

СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ 3-ЗАМЕЩЕННЫХ 8-ПРОПЕНИЛБЕНЗО[e][1,3]ОКСАЗИНОВ

© Г. М. Мехтиева

Бакинский государственный университет,
Азербайджан, AZ-1148, г. Баку, ул. З. Халилова, д. 23
E-mail: mehdiyeva_gm@mail.ru

Поступила в Редакцию 1 сентября 2021 г.
После доработки 14 февраля 2022 г.
Принята к публикации 13 марта 2022 г.

*Тройной конденсацией 2-пропенилфенола, формальдегида и первичных аминов (анилина, пропиламина, гексиламина и бензиламина) по Манниху получен ряд производных 1,3-бензоксазина. Структуры синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа, ИК-, а также ЯМР-спектроскопии. Антимикробная активность исследована в растворах полученных соединений с концентрацией 5, 15 и 35 мг·л⁻¹ по отношению к микроорганизмам *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Shigella flexneri*, *Salmonella enterica* и *Aspergillus niger*. Выявлено, что наилучшими антимикробными свойствами обладает бензоксазин, содержащий в структуре бензильный фрагмент. Для подтверждения антимикробной активности синтезируемых соединений при более низких концентрациях были проведены испытания методом серийных разведений и выявлена их минимальная подавляющая концентрация (0.035 мг·л⁻¹). Методом электронной микроскопии исследована ультраструктура клетки *Escherichia coli* в присутствии соединения с бензильным заместителем.*

Ключевые слова: 1,3-бензоксазины; 2-пропенилфенол; амины; реакция Манниха; антимикробная активность

DOI: 10.31857/S0044461822020062, EDN: DEFREZ

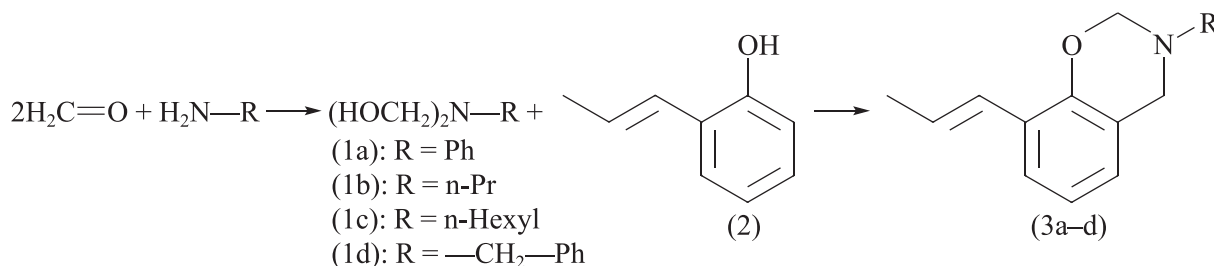
Скрининговый поиск соединений, обладающих антимикробной активностью, ведется с конца XX столетия. К числу подобных соединений относятся 1,3-бензоксазины [1–5], в основе синтеза которых лежит реакция тройной конденсации фенолов, бисфенолов и их производных с формальдегидом и первичными аминами по Манниху [6, 7]. Включая в процесс тройной конденсации ранее не использованные алкенилфенолы, особенно с С=C-связью, сопряженной с ароматическим кольцом, и функциональнозамещенные амины, можно получить 1,3-бензоксазины с высокими бактерицидными и фунгицидными свойствами.

Цель работы — синтез 1,3-бензоксазинов на основе 2-пропенилфенола, формальдегида и первичных аминов (анилин, пропиламин, гексиламин и бензиламин) и исследование антимикробных свойств синтезированных соединений.

Экспериментальная часть

¹H и ¹³C ЯМР-спектры синтезированных соединений (3a–d) зарегистрированы с помощью ЯМР-спектрометра AVANCE 300 (Bruker). Растворителем служил CDCl₃ (99.8%, кат. номер 151831, Sigma-Aldrich). ИК-спектры соединений (3a–d) зарегистрированы

Схема синтеза 3-замещенных 8-пропенилбензо[e][1,3]оксазинов



стрированы на ИК-Фурье-спектрофотометре (Bruker Lumos) в области 4000–600 см⁻¹ при комнатной температуре. Элементный анализ выполнен на приборе Carlo Erba EA 1108 (Science Exchange). Показатель преломления (n_D^{20}) определяли на рефрактометре AbbeMAT 350/500 (Anton Paar), плотность (d) измеряли на приборе DMA 4500M (Anton Paar).

В работе в качестве исходных реагентов использовали: 2-пропенилфенол (98%, кат. номер 6380-21-8, Sigma-Aldrich, $T_{\text{кип}} = 230\text{--}231^\circ\text{C}$, $d = 1.044 \text{ г}\cdot\text{см}^{-3}$, $n_D^{20} 1.578$), анилин (99%, Karmalab, $T_{\text{кип}} = 184^\circ\text{C}$, $d = 0.8786 \text{ г}\cdot\text{см}^{-3}$), пропиламин (99%, кат. номер 107-10-8, Sigma-Aldrich, $T_{\text{кип}} = 48^\circ\text{C}$, $d = 0.7173 \text{ г}\cdot\text{см}^{-3}$, $n_D^{20} 1.3879$), гексиламин (99%, Karmalab, $T_{\text{кип}} = 131\text{--}132^\circ\text{C}$, $d = 0.765 \text{ г}\cdot\text{см}^{-3}$), а также KOH (ч.д.а., ЗАО «Вектон»), безводный прокаленный Na₂SO₄ (ч.д.а., ЗАО «Вектон») и формалин (37%-ный водный раствор формальдегида) (Karmalab). В реакции и экстракции применяли осушенный и перегнанный бензол (ч.д.а., ЗАО «Вектон») (в качестве растворителя). Для перекристаллизации соединения (3d) использовали изобутиловый спирт (ч.д.а., ЗАО «Вектон»). Для исследования антимикробной активности использовали диметилсульфоксид (99%, Karmalab, $T_{\text{кип}} = 189^\circ\text{C}$, $d = 1.1004 \text{ г}\cdot\text{см}^{-3}$).

Найдено (%):

C₁₇H₁₇NO. Вычислено (%):

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃; δ , м. д.): 2.14 д (3H, $J = 6 \text{ Гц}$, =CH—CH₃), 4.75 с (2H, N—CH₂—Ar), 5.56 с (2H, O—CH₂—N—), 6.31–6.41 м (1H, CH₃—CH=), 6.69 д (1H, $J = 15 \text{ Гц}$, Ar—CH=), 6.83–7.41 м (8H, аром.). ¹³C ЯМР-спектр (CDCl₃; δ , м. д.): 19.1, 50.8, 118.2, 121.0, 121.5, 124.5, 125.0, 126.0, 126.6, 127.0, 127.6, 128.4, 129.4, 148.5, 151.5. ИК-спектр (см⁻¹):

Найдено (%):

C₁₄H₁₉NO. Вычислено (%):

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃; δ , м. д.): 1.01 т (3H, $J = 7 \text{ Гц}$, CH—CH₃), 1.63–1.70 м (2H, —CH₂—CH₃),

Синтез соединений (3a–d) (общая методика). В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, термометром и обратным холодильником, содержащую рассчитанное количество формальдегида, охлажденного до температуры 5–10°C, добавляли по каплям первичный амин. Реакционную смесь перемешивали при температуре 5–10°C в течение 0.5 ч, затем к образовавшемуся продукту (1a–d) (см. схему) по каплям добавляли 2-пропенилфенол и полученную смесь перемешивали 1.5 ч при 95–98°C (по реакции Манниха). Реакционную смесь охлаждали, разбавляли бензолом (15 мл), органический слой промывали 5%-ным водным раствором KOH (30 мл) и сушили над Na₂SO₄. Растворитель и непрореагировавшую исходную смесь реагентов удаляли из массы с помощью роторного испарителя. Продукты (3a–c) извлекали перегонкой в вакууме; при получении соединения (3d) остаток несколько раз промывали 5%-ным водным раствором KOH и перекристаллизовывали из изобутилового спирта.

(*E*)-3-Фенил-8-(проп-1-ен-1-ил)-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,3]оксазин (3a) получен по общей методике взаимодействием 13.4 г (0.1 моль) 2-пропенилфенола (2) со смесью 16.2 мл формалина и 9.3 г (0.1 моль) анилина. Выход 78%. $T_{\text{кип}} = 169\text{--}172^\circ\text{C}/3\text{--}4 \text{ мм рт. ст.}$, $n_D^{20} 1.5350$, $d = 1.121 \text{ г}\cdot\text{см}^{-3}$.

C — 81.19, H — 6.79, N — 5.54.

C — 81.24, H — 6.82, N — 5.57.

3030, 2910, 2851, 1651, 1594, 1495, 1445, 1372, 1221, 1157, 936, 749, 690.

(*E*)-8-(Проп-1-ен-1-ил)-3-пропил-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,3]оксазин (3b) получен по общей методике взаимодействием 13.4 г (0.1 моль) 2-пропенилфенола (2), 16.2 мл формалина (0.2 моль) и 5.9 г (0.1 моль) пропиламина. Выход (3b) 81%. $T_{\text{кип}} = 144\text{--}146^\circ\text{C}/3\text{--}4 \text{ мм рт. ст.}$, $n_D^{20} 1.5140$, $d = 1.045 \text{ г}\cdot\text{см}^{-3}$.

C — 77.32, H — 8.79, N — 6.44.

C — 77.38, H — 8.81, N — 6.45.

1.98 д (3H, $J = 7 \text{ Гц}$, CH₃—CH=), 2.78 т (2H, $J = 8 \text{ Гц}$, N—CH₂—CH₂—CH₃), 4.05 с (2H, N—CH₂—Ar), 4.95 с

(2H, O—CH₂—N), 6.25–6.35 м (1H, CH₃—CH=), 6.62 д (1H, *J* = 12 Гц, =CH—Ar), 6.82–7.40 м (3H, аром.). ¹³C ЯМР-спектр (CDCl₃; δ, м. д.): 12.0, 15.0, 18.1, 21.0, 50.0, 53.5, 83.1, 119.2, 120.0, 125.0, 126.0, 127.0, 127.6, 152.0. ИК-спектр (см⁻¹): 3028, 2959, 2931, 1652, 1591, 1447, 1373, 1218, 1141, 923, 754.

Найдено (%):
C₁₇H₂₅NO. Вычислено (%):

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃; δ, м. д.): 0.96 т (3H, *J* = 6 Гц, CH₃), 1.28–1.62 (8H, (CH₂)₄), 1.95 д (3H, *J* = 6 Гц, CH₃—CH=), 2.79 т (2H, *J* = 6 Гц, N—CH₂—CH₂), 4.05 с (2H, N—CH₂—Ar), 4.95 с (2H, O—CH₂—N), 6.23–6.33 м (1H, CH₃—CH=), 6.74 д (2H, *J* = 15 Гц, =CH—Ar), 6.81–7.39 м (3H, аром.). ¹³C ЯМР-спектр (CDCl₃; δ, м. д.): 14.0, 19.0, 23.1, 27.0, 28.0, 32.1, 51.0, 52.5, 83.2, 119.6, 120.0, 125.0, 126.0, 126.7, 127.0, 127.8, 152.0. ИК-спектр (см⁻¹): 3025, 2925, 1652, 1590, 1449, 1373, 1223, 1139, 925, 755.

Найдено (%):
C₁₈H₁₉NO. Вычислено (%):

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃; δ, м. д.): 2.02 д (3H, *J* = 7 Гц, CH₃—CH=), 4.02 с (2H, N—CH₂—Ar), 4.03 с (2H, N—CH₂—C₆H₅), 5.05 с (2H, O—CH₂—N), 6.33–6.40 м (1H, CH₃—CH=), 6.79–6.94 м (1H, =CH, 3H, аром.), 7.37–7.94 м (5H, аром.). ¹³C ЯМР-спектр (CDCl₃; δ, м. д.): 19.0, 49.5, 56.5, 82.5, 120.0, 121.1, 125.0, 125.6, 126.0, 127.0, 127.5, 128.0, 128.5, 129.0, 138.1, 151.8. ИК-спектр (см⁻¹): 3058, 3029, 2917, 1651, 1590, 1447, 1367, 1205, 1123, 925, 737, 696.

Соединения (3а–с) являются вязкими жидкостями оранжевого и желтого цвета с характерным запахом, не смешиваются с водой, но хорошо смешиваются с органическими растворителями (ацетон, бензол, CCl₄, CHCl₃). Соединение (3d) является твердым веществом желтого цвета (*T*_{пл} = 82°C).

Антимикробная активность синтезированных соединений (3а–d) исследована диско-диффузным методом, а также методом серийных разведений* в жидкой питательной среде в мясо-пептонном бульоне при микробной концентрации 1.5·10⁸ КОЕ/мл. В работе использовали следующие микроорганизмы: *Staphylococcus aureus* NCTC 6571, *Staphylococcus aureus* ATCC®25923, *Escherichia coli* ATCC®25922, *Candida albicans* NSTC-3255/ATCC2091, *Shigella*

(*E*)-3-Гексил-8-(проп-1-ен-1-ил)-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,3]оксазин (3с) получен по общей методике конденсацией 13.4 г (0.1 моль) 2-пропенилфенола (2), 16.2 мл формалина и 8.4 г (0.1 моль) гексиламина. Выход (3с) 89%. *T*_{кип} = 164–166°C/3–4 мм рт. ст., *n*_D²⁰ 1.4950, *d* = 0.909 г·см⁻³.

С — 78.66, Н — 9.68, N — 5.38.
С — 78.72, Н — 9.71, N — 5.4.

(*E*)-3-Бензил-8-(проп-1-ен-1-ил)-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,3]оксазин (3d) получен по общей методике путем взаимодействия 13.4 г (0.1 моль) 2-пропенилфенола (2), 16.2 мл формалина и 10.7 г (0.1 моль) бензиламина, реакцию образования (1d) проводили при 25°C, а реакцию образования (3d) — при 90°C. В качестве растворителя использовали бензол (15 мл). Выход 75%. *T*_{пл} = 82°C.

С — 81.36, Н — 7.18, N — 5.25.
С — 81.47, Н — 7.22, N — 5.28.

flexneri ATCC®12022, *Salmonella enterica* ATCC®13076, *Aspergillus niger* (изолят, полученный из воды). Использованные в работе контрольные штаммы культур получены в Республиканском санитарно-карантинном центре Министерства здравоохранения Азербайджанской республики. Равные объемы микробной флоры по 1 мл наслаивали на чашки Петри с селективной средой для каждого возбудителя и использовали стандартный инокулем, соответствующий по плотности 0.5 по стандарту МакФарланда и содержащий примерно 1.5·10⁸ КОЕ/мл. Противогрибковую активность определяли в жидкой питательной среде Sabouraud Dextrose Agar (Himedia). Приоткрытые чашки подсушивали в боксе при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем в лабораторных условиях готовили диски, пропитанные растворами испытуемых соединений в концентрации 35, 15 и 5 [для (3d)] мг·л⁻¹ в диметилсульфоксиде, которые стерильным пинцетом накладывали на агаризованные питательные среды. Степень чувствительности испытуемого микроорганизма определяли по диаметру подавления роста (в мм). Одновременно проводили холостые опыты без добавления соединений (3а–d).

Чашки Петри инкубировали 24 ч (в присутствии бактерий при 37°C и грибов при 28°C) в термостате ТС1/80 (ОАО Смоленское СКТБ СПУ). Степень активности тестируемых соединений определяли по диаметру зоны подавления роста микроорганизмов. В качестве образцов сравнения использовали амоксициллин капс. 250 мг (Хемофарм А. Д. Вршац) и

* Методические указания МУК 4.2.1890–04. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. 91 с.

флюконазол капс. 150 мг (ООО Фармацевтическая компания «Здоровье») в концентрации 35 мг·л⁻¹.

С целью проведения антимикробных исследований методом серийных разведений из растворов, содержащих соединения в концентрации 35 мг·л⁻¹, были приготовлены растворы с разведением 1:10, 1:100 и 1:1000. Указанные растворы добавляли в пробирки с 4 мл стерильного мясо-пептонного бульона (Научно-исследовательский центр фармакотерапии). Спустя 1 сут в эти пробирки вводили 0.1 мл суспензии суточной культуры штаммов бактерий и грибов *E. coli*, *S. flexneri*, *S. enterica*, *S. aureus*, *C. albicans* и *A. niger* и проводили инкубацию в течение 24 ч при 28 и 37°C.

С помощью трансмиссионного электронного микроскопа JEM-1400 (JEOL) получены изображения ультраструктуры клетки *E. coli* в присутствии (3d) (35 мг·л⁻¹), амоксициллина (35 мг·л⁻¹), а также в их отсутствие. Образцы инкубировали в термостате в течение 24 ч при 37°C, затем центрифугировали при 4500 об·мин⁻¹ в течение 10 мин. Затем образцы фиксировали погружением на 15 мин в смесь 1.8%-ного водного раствора глутарового альдегида (1.8%-ный водный раствор, кат. номер 111-30-8, Sigma-Aldrich), 2.5%-ного раствора параформальдегида (99%, ч.д.а., ЗАО «Вектон»), и 0.1%-ного раствора пикриновой кислоты (99%, ч.д.а., ЗАО «Вектон») в фосфатном буферном растворе (pH 7.4) (IbisLab). Затем биоптаты помещали на ночь в свежую порцию фиксатора (2.5%-ного раствора глутарового альдегида). Постфиксацию проводили в 1%-ном растворе OsO₄ (98%, ч.д.а., ЗАО «Вектон») и 1.5%-ном растворе K₄[Fe(CN)₆] (98%, ч.д.а., ЗАО «Вектон») в 0.1 М фосфатном буферном растворе (pH 7.4) в течение 1.5–2 ч. Полученный материал обезвоживали и заливали в метакрилат Аралдит 502 (25068-38-6 SPI-Chem) и Эпон-812 (эпоксидная смола-812) (кат. номер 45345, Sigma-Aldrich) по общепринятой методике.* Полу- и ультратонкие срезы, полученные на ультрамикротоме Leica EM UC7, исследовали с помощью светового микроскопа Zeiss (Primo Star). Для повышения контраста изображения образцов ультратонких срезов (50–70 нм) их окрашивали 2%-ным водным раствором уранилацетата (ООО «ГРАНХИМ»), затем 0.4%-ным раствором цитрата свинца (ч., Karmalab) по Рейнольдсу.** Просмотр и фотографирование окрашенных и неокрашенных ультратонких срезов проводили

на трансмиссионном электронном микроскопе JEM-1400 (JEOL) при ускоряющем напряжении 80–120 кВ.

Обсуждение результатов

Соединения (3a–d) в концентрации 35 мг·л⁻¹ обладают антимикробной активностью по отношению ко всем исследуемым микроорганизмам (см. таблицу). В концентрации 15 мг·л⁻¹ соединения (3a–c) активны по отношению к бактериям *S. aureus*, *Sh. flexneri*, *S. enterica* и *E. Coli*, однако практически не активны по отношению к грибам *C. albicans* и *A. niger*. Сравнительно высокой антимикробной активностью против всех используемых в работе микроорганизмов обладает (3d).

Выявлена бактерицидная и фунгицидная активность растворов 5 мг·л⁻¹ соединения (3d). Это, вероятно, связано с одновременным присутствием в структуре молекулы двух ароматических групп и 1,3-бензоксазинового кольца, связанного с метиленовой группой. Наличие бензильного фрагмента, по-видимому, влияет на антимикробную активность соединения (3d) в сравнении с (3a).

Выявлено, что антимикробная активность соединений (3a–c) и препаратов сравнения (амоксициллин и флюконазол) практически одинакова, соединение (3d) в сравнении с эталонами обладает сравнительно более высокой бактерицидной и фунгицидной активностью. Антимикробная активность соединений (3a–d) максимальна при концентрации 35 мг·л⁻¹; при разведении активность уменьшается в большей или меньшей степени. Соединение (3c) показывает наиболее высокую активность против *S. flexneri* при концентрации 0.035 мг·л⁻¹, однако в указанной концентрации не подавляет рост *S. enterica* (рис. 1). Соединение (3a) при концентрации 0.035 мг·л⁻¹ также показывает наивысшую активность против *S. flexneri*, в данном случае диаметр зоны подавления составляет 2 мм. Однако по отношению к другим бактериям его активность отсутствует (рис. 1).

Так как соединение (3d) при концентрации 35 мг·л⁻¹ показало эффективность в отношении подавления роста грибов, его антимикробная активность была исследована не только по отношению к бактериям, но и к грибам. Соединение (3d) при концентрациях 3.5, 0.35 и 0.035 мг·л⁻¹ эффективно по отношению ко всем исследованным микроорганизмам (рис. 2). Наибольшая эффективность (3d) наблюдается против *C. albicans* и *E. coli*. Минимальная бактерицидная активность соединения (3a) по отношению ко всем исследованным бактериям составляет 3.5 мг·л⁻¹, (3b) и (3c) — 0.35 мг·л⁻¹; минимальная бактерицид-

* Kuo J. Electron microscopy: methods and protocols. Totowa: Humana Press. 2007. P.47.

** Сальникова М. М., Малютин Л. В., Саитов В. Р., Голубев А. И. Трансмиссионная электронная микроскопия в биологии и медицине. Казань, 2016. С. 23–56.

Антимикробная активность 8-пропенилбензо[e][1,3]оксазинов

Соединение	Концентрация, мг·л ⁻¹	Диаметр зоны уничтожения микроорганизмов, мм					
		<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Shigella flexneri</i>	<i>Salmonella enterica</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Aspergillus niger</i>
(E)-3-Фенил-8-(проп-1-ен-1-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[e]-[1,3]-оксазин (3a)	15	4	6	10	4	0	0
	35	6	10	16	8	2	3
(E)-8-(Проп-1-ен-1-ил)-3-пропил-3,4-дигидро-2Н-бензо[e][1,3]оксазин (3b)	15	8	6	6	5	0	0
	35	12	10	11	10	4	4
(E)-3-Гексил-8-(проп-1-ен-1-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[e]-[1,3]-оксазин (3c)	15	6	9	11	8	0	0
	35	10	13	18	11	0	2
(E)-3-Бензил-8-(проп-1-ен-1-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[e]-[1,3]-оксазин (3d)	5	7	6	5	4	8	6
	15	12	13	11	10	14	12
	35	21	28	20	22	31	27
Амоксициллин	35	15	10	9	9	—	—
Флюконазол	35	—	—	—	—	29	22

Примечание. «—» — испытание не проводили.

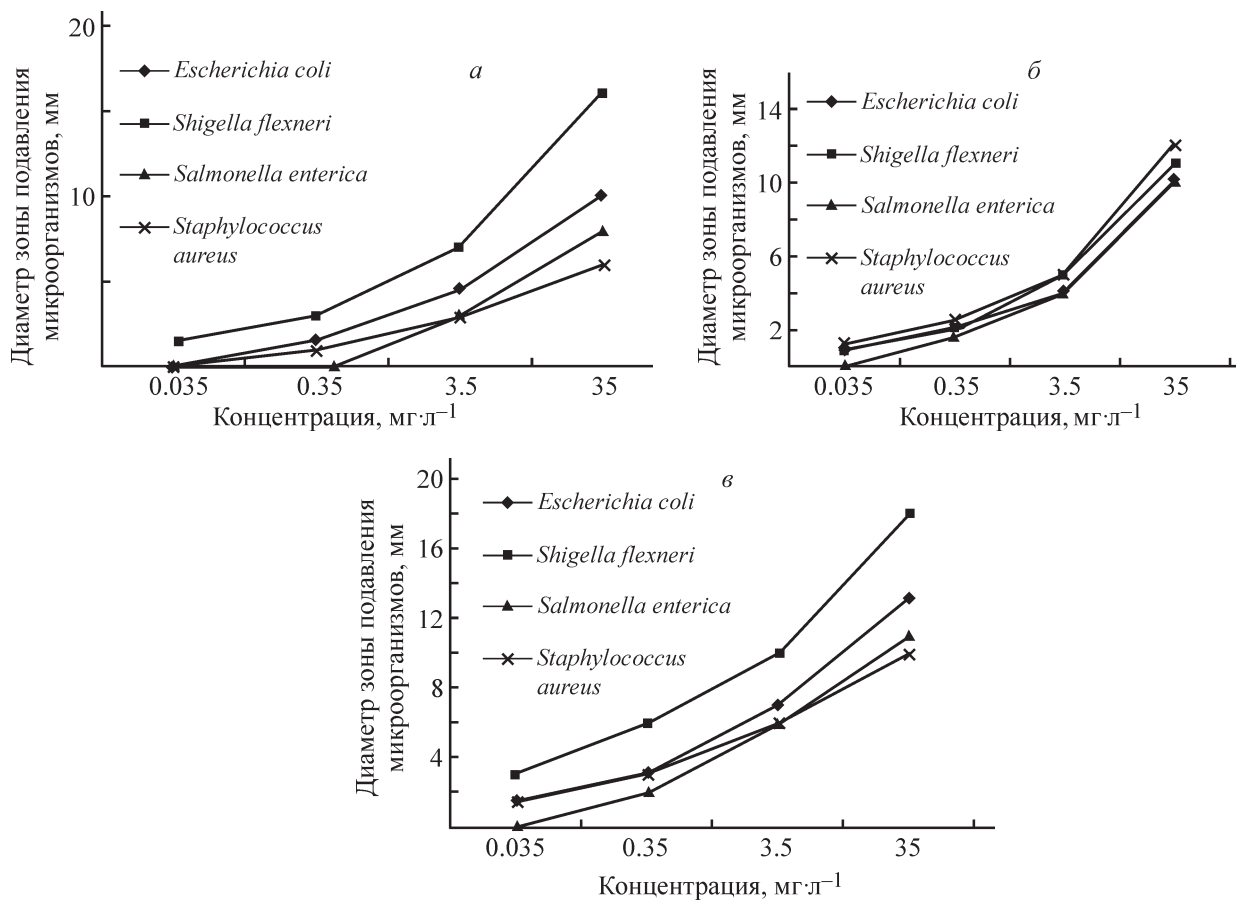


Рис. 1. Зависимость антибактериальной активности от концентрации (E)-3-фенил-8-(проп-1-ен-1-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[e][1,3]оксазина (а), (E)-8-(проп-1-ен-1-ил)-3-пропил-3,4-дигидро-2Н-бензо[e][1,3]оксазина (б), (E)-3-гексил-8-(проп-1-ен-1-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[e][1,3]оксазина (в).

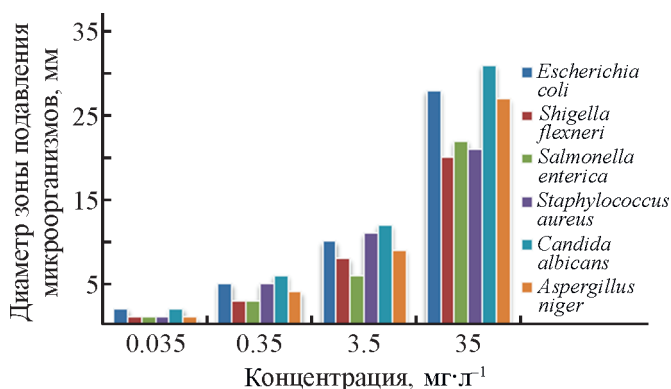


Рис. 2. Противомикробная активность (Е)-3-бензил-8-(проп-1-ен-1-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,3]оксазина (3d).

ная и фунгицидная активности (3d) — 0.035 мг·л⁻¹ (рис. 1, 2).

Под действием амоксициллина наблюдается повреждение клеточной стенки и клеточной мембраны *E. coli* (рис. 3, б), рост бактерий прекращается и они теряют способность размножаться. В присутствии соединения (3d) происходит патоморфологическое изменение ультраструктуры *E. coli* (рис. 3, в) — разрушаются внутренние и внешние слои оболочки *E. coli*, степень повреждения бактерии *E. coli* много выше, чем в присутствии амоксициллина. Полученные результаты согласуются с результатами более ранних исследований [8, 9].

Таким образом, наличие в соединении (3d) бензоксазинового и бензильного фрагментов значительно повышает его антимикробную активность в сравнении с соединениями (3а–с) и амоксициллином.

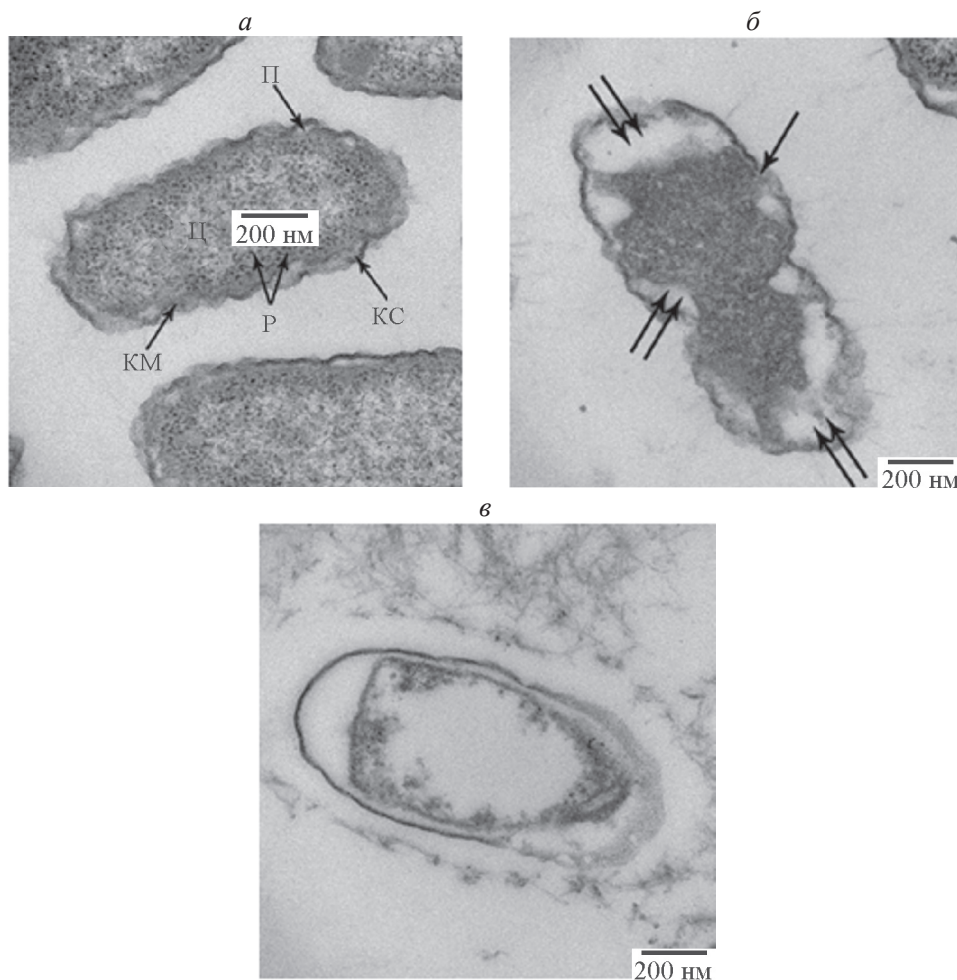


Рис. 3. Ультраструктура клетки *Escherichia coli* в отсутствие (3d) и амоксициллина (а), частично поврежденной амоксициллином (б) (повреждение клеточной стенки и клеточной мембраны показано двумя стрелками, повреждение клеточной стенки показано одной стрелкой) и разрушенной (Е)-3-бензил-8-(проп-1-ен-1-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,3]оксазином (в).

Ц — цитоплазма, КМ — клеточная мембрана или плазматическая мембрана, КС — клеточная стенка, Р — рибосома, П — пептидогликан.

Выводы

Бензоксазины, синтезированные путем взаимодействия 2-пропенилфенола, формальдегида и первичных аминов, проявляют высокую антимикробную активность в отношении микроорганизмов *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Shigella flexneri*, *Salmonella enterica* и *Aspergillus niger*. Наиболее высокой бактерицидной и фунгицидной активностью обладает (Е)-3-бензил-8-(проп-1-ен-1-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[e][1,3]оксазин, содержащий в структуре как 1,3-бензоксазиновый, так и бензильный фрагменты.

Благодарности

Автор выражает благодарность и глубокую признательность заведующей отделом микробиологии Республиканской санитарно-карантинной инспекции Министерства здравоохранения Ph. D. по биологическим наукам Г. А. Гулиевой за оказанную помощь в исследовании антимикробных свойств синтезируемых соединений, а также старшему научному сотруднику лаборатории электронной микроскопии Азербайджанского медицинского университета Ph. D. по медицине Ф. Г. Рзаеву за помощь в исследовании ультраструктуры клетки *E. coli* методом электронной микроскопии.

Финансирование работы

Работа выполнена при финансовой поддержке Фонда развития науки при Президенте Азербайджанской Республики — Грант № EIF/MQM/Elm-Tehsil-1-2016-1(26)-71/01/3.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Информация об авторах

Мехтиева Гюнай Мюзакир кызы, к.х.н., научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Химия алкенилфенолов» химического факультета Бакинского государственного университета, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4293-6555>

Список литературы

- [1] Mansouri S. G., Zali-Boeini H., Zomorodian K., Khalvati B., Pargali R. H., Dehshahri A., Rudbari H. A., Sahihi M., Chavoshpour Z. Synthesis of novel naphtho[1,2-e][1,3]oxazines bearing an arylsulfonamide moiety and their anticancer and antifungal activity evaluations // Arab. J. Chem. 2020. N 13. P. 1271–1282. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2017.10.009>
- [2] Mymoona A., Shaikh H., Syed M. H., Mohammad M. A., Akhter N. Synthesis of some new 3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazines under microwave irradiation in solvent-free conditions and their biological activity // Med. Chem. Res. 2010. N 20. P. 1147–1153. <https://doi.org/10.1007/s00044-010-9451-x>
- [3] Arslan M. Synthesis and characterization of novel mussel-inspired benzoxazines by thiol-benzoxazine chemistry // Turk. J. Chem. 2019. N 43. P. 1472–1485. <https://doi.org/10.3906/kim-1905-26>
- [4] Periyasamy Th., Asrafalia Sh. P., Muthusamy S. New benzoxazines containing polyhedral oligomeric silsesquioxane from eugenol, guaiacol and vanillin // New J. Chem. 2015. N 39. P. 1691–1702. <https://doi.org/10.1039/C4NJ02047B>
- [5] Hao Z., Lv S., Song Sh., Li Y., Zhang H. Dynamic mechanical and thermal properties of copolymer from o-allylphenol and 4,4-diaminodiphenyl methane-based benzoxazine and bisphenol-A type novolac epoxy resin // J. Therm. Anal. Calorim. 2015. N 119. P. 1439–1444. <https://doi.org/10.1007/s10973-014-4239-8>
- [6] Burke W. J. 3,4-Dihydro-1,3,2H-benzoxazines. Reaction of p-substituted phenols with N,N-dimethylolamines // JACS. 1949. N 71. P. 609–612. <https://doi.org/10.1021/ja01170a063>
- [7] Burke W. J., Bishop J. L., Glennie E. L. M., Bauer W. N. A new aminoalkylation reaction. Condensation of phenols with dihydro-1,3-oxazines // J. Org. Chem. 1965. N 30. P. 3423–3427. <https://doi.org/10.1021/jo01021a037>
- [8] Famuyide I. M., Fasina F. O., Eloff J. N., McGaw L. J. The ultrastructural damage caused by *Eugenia zeyheri* and *Syzygium legatii* acetone leaf extracts on pathogenic *Escherichia coli* // BMC Veter. Res. 2020. N 16. P. 326. <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02547-5>
- [9] Wang J., Ma M., Yang J., Chen L., Yu P., Wang J., Gong D., Deng Sh., WEN X., Zeng Z. In vitro antibacterial activity and mechanism of monocaprylin against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. // J. Food Protection. 2018. V. 12. N 81. P.1988–1996. <http://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-18-248>