

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.556.3+547.826.1+681.7.064.844

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2026.1.35>

Е. А. Дикусар¹, Л. Н. Филиппович¹, Т. П. Ахламенок¹, Н. В. Богданова²,
Е. Н. Маргун¹, Н. А. Жуковская¹, С. Г. Стёпин³

СИНТЕЗ ХЕЛАТИРОВАННЫХ СЕРЕБРЯНЫХ СОЛЕЙ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ, ИХ АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ И КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

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

Перспективным методом поиска потенциально биоактивных агентов служит синтез хелатированных солей серебра с азотсодержащими гетероциклическими карбоновыми кислотами. В статье представлены результаты синтеза хелатированных серебряных солей хинальдиновой кислоты (2-хинолинкарбоновой), 2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты, 4-(11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)бензойной кислоты, 4-(9,9-диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)бензойной кислоты, 4,5-дихлороизотиазол-3-карбоновой кислоты, 6-оксо-3,4,6,6а,7,8-гексагидро-2Н,10bН,8,10а-эпокси[1,3]оксазино[2,3а]изоиндол-7-карбоновой кислоты. Дана оценка антимикробной активности некоторых их представителей методом диффузии в агар, а также представлены физико-химические характеристики и спектральные данные полученных соединений. Состав и строение полученных соединений установлены на основании данных элементного анализа, ИК-спектроскопии и гравиметрии. Было установлено, что полученные соли обладают активностью против штаммов *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Проведено квантово-химическое моделирование изученных соединений.

Ключевые слова: хинальдиновая кислота (2-хинолинкарбоновая), 2-фенилхинолин-4-карбоновая кислота, 4-(11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)бензойная кислота, 4-(9,9-диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)бензойная кислота, 4,5-дихлороизотиазол-3-карбоновая кислота, 6-оксо-3,4,6,6а,7,8-гексагидро-2Н,10bН,8,10а-эпокси[1,3]оксазино[2,3а]изоиндол-7-карбоновая кислота, соли серебра, 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-дихлоризотиазол-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-эпоксиизоиндол-7-карбоновой кислот [1].

Цель данной работы состояла в синтезе хелатированных серебряных солей хинальдиновой (2-хинолинкарбоновой) кислоты 1, цинхофена (2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты) 2, 4-(11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)бензойной кислоты 3, 4-(9,9-диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)бензойной кислоты 4, 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты 5, 6-оксо-3,4,6,6а,7,8-гексагидро-2Н,10bН,8,10а-эпокси[1,3]оксазино[2,3а]изоиндол-7-карбоновой кислоты 6 (рисунок 1).

Соединения серебра обладают антимикробной активностью, обусловленной

ионами серебра (Ag^+), которые нарушают клеточные мембраны и внутренние процессы микроорганизмов, проявляя бактерицидное и бактериостатическое действия, эффективны против устойчивых к антибиотикам штаммов и используются в медицине для дезинфекции и покрытия имплантатов [2–8]. N-гетероциклические карбоновые кислоты действуют как хелатирующие лиганды, связываясь с ионом металла через более чем один атом (кислород карбоксильной группы и атом азота), к тому же они и сами обладают фармакофорными свойствами и способны к образованию МОФ-подобных структур (от английской аббревиатуры metal-organic frameworks, MOF) [9].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использованные спектрометры для записи ИК-спектров (их марки и специфи-

кации), оборудование для проведения микроанализов и определения температуры плавления подробно описаны в работе [10]. Далее приведена общая методика синтеза хелатированных серебряных солей 7–12 хинальдиновой кислоты (2-хинолинкарбоновой) **1**, 2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты **2**, 4-(11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)бензойной кислоты **3**, 4-(9,9-диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)бензойной кислоты **4**, 4,5-дихлороизотиазол-3-карбоновой кислоты **5**, 6-оксо-3,4,6,6а,7,8-гексагидро-2*H*,10*bH*,8,10а-эпокси[1,3]оксазино[2,3а]изоиндол-7-карбоновой кислоты **6** (рисунок 1). Дана оценка антимикробной активности некоторых их представителей методом диффузии в агар, а также представлены физико-химические характеристики и спектральные данные полученных соединений.

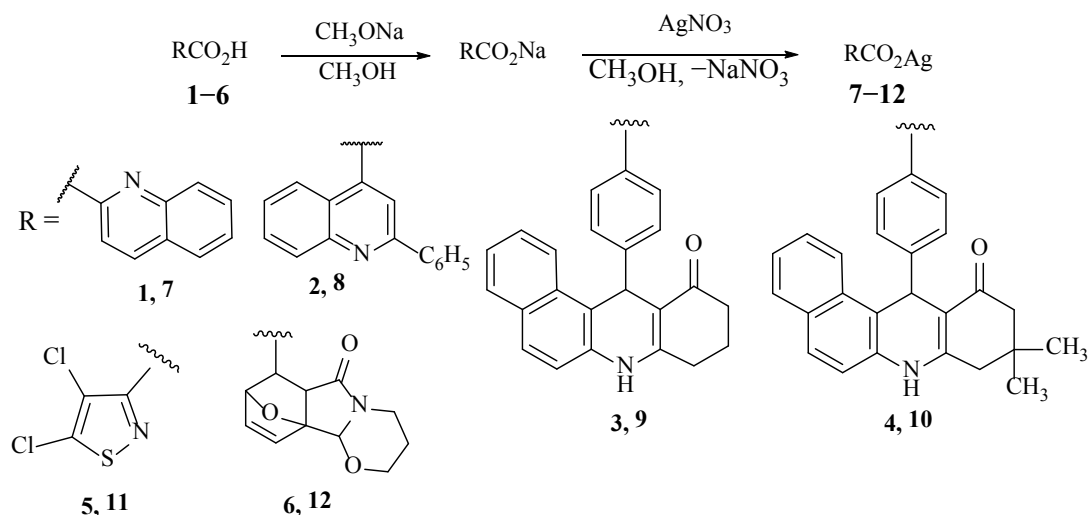


Рисунок 1. – Схема синтеза хелатированных солей серебра 7–12

Общая методика синтеза соединений 7–12. *Раствор А.* Растворяли 0,18 г (0,0074 моль) металлического натрия в 50 мл метанола. К полученному раствору прибавляли в один прием (0,0074 моль) кислоты **1–6** и смесь перемешивали 30 мин до полного растворения. *Раствор Б.* Растворяли 1,26 г (0,0074 моль) AgNO_3 в 30 мл метанола. *Операция В.* В трехгорлую круглодонную колбу помещали 50 мл метанола и при перемешивании через две капельные воронки в течение 1 ч одновременно прибавляли растворы А и Б. После этого смесь перемешивали еще 2 ч и оставляли на 12 ч при 5 °С.

Образовавшийся осадок светло-серого цвета отфильтровывали на стеклянном пористом фильтре, промывали водой (3 x 100 мл) и сушили на воздухе в темноте. Соли чувствительны к свету, и их необходимо хранить в темноте во избежание разложения с образованием коллоидного серебра.

С целью исследования структурных и электронных характеристик как исходных карбоновых кислот **1–3**, так и хелатированных серебряных солей **4–15** было выполнено квантово-химическое моделирование исследуемых структур методом *ab initio* методом DFT с применением уровня

теории B3LYP1/MIDI, программного пакета GAMESS и базового набора MIDI (более подробно описание этого метода приводится в работе [13]).

Квантово-химическое моделирование электронной структуры и строения исходных карбоновых кислот **1–6** и их хелатированных серебряных солей **7–12** (рисунок 2) показало, что соли **7** и **12** образуют внутримолекулярные хелатные комплексы, тогда

как соединения **8–11** в силу стерических факторов, способны образовывать только межмолекулярные хелатные комплексы **13–15**. Был вычислен выигрыш в полной энергии системы (кДж/моль) при процессе межмолекулярного хелатирования на примере димеров **13–15** по сравнению с мономерами **8, 9, 11** (формула 1):

$$\Delta E_f = [E_f(13, 14, 15) - 2 \cdot E_f(8, 9, 11)] \cdot 2625,5 \quad (1)$$

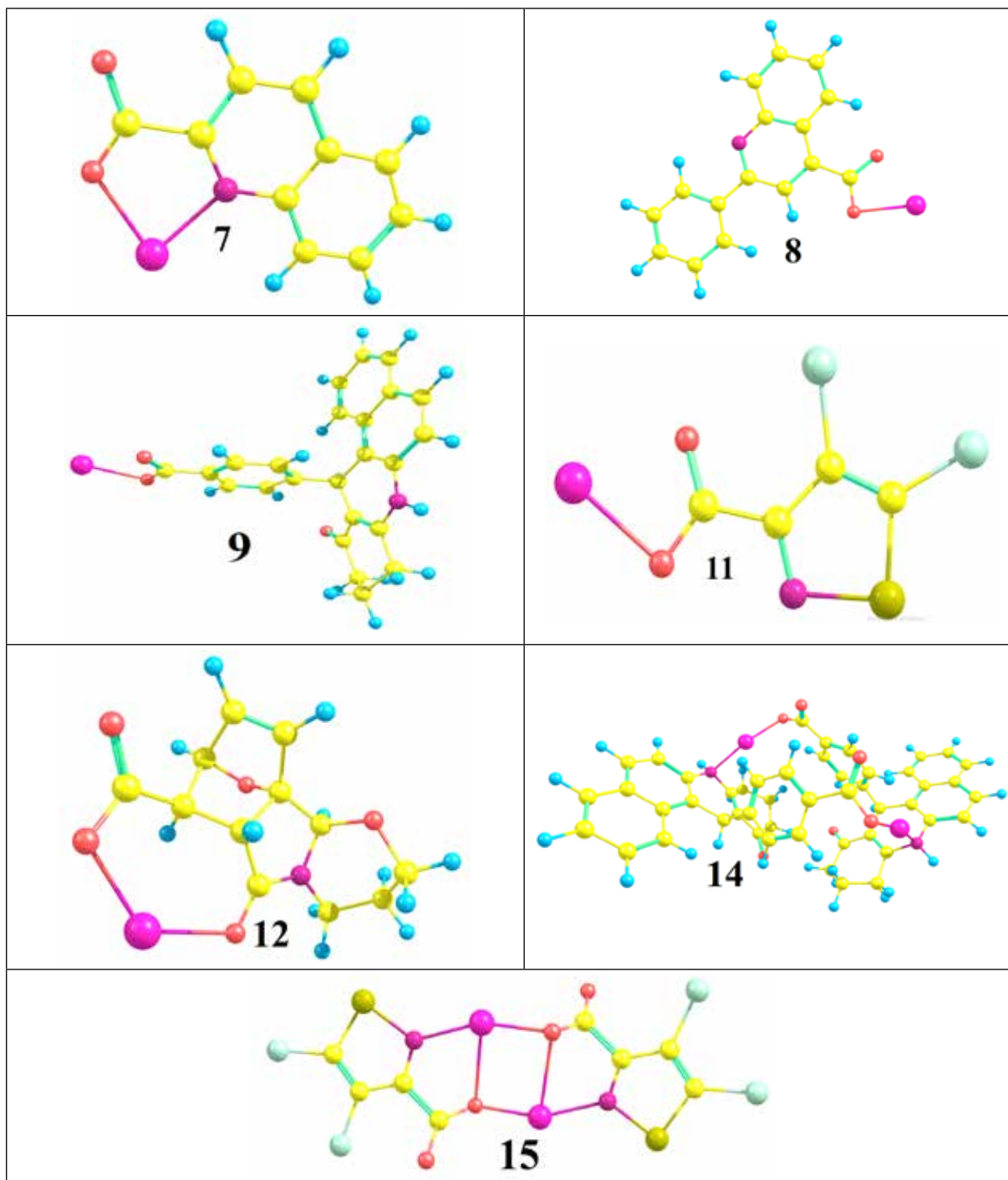


Рисунок 2. – Структура хелатированных солей серебра **7–9, 11–15**

Таблица 1. – Данные квантово-химических расчетов соединений 1–15

№	E _г , а.е.	E _{ВЗМО} , eV	E _{НВМО} , eV	ΔF, eV	D, Db	I
1	-587,03032	-7,002	-2,318	4,684	6,68	0,70
2	-816,73971	-6,231	-2,286	3,945	1,18	3,34
3	-1199,40120	-5,467	-1,020	4,447	7,18	0,62
4	-1277,57377	-5,448	-1,023	4,425	7,06	0,63
5	-1668,30100	-8,221	-2,313	5,908	1,50	3,94
6	-890,65609	-6,917	-0,321	6,596	6,44	1,02
7	-5769,10056	-5,233	-1,902	3,331	9,07	0,37
8	-5998,81650	-5,785	-0,542	5,243	7,24	0,72
9	-6381,47301	-5,187	-1,127	4,060	5,41	0,75
10	-6459,64560	-5,181	-0,087	5,094	5,52	0,92
11	-6850,38464	-6,534	-2,623	3,911	7,38	0,53
12	-6072,73821	-5,434	0,346	5,780	9,21	0,63
13	-11997,70680	-5,989	-1,429	4,560	0,03	152,00
14	-12762,98254	-5,192	-0,767	4,425	11,51	0,38
15	-13700,86685	-6,999	-0,601	6,398	0,01	639,80

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

Для соединения **13** выигрыш в полной энергии системы составил -193,76 кДж/моль, что обусловлено образованием двух межмолекулярных донорно-акцепторных связей Ag...N; для соединения **14** эта величина составила -95,88 кДж/моль, а для **15** – -256,17 кДж/моль.

Хинальдиновая кислота **1** и цинхофен **2** являются коммерчески доступными реактивами, 4,5-дихлороизотиазол-3-карбоновую кислоту **5** получали по методике, описанной в работе [14], 6-оксо-3,4,6,6а,7,8-гексагидро-2H,10bH,8,10а-эпокси[1,3]оксазино[2,3а]изоиндол-7-карбоновую кислоту **6** – [15], 4-(11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)бензойную кислоту **3** и 4-(9,9-диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)бензойную кислоту **4** синтезировали по методикам, полностью аналогичным описанным в работе [16].

4-(11-Оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)бензойная кислота 3. Масса продукта 2,7 г, выход 65%. Т. пл. > 320 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3354 (NH), 1685 (C = O), 1597, 1579, 1519, 1493, 1467, 1380, 1281, 1236, 1192, 1174, 1122, 853, 818, 770, 745, 670, 625.

Спектр ЯМР ¹H, δ, DMSO-d₆, м.д.: 1,69–1,80 м (1H, H⁹ бензакридин), 1,87–1,96 м (1H, H⁹ бензакридин), 2,18–2,32 м (2H, H⁸ бензакридин), 2,58–2,65 м (2H, H¹⁰ бензакридин), 5,92 с (1H, H¹² бензакридин), 7,29 т (1H, 2³J 7,4, H² бензакридин), 7,35 д

(1H, ³J 8,7, H⁶ бензакридин), 7,36 д (2H, ³J 8,2 Гц, H³ n-фенилен + H⁵ n-фенилен), 7,40 т (1H, 2³J 7,6, H³ бензакридин), 7,75 д (2H, ³J 8,2 Гц, H² n-фенилен + H⁶ n-фенилен), 7,80 д (2H, ³J 8,9 Гц, H⁴ бензакридин + H⁵ бензакридин), 7,90 д (1H, ³J 8,5, H¹ бензакридин), 9,86 с (1H, NH), 12,72 с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, DMSO-d₆, м.д.: 21,49 (C⁹H₂ бензакридин), 27,47 (C⁸H₂ бензакридин), 36,65 (C¹²H бензакридин), 37,32 (C¹⁰H₂ бензакридин), 108,53 (C^{11a} бензакридин), 116,34 (C^{12a} бензакридин), 117,69, 122,99, 124,30, 127,53 (4CH), 128,50 (2CH, C³H n-фенилен + C⁵H n-фенилен), 128,81 (C¹ n-фенилен), 128,91, 129,10 (2CH), 129,86 (2CH, C²H n-фенилен + C⁶H n-фенилен), 131,03 (C^{4a} бензакридин), 131,85 (C^{12b} бензакридин), 135,03 (C^{7a} бензакридин), 152,83 (C^{6a} бензакридин), 153,42 (C⁴ n-фенилен), 167,79 (COOH), 194,15 (C = O кетон). Найдено, %: C 78,37; H 5,33; N 3,45. C₂₄H₁₉NO₃. Вычислено, %: C 78,03; H 5,18; N 3,79; M 369,42.

4-(9,9-Диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)бензойная кислота 4. Масса продукта 2,8 г, выход 66%. Т. пл. > 320 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3505, 3300, 3260 (OH, NH), 1686 (C = O), 1600, 1575, 1519, 1491, 1471, 1427, 1318, 1291, 1262, 1244, 1185, 1150, 1123, 1062, 1035, 881, 858, 82, 810, 743, 708, 617. Спектр ЯМР ¹H, δ, DMSO-d₆, м.д.: 0,82 с (3H, CH₃), 1,02 с (3H, CH₃), 2,02 д (1H, ³J 16,0 Гц, H⁸ бензакридин),

2,23 д (1Н, 3J 16,0 Гц, Н⁸ бензакридин), 2,40 д (1Н, 3J 16,6 Гц, Н¹⁰ бензакридин), 2,56 д (1Н, 3J 16,6 Гц, Н¹⁰ бензакридин), 5,88 с (1Н, Н¹² бензакридин), 7,29 дт (1Н, 2J 7,5, 4J 1,0, Н² бензакридин), 7,34 д (1Н, 3J 8,8, Н⁶ бензакридин), 7,37 д (2Н, 3J 8,4 Гц, Н³ *n*-фенилен + Н⁵ *n*-фенилен), 7,41 дт (1Н, 2J 7,7, 4J 1,2, Н³ бензакридин), 7,74 д (2Н, 3J 8,4 Гц, Н² *n*-фенилен + Н⁶ *n*-фенилен), 7,80 д (2Н, 3J 9,0 Гц, Н⁴ бензакридин + Н⁵ бензакридин), 7,92 д (1Н, 3J 8,5, Н¹ бензакридин), 9,81 с (1Н, NH), 12,73 с (1Н, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , DMSO- d_6 , м.д.: 26,84 (CH₃), 29,81 (CH₃), 32,78 (C⁹ бензакридин), 36,78 (C¹²H бензакридин), 40,76 (C⁸H₂ бензакридин), 50,87 (C¹⁰H₂ бензакридин), 107,22 (C^{11a} бензакридин), 116,43 (C^{12a} бензакридин), 117,73, 123,02, 124,34, 127,54 (4CH), 128,44 (2CH, C³H *n*-фенилен + C⁵H *n*-фенилен), 128,81 (C¹ *n*-фенилен), 128,95, 129,11 (2CH), 129,78 (2CH, C²H *n*-фенилен + C⁶H *n*-фенилен), 131,06 (C^{4a} бензакридин), 131,87 (C^{12b} бензакридин), 135,03 (C^{7a} бензакридин), 151,62 (C^{6a} бензакридин), 152,47 (C⁴ *n*-фенилен), 167,82 (COOH), 193,75 (C = O кетон). Найдено, %: С 78,89; Н 5,97; N 3,62. C₂₆H₂₃NO₃. Вычислено, %: С 78,57; Н 5,83; N 3,52; М 397,47.

Хинолин-2-карбоксилат серебра (I) 7. Масса продукта 1,97 г, выход 95%. Т. пл. 275 °С, разл. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3427, 3049, 2923, 2853, 1609, 1553, 1504, 1459, 1428, 1373, 1214, 1169, 1147, 1114, 1020, 892, 848, 795, 769, 730, 626, 597, 520, 495. Найдено, %: С 43,10; Н 2,31; Ag 38,05; N 4,82. C₁₀H₆AgNO₂. Вычислено, %: С 42,89; Н 2,16; Ag 38,52; N 5,00. М 280,03.

2-Фенилхинолин-4-карбоксилат серебра (I) 8. Масса продукта 2,76 г, выход 97%. Т. пл. 305 °С, разл. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3540, 2924, 2854, 1601, 1570, 1547, 1494, 1446, 1381, 1320, 1232, 1155, 1086, 1029, 905, 804, 789, 771, 717, 701, 653, 526. Найдено, %: С 54,35; Н 3,01; Ag 29,97; N 3,70. C₁₆H₁₀AgNO₂. Вычислено, %: С 53,96; Н 2,83; Ag 30,29; N 3,93. М 356,13.

4-(11-Оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)бензоат серебра (I) 9. Масса продукта 0,89 г, выход 93%. Т. пл. 240 °С, разл. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3406, 3256, 3192, 3086, 2926, 1731 (C = O), 1588, 1547, 1519, 1491, 1467, 1429, 1388, 1282, 1238, 1191, 1140, 824, 750, 529. Найдено, %: С 60,77; Н 3,95; Ag 22,13; N 2,50. C₂₄H₁₈AgNO₃. Вычислено, %:

С 60,52; Н 3,81; Ag 22,65; N 2,94. М 476,28.

4-(9,9-Диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)бензоат серебра (I) 10. Масса продукта 0,98 г, выход 97%. Т. пл. 275 °С, разл. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3418, 3254, 3183, 3088, 2953, 2929, 2872, 1598, 1581, 1526, 1493, 1469, 1427, 1381, 1263, 1239, 1189, 1150, 1123, 1033, 1016, 828, 819, 743, 708, 580. Найдено, %: С 61,63; Н 4,60; Ag 20,96; N 2,54. C₂₆H₂₂AgNO₃. Вычислено, %: С 61,92; Н 4,40; Ag 21,39; N 2,78. М 504,33.

4,5-Дихлороизотиазол-3-карбоксилат серебра (I) 11. Масса продукта 2,43 г, выход 98%. Т. пл. 275 °С, разл. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3440, 2923, 2854, 1622, 1584, 1404, 1355, 1346, 1308, 1297, 1084, 971, 860, 826, 798, 733, 628, 513, 452. Найдено, %: С 16,16; Ag 35,00; Cl 22,91; N 4,30; S 10,12. C₄AgCl₂NO₂S. Вычислено, %: С 15,76; Ag 35,38; Cl 23,26; N 4,59; S 10,52. М 304,88.

6-Оксо-3,4,6,6а,7,8-гексагидро-2Н,10bН,8,10а-эпокси[1,3]оксазино[2,3а]изоиндол-7-карбоксилат серебра (I) 12. Масса продукта 2,54 г, выход 96%. Т. пл. 250 °С, разл. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3430, 3127, 3090, 2989, 2967, 2953, 2905, 2845, 1686 (C = O), 1548, 1455, 1432, 1392, 1356, 1338, 1289, 1267, 1251, 1221, 1183, 1167, 1092, 1058, 1020, 973, 944, 920, 881, 858, 811, 773, 717, 706, 638, 621, 530, 494, 479, 428. Найдено, %: С 40,58; Н 3,49; Ag 29,86; N 3,59. C₁₂H₁₂AgNO₅. Вычислено, %: С 40,25; Н 3,38; Ag 30,12; N 3,91. М 358,10.

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 7–12 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 6 образцов соединений **7–12** в отношении референтных штаммов грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* диско-диффузионным методом, детально изложенным в работе [1]. Антимикробная активность образца оценивалась по диаметру зон задержки роста тест-штаммов (мм) вокруг диска, включая диаметр самого диска: отсутствие зоны задержки роста – испытываемая культура не чувствительна к данной кон-

центрации образца; диаметр зон задержки роста меньше 6 мм и сплошной рост в чашке оценивали, как отсутствие антибактериальной активности, менее 10 мм – слабая активность, 11–15 мм – умеренно выраженная активность, свыше 16 мм – выраженная. Для сравнительной характеристики антимикробной активности использовали диски с *сульфаметоксазолом* и *триметопримом*. Результаты исследования антимикробной активности образцов методом диско-диффузионного анализа (диффузии в агар) приведены в таблице 2.

Таблица 2. – Антимикробная активность образцов **7–12** (мм)

Шифр образца (металл)	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>
7	15 ± 2,0	12 ± 2,0
8	18 ± 2,0	11 ± 2,0
9	14 ± 2,0	12 ± 2,0
10	13 ± 2,0	12 ± 2,0
11	14 ± 2,0	12 ± 2,0
12	13 ± 2,0	11 ± 2,0
TMP/SMX	21,0 ± 2,0	20,0 ± 2,0

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированные хелатированные серебряные соли азотсодержащих гетероциклических карбоновых кислот **7–12** проявили довольно высокую антимикробную активность в отношении грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* и несколько меньшую – в отношении грамотрицательных бактерий *Escherichia coli*. Полученные серебросодержащие соединения могут быть перспективными антисептиками при их нанесении на перевязочные материалы для наружного применения.

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
SYNTHESIS OF CHELATED SILVER
SALTS OF NITROGEN-CONTAINING
HETEROCYCLIC CARBOXYLIC
ACIDS, THEIR ANTIMICROBIAL
ACTIVITY AND QUANTUM-CHEMICAL
MODELING

A promising method for searching

for potentially bioactive agents is the synthesis of chelated salts of silver with nitrogen-containing heterocyclic carboxylic acids. The article presents the results of chelated silver salts synthesis of quinaldic (2-quinolinecarboxylic), 2-phenylquinoline-4-carboxylic acid, 4-(11-oxo-7,8,9,10,11,12-hexahydrobenzo[a]acridin-12-yl)benzoic acid, 4-(9,9-dimethyl-11-oxo-7,8,9,10,11,12-hexahydrobenzo[a]acridin-12-yl)benzoic acid, 4,5-dichloroisothiazole-3-carboxylic acid, 6-oxo-3,4,6,6a,7,8-hexahydro-2H, 10bH,8,10a-epoxy[1,3]oxazino[2,3a]isindole-7-carboxylic acid. Antimicrobial activity of some of these compounds is assessed using diffusion into agar, physicochemical characteristics and spectral data of the resulting compounds are presented as well. The composition and structure of the compounds obtained were determined based on the data of elemental analysis, IR spectroscopy, and gravimetry. The resulting salts were found to exhibit activity against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* strains. Quantum-chemical modeling of the studied compounds was carried out.

Keywords: quinaldic acid (2-quinolinecarboxylic), 2-phenylquinoline-4-carboxylic acid, 4-(11-oxo-7,8,9,10,11,12-hexahydrobenzo[a]acridin-12-yl)benzoic acid, 4-(9,9-dimethyl-11-oxo-7,8,9,10,11,12-

hexahydrobenzo[a]acridin-12-yl)benzoic acid, 4,5-dichloroisothiazole-3-carboxylic acid, 6-oxo-3,4,6,6a,7,8-hexahydro-2H,10bH,8,10a-epoxy[1,3]oxazino[2,3a]isoindole-7-carboxylic acid, silver salts, infrared spectra, antimicrobial activity, diffusion into 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. Silver Ions Caused Faster Diffusive Dynamics of Histone-Like Nucleoid-Structuring Proteins in Live Bacteria / A. A. Sadoon, P. Khadka, J. Freeland [et al.] // Applied and environmental microbiology. – 2020. – Vol. 86, N 6. – P. 1–16. – DOI: 10.1128/AEM.02479-19.
3. Красочко, П. А. Антибактериальная активность комплексного соединения на основе серебра и йода / П. А. Красочко, М. А. Шиенок, М. А. Понаськов // Ученые записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины». – 2020. – Т. 56, № 1. – С. 61–64. – URL: <http://repo.vsavm.by/handle/123456789/12060>.
4. Логинова, Н. В. Биоактивные комплексы серебра с серосодержащими производными пирокатехина – новое направление для создания препаратов комбинированной терапии смешанных инфекций / Н. В. Логинова // Вестник Белорусского государственного университета. Сер. 2, Химия. Биология. География. – 2012. – № 3. – С. 3–15.
5. Анциферова, А. А. Взаимодействие различных форм серебра с биологическими объектами / А. А. Анциферова, П. К. Кашкаров, М. В. Ковальчук // Российские нанотехнологии. – 2022. – Т. 17, № 2. – С. 173–184. – DOI: 10.56304/S1992722322020029.
6. Патрицкая, Е. Н. Сравнительная характеристика антибактериального действия препаратов серебра и наносеребра *in vitro* / Е. Н. Патрицкая, Д. А. Рогаткин, Е. Н. Русанова // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44, № 2. – С. 221–226. – DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-2-221-226.
7. Фролова, А. В. Сравнительный анализ антимикробной активности наночастиц металлов / А. В. Фролова, И. И. Генералов // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 53–58.
8. Довнар, Р. И. Применение серебра в медицине: исторические аспекты и современный взгляд на проблему / Р. И. Довнар, С. М. Смотриш // Проблемы здоровья и экологии. – 2011. – № 3. – С. 149–153. – URL: <https://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/694>.
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 5. – 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. Противовирусная активность производных эпоксиизоиндолов по результатам квантово-химических расчетов / Е. А. Дикусар, Е. А. Акишина, И. А. Колесник [и др.] // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2025. – Т. 69, № 5. – С. 384–391. – DOI: 10.29235/1561-8323-2025-695-5-384-391.
14. Синтез функциональных производных хлорзамещенных изотиазолов / Е. Н. Маргун, И. А. Колесник, Е. А. Акишина [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2024. – Т. 60, № 3. – С. 215–221. – DOI: 10.29235/1561-8331-2024-60-3-215-221.
15. Патент RU 2840352 C1, МПК C07D209/62 (2025.01). Способ получения производных 9-[гидрокси(пентафторфенил)метил]-1H-бензо[F]изоиндол-4-карбоновых кислот : заявлено 28.01.2025 : опубл. 21.05.2025 / Алексеева К. А., Федосеева М. А., Зубков Ф. И. – 8 с.
16. 4,5-Дихлоризотиазол-3-карбоксилаты и пиридинсодержащие производные бензоциклопентахинолинов и бензакридинов: синтез и квантово-химическое моделирование физико-химических свойств и зависимости «структура-биологическая активность» / Е. А. Дикусар, Е. А. Акишина, С. С. Ковальская [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2025. – Т. 61, № 3. – С. 206–217. – DOI: 10.29235/1561-8331-2025-61-3-206-217.

REFERENCES

1. Dikuser 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. Sadoon AA, Khadka P, Freeland J, Gundampati RK, Manso RH, Ruiz M, et al. Silver Ions Caused Faster Diffusive Dynamics of Histone-Like Nucleoid-Structuring Proteins in Live Bacteria. *Appl Environ Microbiol*. 2020;86(6):1–16. doi: 10.1128/AEM.02479-19
3. Krasochko PA, Shienok MA, Ponas'kov MA. Antibacterial activity of a complex compound based on silver and iodine. *Uchenye zapiski uchrezhdeniia obrazovaniia «Vitebskaia ordena «Znak Pocheta» gosudarstvennaia akademiia veterinarnoi meditsiny»*. 2020;56(1):61–4. URL: <http://repo.vsavm.by/handle/123456789/12060>. (In Russ.)
4. Loginova NV. Bioactive silver complexes with sulfur-containing pyrocatechol derivatives are a new direction for the development of drugs for the combination therapy of mixed infections. *Vestnik Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya 2, Khimiia. Biologiia. Geografiia*. 2012;(3):3–15. (In Russ.)
5. Antsiferova AA, Kashkarov PK, Koval'chuk MV. Interaction of various forms of silver with biological objects. *Rossiiskie nanotekhnologii*. 2022;17(2):173–84. doi: 10.56304/S1992722322020029. (In Russ.)
6. Patriskaia EN, Rogatkin DA, Rusanova EN. Comparative characteristics of the antibacterial action of silver and nanosilver preparations in vitro. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2016;44(2):221–6. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-2-221-226. (In Russ.)
7. Frolova AV, Generalov II. Comparative analysis of the antimicrobial activity of metal nanoparticles. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2012;11(4):53–8. (In Russ.)
8. Dovnar RI, Smotrin SM. The use of silver in medicine: historical aspects and a modern view of the problem. *Problemy zdorov'ia i ekologii*. 2011;(3):149–53. URL: <https://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/694>. (In Russ.)
9. Vodiashkin AA, Kezimana P, Mbarga MD, Putyrskaiia Mlu, 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. Dikuser EA, Petkevich SK, Kazak DV, Potkin 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(5):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(Article 100183). doi: 10.1016/j.crtox.2024.100183
13. Dikuser EA, Akishina EA, Kolesnik IA, Margun EN, Alekseeva KA, Logvinenko NA, i dr. Antiviral activity of epoxyisoindole derivatives based on quantum chemical calculations. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi*. 2025;69(5):384–91. doi: 10.29235/1561-8323-2025-695-5-384-391. (In Russ.)
14. Margun EN, Kolesnik IA, Akishina EA, Dikuser EA, Logvinenko NA, Volchikov NS, i dr. Synthesis of functional derivatives of chlorine-substituted isothiazoles. *Vesti Natsyianal'nai akademii navuk Belarusi. Seryia khimichnykh navuk*. 2024;60(3):215–21. doi: 10.29235/1561-8331-2024-60-3-215-221. (In Russ.)
15. Alekseeva KA, Fedoseeva MA, Zubkov FI, izobretateli. Method for obtaining derivatives of 9-[hydroxy(pentafluorophenyl)methyl]-1H-benzo[F]isoindole-4-carboxylic acids. Patent RU 2840352 C1. 2025 Mai 21. 8 s. (In Russ.)
16. Dikuser EA, Akishina EA, Koval'skaia SS, Zhukovskaia NA, Potkin VI. 4,5-Dichloroisothiazole-3-carboxylates and pyridine-containing derivatives of benzocyclopentaquinolines and benzacridines: synthesis and quantum-chemical modeling of physicochemical properties and structure-biological activity relationships. *Vesti Natsyianal'nai akademii navuk Belarusi. Seryia khimichnykh navuk*. 2025;61(3):206–17. doi: 10.29235/1561-8331-2025-61-3-206-217. (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: diguser@ifoch.bas-net.by,

Дикусар Е. А.

Поступила 16.03.2026 г.