

УДК 547.518 + 547.78 + 547.775 + 547.556.7

АНАЛИЗ ЗАВИСИМОСТИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ОТ НЕКОТОРЫХ РАСЧЕТНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ МОЛЕКУЛ БЕНЗОЦИКЛОПЕНТАХИНОЛИНОВ И БЕНЗАКРИДИНОВ

В. С. Волобуев

кандидат физико-математических наук,
доцент кафедры физико-химических методов и обеспечения качества
Белорусский государственный технологический университет

Е. А. Дикусар

кандидат химических наук,
старший научный сотрудник лаборатории химии гетероциклических соединений
Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси

Е. А. Акишина

научный сотрудник лаборатории химии гетероциклических соединений
Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси

С. С. Шиканов

младший научный сотрудник лаборатории мембранных процессов
Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси

Статья посвящена анализу зависимости биологической активности замещенных бензоциклопентахинолинов и бензакридинов от расчетных физических параметров молекул: полной энергии системы, энергии высших занятых молекулярных орбиталей и низших вакантных молекулярных орбиталей, молекулярной массы, числа атомов. Методом квантово-химического моделирования путем проведения неэмпирических расчетов с уровнем теории HF/6-31G, была проведена полная оптимизация геометрических параметров и определена электронная структура 18 сложных эфиров 4,5-дихлортиазолкарбоновой кислоты с замещенными бензоциклопентахинолинами и бензоакридинами.

Ключевые слова: гетероциклические соединения, бензоциклопентахинолины, бензакридины, конденсированные системы, сложные эфиры, квантово-химические расчеты, прогнозирование биологической активности.

Введение

Количественные зависимости структура-активность (QSAR) десятилетиями применяются при разработке взаимосвязей между физико-химическими свойствами химических веществ и их биологической активностью для получения надежной модели прогнозирования активности новых химических соединений [1]. Такие модели, безусловно, позволяют уменьшить количество соединений, которые необходимо синтезировать, облегчая выбор наиболее многообещающих кандидатов. При выяснении химической реакционной способности, а именно способности молекулы образовывать стабильные комплексы и реагировать с биологическими молеку-

лами, часто используются такие квантово-химические характеристики, как энергия высшей занятой молекулярной орбитали $E_{\text{ВЗМО}}$ и низшей вакантной молекулярной орбитали $E_{\text{НВМО}}$, индексы реакционной способности Фукуи, дипольный момент распределения электростатического потенциала. К настоящему времени состояния квантовой физики и химии не только подтверждены и уточнены более ранние положения теории и модели квантовой механики [2, 3, 4], касающиеся строения вещества в конденсированном состоянии, но также преодолены сложности квантово-механического расчета многоатомных систем с большим количеством ядер, в том числе и для сложных органических молекул [5, 6]. Как результат этого, на данный момент достаточно хорошо развиты соответствующие приближенные методы различных компьютеризированных квантовых вычислений, дающие при корректном выборе необходимого базиса удовлетворительное согласие с экспериментом [7, 8].

Производные акридина широко исследуются в качестве потенциальных противораковых препаратов [9], противоопухолевое действие которых основано на связывании ДНК и ингибировании топоизомеразы [10].

Цель настоящей работы состояла в математической обработке результатов квантово-химического моделирования электронной структуры и некоторых физических параметров ряда производных бензоциклопентахинолинов и бензакридинов, обладающих потенциальной противоопухолевой активностью, с целью выявления корреляции между кинетикой и термодинамикой биологической активности от вычисленных параметров исследуемых соединений.

Методика

Использовалась квантово-химическая программа, находящаяся в открытом доступе (Common Public License), которая высылалась по запросу ее разработчиками А. А. Грановским (Химический факультет МГУ) Firefly версия 8.0.0 RC для научных организаций России и Беларуси бесплатно с условием некоммерческого использования.

Программа Microsoft Excel 2019 использовалась для работы с электронными таблицами экспериментальных данных, подтверждения или отсутствия корреляционных зависимостей путем расчета коэффициента корреляции и проверки его значимости путем использования критерия Студента. Встроенный пакет анализа данных позволяет проводить общий статистический анализ данных, проводить проверку гипотез, применять как корреляционный, так и регрессионный анализ данных. Данный программный продукт давно и широко используется и применяется в научной среде в анализе данных в виду его простоты, функциональности и достаточной точности.

На рисунках представлены корреляционные поля из корреляционного анализа (для усиления иллюстративного графического характера наличия или отсутствия связи между величинами). После этого на них были наложены так называемые линии тренда – на выбор, из встроенного метода аппроксимации данных Microsoft Excel с возможностью выбора степени полинома (уравнения) и отображения величины (коэффициента) достоверности уравнения регрессии.

Основная часть

При оценке реакционной активности молекул и практически реализуемого расчета энергии перехода в возбужденное состояние первоочередный интерес представляют собой двухуровневые системы [11, 12], характеризующиеся наличием определенных состояний с наименьшей энергетической разностью между ними и в связи с этим

наибольшими коэффициентами вероятности перехода молекулы в энергетически ближайшее возбужденное состояние. Данный подход аналитически подтверждается интенсивностями соответствующих электронных и УФ-спектров [13, 14].

В соответствии с положениями квантовой теории, полная энергия многочастичной системы есть гамильтониан этой системы частиц [4]. Это положение применимо и к многоатомным молекулам (в данной работе число атомов в молекулах варьируется от 50 до 66, таблица 1). Однако в случае многоатомных молекул, как показали в основополагающей статье E. Wigner и E. Witmer [15], связь между электронным термом молекулы и состоянием атомов неоднозначна по причине возможности существования молекул в различных электронных состояниях. Распределение электронных энергетических уровней атомов и молекул, а также их дисперсия напрямую зависит от количества частиц в системе [16, 17]. В связи с этим при увеличении количества атомов в молекуле происходит вырождение электронных уровней и, как правило, уменьшается ширина запрещенной зоны между электронными уровнями соединения.

В случае многоатомных органических молекул в реальных условиях химических реакций осуществление передачи энергии молекулам и картина зависимости энергии межуровневых переходов электронов от дисперсии уровней осложняется наличием стерических препятствий, диссипации энергии за счет вращательных и поступательных колебаний, как самой молекулы в целом, так и ее фрагментов, представленных атомами и группами атомов [18, 19].

В данной работе методом квантово-химического моделирования путем проведения неэмпирических расчетов с уровнем теории HF/6-31G [20], на основе приближения Хартри-Фока [21, 22, 23], была проведена полная оптимизация геометрических параметров и определена электронная структура 18 сложных эфиров 4,5-дихлортиазолкарбоновой кислоты с замещенными бензоциклопентахинолинами и бензакридинами (соединения **1-18**).

Ниже на рисунке 1 представлена структура исследуемых соединений с потенциальной противоопухолевой активностью, а также схема их синтеза.

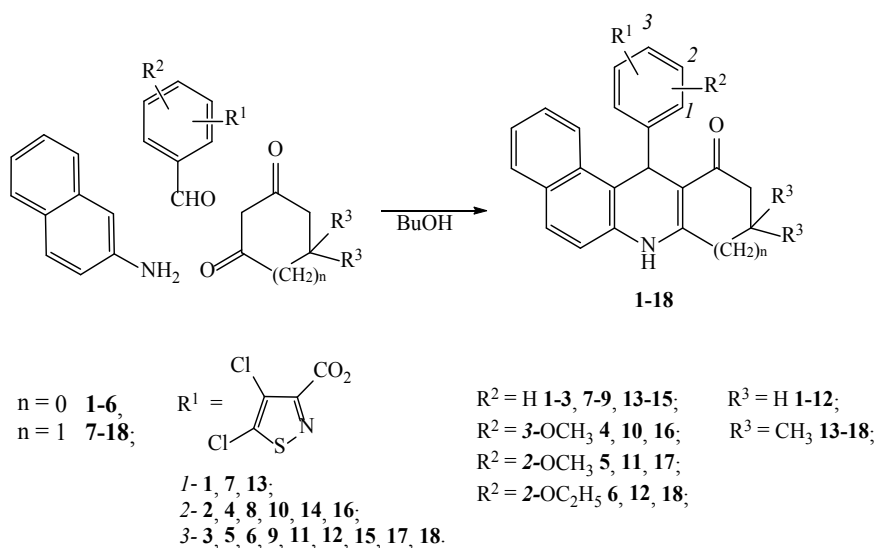


Рисунок 1 – Схема получения исследованных соединений **1-18**

Путем анализа разности энергий высшей занятой молекулярной орбитали ($E_{\text{ВЗМО}}$) и энергии низшей вакантной молекулярной орбитали ($E_{\text{НВМО}}$) по методу Фукуи [24] (формула 1), вычислены наиболее (соединение **12**) и наименее (соединение **9**) перспективные эфиры для проведения их биологического тестирования.

$$\Delta F = |E_{\text{ВЗМО}} - E_{\text{НВМО}}|. \quad (1)$$

Численные результаты проведенного квантово-химического моделирования, расчет ΔF для указанных выше структур, а также вычисленные значения полной энергии системы (E_r , 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), молекулярная масса (M , дальтон), общее число атомов (N) соединений **1-18**, представлены в таблице 1.

Проведенное нами квантово-химическое моделирование рассматриваемых молекул показало, что наиболее термодинамически устойчивыми (максимальная величина полной энергии системы со знаком «-», E_r , выраженная в атомных единицах) являются *мета*-изомеры исследованных соединений (**2, 4, 8, 10, 14, 16**).

Примечание. M – молекулярная масса, N – общее число атомов, положение – эта графа указывает на расположение фармакофорного заместителя (фрагмента сложного эфира 4,5-дихлортиазолкарбоновой кислоты) относительно С–С ковалентной связи между бензоциклопентахинолинами **1-6** или бензакридинами **7-18** в ароматическом заместителе: *орто*- (1,2-замещение), *мета*- и *изованилин* (1,3-замещение), *пара*-, *ванилин* и *ваниль* (1,4-замещение); *изованилин*, *ванилин*, *ваниль* – рациональные названия линкерных фрагментов, использованных для конструирования соединений **4-6, 10-12, 16-18**.

Дипольные моменты исследованных соединений хорошо объясняются пространственным расположением сложноэфирных заместителей в ароматическом фрагменте и имеют максимальные значения у *пара*-изомеров (3, 5, 6, 9, 11, 12, 15, 17, 18), так как в этом случае длина диполя при возбуждении молекулы и переносе заряда будет максимальной в сравнении с однотипными соединениями рассматриваемого ряда.

Как видно из данных таблицы 1, значение $|E_{\text{ВЗМО}}|$ выше у *пара*-изомеров (3, 9, 15, а также 17, 18). Это может быть объяснено лучшей стабилизацией системы вследствие наличия большего количества резонансных структур, и как следствие, большей делокализацией электронной плотности и заряда. В соответствии с вышеизложенным, наблюдается та же закономерность в корреляции между значением $|E_{\text{НВМО}}|$ и пространственным строением рассматриваемых соединений: *пара*-изомеры (3, 9, 15, а также 17, 18) характеризуются наибольшими значениями $|E_{\text{НВМО}}|$. В результате этого *пара*-изомеры характеризуются наибольшими значениями разности ΔF энергетических электронных уровней ВЗМО и НВМО.

Согласно данным таблицы 1, соединением, характеризующимся минимальным значением ΔF в рассматриваемом ряду соединений, является 2-этокси-4-(11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)фенил-4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (**12**), что свидетельствует о возможных меньших энергетических затратах при возбуждении данной молекулы и, как следствие, существенно большей ее реакционной способности [25], перспективности использования в фармакокинетике и эффективности цитостатического действия данного вещества в лечении онкозаболеваний.

Таблица 1 – Физические параметры органических соединений **1-18**

№	E_p а.е.	$E_{взмo}$ eV	$E_{нвмo}$ eV	ΔF , eV	D, Db	M	N	Положение
Производные 1,3-циклопентандиона								
1	-2643,2003100939	-8,3376342	2,21230308	11,3064198	8,26	507,39	50	орто-
2	-2643,2038354035	-7,6001999	1,60276324	9,20296312	7,49	507,39	50	мета-
3	-2643,1947145573	-8,5281154	2,21230308	10,74041852	9,34	507,39	50	пара-
4	-2757,0267471819	-7,6655077	1,7279366	9,39344432	8,08	537,41	54	изованилин
5	-2757,0226429053	-7,7716330	2,2177454	9,98937836	10,11	537,41	54	ванилин
6	-2796,0471795104	-8,4791346	2,25312048	10,73225504	9,29	551,44	57	ваниль
Производные 1,3-циклогександиона								
7	-2682,221687429	-7,4804689	1,89392736	9,374396244	8,72	521,41	53	орто-
8	-2682,224950824	-7,5729883	1,66262876	9,23561704	7,61	521,41	53	мета-
9	-2682,215464788	-7,6519019	3,7415950	11,39349692	8,88	521,41	53	пара-
10	-2796,047719876	-7,5321709	2,94429512	10,476466	8,23	551,44	57	изованилин
11	-2796,043337857	-7,6546231	2,8164006	10,47102368	9,77	551,44	57	ванилин
12	-2835,067861327	-7,6246903	1,55922468	9,183915	9,05	565,47	60	ваниль
Производные 5,5-диметилциклогексан-1,3-диона								
13	-2760,259062705	-7,4695842	1,90753316	9,37711736	8,76	549,49	59	орто-
14	-2760,261838107	-7,5566132	2,381015	9,93767632	6,71	549,49	59	мета-
15	-2760,253048831	-7,6437384	2,57965968	10,22339812	8,90	549,49	59	пара-
16	-2874,085192538	-7,5240074	1,83134068	9,35534748	8,18	575,90	63	изованилин
17	-2874,080878966	-7,6491808	2,9116412	10,56082196	9,85	575,90	63	ванилин
18	-2913,105405315	-8,3784516	2,31570716	10,6941588	9,18	593,53	66	ваниль

На рисунках 1–3 приведены корреляционные поля для значений, указанных в таблице 1 физических величин, характеризующих физические свойства соединений **1-18**. Линейный парный коэффициент детерминации для случаев б) и в) рисунка 1 был равен 0,64 (умеренная связь) и 0,99 (сильная связь) соответственно.

Линейный парный коэффициент детерминации для случаев б) и в) рисунка 2 был равен 0,9963 (сильная связь) и 0,9963 (сильная связь) соответственно. Линейный парный коэффициент детерминации для случаев б) и в) был равен 0,63 (умеренная связь) и 0,99 (сильная связь) соответственно.

При сравнении рисунков 1 и 2, видно, что снятие байеровского напряжения при переходе от производных 1,3-циклопентандиона к производным 1,3-циклогександиона приводит к отсутствию зависимости ΔF от D , что может быть объяснено пространственным удалением электронных орбиталей соответствующих связей и ослаблением гиперконъюгации.

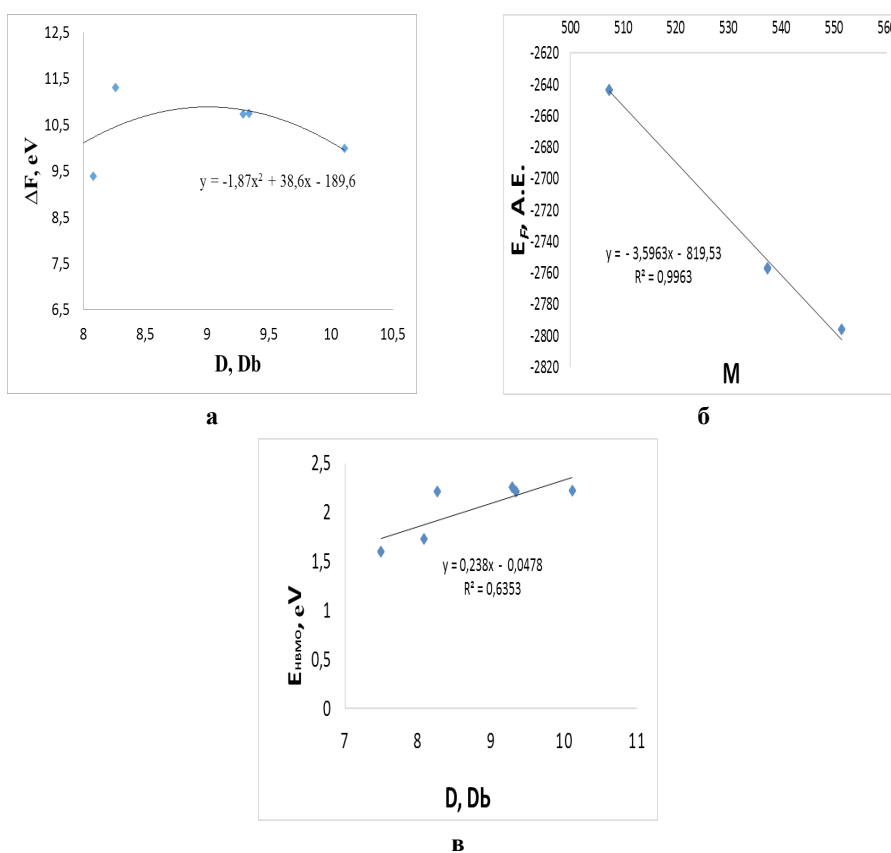
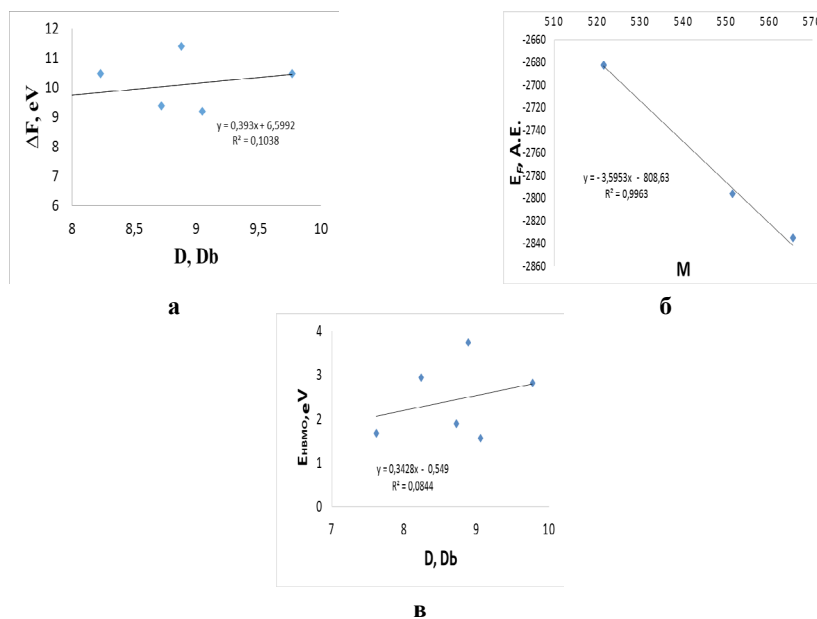


Рисунок 1 – Корреляционные зависимости для производных 1,3-циклопентандиона **1–6**:
 а – интерполяция зависимости ΔF от D полиномом второй степени; б – линейная корреляция величин E_s и M (коэффициент детерминации 0,99 – сильная связь);
 в – линейная корреляция $E_{\text{нвмо}}$ и D (коэффициент детерминации 0,63)

Данные рисунка 3 позволяют сделать вывод, что введение двух метильных групп во фрагмент 1,3-циклогександиона обуславливает появление гиперконъюгации и вследствие этого наличие линейной корреляции зависимости ΔF от D .

Рисунок 2 – Корреляционные зависимости для производных 1,3-циклогександиона **7-12**:

а – отсутствие зависимости ΔF от D ; б – линейная корреляция величин E_f и M (коэффициент детерминации 0,9963 – сильная связь); в – отсутствие линейной корреляции $E_{\text{нвмо}}$ и D (коэффициент детерминации 0,0844 – отсутствие связи)

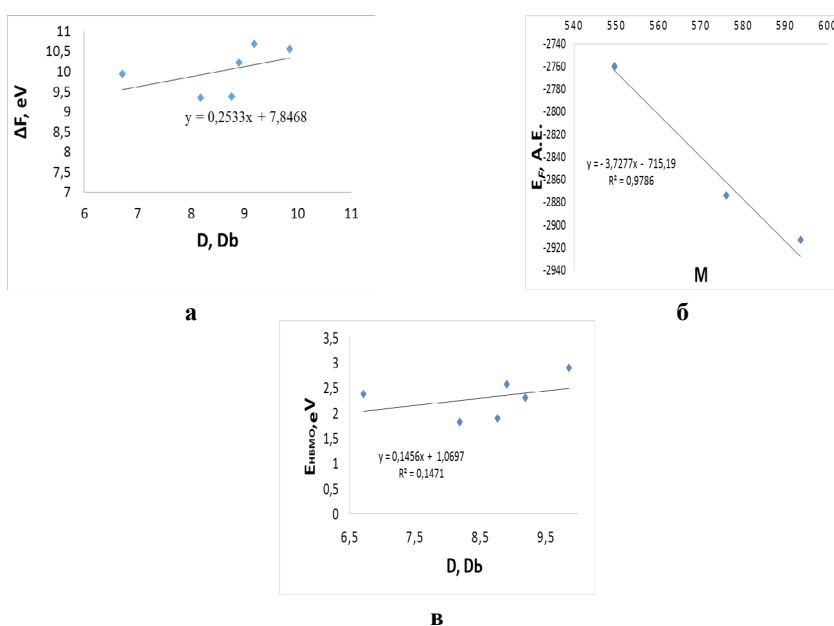


Рисунок 3 – Корреляционные зависимости для производных

5,5-диметилциклогексан-1,3-диона **13-18**: а – линейная корреляция между величинами ΔF от D ; б – линейная корреляция величин E_f и M (коэффициент детерминации 0,9786 – сильная связь); в – отсутствие линейной корреляции $E_{\text{нвмо}}$ и D (коэффициент детерминации 0,1471 – отсутствие связи)

Заключение

1. По результатам расчета при квантово-механическом моделировании по методу Хартри-Фока с уровнем теории HF/6-31G определена потенциально цитостатически активная структура (12) с минимальной энергетической разностью между уровнями ВЗМО и НВМО ΔF , равной 9,183915 eV, в случае использования которой ожидается наилучшая фармакокинетическая активность в лечении онкозаболеваний.

2. Показано, что нет линейной связи между величинами ΔF от D . Скорее всего, эта связь имеет нелинейный характер. Интерполяция зависимости ΔF от D показала хорошее приближение полиномом второй степени (квадратным уравнением). Это может быть использовано для моделирования данной зависимости в необходимых диапазонах, где отчасти еще нет экспериментальных данных, но есть необходимость приближенно посчитать ΔF .

3. Отсутствие линейной связи между величинами $E_{\text{НВМО}}$ и D в случае соединений 7-18 объясняется наличием существенно большего количества частиц в соответствующих молекулах, увеличением числа энергетических состояний и в связи с этим более сложным распределением электронных термов данных соединений.

4. При увеличении числа атомов в однотипных органических соединениях наблюдается закономерное линейное увеличение их полной энергии E_t с одновременным наличием некоторых отклонений в связи с влиянием пространственного строения соединений на распределение зарядов, энергию колебания и гиперконъюгацию: *пара*-изомеры имеют более высокое значение E_t и ΔF , нежели *мета*- и *орто*-изомеры.

5. Введение объемных заместителей в фрагмент 1,3-циклогександиона обуславливает появление линейной корреляции зависимости ΔF от D посредством гиперконъюгации, что позволяет в некотором интервале изменять физические свойства моделируемых веществ.

Химические названия исследованных соединений, приведенные по системе ИЮПАК [26].

2-(10-Оксо-8,9,10,11-тетрагидро-7H-бензо[f]циклопента[b]хинолин-11-ил)фенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (1).

3-(10-Оксо-8,9,10,11-тетрагидро-7H-бензо[f]циклопента[b]хинолин-11-ил)фенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (2).

4-(10-Оксо-8,9,10,11-тетрагидро-7H-бензо[f]циклопента[b]хинолин-11-ил)фенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (3).

2-Метокси-5-(10-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-7H-бензо[f]циклопента[b]хинолин-11-ил)фенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (4).

2-Метокси-4-(10-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-7H-бензо[f]циклопента[b]хинолин-11-ил)фенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (5).

2-Этокси-4-(10-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-7H-бензо[f]циклопента[b]хинолин-11-ил)фенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (6).

2-(11-Оксо-7,8,9,10,11,12-гексаагидробензо[a]акридин-12-ил)фенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (7).

3-(11-Оксо-7,8,9,10,11,12-гексаагидробензо[a]акридин-12-ил)фенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (8).

4-(11-Оксо-7,8,9,10,11,12-гексаагидробензо[a]акридин-12-ил)фенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (9).

2-Метокси-5-(11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)фенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (**10**).

2-Метокси-4-(11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)фенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (**11**).

2-Этокси-4-(11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)фенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (**12**).

2-(9,9-Диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)фенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (**13**).

3-(9,9-Диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)фенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (**14**).

4-(9,9-Диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидро-бензо[*a*]акридин-12-ил)фенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (**15**).

2-Метокси-5-(9,9-диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидро-бензо[*a*]акридин-12-ил)фенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (**16**).

2-Метокси-4-(9,9-диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)фенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (**17**).

2-Этокси-4-(9,9-Диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)фенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (**18**).

Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований, грант Х22-038.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. *Pathan, S.* Quantitative Structure Activity Relationship and Drug Design: A Review / S. Pathan, S. M. Ali, M. Shrivastava // International Journal of Research in BioSciences. – 2016. – Vol. 5. – P. 1–5.
2. *Мэлвин-Хьюз, Э. А.* Физическая химия : в 2 кн. Книга 1. / Э. А. Мэлвин-Хьюз ; пер. с англ. Н. Еремина, проф. О. М. Полторака, доц. Ю. В. Филиппова, под общ. ред. чл.-корр. АН СССР Я. И. Герасимова. – М. : Изд-во иностранной литературы, 1962. – 519 с.
3. *Мессиа, А.* Квантовая механика : в 2 т. / А. Мессиа. – М. : Наука, 1979. – Т. 2. – 583 с.
4. *Ландау, Л. Д.* Квантовая механика. Нерелятивистская теория: в 10 т. / Л. Д. Ландау, Е. М. Лифшиц, Л. П. Питаевский. – М. : Физматлит, 2016. – Т. 3. – 800 с.
5. *Melkikh, A. V.* Molecular recognition of the environment and mechanisms of the origin of species in quantum-like modeling of evolution / A. V. Melkikh, A. Khrennikov // Progress in Biophysics and Molecular Biology. – 2017. – Vol. 130, № 1. – P. 61–79.
6. *Yamanouchi, K.* Quantum Mechanics of Molecular Structures / K. Yamanouchi // Springer Berlin Heidelberg. – 2016. – 267 p.
7. *Мак-Вини, Р.* Квантовая механика молекул / Р. Мак-Вини, Б. Сатклиф – М. : Мир, 2017. – 381 с.
8. *Прескилл, Дж.* Квантовая информация и квантовые вычисления: в 2 т. / Дж. Прескилл. – М.-Ижевск : НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика»; Институт компьютерных исследований, 2008. – Т. 1. – 464 с.
9. Galdino-Pitta MR, Pitta MGR, Lima MCA, Galdino SL, Pitta IR: Niche for Acridine derivatives in anticancer therapy. Mini Rev Med Chem. – 2013. – Vol. 13, № 9. – P. 1256–1271.
10. Almeida SMV, Lafayette EA, Silva WL, Serafim VL, Menezes TM, Neves JL, Ruiz ALTG, Carvalho JE, Moura RO, Beltrão EIC, Carvalho Júnior LB, Lima MCA: New spiro-acridines: DNA interaction, anti-proliferative activity and inhibition of human DNA topoisomerases. Int J Biol Macromol. – 2016. – Vol. 92. – P. 467–475.
11. *Фудзинага, С.* Метод молекулярных орбит / С. Фудзинага. – М. : Мир, 2013. – 461 с.
12. *Фано, У.* Физика атомов и молекул / У. Фано, Л. Фано ; пер. с англ. под ред. Л. И. Пономарева. – М. : Наука, 1980. – 656 с.
13. *Новаковская, Ю. В.* Молекулярные системы. Теория строения и взаимодействия с излучением : в 3 ч. – Ч. 2: Квантовые состояния молекул / Ю. В. Новаковская. – М. : Едиториал УРСС, 2004. – 176 с.
14. *Калверт, Дж.* Фотохимия / Дж. Калверт, Дж. Питтс ; пер. с англ. канд. физ.-мат. наук Р. Н. Нурмухаметова, канд. хим. наук М. Г. Кузьмина, канд. хим. наук Б. М. Ужинова ; под ред. докт. физ.-мат. наук Р. Ф. Васильева. – М. : Изд-во Мир, 1968. – 672 с.

15. **Wigner, E.** Über die Struktur der zweiatomigen Molekelspektren nach der Quantenmechanik / E. Wigner, E. E. Witmer // Zeitschrift für Physik. – 1928. – Bd. 51. – S. 859–886.
16. **Вигнер, Е.** Теория групп и ее приложения к квантово-механической теории атомных спектров / Е. Вигнер – М. : Едиториал УРСС, 2018. – 452 с.
17. **Татевский, В. М.** Классическая теория строения молекул и квантовая механика / В. М. Татевский. – М. : Химия, 1973. – 520 с.
18. **Флайгер, У.** Строение и динамика молекул / У. Флайгер. – М. : Мир, 2012. – 465 с.
19. **Потапов, В. М.** Стереохимия / В. М. Потапов. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Химия, 1988. – 464 с.
20. General Atomic and Molecular Electronic-Structure System / M. W. Schmidt [at al.] // J. Comput. Chem. – 1993. – Vol. 14, № 7. – P. 1347–1363.
21. Self-consistent molecular orbital methods. XXIII. A polarization-type basis set for second-row elements / M. M. Francel [at al.] // J. Chem. Phys. – 1982. – Vol. 77, № 7. – P. 3654–3665.
22. Ab Initio Molecular Orbital Theory / W. J. Hehre [at al.]. – N.Y. : Wiley, 1986. – 576 p.
23. **Hariharan, P. C.** The influence of polarization functions on molecular orbital hydrogenation energies / P. C. Hariharan, J. A. Pople // Theor. Chim. Acta. 1973. – Vol. 28, № 3. – P. 213–222.
24. **Putz, M. V., Putz A. M.** DFT chemical reactivity driven by biological activity: applications for the toxicological fate of chlorinated PAHs / M. V. Putz, A. M. Putz / Applications of Density Functional Theory to Biological and Bioinorganic Chemistry. – Ed. M. V. Putz, M. P. Mingos // Springer Link: Berlin, 2013. – P. 181–231.
25. **Майер, Г. В.** Квантовая химия, строение и фотонока молекул / Г. В. Майер, В. И. Данилова. – Томск : Изд-во Томск. Ун-та, 1984. – 196 с.
26. **Хлебников, А. Ф.** Современная номенклатура органических соединений / А. Ф. Хлебников, М. С. Новиков. – СПб. : Проффессионал, 2004. – 431 с.

Поступила в редакцию 17.06.2024 г.

Контакты: vlasname@mail.ru (Волобуев Влас Сергеевич), dikusar@ifoch.bas-net.by (Дикусар Евгений Анатольевич), che.semenovaea@mail.ru (Акишина Екатерина Александровна), iphoch2022@mail.ru (Шиканов Сергей Сергеевич).

***Volobuev V. S., Dikusar E. A., Akishina E. A., Shikanov S. S.* ANALYSIS OF THE DEPENDENCE OF BIOLOGICAL ACTIVITY ON SOME CALCULATED PHYSICAL PARAMETERS OF BENZOCYCLOPENTAQUINOLINE AND BENZACRIDINE MOLECULES**

The article is devoted to the analysis of the correlation dependence of the biological activity of substituted benzocyclopentaquinolines and benzacridines on the calculated physical parameters of the molecules: the total energy of the system, the energy of the highest occupied molecular orbitals and the lowest vacant molecular orbitals, molecular weight, number of atoms. Using the quantum chemical modeling method through ab initio calculations at the HF/6-31G level of theory, a complete optimization of geometric parameters has been carried out and the electronic structure of 18 esters of 4,5-dichlorothiazolecarboxylic acid with substituted benzocyclopentaquinolines and benzoacridines has been determined.

Keywords: heterocyclic compounds, benzocyclopentaquinolines, benzacridines, condensed systems, esters, quantum chemical calculations, prediction of biological activity.