

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.556.3+547.826.1+681.7.064.844 DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2025.4.59>

Е. А. Дикусар¹, Л. Н. Филиппович^{1,3}, Т. П. Ахламенок¹, Н. В. Богданова²,
Е. Н. Маргун¹, Н. А. Жуковская¹, С. Г. Стёпин⁴, А. Л. Пушкарчук¹,
Д. В. Ермак⁵, С. А. Кутень⁵

СИНТЕЗ НОВЫХ ХЕЛАТИРОВАННЫХ МЕДНЫХ, ЦИНКОВЫХ, КОБАЛЬТОВЫХ, НИКЕЛЕВЫХ, БАРИЕВЫХ, МАРГАНЦЕВЫХ, ОЛОВЯННЫХ, ИТТРИЕВЫХ И ИНДИЕВЫХ СОЛЕЙ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ

¹ Институт физико-органической химии НАН Беларуси,
г. Минск, Республика Беларусь

² Международный государственный экологический институт им. А. Д. Сахарова
Белорусского государственного университета,
г. Минск, Республика Беларусь

³ Институт химии новых материалов НАН Беларуси,
г. Минск, Республика Беларусь

⁴ Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

⁵ Институт ядерных проблем БГУ, г. Минск, Республика Беларусь

*Перспективным методом поиска потенциально биоактивных агентов служит синтез хелатированных солей переходных и непереходных металлов с азотсодержащими гетероциклическими карбоновыми кислотами. В статье представлены результаты синтеза хелатированных медных, цинковых, кобальтовых, никелевых, бариевых, марганцевых, оловянных, иттриевых и индиевых солей 2-фенилхинолин-4-карбоновой, хинальдиновой (2-хинолинкарбоновой) и 4-(9,9-диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)бензойной кислот. Состав и строение полученных соединений установлены на основании данных элементного анализа, ИК-спектроскопии и гравиметрии. Было установлено, что полученные соли обладают слабой или умеренной активностью против штаммов *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*.*

Ключевые слова: 2-фенилхинолин-4-карбоновая кислота, хинальдиновая кислота, 4-(9,9-диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)бензойная кислота, соли меди, цинка, кобальта, никеля, бария, марганца, олова, иттрия, индия, инфракрасные спектры, антимикробная активность, диффузия в агар, квантово-химическое моделирование.

ВВЕДЕНИЕ

В нашем предыдущем сообщении были представлены методы синтеза и исследования антимикробной активности по отношению к штаммам культур *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* медных и цинковых солей 2-фенилхинолин-4-карбоновой, хинальдиновой (2-хинолинкарбоновой), 4,5-дихлоризо-тиазол-3-карбоновой, 5-аминооротовой (5-амино-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбоновой) и 2-(3,4-диметоксифенилэтил)-1-оксо-1,2,

3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоновой кислот [1].

Цель данной работы состояла в синтезе хелатированных солей цинхофена (2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты) **1**, хинальдиновой (2-хинолинкарбоновой кислоты) **2**, 4-(9,9-диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил) бензойной кислоты **3** и следующих металлов: меди (соль **4**), цинка **5**, кобальта **6**, **7**, никеля **8**, бария **9**, марганца **10**, олова **11**, **12**, иттрия **13**, **14** и индия **15**, **16** (рисунок 1).

медных **4**, цинковых **5**, кобальтовых **6**, **7**, никелевых **8**, бариевых **9**, марганцевых **10**, оловянных **11**, **12**, иттриевых **13**, **14**, индиевых **15**, **16** солей хинальдиновой (2-хинолинкарбоновой) **1** (соли **12**, **14**, **16**), 2-фенилхинолин-4-карбоновой **2** (соли **6**, **8–11**, **13**, **15**), 4-(9,9-диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)бензойной кислот **3** (соли **4**, **5**, **7**) (рисунок 1) и дана оценка антимикробной активности некоторых их представителей методом диффузии в агар, а также физико-химические характеристики и спектральные данные полученных соединений.

Общая методика синтеза соединений 4–16. Раствор А: растворяли 0,1 г (0,004 моль) металлического натрия в 15 мл метанола. К полученному раствору прибавляли в один прием 0,004 моль карбоновой кислоты **1–3**, и смесь перемешивали 30 мин до полного растворения. Раствор Б: растворяли 0,002 моль солей 2-валентных металлов ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{CoSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{NiSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, MnCl_2 , $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) или 0,0133 моль солей 3-валентных металлов ($\text{YCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, InBr_3) в 50 мл метанола. Операция В: в трехгорлую круглодонную колбу помещали 50 мл метанола и при перемешивании через две капельные воронки одновременно по каплям прибавляли растворы А и Б в течение 1 ч. После этого смесь перемешивали еще 2 ч и

оставляли на 12 ч при 5 °С. Образовавшиеся осадки отфильтровывали на стеклянном пористом фильтре Шотта, промывали вначале холодной водой (3 × 20 мл), затем холодным метанолом (3 × 20 мл) и сушили на воздухе.

С целью исследования структурных и электронных характеристик как исходных карбоновых кислот **1–3**, так и хелатированных солей металлов **4–16** было выполнено квантово-химическое моделирование исследуемых структур методом HF-3с. Данный подход был разработан на основе метода Хартри-Фока (HF) с тремя поправками, которые добавляются для коррекции полной энергии HF путем включения в расчет лондонского дисперсионного взаимодействия, учета ошибки суперпозиции базисного набора (BSSE) и исправления такого недостатка минимального базисного набора, как завышенные длины химических связей [11], использовался программный пакет ORCA 5.03 [12]. Методика оценки активности соединений на основе данных их электронной структуры и расчетных дескрипторов подробно описана в работе [13]. Из данных таблицы 1 (см. индекс I) следует, что большинство соединений **4–16** укладываются в диапазон значений 1,04–11,83. Из этого ряда значительно выбивается заведомо токсичное бариевое производное **9**.

Таблица 1. – Данные квантово-химических расчетов соединений **1–16**

№ (металл)	E_f , а.е.	$E_{\text{ВЗМО}}$, eV	$E_{\text{НВМО}}$, eV	ΔF , eV	D, Db	I
1 (–)	-811,20435	-8,515	2,191	10,706	1,03	10,39
2 (–)	-583,13392	-9,445	2,235	11,680	6,03	1,94
3 (–)	-1268285312	-7,527	3,290	10,817	6,44	1,680
4 (Cu)	-4175,32695	-8,064	2,697	10,761	0,91	11,83
5 (Zn)	-4314,08842	-7,577	2,696	10,273	1,65	6,23
6 (Co)	-3002,48385	-9,639	0,780	10,419	1,06	9,83
7 (Co)	-3917,80128	-7,880	1,314	9,19	1,18	7,79
8 (Ni)	-3127,82997	-8,790	1,538	10,328	0,63	16,39
9 (Ba)	-1646,51323	-8,556	0,226	8,782	0,06	146,37
10 (Mn)	-2770,91596	-9,774	2,393	12,167	2,02	6,02
11 (Sn)	-1624,57699	-8,242	1,643	9,885	2,33	4,24
12 (Sn)	-1168,47811	-7,091	1,852	8,943	1,25	7,15
13 (Y)	-2470,28480	-8,395	1,635	10,030	0,13	77,15
14 (Y)	-1786,08322	-9,109	1,840	10,949	10,80	1,01
15 (In)	-2433,98833	-8,558	1,620	10,178	5,12	1,99
16 (In)	-1749,80797	-9,060	1,740	10,800	10,34	1,04

Примечание: полные энергии системы (E_f , атомные единицы Хартри), энергии высших занятых молекулярных орбиталей ($E_{\text{ВЗМО}}$, eV) и низших вакантных молекулярных орбиталей ($E_{\text{НВМО}}$, eV), разности энергий ВЗМО и НВМО (ΔF , eV), дипольные моменты (D, Db), индекс (I).

{4-(9,9-Диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)бензоат меди (II)} 4. Масса продукта 0,72 г, выход 83%. Т. пл. 295 °С, разл. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3256, 3184 (N-H), 3089, 2957, 2930, 1688 (C=O), 1601, 1584, 1521, 1495, 1470 (C=C_{аром.}), 1399, 1380, 1263, 1240 (C-O), 1146, 1122, 1017, 818, 744, 708, 620, 587. Найдено, %: C 73,18; H 5,34; Cu 7,03; N 2,90. C₅₂H₄₄CuN₂O₆. Вычислено, %: C 72,92; H 5,18; Cu 7,42; N 3,27. M 856,48.

{4-(9,9-Диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)бензоат цинка (II)} 5. Масса продукта 0,70 г, выход 82%. Т. пл. > 320 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3396, 3277 (N-H), 2956, 2926, 1680 (C=O), 1605, 1547, 1522, 1497, 1467 (C=C_{аром.}), 1397, 1240, 1138 (C-O), 995, 826, 746, 637, 616. Найдено, %: C 72,87; H 5,30; N 3,04; Zn 7,29. C₅₂H₄₄N₂O₆Zn. Вычислено, %: C 72,77; H 5,17; N 3,26; Zn 7,62. M 858,31.

[2-Фенилхинолин-4-карбоксилат кобальта (II)] 6. Масса продукта 3,6 г, выход 82%. Т. пл. 220–222 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3424, 3059, 3032, 2925, 2852, 1576, 1546, 1494, 1459 (C=C_{аром.}), 1422, 1392, 1320, 1236, 1155 (C-O), 1077, 1028, 895, 809, 769, 693, 678, 650, 568, 518 (C-H_{аром.}). Найдено, %: C 69,67; H 3,72; Co 10,28; N 4,80. C₃₂H₂₀CoN₂O₄. Вычислено, %: C 69,20; H 3,63; Co 10,61; N 5,04. M 555,46.

{4-(9,9-Диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)бензоат кобальта (II)} 7. Масса продукта 0,68 г, выход 80%. Т. пл. >320 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3394, 3270 (N-H), 2957, 2925, 2869, 1604, 1521, 1488, 1466 (C=C_{аром.}), 1397, 1239, 1141, 809, 745, 620 (C-H_{аром.}). Найдено, %: C 73,49; H 5,48; Co 6,54; N 3,02. C₅₂H₄₄CoN₂O₆. Вычислено, %: C 73,32; H 5,21; Co 6,92; N 3,29. M 851,87.

[2-Фенилхинолин-4-карбоксилат никеля (II)] 8. Масса продукта 3,9 г, выход 88%. Т. пл. > 320 °С, разл. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3426, 3059, 3032, 2925, 1579, 1547, 1494, 1459 (C=C_{аром.}), 1425, 1392, 1320, 1235, 1155 (C-O), 1078, 1028, 811, 769, 693, 678, 650, 518 (C-H_{аром.}). Найдено, %: C 69,65; H 3,70; N 4,89; Ni 10,21. C₃₂H₂₀N₂NiO₄. Вычислено, %: C 69,23; H 3,63; N 5,05; Ni 10,57. M 555,22.

[2-Фенилхинолин-4-карбоксилат бария (II)] 9. Вес продукта 4,05 г, выход 80%. Т. пл. 278–280 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} :

3397, 2924, 2853, 1599, 1562, 1546, 1494 (C=C_{аром.}), 1423, 1391, 1321, 1234, 1180 (C-O), 1154, 1078, 1027, 895, 814, 769, 714, 692, 650, 567, 515 (C-H_{аром.}). Найдено, %: C 60,89; H 3,45; Ba 21,08; N 4,06. C₃₂H₂₀BaN₂O₄. Вычислено, %: C 60,64; H 3,18; Ba 21,67; N 4,42. M 633,85.

[2-Фенилхинолин-4-карбоксилат марганца (II)] 10. Масса продукта 3,53 г, выход 80%. Т. пл. 192–194 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3417, 3058, 2923, 1574, 1545, 1494, 1459 (C=C_{аром.}), 1418, 1392, 1320, 1234, 1180 (C-O), 1155, 1077, 1027, 896, 811, 768, 716, 692, 650, 567, 517 (C-H_{аром.}). Найдено, %: C 69,96; H 3,75; Mn 9,44; N 4,75. C₃₂H₂₀MnN₂O₄. Вычислено, %: C 69,70; H 3,66; Mn 9,96; N 5,08. M 551,46.

[2-Фенилхинолин-4-карбоксилат олова (II)] 11. Масса продукта 4,13 г, выход 84%. Т. пл. 150–152 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3425, 3058, 2925, 1632 (C=O), 1579, 1545, 1493, 1459, 1444 (C=C_{аром.}), 1367, 1306, 1236 (C-O), 1154, 1077, 1028, 893, 808, 769, 718, 692, 651, 567, 517, 466, 413 (C-H_{аром.}). Найдено, %: C 62,80; H 3,41; N 4,11; Sn 18,98. C₃₂H₂₀N₂O₄Sn. Вычислено, %: C 62,47; H 3,28; N 4,55; Sn 19,30. M 615,23.

[Хинолин-2-карбоксилат олова (II)] 12. Масса продукта 0,41 г, выход 89%. Т. пл. >320 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3063, 3020, 3920, 1650 (C=O), 1594, 1573, 1508, 1459 (C=C_{аром.}), 1379, 1321, 1263, 1216, 1166, 1152 (C-O), 966, 896, 848, 802, 772, 639, 600, 523, 494. Найдено, %: C 51,23; H 2,89; N 5,88; Sn 25,17. C₂₀H₁₂N₂O₄Sn. Вычислено, %: C 51,88; H 2,61; N 6,05; Sn 25,64. M 463,04.

[2-Фенилхинолин-4-карбоксилат иттрия (III)] 13. Масса продукта 3,98 г, выход 90%. Т. пл. > 320 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3628, 3062, 2924, 1628, 1593, 1536, 1495, 1460 (C=C_{аром.}), 1427, 1396, 1324, 1236 (C-O), 1155, 1079, 1027, 813, 766, 700, 652, 568, 517 (C-H_{аром.}), 419. Найдено, %: C 69,50; H 3,75; N 4,78; Y 10,13. C₄₈H₃₀N₃O₆Y. Вычислено, %: C 69,15; H 3,63; N 5,04; Y 10,66. M 833,69.

[Хинолин-2-карбоксилат иттрия (III)] 14. Масса продукта 0,37 г, выход 91%. Т. пл. 240–242 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3415, 2924, 2855, 1616, 1560, 1506, 1465 (C=C_{аром.}), 1411, 1375, 1214 (C-O), 1175, 1150, 1114, 960, 899, 855, 805, 777, 631, 597, 522, 497 (C-H_{аром.}). Найдено, %: C 59,89; H 3,20; N 6,56; Y 14,19. C₃₀H₁₈N₃O₆Y.

Вычислено, %: С 59,52; Н 3,00; N 6,94; Y 14,69. *M* 605,39.

[2-Фенилхинолин-4-карбоксилат индия (III)] 15. Масса продукта 4,31 г, выход 92%. Т. пл. 220–222 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3417, 3061, 2924, 1545, 1495, 1460 (С = С_{аром.}), 1422, 1395, 1321, 1236 (С-О), 1181, 1157, 1078, 1029, 898, 809, 770, 717, 693, 651, 568, 517, 444 (С-Н_{аром.}). Найдено, %: С 67,50; Н 3,76; In 12,97; N 4,38. С₄₈Н₃₀InN₃O₆. Вычислено, %: С 67,07; Н 3,52; In 13,36; N 4,89. *M* 859,60.

[Хинолин-2-карбоксилат индия (III)] 16. Масса продукта 0,38 г, выход 90%. Т. пл. > 320 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3366, 3066, 3025, 2922, 2855, 1670, 1596, 1567 (С = С_{аром.}), 1512, 1462, 1436, 1372, 1333, 1269, 1218 (С-О), 1178, 1155, 972, 897, 850, 804, 770, 737, 643, 626, 602, 497 (С-Н_{аром.}). Найдено, %: С 57,43; Н 3,02; In 17,88; N 6,32. С₃₀Н₁₈InN₃O₆. Вычислено, %: С 57,08; Н 2,87; In 18,19; N 6,66. *M* 631,31.

Оценка антимикробной активности образцов методом диффузии в агар. Методика оценки антимикробной активности некоторых представителей солей по отношению к штаммам культур *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* описана в работе [1]. Для сравнительной характеристики

антимикробной активности использовали диски с сульфаметоксазолом и триметопримом – SMX/TMP).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Состав и строение соединений **4–16** установлены на основании данных элементного анализа, ИК-спектроскопии и гравиметрии. Синтезированные соединения представляют собой устойчивые, негигроскопичные тугоплавкие вещества, плохо растворимые в воде и спиртах, при нагревании растворимые в диметилсульфоксиде.

Выполнена оценка антимикробной активности 10 образцов соединений **6–10, 12–16** в отношении референтных штаммов грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* диско-диффузионным методом, детально изложенным в работе [1]. Тестирования хелатированных медных и цинковых солей **4, 5** не проводилось.

Результаты исследования антимикробной активности образцов методом диско-диффузионного анализа (диффузии в агар) приведены в таблице 2.

Таблица 2. – Антимикробная активность образцов **6–10, 12–16** (мм)

Шифр образца (металл)	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>
6 (Co)	–	–
7 (Co)	–	–
8 (Ni)	–	–
9 (Ba)	–	–
10 (Mn)	–	–
12 (Sn)	–	–
13 (Y)	–	–
14 (Y)	–	–
15 (In)	–	–
16 (In)	–	–
TMP/SMX	21,0 ± 2,0	20,0 ± 2,0

Из таблицы 2 видно, что ни один из 10 протестированных хелатированных солей кобальта **6, 7**, никеля **8**, бария **9**, марганца **10**, олова **12**, иттрия **13, 14** и индия **15, 16** в использованных условиях не проявил антибактериальной активности в отношении референтных штаммов грамположительной бактерии *Staphylococcus aureus* и грамотрицательной бактерии *Escherichia coli*. Отсутствие зон ингибирования может

быть связано с недостаточной растворимостью/диффузией соединений **6–10, 12–16** в агаре, недостаточной концентрацией активного вещества на диске, изначально низкой антимикробной активностью данных конкретных соединений или нечувствительностью тест-штаммов к предложенному механизму действия. Для более полной оценки потенциала синтезированных комплексов на последующих этапах

возможно исследование их активности в иных концентрациях, с использованием альтернативных растворителей, а также тестирование в отношении более широкого спектра микроорганизмов.

Отсутствие антимикробной активности солей таких биогенных металлов, как Co, Ni, Mn (или низкая или умеренная активность, выявленная у соединений Cu и Zn [1]) может быть обусловлена тем, что они являются микроэлементами, играющими важную роль в поддержке жизнедеятельности [14]. Не была выявлена также антимикробная активность как у солей Sn, Y и In (соединения этих металлов обладают умеренной токсичностью), так и Ba (его растворимые соли высокотоксичны). Анализ данных квантово-химических расчетов соединений **1–16** не позволяет выявить каких-либо закономерностей между выбранными расчетными дескрипторами (таблица 1) и их антимикробной активностью (таблица 2). Высокое значение индекса (I) у соединения бария (146,37) может свидетельствовать о высокой токсичности этой соли [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированы хелатированные медные, цинковые, кобальтовые, никелевые, бариевые, марганцевые, оловянные, иттриевые и индиевые соли фармакофорных азотсодержащих гетероциклических кислот, перспективных для изучения их биологической активности. Было установлено, что хелатированные соли данного набора гетероциклических карбоновых кислот не проявили заметной активности по отношению к штаммам *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*.

Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований, грант X25-008.

SUMMARY

E. A. Dikumar, L. N. Filippovich,
T. P. Akhlamionok, N. V. Bogdanova,
E. N. Margun, N. A. Zhukovskaya,
S. G. Stepin, A. L. Pushkarchuk,
D. V. Ermak, S. A. Kuten
SYNTHESIS OF NEW CHELATED
COPPER, ZINC, COBALT, NICKEL,
BARIUM, MANGANESE, TIN, YTTRIUM

AND INDIUM SALTS NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLIC CARBOXYLIC ACIDS AND THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITY

A promising method for searching potentially bioactive agents is the synthesis of chelated salts of transition and non-transition metals with nitrogen-containing heterocyclic carboxylic acids. The article presents the results of chelated copper, zinc, cobalt, nickel, barium, manganese, tin, yttrium and indium salts of 2-phenylquinoline-4-carboxylic, quinaldic (2-quinolinecarboxylic) and 4-(9,9-dimethyl-11-oxo-7,8,9,10,11,12-hexahydrobenzo[a]acridin-12-yl)benzoic acids synthesis. The composition and structure of the resulting compounds were determined using elemental analysis, IR spectroscopy and gravimetry. The resulting salts were found to exhibit weak to moderate activity against strains of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*.

Keywords: 2-phenylquinoline-4-carboxylic acid, quinaldic acid, 4-(9,9-dimethyl-11-oxo-7,8,9,10,11,12-hexahydrobenzo[a]acridin-12-yl)benzoic acid, copper, zinc, cobalt, nickel, barium, manganese, tin, yttrium, indium salts, infrared spectra, antimicrobial activity, diffusion in agar, quantum chemical modeling.

ЛИТЕРАТУРА

1. Синтез хелатированных медных и цинковых солей азотсодержащих гетероциклических карбоновых кислот и их антимикробная активность / Е. А. Дикусар, Л. Н. Филиппович, Т. П. Ахламенок [и др.] // Вестник фармации. – 2025. – № 3. – С. 51–57. – DOI: 10.52540/2074-9457.2025.3.51.
2. Metal-Based Approaches for the Fight against Antimicrobial Resistance: Mechanisms, Opportunities, and Challenges / C. Wang, X. Wei, L. Zhong [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2025. – Vol. 147, N 15. – P. 12361–12380. – DOI: 10.1021/jacs.4c16035.
3. Antimicrobial Agents Based on Metal Complexes: Present Situation and Future Prospects / B. Sharma, S. Shukla, R. Rattan [et al.] // International journal of biomaterials. – 2022. – Vol. 2022, N 1. – P. 1–21. – DOI: 10.1155/2022/6819080.
4. Vitali, V. Metal compounds as antimicrobial agents: ‘smart’ approaches for discovering new effective treatments / V. Vitali, S. Zineddu, L. Messori // RSC advances. – 2025. – Vol. 15, N 2. – P. 748–753. – DOI: 10.1039/d4ra07449a.
5. Recent advances in the development of metal complexes as antibacterial agents with

metal-specific modes of action / J. E. Waters, L. Stevens-Cullinane, L. Siebenmann, J. Hess // *Current opinion in microbiology*. – 2023. – Vol. 75. – P. 102347. – DOI: 10.1016/j.mib.2023.102347.

6. Rizzotto, M. Metal Complexes as Antimicrobial Agents / M. Rizzotto // *A Search for Antibacterial Agents* / ed. V. Bobbarala. – 2012. – P. 1–17.

7. Discovery of metal-based complexes as promising antimicrobial agents / J. Liang, D. Sun, Y. Yang [et al.] // *European journal of medicinal chemistry*. – 2021. – Vol. 224. – P. 113696. – DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113696.

8. Nasiri Sovari, S. Recent Studies on the Antimicrobial Activity of Transition Metal Complexes of Groups 6–12 / S. Nasiri Sovari, F. Zobi // *Chemistry*. – 2020. – Vol. 2, N 2. – P. 418–452.

9. Изучение антибактериальных и химических свойств металл-органических координационных полимеров Sr-BDC ∞ / А. А. Водяшкин, П. Кезимана, М. Д. Мбарга [и др.] // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2024. – Т. 13, № 1. – С. 176–181. – DOI: 10.33380/2305-2066-2024-13-1-1491.

10. Производные изованилинового эфира изоникотиновой кислоты / Е. А. Дикусар, С. К. Петкевич, Д. В. Казак [и др.] // *Вестник фармации*. – 2020. – № 3. – С. 55–64.

11. Neese, F. Software update: The ORCA program system – Version 5.0 / F. Neese // *Wiley interdisciplinary reviews. Computational molecular science*. – 2022. – Vol. 12, N 1. – P. 1–15. – DOI: 10.1002/wcms.1606.

12. Guan, D. Low-cost quantum mechanical descriptors for data efficient skin sensitization QSAR models / D. Guan, R. Lui, S. T. Matthews // *Current research in toxicology*. – 2024. – Vol. 7. – Art. 100183. – DOI: 10.1016/j.crtox.2024.100183.

13. Квантово-химическое моделирование трехкомпонентной системы карбоплатин-аминолевулиновая кислота-фуллеренол / Е. А. Дикусар, А. Л. Пушкарчук, Е. А. Акишина [и др.] // *Журнал прикладной спектроскопии*. – 2025. – Т. 92, № 6. – С. 777–783.

14. Канжигалина, З. К. Биологическая роль и значение микроэлементов в жизнедеятельности человека / З. К. Канжигалина, Р. К. Касенова, А. Ш. Орадова // *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. – 2013. – № 5. – С. 88–90.

15. Стопницкий, А. А. Особенности клинического течения, диагностики и интенсивной терапии острых отравлений барием / А. А. Стопницкий, Р. Н. Акалаев, А. М. Хаджибаев // *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского*. – 2021. – Т. 10, № 4. – С. 818–823. – DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-4-818-823.

REFERENCES

1. Dikusar EA, Filippovich LN, Akhlamenok TP, Bogdanova NV, Margun EN, Zhukovskaia NA, i dr. Synthesis of chelated copper and zinc salts of nitrogen-containing heterocyclic carboxylic acids and their antimicrobial activity. *Vestnik farmatsii*. 2025;(3):51–7. doi: 10.52540/2074-9457.2025.3.51. (In Russ.)

2. Wang C, Wei X, Zhong L, Chan CL, Li H, Sun H. Metal-Based Approaches for the Fight against Antimicrobial Resistance: Mechanisms, Opportunities, and Challenges. *J Am Chem Soc*. 2025;147(15):12361–80. doi: 10.1021/jacs.4c16035

3. Sharma B, Shukla S, Rattan R, Fatima M, Goel M, Bhat M, et al. Antimicrobial Agents Based on Metal Complexes: Present Situation and Future Prospects. *Int J Biomater*. 2022;2022(1):1–21. doi: 10.1155/2022/6819080

4. Vitali V, Zineddu S, Messori L. Metal compounds as antimicrobial agents: ‘smart’ approaches for discovering new effective treatments. *RSC Adv*. 2025;15(2):748–53. doi: 10.1039/d4ra07449a

5. Waters JE, Stevens-Cullinane L, Siebenmann L, Hess J. Recent advances in the development of metal complexes as antibacterial agents with metal-specific modes of action. *Curr Opin Microbiol*. 2023;75:102347. doi: 10.1016/j.mib.2023.102347

6. Rizzotto M. Metal Complexes as Antimicrobial Agents. In: Bobbarala V, editor. *A Search for Antibacterial Agents*. 2012:1–17

7. Liang J, Sun D, Yang Y, Li M, Li H, Chen L. Discovery of metal-based complexes as promising antimicrobial agents. *Eur J Med Chem*. 2021;224:113696. doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113696

8. Nasiri Sovari S, Zobi F. Recent Studies on the Antimicrobial Activity of Transition Metal Complexes of Groups 6–12. *Chemistry*. 2020;2(2):418–52

9. Vodiashkin AA, Kezimana P, Mbarga MD, Putyrskaya MI, Stanishevskii IaM. Study of antibacterial and chemical properties of metal-organic coordination polymers Sr-BDC ∞ . *Razrabotka i registratsiia lekarstvennykh sredstv*. 2024;13(1):176–81. doi: 10.33380/2305-2066-2024-13-1-1491. (In Russ.)

10. Dikusar EA, Petkevich SK, Kazak DV, Potnik VI, Stepin SG. Derivatives of isonicotinic acid isovanillin ester. *Vestnik farmatsii*. 2020;(3):55–64. (In Russ.)

11. Neese F. Software update: The ORCA program system – Version 5.0. *Wiley Interdiscip Rev Comput Mol Sci*. 2022;12(1):1–15. doi: 10.1002/wcms.1606

12. Guan D, Lui R, Matthews ST. Low-cost quantum mechanical descriptors for data efficient skin sensitization QSAR models. *Curr Res*

Toxicol. 2024;7(Art 100183). doi: 10.1016/j.crttox.2024.100183

13. Dikusar EA, Pushkarchuk AL, Akishina EA, Bez'iazynchaia TV, Soldatov AG, Kuten' SA, i dr. Quantum-chemical modeling of the three-component system carboplatin-aminolevulinic acid-fullerenol. Zhurnal prikladnoi spektroskopii. 2025;92(6):777–83. (In Russ.)

14. Kanzhigalina ZK, Kasenova RK, Oradova ASH. The biological role and importance of trace elements in human life. Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta. 2013;(5):88–90. (In Russ.)

15. Stopnitskii AA, Akalaev RN, Khadzhibaev AM. Features of the clinical course, diagnosis and intensive care of acute barium poisoning. Neot-

lozhnaia meditsinskaia pomoshch'. Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo. 2021;10(4):818–23. doi: 10.23934/2223-9022-2021-10-4-818-823. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

220072, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Сурганова, 13.

ГНУ «Институт физико-органической химии
Национальной академии наук Беларуси»,
лаборатория химии гетероциклических
соединений,
тел. раб. 8(0-17)-379-16-00,
e-mail: digusar@ifoch.bas-net.by,
Дикусар Е. А.

Поступила 22.12.2025 г.

УДК 615.21/.26:544.42

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2025.4.66>

А. С. Мельников, Р. И. Лукашов, Н. И. Михайлова

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ ДЕСТРУКЦИИ ФТОРУРАЦИЛА

**Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь**

В статье рассматривается проблема обезвреживания отходов цитостатических лекарственных средств. Для обезвреживания таких соединений предлагается использование химической деструкции. Объектом исследования выбран широко применяемый в онкологии фторурацил.

Цель работы – на основании хроматографического анализа сравнить методы окислительной деструкции фторурацила.

В качестве основных методов деструкции применяли окисление калия перманганатом и реактивом Фентона. Процесс деструкции контролировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Полная деструкция фторурацила достигается при окислении калия перманганатом при нагревании. Фторурацил полностью разрушается при окислении 1% раствором калия перманганата в кислой среде при нагревании до 80 °С в течение 1, 2 и 3 ч после смешивания. При использовании калия перманганата сохраняются два хроматографически детектируемых продукта деструкции.

Окисление фторурацила реактивом Фентона при комнатной температуре и нагревании до 65 °С в течение 1 и 3 ч значительно снижает содержание действующего вещества. Полное разрушение фторурацила происходит в течение одной недели без нагревания и в течение одного месяца при нагревании. Продукты окисления фторурацила реактивом Фентона хроматографически не обнаруживаются.

Ключевые слова: *цитостатические лекарственные средства, фторурацил, химическая деструкция, высокоэффективная жидкостная хроматография, окисление, калия перманганат, реактив Фентона.*

ВВЕДЕНИЕ

Противоопухолевые лекарственные препараты (ЛП) широко используются в

терапии рака, и в последние десятилетия их потребление неуклонно растет по мере увеличения числа онкологических больных во всем мире [1–3]. Большая часть ис-