Ni}$  (a),  $\text{Co}$  (b),  $\text{Ga}$  (c)

Контроль за процессом образования комплексов осуществлялся с помощью тонкослойной хроматографии. Дополнительно для полуколичественной оценки концентрации химических элементов в исследуемых образцах был использован метод рентгеноспектрального микроанализа (совмещенный с СЭМ).

Одной из наиболее важных задач фармацевтической химии является поиск и разработка безопасных лекарственных препаратов. Создание новых лекарственных веществ – трудоемкий и длительный процесс. С целью снижения временных затрат на поиск молекулы с заданными свойствами и наименьшим токсическим действием были разработаны программы (PASS, CLC-Pred и Anti-Bac-Pred), позволяющие прогнозировать наличие биологических и антибактериальных свойств по структурной формуле соединения [19-24]. Результаты прогноза биологической активности соединения выдаются программой PASS в виде спектра биологической активности, который включает упорядоченный список названий определенных активностей и вероятностей:  $P_a$  – «быть активным»,  $P_i$  – «быть неактивным».

Программа выполняет упорядочение по убыванию разности ( $P_a - P_i$ ), соответственно, чем больше величина  $P_a$  и чем меньше величина  $P_i$ , тем больше шанс обнаружить данную активность в эксперименте. Средняя точность прогноза может достигать свыше 90%.

Прогнозирование спектра биологической активности с использованием программы PASS позволило сделать вывод о том, на действие каких ферментов с наибольшей вероятностью будет оказывать влияние исследованные структуры (табл. 1).

Таблица 1

**Прогноз спектра биологической активности галлиевых комплексов на ферменты**

**Table 1. Prediction of the spectrum of biological activity of gallium complexes on enzymes**

$P_a$	$P_i$	Activity
0,910	0,001	Antineoplastic (non-Hodgkin's lymphoma)
0,895	0,002	Macular degeneration treatment
0,887	0,002	Antineoplastic (multiple myeloma)
0,873	0,005	Apoptosis agonist
0,687	0,007	Aminobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor

Исследования показали, что молекулы ТЗП с галлием **8**, **11** с вероятностью 90,9-91% может проявлять свойства против неходжкинской лимфомы (заболевание, при котором в лимфатической системе образуются злокачественные раковые клетки). Кроме того, этот трехзвенный продукт потенциально способен ингибировать киназы рецептора тромбоцитарного фактора роста ( $P_a = 0,687$ ;  $P_i = 0,007$ ), т. е. регулировать пролиферацию, дифференцировку, рост клеток и развитие онкологических заболеваний.

С использованием программы Anti-Vac-Pred мы определили возможность применения в медицине.

Таблица 2

**Возможность применения галлиевых комплексов **8**, **11** в медицине**

**Table 2. Possibility of application of gallium complexes **8**, **11** in medicine**

Наименование бактерии	$P_a$
<i>Yersinia pestis</i>	0,3467
<i>Bacteroides stercoris</i>	0,3374
<i>Parabacteroides merdae</i>	0,3198
<i>Shigella sp.</i>	0,3184
<i>Bacteroides uniformis</i>	0,3179

Прогноз спектра антибактериальной активности показал, что трехзвенные продукты **8**, **11** может быть активен по отношению к грамотрицательному штамму из семейства *Yersinia pestis* "чумная

палочка" и *Bacteroides stercoris* с вероятностью 34-35%, т.е. возможно включение данной молекулы в состав лекарственного препарата, который потенциально сможет применяться для лечения различных гнойно-воспалительных заболеваний после травм, оперативных вмешательств, инструментальных исследований, при онкопатологиях или иммунодефиците, такие как перитонит, абсцессы, эндокардит, сепсис, тонзиллит, пародонтоз. Бактероиды являются причиной более чем половины всех внутрибрюшинных анаэробных инфекций. Бактероиды часто вызывают поражение женских внутренних половых органов: цервициты, эндометриты, аднекситы, инфекции в малом тазу. Обнаруживают бактериоиды и при простатитах, хронически протекающих осложнённых уретритах у мужчин, у пациентов с упорным течением заболевания и частыми рецидивами. С вероятностью 27,33% данные молекулы проявляет противомикробную активность по отношению к грамположительному штамму бактерий *Clostridium ramosum*. Эта бактерия присутствует в микрофлоре кишечника здорового человека, но при патологии вызывает излишнее всасывание жиров. Таким образом, потенциально галлиевые металлокомплексы ациклических трехзвенных продуктов **8**, **11** могут быть использованы при лечении ожирения.

Для оценки правильности прогноза спектров антибактериальной активности мы провели исследование на базе Областного противотуберкулезного диспансера имени М.Б. Стоюнина на трех штаммах бактерий: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus Epidermidis*. Результаты исследования показали, что полученные соединения не проявляют антибактериальной активности по отношению к этим штаммам, кроме галлиевых комплексов **8**, **11**. Это подтверждают и данные антибактериального скрининга, поэтому исследования в данном направлении будут продолжены.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, в результате настоящей работы получены новые данные о триазолсодержащих соединениях, которые расширяют наши знания о свойствах исследуемого класса гетероциклических веществ. Продолжен синтетический ряд новых триазолсодержащих трехзвенных продуктов с ионами галлия, никеля, кобальта, который позволит в дальнейшем расширить возможность их практического применения и получить различного строения макрогетероциклы. Проведен прогноз спектра антибактериальной активности, цитоток-

сичности синтезированных продуктов взаимодействия с помощью виртуального скрининга с использованием программы Anti-Bac-Pred. Исследована антибактериальная активность синтезированных соединений *in vitro* на штаммах: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus Epidermidis*. Показана возможность применения ациклических продуктов с галлием в качестве потенциального антибактериального лекарственного препарата к грамотрицательным штаммам.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. **Koifman O.I., Ageeva T.A., Beletskaya I.P.** Macroheterocyclic Compounds – a Key Building Block in New Functional Materials and Molecular Devices. *Macroheterocycles*. 2020. 13 (4). P. 311. DOI: 10.6060/mhc200814k.
2. **Кобаяши Н.** Спектроскопически и/или структурно интригующие фталоцианины и родственные соединения. Часть 1. Мономерные системы. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2019. Т. 62. Вып. 4. С. 4–46. DOI: 10.6060/ivkkt.20196206.5913\_1.
3. **Islyaikin M. K., Ferro V. R., Garcia de la Vega J.M.** Aromaticity in tautomers of triazoleporphyrazine. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*. 2002. P. 2104–2109.
4. **Данилова Е.А., Исляйкин М.К.** Синтез и свойства трет-бутилзамещенных макрогетероциклических соединений и их комплексов с металлами. *Успехи химии порфиринов*. 2004. Т. 4. С. 356–375.
5. **Kustov A.V., Kustova T.V., Belykh D.V., Khudyaeva I.S., Berezin D.B.** Synthesis and investigation of novel chlorin sensitizers containing the myristic acid residue for antimicrobial photodynamic therapy. *Dyes and Pigments*. 2020. V. 173. P. 107948. DOI: 10.1016/j.dyepig.2019.107948.
6. **Danilova E.A., Kudayarova T.V., Islyaikin M.K., Koifman O.I.** Synthron-Based Approach to the Design of Macroheterocyclic Compounds Using Diaminotriazolones and Diamonotriazolones. *Russ. J. of General Chem.* 2018. V. 88. N 9. P. 2000–2012 (in Russian). DOI: 10.1134/S1070363218090438.
7. **Данилова Е.А., Бутина Ю.В., Кустова Т.В., Коифман О.И.** Полигетероциклические соединения на основе диаминоазолов, содержащие атомы азота и серы. *Функциональные материалы на основе тетрапиррольных макрогетероциклических соединений*. М.: Ленанд. 2019. Гл. 12. С. 448–488.
8. **Исляйкин М.К., Данилова Е.А.** Структурные аналоги тетрапиррольных макроциклов и их биологические свойства (обзор). *Изв. АН. Сер. хим.* 2007. № 4. С. 663–679. DOI: 10.1007/s11172-007-0107-z.
9. **Kustov A.V., Kudayarova T.V., Antonova O.A., Smirnova N.L., Kladiev A.A., Kladiev A.A.** Solvation and Ion-ion Interactions in Aqueous and Non-aqueous Solutions of Cationic Cytostatic Agent Prospidium Chloride. *Mendeleev Commun.* 2019. V. 29. N 4. P.441–443. DOI: 10.1016/j.mencom.2019.07.029.
10. **Berezin D.B., Makarov V.V., Znoyko S.A., Mayzlish V.E., Kustov A.V.** Aggregation of Water Soluble Octaanionic Phthalocyanines and Their Photoinactivation Antimicrobial Effect in Vitro. *Mendeleev Commun.* 2020. V. 30. N 5. P. 621–623. DOI: 10.1016/j.mencom.2020.09.023.
11. **Kustov A.V., Smirnova N.L., Venediktov E.A., Kruchin S.O., Kudayarova T.V., Berezin D.B., Belykh D.V., Khudyaeva I.S.** Synthesis and investigation of water-soluble

*Работа выполнена в рамках Государственного задания, тема № FZZW-2020-0008.*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.*

*The work was carried out within the framework of the State Task, topic No. FZZW-2020-0008.*

*The authors declare the absence a conflict of interest warranting disclosure in this article.*

#### REFERENCES

1. **Koifman O.I., Ageeva T.A., Beletskaya I.P.** Macroheterocyclic Compounds – a Key Building Block in New Functional Materials and Molecular Devices. *Macroheterocycles*. 2020. 13 (4). P. 311. DOI: 10.6060/mhc200814k.
2. **Kobayashi N.** Spectroscopically and/or structurally intriguing phthalocyanines and related compounds. Part 1. Monomeric systems. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2019. V. 62. N 4. P. 4–46. DOI: 10.6060/ivkkt.20196206.5913\_1.
3. **Islyaikin M. K., Ferro V. R., Garcia de la Vega J.M.** Aromaticity in tautomers of triazoleporphyrazine. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*. 2002. P. 2104–2109.
4. **Danilova E.A., Islyajkin M.K.** Sintez i svojstva tret-butilzameshchennykh makrogeterociklicheskih soedinenij i ih kompleksov s metallami. *Uspekhi himii porfirinov*. SPb.: *Izd-vo NII Himii SPbGU*. 2004. V 4. P. 365–375 S1070363218090438 (in Russian).
5. **Kustov A.V., Kustova T.V., Belykh D.V., Khudyaeva I.S., Berezin D.B.** Synthesis and investigation of novel chlorin sensitizers containing the myristic acid residue for antimicrobial photodynamic therapy. *Dyes and Pigments*. 2020. V. 173. P. 107948. DOI: 10.1016/j.dyepig.2019.107948.
6. **Danilova E.A., Kudayarova T.V., Islyaikin M.K., Koifman O.I.** Synthron-Based Approach to the Design of Macroheterocyclic Compounds Using Diaminotriazolones and Diamonotriazolones. *Russ. J. of General Chem.* 2018. V. 88. N 9. P. 2000–2012. DOI: 10.1134/S1070363218090438 (in Russian).
7. **Danilova E.A., Butina Yu.V., Kustova T.V., Koifman O.I.** Poligeterociklicheskie soedineniya na osnove diaminoazollov, soderzhashchie atomy azota i sery. *Funktional'nye materialy na osnove tetrapirrol'nykh makrogeterociklicheskih soedinenij*. 2019. glava 12. P. 448–488 (in Russian).
8. **Islyaikin M.K., Danilova E.A.** Structural analogs of tetrapyrrole macrocycles and their biological properties. *Russ. Chem. Bull. Int. Edit.* 2007. V. 5 (4). P. 689–706 (in Russian). DOI: 10.1007/s11172-007-0107-z.
9. **Kustov A.V., Kudayarova T.V., Antonova O.A., Smirnova N.L., Kladiev A.A., Kladiev A.A.** Solvation and Ion-ion Interactions in Aqueous and Non-aqueous Solutions of Cationic Cytostatic Agent Prospidium Chloride. *Mendeleev Commun.* 2019. V. 29. N 4. P.441–443. DOI: 10.1016/j.mencom.2019.07.029.
10. **Berezin D.B., Makarov V.V., Znoyko S.A., Mayzlish V.E., Kustov A.V.** Aggregation of Water Soluble Octaanionic Phthalocyanines and Their Photoinactivation Antimicrobial Effect in Vitro. *Mendeleev Commun.* 2020. V. 30. N 5. P. 621–623. DOI: 10.1016/j.mencom.2020.09.023.
11. **Kustov A.V., Smirnova N.L., Venediktov E.A., Kruchin S.O., Kudayarova T.V., Berezin D.B., Belykh D.V., Khudyaeva I.S.** Synthesis and investigation of water-soluble

- chlorophyll pigments for antimicrobial photodynamic therapy. *Dyes and Pigments*. 2018. V. 149. P. 553-559. DOI: 10.1016/j.dyepig.2017.09.073.
12. **Kustov A.V., Belykh D.V., Smirnova N.L., Khudyaeva I.S., Berezin D.B.** Partition of methylpheophorbide a, dioxidine and their conjugate in the 1-octanol/phosphate saline buffer biphasic system. *J. Chem. Thermodyn.* 2017. V. 115. P. 302–306. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2017.07.031>.
  13. **Знойко С.А., Елизарова А.П., Кустова Т.В., Наконечная А.Н.** Комплексы эрбия и лютеция «сэндвичевого» типа, содержащие фрагменты тетраантрахинонопорфирина и замещенных фталоцианинов. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2021. Т. 64. Вып. 4. С. 42-51. DOI: 10.6060/ivkkt.20216404.6380.
  14. **Gong X., Milic T., Xu C., Batteas J.D., Drain C.M.** Preparation and characterization of porphyrin nanoparticles. *Journal of the American Chemical Society*. 124: 14290-1. PMID 12452687. DOI: 10.1021/Ja027405Z.
  15. **Strzelecka M., Swiatek P.** 1,2,4-Triazoles as Important Antibacterial Agents Pharmaceuticals. 2021. V. 14. P. 224. DOI: 10.3390/ph14030224.
  16. **Машковский М.Д.** Лекарственные средства. 16-е изд., перераб., испр. и доп. М.: Новая волна. 2020. 1216 с. ISBN: 978-5-7864-0320-7.
  17. **Burke H.M., Gallagher J.F., Indelli M.T., Vos J.G.** The synthesis and characterisation of Rh(III) complexes with pyridyl triazole ligands. *Inorganica Chimica Acta*. 2004. V. 357. N 10. P. 2989-3000. DOI: 10.1016/j.ica.2004.03.003.
  18. **Vashurin A.S., Maizlish V.E., Kuzmina I., Znoyko S.A., Morozova A., Razumov M., Koifman O.I.** Symmetrical and difunctional substituted cobalt phthalocyanines with benzoic acids fragments: Synthesis and catalytic activity. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*. 2017. V. 21. N 1. P. 37–47. DOI: 10.1142/S108842461750002X.
  19. **Sakar M.A., Cabir B.** Selçuk Gümüş and Mehmet Salih Ağırtaş. Synthesis of metallophthalocyanines with four oxy-2,2-diphenylacetic acid substituents and their structural and electronic properties. *Heterocycl. Commun.* 2016. V. 22. N 5. P. 275–280. DOI:10.1515/hc-2016-0120.
  20. **Mahmiani Y., Sevim A.M., Gul A.** Photocatalytic degradation of 4-chlorophenol under visible light by using TiO<sub>2</sub> catalysis impregnated with Co (II) and Zn (II) phthalocyanine derivatives. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* 2016. V. 321. P. 24–32. DOI: 10.1016/j.jphotochem.2015.12.015.
  21. **Garcia I.D., Sevim A.M., Escosura A., Torres T.** Synthesis of unsymmetrical carboxyphthalocyanines by palladium-catalyzed hydroxycarbonylation of iodosubstituted precursors. *Org. Biomol. Chem.* 2013. V. 11. N 14. P. 2237–2240. DOI:10.1039/C3OB27468C.
  22. **Поройков В.В., Филимонов Д.А., Глоризова Т.А.** Компьютерное предсказание биологической активности химических веществ: виртуальная хемогеномика. *Вестник ВОГиС*. 2009. Т. 1. № 13. С. 137-143.
  23. **Filimonov D. A., Druzhilovskiy D. S., Lagunin. A. A., Glorizova T.A.** Computer-aided Prediction of Biological Activity Spectra for Chemical Compounds: Opportunities and Limitations. *Biomedical Chemistry: Research and Methods*. 2018. V. 1. N 1. P. 1-21.
  24. **Lagunin A.A., Zakharov A.V., Filimonov D.A., Poroikov V.V.** QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction. *Molecular Informatics*. 2011. V. 30. N 2-3. P. 241-250.
  12. **Kustov A.V., Belykh D.V., Smirnova N.L., Khudyaeva I.S., Berezin D.B.** Partition of methylpheophorbide a, dioxidine and their conjugate in the 1-octanol/phosphate saline buffer biphasic system. *J. Chem. Thermodyn.* 2017. V. 115. P. 302–306. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2017.07.031>.
  13. **Znoiko S.A., Elizarova A.P., Kustova T.V., Nakonechnaya A.N.** Erbium and sandwich-type lutetium complexes containing fragments of tetraanthrachinoporphyrazine and substituted phthalocyanines. *ChemChemTech [Изв. Высш. Учебн. Завед. Хим. Хим. Технол.]* 2021. V. 64. N 4. P. 42-51. DOI: 10.6060/ivkkt.20216404.6380.
  14. **Gong X., Milic T., Xu C., Batteas J.D., Drain C.M.** Preparation and characterization of porphyrin nanoparticles. *Journal of the American Chemical Society*. 124: 14290-1. PMID 12452687. DOI: 10.1021/Ja027405Z.
  15. **Strzelecka M., Swiatek P.** 1,2,4-Triazoles as Important Antibacterial Agents Pharmaceuticals. 2021. V. 14. P. 224. DOI: 10.3390/ph14030224.
  16. **Mashkovsky M.D.** Medicines. 16th ed., Rev., Rev. and additional. M.: New wave. 2020. 1216 с. ISBN: 978-5-7864-0320-7 (in Russian).
  17. **Burke H.M., Gallagher J.F., Indelli M.T., Vos J.G.** The synthesis and characterisation of Rh(III) complexes with pyridyl triazole ligands. *Inorganica Chimica Acta*. 2004. V. 357. N 10. P. 2989-3000. DOI: 10.1016/j.ica.2004.03.003.
  18. **Vashurin A.S., Maizlish V.E., Kuzmina I., Znoyko S.A., Morozova A., Razumov M., Koifman O.I.** Symmetrical and difunctional substituted cobalt phthalocyanines with benzoic acids fragments: Synthesis and catalytic activity. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*. 2017. V. 21. N 1. P. 37–47. DOI: 10.1142/S108842461750002X.
  19. **Sakar M.A., Cabir B.** Selçuk Gümüş and Mehmet Salih Ağırtaş. Synthesis of metallophthalocyanines with four oxy-2,2-diphenylacetic acid substituents and their structural and electronic properties. *Heterocycl. Commun.* 2016. V. 22. N 5. P. 275–280. DOI:10.1515/hc-2016-0120.
  20. **Mahmiani Y., A.M. Sevim, Gul A.** Photocatalytic degradation of 4-chlorophenol under visible light by using TiO<sub>2</sub> catalysis impregnated with Co (II) and Zn (II) phthalocyanine derivatives. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* 2016. V. 321. P. 24– 32. DOI:10.1016/j.jphotochem.2015.12.015.
  21. **Garcia I.D., Sevim A.M., Escosura A., Torres T.** Synthesis of unsymmetrical carboxyphthalocyanines by palladium-catalyzed hydroxycarbonylation of iodosubstituted precursors. *Org. Biomol. Chem.* 2013. V.11. N14. P. 2237–2240. DOI: 10.1039/C3OB27468C.
  22. **Poroikov V.V., Filimonov D.A., Glorizova T.A.** Computer prediction of biological activity of chemicals: virtual chemogenomics. *Vestnik VOGiS*. 2009. V. 1. N. 13. P. 137-143.
  23. **Filimonov D. A., Druzhilovskiy D. S., Lagunin. A. A., Glorizova T.A.** Computer-aided Prediction of Biological Activity Spectra for Chemical Compounds: Opportunities and Limitations. *Biomedical Chemistry: Research and Methods*. 2018. V. 1. N 1. P. 1-21.
  24. **Lagunin A.A., Zakharov A.V., Filimonov D.A., Poroikov V.V.** QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction. *Molecular Informatics*. 2011. V. 30. N 2-3. P. 241-250.

Поступила в редакцию (Received) 18.04.2022

Принята к опубликованию (Accepted) 24.05.2022