

Посвящается светлой памяти нашего учителя и друга, всемирно известного ученого в области асимметрического синтеза, профессора Е.И. Клабуновского

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ СВОЙСТВ ХИРАЛЬНЫХ АМИНОМЕТОКСИПРОИЗВОДНЫХ L-(–)-МЕНТОЛА НА ОСНОВЕ ВТОРИЧНЫХ АМИНОВ

© 2019 г. Э. Г. Мамедбейли^a*, С. В. Исмайлова^a, К. А. Кочетков^b,
Г. Э. Гаджиева^a, С. И. Ибрагимли^c

^a Институт нефтехимических процессов НАН Азербайджана, 1025, Азербайджан, г. Баку, пр. Ходжалы 30
*e-mail: eldar_tamedbeyli@mail.ru

^b ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН»,
119991, Россия, г. Москва, ул. Вавилова 28

^c Гянджинский государственный университет, 2001, Азербайджан, г. Гянджа, пр. Г.А. Алиева 425

Поступила в редакцию 22 апреля 2019 г.
После доработки 05 июля 2019 г.
Принята к публикации 08 августа 2019 г.

Осуществлен синтез новых оснований Манниха на основе L-(–)-ментола, алифатических (диэтиламин, дипропиламин, дибутиламин, дипентиламин) вторичных аминов и формальдегида. Определены физико-химические данные синтезированных соединений. Состав и строение целевых продуктов подтверждены методами элементного анализа, ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии. Синтезированные соединения являются оптически активными, обладают отрицательным знаком (–) вращения и характеризуются более высокой противомикробной и антифунгальной активностью в отношении некоторых микроорганизмов, таких как золотистый стафилококк, синегнойная палочка, палочка Фридендера, кишечная палочка и дрожжеподобные грибы рода *Candida*, по сравнению с широко используемыми в медицинской практике лекарственными средствами. Определены минимальная ингибирующая концентрация и минимальная бактерицидная концентрация полученных соединений в отношении некоторых вышеуказанных микроорганизмов. Исследуемые соединения проявляют более выраженную антимикробную активность, чем применяемые на практике лекарственные препараты, использованные в качестве контроля.

Ключевые слова: L-(–)-ментол, вторичные алифатические амины, основания Манниха, оптически активные вещества, биологическая активность.

DOI: 10.1134/S0514749219110053

Среди биологически активных соединений ряда гидроксциклогексана выделяются аминоксодержащие производные, ценность которых связывают с присутствием в их молекулах 2 фармакофорных фрагментов: азотсодержащей группы и циклогексанового кольца природного терпена – ментола. Такое сочетание нескольких фармакофорных фрагментов нередко приводит к повышению физиологической активности соединений [1, 2]. Изомеры ментола являются ценными монотерпеноидами, содержащимися в мяте (*Menta spp*), их применяют

в пищевой промышленности для ароматизации продуктов, используют в качестве антисептических средств [3], для получения лекарственных препаратов (валидола, бороментола, карвалола и валокордина) [4]. Характерный запах и другие ценные свойства проявляются у оптически активного L-(–)-ментола, слабее – у рацемического DL-ментола. Установлено, что L-(–)-ментол способствует проникновению лекарственных соединений через мембрану клетки с образованием жидкокристаллической пластинчатой структуры [5].

В настоящее время все большее количество лекарственных средств, душистых веществ, химических препаратов для сельского хозяйства выпускается в оптически активной форме [6–8]. Хотя для синтеза оптически активных соединений асимметрический катализ [9] является наиболее перспективным, промышленное производство пока базируется на использовании доступных хиральных исходных соединений [10].

Одним из удобных методов синтеза новых функционально замещенных аминотоксипроизводных является трехкомпонентная реакция Манниха, поскольку использование различных хиральных исходных соединений с активным атомом водорода, а также аминных и альдегидных компонентов позволяет получать широкий круг полифункциональных производных данного класса соединений [11, 12].

В данной работе представлены результаты синтеза и исследования свойств хиральных аминотоксипроизводных ментола. С этой целью осуществлена реакция конденсации по Манниху L-(–)-ментола, вторичных аминов [диэтиламин (3), дипропиламин (4), дибутиламин (5), дипентиламин (6), пиперидин (7), морфолин (8), гексаметилен-имин (9)] и формальдегида.

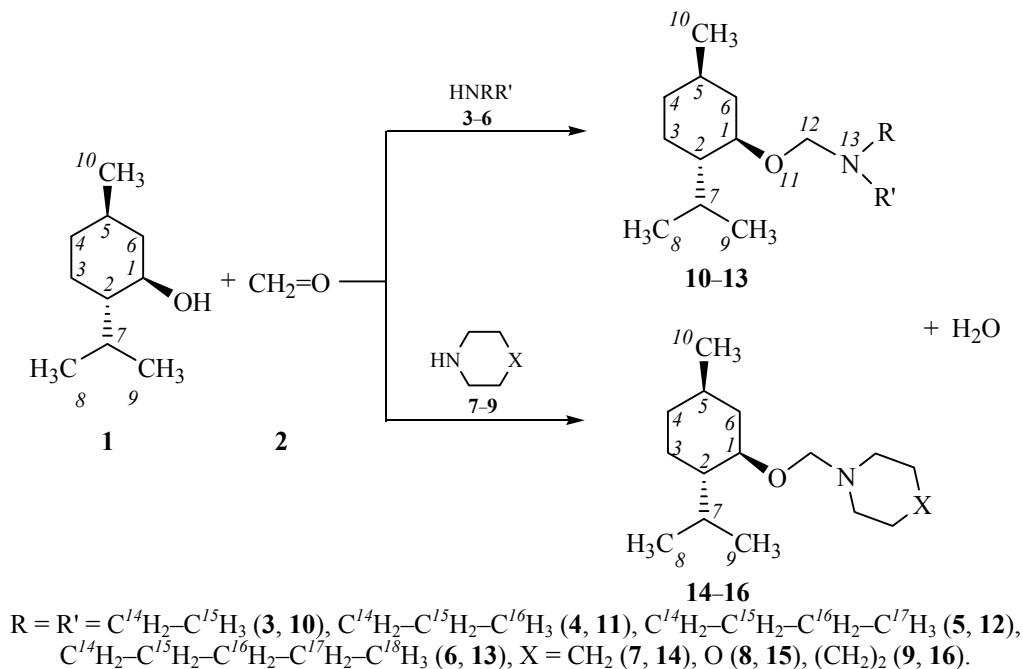
Реакцию (схема 1) проводили при температуре 78–80°C в течение 4–5 ч в растворе бензола при

эквимольном соотношении исходных компонентов. Выход соединений составил 55–80%, при этом максимальный выход получен при использовании диэтиламина. Целевые соединения представляют собой жидкости с характерным запахом, нерастворимые в воде, хорошо растворимые в органических растворителях. Установлено, что все полученные ментолсодержащие основания Манниха **10–13** имеют отрицательный знак (–) угла оптического вращения. Состав и строение соединений **10–13** установлены на основании данных элементного анализа, ИК, ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, а также масс-спектрометрии.

Так, в ИК спектрах всех синтезированных хиральных производных ментола отсутствует полоса поглощения в области 3362 см^{-1} , характерная для гидроксильной группы, и наблюдаются полосы поглощения в области 1253 и 1050 см^{-1} , относящиеся к валентным колебаниям R_3N группы, полосы поглощения в области 1294 , 1170 , 1142 и 1116 см^{-1} относятся к валентным колебаниям простой эфирной связи.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **10–13** также подтверждают строение синтезированных соединений. Протоны метильной группы в положении C^5 циклогексанового фрагмента дают сигнал при δ 0.91 м.д. в виде дублета (J 6.9 Гц), а протоны метильных групп изопропилового радикала – в

Схема 1.



области δ 0.81 м.д. в виде дублета дублетов. Протоны метиленовых групп дают сигналы в областях δ 1.2–1.65 м.д. в виде мультиплета. Протоны метиновых групп (C^2H , C^5H , C^7H) дают также мультиплетные сигналы в области δ 1.8–1.99 м.д., а группы CH_2-N-CH_2 – в области δ 2.61–2.68 м.д. Протон C^1NO группы циклогексанового кольца дает мультиплетные сигналы в области δ 4.11 м.д. Протоны $OC^{12}H_2N$ группы дают сигналы в областях δ 4.07 м.д. дублета дублетов (J 2.5 Гц).

Физико-химические показатели ранее известных соединений **14–16** синтезированных по методике [13] совпадают с литературными данными.

С целью сравнительного исследования антимикробной активности рацемической и оптически активной формы новых и ранее известных

синтезированных соединений были синтезированы также рацемические формы некоторых оснований Манниха (**12**, **14**, **15**). В отличие от оптически активных, синтез рацемических форм указанных соединений осуществляли на основе (DL)-ментола в аналогичных условиях. Физико-химические данные рацемических форм соединений **12**, **14**, **15** кроме величины удельного вращения, были тождественны данным соответствующих хиральных соединений. Величина удельного вращения этих соединений была равна нулю, то есть они были оптически неактивными.

Изучена антимикробная активность соединений **10–16** в сравнении с известными бактерицидными препаратами, широко применяемыми в медицинской практике: этанолом, риванолом, фурацилином,

Таблица 1. Антимикробная активность синтезированных оснований Манниха **10–16** в отношении различных микроорганизмов.

Микроорганизм	Время экспозиции, мин.	Соединение : дистиллированная вода															
		10				11				12				13			
		t^0	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	–	– ^a	–	+	–	–	–	+	–	–	–	±	–	–	–	–
	15	–	–	–	–	–	–	–	±	–	–	–	–	–	–	–	–
	30	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	45	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	±
	60	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	±
<i>P. aeruginosa</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	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Таблица 1. (продолж.).

Микроорганизм	Время экспозиции, мин.	Соединение : дистиллированная вода											
		14				15				16			
		<i>t</i>	1:1	1:2	1:4	<i>t</i>	1:1	1:2	1:4	<i>t</i>	1:1	1:2	1:4
<i>S. aureus</i>	5	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	+	+
	15	-	-	±	+	-	-	-	±	-	-	±	+
	30	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+
	45	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+
	60	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+
<i>P. aeruginosa</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	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

^a (+) – рост, (-) – отсутствие роста, (±) – слабый рост;

^b *t* – 1%-ный раствор исследуемого соединения в этиловом спирте.

карболовой кислотой (фенолом), хлорамином. Исследование было проведено методом серийных разведений. Для этого 1%-ный спиртовой раствор исследуемого вещества разводили в дистиллированной воде до различных концентраций (1:100, 1:200, 1:400 и 1:800). Затем в каждую пробирку с испытуемым веществом высевали 0.1 мм тест-культуры, использовали грамположительные и грамотрицательные бактерии (*S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*), а также дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Результаты испытаний антимикробной активности синтезированных соединений **10–16** представлены в табл. 1.

Сравнение антимикробной активности соединений **10–16** и контрольных препаратов (этанол, риванол, фурацилин, карболовая кислота, хлорамин) свидетельствует о более высокой антимик-

робной активности синтезированных соединений. Установлено также, что оптически активные формы соединений **12**, **14**, **15** обладают более выраженной антимикробной активностью, чем рацемические формы соответствующих соединений, в отношении исследуемых микроорганизмов.

Были определены минимальная ингибирующая концентрация (МИК) и минимальная бактерицидная концентрация (МБК) соединений **10–16** в отношении некоторых микроорганизмов (золотистый стафилококк, синегнойная палочка, палочка Фридендера, кишечная палочка и грибы *Candida*). Полученные результаты представлены в табл. 2.

Установлено, что в очень низких концентрациях (0.00125%) эти соединения влияют на бактерии и грибы и останавливают их развитие. Результаты

Таблица 2. МИК и МБК соединений 10–16.

Микроорганизм	Концентрация, %	Соединение						
		10	11	12	13	14	15	16
<i>S. aureus</i>	0.005%	– ^a	–	–	–	–	–	–
	0.0025%	–	–	–	–	–	–	–
	0.00125%	–	–	–	–	–	–	±
	0.000625%	±	±	+	+	+	+	+
	0.0003125%	+	+	+	+	+	+	+
<i>P. aeruginosa</i>	0.005%	–	–	–	–	–	–	–
	0.0025%	–	–	–	–	–	–	–
	0.00125%	–	–	–	–	–	–	±
	0.000625%	±	±	+	+	+	+	+
	0.0003125%	+	+	+	+	+	+	+
<i>K. pneumoniae</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%	+	+	+	+	+	+	+

^a (+) – рост; (–) – отсутствие роста; (±) – слабый рост.

исследований позволяют нам рекомендовать синтезированные соединения **10–16** к использованию в качестве антимикробных веществ.

Таким образом, в результате проведенного исследования по реакции Манниха синтезированы и охарактеризованы новые оптически активные аминотоксипроизводные L-(–)-ментола, обладающие выраженной антимикробной активностью.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры снимали на приборах Spectrum BX и Alpha IR Fugue фирмы Bruker (Германия) в областях 4000–400 см⁻¹. Спектры ¹H и ¹³C ЯМР записаны на спектрометре Bruker AM-300 (Германия), рабочая частота 300 МГц, растворитель C₆D₆, внутренний стандарт – ГМДС. Элементный анализ осуществлен на приборе фирмы Carlo Erba

модель – EA 1108 (Италия), ГЖХ анализ – на хроматографе ЛХМ-8 МД (Россия), стальная колонка (300×3 мм) с 5%-ным ПЭГС на динохроме П, газ-носитель – гелий (40 см³/мин), детектор – ката-рометр, температура колонки 150°C, испарителя – 230°C. Показатель преломления (n_D^{20}) измеряли на рефрактометре марки Abbemat 350/500 (Германия), плотность (ρ_4^{20}) – на приборе ДМА 4500 М (Австрия). Оптическое вращение измеряли на автоматическом поляриметре марки Autopol-3 (США).

Антимикробную активность синтезированных веществ **10–16** изучали методом серийных разведений в отношении различных микроорганизмов. В качестве питательной среды использовали мясopептонный агар (рН 7.2–7.4) для бактерий и среду Сабуро для грибов. Длительность инкубации в термостате для бактерий составляла 18–24 ч при 37°C, для грибов – 1–10 дней при 28°C. Степень разведения соединений была равна 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.

Определены МИК и МБК синтезированных аминометоксипроизводных ментола в отношении бактерий и грибов (*S.aureus*, *E.coli*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *C.albicans*). В качестве питательной среды для бактерий использовали мясopептонный бульон, а для грибов – сахарный бульон. Был применен метод разведений, время инкубации составляло 24 ч.

В качестве исходного соединения был использован L-(–)-ментол медицинский с т.пл. 41°C, $[\alpha]_D^{20}$ –49° (EtOH, *c* 0.5). Вторичные амины (хч) перегоняли перед использованием. Аммиачная вода использовалась в виде 10%-го раствора. Параформальдегид при нагревании деполимеризуется до формальдегида и использовался в виде порошка.

Аминометоксипроизводные ментола (10–13) (общая методика). К смеси 0.1 моль формальдегида и 0.1 моль L-(–)-ментола в бензоле по каплям при 20–22°C и перемешивании добавляли 0.1 моль вторичного амина. Перемешивание продолжали 4–5 ч при 78–80°C. После охлаждения смесь промывали 10%-ным раствором аммиака, затем дистиллированной водой до нейтральной реакции и сушили безводным MgSO₄. После отгонки бензола остаток перегоняли в вакууме.

(–)-2-Изопропил-5-метил-1-*N,N*-диэтиламино-метоксициклогексан (10) получали из 15.6 г (0.1 моль) L-(–)-ментола (**1**), 3.0 г (0.1 моль) формальдегида (**2**) и 7.3 г (0.1 моль) диэтиламина (**3**). Выход 19.3 г (80%), т.кип. 128–130°C (4 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.4537, ρ_4^{20} 0.8865 г/см³, $[\alpha]_D^{20}$ –32.53° (EtOH, *c* 0.1). ИК спектр, ν , см^{–1}: 769 (математическое колебание C–H, CH₂), 1027, 1045, 1076, 1099 (C–O–C), 1222, 1295 (C–N), 1343, 1371, 2868, 2919, 2954 (δ C–H, CH, CH₂, CH₃). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.73 д (6H, C^{8,9}H₃, *J* 7.2 Гц), 0.80 т (6H, C^{15,15'}H₃, *J* 7.2 Гц), 0.92 д.д (3H, C¹⁰CH₃), 1.2–1.5 м (6H, C^{3,4,6}H₂), 1.8–1.9 м (3H, C^{2,5,7}H), 2.64–2.68 м (4H, CH₂–N–CH₂), 4.07 д.д (2H, OCH₂N, *J* 2.5, *J* 6.5 Гц), 4.11 д.д (1H, OCH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 17.02, 22.04, 23.01, 24.06, 26.12, 32.15, 41.31, 48.24, 50.24, 67.31 (2C), 71.41, 74.31, 75.41, 87.21. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 242 (10) [M–H]⁺, 241 (49) [M]⁺, 223 (18) [M–H₂O]⁺, 210 (7) [M–H₂O–CH₂]⁺, 169 (13) [M–C₄H₁₀N]⁺, 168 (9) [M–C₅H₁₁N]⁺, 155 (11) [C₁₀H₁₈O]⁺, 105 (100) [C₅H₁₁N]⁺, 70 (5), 56 (3), 42 (7). Найдено, %: C 74.13; H 13.44; N 5.36. C₁₅H₃₁NO. Вычислено, %: C 74.63; H 12.94; N 5.81. *M* 241.24.

(–)-2-Изопропил-5-метил-1-*N,N*-дипропил-аминометоксициклогексан (11) получали из 15.6 г (0.1 моль) L-(–)-ментола (**1**), 3.0 г (0.1 моль) формальдегида (**2**) и 10.1 г (0.1 моль) дипропиламина (**4**). Выход 16.1 г (60%), т.кип. 132–135°C (4 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.4547, ρ_4^{20} 0.8719 г/см³, $[\alpha]_D^{20}$ –28.77° (EtOH, *c* 0.1). ИК спектр, ν , см^{–1}: 752 (математическое колебание C–H, CH₂), 1027, 1046, 1102 (C–O–C), 1202, 1269 (C–N), 1340, 1369, 2869, 2955 (δ C–H, CH, CH₂, CH₃). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.72 д (6H, C^{8,9}H₃, *J* 7.2 Гц), 0.80 т (6H, C^{16,16'}H₃, *J* 7.2 Гц), 0.91 д.д (3H, C¹⁰H₃), 1.2–1.6 м (10H, C^{3,4,6,15,15'}H), 1.8–1.9 м (3H, C^{2,5,7}H), 2.64–2.68 м (4H, CH₂–N–CH₂), 4.07 д.д (2H, OCH₂N, *J* 2.5, *J* 6.5 Гц), 4.11 д.д (1H, OCH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 17.02, 22.04, 23.01, 24.06, 26.12, 32.15, 41.31, 48.24, 50.24, 67.31 (2C), 71.41, 74.31, 75.41, 87.21. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 270 (12) [M–H]⁺, 269 (9) [M]⁺, 257 (8) [M–OH]⁺, 237 (11) [M–H₂O–CH₂]⁺, 169 (13) [M–C₆H₁₄N]⁺, 155 (14) [C₁₀H₁₈O]⁺, 156 (27) [M–C₇H₁₅N]⁺, 100 (100) [C₆H₁₄N]⁺, 81 (5), 70 (20), 42 (6). Найдено, %: C 76.17; H 12.59; N 4.93. C₁₇H₃₅NO. Вычислено, %: C 75.77; H 13.09; N 5.20. *M* 269.47.

(–)-2-Изопропил-5-метил-1-*N,N*-дибутил-аминометоксициклогексан (12) получали из 15.6 г (0.1 моль) L-(–)-ментола (**1**), 3.0 г (0.1 моль) формальдегида (**2**) и 12.9 г (0.1 моль) дибутиламина (**5**). Выход 16.38 г (55%), т.кип. 141–145°C (3 мм рт.ст.),

n_D^{20} 1.4557, ρ_4^{20} 0.869 г/см³, $[\alpha]_D^{20}$ –25.39° (EtOH, c 0.1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 734 (математическое колебание C–H, CH₂), 1027, 1045, 1076, 1103 (C–O–C), 1182, 1238, 1271 (C–N), 1340, 1369, 2865, 2954, 2923 (δ C–H, CH, CH₂, CH₃). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.72 т (6H, C^{17,17}H₃, J 7.2 Гц), 0.80 д.д (6H, C^{8,9}H₃, J 7.2 Гц), 0.91 д.д (3H, C¹⁰H₃), 1.2–1.6 м (14H, C^{3,4,6,15,16,15,16}H₂), 1.8–1.99 м (3H, C^{2,5,7}H), 2.64–2.68 м (4H, CH₂–N–CH₂), 4.07 д.д (2H, OCH₂N, J 2.5, 6.5 Гц), 4.11 д.д (1H, OCH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 17.02, 22.04, 23.01, 24.06, 26.12, 32.15, 41.31, 48.24, 50.24, 67.31 (2C), 71.41, 74.31, 75.41, 87.21. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 295 (8) $[M - H]^+$, 294 (10) $[M]^+$, 277 (27) $[M - OH]^+$, 262 (15) $[M - H_2O - CH_2]^+$, 251 (9) $[M - C_3H_7]^+$, 238 (21) $[M - C_3H_8CH_3]^+$, 166 (70) $[M - C_8H_{18}N]^+$, 155 (61) $[C_{10}H_{18}O]^+$, 128 (100) $[C_8H_{18}N]^+$, 81 (7), 70 (15). Найдено, %: C 76.21; H 13.72; N 5.21. C₁₉H₃₉NO. Вычислено, %: C 76.70; H 13.21; N 4.71. M 297.52.

(–)-2-Изопропил-5-метил-1-*N,N*-дипентил-аминометоксициклогексан (13) получали из 15.6 г (0.1 моль) L-(–)-ментола (**1**), 3.0 г (0.1 моль) формальдегида (**2**) и 12.9 г (0.1 моль) дипентиламина (**6**). Выход 21.38 г (66%), т.кип. 171–175°С (6 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.4565, ρ_4^{20} 0.8654 г/см³, $[\alpha]_D^{20}$ –20.88° (EtOH, c 0.1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 727 (математическое колебание C–H, CH₂), 1030, 1048, 1077, 102 (C–O–C), 1186, 1220, 1238 (C–N), 1341, 1371, 1405, 1456, 2869, 2920, 2954 (δ C–H, CH, CH₂, CH₃). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.7 т (6H, C^{18,18}H₃, J 7.2 Гц), 0.80 т (6H, C^{8,9}H₃, J 7.2 Гц), 0.91 д.д (3H, C¹⁰H₃), 1.2–1.65 м (18H, C^{3,4,6,15–17,15–17}H₂), 1.8–1.99 м (3H, C^{2,5,7}H), 2.64–2.68 м (4H, CH₂–N–CH₂), 4.07 д.д (2H, OCH₂N, J 2.5, 6.5 Гц), 4.11 д.д (1H, OCH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 17.02, 22.04, 23.01, 24.06, 26.12, 32.15, 41.31, 48.24, 50.24, 67.31 (2C), 71.41, 74.31, 75.41, 87.21. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 325.57 (10) $[M]^+$, 307 (6) $[M - H_2O]^+$, 293 (17) $[M - H_2O - CH_2]^+$, 282 (9) $[M - C_3H_7]^+$, 254 (18) $[M - C_5H_{11}N]^+$, 240 (9) $[M - C_5H_{11}N]^+$, 170 (17) $[M - C_{10}H_{19}O]^+$, 156 (70) $[C_{10}H_{22}N]^+$, 155 (100) $[C_{10}H_{19}O]^+$, 82 (33), 70 (15). Найдено, %: C 76.99; H 13.81; N 3.901. C₂₁H₄₃NO. Вычислено, %: C 77.47; H 13.31; N 4.303. M 325.57.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят своих коллег (за помощь в проведении экспериментов), сотрудников аналитической лаборатории (за исследование физико-химических свойств синтезированных соединений), сотрудников кафедры «Фармацевтической

химии» (за определение оптической активности образцов) и кафедры «Микробиологии и иммунологии» (за изучение антимикробных свойств полученных соединений) Азербайджанского медицинского университета, а также особо благодарят рецензентов и редакцию (за помощь в редактировании и опубликовании статьи).

Синтез соединений проведен в Институте нефтехимических процессов имени Ю.Г. Мамедалиева Национальной академии наук Азербайджана. Оптическая и антимикробная активность исследована в Азербайджанском медицинском университете.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена на основании договора № 1/18 от 12 апреля 2018 года о научно-техническом сотрудничестве между Институтом элементарноорганических соединений имени академика А.Н. Несмеянова РАН и Институтом нефтехимических процессов имени академика Ю.Г. Мамедалиева НАН Азербайджана. Работа профинансирована государственным бюджетом.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гулюкина Н.С., Макухин Н.Н., Белецкая И.П. *Усп. Хим.* **2016**, *85*, 667. [Goulioukina N.S., Makukhin N.N., Beletskaya I.P., *Russ. Chem. Rev.* **2016**, *85*, 667.] doi 10.1070/rcr4579
2. Bansal R., Acharya P.C. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 6986. doi 10.1021/cr4002935
3. Farco J.A., Grundmann O. *Med. Chem.* **2013**, *13*, 124.
4. Helen T., Aisling N.C., Shirley T., David J.M. *ACS Synth. Biol.* **2015**, *4*, 1112. doi 10.1021/acssynbio.5b00092
5. Yoshida S., Obata Y., Onuki Y., Utsumi S., Onto N., Takahashi H., Takayama K. *Chem. Pharm. Bull.* **2017**, *65*, 134. doi 10.1248/cpb.c16-00639
6. Клабуновский Е.И. *Катализ в пром.* **2006**, *4*, 52. [Klabunovski E.I. *Catalysis in industry.* **2006**, *4*, 52.]
7. Клабуновский Е.И. *Катализ в пром.* **2005**, *2*, 3. [Klabunovski E.I. *Catalysis in industry.* **2005**, *2*, 3.]
8. Мамедбейли Э.Г., Клабуновский Е.И. *ЖОрХ.* **2008**, *44*, 1113. [Mamedbeyli E.H., Klabunovski E.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 1097.]

9. Мамедбейли Э.Г., Клабуновский Е.И., Абдиев О.Б., Мамедова И.М. *Катализ в пром.* **2008**, 23. [Mamedbeyli E.H., Klabunovski E.I., Abdiev O.B., Mamedova I.M. *Catalysis in Industry*. **2008**, 5, 23.]
10. Breuer M., Ditrich K., Habicher T., Hauer B., Kebeler M., Sturmer R., Zelinski T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 788. doi 10.1002/anie.200300599
11. Subramaniapillai S.G. *J. Chem. Sci.* **2013**, 125, 467.
12. Filho J.F.A., Lemos B.C., de Souza A.S., Pinheiro S., Greco S.J. *Tetrahedron*. **2017**, 73, 6977. doi 10.1016/j.tet.2017.10.063
13. Мамедбейли Э.Г., Исмайылова С.В., Гаджиева Г.Э., Ибрагимли С.И., Назаров И.Г. *Kimya Problem.* **2017**, 3, 271.

Synthesis and Investigation of the Antimicrobial Properties of Chiral Aminomethoxy Derivatives of L-(–)-Menthols Based on Secondary Amines

E. H. Mammadbayli^a*, S. V. Ismayilova^a, K. A. Kochetkov^b, G. E. Hajjeva^a, and S. I. Ibrahimli^c

^a Institute of Petrochemical Processes of ANAS, 1025, Azerbaijan, Baku, pr. Xodjaly 30

*e-mail: eldar_mamedbeyli@mail.ru

^b Institute of Organoelement Compounds of RAS, 119991, Russia, Moscow, ul. Vavilova 28

^c Gandja State University, 2001, Azerbaijan, Gandja, ul. H.A. Aliyev 425

Received April 22, 2019; revised June 5, 2019; accepted August 8, 2019

The synthesis of new representatives of Mannich bases on the basis of L-(–)-menthol, aliphatic (diethylamine, dipropylamine, dibutylamine, dipentylamine) secondary amines and formaldehyde was carried out. The physico-chemical data of the synthesized compounds were determined. The composition and structure of the target products were confirmed by the methods of elemental analysis, IR, ¹H and ¹³C NMR spectroscopy. The synthesized compounds are optically active and have a (–) sign of rotation. The synthesized compounds have a high antimicrobial and antifungal activity against microorganisms, such as *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klavisella pneumoniae*, *Escherichia coli* and *Candida* like fungi, as compared with widely used in medical practice control preparations. The minimum inhibitory concentration and the minimum bactericidal concentration of the compounds obtained were also determined with respect to some of the above microorganisms. The test compounds exhibit more pronounced antimicrobial activity than the medications used in practice.

Keywords: L-(–)-menthol, secondary aliphatic amines, Mannich bases, optically active substances, biological activity