

# СИНТЕЗ *N*-АЛКИЛЗАМЕЩЁННЫХ ЕНАМИНОКЕТОНОВ НА ОСНОВЕ 3-АЦИЛ- 4*H*-ПОЛИФТОРХРОМЕН-4-ОНОВ И ОЦЕНКА ИХ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ

© 2020 г. К. В. Щербаков<sup>a, \*</sup>, М. А. Артемьева<sup>a</sup>, Я. В. Бургарт<sup>a, b</sup>, Н. А. Герасимова<sup>c</sup>,  
Н. П. Евстигнеева<sup>c</sup>, В. И. Салоутин<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН»,  
620137, Россия, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской 22

\*e-mail: kvshcherbakov@gmail.com; shcherbakov@ios.uran.ru

<sup>b</sup> ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»,  
620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира 19

<sup>c</sup> ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии»,  
620076, Россия, г. Екатеринбург, ул. Щербакова 8

Поступила в редакцию 05 июня 2020 г.

После доработки 15 июня 2020 г.

Принята к публикации 26 июня 2020 г.

Новые *N*-замещенные енаминокетоны получены в результате направленной трансформации 3-ацетил- и 3-бензоил-5,6,7,8-тетрафтор-4*H*-хромен-4-онов под действием высокоосновных первичных аминов в результате раскрытия пиринового цикла и деацилирования. Проведена оценка фунгистатической и бактериостатической активности синтезированных *N*-гексил- и *N*-октилзамещённых енаминокетонов, как потенциальных антимикробных агентов.

**Ключевые слова:** енаминокетоны, 3-ацилполифторхромен-4-оны, первичные алифатические амины, раскрытие пиринового цикла, деацилирование, антимикробная активность.

**DOI:** 10.31857/S0514749220090177

Енаминокетоны являются универсальными синтонами, широко используемыми в органическом синтезе, поскольку их потенциал определяется сочетанием высокореакционных электрофильных и нуклеофильных сайтов [1–4]. Помимо этого, они перспективны в качестве основы для создания новых лекарственных препаратов [5–8], так как среди их производных обнаружены разнообразные биологически активные вещества. К примеру, *N*-(1-адамантил)замещённые енаминокетоны, проявляют высокую противовоспалительную и цитотоксическую активность [9], *N*-(гидрокси)алкил-β-енаминононовые производные куркумина, вызывают цитотоксическое действие, что наряду с их хорошей биодоступностью делает их кандидатами

для получения противоопухолевых препаратов [10, 11]. Наибольший интерес в ряду енаминокетонов представляют их циклические производные, *N*-арилзамещённые циклогексеноны, которые обнаруживают анальгетическую и противовоспалительную активность [12–14], сопоставимую с цефексимом [15], антигистаминное и противоэпилептическое действие [16–21], а также цитотоксическую активность на уровне доксорубина [22]. Кроме того, енаминокетонный фрагмент входит в структуру многих гетероциклических систем. Так, замещённые пиридобензимидазолы являются модуляторами ГАМК<sub>A(B)</sub> рецепторов и представляют интерес в качестве новых анксиолитиков [23–26]. Производные хинолон-3-карбоновых кислот об-

ладают широким спектром антимикробного действия и успешно применяются в качестве современных лекарственных средств, таких как ципрофлоксацин, левофлоксацин, делафлоксацин и др. [27–30].

Нельзя не отметить растущий интерес к фторорганическим соединениям, обусловленный тем, что присутствие электроноакцепторных атомов фтора в субстратах открывает не только новые синтетические возможности, но и модулирует разнообразное биологическое действие [31, 32].

Одним из путей получения арилзамещённых енаминокетонов является трансформация флавонов и хромонов под действием аминов [33, 34]. Ранее нами было показано, что 3-ацилполифторхромен-4-оны **1**, **2** реагируют с высокоосновными аминами и аминокислотами (или их сложными эфирами) с раскрытием пиранового цикла, давая *N*-замещённые енаминокетоны [35, 36]. При этом енаминокетоны **3a–c** и **4a–c** с аминокислотным или дофаминовым фрагментом обнаруживают высокое фунгистатическое действие (схема 1, см. таблицу), в связи с чем синтез новых производных этого ряда может быть перспективен для поиска новых антимикотиков.

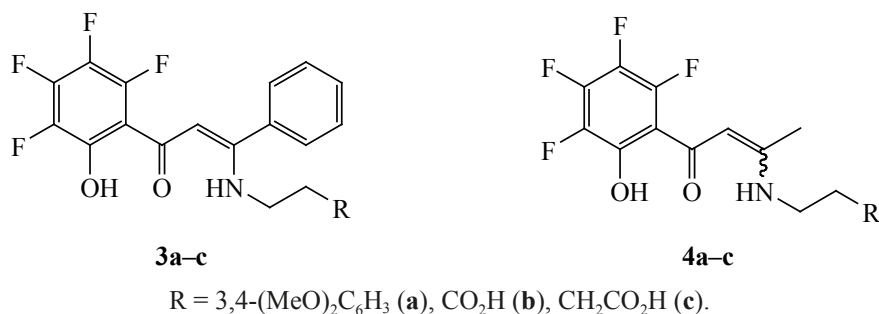
В данной работе изучены взаимодействия 3-ацетил- и 3-бензоил-5,6,7,8-тетрафтор-4*H*-хромен-4-онов **1**, **2** с высокоосновными алифатическими моноаминами и проведена оценка антимикробного действия некоторых новых енаминокетонов. Выбор используемых *N*-нуклеофилов обусловлен их потенциалом не только для получения биоактивных соединений, но и для химии пестицидов, поверхностно-активных веществ и ингибиторов коррозии [37].

Исходные 3-ацил-5,6,7,8-тетрафтор-4*H*-хромен-4-оны **1**, **2** являются легко доступными реагентами, которые синтезированы в соответствии с ранее описанным способом [35, 36] путем ацилирования пентафторбензоилхлоридом активированных метилатом магния дибензоилметана и ацетилацетона.

Нами установлено, что в результате взаимодействия флавона **1** с метиламином и бензиламином в условиях, приводящих к образованию енаминокетонов (этанол, комнатная температура), получены соответствующие *N*-замещённые 3-амино-1-(2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафторфенил)-3-фенилпроп-2-ен-1-оны **3d**, **e** с хорошими выходами в результате нуклеофильной атаки амина по C<sup>2</sup>-центру пиранового цикла с последующим его раскрытием (схема 2). Особенностью данных превращений является деацилирование исходного флавона, аналогичное ранее изученным для 3-ацетилполифторхромена **2** с теми же моноаминами [35].

Далее в реакцию с тетрафторхромен-4-онами **1**, **2** были введены *n*-гексил- и *n*-октиламины, что позволяет получить соответствующие *N*-замещённые енаминокетоны **3f**, **g**, **4f**, **g** (схема 2). Полная конверсия исходных реагентов осуществляется в течение 24 ч, однако в этих реакциях по данным ТСХ наблюдается образование неидентифицированных побочных продуктов, что отражается на умеренных выходах соединений **3f**, **g**. Меньшие выходы целевых *N*-замещённых 3-амино-3-фенилпропенонов **3f**, **g** в отличие от выходов соответствующих аминобутенонов **4f**, **g** обусловлены, вероятно, стерическим эффектом, возникающим вследствие атаки аминогруппы объёмных молекул *n*-гексил- и *n*-октиламина по пространственно затруднённому центру C<sup>2</sup> флавона **1** (R<sup>1</sup> = Ph), в отличие от хро-

Схема 1. Фторсодержащие *N*-замещённые енаминокетоны – перспективные антимикотики.



Антимикробная активность енаминокетонов **3**, **4**.

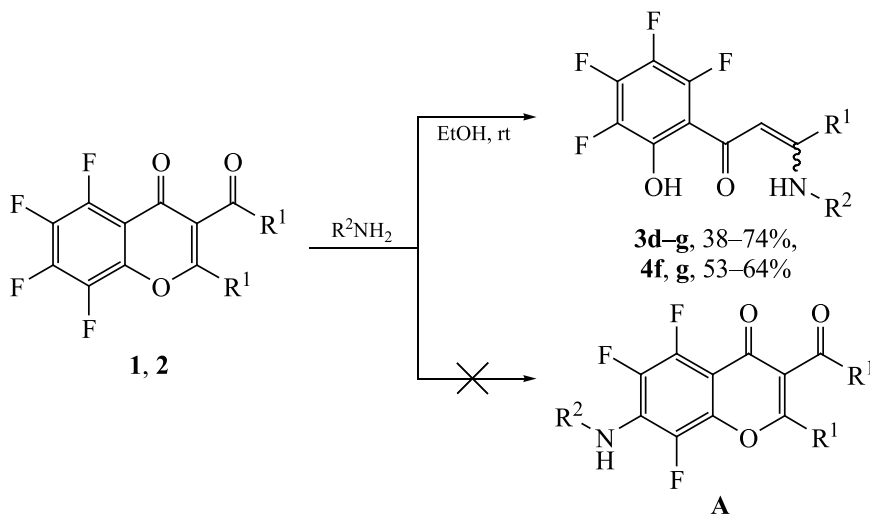
Соединение	Антимикробная активность, МИК, мкг/мл									
	<i>T. rubrum</i>	<i>T. mentagrophytes</i> <i>var. gypseum</i>	<i>T. tonsurans</i>	<i>T. violaceum</i>	<i>T. mentagrophytes</i> <i>var. interdigitale</i>	<i>T. schoenleinii</i>	<i>E. floccosum</i>	<i>M. canis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>N. gonorrhoeae</i>
<b>3a</b> <sup>a</sup>	1.56	25	3.12	3.12	200	–	12.5	1.56	12.5	250
<b>3b</b> <sup>a</sup>	12.5	200	200	>200	200	–	200	200	>200	62.5
<b>3c</b> <sup>a</sup>	1.56	25	50	200	200	–	50	1.56	>200	62.5
<b>3g</b>	>200	200	200	200	200	200	200	200	>200	>250
<b>4a</b> <sup>a</sup>	25	25	25	25	100	–	100	100	>200	–
<b>4b</b> <sup>a</sup>	25	50	50	50	50	–	50	25	100	62.5
<b>4c</b> <sup>a</sup>	>200	>200	>200	>200	50	–	25	25	>200	–
<b>4f</b>	>200	200	200	200	200	200	200	200	>200	>250
<b>4g</b>	>200	200	200	200	200	200	200	200	>200	125
Флуконазол	6.25	12.5	>100	100	>100	–	3.12	100	>100	
Спектиномицин										16

<sup>a</sup> Данные, опубликованные в статье [36].

мона **2** ( $R^1 = Me$ ), в результате чего реализуются конкурентные маршруты реакции. Однако следует отметить, что *N*-замещенные хромоны **A**, продукты альтернативного пути нуклеофильного замеще-

ния атома фтора при активированном центре  $C^7$ , не выделены нами из реакционных смесей даже в полярных апротонных растворителях (ДМСО, MeCN) (схема 2).

Схема 2. Реакции 3-ацил-5,6,7,8-тетрафтор-4*H*-хромен-4-онов **1**, **2** с первичными алифатическими аминами.



**1**,  $R^1 = Ph$ ; **2**,  $R^1 = Me$ ; **3**,  $R^1 = Ph$ ,  $R^2 = Me$  (**d**), Bn (**e**), Hex (**f**), Oct (**g**); **4**,  $R^1 = Me$ ,  $R^2 = Hex$  (**f**), Oct (**g**).



Очевидно, в данном случае более эффективными являются полученные ранее енаминокетоны, несущие аминокислотные и полифенольные фрагменты, выступающие как амфолитные ПАВ [36].

Таким образом, в настоящей работе осуществлён направленный синтез новых *N*-замещённых 3-амино-1-(2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафторфенил)-3-фенилпроп-2-ен-1-онов **3d–g** и 3-амино-1-(2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафторфенил)бут-2-ен-1-онов **4f, g** в результате раскрытия пиринового цикла и деацилирования исходных тетрафторхромен-4-онов под действием первичных алифатических аминов в мягких реакционных условиях.

Выполнена оценка фунгистатической и бактериостатической активности полученных *N*-замещённых енаминокетонов **3g, 4f, g**, имеющих гексильный и октильный фрагменты линейного строения, в результате которой было установлено, что исследуемые соединения не обладают удовлетворительным антимикробным действием. Тем не менее, данные енаминокетоны могут представлять интерес в качестве перспективных лигандов в синтезе металлокомплексов.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все реагенты, за исключением 3-ацил-5,6,7,8-тетрафтор-4*H*-хромен-4-онов, коммерчески доступны и использовались в синтезе без дополнительной очистки. Исходные 3-ацил-4*H*-хромен-4-оны **1, 2** получали по известной методике [36]. Спектры ядерного магнитного резонанса синтезированных соединений регистрировали в ДМСО-*d*<sub>6</sub> на спектрометре «Bruker AVANCE III 500» (<sup>1</sup>H, 500.13 МГц, SiMe<sub>4</sub> в качестве внутреннего стандарта, <sup>19</sup>F, 470.52 МГц, C<sub>6</sub>F<sub>6</sub> в качестве внутреннего стандарта). ИК спектры записывали на FT-IR спектрометре «Perkin Elmer Spectrum One» в диапазоне 4000–400 см<sup>-1</sup>. Элементный (C, H, N) анализ проводили на элементном анализаторе «Perkin Elmer PE 2400 Series II CHNS-O EA 1108». Температуры плавления измеряли на приборе «Stuart SMP3» в открытых капиллярах. Прогресс реакции контролировали с помощью метода ТСХ на пластинах ALUGRAM® XTRA SIL G/UV<sub>254</sub> [элюент CHCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub>–EtOH (10:1 об.)].

**Общая методика синтеза соединений 3, 4.**  
3-Ацил-4*H*-полифторхромен-4-он **1, 2** (0.5 ммоль)

и амин (1 ммоль) суспендировали в 5 мл EtOH. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. В конце реакции выпавший осадок фильтровали и промывали EtOH. Объединенные органические слои собирали; растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали двойной кристаллизацией из водного EtOH (50% об.). Объединенные осадки сушили при 50°C.

**(2Z)-1-(2-Гидрокси-3,4,5,6-тетрафторфенил)-3-метиламино-3-фенилпроп-2-ен-1-он (3d).** Выход 107 мг (66%), жёлтый порошок, т.пл. 178–180°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3207, 3163 (N–H), 2984, 2946 (O–H), 1654 (C=O), 1515, 1453, 1269, 1221 (C–N, C=C, C–H), 995, 978 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 2.96 д (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 5.2 Гц), 5.56 с (1H, CH), 7.50–7.56 м (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 11.01–11.02 м (1H, NH), 14.04 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F,  $\delta$ , м.д.: –9.65, –1.61, 8.29, 22.91 все м (4F). Найдено, %: C 59.09; H 3.46; N 4.28. C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 59.08; H 3.41; N 4.31.

**(2Z)-3-Бензиламино-1-(2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафторфенил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он (3e).** Выход 148 мг (74%), жёлтый порошок, т.пл. 150–152°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3203, 3174 (N–H), 2936 (O–H), 1653 (C=O), 1517, 1447, 1231 (C–N, C=C, C–H), 998 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 4.53 д (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 6.4 Гц), 5.60 с (1H, CH), 7.21–7.54 м (10H, 2C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 11.33 т (1H, NH, *J* 5.8 Гц), 13.29 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F,  $\delta$ , м.д.: –9.34, –1.10, 8.40, 22.52 все м (4F). Найдено, %: C 60.77; H 4.22; N 3.41. C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O. Вычислено, %: C 60.41; H 4.38; N 3.20.

**(2Z)-3-Гексиламино-1-(2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафторфенил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он (3f).** Выход 93 мг (45%), жёлтый порошок, т.пл. 108–109°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3203, 3168 (N–H), 2950, 2926, 2859 (C–H, O–H), 1654 (C=O), 1587, 1517, 1489, 1232 (C–N, C=C, C–H), 999 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 0.82 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.2 Гц), 1.14–1.26 м [6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>], 1.49–1.55, 3.26–3.29 оба м [4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 5.54 с (1H, CH), 7.48–7.55 м (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 11.12 т (1H, NH, *J* 5.5 Гц), 13.68 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F,  $\delta$ , м.д.: –9.74, –1.51, 8.29, 22.59 все м (4F). Найдено, %: C 60.70; H 5.51; N 3.25. C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O. Вычислено, %: C 61.01; H 5.61; N 3.39.

**(2Z)-1-(2-Гидрокси-3,4,5,6-тетрафторфенил)-3-октиламино-3-фенилпроп-2-ен-1-он (3g).** Выход 82 мг (38%), жёлтый порошок, т.пл. 105–106°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3203, 3169 (N–H), 2950, 2922, 2855 (C–H, O–H), 1654 (C=O), 1567, 1515, 1453, 1225 (C–N, C=C, C–H), 998 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.84 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.0 Гц), 1.15–1.26 м [ $10\text{H}$ , ( $\text{CH}_2$ ) $_5$ ], 1.49–1.55, 3.26–3.30 оба м [ $4\text{H}$ , ( $\text{CH}_2$ ) $_2$ ], 5.54 с (1H, CH), 7.48–7.56 м (5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 11.12 т (1H, NH,  $J$  5.8 Гц), 13.78 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м.д.: –9.63, –1.42, 8.29, 22.75 все м (4F). Найдено, %: C 60.96; H 5.99; N 3.20.  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_2 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C 61.32; H 6.27; N 3.11.

**3-Гексиламино-1-(2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафторфенил)бут-2-ен-1-он (4f).** Выход 106 мг (64%), жёлтый порошок, т.пл. 84–86°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3214, 3157 (N–H), 2955, 2936, 2862 (C–H, O–H), 1655 (C=O), 1603, 1533, 1464, 1217 (C–N, C=C, C–H), 1001, 984 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  смеси *E,Z*-изомеров в соотношении 1:7,  $\delta$ , м.д., **Z-изомер**: 0.87–0.89 м (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.30–1.33 м [ $6\text{H}$ , ( $\text{CH}_2$ ) $_3$ ], 1.57–1.62 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.16 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.42 к (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  6.7 Гц), 5.59 с (1H, CH), 11.07–11.08 м (1H, NH), 14.34 с (1H, OH); **E-изомер**: 0.87–0.89 м (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.31–1.33 м [ $6\text{H}$ , ( $\text{CH}_2$ ) $_3$ ], 1.57–1.62 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.43 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.12–3.16 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.61 с (1H, CH), 8.51 уш.с (1H, NH), 15.29 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  смеси *E,Z*-изомеров в соотношении 1:7,  $\delta$ , м.д., **Z-изомер**: –10.07, –2.10, 7.97, 23.32 все м (4F); **E-изомер**: –10.88, –2.76, 7.80, 23.70 все м (4F). Найдено, %: C 57.66; H 5.93; N 4.13.  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{NO}_2$ . Вычислено, %: C 57.65; H 5.75; N 4.20.

**1-(2-Гидрокси-3,4,5,6-тетрафторфенил)-3-октиламино-бут-2-ен-1-он (4g).** Выход 96 мг (53%), жёлтый порошок, т.пл. 53–55°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3225, 3167 (N–H), 2969, 2951, 2932, 2851 (C–H, O–H), 1654 (C=O), 1608, 1571, 1436, 1263 (C–N, C=C, C–H), 984, 960 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  смеси *E,Z*-изомеров в соотношении 1:7,  $\delta$ , м.д., **Z-изомер**: 0.85–0.86 м (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.23–1.28 м [ $10\text{H}$ , ( $\text{CH}_2$ ) $_5$ ], 1.57–1.62 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.16 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.42 к (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  6.7 Гц), 5.59 с (1H, CH), 11.07–11.08 м (1H, NH), 14.35 с (1H, OH); **E-изомер**: 0.86–0.88 м (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.29–1.32 м [ $10\text{H}$ , ( $\text{CH}_2$ ) $_5$ ], 1.57–1.62 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.43 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.12–3.16

м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.61 с (1H, CH), 8.51 уш.с (1H, NH), 15.35 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  смеси *E,Z*-изомеров в соотношении 1:7,  $\delta$ , м.д., **Z-изомер**: –10.10, –2.16, 7.98, 23.35 все м (4F); **E-изомер**: –10.88, –2.66, 7.78, 23.71 все м (4F). Найдено, %: C 59.74; H 6.62; N 3.87.  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$ . Вычислено, %: C 59.83; H 6.42; N 3.88.

**Микробиологическое исследование соединений 3g, 4f, g.** Оценку антимикробных свойств проводили методом серийных разведений, рекомендованным Институтом клинических и лабораторных стандартов (CLSI, 2014). В исследовании использовали тест-штаммы грибов дерматофитов – *Trichophyton rubrum* (РКПГ F 1408), *Trichophyton mentagrophytes var. gypseum* (РКПГ F 1425), *Trichophyton tonsurans* (РКПГ F 1396/228), *Trichophyton violaceum* (РКПГ F 1211), *Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale* (РКПГ F 1459/11044), *Trichophyton schoenleinii* (РКПГ F 235/25), *Epidermophyton floccosum* (РКПГ F 1659/17), *Microsporum canis* (РКПГ F 1643/1585) и дрожжеподобных грибов *Candida albicans* (РКПГ Y 401/NCTC 885/653); НИЛ «Российской коллекции патогенных грибов» НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова г. Санкт-Петербург; контрольный штамм *Neisseria gonorrhoeae* NCTC 12700/ATCC 49226, Национальной Коллекции типовых культур NCTC (National Collection of Type Cultures), Великобритания.

В качестве ростовой среды использовали питательную среду на агаровой основе для гонококков «Комплегон» с 1% ростовой добавкой (Россия, РУ № ФСР 2007/00163), для грибов – агар Сабуро, бульон Сабуро НИЦФ Санкт-Петербург (рег. уд. № ФСЗ 2012/14080). Идентификацию микроорганизмов, с точностью 99.9% проводили на анализаторе «BioMerieux VITEK MS MALDI-TOF Plus» методом времяпролетной масс-спектрометрии экстрагированных в матриксе бактериальных белков. Инокулюмы готовили с применением денситометра «BioMerieux DensiCHEK Plus» с оптической плотностью (ОП) 0.5 McFarland, что соответствовало  $1.5 \times 10^8$  КОЕ/мл. Взвесь микроорганизмов для *N. gonorrhoeae* и *C. albicans* готовили из суточной, для дерматофитов из 2-недельной культуры, с предварительной гомогенизацией в стериль-

ном физрастворе. Посевная доза для гонококков составляла  $10^5$  КОЕ/мл, для грибов  $10^6$  КОЕ/мл. Для оценки антимикотической активности химических соединений применяли микрометод [40]. Антибактериальную активность в отношении *N. gonorrhoeae* определяли методом двукратных серийных разведений в агаре (золотой стандарт) [41]. В качестве ростовой среды в опыте использовали питательную среду на агаровой основе, жидкое состояние среды поддерживали при 52°C на водяной бане «BioSan WB-4 MS». Тестируемые химические соединения растворяли в ДМСО, исходное разведение 1000 мкг/мл готовили на дистиллированной стерильной воде; серийные двукратные разведения (от 250–200 мкг/мл) готовили с применением ростовых питательных сред. Инкубировали дерматофиты при 27°C до 14 дней, *S. albicans* – 24 ч, гонококки – во влажной камере CO<sub>2</sub>-инкубатора «Sanyo MCO-15AC» при 37°C, (CO<sub>2</sub> 5.0%) – 24 ч. В каждом тесте использовали положительный и отрицательный контроль. Минимальную ингибирующую концентрацию определяли визуально как наименьшую концентрацию, которая ингибирует рост культуры. Степень выраженности антимикробной активности химических соединений определяли по установленным критериям [40]. В качестве аналога по действию использовали химически чистые флуконазол и спектиномицин.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

В работе использовано оборудование центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений» ИОС УрО РАН.

Микробиологическое исследование соединений проведено в ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии».

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и Министерства промышленности и науки Свердловской области (проект № 20-43-660011).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 56 № 9 2020

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lue P., Grenhill J.V. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1996**, *67*, 207–343. doi 10.1016/S0065-2725(08)60072-0
- Gaber H.M., Bagley M.C., Muhammad Z.A., Gomha S.M. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 14562–14610. doi 10.1039/C7RA00683G
- Stanovnic B. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *31–32*, 5120–5132. doi 10.1002/ejoc.201900797
- Fu L., Wan J.-P. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 767–776. doi 10.1002/ajoc.201900196
- Eddington N.D., Cox D.S., Roberts R.R., Stables J.P., Powell C.B., Scott K.R. *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 417–436. doi 10.2174/0929867003375092
- Negri G., Kascheres C., Kascheres A. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 461–491. doi 10.1002/jhet.5570410402
- Gaber H.M., Bagley M.C. *Chem. Med. Chem.* **2009**, *4*, 1043–1050. doi 10.1002/cmcd.200900006
- Riyadh S.M. *Molecules.* **2011**, *16*, 1834–1853. doi 10.3390/molecules16021834
- Kalita U., Kaping S., Nongkynrih R., Sunn M., Boiss I., Singha L.I., Vishwakarma J.N. *Med. Chem. Res.* **2014**, *24*, 32–50. doi 10.1007/s00044-014-1086-x
- Theppawong A., de Vreese R., Vannecke L., Grootaert C., van Camp J., D’hooghe M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 5650–5656. doi 10.1016/j.bmcl.2016.10.068
- de Vreese R., Grootaert C., D’Hoore S., Theppawong A., van Damme S., van Bogaert M., van Camp J., D’hooghe M. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 727–736. doi 10.1016/j.ejmech.2016.07.017
- Dannhardt G., Bauer A., Nowe U. *J. Prakt. Chem.* **1998**, *340*, 256–263. doi 10.1002/prac.19983400309
- Masocha W., Kombian S.B., Edafiogho I.O. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 1–9. doi 10.1038/srep21582
- Ghoneim O.M., Bill A., Dhuguru J., Szollosi D.E., Edafiogho I.O. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 3890–3898. doi 10.1016/j.bmc.2018.06.003
- Kumar R., Saha N., Purohit P., Garg S.K., Seth K., Meena V.S., Dubey S., Dave K., Goyal R., Sharma S.S., Banerjee U.C., Chakraborti A.K. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *182*, 111601. doi 10.1016/j.ejmech.2019.111601
- Edafiogho I.O., Hinko C.N., Chang H., Moore J.A., Mulzac D., Nicholson J.M., Scott K.R. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2798–2805. doi 10.1021/jm00093a012
- Scott K.R., Edafiogho I.O., Richardson E.L., Farrar V.A., Moore J.A., Tietz E.I., Hinko C.N., Chang H., El-Assadi A., Nicholson J. M. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1947–1955. doi 10.1021/jm00066a003

18. Scott K.R., Rankin G.O., Stables J.P., Alexander M.S., Edafiogho I.O., Farrar V.A., Kolen K.R., Moore J.A., Sims L.D., Tonnu A. D. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4033–4043. doi 10.1021/jm00020a019
19. Okoro C.O., Apraku J., Okoromoba E.O., Fadeyi O.O. *Lett. Drug Des. Discovery.* **2013**, *10*, 1024–1031. doi 10.2174/15701808113109990064
20. Amaye I., Heinbockel T., Woods J., Wang Z., Martin-Caraballo M., Jackson-Ayotunde P. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* **2018**, *15*, 1784. doi 10.3390/ijerph15081784
21. Apraku, J., Okoro, C.O. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 161–166. doi:10.1016/j.bmc.2018.11.033
22. Ghorab M.M., Alsaid M.S., Ghabour H.A., Fun H.-K. *Asian J. Chem.* **2014**, *26*, 7424–7430. doi 10.14233/ajchem.2014.17171
23. Maryanoff B.E., Ho W., McComsey D.F., Reitz A.B., Grous P.P., Nortey S.O., Shank R.P., Dubinsky B., Taylor R.J. Jr., Gardocki J.F. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 16–20. doi 10.1021/jm00001a005
24. Maryanoff B.E., Nortey S.O., McNally J.J., Sanfilippo P.J., McComsey D.F., Dubinsky B., Shank R.P., Reitz A.B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1547–1552. doi 10.1016/S0960-894X(99)00240-1
25. Wu W.-N., Mckown L.A., Reitz A.B. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **2006**, *31*, 277–283. doi 10.1007/bf03190468
26. Dubois L., Evanno Y., Even L., Gille C., Malanda A., Machnik D., Rakotoarisoa N. Междунар. заявка WO 2007088277. *C.A.* **2007**, *147*, 257798.
27. Ravi Kumar A., Sathaiah G., Chandra Shekhar A., Raju K., Shanthan Rao P., Narsaiah B., Raju Y.K., Murthy U.S.N. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, *52*, 235–242. doi 10.1002/jhet.2034
28. Venepally V., Prasad R.B.N., Poornachandra Y., Ganesh Kumar C., Jala R.C.R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 613–617. doi 10.1016/j.bmcl.2015.11.063
29. Cho J.C., Crotty M.P., White B.P., Worley M.V. *Pharmacotherapy.* **2018**, *38*, 108–121. doi 10.1002/phar.2050
30. Mohammed H.H.H., Abuo-Rahma G.E.A.A., Abbas S.H., Abdelhafez E.M.N. *Curr. Med. Chem.* **2019**, *26*, 3132–3149. doi 10.2174/0929867325666180214122944
31. O’Hagan D. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1071–1081. doi 10.1016/j.jfluchem.2010.03.003
32. Haranahalli K., Honda T., Ojima I. *J. Fluorine Chem.* **2019**, *217*, 29–40. doi 10.1016/j.jfluchem.2018.11.002
33. Jerzmanowska Z., Podwiński B. *Monatsh. Chem.* **1967**, *98*, 1395–1406. doi 10.1007/bf00909008
34. Мяник К.А., Яровенко В.Н., Краюшкин М.М., Левченко К.С. *Изв. АН. Сер. хим.* **2014**, 543–545. [Муяник К.А., Яровенко В.Н., Краюшкин М.М., Левченко К.С. *Russ. Chem. Bull.* **2014**, *63*, 543–545.] doi 10.1007/s11172-014-0466-1
35. Щербаков К.В., Бажин Д.Н., Бургарт Я.В., Салютин В.И. *ХТС.* **2015**, *51*, 961–968. [Shcherbakov K.V., Bazhin D.N., Burgart Ya.V., Saloutin V.I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 961–968.] doi 10.1007/s10593-016-1805-y
36. Shcherbakov K.V., Artemyeva M.A., Burgart Ya.V., Evstigneeva N.P., Gerasimova N.A., Zilberberg N.V., Kungurov N.V., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. *J. Fluorine Chem.* **2019**, *226*, 109354. doi 10.1016/j.jfluchem.2019.109354
37. Lawrence S.A. *Amines: Synthesis, Properties and Applications.* Cambridge: Cambridge University Press. **2004**.
38. Cho J., Hwang I.S., Choi H., Hwang J.H., Hwang J.S., Lee D.G. *J. Microbiol. Biotechnol.* **2012**, *22*, 1457–1466. doi 10.4014/jmb.1205.05041
39. Ширококов В.П. *Медицинская микробиология, вирусология и иммунология.* Винница: Нова Книга. **2015**, 157–162.
40. Кубанова А.А., Степанова Ж.В., Гуськова Т.А., Пушкина Т.В., Крылова Л.Ю., Шилова И.Б., Тренин А.С. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая.* Ред. А.Н. Миронов. М.: Гриф и К. **2012**, 578–586.
41. *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing.* 24th Ed. CLSI document M100-S24. **2014**, *34*, 84–86.



# Synthesis of *N*-Alkyl Substituted Enaminoketones on a Base of Fluorine Containing 3-Acyl Functionalized 4*H*-Chromen-4-ones and Evaluation of their Antimicrobial Activity

K. V. Shcherbakov<sup>a, \*</sup>, M. A. Artemyeva<sup>a</sup>, Ya. V. Burgart<sup>a, b</sup>, N. A. Gerasimova<sup>c</sup>,  
N. P. Evstigneeva<sup>c</sup>, and V. I. Saloutin<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> Postovsky Institute of Organic Synthesis UD RAS, 620137, Russia, Yekaterinburg, ul. Kovalevskoy 22

\*e-mail: kvshcherbakov@gmail.com; shcherbakov@ios.uran.ru

<sup>b</sup> Ural Federal University, 620002, Russia, Yekaterinburg, ul. Mira 19

<sup>c</sup> Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology,  
620076, Russia, Yekaterinburg, ul. Shcherbakova 8

Received June 5, 2020; revised June 15, 2020; accepted June 26, 2020

New *N*-substituted enaminoketones were obtained by directed transformation of 3-acetyl- and 3-benzoyl-5,6,7,8-tetrafluoro-4*H*-chromen-4-ones under the action of highly basic primary amines as a result of the opening of the pyrone ring and deacylation. The fungistatic and bacteriostatic activity of the synthesized *N*-hexyl and *N*-octyl substituted enaminoketones as potential antimicrobial drugs was evaluated.

**Keywords:** enaminoketones, 3-acyl(polyfluoro)chromen-4-ones, primary aliphatic amines, pyrone ring opening, deacylation, antimicrobial activity