

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ЦИКЛОГЕКСАНСОДЕРЖАЩИХ ОСНОВАНИЙ МАННИХА НА ОСНОВЕ ВТОРИЧНЫХ АМИНОВ

©2022 г. Э. Г. Мамедбейли^{а, *}, С. В. Исмайлова^а, Г. Э. Гаджиева^а,
Н. А. Джафарова^б, Э. И. Сулейманова^б

^а Институт нефтехимических процессов НАН Азербайджана, Азербайджан, 1025 Баку, просп. Ходжалы, 30

^б Азербайджанский государственный университет нефти и промышленности,

Азербайджан, 1010 Баку, просп. Азадлыг, 20

*e-mail: eldar_tamedbeyli@mail.ru

Поступила в редакцию 24.12.2021 г.

После доработки 30.12.2021 г.

Принята к публикации 31.12.2021 г.

На основе циклогексанола, вторичных аминов (пиперидина, морфолина, гексаметиленмина, диэтиламина, дипропиламина, дибутиламина, дигексиламина) и формальдегида синтезированы новые основания Манниха. Реакцию проводили при температуре 78–80°C в течение 4–5 ч в растворе бензола при эквимольном соотношении исходных компонентов. Выход составил 63–80%. Определены физико-химические характеристики синтезированных соединений. Состав и строение целевых продуктов подтверждены методами элементного анализа, ИК, ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии, а также масс-спектрометрии. Для исследования противомикробной активности полученных соединений использовали грамположительные и грамотрицательные бактерии (*S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*), а также дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Методом серийных разведений изучена антибактериальная активность синтезированных соединений в сравнении с этанолом, риванолом, фурацилином, карболовой кислотой (фенолом), хлорамином. Результаты исследований позволяют нам рекомендовать синтезированные соединения для разработки новых противомикробных средств.

Ключевые слова: циклогексанол, вторичные амины, основания Манниха, биологическая активность

DOI: 10.31857/S0514749222100068, **EDN:** JWVWHN

ВВЕДЕНИЕ

Органические соединения, содержащие различные функциональные группы и гетероатомы, такие как сера и азот, играют огромную роль, как для развития синтетической органической химии, так и для исследований прикладного характера. Гетероатомные органические соединения широко применяются в качестве антиокислительных, противокоррозионных и антимикробных присадок к маслам и топливам [1–4]. Среди биологически активных соединений ряда циклогексана выделяются их аминоксодержащие производные, ценность которых связывают с присутствием в их молекулах 2 фармакофорных фрагментов – азот-

содержащей группы и циклогексанового кольца.

Аминометильные производные различных классов органических соединений проявляют противоопухолевую активность, влияют на сердечнососудистую систему, вызывают снижение артериального давления, используются в качестве лекарственных препаратов в терапии болезни Паркинсона, входят в состав противомаларийных средств, проявляют антидепрессантные свойства, а также оказывают спазмолитическое, анестезирующее и диуретическое действие [5–7].

Одним из удобных методов синтеза новых поколений функциональнозамещенных аминоме-

токсипроизводных является трехкомпонентная реакция Манниха, поскольку использование различных исходных соединений с активным атомом водорода, а также аминных и альдегидных компонентов позволяет получать широкий круг полифункциональных производных данного класса соединений [8–10]. Основания Манниха, обладающие широким спектром свойств, также проявляют бактерицидные и фунгицидные свойства [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью синтеза и исследования свойств аминометоксипроизводных циклогексанола осуществлена реакция конденсации по Манниху циклогексанола (**1**), формальдегида (**2**) и вторичных аминов: диэтиламина (**3**), дипропиламина (**4**), дибутиламина (**5**), дигексиламина (**6**), пиперидина (**7**), морфолина (**8**), гексаметиленмина (**9**). Реакция протекает в соответствии со схемой 1.

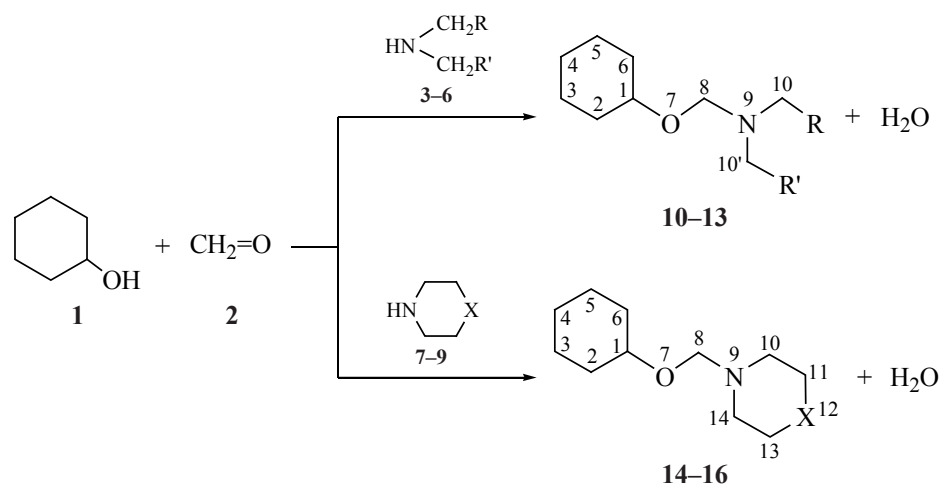
Реакцию проводили при температуре 78–80°C в течение 4–5 ч в растворе бензола при эквимольном соотношении исходных компонентов. Выход соединений составил 63–80%, при этом максимальный выход получен при использовании диэтиламина. Целевые соединения представляют собой жидкости с характерным запахом, нерастворимые в воде, хорошо растворимые в органических растворителях. Состав и строение соединений **10–16** установлены на основании данных элементного анализа, ИК, ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, а также масс-спектрометрии.

Так, в ИК спектрах всех синтезированных производных циклогексанола **10–16** отсутствует полоса поглощения в области 3334 см^{-1} , характерная для гидроксильной группы, и наблюдаются полосы поглощения в областях 1232 и 1024 см^{-1} , относящиеся к валентным колебаниям R_3N группы, полосы поглощения в областях 1150 , 1134 и 1070 см^{-1} относятся к валентным колебаниям простой эфирной связи (C–O–C).

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **10–16** также подтверждают строение синтезированных соединений. Протоны метильной группы в положении аминного фрагмента дают сигнал приблизительно при $\delta 0.86$ м.д. в виде триплета. Протоны метиленовых групп дают сигналы в областях $\delta 1.2$ – 1.86 м.д. в виде мультиплета, а протоны группы $\text{CH}_2\text{--N--CH}_2$ – в областях $\delta 2.4$ – 2.78 м.д. Протон C^1HO группы циклогексанового кольца дает сигналы в области $\delta 4.07$ м.д. в виде дублета дублетов. Протоны $\text{OC}^8\text{H}_2\text{N}$ группы дают сигналы в области $\delta 4.4$ м.д. в виде дублета дублетов ($J 2.5$, 6.5 Гц).

Антибактериальную активность соединений **10–16** исследовали в сравнении с лекарственными препаратами, применяемыми в медицинской практике: риванолом, фурацилином, карболовой кислотой (фенолом), хлорамином. Для изучения противомикробной активности синтезированных соединений использовали метод серийных разведений. Для этого 1%-ный спиртовой раствор исследуемого вещества разводили в физиологиче-

Схема 1



$\text{R} = \text{R}' = \text{C}^{11}\text{H}_3$ (**3**, **10**), $\text{C}^{11}\text{H}_2\text{C}^{12}\text{H}_3$ (**4**, **11**), $\text{C}^{11}\text{H}_2\text{C}^{12}\text{H}_2\text{C}^{13}\text{H}_3$ (**5**, **12**), $\text{C}^{11}\text{H}_2\text{C}^{12}\text{H}_2\text{C}^{13}\text{H}_2\text{C}^{14}\text{H}_2\text{C}^{15}\text{H}_3$ (**6**, **13**); $\text{X} = \text{C}^{12}\text{H}_2$ (**7**, **14**), O (**8**, **15**), $\text{C}^{12}\text{H}_2\text{--C}^{12}\text{H}_2$ (**9**, **16**).

ском растворе до различных концентраций (1:100; 1:200; 1:400; 1:800). Затем в каждую пробирку с испытуемым веществом высевали 0.1 мл тест-культуры. В качестве тест-культур использовали грамположительные и грамотрицательные бактерии – *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, а также дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Результаты испытаний противомикробной активности синтезированных соединений представлены в табл. 1. Соединения **10–16** характеризуются высокой антибактериальной и антифунгальной активностью в отношении вышеуказанных микроорганизмов. Все соединения **10–16** проявили в 100% случаев губительное воздействие на бактерии *C. albicans*. Соединения **13, 14 и 16** в 100% случаев приостанавливают рост бактерий *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* уже при экспозиции в течение 10 мин. Соединения **10–12** в отношении бактерии *P. aeruginosa* и соединения **16** в отношении *E. coli* в низких концентрациях приостанавливают рост бактерий после 20 мин воздействия. Соединения **10–12** в отношении бактерии *K. pneumoniae*, соединения **10, 11, 16** в отношении *S. aureus* и соединение **14** в отношении *E. coli* в низких концентрациях приостанавливают рост бактерий после 40 мин воздействия.

Сравнение противомикробной активности синтезированных соединений **10–16** и контроля (риванол, фурацилин, карболовая кислота, хлорамин) показало, что противомикробная активность полученных соединений выше, чем активность препаратов сравнения в отношении исследуемых микроорганизмов.

Были определены минимальная ингибирующая концентрация (МИК) и минимальная бактерицидная концентрация (МБК) соединений **10–16** в отношении некоторых вышеуказанных микроорганизмов (золотистый стафилококк, синегнойная палочка, грибы *Candida*). Полученные результаты представлены в табл. 2. Как видно из табл. 2, соединение **11** в концентрации 0.00125% полностью останавливает развитие бактерий *E. coli* и *C. albicans*, а для полного приостановления развития бактерии *S. aureus* требуется концентрация вещества 0.0025%. Соединение **15** полностью останавливает развитие бактерий *S. aureus* в концентрации 0.005%, *E. coli* – в концентрации 0.0025% и *C. albicans* – в концентрации 0.00625%.

Установлено, что в очень низких концентрациях эти соединения останавливают развитие бактерий и грибов. Результаты исследований позволяют рекомендовать синтезированные соединения **10–16** к использованию в качестве потенциальных противомикробных препаратов.

Таким образом, в результате проведенного исследования по реакции Манниха синтезированы и охарактеризованы новые аминотоксипроизводные циклогексанола, обладающие высокой противомикробной активностью.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры синтезированных соединений сняты на приборах «SPEKTRUM BX» и «Bruker» фирмы «Alpha IR Furey» (Германия) в областях 4000–400 см⁻¹. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре «Bruker» AM-300 (Германия) при частоте 300 МГц в растворителе C₆D₆, внутренний стандарт – ГМДС. Чистоту продуктов реакции определяли по температуре кипения, данным элементного анализа и газо-жидкостной хроматографии (ГЖХ). Элементный анализ осуществлен на приборе фирмы «CARLOERBA» модель – EA 1108 (Италия). ГЖХ анализ осуществляли на хроматографе ЛХМ-8 МД (Россия), стальная колонка (300×3 мм) с 5%-ным ПЭГС на динохроме П, газ-носитель – гелий (40 см³/мин), детектор – катарометр, температура колонки 150°C, испарителя – 230°C. Показатель преломления (n_D^{20}) измеряли на рефрактометре марки «АВВЕМАТ» 350/500 (Германия), относительную плотность (d_4^{20}) определяли пикнометром [12]. Масс-спектры получены на масс-спектрометре VG-7070E (ионизирующее напряжение 70 эВ, Великобритания).

В качестве исходного соединения был использован циклогексанол с температурой кипения 161°C. Вторичные амины (х.ч.) перегоняли перед использованием. Параформ – продукт полимеризации формальдегида, который при нагревании в ходе реакции деполимеризуется до формальдегида, использовали в виде реактивного порошка. В качестве растворителя использовали бензол, который очищали и сушили по методу [13]. Аммиачную воду, являющуюся медицинским препаратом, применяли в виде 10%-ного раствора.

Противомикробную активность синтезированных веществ **10–16** изучали методом серийных

Таблица 2. МИК и МБК полученных оснований Манниха **11** и **15**^a

Соединение	Концентрация, %	Микроорганизм		
		<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>
11	0.005	–	–	–
	0.0025	–	–	–
	0.00125	+	–	–
	0.000625	+	+	+
15	0.005	–	–	–
	0.0025	+	–	–
	0.00125	+	+	–
	0.000625	+	+	+

^a (+) – рост, (–) – отсутствие роста

разведений в отношении различных микроорганизмов. В качестве питательной среды использовали мясопептонный агар, рН 7.2–7.4, для бактерий и среду Сабуро для грибов. Длительность инкубации в термостате для бактерий была 18–24 ч при 37°C, для грибов 1–10 дней при 28°C. Степень разведения соединений составляла 1:100, 1:200, 1:400 и 1:800 соответственно. Высевы делали через 5, 15, 30, 45, 60 мин (время экспозиции). Для сравнения были исследованы в тех же разведениях контрольный препарат (этанол) и препараты сравнения (риванол, фурацилин, карболовая кислота, хлорамин).

Определены МИК и МБК синтезированных аминотоксипроизводных циклогексанола в отношении бактерий и грибов (*S. aureus*, *E. coli*, *C. albicans*). В качестве питательной среды для бактерий использовали мясопептонный бульон, а для грибов – сладкий бульон. Был применен метод разведений, время инкубации составило 24 ч.

Аминотоксипроизводные циклогексанола 10–16 (общая методика). К смеси 0.1 моль формальдегида (**2**) и 0.1 моль циклогексанола (**1**) в бензоле по каплям при 20–22°C и перемешивании добавляли 0.1 моль вторичного амина **3–9**. Перемешивание продолжали 4–5 ч при 78–80°C. После охлаждения смесь промывали 10%-ным раствором аммиака, затем дистиллированной водой до нейтральной реакции и сушили над безводным MgSO₄. Отгоняли бензол, остаток перегоняли в вакууме.

N,N-Диэтиламинометоксициклогексан (10) получали из 10 г (0.1 моль) циклогексанола (**1**), 3.0 г (0.1 моль) формальдегида (**2**) и 7.3 г (0.1 моль) диэтиламина (**3**). Выход 14.82 г (80%), т.кип. 111°C (3 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.4531, d_4^{20} 0.8861. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2951, 2868, 1369, 1341 (δ C–H, CH, CH₂, CH₃), 1293, 1221 (C–N), 1093, 1073, 1041 (C–O–C), 769 (математические колебания C–H, CH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.80 т (6H, C^{11,11}H₃, J 7.2 Гц), 1.20–1.51 м (10H, C^{2–6}H₂), 1.90–2.38 м (4H, CH₂–N–CH₂), 4.07 д.д (1H, ОС¹H), 4.40 д.д (2H, ОСН₂N, J 2.5, 6.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 17.02, 22.04, 23.01, 24.03, 32.15, 41.31, 50.24 (2C), 71.41, 80.21. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 186 (10) [$M + H$]⁺, 185 (49) [M]⁺, 167 (18) [$M - H_2O$]⁺, 154 (7) [$M - H_2O - CH_2$]⁺, 114 (13) [$M - C_4H_{10}N$]⁺, 101 (100) [$M - C_5H_{11}N$]⁺, 70 (5), 56 (3), 42 (7). Найдено, %: C 72.03; H 11.85; N 7.80. C₁₁H₂₃NO. Вычислено, %: C 71.30; H 12.51; N 7.56. M 185.17.

N,N-Дипропиламинометоксициклогексан (11) получали из 10 г (0.1 моль) циклогексанола (**1**), 3.0 г (0.1 моль) формальдегида (**2**) и 10.1 г (0.1 моль) дипропиламина (**4**). Выход 15.12 г (71%), т.кип. 121°C (4 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.4551, d_4^{20} 0.8717. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2955, 2868, 1369, 1340 (δ C–H, CH, CH₂, CH₃), 1269, 1202, 1027 (C–N), 1102, 1046 (C–O–C), 752 (математические колебания C–H, CH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.80 т (6H, C^{12,12}H₃, J 7.1 Гц), 1.20–1.60 м (14H, C^{2–6,11,11}H₂), 2.64–2.38 м (4H, CH₂–N–CH₂), 4.07 д.д (1H, ОС¹H), 4.11 д.д (2H, ОСН₂N, J 2.5, 6.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 17.02, 22.06, 23.04, 24.06, 32.16, 41.32, 67.3

(2С), 74.41, 87.21. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 214 (12) $[M + H]^+$, 213 (9) $[M]^+$, 196 (8) $[M - H_2O]^+$, 181 (11) $[M - H_2O - CH_2]^+$, 113 (27) $[M - C_7H_{15}N]^+$, 116 (13) $[M - C_6H_{11}N]^+$, 100 (100) $[C_6H_{14}N]^+$, 81 (5), 70 (21), 42 (6). Найдено, %: С 72.93; Н 13.05; N 7.08. $C_{13}H_{27}NO$. Вычислено, %: С 73.18; Н 12.76; N 6.56. M 213.21.

***N,N*-Дибутиламинометоксициклогексан (12)** получали из 10 г (0.1 моль) циклогексанола (1), 3.0 г (0.1 моль) формальдегида (2) и 12.9 г (0.1 моль) дибутиламина (5). Выход 17.5 г (63%), т.кип. 121–122°C (4 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.454, d_4^{20} 0.8607. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2954, 2928, 2856, 1452, 1375, 1361 (δ С–Н, СН, CH_2 , CH_3), 1239, 1184, 1024 (С–N), 1072, 1045 (С–O–С), 732 (математические колебания С–Н, CH_2). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.92 т (6Н, $C^{14,14}H_3$, J 7.2 Гц), 1.32–1.86 м (18Н, $C^{2-6,11,11,12,12}H_2$), 2.61–2.66 м (4Н, CH_2-N-CH_2), 4.2 д.д (1Н, ОСН), 4.74 д.д (2Н, OCH_2N , J 2.5, 6.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.08, 20.62, 24.2, 24.32, 25.85, 30.33, 32.60, 35.57, 51.60, 53.2, 74.87, 76.73 (2С), 77.36, 82.91. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 242 (8) $[M + H]^+$, 241 (10) $[M]^+$, 223 (7) $[M - H_2O]^+$, 209 (13) $[M - H_2O - CH_2]^+$, 198 (11) $[M - C_3H_7]^+$, 183 (18) $[M - C_2H_4NO]^+$, 143 (12) $[C_8H_{17}NO]^+$, 142 (100) $[C_9H_{20}N]^+$, 128 (31), 107 (7) $[C_8H_{11}]^+$, 100 (99) $[C_6H_{15}N]^+$, 58 (76) $[C_2H_4NO]^+$, 44 (18) $[C_2H_4O]^+$. Найдено, %: С 74.63; Н 12.94; N 5.80. $C_{15}H_{31}NO$. Вычислено, %: С 75.10; Н 13.11; N 4.90. M 241.24.

***N,N*-Дигексиламинометоксициклогексан (13)** получали из 10 г (0.1 моль) циклогексанола (1), 3.0 г (0.1 моль) формальдегида (2) и 18.5 г (0.1 моль) дигексиламина (6). Выход 19.5 г (65%), т.кип. 189–192°C (2 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.455, d_4^{20} 0.8177. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2954, 2928, 2856, 1451, 1375, 1361, 1307 (δ С–Н, СН, CH_2 , CH_3), 1240, 1184, 1135, 1024 (С–N), 1072, 1034 (С–O–С), 733 (математические колебания С–Н, CH_2). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.86 д (6Н, $C^{15,15}H_3$, J 6.0 Гц), 1.2–1.68 м (26Н, $C^{2-6,11-14,11'-14'}H_2$), 2.4–2.58 м (4Н, CH_2-N-CH_2), 4.08 д.д (1Н, ОСН), 4.11 д.д (2Н, OCH_2N , J 2.5, 6.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.01, 20.49, 24.20, 24.3, 25.47, 25.80, 29.26, 30.25, 32.51, 32.6, 35.54, 51.43, 51.76, 74.72, 76.77 (2С), 77.09, 77.41, 82.79. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 298 (18) $[M + H]^+$, 297 (20) $[M]^+$, 279 (9) $[M - H_2O]^+$, 266 (14) $[M - OH - CH_2]^+$, 199 (6) $[M - C_6H_{12}N]^+$, 198 (80) $[C_{13}H_{28}N]^+$, 154 (30), 128 (100), 107 (13) $[C_8H_{11}]^+$, 84 (15), 58

(60) $[C_2H_4NO]^+$, 44 (12) $[C_2H_4O]^+$. Найдено, %: С 77.03; Н 12.54; N 4.21. $C_{19}H_{39}NO$. Вычислено, %: С 76.70; Н 13.21; N 4.71. M 297.30.

Пиперидинометоксициклогексан (14) получали из 10 г (0.1 моль) циклогексанола (1), 3.0 г (0.1 моль) формальдегида и 8.5 г (0.1 моль) пиперидина (7). Выход 14.5 г (73%), т.кип. 96–99°C (3 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.4774, d_4^{20} 0.9423. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2927, 2852, 1448, 1412, 1366, 1348, 1312 (δ С–Н, СН, CH_2 , CH_3), 1232, 1023 (С–N), 1154, 1130, 1071, 1036 (С–O–С), 853, 776 (математические колебания С–Н, CH_2). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.2–1.65 м (16Н, $C^{2-6,11-13}H_2$), 2.5–2.63 м (4Н, CH_2-N-CH_2), 4.05 д.д (1Н, ОСН), 4.20 д (2Н, OCH_2N , J 10.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 24.15, 24.18, 25.47, 25.85, 32.52, 35.55, 50.60, 53.03, 69.89, 74.91 (2С), 88.31. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 198 (10) $[M + H]^+$, 197 (9) $[M]^+$, 180 (8) $[M - OH]^+$, 165 (11) $[M - H_2O - CH_2]^+$, 114 (100) $[M - C_5H_9N]^+$, 96 (13) $[M - C_5H_9N - H_2O]^+$, 81 (5), 70 (20), 42 (6). Найдено, %: С 74.03; Н 11.04; N 6.94. $C_{12}H_{23}NO$. Вычислено, %: С 73.04; Н 11.75; N 7.10. M 197.18.

Морфолинометоксициклогексан (15) получали из 10 г (0.1 моль) циклогексанола (1), 3.0 г (0.1 моль) формальдегида и 8.7 г (0.1 моль) морфолина (8). Выход 13.8 г (69%), т.кип. 112°C (6 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.479, d_4^{20} 1.0061. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2927, 2851, 1450, 1411, 1360, 1313 (δ С–Н, СН, CH_2 , CH_3), 1281, 1257 (С–O–С цикл.), 1232, 1016 (С–N), 1150, 1070, 1016 (С–O–С), 902, 864 (математические колебания С–Н, CH_2). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.2–1.66 м (10Н, $C^{2-6}H_2$), 2.45–2.66 м (4Н, CH_2-N-CH_2), 3.55–3.80 м (4Н, $C^{11,13}H_2O$), 4.01 д.д (1Н, ОСН), 4.7 д.д (2Н, OCH_2N , J 2.5, 6.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 24.15, 26.4, 28.80, 30.50, 32.3, 52.4, 55.6 (2С), 66.7, 76.0, 84.10. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 200 (8) $[M + H]^+$, 199 (7) $[M]^+$, 182 (13) $[M - OH]^+$, 168 (20) $[M - OH - CH_2]^+$, 131 (21) $[M - C_4H_8N]^+$, 100 (10) $[M - C_5H_9NO]^+$, 74 (100) $[M - C_7H_7O - H_2O]^+$, 95 (25), 75 (54). Найдено, %: С 67.03; Н 10.14; N 7.34. $C_{11}H_{21}NO_2$. Вычислено, %: С 66.29; Н 10.62; N 7.03. M 199.16.

Гексаметилениминометоксициклогексан (16) получали из 10 г (0.1 моль) циклогексанола (1), 3.0 г (0.1 моль) формальдегида (2) и 9.9 г (0.1 моль) гексаметиленимина (9). Выход 15.9 г (75%), т.кип. 109°C (2 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.485, d_4^{20}

0.9478. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2920, 2850, 1451, 1411, 1357, 1341 (δ C–H, CH, CH₂, CH₃), 1236, 1183, 1023 (C–N), 1134, 1070, 1035 (C–O–C), 984, 944, 887 (математические колебания C–H, CH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.15–1.78 м (18H, C^{2-6,11,12,12',13}H₂), 2.63–2.78 м (4H, CH₂–N–CH₂), 4.14 д.д (1H, OCH), 4.7 д.д (2H, OCH₂N, *J* 2.5, 6.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 24.4, 27.32, 27.54, 28.20, 28.75, 29.24, 29.45, 32.1, 52.41, 53.32 (2C), 76.0, 83.17. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 211 (11) [*M*]⁺, 194 (12) [*M* – OH]⁺, 180 (21) [*M* – OH – CH₂]⁺, 128 (17) [*M* – C₅H₉N]⁺, 113 (51) [*M* – C₆H₁₀O]⁺, 99 (31) [C₆H₁₁O]⁺, 92 (100) [C₇H₇O]⁺, 74 (27) [*M* – C₇H₇O – H₂O]⁺, 81 (6), 42 (6). Найдено, %: C 73.03; H 12.14; N 7.04. C₁₃H₂₅NO. Вычислено, %: C 73.88; H 11.92; N 6.63. *M* 211.19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Конденсацией по Манниху синтезированы и охарактеризованы новые аминотоксипроизводные циклогексанола, которые обладают выраженной противомикробной активностью.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность своим коллегам (за помощь в проведении экспериментов), сотрудникам аналитической лаборатории (за исследование физико-химических свойств синтезированных соединений), сотрудникам кафедры «Микробиология и иммунология» Азербайджанского медицинского университета (за изучение противомикробных свойств полученных соединений), а также отдельно благодарят рецензентов и редакцию (за помощь в редактировании и опубликовании статьи). Синтез соединений проведен в Институте нефтехимических процессов имени Ю.Г. Мамедалиева Национальной академии наук Азербайджана. Противомикробная активность синтезированных соединений исследована в Азербайджанском медицинском университете. Масс-спектры и некоторые ЯМР спектры синтезированных соединений сняты в Институте элементоорганических соединений имени академика А.Н. Несмеянова РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена на основании договора № 1/18 от 12 апреля 2018 года о научно-техническом сотрудничестве между Институтом элементоорганических соединений имени академика А.Н.

Несмеянова РАН и Институтом нефтехимических процессов имени академика Ю.Г. Мамедалиева НАН Азербайджана. Работа профинансирована государственным бюджетом.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мамедбейли Эльдар Гусейнгулу оглы, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0642-6283>

Исмайылова Самира Вагиф кызы, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7399-5510>

Гаджиева Гюльсум Энвер кызы, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9445-186X>

Джафарова Нахида Али кызы, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5669-6631>

Сулейманова Эльмира Исмайыл кызы, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8739-7036>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sarvesh S.H., Raymond J.B., Vivekanand V.G., Sanket K.G., Luann R.D., Muniyandi S., Irene F., Sunder N.D. *Inorg. Chim. Acta Rev.* **2019**, *498*, 119020–119030. doi 10.1016/j.ica.2019.119020
2. Rasha S.K., Nehal S.A., Amal M.N. *Appl. Petro. Res.* **2016**, *6*, 49–58. doi 0.1007/s13203-012-0020-8
3. Гулюкина Н.С., Макухин Н.Н., Белецкая И.П. *Усп. хим.* **2016**, *85*, 667–683. [Goulioukina N.S., Makukhin N.N., Beletskaya I.P. *Russ. Chem. Rev.* **2016**, *85*, 667–683.] doi 10.1070/rcr4579
4. Shoaib M., Ismiyev A., Ganbarov Kh., Israyilova A., Uma S. *Pakistan J. Zoology.* **2020**, *52*, 413–416.
5. Farco J.A., Grundmann O. *Med. Chem.* **2013**, *13*, 124–131.
6. Shi S., Qiu W., Miao P., Li R., Lin X., Sun Z. *Nature Commun.* **2021**, *12*, 1006–1012. doi 10.1038/s41467-021-21303-3
7. Filho J.F.A., Lemos B.C., de Souza A.S., Pinheiro S., Greco S.J. *Tetrahedron.* **2017**, *73*, 6977–7004. doi 10.1016/j.tet.2017.10.063
8. Subramaniapillai S.G. *J. Chem. Sci.* **2013**, *125*, 467–482.
9. Mammadbeyli E.H., Ismailova S.V., Gurbanov A.I., Muradova S.A. *Proc. Petrochem. Oil Ref.* **2019**, *20*, 168–176.

10. Мамедбейли Э.Г., Гаджиева Г.Э., Ибрагимли С.И., Кахраманова К.Р. *Нефтепереработка Нефтехим.* **2020**, *1*, 41–44. Maharramova L.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 936–941. doi 10.31857/S0514749221060082
11. Мамедбейли Э.Г., Гаджиева Г.Э., Исмайылова С.В., Магеррамова Л.М. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 860–867. [Mammadbayli E.H., Hajieva G.E., Ismayilova S.V., 12. Храмкина М.Н. *Практикум по органическому синтезу.* М.: Ленинградская типография, **1966**.
13. Гордон А., Форд Р. *Спутник химика.* М.: Мир, **1978**.

Synthesis and Antimicrobial Activity of Cyclohexanes-Containing Mannich Bases Based on Secondary Amines

E. H. Mammadbayli^{a, *}, S. V. Ismayilova^a, G. A. Hajiyeva^a,
N. A. Jafarova^b, and E. I. Suleymanova^b

^a Institute of Petrochemical Processes of ANAS, prosp. Khojaly, 30, Baku, 1025 Azerbaijan

^b Azerbaijan State University of Oil and Industry, prosp. Azadlig, 20, Baku, 1010 Azerbaijan

*e-mail: eldar_mamedbeyli@mail.ru

Received December 24, 2021; revised December 30, 2021; accepted December 31, 2021

Based on cyclohexanol, secondary amines (piperidine, morpholine, hexamethyleneimine, diethylamine, dipropylamine, dibutylamine, dihexylamine), and formaldehyde, new Mannich bases were synthesized. The reaction was carried out at a temperature of 78–80°C for 4–5 h in a benzene solution at an equimolar ratio of the starting components. The yield was 63–80%. The physicochemical characteristics of the synthesized compounds were determined. The composition and structure of the target products were confirmed by elemental analysis, IR, ¹H and ¹³C NMR spectroscopy, and mass spectrometry. Gram-positive and gram-negative bacteria (*S.aureus*, *E.coli*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*), as well as yeast-like fungi of the genus *Candida* were used to study the antimicrobial activity of the compounds obtained. The antibacterial activity of the synthesized compounds was studied by the method of serial dilutions in comparison with ethanol, rivanol, furacilin, carbolic acid (phenol), chloramine. The research results allow us to recommend synthesized compounds for the development of new antimicrobial agents.

Keywords: cyclohexanol, secondary amines, Mannich bases, biological activity