

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ НОРБОРНЕНСОДЕРЖАЩИХ ОСНОВАНИЙ МАННИХА

© Э. Г. Мамедбейли¹, Г. Э. Гаджиева¹, С. И. Ибрагимли², Н. А. Джафарова³

¹ Институт нефтехимических процессов им. Ю. Г. Мамедалиева НАН Азербайджана,
Азербайджан, AZ1025, г. Баку, пр. Ходжалы, д. 30

² Гянджинский государственный университет
Азербайджан, AZ1017, г. Гянджа, пр. Алиева, д. 187

³ Азербайджанский государственный университет нефти и промышленности,
Азербайджан, AZ1021, г. Баку, ул. Низами, д. 117
E-mail: eldar_mamedbeyli@mail.ru

Поступила в Редакцию 8 ноября 2018 г.

После доработки 23 мая 2019 г.

Принята к публикации 26 июня 2019 г.

На основе конденсации по Манниху норборненилметанола, формальдегида и вторичных аминов синтезированы представители нового поколения аминотоксипроизводных норборнена. Строение синтезированных соединений подтверждено методами элементного анализа, масс-спектрометрии, ИК-, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии. Полученные соединения исследованы в качестве антимикробных веществ против бактерий и грибов. Показано, что они являются более эффективными антимикробными веществами, чем применяемые в настоящее время медицинские препараты. Определены минимальная ингибирующая концентрация и минимальная бактерицидная концентрация.

Ключевые слова: основания Манниха; аминопроизводные норборнена; антимикробная активность; микроорганизмы; минимальная ингибирующая концентрация; минимальная бактерицидная концентрация
DOI: 10.1134/S0044461819080164

Основания Манниха применяют в качестве синтонов в органическом синтезе, в том числе в синтезе биологически активных соединений [1, 2]. Так, аминотоксипроизводные различных классов органических соединений проявляют противоопухолевую активность, влияют на сердечнососудистую систему, вызывая снижение кровяного давления, используются в качестве препаратов для лечения болезни Паркинсона, входят в состав противомаларийных препаратов, проявляют антидепрессантные свойства [3]. Реакция Манниха является одним из удобных, простых и экологически чистых методов получения такого рода соединений, находящихся применение в различных сферах медицины в качестве фармакологических препаратов [4].

Амины соединений ряда норборнена также обладают высокой биологической активностью и встречаются в составе лекарственных препаратов [5]. Ценность их связывают с присутствием в молекулах

двух фармакофорных фрагментов — азотсодержащей группы [6] и углеродного каркаса, родственного природным терпенам. Структура бицикло[2.2.1]-гептана (норборнан) лежит в основе многих важных природных соединений, таких как борнеол, камфора и др. Для аминов с каркасами норборнана характерна антивирусная активность [7].

Поскольку биологически активные соединения, в составе которых сочетаются несколько фармакофорных фрагментов, обладают более эффективными действиями, исследователи стараются расширить ассортимент таких соединений и изучать их физиологически активные свойства [8].

Мы предположили, что введение норборненового фрагмента в состав оснований Манниха повысит их биологическую активность и другие полезные свойства. Норборненилметанол имеет подвижный атом водорода и в связи с этим с легкостью вступает в реакцию Манниха как СН-кислотный компонент.

В литературе имеются малочисленные сообщения об использовании спиртов (сведений о норборненилметаноле отсутствуют) в реакции аминотетилирования [9], поэтому использование спиртов, в частности норборненилметанола, в реакции Манниха позволит расширить ассортимент аминотетоксипроизводных с различными областями применения. Таким образом, синтез и исследование свойств аминотетоксипроизводных норборненилметанола является весьма актуальной задачей и представляет как научный, так и практический интерес.

В данной работе описаны результаты синтеза и исследования антимикробных свойств ранее неизвестных аминотетоксипроизводных норборнена, полученных одnoreакторной реакцией Манниха норборненилметанола с вторичными аминами в присутствии формальдегида.

Экспериментальная часть

ИК-спектры синтезированных соединений были получены на аппаратах Spektrum BX и Bruker фирмы ALPHAIR FURYE в области 4000–400 см⁻¹. Спектры ¹H и ¹³C ЯМР записаны на спектрометре Bruker AM-300, при частоте 300 МГц в растворителе C₆D₆, внутренний стандарт — гексаметилдисилоксан. Масс-спектры получены на масс-спектрометре VG-7070E (ионизирующее напряжение — 70 эВ). Чистоту продуктов реакции определяли по температуре кипения, данным элементного анализа и газожидкостной хроматографии (ГЖХ). Элементный анализ осуществлен на приборе фирмы CARLO ERBA модель EA 1108. ГЖХ-анализ осуществляли на хроматографе ЛХМ-8 МД, стальная колонка (300 × 3 мм) с 5%-ным ПЭГС на динохроме П, газ-носитель — гелий (40 см³·мин⁻¹), детектор катарометр, температура колонки 150°C, испарителя — 230°C. Показатель преломления (*n*_D²⁰) определяли на рефрактометре марки АВВЕМАТ 350/500, плотность (*ρ*₄²⁰) — на приборе ДМА 4500 М.

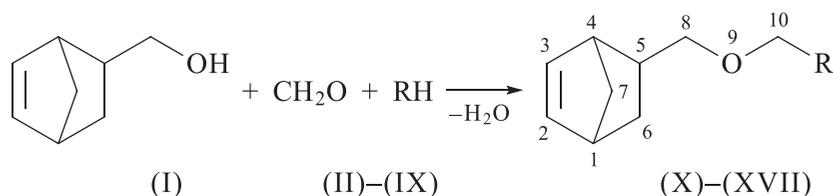
Антимикробную активность полученных соединений (X)–(XVII) изучали в Азербайджанском медицинском университете. Исследование проводили методом

серийных разведений в отношении различных микроорганизмов. В качестве питательной среды использовали мясо-пептонный агар pH 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 составила 1:100, 1:200, 1:400 и 1:800 соответственно. Высевы делались через 5, 15, 30, 45, 60 мин (время экспозиции). Для сравнения в качестве эталонов были исследованы в тех же разведениях этанол, риванол, фурацилин, карболовая кислота, хлорамин.

Изучены минимальная бактерицидная (МБК) и минимальная ингибирующая (МИК) концентрации синтезированных аминотетоксипроизводных норборнена по отношению к бактериям и грибам (*S. aureus*, *E. coli*, *C. albicans*). В качестве питательной среды для бактерий использовали мясо-пептонный бульон, для грибов — сахарный бульон. Был применен метод разведений, время инкубации составило 24 ч.

В получении исходного норборненилметанола используется дициклопентадиен, выделенный из побочной фракции C₅ жидких продуктов пиролиза, и реактивный аллиловый спирт, который перед использованием сушили над MgSO₄ и перегоняли. Вторичные амины (II)–(IX) использовали реактивные, перед использованием перегоняли и определяли их физико-химические константы, которые совпадают с литературными данными. Аммиачная вода, являющаяся медицинским препаратом, использовалась в виде 10%-ного раствора. В качестве растворителя был использован бензол. Параформальдегид — продукт полимеризации формальдегида, при нагревании деполимеризуется до формальдегида. Использовался в виде реактивного порошка.

Норборненсодержащие основания Манниха (X)–(XVII) получены реакцией норборненилметанола (I) с вторичными аминами [диэтиламин (II), дипропиламин (III), дибутиламин (IV), дипентиламин (V), ди-гексиламин (VI), пиперидин (VII), морфолин (VIII), гексаметиленимин (IX)] в присутствии формальдегида. Выход целевых продуктов составил 43–71%. Реакции протекают по следующей схеме:



где R = N(C₂H₅)₂ (II), (X); N(C₃H₇)₂ (III), (XI); N(C₄H₉)₂ (IV), (XII); N(C₅H₁₁)₂ (V), (XIII); N(C₆H₁₃)₂

(VI), (XIV); пиперидино- (VII), (XV); морфолино- (VIII), (XVI); гексаметиленимино- (IX), (XVII).

Аминометоксипроизводные норборн-2-ена (X)–(XVII). Общая методика синтеза. К 0.2 моль параформа, разбавленного в 20 мл бензола, при перемешивании по каплям добавили 0.1 моль норборненилметанола (I), разбавленного в 20 мл бензола. Затем, продолжая перемешивание, по каплям добавили раствор 0.1 моль вторичного амина (II)–(IX) в 20 мл бензола. Перемешивание продолжали при температуре 78–80°C в течение 4–5 ч. После охлаждения смесь обработали аммиачным раствором (10%). Промывали дистиллированной водой до нейтральной реакции и сушили над $MgSO_4$. Отогнали бензол, остаток перегоняли в вакууме.

Данные физико-химических свойств, элементного анализа и ИК-спектров синтезированных соединений (X)–(XVII) показаны в табл. 1.

Ниже представлены данные ЯМР 1H , ^{13}C спектроскопии и масс-спектрометрии соединений (X)–(XVII).

5-(*N,N*-Диэтиламинометоксиметил)бицикло-[2.2.1]-гепт-2-ен (X). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.04 т (6H, 2CH₃, *J* 7.5 Гц), 1.26–1.37 м (2H, C⁶H₂), 1.78 д. д (2H, C⁷H₂, *J* 2.2, 2.1, 1.2 Гц), 2.68–2.92 м (3H, C¹H, C⁴H, C⁵H), 3.29–3.42 м (4H, 2CH₂N), 3.42 д (2H, C⁸H₂O, *J* 6.8 Гц), 4.17 с (2H, OC¹⁰H₂N), 5.93–5.95 м (1H, =C²H), 6.10–6.11 м (1H, =C³H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.85 (CH₃), 12.86 (CH₃), 29.0 (C⁶), 38.8 (C⁵), 42.0 (C¹), 43.8 (C⁴), 45.1 (C⁷), 49.03 (CH₂N), 49.04 (CH₂N), 71.0 (C⁸), 84.1 (C¹⁰), 132.3 (C²), 136.6 (C³). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 210 (5) [M + H]⁺, 209 (7) [M]⁺, 191 (13) [M – H₂O]⁺, 176 (7), 167 (10) [M – C₂H₂O]⁺, 159 (10), 132 (13), 124 (10), 107 (8) [C₈H₁₁]⁺, 86 (100) [C₅H₁₂N]⁺, 79 (15), 58 (30), 44 (5).

Найдено (%): C 74.56, H 10.86, N 6.61.

C₁₃H₂₃NO. Вычислено (%): C 74.64, H 11.00, N 6.70.

5-(*N,N*-Дипропиламинометоксиметил)бицикло-[2.2.1]-гепт-2-ен (XI). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 0.88–0.91 т (6H, 2CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.26–1.46 м (7H, C⁵H, C⁶H₂, 2CH₂CH₃), 1.79–1.83 м (2H, C⁷H₂), 2.57 д. д (1H, C¹H, *J* 0.1, 1.2 Гц), 2.77 д. д (1H, C⁴H, *J* 0.1, 1.2 Гц), 2.93–3.11 м (6H, 2CH₂N, C⁸H₂O), 4.07 с (2H, OC¹⁰H₂N), 5.94–6.11 м (2H, =C²H, =C³H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.30 (CH₃), 11.31 (CH₃), 21.15 (CH₂CH₃), 21.16 (CH₂CH₃), 29.0 (C⁶), 38.8 (C⁵), 42.0 (C¹), 43.8 (C⁴), 49.0 (C⁷), 53.73 (CH₂N), 53.74 (CH₂N), 71.1 (C⁸), 85.2 (C¹⁰), 132.3 (C²), 136.6 (C³). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 238 (11) [M + H]⁺, 237 (9) [M]⁺, 219 (7) [M – H₂O]⁺, 179 (15) [M – C₂H₂O₂]⁺, 168 (5), 114 (100) [C₇H₁₆N]⁺, 86 (41) [C₄H₆O₂]⁺, 58 (21) [C₂H₂O₂]⁺, 44 (11).

Найдено (%): C 75.82, H 11.56, N 5.77.

C₁₅H₂₇NO. Вычислено (%): C 75.95, H 11.39, N 5.91.

5-(*N,N*-Дибутиламинометоксиметил)бицикло-[2.2.1]-гепт-2-ен (XII). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 0.92 т (6H, 2CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.34–1.50 м (7H, C⁵H, C⁶H₂, 2CH₂CH₃), 1.79 д. д. д (2H, C⁷H₂, *J* 2.3, 2.1, 1.2 Гц), 2.47 д. д (1H, C¹H, *J* 0.1, 1.2 Гц), 2.63 д. д (1H, C⁴H, *J* 0.1, 1.2 Гц), 2.77–2.93 м (4H, 2CH₂C₂H₅), 3.00–3.11 м (6H, 2CH₂N, C⁸H₂O), 4.07 с (1H, OC¹⁰H₂N), 4.09 с (1H, OC¹⁰H₂N), 5.93–5.94 м (1H, =C²H), 6.10–6.11 м (1H, =C³H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.56 (CH₃), 13.57 (CH₃), 20.31 (CH₂CH₃), 20.33 (CH₂CH₃), 29.0 (C⁶), 30.27 (CH₂C₂H₅), 30.28 (CH₂C₂H₅), 38.8 (C⁵), 42.0 (C¹), 43.8 (C⁴), 49.0 (C⁷), 51.41 (CH₂N), 51.42 (CH₂N), 71.1 (C⁸), 85.1 (C¹⁰), 132.3 (C²), 136.6 (C³). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 266 (8) [M + H]⁺, 265 (10) [M]⁺, 247 (8) [M – H₂O]⁺, 207 (15) [M – C₂H₂O₂]⁺, 196 (5), 142 (100) [C₈H₁₆NO]⁺, 100 (70) [C₄H₈N₂O]⁺, 91 (7) [C₇H₇]⁺, 79 (13), 58 (60).

Найдено (%): C 75.60, H 10.84, N 5.36.

C₁₇H₃₁NO. Вычислено (%): C 75.47, H 10.93, N 5.22.

5-(*N,N*-Дипентиламинометоксиметил)бицикло-[2.2.1]-гепт-2-ен (XIII). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 0.81–0.95 т (6H, 2CH₃, *J* 7.3 Гц), 1.00–1.60 м [12H, 2(CH₂)₃CH₃], 1.33–1.52 м (5H, C¹H, C⁴H, C⁵H, C⁶H₂), 1.79 д. д. д (2H, C⁷H₂, *J* 2.2, 2.1, 1.2 Гц), 3.0–3.34 м (6H, 2CH₂N, C⁸H₂O), 4.08 с (1H, OC¹⁰H₂N), 4.09 с (1H, OC¹⁰H₂N), 5.94–5.95 м (1H, =C²H), 6.11–6.12 м (1H, =C³H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.8 (CH₃), 13.6 (CH₃), 17.1 (CH₂CH₃), 22.4 (CH₂CH₃), 27.2 (CH₂C₂H₅), 27.7 (CH₂C₂H₅), 33.1 (CH₂C₃H₇), 38.8 (CH₂C₃H₇), 42.0 (C⁶), 43.8 (C⁵), 49.0 (C¹), 51.6 (C⁴), 52.2 (C⁷), 58.6 (CH₂N), 59.5 (CH₂N), 71.2 (C⁸), 85.5 (C¹⁰), 132.3 (C²), 136.6 (C³). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 294 (13) [M + H]⁺, 293 (11) [M]⁺, 276 (100) [M – OH]⁺, 275 (8) [M – H₂O]⁺, 262 (4) [M – OH – CH₂]⁺, 209 (17) [M – C₅H₁₀N]⁺, 170 (50) [C₁₁H₂₄N]⁺, 114 (100), 58 (60), 43 (20) [C₃H₇]⁺.

Найдено (%): C 77.66, H 12.07, N 4.63.

C₁₉H₃₅NO. Вычислено (%): C 77.82, H 11.95, N 4.78.

5-(*N,N*-Дигексиламинометоксиметил)бицикло-[2.2.1]-гепт-2-ен (XIV). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 0.91 т (6H, 2CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.32–1.48 м [16H, 2(CH₂)₄CH₃], 1.79 д. д. д (2H, C⁷H₂, *J* 2.2, 2.1, 1.2 Гц), 2.47 д. д (1H, C¹H, *J* 0.1, 1.2 Гц), 2.63 д. д (1H, C⁴H, *J* 0.1, 1.2 Гц), 3.0–3.12 м (6H, 2CH₂N, C⁸H₂O), 4.08 с (1H, OC¹⁰H₂N), 4.09 с (1H, OC¹⁰H₂N), 5.94–6.11 м (2H, =C²H, =C³H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.57 (CH₃), 13.58 (CH₃), 22.56 (CH₂CH₃), 22.58 (CH₂CH₃), 26.97 (CH₂C₂H₅), 26.98 (CH₂C₂H₅), 27.21 (CH₂C₃H₇), 27.23 (CH₂C₃H₇), 28.03 (CH₂C₄H₉), 28.04 (CH₂C₄H₉), 31.7 (C⁶), 38.8 (C⁵), 42.0 (C¹), 43.8 (C⁴), 49.0 (C⁷), 51.7 (CH₂N), 51.8 (CH₂N), 71.1 (C⁸), 85.1 (C¹⁰), 132.3 (C²), 136.6 (C³). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 322 (18) [M + H]⁺, 321 (20)

Таблица 1
Физико-химические свойства, данные элементного анализа и ИК-спектров синтезированных соединений (X)–(XVII)

Соединение	$T_{\text{кльп}}$, °С (р, мм рт. ст.)	n_D^{20}	ρ_4^{20} , г·см ⁻³	Выход, %	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			ИК-спектр, ν , см ⁻¹
						C	H	N	
(X)	102–104 (4)	1.4672	0.9395	51	C ₁₃ H ₂₃ NO	74.56 74.64	10.86 11.00	6.61 6.70	3057, 978, 932, 816 (C≡N); 2961, 2858, 1460, 1359 (CH, CH ₂ , CH ₃); 1629 (C=C); 1215 (C–N); 1057 (C–O–C); 715 (CH ₂)
(XI)	119–122 (4)	1.4670	0.9228	43	C ₁₅ H ₂₇ NO	75.82 75.95	11.56 11.39	5.77 5.91	3059, 983, 962, 938, 903 (C≡N); 2957, 2933, 2868, 1463, 1364, 1343 (CH, CH ₂ , CH ₃), 1685 (C=C), 1202 (C–N), 1091, 1068, 1048 (C–O–C), 717 (CH ₂)
(XII)	135 (2)	1.4660	0.9100	49	C ₁₇ H ₃₁ NO	75.60 75.47	10.84 10.93	5.36 5.22	3059, 984, 960, 933, 904 (C–H, CH=CH), 2955, 2931, 2862, 2803, 1459, 1364, 1343 (C–H, CH ₂ , CH ₃), 1685 (C=C), 1272, 1251, 1190 (C–O–C), 1070, 1048 (δ C–N), 717 (CH ₂)
(XIII)	185 (13)	1.4680	0.9057	71	C ₁₉ H ₃₅ NO	77.66 77.82	12.07 11.95	4.63 4.78	3059, 984, 962, 936, 903 (C≡N); 2956, 2931, 2862, 1462, 1376, 1343 (CH ₂ , CH ₃), 1686 (C=C), 1252, 1224, 1192 (C–O–C), 1069, 1050 (C–N), 718 (CH ₂)
(XIV)	192–194 (6)	1.4645	0.8854	64	C ₂₁ H ₃₉ NO	77.68 78.50	12.31 12.15	4.24 4.36	3058, 987, 839 (C≡N); 2927, 2857, 1459, 1361 (CH ₂ , CH ₃), 1635 (C=C), 1221, 1172, 1063 (δ C–N), 1172 (C–O–C), 717 (CH ₂)
(XV)	138–141 (8)	1.4958	0.9845	45	C ₁₄ H ₂₃ NO	75.98 75.84	10.81 10.92	6.13 5.98	3058, 1629–1570, 1446, 1411, 1367, 1343, 1313 (CH, CH ₂), 2931, 2857, 2780, 1570 (CH), 1629 (C=C), 1228, 1048 (C–N), 1184, 1127 (C–O–C), 715 (CH ₂), 662 (=C–H)
(XVI)	155–158 (4)	1.4942	1.0389	50	C ₁₃ H ₂₁ NO ₂	70.65 70.77	9.92 10.06	5.28 5.12	3056, 1559 (C–H), 2952, 2853 (CH ₂), 1629 (C=C), 1452, 1356 (CH ₂), 1257 (C–N), 1109, 1067, 1053 (C–O–C), 911, 859, 791 (C–H), 717 (CH ₂)
(XVII)	148 (10)	1.5010	0.9875	49	C ₁₅ H ₂₅ NO	75.61 75.47	10.80 10.93	5.39 5.22	3058, 968, 930, 904, 829 (C≡N); 2923, 2856 (CH ₂), 1643 (C=C), 1449, 1364, 1340 (CH, CH ₂ , CH ₃), 1234, 1069, 1045 (C–N), 1188, 1141 (C–O–C), 715 (CH ₂)

$[M]^+$, 303 (9) $[M - H_2O]^+$, 290 (13) $[M - OH - CH_2]^+$, 223 (6) $[M - C_6H_{12}N]^+$, 198 (80) $[C_{13}H_{28}N]^+$, 154 (30), 128 (100), 84 (15), 58 (60), 44 (12).

Найдено (%): С 77.68, Н 12.31, N 4.24.

$C_{21}H_{39}NO$. Вычислено (%): С 78.50, Н 12.15, N 4.36.

5-Пиперидинометоксиметилбицикло[2.2.1]-гепт-2-ен (XV). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.26–1.54 м (4H, C^6H_2 , C^7H_2), 1.55–1.75 м (4H, $2NCH_2CH_2$), 2.01–2.08 м [2H, $N(CH_2)_2CH_2$], 2.35–2.58 м (3H, C^1H , C^4H , C^5H), 2.99–3.02 м (6H, $2CH_2N_{цикл}$, C^8H_2O), 3.94 д (1H, $OC^{10}H_2N$, J 16.1 Гц), 4.00 д (1H, $OC^{10}H_2N$, J 16.1 Гц), 5.94 д. д (1H, $=C_2H$, J 0.6, 2.1 Гц), 6.10 д. д (1H, $=C_3H$, J 0.6, 2.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.2 [$N(CH_2)_2CH_2$], 25.8 (NCH_2CH_2), 26.0 (NCH_2CH_2), 29.0 (C^6), 38.9 (C^7), 42.2 (C^1), 43.9 (C^4), 49.3 (C^5), 50.7 (CH_2N), 50.8 (CH_2N), 72.5 (C^8), 89.4 (C^{10}), 132.5 (C^3), 137.9 (C^2). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 222 (8) $[M + H]^+$, 221 (7) $[M]^+$, 177 (12) $[M - C_2H_4O]^+$, 124 (5), 114 (7), 107 (10) $[C_8H_{11}]^+$, 98 (100) $[C_6H_{12}N]^+$, 91 (15), 86 (10), 79 (5), 70 (15) $[C_4H_8N]^+$, 68 (5), 66 (5), 56 (3), 42 (4).

Найдено (%): С 75.98, Н 10.81, N 6.13.

$C_{14}H_{23}NO$. Вычислено (%): С 75.84, Н 10.92, N 5.98.

5-Морфолинометоксиметилбицикло[2.2.1]-гепт-2-ен (XVI). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 0.37–0.41 м (2H, C^6H_2), 1.11–1.67 м (2H, C^7H_2), 2.56–2.74 м (3H, C^1H , C^4H , C^5H), 3.53–3.55 м (6H, $2CH_2N_{цикл}$, C^8H_2O), 3.78–3.79 м (4H, $2CH_2O_{цикл}$), 3.80 д. д (1H, $OC^{10}H_2N$, J 1.2, 2.2 Гц), 3.84 д. д (1H, $OC^{10}H_2N$, J 1.2, 2.2 Гц), 5.94 д. д (1H, $=C_2H$, J 1.1, 2.1 Гц), 6.01 д. д (1H, $=C_3H$, J 1.1, 2.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.9 (C^6), 38.9 (C^7), 42.2 (C^1), 44.9 (C^4), 49.2 (C^5), 49.86 (CH_2N), 49.87 (CH_2N), 66.72 (CH_2O), 66.73 (CH_2O), 72.1 (C^8), 88.6 (C^{10}), 132.5 (C^2), 137.7 (C^3). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 224 (9) $[M + H]^+$, 223 (20) $[M]^+$, 205 (15) $[M - H_2O]^+$, 179 (13) $[M - C_2H_4O]^+$, 114 (5), 107 (7) $[C_8H_{11}]^+$, 100 (100) $[C_5H_{10}NO]^+$, 91 (20), 86 (12) $[C_4H_8NO]^+$, 79 (22), 72 (5), 70 (25) $[C_4H_8N]^+$, 66 (5), 56 (8) $[C_3H_6N]^+$, 51 (5), 42 (10).

Найдено (%): С 70.65, Н 9.92, N 5.28.

$C_{13}H_{21}NO_2$. Вычислено (%): С 70.77, Н 10.06, N 5.12.

5-Гексаметилениминометоксиметилбицикло[2.2.1]-гепт-2-ен (XVII). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.26–2.06 м (12H, C^6H_2 , C^7H_2 , $4CH_2_{цикл}$), 1.51–1.54 м (3H, C^1H , C^4H , C^5H), 2.26–3.87 м (6H, C^8H_2O , $2CH_2N_{цикл}$), 4.04 д. д (1H, $OC^{10}H_2N$, J 1.2, 2.2 Гц), 4.08 д. д (1H, $OC^{10}H_2N$, J 1.2, 2.2 Гц), 5.94 д. д (1H, $=C_2H$, J 1.1, 2.1 Гц), 6.01 д. д (1H, $=C_3H$, J 1.1, 2.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.20 [$N(CH_2)_2CH_2$], 27.21 [$N(CH_2)_2CH_2$], 28.58 (NCH_2CH_2), 28.59 (NCH_2CH_2), 29.2 (C^6), 38.9 (C^7), 42.1 (C^1), 43.9 (C^4), 49.3 (C^5), 52.4 (CH_2N), 53.2 (CH_2N), 72.5 (C^8), 89.6 (C^{10}), 132.4 (C^3), 136.9 (C^2). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 236 (10)

$[M + H]^+$, 235 (5) $[M]^+$, 166 (7), 142 (10), 128 (9), 112 (100) $[C_7H_{13}N + H]^+$, 106 (5) $[M - C_7H_{15}NO]^+$, 100 (25) $[C_6H_{13}N + H]^+$, 79 (15), 58 (50), 44 (16).

Найдено (%): С 75.61, Н 10.80, N 5.39.

$C_{15}H_{25}NO$. Вычислено (%): С 75.47, Н 10.93, N 5.22.

Обсуждение результатов

Нами получены аминотоксипроизводные норборн-5-ена (X)–(XVII), представляющие собой жидкости с характерным запахом, нерастворимые в воде, но хорошо растворимые в органических растворителях (этанол, ацетон, бензол, CCl_4 , $CHCl_3$ и др.). Реакции проведены в растворе бензола при 78–80°C в течение 4–5 ч при мольном соотношении реагентов: норборнилметанола (I), формальдегида и амина (II)–(IX) 1:2:1 соответственно.

Состав и строение полученных соединений (X)–(XVII) подтверждены с помощью данных элементного анализа, ИК-, ЯМР 1H , ^{13}C спектроскопии и масс-спектрометрии.

В ИК-спектре 5-(норборн-2-енил)метанола (I) наблюдается широкая полоса поглощения в области 3500 cm^{-1} , характерная для гидроксильной группы, а в ИК-спектрах аминотоксипроизводных норборн-5-ена (X)–(XVII) эта полоса поглощения отсутствует. Полосы поглощения в области 1288–1100 cm^{-1} характерны для валентных колебаний связи C–N соединений (X)–(XVII). Наряду с этим обнаружены полосы поглощения в областях 2952–2931, 2857–2853 cm^{-1} , характерные для связи C–H (ν_{C-H}) групп CH_3 и CH_2 соответственно. Валентные колебания связи C–O (ν_{C-O}) проявляются в области 1100–1048 cm^{-1} в виде интенсивной полосы поглощения.

Данные спектров ЯМР 1H и ^{13}C синтезированных соединений (X)–(XVII) также подтверждают указанное строение.

Была изучена антимикробная активность соединений (X)–(XVII) в сравнении с известными бактерицидными препаратами, широко применяемыми в медицинской практике: этанол, риванол, фурацилин, карболовая кислота, хлорамин. Исследование было проведено методом серийных разведений. Для этого разводили в физиологическом растворе до различных концентраций. Затем в каждую пробирку с испытуемым веществом высевали 0.1 мл тест-культуры, содержащей 900 тысяч микробных тел в 1 мл. В качестве тест-культур использовали: грамположительные (*S. aureus*), грамотрицательные (*E. coli*, *K. pneumoniae*) бактерии, а также дрожжеподобные грибы рода *C. albicans*. Результаты испытаний анти-

Таблица 3
Антимикробная активность контрольных препаратов*

Микроорганизм	Время экспозиции, мин	Контрольный препарат: физиологический раствор																			
		этанол				карболовая кислота				хлорамин				риванол				фурацилин			
		t	1:1	1:2	1:4	t	1:1	1:2	1:4	t	1:1	1:2	1:4	t	1:1	1:2	1:4	t	1:1	1:2	1:4
<i>S. aureus</i>	5	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
	15	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
	30	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
	45	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
	60	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-
<i>E. coli</i>	5	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+
	15	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+
	30	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	±	-	-	-	+	+	+	+	+
	45	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
	60	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+
<i>K. pneumoniae</i>	5	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	15	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	30	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
	45	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
	60	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>C. albicans</i>	5	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
	15	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
	30	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
	45	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
	60	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+

* (+) — рост, (-) — отсутствие роста, (±) — слабый рост; t — 1%-ный раствор исследуемого соединения в этиловом спирте.

микробной активности синтезированных соединений (X)–(XVII) и контрольных препаратов представлены в табл. 2 и 3.

Как видно из данных табл. 2, кроме соединения (XVI), все синтезированные соединения обладают близкими антимикробными свойствами. Сравнительные исследования антимикробной активности испытуемых соединений (X)–(XVII) показали, что лучший результат выявлен у соединений (X) и (XV), ниже — у соединений (XII), (XIII) и (XVII). Относительно низкий результат обнаружен у соеди-

нений (XI) и (XIV) по сравнению с предыдущими соединениями, а самый низкий результат — у соединения (XVI). Таким образом, исследование показало, что антимикробная активность синтезированных соединений (X)–(XVII) изменяется в зависимости от их структуры и природы заместителей.

Сравнительные исследования показали (табл. 2, 3), что синтезированные соединения (X)–(XVII) обладают более высокой антимикробной активностью в отличие от контрольных препаратов, причем их губительное воздействие на микроорганизмы прояв-

Таблица 4
МИК и МБК соединений (X)–(XVII)*

Микроорганизм	Концентрация, %	Соединение							
		(X)	(XI)	(XII)	(XIII)	(XIV)	(XV)	(XVI)	(XVII)
<i>S. aureus</i>	0.005	–	–	–	–	–	–	–	–
	0.0025	–	–	–	–	–	–	–	–
	0.00125	–	–	–	–	–	–	±	–
	0.000625	±	±	+	+	+	+	+	+
	0.0003125	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>E. coli</i>	0.005	–	–	–	–	–	–	–	–
	0.0025	–	–	–	–	–	–	–	–
	0.00125	–	–	±	–	±	±	–	–
	0.000625	+	±	+	+	+	+	+	+
	0.0003125	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>C. albicans</i>	0.005	–	–	–	–	–	–	–	–
	0.0025	–	–	–	–	–	–	±	–
	0.00125	+	–	+	±	–	+	+	+
	0.000625	+	+	+	+	+	+	+	+
	0.0003125	+	+	+	+	+	+	+	+

* (+) — рост, (–) — отсутствие роста, (±) — слабый рост.

ляется гораздо быстрее, чем у широко используемых в медицинской практике контрольных препаратов.

Также были определены минимальная ингибирующая и минимальная бактерицидная концентрации для синтезированных соединений (X)–(XVII) по отношению к некоторым вышеуказанным микроорганизмам (табл. 4). Показано, что полученные соединения (X)–(XVII) реагируют на микроорганизмы при очень низких концентрациях.

Результаты исследований позволяют рекомендовать синтезированные соединения к применению в качестве антимикробных веществ.

Выводы

Синтезированы новые представители норборненсодержащих оснований Манниха взаимодействием норборненилметанола с вторичными аминами в присутствии формальдегида с выходом 43–71%. Синтезированные соединения обладают высокой антимикробной и антифунгальной активностью в

отношении микроорганизмов, таких как золотистый стафилококк, синегнойная палочка, кишечная палочка, и дрожжеподобных грибов рода *C. albicans* по сравнению с широко используемыми в медицинской практике контрольными препаратами (этанол, риванол, фурацилин, карболовая кислота, хлорамин). Определены минимальная ингибирующая концентрация и минимальная бактерицидная концентрация синтезированных соединений и установлено, что полученные нами соединения реагируют на бактерии и грибы (*S. aureus*, *E. coli*, *C. albicans*) при очень низких концентрациях.

Благодарности

Авторы благодарят К. М. Эфендиеву и Г. М. Талыбова за помощь в проведении экспериментов, сотрудников аналитической лаборатории Б. А. Алиева, Ю. Г. Юсифова и Ч. Г. Салманову за помощь в исследовании физико-химических свойств синтезированных соединений, сотрудников кафедры

«Микробиологии и иммунологии» Азербайджанского медицинского университета А. И. Курбанова и С. А. Мурадову за изучение антимикробных свойств полученных соединений, а также особо благодарят рецензентов и редакцию за внимательное отношение при подготовке статьи в печать.

Финансирование работы

Синтез соединений проводили в Институте нефтехимических процессов им. Ю. Г. Мамедалиева Национальной Академии Наук Азербайджана, антимикробную активность исследовали в Азербайджанском медицинском университете, работа финансировалась государственным бюджетом.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Информация о вкладе авторов

Э. Г. Мамедбейли принадлежит идея данной работы, Г. Э. Гаджиева синтезировала образцы и подготовила их для анализа, Э. Г. Мамедбейли и С. И. Ибрагимли участвовали в обработке данных и провели теоретические расчеты, Э. Г. Мамедбейли, Г. Э. Гаджиева и Н. А. Джафарова участвовали в написании текста статьи. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

Дополнительные материалы

По данным антимикробной активности имеется акт, утвержденный Азербайджанским медицинским университетом.

Информация об авторах

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

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

Ибрагимли Сахиль Иса оглы, к.х.н., доцент,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2141-4996>

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

Список литературы

- [1] Богданов А. В., Вазыхова А. М., Хасиятуллина Н. Р., Криволапов Д. Б., Добрынин А. Б., Волошина А. Д., Миронов В. Ф. // Химия гетероцикл. соединений. 2016. Т. 52. № 1. С. 25–30 [Bogdanov A. V., Vazykhova A. M., Khasiyatullina N.R., Krivolapov D. B., Dobrynin A. B., Voloshina A. D., Mironov V. F. // Chem. Heterocyclic Compounds. 2016. V. 52. N 1. P. 25–30].
- [2] Ayeni A., Oyerinde M., Ajayeoba T. // J. Chem. Pharm. Res. 2016. V. 8. N 7. P. 171–175.
- [3] Roman G. // Eur. J. Med. Chem. 2015. V. 89. P. 743–816.
- [4] Allochio Filho J. F., Lemos B. C., de Souza A. S., Penheiro S., Greco S. J. // Tetrahedron. 2017. V. 73. P. 6977–7004.
- [5] Bunch L., Liljefors T., Greenwood J. R. // J. Org. Chem. 2003. V. 68. N 4. P. 1489–1495.
- [6] Касьян Л. И., Касьян А. О., Оковитый С. И., Тарабара И. Н. Амины с каркасными фрагментами и их производные. Днепропетровск: Изд-во Днепропетр. ун-та, 2009. С. 74–91.
- [7] Тандура С. Н., Шумский А. Н., Литвин Е. Ф., Козлова Л. М., Шувалова Е. В., Шарф В. З., Колесников С. П. // Изв. РАН. Сер. хим. 2006. Т. 50. № 6. С. 971–978 [Tandura S. N., Shumsky A. N., Litvin E. F., Kozlova L. M., Shuvalova E. V., Sharf V. Z., Kolesnikov S. P. // Russ. Chem. Bull. 2001. V. 50. N 6. P. 1014–1022].
- [8] Гулюкина Н. С., Макухин Н. Н., Белецкая И. П. // Успехи химии. 2016. Т. 85. № 7. С. 667–683 [Goulioukina N. S., Makukhin N. N., Beletskaya I. P. // Russ. Chem. Rev. 2016. V. 85. N 7. P. 667–683].
- [9] Мамедбейли Э. Г., Джафаров И. А., Рагимова С. К., Гаджиева Г. Э. // Процессы нефтехим. и нефтеперераб. 2015. Т. 17. № 2 (62). С. 139–165 [Mammadbayli E. H., Jafarov I. A., Rahimova S. K., Hajieva G. E. // Processes Petrochem. Oil Refining. 2015. V. 17. N 2 (62). P. 131–157].