

УДК 547.426.2:547.478.9:547.7:615.281

І.Є. Білов, І.О. Журавель, О.А. Бризицька, С.В. Колісник, С.В. Баюрка

**СИНТЕЗ ФЕНІЛОВИХ ЕСТЕРІВ 2-ОКСО-2Н-1-БЕНЗОПІРАН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ ЯК ПЕРСПЕКТИВНИХ ПРОТИМІКРОБНИХ АГЕНТІВ**

Національний фармацевтичний університет МОЗ України, м. Харків, Україна

Взаємодією кумарин-3-карбонової та 6-метоксикумарин-3-карбонової кислот з надлишком тіонілхлориду при нагріванні були синтезовані відповідні хлорангідриди. Завдяки кількісним виходам та утворенню в процесі реакції летких продуктів хлорангідриди без додаткового очищення використовували в ацилюванні заміщених фенолів для синтезу фенілових естерів 2-оксо-2Н-1-бензопіран-3-карбонових кислот. Реакцію проводили при нагріванні в середовищі безводного діоксану у присутності піридину як каталізатору. Структуру одержаних естерів доведено за допомогою інструментальних методів аналізу. Протимікробну і протигрибкову активність синтезованих сполук вивчали *in vitro* методом двократних серійних розведень в рідкому та твердому поживному середовищах. Проведений скринінг протимікробної дії показав, що синтезовані естери виявляють помірну активність відносно грамнегативних мікроорганізмів та *C. albicans*. Встановлено, що найбільшу бактеріостатичну активність виявили 4-метил-2-хлорфеніловий естер кумарин-3-карбонової кислоти за відношенням до *Ps. aeruginosa* та *Pr. vulgaris*, 2-хлорфеніловий естер кумарин-3-карбонової кислоти за відношенням до *Ps. aeruginosa* та *E. coli*, 4-гідроксифеніловий естер кумарин-3-карбонової кислоти за відношенням до *Pr. vulgaris*, 2-ізопропіл-5-метилфеніловий естер кумарин-3-карбонової кислоти за відношенням до *E. coli* у концентрації 31,25 мкг/мл. 2-Хлорфеніловий естер виявив також бактерицидну дію до *E. coli*. Синтезовані сполуки мають також протигрибкову дію по відношенню до використаного в експерименті штаму *C. albicans*. Так, 4-метил-2-хлорофеніловий естер, 4-фторофеніловий естер, 4-гідроксифеніловий естер, 2,3-дигідроксифеніловий естер, 2-ізопропіл-5-метилфеніловий естер кумарин-3-карбонової кислоти активні у концентрації 31,25 мкг/мл.

**Ключові слова:** кумарин-3-карбонова кислота, 2-оксо-2Н-1-бензопіран, естери, хлорангідриди, феноли, протимікробна активність, протигрибкова активність.

**DOI:** 10.32434/0321-4095-2024-154-3-30-36

**Вступ**

У попередніх роботах нами було доведено, що аміді 2-оксо-2Н-1-бензопіран-3-карбонових кислот (кумарин-3-карбонових кислот) та їх 2-іміно аналоги виявляють протимікробну [1] та протизапальну [2] дію, а також здатні пригнічувати розвиток клітинних культур пухлин людини [1]. Широкі можливості варіації замісників у системі 2Н-1-бензопірану зумовлюють здатність речовин цього класу активно взаємодіяти з різноманітними білковими мішенями та виявляти ши-

рокий спектр фармакологічної активності. Наприклад, протимікробна дія пов'язана із впливом на бактерійну ДНК-гіразу [3] та GlcN-6-P синтазу [4], а протизапальна дія опосередкована з впливом на циклооксигенази [5].

Протимікробна дія притаманна різним похідним 2-оксо-2Н-1-бензопіран-3-карбонових кислот. Наприклад, етиловий естер 8-хлорокумарин-3-карбонової кислоти виявив перспективну протигрибкову дію по відношенню до фітопатогенного *Valsa mali* [6]. За результатами наших дослі-

© І.Є. Білов, І.О. Журавель, О.А. Бризицька, С.В. Колісник, С.В. Баюрка, 2024



This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

*I.E. Bylov, I.O. Zhuravel, O.A. Bryzyska, S.V. Kolisnyk, S.V. Baiurka*

джен 6-гексил-7-гідрокси-2-іміно-2H-1-бензопіран-3-(N-феніл)карбоксамід (Схема 1, I) пригнічує розвиток *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 у концентраціях менших за 12,5 мкг/мл [1]. Пізніше нами було виявлено протигрибкову дію 7-азааналогів кумарин-3-карбоксамідів по відношенню до *S. albicans* [7]. А 5-гідроксиметил-8-метил-2-(N-3,4-дихлорофеніл)іміно[2,3-с]піридин-3-(N-4'-метоксифеніл)карбоксамід (Схема 1, II) виявив протимікробну активність по відношенню до всіх патогенних штамів, які були використані в експерименті.

Раніше було синтезовано фенілові та β-гідроксипіридинові естери 6-(хлорметил)-кумарин-3-карбонової кислоти (Схема 1, III), які є інгібіторами α-хімотрипсину, лейкоцитарної еластази та тромбіну людини [8,9], а також пептидази KKLK7 [10]. Деякі фенілові естери кумарин-3-карбонових кислот пригнічують розвиток клітинних культур фібросаркоми [11]. Етилові естери 6-заміщених кумарин-3-карбонових кислот є інгібіторами моноаміноксидази людини [12]. Деякі естери 7-алкіламінокумарин-3-карбонової кислоти запропоновані в якості флуоресцентних індикаторів [13], а також використовуються для виготовлення гібридного наноматеріалу [14].

Оскільки аміди кислот біоізомерні естерам, з метою продовження досліджень щодо пошуку нових біологічно активних речовин в ряду похідних 2-оксо-2H-1-бензопіран-3-карбонових кислот було здійснено синтез фенілових естерів цих кислот та проведено скринінг синтезованих речовин на наявність протимікробної дії.

#### Методика експерименту

Всі розчинники та реагенти були одержані з комерційних джерел. Спектри <sup>1</sup>H ЯМР зареєстровані на спектрометрі Varian Mercury-400 при 400 МГц; розчинник – ДМСО-d<sub>6</sub>, внутрішній стандарт ТМС. ІЧ-спектри записані на приладі

FT-IR Bruker Tensor-27 в таблетках KBr. Температуру плавлення визначали на приладі Кофлера.

Хлорангідриди 2-оксо-2H-бензопіран-3-карбонових кислот (2a,b). 0,02 моль 2-оксо-2H-бензопіран-3-карбонової кислоти (1a,b) змішували з надлишком тіонілхлориду і кип'ятили під зворотним холодильником при інтенсивному перемішуванні 1 годину. Надлишок тіонілхлориду випаровували. Вихід хлорангідриду 2a становив 97%, 2b – 99,5%.

Фенілові естери 2-оксо-2H-бензопіран-3-карбонової кислот (4a-n). 0,001 моль хлорангідриду 2a,b та 0,002 моль відповідного фенолу розчиняли в 2 мл безводного діоксану, додавали 0,1 мл піридину та кип'ятили протягом 2 годин. Після охолодження осад відфільтровували, промивали спиртом та перекристалізували з відповідного розчинника (табл. 1, 2). Індивідуальність одержаних естерів підтверджено методом тонкошарової хроматографії, яку проводили на платівках «Silufol» у системі розчинників етанол-хлороформ (9:1) з використанням УФ-детектору.

Протимікробну і протигрибкову активність синтезованих сполук вивчали *in vitro* в Інституті мікробіології і імунології ім. І.І. Мечникова за методом двократних серійних розведень в рідкому та твердому поживному середовищах [7]. Як препарати порівняння використовували Палін (аналог за передбачуваним механізмом дії), Невіграмон (аналог за структурою) та Флуконазол (протигрибковий засіб). Наведено результати визначення МБЦК, яка є аналогом МІС (minimum inhibitory concentration, μg/ml), що є загальноприйнятою у світі.

#### Результати та обговорення

Взаємодією добутих за відомим методом [8] кумарин-3-карбонових кислот 1a,b з надлишком тіонілхлориду при нагріванні були синтезовані відповідні хлорангідриди 2a,b [15] (Схема 2).

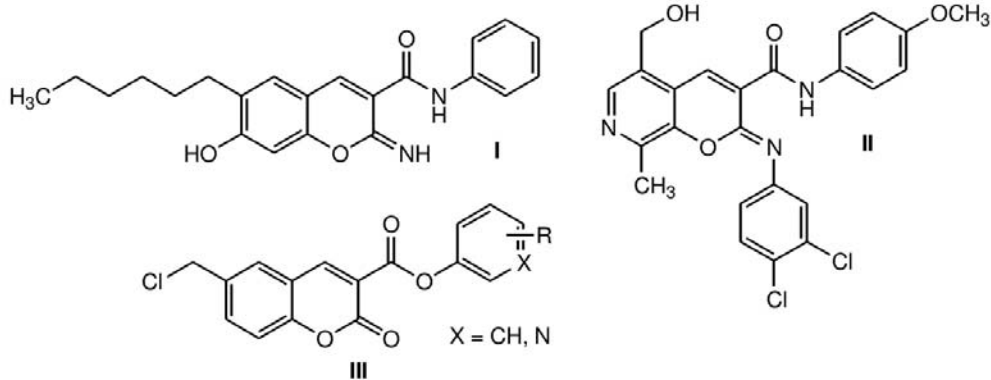


Схема 1. Приклади біологічно-активних сполук

Завдяки кількісним виходам та утворенню в процесі реакції летких продуктів хлорангідриди 2a,b без додаткового очищення використовували в ацилюванні заміщених фенолів 3a-n для синтезу фенолових естерів 2-оксо-2H-1-бензопіран-3-карбонових кислот 4a-n. Реакцію проводили при нагріванні в середовищі безводного діоксану у присутності піридину, як каталізатору (Схема 3).

Одержані сполуки – це білі або жовтуваті кристалічні речовини, нерозчинні у воді, але розчинні в органічних розчинниках (діоксані, 1-бутанолі, 2-пропанолі). Вихід естеру 4a [15] становив 75 %, 4b [15] – 60 %. Будову синтезованих речовин підтверджено даними ІЧ- та ЯМР-спектроскопії, а також даними елементного аналізу. Їх фізико-хімічні властивості наведені в табл. 2 і 3.

Для спектрів <sup>1</sup>H-ЯМР естерів 4 (табл. 3) характерним є синглетний сигнал протонів H<sub>4</sub> піранового ядра близько 9 м.ч. та система сигналів протонів конденсованого бензнового циклу в межах 8,0–6,8 м.ч., які перекриваються з сигналами протонів фенолу естерної групи. Аліфатичні замісники (Me, i-Pr, MeO) дають характерні сигнали в сильному полі в межах 3,1–1,1 м.ч. У спектрі естеру 4h присутній сигнал протону фенольного гідроксилу при 9,54 м.ч.

Проведений скринінг протимікробної дії (табл. 4) показав, що деякі естери кумарин-3-кар-

бонової та 6-метоксикумарин-3-карбонової кислот виявляють помірну активність відносно грам-негативних (*Ps. aeruginosa*, *Pr. vulgaris*, *E. coli*) мікроорганізмів, фунгістатичну активність по відношенню до *S. albicans*.

Найбільшу бактеріостатичну активність у концентрації 31,25 мкг/мл виявили естер 4c по відношенню до *Ps. aeruginosa* та *Pr. vulgaris*, естер 4g (*Ps. aeruginosa*, *E. coli*), естер 4h (*Pr. vulgaris*), естер 4j (*E. coli*). Слід звернути увагу, що протимікробна дія сполук 4g та 4j по відношенню до кишкової палички знаходиться на рівні дії Паліну, а протимікробна дія сполук 4c та 4g по відношенню до синьогнойної палички перевищує дію Невіграмону. Сполука 4g виявляє бактерицидну дію у концентрації 31,25 мкг/мл до *E. coli*.

Як можна бачити з наведених даних, введення в фенольний залишок атома хлору збільшує, а введення атому фтору значно не впливає на протимікробну дію. Введення метоксигрупи в 6 положення кумаринового кільця зменшує протимікробну дію.

Синтезовані сполуки виявляють також протигрибкову дію по відношенню до використаного в експерименті штаму *S. albicans*. Так, сполуки 4c, 4e, 4h, 4i, 4j активні у концентрації 31,25 мкг/мл, що майже в два рази перевищує дію Флуконазолу.

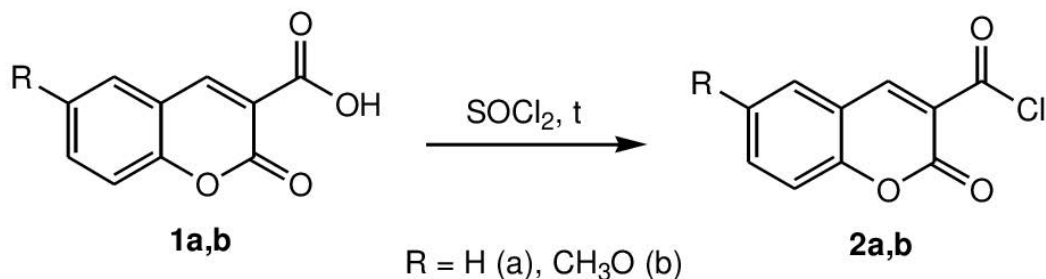


Схема 2. Синтез хлорангідридів кумарин-3-карбонових кислот 2a,b

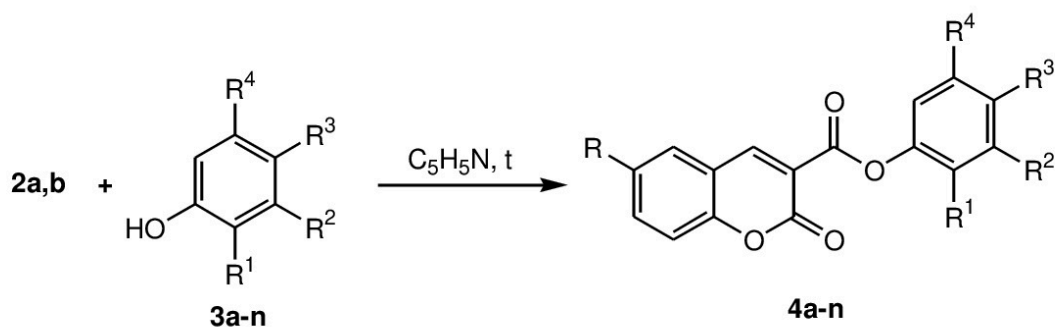


Схема 3. Синтез фенолових естерів 2-оксо-2H-1-бензопіран-3-карбонових кислот 4a-n

Таблиця 1

Склад замісників R–R<sup>4</sup> у естерів 2-оксо-2H-1-бензопіран-3-карбонових кислот

3,4	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n
R	H											MeO		
R <sup>1</sup>	H	H	Cl	H	H	F	Cl	H	OH	i-Pr	MeO	F	Cl	H
R <sup>2</sup>	H	Me	H	Me	H	H	H	H	OH	H	H	H	H	Me
R <sup>3</sup>	H	H	Me	Cl	F	H	H	OH	H	H	Me	H	Me	Cl
R <sup>4</sup>	H	H	H	Me	H	H	H	H	H	Me	H	H	H	Me

Таблиця 2

## Фізико-хімічні властивості естерів 2-оксо-2H-1-бензопіран-3-карбонових кислот (4)

Сполука	Молекулярна формула, молекулярна маса	T <sub>пл</sub> , °C	Вихід, % (розчинник для перекристалізації)*	ІЧ-спектр (КВг, см <sup>-1</sup> )			
				ν <sub>сн</sub> , ν <sub>он</sub> *, ν <sub>ос-н</sub> *	ν <sub>с=о</sub>	ν <sub>с=с</sub>	ν <sub>с-о</sub>
4c	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> ClO <sub>4</sub> 314,73	168–170	78 (A)	3066	1776 1725	1610	1205
4d	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> ClO <sub>4</sub> 328,75	213–215	79 (B)	3075 3061 2927	1758 1720	1615	1216
4e	C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> FO <sub>4</sub> 284,25	162–163	64 (A)	3075	1772 1746	1611	1187
4f	C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> FO <sub>4</sub> 284,25	141–142	58 (B)	3055	1768 1723	1608	1255
4g	C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> ClO <sub>4</sub> 300,70	138–140	67 (B)	3053	1740 1729	1607	1203
4h	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub> 282,26	240–242	71 (C)	3057 3409*	1766 1718	1610	1121
4i	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub> 296,28	207–209	67 (D)	3050 3666* 3432*	1776 1732	1609	1234
4j	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub> 322,36	172–174	48 (A)	3060 2963	1754 1716	1609	1211
4k	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> O <sub>5</sub> 310,31	196–198	37(A)	3057 2929 2781	1745 1684	1611	1208
4l	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> FO <sub>4</sub> 312,30	194–196	57 (A)	3037	1766 1718	1575	1256
4m	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> ClO <sub>5</sub> 344,75	177–179	52 (A)	3053 2996 2843	1778 1765	1623	1227
4n	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> ClO <sub>5</sub> 358,78	182–184	62 (A)	3067 2973 2838	1751–1742	1574	1240

Примітка: \* – розчинник для перекристалізації: 2-пропанол (A), 1-бутанол (B), ДМФА (C), етанол (D)

Таблиця 3

Дані спектрів <sup>1</sup>H-ЯМР естерів (4)

Сполука	Хімічний зсув, δ, м.ч.		
	(1H, c, H <sub>4</sub> )	H <sub>аром</sub>	Інші протони
4c	9,14	8,00 (1H, д, H <sub>5</sub> ); 7,83–7,75 (1H, м, ArH); 7,5–7,4 (3H, м, ArH); 7,26–7,15 (2H, м, ArH)	2,34 (3H, с, CH <sub>3</sub> )
4e	9,15	7,98 (1H, д, H <sub>5</sub> ); 7,9–7,67 (2H, м, ArH); 7,5–7,39 (2H, м, ArH); 7,34 (3H, м, ArH)	–
4f	9,15	8,00 (1H, д, H <sub>5</sub> ); 7,83–7,75 (1H, т, ArH); 7,48–7,25 (6H, м, ArH)	–
4h	9,04	7,95 (1H, д, H <sub>5</sub> ); 7,8–7,75 (1H, м, H <sub>7</sub> ); 7,48–7,4 (2H, м, ArH); 7,05 (2H, д, ArH); 6,8 (2H, д, ArH)	9,54 (1H, с, OH)
4j	9,04	8,00 (1H, д, H <sub>5</sub> ); 7,8–7,72 (1H, т, H <sub>7</sub> ); 7,5–7,4 (2H, м, ArH); 7,28 (1H, д, ArH); 7,08 (1H, д, ArH); 6,92 (1H, с, ArH);	3,1–2,95 (1H, м, CH); 2,28 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 1,15–1,1 (6H, д, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
4n	8,98	7,55(1H, с, H <sub>5</sub> ); 7,45–7,3 (2H, м, ArH); 7,14 (2H, с, ArH)	3,8 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 2,34 (6H, с, CH <sub>3</sub> )

Наведені дані свідчать про перспективність подальших модифікацій у естерному фрагменті та розширенні ряду кумарин-3-карбонових кислот з метою пошуку нових протигрибкових і протимікробних засобів.

**Висновки**

На основі одержаних хлорангідридів та фе-

нолів здійснено синтез фенолових естерів кумарин-3-карбонових кислот. Структуру одержаних сполук доведено за допомогою інструментальних методів аналізу.

Проведено мікробіологічний скринінг антимікробної та протигрибкової дії синтезованих речовин *in vitro*. Встановлено, що найбільшу бакте-

Таблиця 4

## Протимікробна активність естерів 2-оксо-2H-бензопіран-3-карбонових кислот (4)

Сполука	Протимікробна активність											
	<i>St. aureus</i>		<i>E. coli</i>		<i>Ps. aeruginosa</i>		<i>Pr. vulgaris</i>		<i>Bac. anthracoides</i>		<i>C. albicans</i>	
	МБ <sub>ст</sub> К	МБ <sub>ц</sub> К	МБ <sub>ст</sub> К	МБ <sub>ц</sub> К	МБ <sub>ст</sub> К	МБ <sub>ц</sub> К	МБ <sub>ст</sub> К	МБ <sub>ц</sub> К	МБ <sub>ст</sub> К	МБ <sub>ц</sub> К	МБ <sub>ст</sub> К	МБ <sub>ц</sub> К
4a	125,0	125,0	62,5	62,5	250,0	250,0	125,0	125,0	125,0	125,0	62,5	62,5
4c	62,5	125,0	62,5	125,0	31,25	62,5	31,25	62,5	62,5	125,0	31,25	62,5
4d	62,5	125,0	62,5	125,0	125,0	250,0	62,5	62,5	125,0	125,0	62,5	125,0
4e	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	125,0	125,0	250,0	31,25	62,5
4f	125,0	250,0	125,0	125,0	125,0	250,0	62,5	125,0	125,0	125,0	62,5	125,0
4g	62,5	125,0	31,25	31,25	31,25	62,5	125,0	125,0	62,5	62,5	62,5	62,5
4h	62,5	125,0	125,0	125,0	62,5	125,0	31,25	62,5	125,0	125,0	31,25	62,5
4i	125,0	250,0	62,5	125,0	125,0	125,0	62,5	125,0	62,5	62,5	31,25	62,5
4j	62,5	62,5	31,25	62,5	62,5	125,0	62,5	62,5	62,5	62,5	31,25	62,5
4l	125,0	125,0	62,5	62,5	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	62,5	62,5	125,0
4m	62,5	125,0	250,0	250,0	250,0	250,0	125,0	250,0	125,0	250,0	250,0	250,0
4n	125,0	125,0	125,0	125,0	125,0	125,0	62,5	125,0	62,5	62,5	62,5	125,0
Палін	6,25	–	25,0	–	12,5	–	12,5	–	12,5	–	12,5	–
Невіграмон	50,0	–	6,25	–	50,0	–	–	–	6,25	–	–	–
Флуконазол	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	50,0	–

ріостатичну активність виявили 4-метил-2-хлорфеніловий естер кумарин-3-карбонової кислоти за відношенням до *Ps. aeruginosa* та *Pr. vulgaris*, 2-хлорфеніловий естер кумарин-3-карбонової кислоти (*Ps. aeruginosa*, *E. coli*), 4-гідроксифеніловий естер кумарин-3-карбонової кислоти (*Pr. vulgaris*), 2-ізопропил-5-метилфеніловий естер кумарин-3-карбонової кислоти (*E. coli*). 2-Хлорфеніловий естер кумарин-3-карбонової кислоти виявляє також бактерицидну дію до *E. coli*.

Синтезовані сполуки мають також проти-грибкову дію по відношенню до використаного в експерименті штаму *C. albicans*. Так, 4-метил-2-хлорофеніловий естер, 4-фторофеніловий естер, 4-гідроксифеніловий естер, 2,3-дигідроксифеніловий естер, 2-ізопропил-5-метилфеніловий естер кумарин-3-карбонової кислоти активні у концентрації 31,25 мкг/мл, що майже в два рази перевищує дію Флуконазолу.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Білов І.Є., Коваленко С.М., Черних В.П. Синтез і біологічна активність 2-оксо-2H-1-бензопіран-3-N-R-карбоксамідів та їх 2-іміноаналогів // Вісн. фарм. – 1998. – № 2. – С.10-15.
2. Bylov I.E., Vasylyev M.V., Bilokin Y.V. Synthesis and anti-inflammatory activity of N-substituted 2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxamides and their 2-iminoanalogs // Eur. J. Med. Chem. – 1999. – Vol.34. – No. 11. – P.997-1001.

3. Synthesis and biological evaluation of coumarincarboxylic acid as inhibitors of gyrase B. L-ramnose as an effective substitute for L-noviose / Ferroud D., Collard J., Klich M., Dupuis-Hamelin C., Mauvais P., Lassaing P., Bonnefoy A., Musicki B. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1999. – Vol.9. – P.2881-2886.

4. Synthesis, characterization and biological evaluation of novel series of 2-(benzylamino)-2-oxoethyl]-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxamide derivatives / Naik M.D., Bodke Y.D., Kumar A.K., Naik J.K., Shastrie S.L. // Ind. J. Chem. – 2020. – Vol.59B. – P.406-419.

5. In silico prediction and molecular docking studies of N-amidoalkylated derivatives of 1,3,4-oxadiazole as COX-1 and COX-2 potential inhibitors / Zadorozhnyi P.V., Kiselev V.V., Teslenko N.O., Kharchenko A.V., Pokotylo I.O., Okhtina O.V., Kryshchuk O.V. // Res. J. Pharm. Technol. – 2017. – Vol.10. – No. 11. – P.3957-3963.

6. Design, synthesis, antifungal activity, and 3D-QSAR of coumarin derivatives / Wei Y., Peng W., Wang D., Hao S.-H., Li W.-W., Ding F. // J. Pestic. Sci. – 2018. Vol.43. – No. 2. – P.88-95.

7. Synthesis and antimicrobial activity of 5-hydroxymethyl-8-methyl-2-(N-arylimino)-pyrano[2,3-c]pyridine-3-(N-aryl)-carboxamides / Zhuravel' I.O., Kovalenko S.M., Ivachtchenko A.V., Balakin K.V., Kazmirchuk V.V. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2005. – Vol.15. – P.5483-5487.

8. Esters and amides of 6-(chloromethyl)-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid as inhibitors of  $\alpha$ -chymotrypsin: significance of the «aromatic» nature of the novel ester-type coumarin for strong inhibitory activity / Pochet L., Doucet C., Schynts M., Thierry N., Boggetto N., Pirotte B., et al. // J. Med. Chem. – 1996. – Vol.39. – No. 13. – P.2579-2585.

9. *Mechanism-based* thrombin inhibitors: design, synthesis, and molecular docking of a new selective 2-oxo-2H-1-benzopyran derivative / Frederick R., Robert S., Charlier C., Wouters J., Masereel B., Pochet L. // *J. Med. Chem.* – 2007. – Vol.50. – P.3645-3650.

10. *Structural* studies on the inhibitory binding mode of aromatic coumarinic esters to human kallikrein-related peptidase 7 / Hanke S., Tindall C., Pippel J., Ulbricht D., Pirote B., Reboud-Ravaux M., et al. // *J. Med. Chem.* – 2020. – Vol.63. – No. 11. – P.5723-5733.

11. *6-Substituted* 2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid derivatives in a new approach of the treatment of cancer cell invasion and metastasis / Kempen I., Hemmer M., Couterotte S., Pochet L., de Tullio P., Foidart J.-M., Blacher S., Noel A., Franken F., Pirote B. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – Vol.43. – P.2735-2750.

12. *Synthesis*, molecular modeling, and selective inhibitory activity against human monoamine oxidases of 3-carboxamido-7-substituted coumarins / Chimenti F., Secci D., Bolasco A., Chimenti P., Bizzarri B., Granese A., Carradori S., Yanez M., Orallo F., Ortuso F., Alcaro S. // *J. Med. Chem.* – 2009. – Vol.52. – P.1935-1942.

13. *Tagging* synthetic polymers with coumarin group for study nucleic acid interaction with gene delivery agents / Danilovtseva E.N., Pal'shin V.A., Krishnan U.M., Annenkov V.V., Zelinskiy S.N. // *MethodsX.* – 2019. – Vol.6. – P.212-218.

14. *Coumarin-modified* CQDs for biomedical applications – two-step synthesis and characterization / Janus L., Radwan-Pragłowska J., Piatkowski M., Bogdal D. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol.21. – No. 21. – Art. No. 8073.

15. *Bhargava P.M., Zaheer S.H.* Condensation of o-acetoxybenzaldehyde with malonic acid and ethyl malonate // *J. Chem. Soc.* – 1952. – No. 1. – P.311-313.

Надійшла до редакції 25.12.2023

## SYNTHESIS OF PHENYL ESTERS 2-OXO-2H-1-BENZOPYRAN-3-CARBOXYLIC ACIDS AS PROMISING ANTIMICROBIAL AGENTS

*I.E. Bylov<sup>\*</sup>, I.O. Zhuravel, O.A. Bryzyska, S.V. Kolisnyk, S.V. Baiurka*

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

\* e-mail: orgchem.bylov@gmail.com

Corresponding chloroanhydrides were synthesized by the interaction of coumarin-3-carboxylic and 6-methoxycoumarin-3-carboxylic acids with an excess of thionyl chloride under heating. Due to the quantitative yields and the formation of volatile products within the reaction, chloroanhydrides were used without additional purification in acylation of substituted phenols for the synthesis of phenyl esters of 2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acids. The reaction was carried out by heating in anhydrous dioxane environment in the presence of pyridine as a catalyst. The structure of the obtained esters was proven using instrumental methods of analysis. The antimicrobial and antifungal activity of the synthesized compounds was studied in vitro by the method of two-fold serial dilutions in liquid and solid nutrient environments. Antimicrobial activity screening showed that the synthesized esters have a moderate activity against gram-negative microorganisms and *C. albicans*. It was found that the 4-methyl-2-chlorophenyl ester of coumarin-3-carboxylic acid had the greatest bacteriostatic activity against *Ps. aeruginosa* and *Pr. vulgaris*, 2-chlorophenyl ester of coumarin-3-carboxylic acid against *Ps. aeruginosa* and *E. coli*, coumarin-3-carboxylic acid 4-hydroxyphenyl ester against *Pr. vulgaris*, and coumarin-3-carboxylic acid 2-isopropyl-5-methylphenyl ester against *E. coli* at a concentration of 31.25 µg/ml. 2-Chlorophenyl ester also showed a bactericidal effect against *E. coli*. The synthesized compounds also have an antifungal effect against the *C. albicans* strain used in the experiment. Thus, 4-methyl-2-chlorophenyl ester, 4-fluorophenyl ester, 4-hydroxyphenyl ester, 2,3-dihydroxyphenyl ester, 2-isopropyl-5-methylphenyl ester of coumarin-3-carboxylic acid are active at a concentration of 31.25 µg/ml.

**Keywords:** coumarin-3-carboxylic acid; 2-oxo-2H-1-benzopyran; esters; chloroanhydrides; phenols; antimicrobial activity; antifungal activity.

## REFERENCES

- Bylov IE, Kovalenko SM, Chernykh V.P. Synthesis and biological activity of 2-oxo-2H-1-benzopyran-3-N-R-carboxamides and their 2-iminoanalogues. *Visnyk Farmatsii*. 1998; 2: 10-15. (in Ukrainian).
- Bylov IE, Vasylyev MV, Bilokin YV. Synthesis and anti-inflammatory activity of N-substituted 2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxamides and their 2-iminoanalogues. *Eur J Med Chem*. 1999; 34(11): 997-1001. doi: 10.1016/s0223-5234(99)00119-1.
- Ferroud D, Collard J, Klich M, Dupuis-Hamelin C, Mauvais P, Lassaing P, et al. Synthesis and biological evaluation of coumarincarboxylic acid as inhibitors of gyrase B. L-rhamnose as an effective substitute for L-noviose. *Bioorg Med Chem Lett*. 1999; 9(19): 2881-2886. doi: 10.1016/s0960-894x(99)00493-x.
- Naik MD, Bodke YD, Kumar A, Naik JK, Shastrie SL. Synthesis, characterization and biological evaluation of novel series of 2-(benzylamino)-2-oxoethyl]-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxamide derivatives. *Ind J Chem*. 2020; 59(B): 406-419.

5. Zadorozhnii PV, Kiselev VV, Teslenko NO, Kharchenko AV, Pokotylo IO, Okhtina OV, et al. In silico prediction and molecular docking studies of N-amidoalkylated derivatives of 1,3,4-oxadiazole as COX-1 and COX-2 potential inhibitors. *Res J Pharm Technol*. 2017; 10(11): 3957-3963. doi: 10.5958/0974-360X.2017.00718.1.
6. Wei Y, Peng W, Wang D, Hao SH, Li WW, Ding F. Design, synthesis, antifungal activity, and 3D-QSAR of coumarin derivatives. *J Pestic Sci*. 2018; 43(2): 88-95. doi: 10.1584/jpestics.D17-075.
7. Zhuravel' IO, Kovalenko SM, Ivachtchenko AV, Balakin KV, Kazmirchuk VV. Synthesis and antimicrobial activity of 5-hydroxymethyl-8-methyl-2-(N-arylimino)-pyrano[2,3-c]pyridine-3-(N-aryl)-carboxamides. *Bioorg Med Chem Lett*. 2005; 15: 5483-5487. doi: 10.1016/j.bmcl.2005.08.081.
8. Pochet L, Doucet C, Schynts M, Thierry N, Boggetto N, Pirotte B, et al. Esters and amides of 6-(chloromethyl)-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid as inhibitors of  $\alpha$ -chymotrypsin: significance of the «aromatic» nature of the novel ester-type coumarin for strong inhibitory activity. *J Med Chem*. 1996; 39(13): 2579-2585. doi: 10.1021/jm960090b.
9. Frederick R, Robert S, Charlier C, Wouters J, Masereel B, Pochet L. Mechanism-based thrombin inhibitors: design, synthesis, and molecular docking of a new selective 2-oxo-2H-1-benzopyran derivatives. *J Med Chem*. 2007; 50: 3645-3650. doi: 10.1021/jm061368v.
10. Hanke S, Tindall CA, Pippel J, Ulbricht D, Pirotte B, Reboud-Ravaux M, et al. Structural studies on the inhibitory binding mode of aromatic coumarinic esters to human kallikrein-related peptidase 7. *J Med Chem*. 2020; 63(11): 5723-5733. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b01806.
11. Kempen I, Hemmer M, Counerotte S, Pochet L, de Tullio P, Foidart JM, et al. 6-Substituted 2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid derivatives in a new approach of the treatment of cancer cell invasion and metastasis. *Eur J Med Chem*. 2008; 43(12): 2735-2750. doi: 10.1016/j.ejmech.2008.01.024.
12. Chimenti F, Secci D, Bolasco A, Chimenti P, Bizzarri B, Granese A, et al. Synthesis, molecular modeling, and selective inhibitory activity against human monoamine oxidases of 3-carboxamido-7-substituted coumarins. *J Med Chem*. 2009; 52: 1935-1942. doi: 10.1021/jm801496u.
13. Danilovtseva EN, Pal'shin VA, Krishnan UM, Annenkov VV, Zelinskiy SN. Tagging synthetic polymers with coumarin group for study nucleic acid interaction with gene delivery agents. *MethodsX*. 2019; 6: 212-218. doi: 10.1016/j.mex.2019.01.008.
14. Janus L, Radwan-Pragłowska J, Piatkowski M, Bogdal D. Coumarin-modified CQDs for biomedical applications – two-step synthesis and characterization. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(21): 8073. doi: 10.3390/ijms21218073.
15. Bhargava PM, Zaheer SH. Condensation of o-acetoxybenzaldehyde with malonic acid and ethyl malonate. *J Chem Soc*. 1952; 311-313. doi: 10.1039/JR9520000311.