

## SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF FLUOROBENZOIC ACID AMIDES

Issayeva U.B.<sup>1,2\*</sup>, Akhmetova G.S.<sup>1</sup>, Praliyev K.D.<sup>1</sup>, Datkhayev U.M.<sup>2</sup>,  
Omyrzakov M.T.<sup>2</sup>, Seidahmetova R.B.<sup>3</sup>, Abdambayev D.A.<sup>2</sup>, Seilkhanov T.M.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>A.B.Bekturov Institute of Chemical Sciences JSC, Almaty, Kazakhstan

<sup>2</sup>Kazakh National Medical University named after S.D.Asfendiyarov NAO, Almaty, Kazakhstan

<sup>3</sup>Phytochemistry JSC NIH, Karaganda, Kazakhstan

<sup>4</sup>Kokshetau State University named after sh. Ualikhanov, Kazakhstan

E-mail: [ulyajan\\_1603@mail.ru](mailto:ulyajan_1603@mail.ru)

**Abstract.** The chemistry of organofluorine compounds, before the eyes of one generation, has turned from a small branch of organic chemistry into a large independent branch of exceptionally important theoretical and practical significance. Numerous studies have confirmed the high biological activity of a number of fluorine-containing organic compounds, as a result of which such drugs as fluoroquinolone antibiotics, risperidone, fluorophenazine, haloperidol, etc. have been created and are successfully used. Among amide derivatives, substances with antibacterial, anticonvulsant, analgesic and antifungal properties have been found. The purpose of this work is to develop ways to obtain a number of new potentially biologically active fluorine-containing amides based on morpholine, and to study their biological activity. Results and discussion: on the basis of cyclic amine - morpholine, by acylation with *para*-, *meta*-, *ortho*-fluorobenzoyl chlorides, reaction according to Schotten-Bauman, the corresponding amides of *para*-, *meta*-, *ortho*-fluorobenzoic acids were synthesized. The reaction was carried out in absolute benzene with cooling and the ratio of amine: acylating agent = 2:1. Inclusion complexes of compounds with  $\beta$ -cyclodextrin have been obtained. The composition and structure of the synthesized compounds were confirmed by data of elemental analysis and IR, NMR spectroscopy, individuality - by thin-layer chromatography. The synthesized compounds under the codes ПМПИ-4 - ПМПИ-6 were studied in an *in vitro* experiment for antimicrobial activity. All compounds exhibit pronounced antibacterial activity against the presented gram-positive and gram-negative test strains, in particular, they exhibit moderate activity against the gram-positive strain of *Staphylococcus aureus* ATCC 6538. The compound ПМПИ-6 exhibits moderate activity against gram-positive bacteria *Bacillus subtilis* and moderate antibacterial action against the gram-negative test strain *Escherichia coli* ATCC 25922. The compound ПМПИ-6 also has antifungal activity against the yeast fungus *Candida albicans* ATCC 10231.

**Key words:** amides, fluorobenzoyl chloride, morpholine, antimicrobial activity, fluorobenzoic acid

---

**Issayeva Ulzhalgas  
Bakhytzhanovna**

Doctoral student, e-mail: [ulyajan\\_1603@mail.ru](mailto:ulyajan_1603@mail.ru); ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0001-6976-6096>

---

**Akhmetova Gulmira Serikovna**

Dr of Chemical Sciences, e-mail: [gulgakmet@mail.ru](mailto:gulgakmet@mail.ru), ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0002-9074-1464>

---

**Praliyev Kaldibai Jailovovich**

Dr of Chemical Sciences, Professor, Academician of the  
National Academy of Sciences, e-mail: [praliyevkd@mail.ru](mailto:praliyevkd@mail.ru),  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0381-7481>

---

**Citation:** Issayeva U.B., Akhmetova G.S., Praliyev K.D., Datkhayev U.M., Omyrzakov M.T., Seidahmetova R.B., Abdambayev D.A., Seilkhanov T.M. Synthesis and antimicrobial activity of fluorobenzoic acid amides. *Chem. J. Kaz.*, 2022, 2(78), 80-91. (In Kaz.). DOI: <https://doi.org/10.51580/2022-2/2710-1185.67>

<b>Datkhayev Ubaidilla Makhambetovich</b>	<i>Dr of Farm. Sciences, Professor, e-mail: u.datkhayev@gmail.com, ORCID: <a href="https://orcid.org/0000-0002-2322-220X">https://orcid.org/0000-0002-2322-220X</a></i>
<b>Omyrzakov Manas Toktasinovich</b>	<i>Dr of Philosophy, e-mail: manas.88@mail.ru, ORCID: <a href="https://orcid.org/0000-0002-2665-178X">https://orcid.org/0000-0002-2665-178X</a></i>
<b>Seidahmetova Roza Battalovna</b>	<i>Professor, e-mail: rozabat@mail.ru, ORCID: <a href="https://orcid.org/0000-0002-1990-4961">https://orcid.org/0000-0002-1990-4961</a></i>
<b>Abdambayev Daniyar Abduvalievich</b>	<i>Dr of Philosophy, e-mail: daniyar.abdambayev@gmail.com</i>
<b>Seilkhanov Tulegen Muratovich</b>	<i>Professor, e-mail: tseilkhanov@mail.ru, ORCID: <a href="https://orcid.org/0000-0003-0079-4755">https://orcid.org/0000-0003-0079-4755</a></i>

## ФТОРБЕНЗОЙ ҚЫШҚЫЛЫ АМИДТЕРІНІҢ СИНТЕЗИ ЖӘНЕ МИКРОБҚА ҚАРСЫ БЕЛСЕНДІЛІГІ

**Исаева Ұ.Б.<sup>1,2\*</sup>, Ахметова Г.С.<sup>1</sup>, Пірәлиев Қ.Ж.<sup>1</sup>, Датхаев У.М.<sup>2</sup>,  
Омырзаков М.Т.<sup>2</sup>, Сейдахметова Р.Б.<sup>3</sup>, Абдамбаев Д.А.<sup>2</sup>, Сейлханов Т.М.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Ә.Б.Бектұров атындағы химия ғылымдары институты АҚ, Алматы, Қазақстан

<sup>2</sup>С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университеті КЕАҚ, Алматы, Қазақстан

<sup>3</sup>Фитохимия ХҒӨХ АҚ, Қарағанды, Қазақстан

<sup>4</sup>Ш.Уалиханов атындағы Көкшетау мемлекеттік университеті, Көкшетау, Қазақстан

\*E-mail: [ufxjtn1603@mail.ru](mailto:ufxjtn1603@mail.ru)

**Түйіндеме:** Фторорганикалық қосылыстардың химиясы бір ұрпақтың көз алдында органикалық химияның шағын саласынан теориялық және практикалық тұрғыда ерекше маңызы бар үлкен дербес салаға айналды. Көптеген зерттеулер фторы бар органикалық қосылыстардың бір қатарының жоғары биологиялық белсенділігін растады, нәтижесінде фторхинолондық антибиотиктер, респеридон, фторфеназин, галоперидол және т.б. сияқты препараттар жасалып, сәтті қолданылуда. Амид туындыларының ішінде бактерияға қарсы, құрысуға қарсы, анальгетикалық және саңырауқұлақтарға қарсы қасиеттері бар заттар табылған. Бұл жұмыстың мақсаты морфолин негізінде жаңа потенциалды биологиялық белсенді фторы бар амидтердің бір қатарын алу жолдарын әзірлеу және олардың биологиялық белсенділігін зерттеу. *Нәтижелер және талқылау:* Шоттен-Бауман реакциясы арқылы циклдік амин – морфолин негізінде, *para*-, *meta*-, *ortho*-фторбензоилхлоридтермен ацилдеу нәтижесінде *para*-, *meta*-, *ortho*-фторбензойқышқылдарының сәйкес амидтері синтезделді. Реакция абсолютті бензолда салқындату және амин мен ацилдендіргіш агенттің келесі қатынасында жүргізілді: = 2:1. β-Циклодекстринмен бар қосылыстардың қосылу комплекстары алынды. Синтезделген қосылыстардың құрамы мен құрылымы элементтік талдау және ИҚ, ЯМР спектроскопия деректерімен, индивидуалдығы-жұқа қабат хроматографиясымен расталды. Синтезделген қосылыстар, атап айтқанда, ПМП-4-ПМП-6 шифрлары мен кодталған амидтер микробқа қарсы белсенділігін анықтау үшін *in vitro* экспериментінде зерттелді. Барлық қосылыстар ұсынылған грамоң және грамтеріссинақ штаммдарына қарсы бактерияға қарсы белсенділікті көрсетеді, атап айтқанда, барлық зерттелген қосылыстар *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 грамоң штаммына қарсы айқын белсенділікті көрсетеді. ПМП-6 кодындағы қосылыс *Bacillus subtilis* грам-оң бактерияларына қатысты айқын белсенділікті және грамтеріс *Escherichiacoli* ATCC 25922 сынақ штаммына қарсы айқын бактерияға қарсы әсерді көрсетеді. ПМП-6 кодындағы қосылыс *Candida albicans* ATCC 10231 ашытқы саңырауқұлағына қарсы белсенділігіде бар.

**Түйінді сөздер:** амидтер, фторбензоилхлорид, морфолин, микробқа қарсы белсенділік, фторбензойқышқылы.

<i>Исаева Ыржығис Бахытжанқызы</i>	<i>PhD докторант</i>
<i>Ахметова Гульмира Серікқызы</i>	<i>Химия ғылымдары докторы</i>
<i>Пірәлиев Қалдыбай Жайляуұлы</i>	<i>химия ғылымдары докторы, профессор, ҚР ҰҒА академигі</i>
<i>Датхаев Убайдилла Махамбетұлы</i>	<i>Фарм. ғылымдары докторы, профессор</i>
<i>Омырзаков Манас Тоқтасынұлы</i>	<i>PhD докторы</i>
<i>Сейдахметова Роза Батталқызы</i>	<i>профессор</i>
<i>Абдамбаев Данияр Абдувалиевич</i>	<i>PhD докторы</i>
<i>Сейлханов Төлеген Мұратұлы</i>	<i>профессор</i>

## 1. Кіріспе

Осы кездегі көрініс алып жатқан синтетикалық органикалық химияның қарқынды дамуы негізінен болжамды қасиеттерінің жиынтығы бар құрылысы қайталанбайтын, жаңа қосылыстарды іздеу қажеттілігіне байланысты [1].

Медицина ғылымының және халық денсаулығының дамуы, науқастардың ауруын алдын алудың, диагностикалаудың және емдеудің жаңа әдістерін белсенді қолдану көбінесе медициналық мекемелер мен халықты заманауи тиімді дәрілік заттармен қамтамасыз ету дәрежесі мен анықталады [2]. Бұл мәселелерді шешуде маңызды рөл іргелі ғылымдарға, атап айтқанда, органикалық химия мен фармакологияға тиесілі.

Бұл зерттеудің өзектілігі медицина үшін жаңа тиімді препараттарды мақсатты түрде іздеудің маңызды мәселесінің бір қатар мәселелерін шешуде жатыр [2,3]. Ел халқының денсаулығын қорғау оның дамуының ең жоғары басымдығы болып табылады. Сондықтан медицинаға арналған химия ғылымды дамытудағы басым бағыттардың біріне жатқызылған.

Бұл ғылыми зерттеу биологиялық белсенді заттардың, атап айтқанда, фторбензойқышқылдарының амидтерінің жаңа буынын синтездеу әдістерін әзірлеуге арналған [1]. Амидтер табиғатта маңызды рөл атқарады, табиғи пептидтер мен ақуыздардың молекулалары амидтік топтардың – пептидтік байланыстардың қатысуымен  $\alpha$ -амин қышқылдарынан құрылады [4].

Көптеген зерттеулер нәтижесінде бұл физиологиялық белсенді молекулалар, амидтер әсер етудің көптеген механизмдері есебінен кеңфункционалды спектрге иекендігі белгілі болды [5-7].

Амид туындыларының ішінде құрысуға қарсы, анельгетикалық, саңырауқұлақтарға қарсы және бактерияға қарсы қасиеттері бар заттар табылған [8,9].

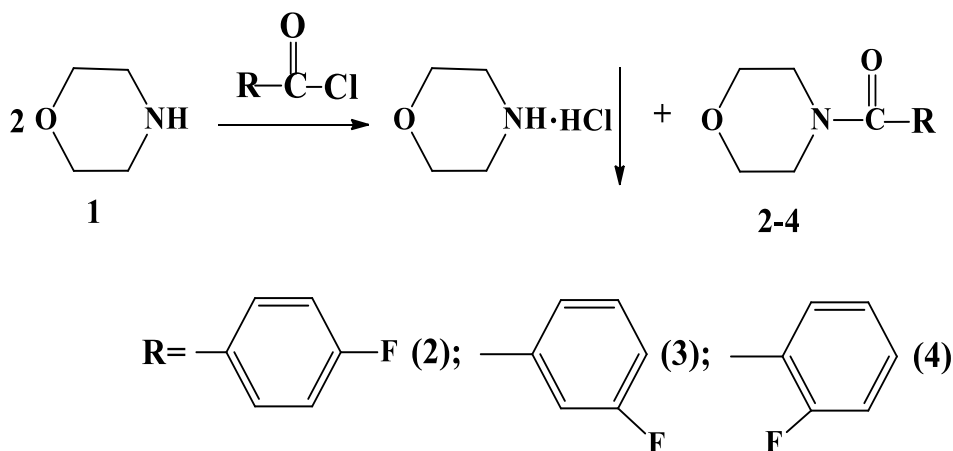
## 2. Нәтижелер және талқылау

Морфолин Шоттен-Бауман реакциясына қатысатын циклдік амин болып табылады (1).

Биологиялық белсенді амидтерді синтездеу жұмыстары жалғасып [10], осы жұмыстың аясында *пара-*, *мета-* және орто-фторбензой қышқылдарының амидтері морфолин негізінде алынды.

Молекулаға биобелсенділіктің көздеген түрін беретін фармакофорлық құрылымдық фрагменттерді синтездеу үшін морфолин және фторфенил фрагменттері сияқты фармакофор топтарды бір молекулаға біріктіруге арналған түрлендіру жүргізілді, бұл жаңа биологиялық белсенді қосылстарға алып келуі мүмкін. Осы мақсатта Шоттен-Бауман бойынша морфолиннің (1) *пара-*, *мета-*, *орто-*-фторбензоилхлоридтермен ацилденуі жүргізілді. Реакция салқындату кезінде абсолютті бензолда жүрді. Амин менацилдендіргіш агент 2:1 қатынасында алынды.

Реакция қоспасы 1 сағат бойы араластырылды. Реакция барысы жұқа қабат хроматографиясы (ЖҚХ) арқылы бақыланды. Бастапқы аминдердің гидрохлоридтерінің тұнбалары сүзіліп, аналық ерітінді кепкенге дейін буландырылды, қалдық мақсатты реакция өнімдері - карбон қышқылдарының амидтері (2-4) болып табылады.



Морфолин (1) *n*-фтор-бензоилхлоридпен оңай ацилденетіні белгілі болды, ал бензол сақинасының *орто* күйіндегі фтор болса, процесті басқаларына қарағанда ең көп деактивациялайтыны анықталды. Сәйкесінше, шығым *n*-фтор-бензоиламид (2) үшін 75%, *m*-фтор-бензоиламид (3) үшін 56% және *o*-фторбензоиламид үшін 51% (4) болды.

Синтезделген морфолиноамидтер (2-4) бөліп алынды, тазартылды және ИҚ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопиясы арқылы сипатталып, индивидуалдығы – жұқа қабат хроматографиясы негізінде айқындалды. Шығым, R<sub>f</sub>, элементтік микроанализ және ИҚ-спектроскопия деректері 1-кестеде берілген.

Морфолиноамидтердің (2-4) ИҚ спектрлерінде 3500-3300 см<sup>-1</sup> N-H жұтылу жолағы жоғалып, 1631.7-1644.9 см<sup>-1</sup> аймағында амидтік топтың

карбонилинің (C=O) қарқынды сіңіру жолағы, сондай-ақ 2850-2937 см<sup>-1</sup> аймағында қаныққан метилен тобының валентті тербелістері байқалады.

**1-кесте** - Морфолин амидтерінің (2-4) шығымы және физико-химиялық сипаттамасы

Қосылыс	Шығымы%	Т <sub>балқу</sub> , °C	R <sub>f</sub> <sup>*</sup>	Табылды%, Есептелді		ИК спектр, см <sup>-1</sup>		Брутто - формуласы
				С	Н	C=O	C-H	
<b>2</b>	75	май	0.77	<u>62.47</u> 63.15	<u>5.43</u> 5.78	1631.7	2850.8 2937.6	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> FNO <sub>2</sub>
<b>3</b>	56	май	0.76	<u>62.54</u> 63.15	<u>5.46</u> 5.78	1644.9	2857.2 2902.2	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> FNO <sub>2</sub>
<b>4</b>	51	май	0.73	<u>62.69</u> 63.15	<u>5.54</u> 5.78	1635.0	2858.2 2922.9	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> FNO <sub>2</sub>

\*Ескерту: элюент - бензол:диоксан = 3:2

Фторбензой қышқылдарының мақсатты амидтерінің <sup>13</sup>C ЯМР спектрінде (2-кесте) амидтік топтың карбонилдерінің жоғары жиілікті синглет сигналдарының болуы 166.9-168.23 м.б. байқалады, сонымен қатар фтор гетероатомдарының әсерінен C-F атомдары (2-4) қосылыстары үшін сәйкесінше әлсіз өрісте сигнал береді (165.2; 162.34; 156.8 м.б.).

**2-кесте**- (2-4) амидтердің ЯМР <sup>13</sup>C спектрлеріндегі көміртегі атомдарының химиялық ығысуларының мәндері

Қосылыс	Химиялық ығысулар (CDCI <sub>3</sub> ), δ, м.б.						
	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	F-фенил	C=O
2	42.50	67.47	-	67.30	48.00	<b>4-F-C</b> 165.2; 131.7; 129.85; 129.84; 116.1; 116.11;	166.9
3	42.70	67.46	-	66.63	48.20	<b>3-F-C</b> 162.34; 135.59; 123.48; 113.19; 119.27; 129.96	167.59
4	42.50	67.40	-	66.60	4800	<b>2-F-C</b> 156.8; 120.22; 114.06; 131.90; 122.96; 127.75	168.23

Амидтер негізінен майлы өнімдер болып келеді. Потенциалды биологиялық белсенді қосылыстардың кристалдық формаларын алу мәселесі қосылыстардың β-циклодекстринмен қосылу комплекстері арқылы шешілді.

Биологиялық белсенділікті зерттеу мақсатында амидтердің (2-4) β-циклодекстринмен қосылу комплекстері синтезделді.

β-Циклодекстринмен келесі қосылыстардың қосылу комплекстарының микробқа қарсы белсенділігі зерттелді: ПМП-4 коды бойынша 1-(n-

фторбензоиламид)морфолиннің (2), ПМП-5 коды бойынша 1-(м-фторбензоиламид)морфолиннің (3), ПМП-6 коды бойынша 1-(о-фторбензоиламид)морфолиннің (4).

Жоғарыда аталған үлгілердің бактерияға қарсы белсенділігін зерттеу *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* грамоң бактерияларының штамдарына және *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* грамтеріс бактерияларының штамдарына қатысты жасалды. Ал саңырауқұлақтарға қарсы белсенділігі *Candida albicans* ашытқы саңырауқұлақтарына агарға (ұңғымаға) диффузия әдісі арқылы анықталды. Салыстыру препараттары – бактериялар үшін бензилпенициллиннің натрий тұзы, ал *C. Albicans* ашытқы саңырауқұлақтары үшін нистатин [11].

ПМП-4, ПМП-5, ПМП-6 үлгілерінің бактерияға қарсы және саңырауқұлаққа қарсы белсенділігін биологиялық зерттеу нәтижелері 3 кестеде көрсетілген.

3-кестедегі нәтижелерден көрініп тұрғандай, ПМП-4-ПМП-6 үлгілері зерттелген грамоң және грамтеріс сынақ штамдарына қарсы бактерияға қарсы белсенділік көрсетеді.

ПМП-4, ПМП-5, ПМП-6 кодтары бойынша барлық зерттелген қосылыстар *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 грамоң штаммына қарсы айрықша белсенділік көрсетеді.

ПМП-6 қосылысы *Bacillus subtilis* грамоң бактерияларына және *Escherichia coli* ATCC 25922 грамтеріс сынақ штамдарына қарсы айқын белсенділікті көрсетеді.

ПМП-6 қосылысы сонымен қатар *Candida albicans* ATCC 10231 ашытқы саңырауқұлақтарына қарсы белсенділікке ие.

**3-кесте-** ПМП-4, ПМП-5, ПМП-6 үлгілерінің микробқа қарсы белсенділігі

Қосылыс шифрі	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231
ПМП-4	16±0.1	14±0.1	14±0.1	-	-
ПМП-5	17±0.1	15±0.2	14±0.2	-	13±0.2
ПМП-6	15±0.2	17±0.1	16±0.1	14±0.1	18±0.1
Бензил пенициллиннің натрий тұзы	15±0.1	15±0.1	16±0.1	14±0.2	-
Нистатин	-	-	-	-	21 ± 0.2

Ескерту ~\* - салыстыру тобы мен салыстырғанда айырмашылықтардың шынайылығы <0,05

### 3. Тәжірибелік бөлім

Реакция жүру барысы мен қосылыстардың жекешелігін III дәрежелі алюминий тотығына ЖҚХ әдісімен, йод буларымен дақтардың пайда болуымен бақылайды. ИҚ спектрлері "Nicolet 5700" спектрометрінде KBr таблеткаларында және плиталар арасында жазылған. CDCL<sub>3</sub>-те зерттелетін қосылыстардың ЯМР <sup>13</sup>C және <sup>1</sup>H спектрлері 400 МГц жұмыс жиілігімен "Jeol" (Жапония) компаниясы шығарған JNM-ECA400 маркасының спектрометрінде тіркелді.

Барлық синтезделген қосылыстарды элементтік талдау деректері экспериментті талқылаудағы тиісті кестелерде келтірілген.

#### 3.1 Химиялық тәжірибелік бөлім

##### *1-(*n*-фторбензоиламид)морфолин (2) алу.*

Механикалық араластырғышпен және хлоркальций түтігі бар кері тоңазытқышпен жабдықталған көлемі 100 мл екі мойын тәрізді колбаға 20 мл абсолютті бензолда 1 г (0.0115 моль) морфолинді (1) және 20 мл абсолютті бензолда ерітілген 0.68 мл (0.0057 моль) *n*-фторбензоил хлорид ерітіндісін құйғыш арқылы тамшылатып құяды. Реакциялық қоспаның қызуы және ақ тұнба түзілуі байқалады. Реакциялық қоспаны бөлме температурасында 1 сағат араластырады. Түзілген тұнба Шотта воронкасында сүзіледі, ерітінді роторлы буландырғышта айдалады. Нәтижесінде 1.79 г (75 % теориялықтан) 1-(*n*-фторбензоиламид)морфолин (2) ашық сары түсті қалың сұйықтық түрінде, R<sub>f</sub> 0,77 (элюент – бензол-диоксан – 3:2) алынды

Табылды, % : C 62.47; H 5.43 C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>FNO<sub>2</sub>

Алынды, % : C 63.15; H 5.78.

ИҚ спектрі, см<sup>-1</sup>: 1631.7 (C=O); 2850.8, 2937.6 (C-H).

*1-(*n*-фторбензоиламид)морфолиннің β-циклодекстринмен комплексін алу.*

0.3 г (0.00143 моль) 1-(*n*-фторбензоиламид)морфолиннің (2) 5 мл этил спиртіндегі және 1,63 г (0.00143 моль) β-циклодекстриннің 20 мл дистилденген судағы ыстық ерітінділерін араластырады. Қоспаны кептіру шкафына орналастырады, этанол мен суды 45-50<sup>0</sup>C-та буландырады, нәтижесінде 1.76 г 1-(*n*-фторбензоиламид)морфолиннің β-циклодекстринмен комплексі алынды.

##### *1-(*m*-фторбензоиламид)морфолин (3) алу.*

Механикалық араластырғышпен және хлоркальций түтігі бар кері тоңазытқышпен жабдықталған көлемі 100 мл екі мойын тәрізді колбаға 15 мл абсолютті бензолда 1 г (0,0115 моль) морфолинді (1) және 15 мл абсолютті бензолда ерітілген 0.7 мл (0.0057 моль) *m*-фторбензоил хлорид ерітіндісін құйғыш арқылы тамшылатып құяды. Реакциялық қоспаның қызуы және ақ тұнба түзілуі байқалады. Реакциялық қоспаны бөлме температурасында 1 сағат араластырады. Түзілген тұнба Шотта воронкасында сүзіледі, ерітінді роторлы буландырғышта айдалады.

Нәтижесінде 1.34 г (56 % теориялықтан) 1-(*m*-фторбензоиламид)морфолин (3) ашық сары түсті қалың сұйықтық түрінде,  $R_f$  0,76 (элюент – бензол-диоксан – 3:2) алынды

Табылды, % : С 62.54; Н 5.46  $C_{11}H_{12}FNO_2$

Алынды, % : С 63.15; Н 5.78.

ИҚ спектрі,  $cm^{-1}$ : 1644.9 (C=O); 2857.2, 2902.2 (C-H).

*1-(m-фторбензоиламид)морфолиннің  $\beta$ -циклодекстринмен комплексін алу.*

0.3 г (0.00143 моль) 1-(*m*-фторбензоиламид)морфолиннің (3) 5 мл этил спиртіндегі және 1.63 г (0.00143 моль) $\beta$ -циклодекстриннің 20 мл дистилденген судағы ыстық ерітінділерін араластырады. Қоспаны кептіру шкафына орналастырады, этанол мен суды 45-50<sup>0</sup>С-та буландырады, нәтижесінде 1.73 г 1-(*m*-фторбензоиламид)морфолиннің  $\beta$ -циклодекстринмен комплексі алынды.

*1-(o-фторбензоиламид)морфолин (4) алу.*

Механикалық араластырғышпен және хлоркальций түтігі бар кері тоңазытқышпен жабдықталған көлемі 100 мл екі мойын тәрізді колбаға 15 мл абсолютті бензолда 0.5 г (0.0057 моль) морфолинді (1) және 10 мл абсолютті бензолда ерітілген 0.34 мл (0.0029 моль) *o*-фторбензоилхлорид ерітіндісін құйғыш арқылы тамшылатып құяды. Реакциялық қоспаның қызуы және ақ тұнба түзілуі байқалады. Реакциялық қоспаны бөлме температурасында 1 сағат араластырады. Түзілген тұнба Шотта воронкасында сүзіледі, ерітінді роторлы буландырғышта айдалады. Нәтижесінде 1.22 г (51 % теориялықтан) 1-(*o*-фторбензоиламид)морфолин (4) ашық сары түсті қалың сұйықтық түрінде,  $R_f$  0.73 (элюент – бензол-диоксан – 3:2) алынды

Табылды, % : С 62.69; Н 5.54  $C_{11}H_{12}FNO_2$

Алынды, % : С 63.15; Н 5.78.

ИҚ спектрі,  $cm^{-1}$ : 1635.0 (C=O); 2858.2, 2922.9 (C-H).

*1-(o-фторбензоиламид)морфолиннің  $\beta$ -циклодекстринмен комплексін алу.*

0.3 г (0.00143 моль) 1-(*o*-фторбензоиламид)морфолиннің(4) 5 мл этил спиртіндегі және 1.63 г (0,00143 моль)  $\beta$ -циклодекстриннің 20 мл дистилденген судағы ыстық ерітінділерін араластырады. Қоспаны кептіру шкафына орналастырады, этанол мен суды 45-50<sup>0</sup>С-та буландырады, нәтижесінде 1.73 г 1-(*o*-фторбензоиламид)морфолиннің  $\beta$ -циклодекстринмен комплексі алынды.

### 3.2 Биологиялық тәжірибелік бөлім

Дақылдар 18-20 сағат ішінде 30-дан 35<sup>0</sup>С-қа дейінгі температурада рН 7.3  $\pm$  0.2 сұйық ортада өсірілді. Дақылдар 1:1000 изотоникалық натрий хлоридінің стерильді 0,9% ерітіндісінде өсірілді, зерттелетін сынақ штамдары үшін тиісті элективті, қоректік ортасы бар шыныаяқтарға 1 мл



салып, "тұтас көгалдар" әдісімен егілді. Кептіруден кейін агардың бетінде өлшемі 6,0 мм тесіктер пайда болды, оған зерттелетін үлгілердің, натрий тұзының бензилпенициллиннің, нистатиннің ерітінділері енгізілді. Зерттелген үлгілер мен салыстыру препараттары 1 мг мөлшерінде сыналды.

Егістер 37<sup>0</sup>С кезінде инкубацияланды, өсіп келе жатқан дақылдарды есепке алу 24 сағаттан кейін жүргізілді. Үлгілердің микробқа қарсы белсенділігі сынақ штамдарының өсуінің кешеуілдеу аймағының диаметрі (мм) бойынша бағаланды. Өсудің тежелу аймағының диаметрі 10 мм – ден аз және шыныаяқтағы үздіксіз өсу микробқа қарсы белсенділіктің болмауы, 10-15 мм – әлсіз белсенділік, 15-20 мм – орташа белсенділік, 20 мм-ден жоғары-айқын белсенділік деп бағаланды. Әр үлгі үш параллель экспериментте сыналды. Статистикалық өңдеу орташа арифметикалық және стандартты қатені есептей отырып, параметрлік статистика әдістерімен жүргізілді.

Ұсынылған микроағзалардың тест-штамдары-эталондық (референттік) штамдар американдық типтік дақылдардың коллекциясынан (АТСС) алынған.

#### 4. Қорытынды

Бөлме температурасында бензолдағы *n*-, *m*-, *o*-фторбензоилхлоридтерінің морфолинге 1:2 қатынасында әсер етуі тиісті амидтер мен тұнба түріндегі бастапқы аминдердің гидрохлоридтерінің түзілуіне алып келетіні анықталды. Сүзу арқылы бөлгеннен кейін, еріткішті суалтып, 51-75% шығымда мақсатты амидтер алынады.

Синтезделген қосылыстар окшауланды, тазартылды және зерттеудің физика-химиялық әдістерінің кешенімен сипатталды (ИҚ-спектроскопия, <sup>13</sup>С ЯМР спектроскопиясы).

Циклді аминдерді *n*-фторбензоилхлоридпен ацильдегенде шығым мәні ең жоғары болатыны, *o*-фтор туындыларымен ацильдегенде ең төмен болатыны көрсетілді.

Синтезделген қосылыстар, атап айтқанда, ПМП-4-ПМП-6 кодтары арқылы шифрленген амидтердің микробқа қарсы белсенділігі *in vitro* экспериментінде зерттелді. Барлық қосылыстар ұсынылған грамоң және грамтеріс сынақ штамдарына қарсы бактерияға қарсы белсенділікті көрсетеді, атап айтқанда, барлық зерттелген қосылыстар *Staphylococcus aureus* АТСС 6538 грамоң штамына қарсы айрықша белсенділікті көрсетеді.

ПМП-6 кодындағы қосылыс *Bacillus subtilis* грамоң бактерияларға қатысты орташа айқын белсенділікті және грамтеріс *Escherichia coli* АТСС 25922 сынақ штаммына қарсы орташа айқын бактерияға қарсы әсерді көрсетеді.

ПМП-6 кодындағы қосылыстың *Candida albicans* АТСС 10231 ашытқы саңырауқұлағына қарсы белсенділігі де бар.

**Қаржыландыру:** Жұмыс Ә.Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдары институтында BR10965255 жобасы бойынша Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің Ғылым комитеті жүзеге асыратын 2021-2023 жылдарға арналған ғылыми зерттеулерді мақсатты қаржыландыру бағдарламасы бойынша орындалды.

**Мүдделер қақтығысы:** Авторлар осы мақалада келтірілген деректерде авторлар арасында мүдделер қақтығысының жоқтығын мәлімдейді.

## СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ АМИДОВ ФТОРБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

*Исаева У.Б.<sup>1,2\*</sup>, Ахметова Г.С.<sup>1</sup>, Пралиев Қ.Ж.<sup>1</sup>, Датхаев У.М.<sup>2</sup>, Омырзаков М.Т.<sup>2</sup>, Сейдахметова Р.Б.<sup>3</sup>, Абдамбаев Д.А.<sup>2</sup>, Сейлханов Т.М.<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>АО Институт химических наук им. А.Б. Бектұрова, Алматы, Казахстан

<sup>2</sup>НАО Казахский национальный медицинский университет им. С.Д.Асфендиярова, Алматы, Казахстан

<sup>3</sup>АО МНПХ Фитохимия, Караганда, Казахстан

<sup>4</sup>Кокшетауский государственный университет имени Ш.Уалиханова, Кокшетау, Казахстан

E-mail: [ulyajin\\_1603@mail.ru](mailto:ulyajin_1603@mail.ru)

**Резюме.** Химия фторорганических соединений на глазах одного поколения превратилась из маленького ответвления органической химии в большой самостоятельный раздел, имеющий исключительно важное теоретическое и практическое значение. Многочисленные исследования подтвердили и высокую биологическую активность целого ряда фторсодержащих органических соединений, в результате чего были созданы и с успехом применяются такие препараты как фторхинолоновые антибиотики, респеридон, фторфеназин, галоперидол и т.д. Среди производных амидов найдены вещества с антибактериальными, противосудорожными, анальгетическими и противогрибковыми свойствами. *Целью* настоящей работы является разработка путей получения ряда новых потенциально биологически активных фторсодержащих амидов на основе морфолина, изучение их биологической активности. *Результаты и обсуждение:* на основе циклического амина – морфолина, ацилированием *пара*-, *мета*-, *орто*-фторбензоилхлоридами, реакцией по Шоттен-Бауману, синтезированы соответствующие амиды *пара*-, *мета*-, *орто*-фторбензойных кислот. Реакцию проводили в абсолютном бензоле при охлаждении и соотношении амин: ацилирующий агент = 2:1. Получены комплексы включения соединений с  $\beta$ -циклодекстрином. Состав и строение синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа и ИК, ЯМР спектроскопии, индивидуальность - тонкослойной хроматографией. Синтезированные соединения, в частности, амиды под шифрами ПМП-4-ПМП-6 изучены в эксперименте *in vitro* на противомикробную активность. Все соединения проявляют антибактериальную активность в отношении представленных грамположительных и грамотрицательных тест-штаммов, в частности, все изученные соединения проявляют умеренно-выраженную активность в отношении грамположительного штамма *Staphylococcus aureus* ATCC 6538. Соединение под шифром ПМП-6 проявляет умеренно-выраженную активность в отношении грамположительных бактерий *Vacillus subtilis* умеренно-выраженное антибактериальное действие в отношении грамотрицательного тест-штамма *Escherichia coli* ATCC 25922. Антигрибковой активностью в отношении дрожжевого грибка *Candida albicans* ATCC 10231 обладает также соединение под шифром ПМП-6.

**Ключевые слова:** амиды, фторбензоилхлорид, морфолин, противомикробная активность, фторбензойная кислота

*Исаева Уыяалжас Бахытжановна* PhD докторант

*Ахметова Гульмира Сериковна* Доктор химических наук

*Пралиев Қалдыбай Джайлович* доктор химических наук, профессор, академик НАН РК

*Датхаев Убайдила Махамбетович* доктор фарм. наук, профессор

*Омырзаков Манас Токтасынович* Доктор PhD

<i>Сейдахметова Роза Батталловна</i>	<i>профессор</i>
<i>Абдамбаев Данияр Абдувалиевич</i>	<i>докторPhD</i>
<i>Сейлханов Толеген Муратович</i>	<i>профессор</i>

## Әдебиеттер тізімі

1. Hans-Joachim Bohm, David Banner, Stefanie Bendels, Manfred Kansy, Bernd Kuhn, Klaus Muller, Ulrike Obst-Sander, Martin Stahl. Fluorine in Medicinal Chemistry. *ChemBioChem*: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. – Weinheim., **2004**, <https://DOI.org/10.1002/cbic.200301023>
2. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; **2018**, [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
3. Firdaus, Husain D., Naid T., Soekamto N., Sumarna S., Islam M.F. Synthesis of piperidine and morpholine amides of ferrulic acid and their bioactivity against P-388 Leukemia cells. *Int. J. Chemtech Res.* **2017**, 10, 27-33.
4. Montalbetti, Christian A. G. N.; Falque, Virginie. Amide bond formation and peptide coupling. *Tetrahedron*. **2005**, 61, №46, 10827–10852. DOI:10.1016/j.tet.2005.08.031.
5. Siddiqui N., Alam M.S., Ahsan W. Synthesis, anticonvulsant and toxicity evaluation of 2-(1H-indol-3-yl)acetyl-N(substituted phenyl)hydrazine carbothioamides and their related heterocyclic derivatives. *ActaPharm.* **2008**, 58, 445-454. DOI:10.2478/v10007-008-0025-0
6. Hegab M.I., AbdelFattah A.M., Yousef N.M. Synthesis, X-ray structure and Pharmacological activity of some 6,6-disubstituted chromeno[4,3-b] and chromeno-[3,4-c]-quinolines. *Chem.Nat.Life Sci.* **2007**, 340, №8, 396-399. DOI: 10.1002/ardp.200700089.
7. Kanagarajan V., Thanusu J., Gopalakrishnan M. Synthesis and in vitro microbiological evaluation of an array of biolabile 2-morpholino-N-(4,6-diarylpyrimidin-2-yl)acetamides. *Eur.J.Med.Chem.* **2010**, 45. <https://DOI.org/10.1016/j.ejmech.2009.12.068>
8. Malki F, Touati A, Moulay S Comparative Study of Antioxidant Activity of Some Amides. *J Anal Pharm Res*, **2017**, 5, №3, 14-18. DOI: 10.15406/japlr.2017.05.00143
9. Kushwaha N., Saini R.K., Kushwaha S.K.S. Synthesis of some amide derivatives and their biological activity. *Int. J. Chemtech Res.* **2011**, 3, 203-209. URL: <http://www.sphinxnsai.com/Vol.3No.1/ch...>
10. Ахметова Г.С., Оспанова С.И., Султанова Д.А., Юв. К., Садырбаева Ф.М., Пралиев К.Д. Синтез новых амидов циклопропан карбоновой кислоты. *Изв.НТО «КАХАК»*, **2016**, 55, №4, 24-30.
11. Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. М.: Медицина, **1982**. 496 с.

## References

1. Hans-Joachim Bohm, David Banner, Stefanie Bendels, Manfred Kansy, Bernd Kuhn, Klaus Muller, Ulrike Obst-Sander, Martin Stahl. Fluorine in Medicinal Chemistry. *ChemBioChem*: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. – Weinheim., **2004**, <https://DOI.org/10.1002/cbic.200301023>
2. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; **2018**, [Elektronnyj resurs]. – Rezhim dostupa: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
3. Firdaus, Husain D., Naid T., Soekamto N., Sumarna S., Islam M.F. Synthesis of piperidine and morpholine amides of ferrulic acid and their bioactivity against P-388 Leukemia cells. *Int. J. Chemtech Res.* **2017**, 10, 27-33.
4. Montalbetti, Christian A. G. N.; Falque, Virginie. Amide bond formation and peptide coupling. *Tetrahedron*. **2005**, 61, №46, 10827–10852. DOI:10.1016/j.tet.2005.08.031.
5. Siddiqui N., Alam M.S., Ahsan W. Synthesis, anticonvulsant and toxicity evaluation of 2-(1H-indol-3-yl)acetyl-N(substituted phenyl)hydrazine carbothioamides and their related heterocyclic derivatives. *ActaPharm.* **2008**, 58, 445-454. DOI:10.2478/v10007-008-0025-0
6. Hegab M.I., AbdelFattah A.M., Yousef N.M. Synthesis, X-ray structure and Pharmacological activity of some 6,6-disubstituted chromeno[4,3-b] and chromeno-[3,4-c]-quinolines. *Chem.Nat.Life Sci.* **2007**, 340, №8, 396-399. DOI: 10.1002/ardp.200700089.
7. Kanagarajan V., Thanusu J., Gopalakrishnan M. Synthesis and in vitro microbiological evaluation of an array of biolabile 2-morpholino-N-(4,6-diarylpyrimidin-2-yl)acetamides. *Eur.J.Med.Chem.* **2010**, 45. <https://DOI.org/10.1016/j.ejmech.2009.12.068>

---

8. Malki F, Touati A, Moulay S Comparative Study of Antioxidant Activity of Some Amides. *J Anal Pharm Res*, **2017**, 5, №3, 14-18.

DOI: 10.15406/japlr.2017.05.00143

9. Kushwaha N., Saini R.K., Kushwaha S.K.S. Synthesis of some amide derivatives and their biological activity. *Int. J. Chemtech Res.* **2011**, 3, 203-209. URL : <http://www.sphinxsai.com/Vol.3No.1/ch...>

10. Ahmetova G.S., Ospanova S.I., Sultanova D.A., Ju V.K., Sadyrbaeva F.M., Praliev K.D. Sintez novyh amidov ciklopropankarbonovoj kisloty. *Izv.NTO «KAHAK»*, **2016**, 55, №4, 24-30.

11. Navashin S.M., Fomina I.P. Racional'naja antibiotikoterapija. M.: Medicina, **1982**. 496 s.