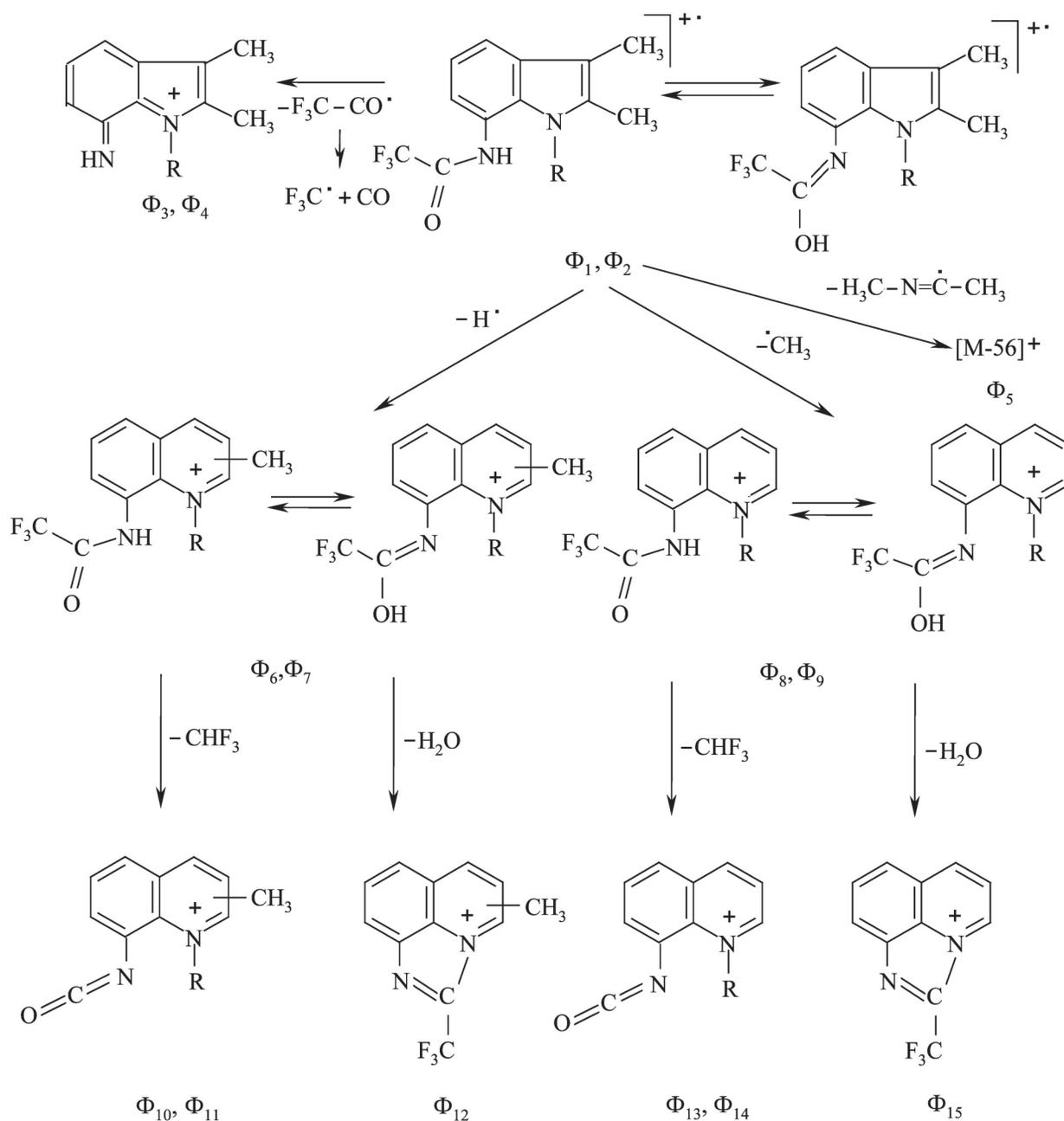


Вероятно, это связано с пространственными затруднениями, создаваемыми *N*-метильной группой пиррольного кольца индола. При проведении хроматографического контроля за ходом реакции обнаружены две формы соединений **3** и **4** – карбонильная (**a**) и енольная (**b**), имеющие разные значения R_f .

В отличие от УФ-спектров исходных соединений **1** и **2**, содержащих по два максимума поглощения (227, 275 и 232, 285 нм для аминов **1**

и **2** соответственно), в УФ-спектрах полученных соединений **3** и **4** в этаноле проявляются три полосы поглощения со значениями $\lambda_{\text{макс}}$, равными 212, 230, 298 нм для амида **3** и 212_{пл.} (плечо), 232, 290 нм для амида **4**. Появление дополнительной полосы или плеча (212 нм) объясняется наличием в молекуле амидной группы, а смещение максимума π - π -переходов в длинноволновую область связано с удлинением цепи сопряжения в молекуле амида.

Схема 2



$\text{R}=\text{H}$ ($\Phi_1, \Phi_3, \Phi_6, \Phi_8, \Phi_{10}, \Phi_{12}, \Phi_{13}, \Phi_{15}$); $\text{R}=\text{CH}_3$ ($\Phi_2, \Phi_4, \Phi_5, \Phi_7, \Phi_9, \Phi_{11}, \Phi_{14}$)

Структуру соединений **3** и **4** подтверждают также данные спектров ЯМР ¹H. Существенное различие спектров ЯМР ¹H в ДМСО-d₆ полученных амидов **3**, **4** и аминокиндолов **1**, **2** заключается в отсутствии сигнала протонов группы NH₂ в области 4.75 или 4.67 м.д. и наличии сигнала атома водорода N–H с химическим сдвигом 10.91 м.д. (для **3a**), 11.31 м.д. (для **4a**), а также протона группы O–H с химическим сдвигом 7.36 м.д. (для **4b**). Сигналы атомов водорода группы 2,3-CH₃ проявляются в спектрах в виде двух сильнополюсных синглетов, протоны АВС-системы бензольного кольца дают два дублета и триплет. В спектрах ЯМР ¹H присутствуют также синглетные сигналы 1-H (для **3**) и 1-CH₃ (для **4**).

Анализ спектральных данных ЯМР ¹H показал, что в растворе ДМСО-d₆ существует форма **a** соединения **3**, а для структуры **4** обнаружена смесь таутомеров **b** и **a** в соотношении 3:1 (согласно интегральной интенсивности характеристичных сигналов протонов). Повышению стабильности енольной формы **b** для соединения **4** способствует наличие метильной группы у пиррольного атома азота.

Дополнительную информацию о строении амидов **3** и **4** дают масс-спектральные исследования. Изучаемые соединения в условиях электронной ионизации довольно стабильны, о чем свидетельствует наличие пиков молекулярных ионов с максимальной интенсивностью. Индолиламиды **3** и **4** в условиях регистрации масс-спектров, вероятно, находятся в двух таутомерных формах – карбонильной (**a**) и енольной (**b**). Первоначально молекулярные ионы Φ₁, Φ₂ каждой из этих форм, как это характерно для полиметилиндолов [8–10], элиминируют либо атом водорода, либо метиль-

ный радикал, превращаясь в ионы Φ₆, Φ₇, Φ₈, Φ₉ (схема 2).

Третье направление распада молекулярных ионов – образование фрагментных ионов Φ₃, Φ₄ за счет отщепления радикала F₃ССО от карбонильной (**a**) формы амида. Образование трифторацетильного фрагмента подтверждается также наличием в спектре сигналов ионов с *m/z*, равным 69 и 28, отвечающих конечным продуктам распада F₃ССО. Дальнейшее превращение продуктов элиминирования Н и СН₃, а именно ионов Φ₆, Φ₇, Φ₈, Φ₉, протекает по двум направлениям – с образованием фрагментов либо Φ₁₀, Φ₁₁, Φ₁₃, Φ₁₄, либо Φ₁₂, Φ₁₅. Фрагментные ионы Φ₁₀, Φ₁₁, Φ₁₃, Φ₁₄ возникают из ионов Φ₆, Φ₇, Φ₈, Φ₉ в форме **a** в результате отщепления молекулы трифторметана; фрагментные ионы Φ₁₂, Φ₁₅ возникают из Φ₆, Φ₈ в форме **b** за счет потери молекулы воды.

Существенное различие в масс-спектральном распаде амидов **3** и **4** заключается в отсутствии фрагментных ионов, получающихся из Φ₇ и Φ₉ в результате отщепления молекулы воды. Это свидетельствует в пользу того, что в образовании H₂O в случае амида **3** участвует ОН-группа и атом водорода, связанный с атомом азота пиррольного фрагмента енольной формы **b**.

Обнаружено еще одно различие в поведении амидов **3** и **4** в условиях электронной ионизации. Так, в масс-спектре соединения **4** наблюдается интенсивный (24,52%) сигнал фрагментного иона Φ₅ (*m/z* = 214), образование которого, предположительно, обусловлено элиминированием радикала [H₃C–N=C–CH₃][•]. Такая фрагментация пиррольного кольца полиметилированной индольной системы ранее не была описана.

Значения величин МПК в мкг/мл для соединений **3** и **4** и диоксидина в отношении тест-штаммов микроорганизмов

Тип тест-штамма исследуемого микроорганизма	Соединение, МПК в мкг/мл		
	3	4	Диоксидин [11]
<i>S. aureus</i> 29213	31,3	62,3	125,0–1000,0
<i>S. pyogenes</i> 1238	31,3	31,3	–
<i>E. coli</i> 25922	125,0	125,0	8,0–250,0
<i>P. aeruginosa</i> 27853	125,0	125,0	125,0–1000,0
<i>K. pneumoniae</i> 9172	более 250,0	125,0	8,0–250,0

У индолиламидов **3** и **4**, подвергнутых скринингу, обнаружена противомикробная активность. Результаты исследований в виде значений минимальных подавляющих концентраций (МПК) приведены в таблице.

Как видно из таблицы, для соединения **3** в отношении грамположительных тест-штаммов исследуемых микроорганизмов *S. aureus 29213* и *S. pyogenes 1238* величина МПК составила 31,3 мкг/мл. В отношении грамотрицательных штаммов амид **3** также был эффективен. При этом рост *E. coli 25922* и *P. aeruginosa 27853* подавлялся в концентрации 125 мкг/мл, за исключением *K. pneumoniae 9172*, для которого величина МПК составила более 250 мкг/мл. Соединение **4** проявило наибольшую противомикробную активность в отношении грамположительных тест-штаммов и так же, как амид **3**, подавляло рост *S. pyogenes 1238* при концентрации в бульоне Мюллера–Хинтона (МХБ), равной 31,3 мкг/мл. Однако для *S. aureus 29213* величина МПК исследуемого соединения **4** была несколько выше и составила 62,3 мкг/мл. В отношении грамотрицательных тест-штаммов соединение **4** проявило сходную активность. Так, для *E. coli 25922* и *P. aeruginosa 27853* его величина МПК составила 125 мкг/мл, но в отличие от амида **3**, соединение **4** в концентрации 125 мкг/мл активно подавляло рост тест-штамма *K. pneumoniae 9172*. Выявленная противомикробная активность исследованных соединений не только не уступает, но и превосходит аналогичную активность препарата сравнения диоксидина, который способен подавлять рост грамположительных штаммов представителей рода *Staphylococcus* (в диапазоне концентраций 125–1000 мкг/мл) и рода *Streptococcus* (в диапазоне концентраций 64–1000 мкг/мл. По антимикробной активности в отношении грамотрицательных тест-штаммов изученные соединения также не уступают препарату сравнения (таблица).

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H записаны на мультядерном спектрометре ядерного магнитного резонанса «Joel JNM-ECX400» (400 МГц) в ДМСО- d_6 . Электронные спектры получены на приборе «LEKI SS2109UV» в этаноле. Масс-спектры зарегистрированы на масс-спектрометре «Finnigan MAT INCOS-50» с прямым вводом образца в ионный источник при энергии ионизации 70 эВ. Элементный анализ проводили на элементном

анализаторе «vario MICRO cube». Названия аминам и амидам даны по правилам компьютерной программы ACD/LABS IUPAC Name Generator. Структурные формулы соединений нарисованы в компьютерной программе ISIS Draw 2,4. Для расчета эффективных зарядов на атомах азота (в а.е.з.) в аминах **1** и **2** использовали метод функционала плотности с гибридным функционалом B3LYP [12] и базисным набором 6-31G [13], расчеты осуществлялись в программном пакете Orca [14].

Очистку продуктов реакции проводили методом колоночной хроматографии. В качестве сорбента использовали оксид алюминия (нейтральный, I и II ст. акт. по Брокману). Контроль за ходом реакций, чистотой полученных соединений, определение R_f осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (система указана конкретно для каждого соединения в методике эксперимента).

N-(2,3-Диметил-1H-индол-7-ил)-2,2,2-трифторацетамид (3). К раствору 0,32 г (2 ммоль) 7-амино-2,3-диметилиндола (**1**) в 150 мл абсолютного бензола добавляли 5 мл (42 ммоль) этилового эфира трифторуксусной кислоты, каталитическое количество ледяной уксусной кислоты и кипятили до исчезновения исходного амина (хроматографический контроль). По окончании реакции (30 ч кипячения) из реакционной смеси досуха отгоняли бензол, избыток эфира и следы уксусной кислоты. Твердый остаток растворяли в хлороформе и пропускали через слой оксида алюминия. Выход индолилтрифторацетида 57%, $T_{\text{пл.}} = 119\text{--}121\text{ }^\circ\text{C}$, $R_f = 0,12; 0,83$ (бензол : этилацетат 5:1). Найдено, %: С 56,03; Н 4,19; М 256 (масс-спектрометрически). $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 56,25; Н 4,33; М 256. Спектр УФ (этанол) $\lambda_{\text{макс}}$ (lg ϵ): 212 (4,47), 231 (4,37), 298 (3,95) нм; спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 2.12 (3H, с, 3- CH_3), 2.30 (3H, с, 2- CH_3), 6.92 (1H, т, $J = 7,8$ Гц, H-5), 7.00 (1H, д, $J = 7,8$ Гц, H-6), 7.27 (1H, д, $J = 7,8$ Гц, H-4), 10,57 (1H, с, H-1), 10.91 (1H, с, H-N) м.д. Масс-спектр m/z (% к $J_{\text{макс}}$): 256 (100), 255 (34,13), 241 (10,61), 237 (15,82), 223 (10,81), 185 (5,61), 159 (7,71), 69 (7,11), 28 (7,41), 18 (17,22).

N-(1,2,3-Триметил-1H-индол-7-ил)-2,2,2-трифторацетамид (4). Получают аналогично из 0,35 г (2 ммоль) 7-амино-1,2,3-триметилиндола (**2**), но для окончания реакции реакционную смесь нагревают в течение 50 ч. Полученный амид очищают на колонке с окисью алюминия в системе

хлороформ : петролейный эфир = 5:1. Выход 65%, $T_{пл.} = 126-128\text{ }^{\circ}\text{C}$, $R_f = 0,21$; 0.87 (бензол : этилацетат = 5:1). Найдено, %: С 57,32; Н 4,70; М 270 (масс-спектрометрически). $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 57.48, Н 4.85; М 270. Спектр УФ (этанол) $\lambda_{\text{макс}} (\lg \epsilon)$: 212_{пл} (4,40), 232 (4,73), 290 (4,15) нм, спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) таутомерной формы **a**: 2.18 (3H, с, 3- CH_3), 2.30 (3H, с, 2- CH_3), 3.69 (3H, с, 1- CH_3), 6.88 (1H, д, $J = 8,0$ Гц, Н-6), 6.99 (1H, т, $J = 8,0$ Гц, Н-5), 7.42 (1H, д, $J = 8,0$ Гц, Н-4), 11.35 (1H, С, Н-N) м.д.; таутомерной формы **b**: 2.18 (3H, с, 3- CH_3), 2.31 (3H, с, 2- CH_3), 3.94 (3H, с, 1- CH_3), 6.99 (1H, т, $J = 8,0$ Гц, Н-5), 7.17 (1H, д, $J = 8,0$ Гц, Н-6), 7.36 (1H, с, Н-O), 7.42 (1H, д, $J = 8,0$ Гц, Н-4) м.д. Соотношение таутомерной формы **a** и таутомерной формы **b**, согласно интегральной интенсивности характеристичных сигналов протонов в спектре ЯМР ^1H , составляет 1:3. Масс-спектр m/z (% к $J_{\text{макс}}$): 270 (100), 269 (18,62), 255 (16,52), 239 (6,71), 214 (24,52), 201 (8,00), 199 (15,02), 185 (6,51), 184 (10,31), 183 (8,81), 173 (43,74), 69 (10,51), 28 (10,71).

Антибактериальная активность N-(2,3-диметил-1H-индол-7-ил)- и N-(1,2,3-триметил-1H-индол-7-ил)-2,2,2-трифторацетамидов (3, 4).

При проведении микробиологического эксперимента исследуемые соединения использовали в виде раствора (в качестве растворителя применяли «Димексид» для приготовления растворов наружного применения, производство ОАО «Марбиофарм»). В качестве тест-штаммов микроорганизмов при изучении противомикробной активности соединений **3** и **4** использовали 5 музейных штаммов: *Staphylococcus aureus* 29213 ATCC, *Escherichia coli* 25922 ATCC, *Pseudomonas aeruginosa* 27853 ATCC, *Streptococcus pyogenes* 1238 ATCC и *Klebsiella pneumoniae* 9172 ATCC. Штаммы, использованные в работе, получены из коллекции музея живых культур ФГУН «ГИСК им. Л.А. Тарасевича». Определение антимикробной активности амидов **3** и **4** проводили методом серийных разведений в бульоне Мюллера–Хинтона (макрометод «пробирочный») (МУК 4.2.1980-04) [15]. В качестве препарата сравнения использовали противомикробный препарат диоксидин (производное ди-N-оксихиноксалина) с высокой химиотерапевтической активностью, широко применяемый в лечебной практике.

Конфликта интересов нет.

Дополнительных материалов нет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ямашкин С.А., Позднякова О.В., Юровская М.А. // Вестн. Моск. ун-та. 2014. Сер. 2. Химия. Т. 55. № 1. С. 36.
2. Ямашкин С.А., Жукова Н.В., Романова И.С. // ХГС. 2008. № 7. С. 991.
3. Кадималиев Д.А., Степаненко И.С., Надежина О.С., Ямашкин С.А. // Микология и фитопатология. 2014. Т. 48. Вып. 5. С. 309.
4. Степаненко И.С., Котькин А.И., Ямашкин С.А. // Проблемы медицинской микологии. 2015. Т. 17. № 3. С. 135.
5. Kay C. W. M., Mennenga B., Gorisch He., Bittl R. // J. Biological Chemistry. 2006. Vol. 281. N 3. P. 1470.
6. Степаненко И.С., Котькин А.И., Ямашкин С.А. // Фундаментальные исследования. 2013. № 8. С. 1406.
7. Алямкина Е.А., Степаненко И.С., Ямашкин С.А., Юровская М.А. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2016. Т. 57. № 6. С. 410.
8. Хмельницкий Р.А. // ХГС. 1974. № 3. С. 291.
9. Терентьев П.Б. Масс-спектрометрия в органической химии. М., 1979. С. 115.
10. Лебедев А.Т. Масс-спектрометрия в органической химии. М., 2010. С. 269.
11. Падейская Е.Н. // Инфекции и антимикробная терапия. 2001. Т. 3. № 5. С. 105.
12. Stephens P.J., Devlin F.J., Chabrowski C.F., Frisch M.J. // J. Phys. Chem. 1994. Vol. 98. P. 11623.
13. Hehre W.J., Ditchfield R., Pople J.A. // J. Chem. Phys. 1972. Vol. 56. P. 2257.
14. Neese F. // Mol. Sci. 2012. Vol. 2. N 1. P. 73.
15. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (Методические указания МУК 4.2.1890-04). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2004. Т. 6. № 4.

Поступила в редакцию 10.11.2018

Получена после доработки 12.02.2019

Принята к публикации 14.02.2019

SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF *N*-(INDOLYL) TRIFLUOROACETAMIDES

I.S. Stepanenko¹, S.A. Yamashkin^{2*}, A.I. Kot'kin², M.A. Yurovskaya³

(¹*N.P. Ogarev's Mordovia State University, Saransk, Russia;* ²*Mordovian State Pedagogical Institute, Saransk, Russia;* ³*Department of Organic Chemistry by Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;* **e-mail: yamashk@yandex.ru*)

Based on 2, 3-dimethyl-, 1, 2, 3-trimethyl-7-aminoindoles and ethyl ester of trifluoroacetic acid, a method for the synthesis of the corresponding trifluoroacetamides has been developed. The obtained compounds were screened for antimicrobial activity in relation to the standard strains of the *Staphylococcus aureus* 29213, *Escherichia coli* 25922, *Pseudomonas aeruginosa* 27853, *Streptococcus pyogenes* 1238, *Klebsiella pneumoniae* 9172 and they showed antimicrobial activity comparable to the widely used in the clinic antimicrobial drug – dioksidin.

Key words: The reaction of heteroaromatic amines with ethyl ether of trifluoroacetic acid, the synthesis of *N*-(indolyl)-2,2,2-trifluoroacetamides, antimicrobial activity of *N*-(indolyl) trifluoroacetamides.

Сведения об авторах: *Степаненко Ирина Семеновна* – доцент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии медицинского института Мордовского государственного университета им. Н. П. Огарева, канд. мед. наук, доцент (*yamashk@mail.ru*); *Ямашкин Семен Александрович* – профессор кафедры химии, технологии и методик обучения естественно-технологического факультета Мордовского государственного педагогического института им. М.Е. Евсевьева, докт. хим. наук (*yamashk@yandex.ru*); *Котькин Алексей Иванович* – ст. преподаватель кафедры химии, технологии и методик обучения естественно-технологического факультета Мордовского государственного педагогического института им. М.Е. Евсевьева (*19aleksey90@mail.ru*), *Юровская Марина Абрамовна* – вед. науч. сотр. кафедры органической химии химического факультета МГУ, докт. хим. наук, профессор (*yumar@org.chem.msu.ru*).