

Суржикова Карина Дмитриевна

студентка

Белых Даниил Алексеевич

студент

Научный руководитель

Кудрявцева Татьяна Николаевна

канд. хим. наук, доцент,

научный сотрудник

ФГБОУ ВО «Курский государственный университет»

г. Курск, Курская область

DOI 10.21661/r- 575121

**ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ
N'-[(1E)-(6H-ИНДОЛО[2,3-b]ХИНОКСАЛИН-3-
ИЛ)МЕТИЛИДЕН]ПИРИДИН-4-КАРБОГИДРАЗИДА**

***Аннотация:** разработаны методики получения новых соединений, содержащих гетероциклический фрагмент 6H-индоло[2,3-b]хиноксалина. Осуществлен синтез 6H-индоло[2,3-b]хиноксалин-3-карбальдегида, на его основе получен N'-[(1E)-(6H-индоло[2,3-b]хиноксалин-3-ил)метилен]пиридин-4-карбогидразид. При помощи виртуального скрининга оценена биологическая активность полученных соединений и показано, что полученные соединения могут представлять потенциальный интерес в качестве противоопухолевых и антибактериальных средств.*

***Ключевые слова:** 6H-индоло[2, 3-b]хиноксалин, производные, синтез, биологическая активность.*

***Актуальность.** В настоящее время производные ряда 6H-индоло[2,3-b]хиноксалина представляют научный интерес за счет своего уникального строения и свойств, среди которых выделяют высокую биологическую и фармакологическую активность [1, 2, 3]. Плоская структура молекулы 6H-индоло[2,3-*

b]хиноксалина позволяет образовывать интеркалированный комплекс со спиралью молекулы ДНК, что является очень важным аспектом для поиска новых противораковых, противовирусных и противоопухолевых препаратов [4, 5].

Синтез N'-[(1E)-(6H-индоло[2,3-b]хиноксалин-3-ил)метилен]пиридин-4-карбогидразида представляло интерес осуществить с перспективой дальнейшего изучения его биологически активных свойств, так как N-арилиденгидразиды представляют собой класс соединений, который обладает разнообразной биологической активностью, что делает их интересными для исследований в области медицины и фармацевтики. Так, например, препарат римексимид, который имеет структуру близкую к N-арилиденгидразидам, используется в некоторых странах для лечения инфекционных заболеваний, а фтивазид – соединение, тесно связанное с данным классом, используется для лечения туберкулеза.

Цель исследования – изучить возможность получения N'-[(1E)-(6H-индоло[2,3-b]хиноксалин-3-ил)метилен]пиридин-4-карбогидразида.

Материалы и методы исследования. Чистоту исходных соединений и продуктов реакций контролировали методом ТСХ (элюент – толуол: ацетон: этанол в объемных соотношениях 10:3:1). Хроматографические пластинки компании «Sorbfil» (силикагель СТХ-1ВЭ, зернение 8–12, толщина слоя 90–110) и компании «Merck» (силикагель TLC-Si-60, зернение 6, толщина слоя 250). Состав и структуру веществ подтверждали методами ИК-спектроскопии (ИК-Фурье спектрометр ФСМ 1201, фирмы Мониторинг, таблетки в KBr), хромато-масс-спектрометрии (система ACQUITY UPLC H-Class с УФ/масс-детекторами ACQUITY SQD компании Waters).

Результаты исследования. В первую очередь нами был осуществлен синтез исходного альдегида. Для этого провели этерификацию 6H-индоло[2,3-b]хиноксалин-3-карбоновой кислоты в бутиловом спирте с последующим восстановлением литийалюмогидридом до (6H-индоло[2,3-b]хиноксалин-3-ил)метанола. Далее нами был подобран удобный и селективный способ окисления (6H-индоло[2,3-b]хиноксалин-3-ил)метанола до карбальдегида с использованием реактива Саретта (рис. 1).

Полученный 6Н-индоло[2,3-*b*]хиноксалин-3-карбальдегид исследовали на возможность получения искомого N'-[(1E)-(6Н-индоло[2,3-*b*]хиноксалин-3-ил)метилен]пиридин-4-карбогидразида (рис. 1).

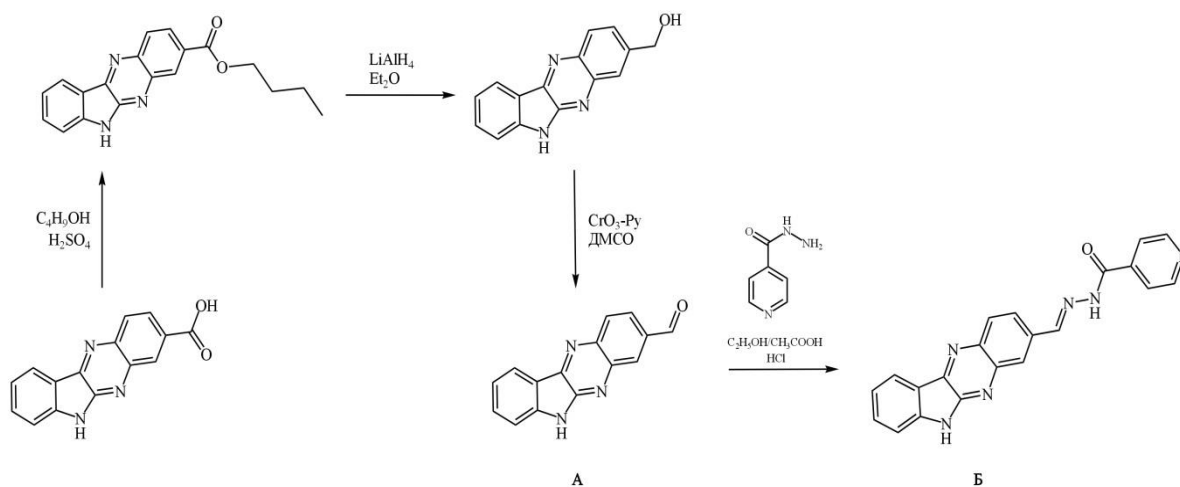


Рис. 1. Схема получения N'-[(1E)-(6Н-индоло[2,3-*b*]хиноксалин-3-ил)метилен]пиридин-4-карбогидразида

Полученный N'-[(1E)-(6Н-индоло[2,3-*b*]хиноксалин-3-ил)метилен]пиридин-4-карбогидразид представляет собой кристаллическое вещество ярко-желтого цвета. Структура искомого соединения была подтверждена методами ИК-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии.

Биологическую активность N'-[(1E)-(6Н-индоло[2,3-*b*]хиноксалин-3-ил)метилен]пиридин-4-карбогидразида прогнозировали при помощи веб-ресурса PASS Online, позволяющего анализировать зависимость «структура – активность» [6]. Результаты виртуального скрининга представлены в таблице 1.

При этом следует отметить, что и сам исходный 6Н-индоло[2,3-*b*]хиноксалин-3-карбальдегид обладает потенциальной активностью. Как следует из данных таблицы 1, веб-ресурс PASS Online прогнозирует относительно высокую активность против чумной иерсинии и карциномы.

Результаты виртуального скрининга N'-[(1E)-(6H-индоло[2,3-b]хиноксалин-3-ил)метилен]пиридин-4-карбогидразида

Вещество	Вид биологической активности	Вероятность наличия биологической активности соединения
А	Антибактериальная	
	Чумная иерсиния	0.5
	Сальмонелла	0.2
	Противовирусная	
	Коронавирус 2	0.2
	Противоопухолевая	
	Карцинома	0.5
	Глиома	0.4
Б	Лейкоз	0.3
	Меланома	0.3
	Антибактериальная	
	Микобактерия туберкулеза H37Rv	0.4
	Mycobacterium bovis BCG	0.2
	Микобактерии туберкулеза	0.2
	Противовирусная	
	Вирус Денге 2 типа	0.7
	Противоопухолевая	
	Почечная карцинома	0.6

В соответствии с прогнозом биологической активности (PASS) N'-[(1E)-(6H-индоло[2,3-b]хиноксалин-3-ил)метилен]пиридин-4-карбогидразид проявляет ингибирующую активность по отношению к микобактерии туберкулеза H37Rv, а также высокую активность против вируса Денге 2 типа и почечной карциномы.

Выводы. Изучили возможность получения N'-[(1E)-(6H-индоло[2,3-b]хиноксалин-3-ил)метилен]пиридин-4-карбогидразида из 6H-индоло[2,3-b]хиноксалин-3-карбальдегида и оценили его потенциальную биологическую активность при помощи веб-ресурса PASS Online.

Список литературы

1. Кудрявцева Т.Н. Новые производные 6H-индол-[2, 3b]-хиноксалина / Т.Н. Кудрявцева, И.Б. Кометиани, Ю.С. Звягина [и др.] // XXIV Российская молодежная научная конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». – Екатеринбург: Издательство Уральского университета, 2014. – №.24. – С. 343–344.

2. Przyjazna B. Development of new dyeing photoinitiators based on 6H-indolo [2, 3-b] quinoxaline skeleton / B. Przyjazna, Z. Kucybała, J. Pączkowski // Polymer. – 2004. – T. 45, №.8. – C. 2559–2566. DOI 10.1016/j.polymer.2004.02.025. EDN XRPSJL
3. Hari Narayana Moorthy N. S., Karthikeyan C., Trivedi P. Design, synthesis, cytotoxic evaluation, and QSAR study of some 6H-indolo [2, 3-b] quinoxaline derivatives // Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. – 2010. – T. 25, №.3. – C. 394–405.
4. Bergman J. Studies of the reactions between indole-2, 3-diones (isatins) and 2-aminobenzylamine / J. Bergman, R. Engqvist, C. Stålhandske, H. Wallberg // Tetrahedron. – 2003. – T. 59, №.7. – C. 1033–1048. DOI 10.1016/S0040-4020(02)01647-2. EDN YKOZRK
5. Malapel-Andrieu B., Mérour J. Y. Reactions of 3-([(trifluoromethyl) sulfonyl]oxy)-1H-indole derivatives with Diamines and Carbon Nucleophiles. Synthesis of 6H-indolo [2, 3-b] quinoxaline Derivatives / B. Malapel-Andrieu, J.Y. Mérour // Tetrahedron. – 1998. – T. 54, №.37. – C. 11095–11110. EDN AAWNVN
6. Filimonov V. D. et al. Unusually stable, versatile, and pure arenediazonium tosylates: their preparation, structures, and synthetic applicability / V. Filimonov // Organic letters. – 2008. – T. 10, №.18. – C. 3961–3964. DOI 10.1021/ol8013528. EDN KHTWZG