

УДК 547.945

DOI: 10.15372/ChUR2021321

Амиды на основе жирных кислот и аминокислот

А. Р. НИЯЗМЕТОВ¹, В. И. ВИНОГРАДОВА¹, Б. ТАШХОДЖАЕВ¹, К. К. ТУРГУНОВ^{1,2}, С. А. САСМАКОВ¹,
С. Ф. АРИПОВА¹, В. П. БРУСКОВ¹

¹Институт химии растительных веществ им. акад. С. Ю. Юнусова АН РУз,
Ташкент (Узбекистан)

E-mail: xim_azamat@mail.ru

²Туринский политехнический университет в г. Ташкенте,
Ташкент (Узбекистан)

(Поступила 12.11.20; после доработки 18.03.21)

Аннотация

Изучена реакция 6'-аминодубамина (2-(4',5'-метилendioкси-2'-аминофенил)-хинолин) с различными алифатическими кислотами. Получены амиды с выходами 23.0–64.9 %. Строение амидов установлено на основании анализа спектральных данных и результатов рентгеноструктурного анализа. Изучена антимикробная активность полученных амидов.

Ключевые слова: амиды, 6'-аминодубамин (2-(4',5'-метилendioкси-2'-аминофенил)-хинолин), хинолины, алифатические кислоты

ВВЕДЕНИЕ

Амиды широко используются в химии, медицине и агрохимии, поэтому их получение – важное направление органического синтеза. Многие применяемые в современной медицине лекарственные средства являются в химическом отношении амидами. Примером могут служить ацетаминофен с анальгезирующими свойствами в сочетании с антипролиферативной, цитотоксической [1, 2] активностью, лидокаин (ксилокаин) с локальными анестезирующими и лоперамид (имодиум AD) с антидиарейными свойствами [3, 4].

Также следует отметить, что хинолиновый фрагмент составляет основу многих природных и фармакологически активных соединений. Препараты на основе хинолина проявляют такие виды активности, как противомаларийную [5], антибактериальную [6], противогрибковую [7], противовоспалительную [8] и противоопухолевую [9], что делает хинолиновые алкалоиды при-

влекательными субстратами для синтеза амидов на их основе.

Цель данной работы – разработка новых методов синтеза амидов хинолина на основе 6'-аминодубамина, определение спектральных характеристик (методами ИК-, ЯМР-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа) и биологической активности синтезированных соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Методы исследований

ИК-спектры соединений регистрировали с помощью Фурье-спектрометра System 2000 (Perkin-Elmer, США) в таблетках с KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C – на спектрометре Unity-400 (Varian, США, внутренний стандарт TMS, δ-шкала), масс-спектры высокого разрешения – на хроматографе 6420 Triple quad LC/MS (Agilent Technologies, США).

Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках Sigma-Aldrich, silufol L/W 10 см × 20 см (Германия) в системе растворителей гексан/хлороформ/метанол (5 : 5 : 0.2).

Методики синтеза

Получение 6'-аминодубамина [10]. 0.5 г (0.002 моль) дубамина растворили в 5 мл ледяной CH_3COOH . К раствору при комнатной температуре и перемешивании на магнитной мешалке добавили нитрующую смесь, состоящую из 0.14 мл (65 %, $d = 1.39$ г/мл) HNO_3 и 0.40 мл ($d = 1.84$ г/мл) H_2SO_4 , в течение 10 мин. По завершении реакции добавили в реакционную смесь лед, подщелачивали NaOH до pH 9–10, экстрагировали CHCl_3 (4 × 15 мл) и экстракты объединяли. После отгонки растворителя осадок растирали с метанолом, сушили и кристаллизовали из ацетона. Выход 6'-нитродубамина составил 0.516 г. Далее к смеси 0.68 г $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и 0.96 мл HCl (33 %) порциями добавляли суспензию, состоящую из 0.30 г 6'-нитродубамина в 1.44 мл этилового спирта и 0.48 мл HCl (33 %). Реакционную смесь перемешивали 30 мин, затем разбавляли водой и подщелачивали 20 % раствором NaOH до pH 10. Продукты экстрагировали CHCl_3 (3 × 15 мл), экстракты объединяли, растворитель отгоняли. После перекристаллизации из метанола получили 0.24 г 6'-аминодубамина **1** с общим выходом 78.3 %.

ИК-спектр (KBr , ν , см^{-1}): 3433, 2894, 1599, 1515, 1483, 1464, 1431, 1346, 1277, 1250, 1149, 1118, 1038, 932, 878, 825.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 5.85 (2H, с, 4'- OCH_2O -5'), 6.18 (2H, уш.с, NH_2), 6.28 (1H, с, Н-3'), 7.12 (1H, с, Н-6'), 7.40 (1H, тд, $J = 8.1, 1.2$, Н-6), 7.60 (1H, тд, $J = 8.4, 1.5$, Н-7), 7.62 (1H, д, $J = 8.9$, Н-3), 7.69 (1H, дд, $J = 8.2, 1.5$, Н-5), 7.92 (1H, д, $J = 8.4$, Н-8), 8.06 (1H, д, $J = 8.9$, Н-4).

Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 98.6 (С-3'), 101.1 (4'- OCH_2O -5'), 108.5 (С-6'), 113.6 (С-2'), 120.2 (С-3), 126.1 (С-10), 125.9 (С-6), 127.6 (С-5), 128.7 (С-8), 129.8 (С-7), 136.7 (С-4), 140.3 (С-1'), 144.3 (С-5'), 147.0 (С-4'), 149.6 (С-9), 159.1 (С-2).

Общая методика синтеза 2а–е [11]. К раствору 0.2 г (0.760 ммоль) 6'-аминодубамина в 3 мл хлороформа добавляли 0.912 ммоль кислоты для образования соли. Хлороформ удаляли, затем соль нагревали на масляной бане в течение 2–4 ч при температуре 178–180 °С. Реак-

ционную смесь после охлаждения растворяли в 100 мл хлороформа. Промывали 2 %-м раствором NaOH , водой до нейтральной реакции промывных вод. Хлороформный экстракт сушили Na_2SO_4 , растворитель отгоняли. Остаток кристаллизовали из этанола.

2-(4',5'-Метилендиокси-2'-(N-гексанамидо)-фенил)-хинолин (2а). $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$. Получен из 0.201 г (0.76 ммоль) амина **1** и 0.105 г (0.91 ммоль) гексановой кислоты. Выход 0.178 г (64.9 %), т. пл. 126–129 °С ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), R_f 0.63.

HR-ESI-MS: m/z 363.2025 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ 363.4375.

ИК-спектр (KBr , ν , см^{-1}): 2919, 2853, 1671 (C=O), 1625, 1596, 1534, 1476, 1427, 1395, 1354, 1209, 1092, 1032, 962, 920, 873, 820.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.83 (3H, т, $J = 7.0$, Н-6''), 1.31 (4H, м, Н-4'', 5''), 1.76 (2H, м, Н-3''), 2.44 (2H, т, $J = 7.5$, Н-2''), 6.01 (2H, с, 4'- OCH_2O -5'), 7.27 (1H, с, Н-6'), 7.57 (1H, тд, $J = 8.1, 1.0$, Н-6), 7.74 (1H, д, $J = 8.7$, Н-3), 7.77 (1H, тд, $J = 8.4, 1.4$, Н-7), 7.84 (1H, д, $J = 8.1$, Н-5), 8.00 (1H, д, $J = 8.5$, Н-8), 8.24 (1H, д, $J = 8.8$, Н-4), 8.28 (1H, с, Н-3'), 13.03 (1H, с, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 14.1 (С-6''), 22.6 (С-5''), 25.6 (С-4''), 31.6 (С-3''), 38.9 (С-2''), 101.7 (С-3'), 103.4 (4'- OCH_2O -5'), 108.3 (С-6'), 118.4 (С-2'), 120.7 (С-3), 126.3 (С-10), 126.8 (С-6), 127.8 (С-5), 128.1 (С-8), 130.4 (С-7), 134.4 (С-1'), 137.6 (С-4), 143.7 (С-5'), 146.1 (С-4'), 149.0 (С-9), 158.0 (С-2), 171.9 (С-1'').

2-(4',5'-Метилендиокси-2'-(N-октанамидо)-фенил)-хинолин (2б). $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$. Получен из 0.200 г (0.76 ммоль) амина **1** и 0.131 г (0.91 ммоль) октановой кислоты. Выход 0.192 г (64.8 %), т. пл. 139–141 °С ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). R_f 0.63.

HR-ESI-MS: m/z 391.2351 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$ 391.4913.

ИК-спектр (KBr , ν , см^{-1}): 2919, 2851, 1672 (C=O), 1627, 1597, 1537, 1506, 1479, 1428, 1396, 1356, 1224, 1205, 1095, 1033, 959, 921, 872, 819.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.83 (3H, т, $J = 7.0$, Н-8''), 1.27 (8H, м, Н-4''-7''), 1.75 (2H, м, Н-3''), 2.44 (2H, т, $J = 7.6$, Н-2''), 6.01 (2H, с, 4'- OCH_2O -5'), 7.26 (1H, с, Н-6'), 7.57 (1H, тд, $J = 8.0, 1.1$, Н-6), 7.74 (1H, д, $J = 8.8$, Н-3), 7.76 (1H, тд, $J = 8.3, 1.3$, Н-7), 7.84 (1H, д, $J = 8.0$, Н-5), 8.00 (1H, д, $J = 8.5$, Н-8), 8.24 (1H, д, $J = 8.8$, Н-4), 8.28 (1H, с, Н-3'), 13.03 (1H, с, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 14.2 (С-8''), 22.7 (С-7''), 25.9 (С-6''), 29.1 (С-5''), 29.4 (С-4''), 31.8 (С-3''), 38.9 (С-2''), 101.7 (С-3'), 103.4 (4'- OCH_2O -5'), 108.3 (С-6'), 118.4 (С-2'), 120.7 (С-3), 126.3 (С-10), 126.8 (С-6), 127.8 (С-5), 128.1 (С-8), 130.4 (С-7), 134.4 (С-1'), 137.6 (С-4),

143.7 (C-5'), 146.1 (C-4'), 149.2 (C-9), 158.1 (C-2), 171.9 (C-1'').

2-(4',5'-Метилендиокси-2'-(N-гексадекан-амидо)-фенил)-хинолин (2с). $C_{32}H_{42}N_2O_3$. Получен из 0.200 г (0.76 ммоль) амина **1** и 0.233 г (0.91 ммоль) пальмитиновой (гексадекановой) кислоты. Выход 0.164 г (42 %), т. пл. 120–121 °С (C_2H_5OH). R_f 0.75.

HR-ESI-MS: m/z 503.3709 $[M+H]^+$, вычислено для $C_{32}H_{43}N_2O_3$ 503.7065.

ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 2918, 2848, 1673 (C=O), 1625, 1598, 1538, 1475, 1427, 1397, 1355, 1222, 1094, 1032, 958, 921, 873, 819.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 0.88 (3H, т, $J = 6.6$, H-16''), 1.19–1.37 (24H, м, H-4''–15''), 1.75 (2H, м, H-3''), 2.44 (2H, т, $J = 7.5$, H-2''), 6.00 (2H, с, 4'-OCH₂O-5'), 7.27 (1H, с, H-6'), 7.55–7.59 (1H, м, H-6), 7.75 (1H, д, $J = 8.8$, H-3), 7.76 (1H, тд, $J = 8.3$, 1.2, H-7), 7.84 (1H, д, $J = 8.1$, H-5), 8.01 (1H, д, $J = 8.4$, H-8), 8.24 (1H, д, $J = 8.7$, H-4), 8.28 (1H, с, H-3'), 13.03 (1H, с, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.): 14.3 (C-16''), 22.8 (C-15''), 25.9 (C-14''), 29.5 (C-12'', 13''), 29.6 (C-10'', 11''), 29.7 (C-8'', 9''), 29.8 (C-7''), 29.8 (C-4''–6''), 32.1 (C-3''), 38.9 (C-2''), 101.7 (C-3'), 103.4 (4'-OCH₂O-5'), 108.3 (C-6'), 118.4 (C-2'), 120.7 (C-3), 126.3 (C-10), 126.8 (C-6), 127.8 (C-5), 128.2 (C-8), 130.4 (C-7), 134.4 (C-1'), 137.6 (C-4), 143.7 (C-5'), 146.1 (C-4'), 149.0 (C-9), 158.0 (C-2), 171.9 (C-1'').

2-(4',5'-Метилендиокси-2'-(N-гептадекан-амидо)-фенил)-хинолин (2d). $C_{33}H_{44}N_2O_3$. Получен из 0.200 г (0.76 ммоль) амина **1** и 0.205 г (0.91 ммоль) маргариновой кислоты. Выход 0.103 г (26 %), т. пл. 119–122 °С (C_2H_5OH). R_f 0.75.

HR-ESI-MS: m/z 517.3869 $[M+H]^+$, вычислено для $C_{33}H_{45}N_2O_3$ 517.7334.

ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 2919, 2849, 1674 (C=O), 1626, 1597, 1542, 1478, 1430, 1396, 1356, 1224, 1097, 1034, 960, 921, 870, 820.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 0.88 (3H, т, $J = 6.7$, H-17''), 1.19–1.30 (26H, м, H-4''–16''), 1.75 (2H, м, H-3''), 2.44 (2H, т, $J = 7.5$, H-2''), 6.02 (2H, с, 4'-OCH₂O-5'), 7.26 (1H, с, H-6'), 7.57 (1H, тд, $J = 8.1$, 1.0, H-6), 7.74 (1H, д, $J = 8.7$, H-3), 7.76 (1H, тд, $J = 8.4$, 1.3, H-7), 7.84 (1H, д, $J = 8.1$, H-5), 8.01 (1H, д, $J = 8.4$, H-8), 8.24 (1H, д, $J = 8.8$, H-4), 8.28 (1H, с, H-3'), 13.04 (1H, с, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 14.3 (C-17''), 22.6 (C-16''), 25.9 (C-15''), 28.9 (C-14''), 29.0 (C-13''), 29.1 (C-12''), 29.2 (C-11''), 29.3 (C-10''), 29.5 (C-9''), 30.2 (C-7'', 8''), 30.3 (C-5'', 6''), 30.4 (C-4''), 32.1 (C-3''), 38.9 (C-2''), 101.7 (C-3'), 103.4 (4'-OCH₂O-5'), 108.3 (C-6'), 118.4 (C-2'), 120.7 (C-3), 126.3 (C-10), 126.8 (C-6), 127.6 (C-5), 128.2 (C-8),

130.4 (C-7), 134.4 (C-1'), 137.6 (C-4), 143.7 (C-5'), 146.1 (C-4'), 149.0 (C-9), 158.0 (C-2), 171.9 (C-1'').

2-(4',5'-Метилендиокси-2'-(N-докозан-амидо)-фенил)хинолин (2е). $C_{38}H_{54}N_2O_3$. Получен из 0.200 г (0.76 ммоль) амина **1** и 0.310 г (0.91 ммоль) бегеновой (докозановой) кислоты. Выход 0.103 г (23 %), т. пл. 112–114 °С (C_2H_5OH). R_f 0.75.

HR-ESI-MS: m/z 587.4717 $[M+H]^+$, вычислено для $C_{38}H_{55}N_2O_3$ – 587.8679.

ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 2918, 2849, 1674 (C=O), 1626, 1598, 1540, 1477, 1429, 1397, 1357, 1224, 1097, 1034, 960, 923, 872, 820.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 0.87 (3H, т, $J = 6.7$, H-22''), 1.19–1.25 (36H, м, H-4''–21''), 1.75 (2H, м, H-3''), 2.44 (2H, т, $J = 7.5$, H-2''), 6.02 (2H, с, 4'-OCH₂O-5'), 7.27 (1H, с, H-6'), 7.57 (1H, тд, $J = 8.0$, 1.0, H-6), 7.74–7.79 (2H, м, H-3, H-7), 7.85 (1H, д, $J = 8.2$, H-5), 8.01 (1H, д, $J = 8.5$, H-8), 8.25 (1H, д, $J = 8.8$, H-4), 8.28 (1H, с, H-3'), 13.03 (1H, с, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 14.3 (C-22''), 22.8 (C-21''), 25.9 (C-20''), 29.2 (C-19''), 29.5 (C-18''), 29.7 (C-17''), 29.8 (C-7''–16''), 30.1 (C-6''), 30.3 (C-5''), 30.4 (C-4''), 32.1 (C-3''), 38.9 (C-2''), 101.7 (C-3'), 103.4 (4'-OCH₂O-5'), 108.3 (C-6'), 118.4 (C-2'), 120.7 (C-3), 126.3 (C-10), 126.8 (C-6), 127.8 (C-5), 128.1 (C-8), 130.4 (C-7), 134.4 (C-1'), 137.6 (C-4), 143.7 (C-5'), 146.1 (C-4'), 149.0 (C-9), 158.0 (C-2), 171.9 (C-1'').

Рентгеноструктурный эксперимент

Параметры элементарной ячейки кристаллов **1** и **2** определены и уточнены методом рентгеноструктурного анализа (РСА) на дифрактометре CCD Xcalibur Ruby (Oxford Diffraction) с использованием CuK_{α} -излучения ($T = 288$ К) [12]. Кристаллы в пространственной группе $Pbca$ (ромбические) и $P-1$ (триклинные) соответственно. Трехмерный набор отражений для кристаллов получен на этом дифрактометре. Поправка на поглощение вводилась по программе SADABS [13]. В табл. 1 приведены основные параметры рентгеноструктурных экспериментов и расчетов уточнения структуры кристаллов **1** и **2**.

Структуры **1** и **2** расшифрованы прямыми методами по программам SHELXS-97 [14] и уточнены по программе SHELXL-2014/7 [15]. Положения атомов водорода установлены геометрически и уточнены с фиксированными параметрами изотропного теплового смещения $U_{iso} = nU_{eq}$, где $n = 1.5$ для метильных групп и 1.2 для остальных, а U_{eq} – эквивалентный изотропный пара-

ТАБЛИЦА 1

Основные кристаллографические параметры и характеристики кристаллов **1** и **2** по данным рентгеноструктурного анализа

Параметр	1	2
Молекулярная формула	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₂	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₃
M _r	264.28	362.41
a, Å	11.5545(2)	5.2905(8)
b, Å	8.0063(2)	10.850(1)
c, Å	26.7980(5)	16.471(2)
α, град	90	89.623(9)
β, град	90	82.54(1)
γ, град	90	85.20(1)
V, Å ³	2479.05(9)	934.2(2)
ρ, г/см ³	1.416	1.288
Размеры кристалла, мм	0.75 × 0.25 × 0.25	0.80 × 0.30 × 0.03
Область сканирования θ	3.3–76.0°	4.1–76.2°
Число независимых отражений	2572	3797
Число отражений с I > 2σ(I)	2125	1602
R ₁ (I > 2σ(I) и общее)	0.042 (0.053)	0.063 (0.153)
wR ₂	0.107 (0.116)	0.121 (0.164)
GOOF	1.05	0.96
Разностные пики ЭП (eÅ ⁻³)	0.15 и -0.29	0.18 и -0.27
CCDC	2043865	2043866

метр теплового смещения соответствующих атомов углерода. Материалы PCA в виде CIF файла депонированы в Кембриджском центре кристаллоструктурных данных (CCDC).

Определение антимикробной активности

Для определения антимикробной активности были использованы следующие штаммы микроорганизмов: грамположительные бактерии – *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus subtilis* (RKMUz-5); грамотрицательные – *Escherichia coli* (RKMUz-221), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27879), условно-патогенный гриб *Candida albicans* (RKMUz-247) и дрожжи *Pichia anomala* (RKMUzb). Штаммы RKMUz были получены из коллекции Института микробиологии АН РУз.

Использовался модифицированный агар-диффузионный метод [16, 17]. Суспензию бактериальных клеток подготавливали из суточной субкультуры соответствующего штамма, с $1 \cdot 10^6$ колоний в 1 мл. Стерильный питательный агар (LB Agar, Invitrogen, USA, 25 г агар/л дист. вода) инокулировали бактериальными клетками (200 мкл бактериальных клеток в 2 мл 0.9 % NaCl суспензии, 20 мл среда) и выливали в чашки Петри для получения твердой фазы. *C. albicans* и *P. anomala* ($1 \cdot 10^5$ КОЕ/мл) были инокулированы в стерильный Mueller-Hin-

ton-agar в соответствии с CLSI для агар-диффузионных методов [16]. Тестовые материалы объемом 40 мкл (эквивалентно конц. 0.2 мг/диск индивидуального соединения в хлороформе) наносили на стерильные бумажные диски (6 мм диаметр, Whatman No. 1). Ампициллин, цефтриаксон и флуконазол (Himedia Laboratories Pvt. Limited) были использованы как положительный контроль, а растворитель – как отрицательный. Растворитель упаривали в токе воздуха при комнатной температуре. Затем диски были депонированы на поверхности инокулированных агаровых чашек и выдерживались 2 ч в холодильнике (+4 °C) для предиффузии веществ в агаре. Чашки с бактериями инкубировали при 37 °C в течение 24 ч, грибом и дрожжами – 48 ч при 29 °C. Зона ингибирования (включая диаметр диска) была измерена и зарегистрирована после времени инкубации. Средние значения ингибирования были вычислены после трехкратного повторения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Известно множество современных путей получения гетероамидов, однако традиционный метод, основанный на взаимодействии карбоновых кислот и аминов, не теряет своей актуальности. Используя описанную ранее методику

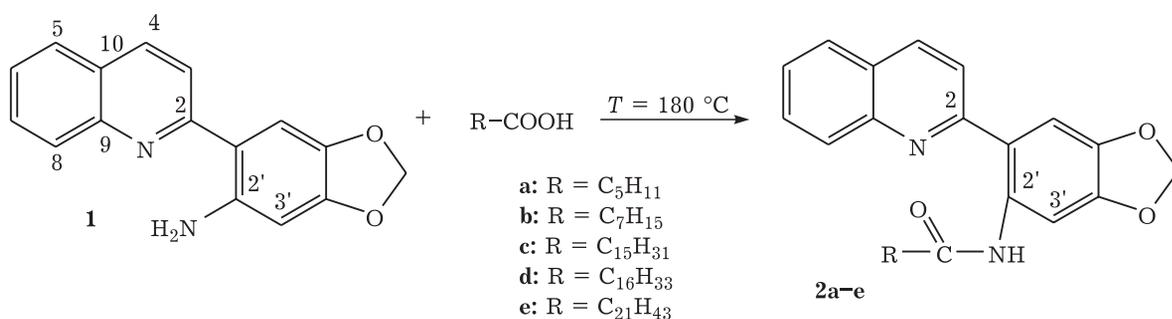


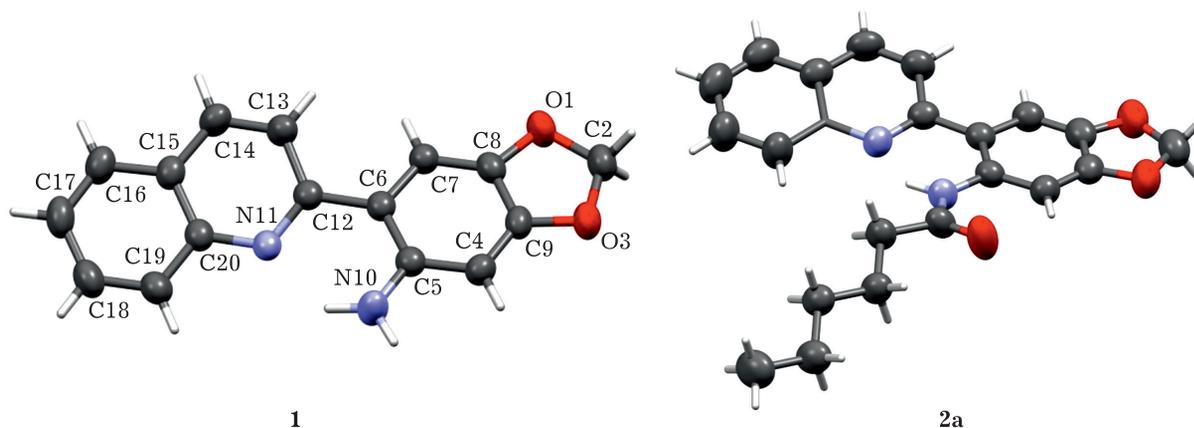
Схема 1.

через предварительное образование солей [11], мы синтезировали амиды **2a–e** с выходами 23.0–64.9 %, исходя из ранее полученного 6'-аминодубамина **1** [10, 18] и ряда алифатических кислот (схема 1). Строение соединений доказано с помощью спектральных данных. В спектрах ЯМР ¹H амидов **2a–e** имеется ряд особенностей. Во-первых, сигнал протона Н-3' смещен в слабое поле на 2 м. д. (δ 8.24 м. д.) по сравнению с таковым для исходного амина **1** (δ 6.28 м. д.). Во-вторых, при отсутствии полосы поглощения NH и внутримолекулярной водородной связи в ИК-спектрах продуктов **2a–e** (что возможно при образовании хелатов) амидный NH-протон в ¹H ЯМР-спектре претерпел также сильное смещение в слабое поле (δ 13.03 м. д.). В спектре ЯМР ¹H 6'-аминодубамина (**1**, (2-(4',5'-метилendioкси-2'-аминофенил)-хиолин)) NH₂ проявляется при δ 6.18 м. д. в виде двухпротонного уширенного синглета.

Известно, что в амидной группе вследствие сопряжения между неподеленной электронной парой атома азота и группой С=О затруднено вращение вокруг амидной связи, однако это не объясняет в полной мере обнаруженные особенности. Поэтому мы изучили структуры **1** и (в ка-

честве примера) **2a** методом РСА. Пространственное строение молекул **1** и **2a** по данным РСА показано на рис. 1. Видно, что взаимное расположение (вращение) плоских фрагментов хиолинового ядра и следующего бицикла в молекулах **1** и **2a** практически одинаково. Торсионный угол С13–С12–С6–С7, характеризующий взаимное расположение плоских фрагментов в молекулах **1** и **2a**, 17.8 и 17.0° соответственно. Такое расположение плоских фрагментов благоприятствует образованию внутримолекулярной водородной связи N10–Н...N11. Сравнивая параметры этих внутримолекулярных водородных связей, можно заметить, что в молекуле **2a** (см. рис. 1, расстояния N10...N11 2.639(3) Å, Н...N11 1.81(3) Å и угол N10–Н...N11 146(2)°) Н-связь проявляется сильнее, чем в молекуле **1** (расстояния N10...N11 2.703(2) Å, Н...N11 2.02(2) Å и угол N10–Н...N11 132(1)°).

При этом атом азота N10 в арильном фрагменте принимает sp²-конфигурацию, о чем свидетельствуют экспериментально найденные атомы Н и суммы внутривалентных углов атомов азота аминофенильного кольца 356 и 360° для **1** и **2a** соответственно. Если для **2a** это значение предсказуемо, то для молекулы **1** sp²-

Рис. 1. Пространственное строение молекул **1** и **2a**.

конфигурация является несколько необычной, так как атом азота в фениламинах (с NH_2 -группой) обычно находится в sp^3 -гибридизации и принимает тетраэдрическую конфигурацию.

Согласно квантово-химическим расчетам, проведенным полуэмпирическим методом PM7 [19] в программе МОРАС2016 (www.openmorac.net), соединения **1** и **2** имеют внутримолекулярную водородную связь N11...H-N10 с энергией 1.16 и 1.49 эВ и расстоянием 2.125 и 1.960 Å соответственно. При этом атом N10 в **2** приобретает планарную геометрию (сумма валентных углов N10 359.8° для **2** и 354.8° для **1**), что объясняется более активным участием неподеленной электронной пары азота соединения **2** в π -взаимодействии молекулы и подтверждает результаты РСА.

Для оценки антибактериальной и противогрибковой активности амидов **2a-e** использовали модифицированный метод диффузии в агар с применением дисков, концентрация тестируемых веществ при котором составляла 0.2 мг/диск [16, 17, 20]. Результаты *in vitro* скрининга показали, что соединения **2a-e** не проявляют антимикробную активность в отношении *S. aureus* (ATCC 25923), *B. subtilis* (RKMUZ-5), *E. coli* (RKMUZ-221), *P. aeruginosa* (ATCC 27879), *C. albicans* и *P. anomala* штаммов микроорганизмов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получено пять новых амидов на основе аминоперионового хинолинового алкалоида дубамина и ряда жирных кислот. Проведено сравнительное исследование структуры аминодубамин, а также синтезированного на его основе 2-(4',5'-метилendioкси-2'-(N-гексанамидо)-фенил)-хинолина методами ЯМР-спектроскопии, РСА и квантовой химии. Выявлено сильное дезэкранирующее влияние внутримолекулярной водородной связи на протоны H-3', NH-2' амида и подтверждена sp^2 -конфигурация атома азота в аминодубамине (2-(4',5'-метилendioкси-2'-аминофенил)-хинолин).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Tabassum A., Saha R. R., Rahman M. S., Nure M. A., Karim R., Imon A. H. M. R., Maniruzzaman M., Kabir A. K. L., Islam A., Chaity J. F., Adhikary B. C., Sarwar A., Huq T. B., Begum M. Combined paracetamol and ibuprofen for the study of analgesic activity of newly formulated dose in prospective pain management in Bangladesh // *J. Pharmacol. Toxicol.* 2017. Vol. 12, No. 1. P. 1–13.

- 2 Anderson B. J. Paracetamol (acetaminophen): Mechanisms of action // *Pediatric Anesthesia*. 2008. No. 18. P. 915–921.
- 3 Razavi B. M., Fazly Bazzaz B. S. A review and new insights to antimicrobial action of local anesthetics // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2019. Vol. 38, No. 6. P. 991–1002.
- 4 Wilcock A., Twycross R. Therapeutic reviews // *Journal of Pain and Symptom Management*. 2011. Vol. 42, No. 2. P. 319–323.
- 5 Insuasty B., Montoya A., Becerra D., Quiroga J., Abonia R., Robledo S., Vélez I. D., Upegui Y., Noguera M., Cobo J. Synthesis of novel analogs of 2-pyrazoline obtained from [(7-chloroquinolin-4-yl)amino]chalcones and hydrazine as potential antitumor and antimalarial agents // *Eur. J. Med. Chem.* 2013. Vol. 67. P. 252–262.
- 6 Wang X., Xie X., Cai Y., Yang X., Li J., Li Y., Chen W., He M. Design, synthesis and antibacterial evaluation of some new 2-phenyl-quinoline-4-carboxylic acid derivatives // *Molecules*. 2016. Vol. 21. P. 340–354.
- 7 Musiol R., Serda M., Hensel-Bielowka S., Polanski J. Quinoline-based antifungals // *Curr. Med. Chem.* 2010. Vol. 17. P. 1960–1973.
- 8 Bekhit A. A., El-Sayed O. A., Aboulmagd E., Park J. Y. Tetrazolo[1,5-a]quinoline as a potential promising new scaffold for the synthesis of novel anti-inflammatory and antibacterial agents // *Eur. J. Med. Chem.* 2004. Vol. 39. P. 249–255.
- 9 Afzal O., Kumar S., Haider M. R., Ali M. R., Kumar R., Jaggi M., Bawa S. A review on anticancer potential of bioactive heterocycle quinoline // *Eur. J. Med. Chem.* 2015. Vol. 97. P. 871–910.
- 10 Niyazmetov A. R., Terent'eva E. O., Khamidova U. B., Khashimova Z. S., Azimova Sh. S., Vinogradova V. I. Synthesis of derivatives of the 2-arylquinoline alkaloid dubamine and their cytotoxicity // *Chem. Nat. Compd.* 2020. Vol. 56, No. 3. P. 511–517.
- 11 Saidov A. Sh., Turgunov K. K., Levkovich M. G., Vinogradova V. I. Synthesis of bis-tetrahydroisoquinolines based on homoveratrylamine and several dibasic acids. 4. Reaction with malonic and succinic acids // *Chem. Nat. Compd.* 2015. Vol. 51, No. 2. P. 316–319.
- 12 CrysAlisPRO, Oxford Diffraction. Agilent Technologies UK Ltd, Yarnton, England. 2009.
- 13 Sheldrake G. M. Program for Empirical Absorption Correction of Area Detector Data. University of Goettingen. Goettingen, 1996.
- 14 Sheldrick G. M. A short history of *SHELX* // *Acta Crystallogr.* 2008. Vol. A64. P. 112.
- 15 Sheldrick G. M. *SHELXT* – Integrated space-group and crystal-structure determination // *Acta Crystallogr.* 2015. Vol. A71. P. 3.
- 16 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests, 13th Edition. (CLSI document M02, USA), 2018.
- 17 Medizinische Mikrobiologie und Immunologie; Diagnostische Verfahren Deutsche Institution für Normung e.V., DIN-Taschenbuch 222; Beuth-Verlag, Berlin, 2004.
- 18 Ниязметов А. Р., Виноградова В. И., Арипова С. Ф. Синтез производных хинолинового алкалоида дубамин // *Глобальная наука и инновация 2020: Центральная Азия. Серия: Химические науки*. 2020. No. 5 (10). P. 95–99.
- 19 Stewart J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods VI: More modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters // *J. Mol. Mod.* 2013. Vol. 19. P. 1–13.
- 20 Sasmakov S. A., Putieva Zh. M., Azimova Sh. S., Lindequist U. *In vitro* screening of the cytotoxic, antibacterial and antioxidant activities of some Uzbek plants used in folk medicine // *Asian Journal of Traditional Medicines*. 2012. Vol. 7, No. 2. P. 73–80.