

УДК 547:579.61(045)

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-(ИНДОЛИЛ)ТРИФТОРАЦЕТАМИДОВ НА ОСНОВЕ ЗАМЕЩЕННЫХ 6-АМИНОИНДОЛОВ

И.С. Степаненко¹, С.А. Ямашкин^{2*}, М.А. Юровская³

(¹ ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»; ² ФГБОУ ВО «Мордовский государственный педагогический институт им. М.Е. Евсевьева»; ³ ФГБОУ ВО «Московский государственный университета имени М.В. Ломоносова», химический факультет, кафедра органической химии; *e-mail: ymashkina@mail.ru)

При осуществлении синтеза новых N-(индол-6-ил)трифторацетамидов изучена реакция ацилирования замещенных 6-аминоиндолы этиловым эфиром трифторуксусной кислоты. Установлены особенности протекания реакции в зависимости от характера орто-заместителя к аминогруппе в бензольном кольце молекулы индола. Полученные соединения, имеющие исключительно амидную таутомерную форму, были подвергнуты скринингу на противомикробную активность по отношению к штаммам микроорганизмов *S. aureus* 6538, *S. aureus* 43300 (MRSA), *E. coli* 25922, *P. aeruginosa* 27853, *S. pyogenes* 19615. Приведены результаты выявленной противомикробной активности исследованных соединений, превосходящую аналогичную активность препарата сравнения диоксилина.

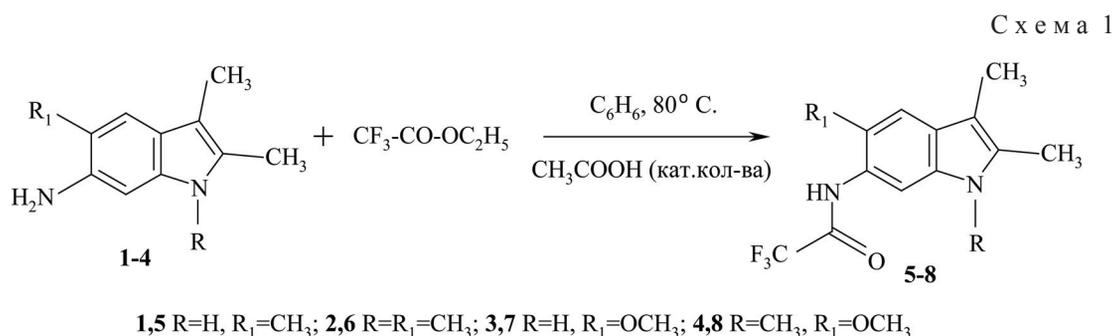
Ключевые слова: трифторацетилирование гетероароматических аминов этилтрифторацетатом, замещенные N-(индол-6-ил)трифторацетамиды, противомикробная активность N-(индол-6-ил)трифторацетамидов.

Замещенные 4-, 5-, 6-, 7-аминоиндолы используют в качестве исходных компонентов при синтезе биологически активных соединений (индолиламинов, индолилениаминов, пирролохинолинов). Среди них имеются соединения, обладающие противомикробной активностью, причем способность подавлять развитие штаммов микроорганизмов зависит от природы заместителей и структуры индольного соединения [1, 2].

Так, индолиламины на основе 7-амино-2,3-диметил-, 7-амино-1,2,3-триметилиндолы и этилтрифторацетата проявляют противомикробную активность, сравнимую с широко используемым в клинической практике препаратом диоксилином [3]. Продолжая исследования в этом направлении, мы получили и исследовали на противомикробную активность новые N-(индол-6-ил)трифторацетамиды 5–8. При получении амидов изучены реакции трифторацетилирования 6-амино-2,3,5-триметил-, 1,2,3,5-тетраметил-, 2,3-диметил-5-метокси-, 1,2,3-триметил-5-метоксииндолы (1–4). В качестве мягкого ацилирующего средства использован этиловый эфир трифторуксусной кислоты. Применение этилтрифторацетата в этих целях связано с тем, что аминоиндолы трифторацетилируются изби-

рательно только по аминогруппе, не затрагивая группу NH пиррольного кольца. Мы установили, что аминоиндолы 1–4 при нагревании в бензоле с этилтрифторацетатом со следами ледяной уксусной кислоты превращаются в соответствующие амиды 5–8 (схема 1).

Для окончания реакции требуется многочасовое нагревание на водяной бане. Конец превращений определяют хроматографически. По временному интервалу полного протекания трифторацетилирования можно судить о реакционной способности каждого из четырех использованных аминоиндолы. Так, для полного превращения метоксизамещенных аминоиндолы 3, 4 в соответствующие амиды 7, 8 требуется 32–34 ч нагревания, в то время как амины с орто-метильной группой требуют более чем удвоенного интервала времени (74–84 ч). Такое различие в реакционной способности аминоиндолы невозможно объяснить с позиции их нуклеофильных возможностей, так как расчетные величины а.е.з. (атомные величины заряда) на атомах азота аминогруппы в молекулах всех соединений довольно близки (для аминоиндолы 1, 2, 3 и 4 величины а.е.з. составляют –0,8290; –0,8290; –0,8232 и –0,8232 соответственно; расчеты проведены методом функционала плотности (DFT)



при использовании гибридного функционала V3LYP и базисного набора 6-31G) [4–6]. Вероятно, на протекание реакции нуклеофильного замещения определенное влияние оказывают стерические факторы: подход этоксикарбонильной группы к аминогруппе пространственно больше ограничивает метильный радикал, чем метоксигруппа.

В пользу образования *N*-(2,3,5-триметил-1H-индол-6-ил)-, *N*-(1,2,3,5-тетраметил-1H-индол-6-ил)-, *N*-(2,3-диметил-5-метокси-1H-индол-6-ил)-, *N*-(1,2,3-триметил-5-метокси-1H-индол-6-ил)-2,2,2-трифторацетамидов (**5–8**) свидетельствуют полученные спектры УФ, ЯМР ¹H, ¹⁹F и масс-спектры.

УФ-спектры амидов **5, 6** характеризуются тремя полосами поглощения (210_{пл.}, 225, 290 нм для амида **5**; 210_{пл.}, 232, 297 нм для амида **6**) в отличие от аналогичных спектров исходных аминов **1, 2**, где имеют место четыре полосы (212_{пл.}, 233, 277, 307 нм для амина **1**; 215_{пл.}, 237, 291, 310 нм для амина **2**). В спектрах полученных соединений **5, 6** в области длинных волн проявляется одно широкое поглощение вместо двух ярко выраженных длинноволновых полос в спектрах исходных аминов. В спектрах 1-метилзамещенных (в отличие от незамещенных) как исходных, так и полученных амидов, все полосы поглощения незначительно смещены в область длинных волн. Изменения в картине УФ-спектров амининдолов **3, 4** при превращении их в соответствующие амиды **7, 8** аналогичны. Так, в спектрах амидов также проявляются три максимума поглощения (209_{пл.}, 228, 312 нм для амида **7**, 209, 227, 312 нм для амида **8**) вместо четырех полос в спектрах исходных аминов (212_{пл.}, 230, 285_{пл.}, 312 нм для амина **3**; 212_{пл.}, 231, 293, 313 нм для амина **4**). Как видно, максимумы полос поглощения неметирированного и метилированного по азоту пиррольного кольца амида в этом случае находятся в области одинаковых длин волн.

Таким образом, главное отличие спектров амидов **7, 8**, так же как и амидов **5, 6**, состоит

в наличии одной объединенной длинноволновой полосы вместо двух в аминах, что свидетельствует об изменении характера замещения в бензольном кольце π-π-сопряженной части индольной системы. Однако в спектрах метоксизамещенных амидов **7, 8**, в отличие от амидов **5, 6**, длинноволновая полоса смещена в область длинных волн на 15–20 нм, вероятно, из-за включения в цепь сопряжения CH₃O-группы.

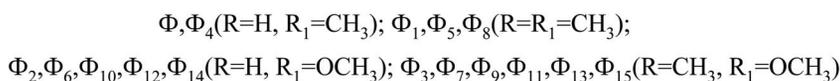
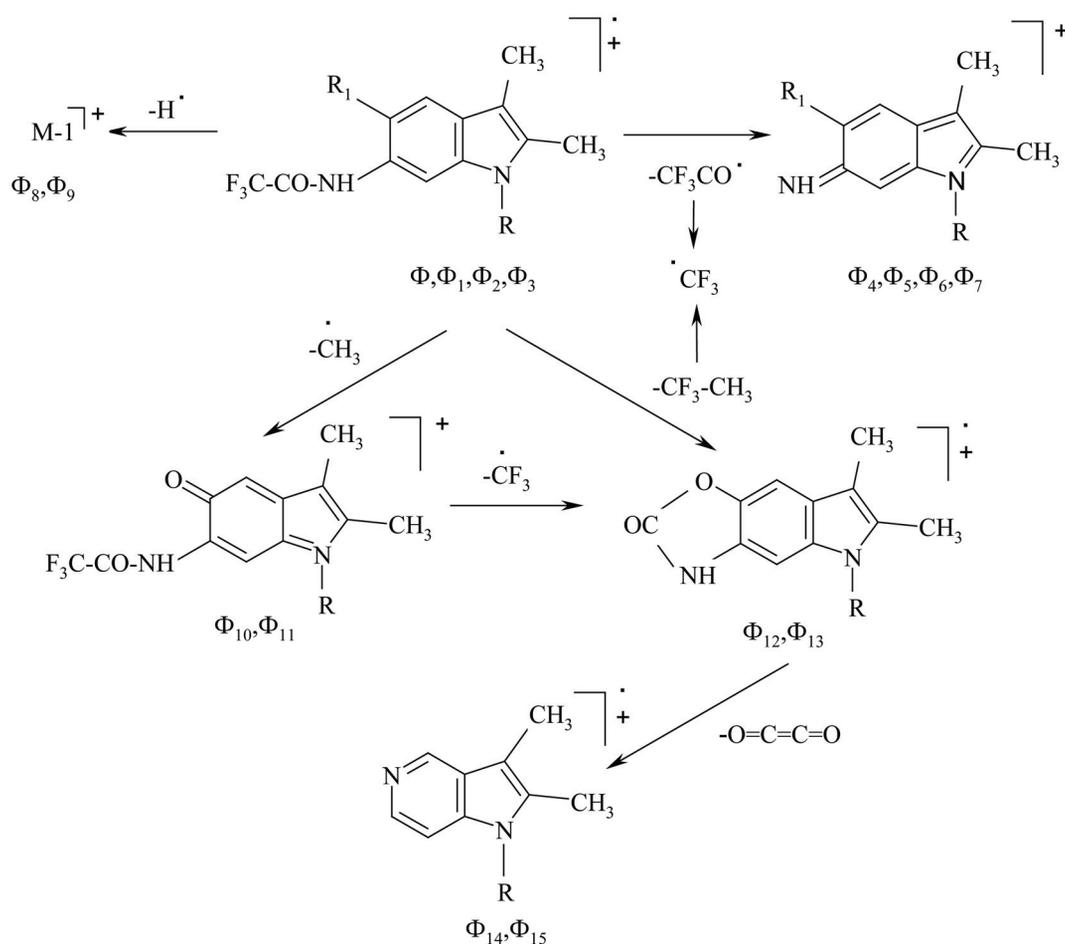
В спектрах ЯМР ¹H соединений **5, 6** в ДМСО-d₆ наблюдаются одиночные сигналы водородов трех метильных групп (3-CH₃ – 2.13 м.д., 2-CH₃ – 2.22 м.д., 5-CH₃ – 2.30 м.д. для амида **5**), четырех метильных групп (3-CH₃ – 2.13 м.д., 2-CH₃ – 2.20 м.д., 5-CH₃ – 2.28 м.д., 1-CH₃ – 3.57 м.д. для амида **6**), двух протонов бензольного кольца (7-H – 7.10 м.д., 4-H – 7.23 м.д. для амида **5**, 7-H – 7.20 м.д., 4-H – 7.25 м.д. для амида **6**), амидного водорода (6-NH – 10.73 м.д. для амида **5**, 6-NH – 10.79 м.д. для амида **6**), что соответствует амидным структурам.

Спектры ЯМР ¹H в ДМСО-d₆ также подтверждают строение амидов **7, 8**. В спектрах имеются синглетные сигналы водородов трех метильных групп для амида **7** (3-CH₃, 2-CH₃, 5-OCH₃) в области 2.11, 2.26, 3.79 м.д. соответственно, четырех метильных групп для амида **8** (3-CH₃, 2-CH₃, 1-CH₃, 5-OCH₃) в области 2.14, 2.28, 3.56, 3.79 м.д. соответственно, двух протонов бензольного кольца (7-H – 6.97 и 4-H – 7.37 м.д. для амида **7**, 7-H – 7.01 и 4-H – 7.42 м.д. для амида **8**), слабополюсного сигнала амидного протона 6-NH в области 10.53 м.д. для амида **7** и в области 10.41 м.д. для амида **8**.

Доказательством наличия трифторметильной группы в полученных соединениях служат спектры ЯМР ¹⁹F, где имеются синглетные сигналы с химическим сдвигом –73.78 м.д. для амида **5**, 73.78 м.д. для амида **6**, –73.78 м.д. для амида **7** и –73.75 м.д. для амида **8**.

Структура амидов **5–8** подтверждается также их поведением в условиях электронной ионизации. На основании полученных

Схема 2



масс-спектральных данных предложена схема масс-спектрального распада соединений **5–8** (схема 2).

Полученные амиды **5–8** довольно устойчивы в условиях масс-спектральной съемки, о чем свидетельствуют пики молекулярных ионов Φ (91,89%), Φ_1 (100,00%), Φ_2 (100,00%), Φ_3 (100,00%). Основным направлением распада молекулярных ионов трифторметилзамещенных амидов **5, 6** является элиминирование трифторацетильного радикала (F_3C-CO) из боковой цепи с образованием ионов Φ_4 (87,79%) для соединения **5** и Φ_5 (56,56%) для соединения **6**. Образование ионов Φ_8 (30,83%), Φ_9 (9,01%) обусловлено преобразованием триметилзамещенного пиррольного кольца в *N*-метилпиридиновое за счет отщепления атома водорода от молекулярных ионов [7], причем метильная группа, вероятно, стабилизирует данный ион. Этим можно объяс-

нить то, что в спектрах соединений **5, 7**, не метилированных по пиррольному азоту, пики аналогичных ионов отсутствуют. Электронная ионизация амидов **7, 8** большей частью обусловлена наличием в молекулах метоксигруппы, хотя образование ионов Φ_6 (11,41%), Φ_7 (7,21%) за счет элиминирования трифторацетильного радикала в незначительной степени также наблюдается. В основном соединения **7, 8** ведут себя в условиях электронной ионизации как производные бензола с *орто*-заместителями R–O и R₁–NH [8]. В их спектрах обнаружено присутствие ионов Φ_{12} (61,36%) для соединения **7** и Φ_{13} (41,64%) для соединения **8**, обусловленное последовательной потерей от молекулярных ионов метильного и трифторметильного радикалов (возможно также одновременное отщепление молекулы 1,1,1-трифторэтана за счет *орто*-эффекта. В дальнейшем ионы Φ_{12} и Φ_{13} , элиминируя моле-

Значения величин МПК в мкг/мл для соединений С3, С4, Х3, Х4 и диоксидина в отношении исследуемых штаммов микроорганизмов

Микроорганизм	Контроль диоксидин, мкг/мл [9]	Тип тест-штамма исследуемого микроорганизма	Соединения, МПК в мкг/мл			
			С3	С4	Х3	Х4
<i>Staphylococcus</i> spp.	125,0–1000,0	<i>Staphylococcus aureus</i> 6538- <i>P</i>	250,0	125,0	125,0	0,98
		<i>Staphylococcus aureus</i> 43300 ATCC (<i>MRSA</i>)	125,0	125,0	125,0	0,98
<i>Escherichia coli</i>	8,0–250,0	<i>Escherichia coli</i> 25922 ATCC	3,9	0,98	0,98	0,98
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	125,0–1000,0	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 27853 ATCC	3,9	1,98	250,0	3,9
<i>Streptococcus</i> spp.	8,0–250,0	<i>Streptococcus pyogenes</i> 19615 ATCC	0,98	0,98	125,0	31,3

кулу этилен-1,2-диона перегруппировываются в ионы пирроло[3,2-с]пиридина Φ_{14} (28,23%), Φ_{15} (14,11%). Интенсивный сигнал CF_3 в спектрах обусловлен распадом трифторацетильного радикала и 1,1,1-трифторэтана.

Таким образом, направление масс-спектрального распада *N*-(индол-6-ил)трифторацетамидов значительно отличается от аналогичного распада *N*-(индол-7-ил)трифторацетамидов, изложенного нами в работе [3], что можно объяснить отсутствием имидных таутомерных форм для соединений 5–8 в условиях масс-спектральной съемки.

У *N*-(индолил-6-)-трифторацетамидов, подвергнутых биоскринингу, обнаружена противомикробная активность. Результаты исследования в виде значений минимальных подавляющих концентрации (МПК) приведены в таблице.

Как видно из таблицы, соединение С3 проявило выраженную активность в отношении грамотрицательных тест-штаммов исследуемых микроорганизмов и значения МПК для *E. coli* 25922 и *P. aeruginosa* 27853 составили 3,9 мкг/мл. В отношении грамположительных микроорганизмов активность различалась, высокочувствительным оказался тест-штамм *Streptococcus pyogenes* 19615 (МПК 0,98 мкг/мл), рост тест-штаммов *Staphylococcus aureus* 6538-*P* и *Staphylococcus aureus* 43300 (*MRSA*) подавлялся при концентрации 250,0 и 125,0 мкг/мл соответственно. Соединение С4 проявило сходную противомикробную активность в отношении грамположительных тест-штаммов и так же, как С3, подавляло рост *Staphylococcus aureus* 6538-*P*

и *Staphylococcus aureus* 43300 (*MRSA*) при концентрации в Мюллер–Хинтон-бульоне (МХБ), равной 125,0 мкг/мл. Высокочувствительным оказался тест-штамм *Streptococcus pyogenes* 19615, МПК для него составила 0,98 мкг/мл. В отношении грамотрицательных штаммов исследуемое соединение было высокоактивно, МПК для *E. coli* 25922 и *P. aeruginosa* 27853 составила 0,98 и 1,98 мкг/мл соответственно. Наименьшую противомикробную активность среди исследуемых соединений проявило соединение Х3. Высокочувствительным оказался только тест-штамм *E. coli* 25922. МПК для него равнялась 0,98 мкг/мл. В остальных случаях значения МПК исследуемого соединения Х3 составляли, мкг/мл: 125,0 (для *S. aureus* 6538-*P*); 125,0 (для *S. aureus* 43300 (*MRSA*)); 250,0 (для *P. aeruginosa* 27853); 125,0 (для *S. pyogenes* 19615), что свидетельствует о невысокой чувствительности данных штаммов к исследуемому соединению, но не исключает чувствительность опытных штаммов микроорганизмов. Наибольшую противомикробную активность показало соединение Х4. Используемые тест-штаммы микроорганизмов проявили высокую чувствительность к данному соединению, о чем свидетельствуют значения величин МПК, мкг/мл: 0,98 (для *S. aureus* 6538); 0,98 (*S. aureus* 43300 (*MRSA*)); 0,98 (*E. coli* 25922); 3,9 (*P. aeruginosa* 27853); 31,3 (*S. pyogenes* 19615). В качестве препарата сравнения использовали противомикробный препарат диоксидин (производное ди-*N*-оксихинокалина) («Биосинтез», раствор для местного применения, эндотрахеального и вну-

тривенного введения, 10 мг/мл), широко применяемый в лечебной практике. Этот препарат обладает высокой химиотерапевтической активностью *in vivo* на модельных инфекциях, близких по патогенезу к патологическим процессам у человека (гнойные менингиты, пиелонефриты, септикопиемии) и вызванных штаммами анаэробных бактерий, устойчивых (в том числе полирезистентных) к препаратам других классов, включая штаммы синегнойной палочки и метициллинустойчивых стафилококков. Диоксидин характеризуется широким антибактериальным спектром с бактерицидным действием, активен также в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробных условно-патогенных бактерий. Показана активность диоксида в отношении микобактерий туберкулеза. Выявленная противомикробная активность исследованных индолиламидов превосходит аналогичную активность препарата сравнения диоксида, 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), а также активен в отношении различных штаммов *Escherichia coli* (в диапазоне концентраций 8,0–250,0 мкг/мл) и *Pseudomonas aeruginosa* (в диапазоне концентраций 125,0–1000,0 мкг/мл) [9].

Сравнение данных по микробиологическим исследованиям, приведенных в настоящей работе для *N*-(индол-6-ил)трифторацетамидов, с полученным нами ранее для *N*-(индол-7-ил)трифторацетамидов [3] показывает, что существует зависимость изменения противомикробной активности индолилтрифторацетамидов в зависимости от места расположения амидной группы и природы заместителя в бензольном кольце индольного бицикла, но это станет предметом отдельного исследования.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H записаны на мультиядерном 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 ами-

нам, 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 **1–4** использовали метод функционала плотности с гибридным функционалом B3LYP [4] и базисным набором 6-31G [5], расчеты осуществляли в программном пакете Orca [6]. Очистку продуктов реакции проводили методом колоночной хроматографии. В качестве сорбента использовали оксид алюминия (нейтральный, I и II ст. акт. по Брокману). Контроль за чистотой полученных соединений, определение R_f осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (система – хлороформ).

***N*-(2,3,5-триметил-1H-индол-6-ил)-2,2,2-трифторацетамид (5, лабораторный шифр X3).** К раствору 0,50 г (2,87 ммоль) 6-амино-2,3,5-триметилиндола (**1**) в 150 мл абсолютного бензола добавляют каталитическое количество ледяной уксусной кислоты, 5 мл (42 ммоль) этилового эфира трифторуксусной кислоты и кипятят на водяной бане в течение 84 ч (хроматографический контроль). Полученный *N*-(2,3,5-триметил-1H-индол-6-ил)-2,2,2-трифторацетамид очищают на колонке с окисью алюминия в хлороформе. Выход: 0,25 г (32,47%), $T_{\text{пл.}} = 160–161\text{ }^\circ\text{C}$. $R_f = 0,24$. Найдено, %: С 57,60; Н 4,71; М 270 (масс-спектрометрически). $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{F}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 57,78; Н 4,85; М 270. УФ-спектр (этанол) $\lambda_{\text{макс.}}$ (lg ϵ): 210 $_{\text{пл.}}$ (4.43), 225 (4.48), 290 (4.10) нм; спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 2.13 (3H, с, 3-CH $_3$), 2.22 (3H, с, 2-CH $_3$), 2.30 (3H, с, 5-CH $_3$), 7.10 (1H, с, H-7), 7.23 (1H, с, H-4), 10.61 (1H, с, H-1), 10.73 (1H, с, 6-NH) м.д.; спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6): –73.78 (с, CF $_3$) м.д. Масс-спектр $J_{m/z}$ (% от $J_{\text{макс.}}$): 271 (16,82%), 270 (91,89%), 174 (11,81%), 173 (87,79%), 172 (15,32%), 171 (22,62%), 130 (10,01; 8,71%), 69 (100,00%).

***N*-(1,2,3,5-тетраметил-1H-индол-6-ил)-2,2,2-трифторацетамид (6, лабораторный шифр С3).** Получают аналогично из 0,60 г (3,19 ммоль) 6-амино-1,2,3,5-тетраметилиндола (**2**), но реакционную смесь нагревают на водяной бане течение 74 ч. Выход *N*-(1,2,3,5-тетраметил-1H-индол-6-ил)-2,2,2-трифторацетамида 0,35 г (38,6%), $T_{\text{пл.}} = 174–175\text{ }^\circ\text{C}$. $R_f = 0,73$. Найдено, %: С 59,01; Н 5,20; М 284 (масс-спектрометрически). $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{F}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 59,15; Н 5,32; М 270. УФ-спектр (этанол) $\lambda_{\text{макс.}}$ (lg ϵ): 210 $_{\text{пл.}}$ (4.34), 232(4.47), 297(3.97) нм; спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 2.13 (3H, с, 3-CH $_3$),

2.20 (3H, с, 2-CH₃), 2.28 (3H, с, 5-CH₃), 3.57 (3H, с, 1-CH₃), 7.20 (1H, с, Н-7), 7.25 (1H, с, Н-4), 10.79 (1H, с, 6-NH) м.д.; спектр ЯМР¹⁹F (ДМСО-d₆): -73.78 (с, CF₃) м.д. Масс-спектр $J_{m/z}$ (% от $J_{\text{макс}}$): 285 (13,81%), 284 (100,00%), 283 (30,83%), 188 (10,31%), 187 (56,56%), 185 (8,01%), 172 (13,31%), 171 (19,62%), 144 (10,01%), 130 (10,41%), 69 (58,76%).

N-(2,3-диметил-5-метокси-1H-индол-6-ил)-2,2,2-трифторацетамид (7, лабораторный шифр Х4). Получают аналогично из 0,40 г (2,11 ммоль) 6-амино-2,3-диметил-5-метоксииндола (3), но реакционную смесь нагревают на водяной бане в течение 36 ч. Выход N-(2,3-диметил-5-метокси-1H-индол-6-ил)-2,2,2-трифторацетамида 0,50 г (82,0%), $T_{\text{пл.}} = 186-187$ °С. $R_f = 0,48$. Найдено, %: С 54,41; Н 4,39; М 286 (масс-спектрометрически). C₁₃H₁₃N₂F₃O₂. Вычислено, %: С 54,55; Н 4,58; М 286. УФ-спектр (этанол) $\lambda_{\text{макс}}$ (lg ε): 209(4.34), 228(4.38), 312(4.08) нм; спектр ЯМР¹H (ДМСО-d₆): 2.11 (3H, с, 3-CH₃), 2.26 (3H, с, 2-CH₃), 3.79 (3H, с, 5-OCH₃), 6.97 (1H, с, Н-7), 7.37 (1H, с, Н-4), 10.25 (1H, с, Н-1), 10.53 (1H, с, 6-NH) м.д.; спектр ЯМР¹⁹F (ДМСО-d₆): -73.78 (с, CF₃) м.д. Масс-спектр $J_{m/z}$ (% от $J_{\text{макс}}$): 287 (14,71%), 286 (100,00%), 271 (24,12; 19,02%), 202 (61,36%), 187 (11,31%), 146 (28,23%), 145 (16,32%), 69 (49,75%).

N-(5-метокси-1,2,3-триметил-1H-индол-6-ил)-2,2,2-трифторацетамид (8, лабораторный шифр С4). Получают аналогично из 0,40 г (1,96 ммоль) 6-амино-5-метокси-1,2,3-триметилиндола (4), но реакционную смесь кипятят на водяной бане в течение 32 ч. Выход N-(5-метокси-1,2,3-триметил-1H-индол-6-ил)-2,2,2-трифторацетамида 0,28 г (47,6%), $T_{\text{пл.}} = 158-159$ °С. $R_f = 0,88$. Найдено, %: С 56,07; Н 5,11; М 300 (масс-спектрометрически). C₁₄H₁₅N₂F₃O₂. Вычислено, %: С 56,00; Н 5,04; М 300. УФ-спектр (этанол) $\lambda_{\text{макс}}$ (lg ε): 208 (4,24), 227 (4,24), 312 (4,06) нм; спектр ЯМР¹H (ДМСО-d₆): 2.14

(3H, с, 3-CH₃), 2.28 (3H, с, 2-CH₃), 3.56 (3H, с, 1-CH₃), 3.79 (3H, с, 5-OCH₃), 7.01 (1H, с, Н-7), 7.42 (1H, с, Н-4), 10.41 (1H, с, 6-NH) м.д.; ЯМР¹⁹F (ДМСО-d₆): -73.75 (с, CF₃) м.д. Масс-спектр $J_{m/z}$ (% от $J_{\text{макс}}$): 301 (20,02%), 300 (100,00%), 299 (9,01%), 285 (27,73%), 216 (41,64%), 160 (14,11%), 69 (13,61%).

Антибактериальная активность N-(индол-6-ил)трифторацетамидов. 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-микроорганизмов при изучении противомикробной активности полученных соединений использовали музейные штаммы: *Staphylococcus aureus* 6538-P ATCC, *Staphylococcus aureus* 43300 ATCC (MRSA), *Escherichia coli* 25922 ATCC, *Pseudomonas aeruginosa* 27853 ATCC, *Streptococcus pyogenes* 19615 ATCC. Музейные штаммы, используемые в работе, получены из коллекции музея живых культур ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Vecton Dickinson France S.A.S. Определение антимикробной активности полученных соединений проводили методом серийных разведений в бульоне (макротетом «пробирочным») [10–12].

Источник финансирования: Исследование выполнено в рамках гранта на проведение научно-исследовательских работ по приоритетным направлениям научно-исследовательской деятельности вузов-партнеров по сетевому взаимодействию (ЧГПУ им. И.Я. Яковлева и МГПИ им. М.Е. Евсевьева) по теме «Целенаправленный синтез препаратов с противомикробным действием на основе замещенных 1H-индол-6-иламинов».

Конфликта интересов нет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Степаненко И.С., Ямашкин С.А., Костина Ю.А., Батрашева А.А., Слостников Е.Д. // Проблемы медицинской микологии. 2018. Т. 20. № 2. С. 117.
2. Степаненко И.С., Ямашкин С.А., Костина Ю.А., Слостников Е.Д., Батрашева А.А. // Вестн. Российского гос. мед. ун-та. 2019. № 2. С. 64.
3. Степаненко И.С., Ямашкин С.А., Котькин А.И., Юровская М.А. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2019. Т. 60. № 5. С. 35.
4. Stephens P.J., Devlin F.J., Chabrowski C.F., Frisch M.J. // J. Phys. Chem. 1994. Vol. 98. P. 11623.
5. Hehre W. J., Ditchfield R., and Pople J. A. // J. Chem. Phys. 1972. Vol. 56. P. 2257.
6. Neese F. // Mol. Sci. 2012. Vol. 2. № 1. P. 73.
7. Хмельницкий Р.А. // ХГС. 1974. № 3. С. 291.
8. Терентьев П.Б. Масс-спектрометрия в органической химии. М., 1979. С. 115.
9. Падейская Е.Н. // Инфекции и антимикробная терапия. 2001. Т. 3. № 5. С. 105.

10. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (Методические указания МУК 4.2.1890-04). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2004. Т. 6. № 4. С. 306.
11. Миронов А. Н., Бунятян Н. Д., Васильев А. Н., Верстакова О. Л., Журавлева М. В., Лепехин В. К. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М., 2012. С. 944.
12. Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Склеенова Е.Ю., Тимохова А.В. и др. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам: клинические рекомендации. Смоленск, 2018. С. 206.

Поступила в редакцию 10.09.2019
Получена после доработки 12.10.2019
Принята к публикации 14.11.2019

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF *N*-(INDOLYL) TRIFLUOROACETAMIDES BASED ON SUBSTITUTED 6-AMINOINDOLES

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

(¹ National Research Mordovia State University; ² Mordovia State Institute of Pedagogy; ³ Lomonosov Moscow State University; *e-mail: yamashk@yandex.ru)

When synthesizing new *N*-(indol-6-yl)trifluoroacetamides, the reaction of acylation of substituted 6-aminoindoles with trifluoroacetic acid ethyl ester was studied. The peculiarities of the reaction are established depending on the nature of the *ortho*-substituent to the aminogroup in the benzene ring of the molecule of indole. The obtained compounds having exclusively amide tautomeric form were screened for antimicrobial activity against test-strains of microorganisms *S. aureus* 6538, *S. aureus* 43300 (MRSA), *E. coli* 25922, *P. aeruginosa* 27853, *S. pyogenes* 19615. As a result – the studied compounds have showed the antimicrobial activity with exceed the similar activity of the reference drug – dioxidine.

Key words: trifluoroacetylation of heteroaromatic amines with ethyl trifluoroacetate, substituted *N*-(indol-6-yl)trifluoroacetamides, antimicrobial activity of *N*-(indol-6-yl)trifluoroacetamides.

Сведения об авторах: Степаненко Ирина Семеновна – профессор кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии медицинского института Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, докт. мед. наук (ymashkina@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, профессор (yamashk@yandex.ru); Юровская Марина Абрамовна – вед. науч. сотр. кафедры органической химии химического факультета МГУ, докт. хим. наук, профессор (umar@org.chem.msu.ru).