

ЕҢБЕК ҚЫЗЫЛ ТУ ОРДЕНДІ
«Ә. Б. БЕКТҰРОВ АТЫНДАҒЫ
ХИМИЯ ҒЫЛЫМДАРЫ ИНСТИТУТЫ»
АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ

ҚАЗАҚСТАННЫҢ ХИМИЯ ЖУРНАЛЫ

ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ КАЗАХСТАНА

CHEMICAL JOURNAL of KAZAKHSTAN

АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
«ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКИХ НАУК
им. А. Б. БЕКТУРОВА»

2 (70)

АПРЕЛЬ – ИЮНЬ 2020 г.
ИЗДАЕТСЯ С ОКТЯБРЯ 2003 ГОДА
ВЫХОДИТ 4 РАЗА В ГОД

АЛМАТЫ
2020

Г. С. АХМЕТОВА¹, У. Б. ИСАЕВА^{1,2}, К. Д. ПРАЛИЕВ¹,
У. М. ДАТХАЕВ², Р. Б. СЕЙДАХМЕТОВА³,
М. Т. ОМЫРЗАКОВ², Д. А. АБДАМБАЕВ², Т. М. СЕЙЛХАНОВ⁴

¹АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», Алматы, Республика Казахстан,

²НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова»,
Алматы, Республика Казахстан,

³АО «МНПХ «Фитохимия», Караганда, Республика Казахстан,

⁴Кокшетауский государственный университет им. Ш. Уалиханова, Республика Казахстан

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ АМИДОВ ФТОРБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

Аннотация. В рамках настоящего исследования синтезированы амиды фторбензойных кислот ацилированием пиперидина *para*-, *meta*-, *ortho*-фторбензоилхлоридами по Шоттен-Бауману, которые в эксперименте *in vitro* проявили выраженную противомикробную активность.

Актуальность проводимых в данном направлении исследований опираются на сведениях из литературных данных. Обладая различными свойствами, амиды становятся новой группой лекарств. У амидов выявлено несколько функциональных действий, которые делают их весьма перспективными в разработке новых препаратов.

Реакцию проводили в абсолютном бензоле при охлаждении и соотношении амин: ацилирующий агент = 2:1. Получены комплексы включения соединений с β -циклодекстрином.

Состав и строение синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа и ИК, ЯМР спектроскопии, индивидуальность – тонкослойной хроматографией.

Ключевые слова: амиды, фторбензоилхлорид, пиперидин, противомикробная активность.

Одной из приоритетных задач синтетической органической химии является синтез новых соединений с оригинальной структурой, которые обладают комплексом прогнозируемых свойств. Поиск новых эффективных лекарственных веществ включает в себя приемы модификации уже существующих веществ с выраженными фармакологическими свойствами или создания абсолютно новых классов органических соединений. Введение в молекулу потенциального лекарственного вещества дополнительной фармакофорной группы может «привить» ему нужную биоактивность или даже уменьшить побочные свойства такие как токсичность.

Данное научное исследование посвящено разработке методов синтеза нового поколения биологически активных веществ, в частности, амидов фторбензойных кислот.

Благодаря многим исследованиям стало ясно, что эти физиологически активные молекулы, амиды обладают широким функциональным спектром посредством многократных механизмов действия.

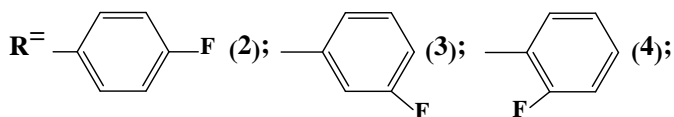
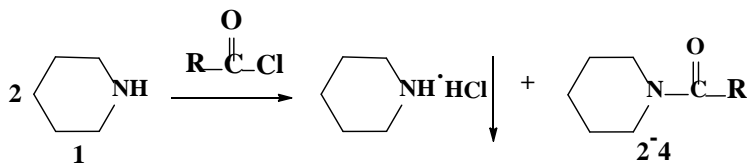
Среди производных амидов найдены вещества с противосудорожными [1], анальгетическими [2], противогрибковыми [3] и антибактериальными [4, 5] свойствами.

Циклическим амином, вовлеченным в реакцию Шоттен-Баумана является пиперидин (1).

Пиперидин (1) впервые выделен из перца. Пиперидиновый фрагмент является составной частью большого количества алкалоидов. Так пиперидиновый цикл входит в состав алкалоида кониина, содержащегося в болиголове пятнистом, в состав пиперина, который придаёт жгучий вкус черному перцу. Также в *Solenopsin* токсине Огненных муравьёв. Пиперидин широко используется в качестве растворителя, катализатора, строительного блока для фармацевтических препаратов. Например: пароксетин, рисперидон, метилфенидат, тиоридазин, галоперидол, дроперидол. Пиперидин (1) является биологически активным веществом, постоянно присутствующим в организме животных и человека. В организме позвоночных он синтезируется из диаминмонокарбоновой кислоты лизина через стадию образования пипеколинновой кислоты [6-14].

В продолжении работ по синтезу биологически активных амидов [15] в рамках настоящей работы получены амиды *пара*-, *мета*-, *орто*-фторбензойных кислот.

С целью синтетической сборки фармакофорных структурных фрагментов, придающих молекуле заданный тип биоактивности, проведена целенаправленная модификация, позволяющая объединить в одну молекулу такие фармакофорные группы как пиперидиновый и фторфенильные фрагменты, что очевидно, может привести к новым потенциально биологически активным соединениям. С этой целью проведено ацилирование пиперидина (1) *пара*-, *мета*-, *орто*-фторбензоилхлоридами по Шоттен-Бауману. Реакцию проводили в абсолютном бензоле при охлаждении. Амин : ацилирующий агент взяты в соотношении 2:1.



Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч. Контроль за ходом реакции проводили по ТСХ. Выпавший осадок гидрохлоридов исходных аминов отфильтровывали, маточник упаривали досуха, остаток, представляет собой целевые продукты реакции – амиды карбоновых кислот (2-4).

Синтезированные амиды выделены, очищены и охарактеризованы на основании данных ИК, ЯМР¹³С спектроскопии, индивидуальность – тонко-слойной хроматографией. Выходы, данные R_f, элементного микроанализа и ИК спектроскопии представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Выход, R_f, данные микроанализа и ИК спектроскопии амидов (2-4)

Соединение	Выход, %	T _{пл} , °C	R _f *	Найдено, % Вычислено		ИК спектр, см ⁻¹		Брутто - формула
				С	Н	С=О	С-Н	
2	64	58-60	0,78	<u>69,03</u> 69,54	<u>6,52</u> 6,81	1635.0	2854.5, 2927.1	C ₁₂ H ₁₄ NOF
3	50	Масло	0,78	<u>69,15</u> 69,54	<u>6,48</u> 6,81	1635.1	2857.2, 2938,8	C ₁₂ H ₁₄ NOF
4	49	Масло	0,76	<u>68,93</u> 69,54	<u>6,45</u> 6,81	1627.1	2857.3, 2915.5	C ₁₂ H ₁₄ NOF

*Примечание: элюент - бензол:диоксан = 3:2.

В ИК спектрах амидов (2-4) исчезает полоса поглощения N-H при 3500-3300 см⁻¹, наблюдается интенсивная полоса поглощения карбонила амидной группы (C=O) в области 1627,1-1635,0 см⁻¹, а также полоса поглощения в области 2854-2938 см⁻¹, которая свидетельствует о валентных колебаниях насыщенной метиленовой группы.

В спектре ЯМР¹³С целевых амидов фторбензойных кислот (таблица 2) наблюдается наличие высокочастотных синглетных сигналов карбониллов амидной группы наблюдается при 165,17-168,47 м.д., а также атомы С-Ф под влиянием гетероатомов фтора дает сигнал в более слабом поле (164,11; 162,58; 123,85- м.д.), соответственно, для соединений 2-4.

Таблица 2 – Значения химических сдвигов атомов углерода в спектрах ЯМР¹³С амидов (2-4)

Соединение	Химические сдвиги (CDCl ₃), δ, м.д.						
	С-2	С-3	С-4	С-5	С-6	Ф-фенил	С=О
2	48,61	26,40	22,54	25,77	42,93	4-F-C 164,11; 133,41; 129,74; 115,94; 129,74;	168,47
3	48,77	26,58	24,57	25,63	43,24	3-F-C 162,58; 138,55; 122,52; 130,33; 116,46; 114,13;	168,47
4	48,24	26,40	24,51	25,60	42,95	2-F-C 123,85; 158,12; 115,75; 131,00; 124,64; 128,88;	165,17

Амиды в основном представляют собой маслообразные продукты. Проблема получения кристаллических форм потенциально биологически активных соединений была решена с помощью комплексов включения соединений с β-циклодекстрином.

С целью изучения биологической активности синтезированы комплексы включения амидов (2-4) с β-циклодекстрином.

Комплексы включения с β -циклодекстрином 1-(п-фторбензоиламид)пиперидина (2) под шифром ПМП-1, 1-(м-фторбензоиламид)пиперидина (3) под шифром ПМП-2, 1-(о-фторбензоиламид)пиперидина (4) под шифром ПМП-3 были изучены на противомикробную активность.

Изучение антибактериальной активности вышеуказанных образцов проводилось по отношению к штаммам грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, грамотрицательных штаммов *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, исследование на антигрибковую активность проводилось в отношении дрожжевого грибка *Candida albicans* методом диффузии в агар (лунок). Препараты сравнения – бензилпенициллина натриевая соль для бактерий и нистатин для дрожжевого грибка *C. Albicans* [Навашин, С.М. Рациональная антибиотикотерапия / С.М. Навашин, И.П. Фомина // Справочник. – М.: Медицина, 1982. – 496 с.].

Результаты биологического исследования на антибактериальную и антигрибковую активности образцов ПМП-1 - ПМП-3 приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Антимикробная активность образцов ПМП-1 - ПМП-3

Шифр вещества	<i>St. aureus</i> ATCC 6538	<i>Bac. Subtilis</i> ATCC 6633	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>C. albicans</i> ATCC 10231
ПМП-1	16±0,1	20±0,2	17±0,2	15±0,1	17±0,1
ПМП-2	15±0,1	17±0,1*	14±0,2	–	14±0,3
ПМП-3	16±0,2	16±0,1	15±0,1	12±0,1	16±0,1
Бензил пенициллина натриевая соль	15±0,1	15±0,1	16±0,1	14±0,2	–
Нистатин	–	–	–		21 ± 0,2
*Достоверность различий $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения.					

Как видно из результатов, представленных в таблице 3, образцы ПМП-1 - ПМП-3 проявляют антибактериальную активность в отношении представленных грамположительных и грамотрицательных тест-штаммов.

При этом соединения ПМП-1 и ПМП-3 обладают выраженной антибактериальной активностью в отношении грамположительного штамма *Bacillus subtilis* ATCC 6633. Все образцы ПМП-1-ПМП-3 проявляют умеренно-выраженную активность в отношении грамположительного штамма *Staphylococcus aureus* ATCC 6538.

Соединения ПМП-1 проявляет умеренно-выраженное антибактериальное действие в отношении грамотрицательного тест-штамма *Escherichia coli* ATCC 25922. Антигрибковой активностью в отношении дрожжевого грибка *Candida albicans* ATCC 10231 обладают образцы ПМП-1, ПМП-3.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Экспериментальная химическая часть. Ход реакции и индивидуальность соединений контролируют методом ТСХ на окиси алюминия III степени активности, с проявлением пятен парами йода. ИК спектры записаны на спектрометре «Nicolet 5700» в таблетках KBr и между пластинками. Спектры ЯМР ^{13}C и ^1H исследуемых соединений в CDCl_3 регистрировали на спектрометре марки JNM-ECA400 производства компании «Jeol» (Япония) с рабочей частотой 400 МГц.

Данные элементного анализа всех синтезированных соединений приведены в соответствующих таблицах в обсуждении эксперимента.

*Получение 1-(*n*-фторбензоиламид)пиперидина (2).* В двухгорлую круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, капельной воронкой помещают 1 г (0,0117 моль) пиперидина (1) в 20 мл абсолютного бензола. К данному раствору при помощи делительной воронки прикапывают 0,69 мл (0,0059 моль) *n*-фторбензоилхлорида, предварительно растворенного в 20 мл абсолютного бензола. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Ход реакции контролируют по ТСХ. Наблюдается интенсивное образование белого осадка гидрохлорида пиперидина, который по окончании реакции отфильтровывается на воронке Шотта, а маточный раствор концентрируется на роторном испарителе под вакуумом водоструйного насоса. Маслообразный остаток при стоянии кристаллизуется. Получают 1,56 г (64 % от теоретического) 1-(*n*-фторбензоиламид)пиперидина (2) в виде светло-желтых кристаллов с т.пл. 58–60 °С, R_f 0,78 (Al_2O_3 , элюент – бензол:диоксан-3:2).

Найдено, % : С 69,03 Н 6,52. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NOF}$

Вычислено, % : С 69,54; Н 6,81.

ИК спектр, cm^{-1} : 1635.0 (C=O); 2854.5, 2927.1 (C-H).

*Получение 1-(*m*-фторбензоиламид)пиперидина (3).* В двухгорлую круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, капельной воронкой помещают 1 г (0,0117 моль) пиперидина (1) в 20 мл абсолютного бензола. К данному раствору при помощи делительной воронки прикапывают 0,71 мл (0,0059 моль) *m*-фторбензоилхлорида, предварительно растворенного в 20 мл абсолютного бензола. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Ход реакции контролируют по ТСХ. Наблюдается интенсивное образование белого осадка гидрохлорида пиперидина, который отфильтровывается на воронке Шотта, маточный раствор концентрируется на роторном испарителе под вакуумом водоструйного насоса. Получают 1,22 г (50 % от теоретического) 1-(*m*-фторбензоиламид)пиперидина (3) в виде густой жидкости светло-желтого цвета, R_f 0,78 (Al_2O_3 , элюент – бензол:диоксан-3:2).

Найдено, % : С 69,15 ; Н 6,48. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NOF}$

Вычислено, % : С 69,54; Н 6,81.

ИК спектр, cm^{-1} : 1635.1 (C=O); 2857.2, 2938.8 (C-H).

*Получение комплекса 1-(*m*-фторбензоиламид)пиперидина с β -циклодекстрином.* Смешивают горячие растворы 0,3 г (0,00145 моль) 1-(*m*-фторбензоиламид)пиперидина (3) в 5 мл этилового спирта и 1,64 г (0,00145 моль) β -циклодекстрина в 20 мл дистиллированной воды. Смесь помещают в сушильный шкаф, выпаривают этанол и воду при 50-55 °С, получают 1,63 г комплекса включения 1-(*m*-фторбензоиламид)пиперидина с β -циклодекстрином.

*Получение 1-(*o*-фторбензоиламид)пиперидина (4).* В двухгорлую круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, капельной воронкой помещают 1 г (0,0117 моль) пиперидина (1) в 20 мл абсолютного бензола. К данному раствору медленно прикапывают 1,05 мл (0,0088 моль) *o*-фторбензоилхлорида, предварительно растворенного в 20 мл абсолютного бензола. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Ход реакции контролируют по ТСХ. Наблюдается интенсивное образование белого осадка гидрохлорида пиперидина, который по окончании реакции отфильтровывается на воронке Шотта, а маточный раствор концентрируется на роторном испарителе под вакуумом водоструйного насоса. Получают 1,19 г (49 % от теоретического) 1-(*o*-фторбензоиламид)пиперидина (4) в виде густой жидкости светло-желтого цвета, R_f 0,76 (Al_2O_3 , элюент – бензол:диоксан-3:2).

Найдено, % : С 68,93; Н 6,45. $C_{12}H_{14}NOF$

Вычислено, % : С 69,54; Н 6,81.

ИК спектр, cm^{-1} : 1627.1 (C=O); 2857.3, 2915.5 (C-H).

*Получение комплекса 1-(*o*-фторбензоиламид)пиперидина с β -циклодекстрином.* Смешивают горячие растворы 0,3 г (0,00145 моль) 1-(*o*-фторбензоиламид)пиперидина (4) в 5 мл этилового спирта и 1,64 г (0,00145 моль) β -циклодекстрина в 20 мл дистиллированной воды. Смесь помещают в сушильный шкаф, выпаривают этанол и воду при 45-50 °С, получают 1,94 г комплекса включения 1-(*o*-фторбензоиламид)пиперидина с β -циклодекстрином.

Экспериментальная биологическая часть. Культуры выращивали на жидкой среде рН $7,3 \pm 0,2$ при температуре от 30 до 35 °С в течение 18-20 ч. Культуры разводили 1:1000 в стерильном 0,9%-ном растворе натрия хлорида изотоническом, вносили по 1 мл в чашки с соответствующими элективными, питательными средами для изучаемых тест-штаммов и засевали по методу «сплошного газона». После подсушивания на поверхности агара формировали лунки размером 6,0 мм, в которые вносили растворы исследуемых образцов, бензилпенициллин натриевой соли, нистатина. Исследуемые образцы и препараты сравнения испытывались в количестве 1 мг. В контроле использовали этиловый спирт в эквивалентных количествах.

Посевы инкубировали при 37 °С, учет растущих культур проводили через 24 часа. Антимикробная активность образцов оценивалась по диаметру зон задержки роста тест-штаммов (мм). Диаметр зон задержки роста меньше 10 мм и сплошной рост в чашке оценивали как отсутствие антимикробной

активности, 10-15 мм – слабая активность, 15-20 мм – умеренно выраженная активность, свыше 20 мм – выраженная. Каждый образец испытывался в трех параллельных опытах. Статистическую обработку проводили методами параметрической статистики с вычислением средней арифметической и стандартной ошибки.

Представленные тест-штаммы микроорганизмов – эталонные (референтные) штаммы получены из американской коллекции типовых культур (АТСС).

ЛИТЕРАТУРА

[1] 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// *Acta Pharma.* – 2008. – Vol. 58. – P. 445-454.

[2] Galewicz-Walesa K., Pachuta-Stec A. The synthesis and properties of N-substituted amides of 1-(5-methylthio-1, 2, 4-triazol-3-yl) - cyclohexane-2-carboxylic acid// *Medical Academy in Lublin.* – 2003. – Vol. 9. – P. 118-125.

[3] 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 // *Chemistry in Life Sciences.* – 2007. – Vol. 340(8). – P. 396-399.

[4] Kushwaha N., Saini R.K., Kushwaha S.K.S. Synthesis of some amide derivatives and their biological activity// *International Journal of ChemTech Research.* – 2011. – Vol. 3. – P. 203-209.

[5] 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 // *International Journal of ChemTech Research.* – 2017. – Vol. 10. – P. 27-33.

[6] Szoke E., Lemberkovics E., Kursinszki L. Alkaloids Derived from Lysine: Piperidine Alkaloids // *In Natural Products: Phytochemistry, Botany and Metabolism of Alkaloids, Phenolics and Terpenes.* – Berlin: Springer, 2013. – P. 303-343.

[7] Plunkett A.O. Pyrrole, Pyrrolidine, Pyridine, Piperidine and Azepine Alkaloids // *Nat. Prod. Rep.* – 1994. – Vol. 11, № 6. – P. 581-590.

[8] O'Hagan D. Pyrrole, pyrrolidine, pyridine, piperidine and tropane alkaloids // *Nat. Prod. Rep.* – 2000. – Vol. 17, № 5. – P. 435-446.

[9] Butler M.S., Robertson A.A., Cooper M.A. Natural product and natural product derived drugs in clinical trials // *Nat. Prod. Rep.* – 2014. – Vol. 31, № 11. – P. 1612-1661.

[10] Cordell G.A., Quinn-Beattie M.L., Farnsworth N.R. The Potential of Alkaloids in Drug Discovery // *Phytother. Res.* – 2001. – Vol. 15, № 3. – P. 183-205.

[11] Warnho E.W. Whenpiperidine was a structural problem // *Bull. Hist. Chem.* – 1998. – Vol. 22. – P. 29-34.

[12] Arcaro C.A., Gutierrez V.O., Assis R.P., Moreira T.F., Costa P.I., Baviera A.M., Brunetti I.L. Piperine, a natural bioenhancer, nullifies the antidiabetic and antioxidant activities of curcumin in streptozotocin-diabetic rats // *PloS. One.* – 2014. – Vol. 9, № 12. – P. 1-21.

[13] Bano G., Raina R.K., Zutshi U., Bedi K.L., Johri R.K., Sharma S.C. Effect of piperine on bioavailability and pharmacokinetics of propranolol and theophylline in healthy volunteers // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1991. – Vol. 41, № 6. – P. 615-617.

[14] Atal C., Dubey R., Singh J.J. Biochemical basis of enhanced drug bioavailability by piperine: evidence that piperine is a potent inhibitor of drug metabolism // *Pharm. Exp. Ther.* – 1985. – Vol. 232, № 1. – P. 258-562.

[15] Ахметова Г.С., Оспанова С.И., Султанова Д.А., Ю В.К., Садырбаева Ф.М., Пралиев К.Д. Синтез новых амидов циклопропанкарбоновой кислоты // *Известия научно-технического общества «КАХАК».* – 2016. – № 4(55). – С. 24-30.

REFERENCES

- [1] 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 // *Acta Pharma*. 2008. Vol. 58. P. 445-454.
- [2] Galewicz-Walesa K., Pachuta-Stec A. The synthesis and properties of N-substituted amides of 1-(5-methylthio-1, 2, 4-triazol-3-yl) - cyclohexane-2-carboxylic acid // *Medical Academy in Lublin*. 2003. Vol. 9. P. 118-125.
- [3] Hegab M.I., Abdel Fattah 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 // *Chemistry in Life Sciences*. 2007. Vol. 340(8). P. 396-399.
- [4] Kushwaha N., Saini R.K., Kushwaha S.K.S. Synthesis of some amide derivatives and their biological activity // *International Journal of ChemTech Research*. 2011. Vol. 3. P. 203-209.
- [5] Firdaus, Husain D., Naid T., Soekanto N., Sumarna S., Islam M.F. Synthesis of piperidine and morpholine amides of ferrulic acid and their bioactivity against P-388 Leukemia cells // *International Journal of ChemTech Research*. 2017. Vol. 10. P. 27-33.
- [6] Szoke E., Lemberkovics E., Kursinszki L. Alkaloids Derived from Lysine: Piperidine Alkaloids // *In Natural Products: Phytochemistry. Botany and Metabolism of Alkaloids, Phenolics and Terpenes*. Berlin: Springer, 2013. P. 303-343.
- [7] Plunkett A.O. Pyrrole, Pyrrolidine, Pyridine, Piperidine and Azepine Alkaloids // *Nat. Prod. Rep.* 1994. Vol. 11, № 6. P. 581-590.
- [8] O'Hagan D. Pyrrole, pyrrolidine, pyridine, piperidine and tropane alkaloids // *Nat. Prod. Rep.* 2000. Vol. 17, № 5. P. 435-446.
- [9] Butler M.S., Robertson A.A., Cooper M.A. Natural product and natural product derived drugs in clinical trials // *Nat. Prod. Rep.* 2014. Vol. 31, № 11. P. 1612-1661.
- [10] Cordell G.A., Quinn-Beattie M.L., Farnsworth N.R. The Potential of Alkaloids in Drug Discovery // *Phytother. Res.* 2001. Vol. 15, № 3. P. 183-205.
- [11] Warnho E.W. When piperidine was a structural problem // *Bull. Hist. Chem.* 1998. Vol. 22. P. 29-34.
- [12] Arcaro C.A., Gutierrez V.O., Assis R.P., Moreira T.F., Costa P.I., Baviera A.M., Brunetti I.L. Piperine, a natural bioenhancer, nullifies the antidiabetic and antioxidant activities of curcumin in streptozotocin-diabetic rats // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, № 12. P. 1-21.
- [13] Bano G., Raina R.K., Zutshi U., Bedi K.L., Johri R.K., Sharma S.C. Effect of piperine on bioavailability and pharmacokinetics of propranolol and theophylline in healthy volunteers // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1991. Vol. 41, № 6. P. 615-617.
- [14] Atal C., Dubey R., Singh J.J. Biochemical basis of enhanced drug bioavailability by piperine: evidence that piperine is a potent inhibitor of drug metabolism // *Pharm. Exp. Ther.* 1985. Vol. 232, № 1. P. 258-562.
- [15] Akhmetova G.S., Ospanova S.I., Sultanova D.A., Yu V.K., Sadyrbayeva F.M., Praliyev K.D. Sintez novykh amidov tsiklopropankarbonovoy kisloty // *Izvestiya nauchno-tehnicheskogo obshchestva «KANAK»*. 2016. № 4(55). P. 24-30.

Резюме

Г. С. Ахметова, Ү. Б. Исаева, К. Д. Пірәліев, У. М. Датхаев,
Р. Б. Сейдахметова, М. Т. Омырзаков, Д. А. Абдамбаев, Т. М. Сейлханов

АМИДТЕРДІҢ ФТОРБЕНЗОЙЛЫ ҚЫШҚЫЛДАРЫНЫҢ СИНТЕЗІ
ЖӘНЕ МИКРОБҚА ҚАРСЫ БЕЛСЕНДІЛІГІ

Осы зерттеу аясында амидтердің фторбензойлы қышқылдарының Шоттен-Бауманга сәйкес пиперидинді пара-, мета-, орто-фторобензойлхлоридтермен ацилдеумен синтезделді, бұл *in vitro* тәжірибесінде айқын микробқа қарсы белсенділік көрсетті.

Реакция абсолюттік бензолда салқындалу арқылы жүзеге асырылды. Амин:ацил-лирлеуші агент қатынасы 2:1 алынды.

Синтезделген қосылыстардың құрамы мен құрылысы элементтік сараптама және ИҚ, ЯМР спектроскопия, ал жекешелігі – жұқа қабатты хроматография әдісімен дәлелденді.

Түйін сөздер: амидтер, фторбензоилхлорид, пиперидин, микробқа қарсы белсенділік.

Summary

*G. S. Akhmetova, U. B. Issayeva, K. D. Praliyev, U. M. Datkhayev,
R. B. Seidahmetova, M. T. Omyrzakov, D. A. Abdambayev, T. M. Seilkhanov*

SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF FLUOROBENZOIC ACID AMIDES

In the framework of this study, amides of fluorobenzoic acids were synthesized by acylation of piperidine with para-, meta-, ortho-fluorobenzoyl chlorides according to Schotten-Baumann, which showed pronounced antimicrobial activity in the *in vitro* experiment.

The reaction was carried out in absolute benzene with cooling and the ratio amine: acylating agent = 2: 1.

The composition and structure of the synthesized compounds were confirmed by elemental analysis and IR, NMR spectroscopy, individuality – by thin-layer chromatography.

Key words: amides, fluorobenzoyl chloride, piperidine, antimicrobial activity.