

О.Д.Слободянюк¹, О.С.Бережницька^{1,2*}, Т.А.Каменська¹, М.Ю.Русакова³

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ N-АЦИЛ ПОХІДНИХ АНТРАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ

¹ Національний технічний університет України “Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського”, просп. Перемоги, 37, Київ, 03056, Україна² Інститут загальної та неорганічної хімії ім. В.І.Вернадського НАН України, просп. Академіка Палладіна, 32/34, Київ, 03142, Україна³ Одеський національний університет імені І.І.Мечникова, вул. Дворянська, 2, Одеса, 65000, Україна* e-mail: olekberez@gmail.com

Синтезовано ряд N-ацил похідних антранілової (або o-амінобензойної) кислоти — 2-(4-октилбензамідо)бензойну, 2-(4-(гептилокси)бензамідо)бензойну, 2-(4-(гептилсульфаніл)бензамідо)бензойну кислоти. Склад та будову синтезованих сполук встановлено з використанням ЯМР ¹H та інфрачервоної спектроскопії. Форма та положення смуг в ІЧ-спектрах поглинання синтезованих похідних антранілової кислоти зазнають зміщення та розщеплення у порівнянні з вихідною кислотою, що обумовлено наявністю вторинної аміногрупи додаткового ароматичного фрагменту та різної природи замісників у пара-положенні до аміногрупи. Для всіх отриманих похідних проведено визначення чутливості різних морфологічних форм *Candida albicans*. Показано, що досліджувані синтетичні похідні є більш дієвими на всіх стадіях культивування у порівнянні з вже відомим впливом антранілової кислоти на клітини.

К л ю ч о в і с л о в а: антранілати, синтетичні похідні o-амінобензойної кислоти, антимікотичні властивості.

ВСТУП. На теперішній час найважливішим напрямом сучасної синтетичної хімії є розробка нових та удосконалення існуючих методів синтезу сполук заданого складу з прогнозованими властивостями. Основними галузями-споживачами хімічної продукції є фармацевтична, харчова, косметична промисловість та сільське господарство. Особливу увагу привертають синтетичні похідні антранілової кислоти, які виявляють антимікробні властивості.

Незважаючи на велику кількість вже відомих антимікробних засобів, постійно виникає потреба в пошуку нових високоефективних речовин з широким спектром біологічної активності проти патогенних мікроорганізмів. Це пов'язано з тим, що ефективність антимікробних препаратів не є постійною, а знижується з часом, і зумовлено формуванням у мікробів медикаментозної стійкості (резистентно-

сті), що є закономірним біологічним явищем, і уникнути її практично неможливо.

Дослідження синтезу, реакційної здатності, фізико-хімічних властивостей та біологічної активності похідних антранілової, бензойної, нітробензойної кислот вже багато років поспіль привертає увагу вчених [1–3]. Низка робіт щодо мікробіологічних досліджень антранілатів свідчать про їх антибактеріальну активність до ряду мікроорганізмів: *Pseudomonas aeruginosa*, *Vibrio vulnificus*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella enterica*, serovar *Typhimurium* та *Staphylococcus aureus* [2–7].

Розвиток *Candida albicans in vivo* може відбуватись трьома різними морфологічними формами: у вигляді дріжджів, які брунькуються, псевдогіфів та істинних гіфів [8]. “Перемикання” з дріжджеподібної форми на утворення гіфів індукується різними факторами, насамперед

складом поживного середовища [9, 10]. Попри те, що останні дослідження показали, що перехід дріжджі—гіфи не завжди відбувається при розвитку системних кандидозів, подібний диморфізм досі розглядають як один із факторів патогенності *Candida albicans*. Крім того, утворення гіфів необхідно *Candida albicans* для уникнення фагоцитозу, проникнення в тканини організму, а також для колонізації медичних пристроїв шляхом формування біоплівки [8].

Об'єктом досліджень є похідні відомого лікарського препарату — бензойної кислоти, на основі якої створено ефективні лікарські засоби: бензилбензоат, 2,3-діоксibenзойну кислоту, ацетилсаліцилову кислоту та її натрієву сіль, саліциламід, метилсаліцилат, мефенамову та флюфенамову кислоти, що виявляють виражений протизапальний, жарознижуючий та анальгезуючий ефекти. Тому синтез нових біологічно активних сполук, похідних антранілової кислоти широкого спектру дії на основі антранілової кислоти, встановлення складу, реакційної здатності, вивчення їх будови та властивостей є актуальним та перспективним напрямком сучасних досліджень.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА. Для встановлення складу, будови та властивостей синтезованих сполук було використано методи інфрачервоної, ЯМР-спектроскопії, мікробіологічні дослідження. Розчинники очищали відповідно до стандартних методик [11]. Всі вихідні речовини придбані з комерційних джерел. Спектри ^1H ЯМР реєстрували на спектрометрі Bruker 170 Avance 500 (при 499.9 МГц) та спектрометрі Varian Unity Plus 400 (при 400.4 МГц). Хімічні зсуви наведено в мільйонних частках щодо ТМС як внутрішнього стандарту. ІЧ-спектри записували на ІЧ-Фур'є спектрометрі Shimadzu IRAffinity-1 в області 400–4000 cm^{-1} у таблетках з KBr. Віднесення коливальних частот виконано на основі загальноприйнятих даних [12].

Визначення чутливості різних морфологічних форм *Candida albicans* до низки синтетичних похідних антранілової кислоти проводили на базі кафедри мікробіології, вірусології та біотехнології і Біотехнологічного науково-

навчального центру Одеського національного університету імені І.І.Мечникова.

Штам *Candida albicans* ATCC 18804 було використано для перевірки антифунгальних властивостей досліджуваних сполук. Попередню підготовку та культивування штаму *Candida albicans* ATCC 18804 здійснювали з використанням декстрозного агару Сабуро за стандартною методикою [13]. Перспективною групою сполук для пошуку біологічно активних речовин є похідні карбонових кислот, серед яких знайдено активні та малотоксичні речовини з широким спектром фармакологічної дії. Діапазон концентрацій досліджуваних синтезованих синтетичних похідних *o*-амінобензойної кислоти 6, 12, 17 складав 1, 10 та 100 мкМ. Вихідні розчини готували з використанням суміші вода—етанол (2–4 % етанолу), після чого їх автоклаували під тиском 0.5 атм.

Для отримання суспензії мікроорганізмів робили змив стерильним фізіологічним розчином та стандартизували до 0.5 одиниць за Макфарландом. Культуру мікроорганізму по 0.05 мл вносили у лунки стерильного планшету, що містили по 1.0 мл варіантів рідких поживних середовищ Сабуро та Спайдер, а також відповідні розчини досліджуваних сполук. Культивування мікроорганізмів відбувалось впродовж 24–48 год за температури 37 °С, після чого з лунок акуратно відбирали культуральну рідину, яка містила “суспензійну” культуру *Candida albicans*.

Кількість клітин у рідкому середовищі визначали на спектрофотометрі μQuant BioTek при довжині хвилі 540 нм, перераховуючи значення оптичної густини у КУО/мл за допомогою відповідної калібрувальної кривої. За контроль правили культури тест-мікроорганізму, вирощені в аналогічних умовах без додавання досліджуваних сполук. Після цього лунки планшетів промивали фізіологічним розчином та заливали 1.0 мл 96 %-го етилового спирту, який фіксував біоплівку, утворену *Candida albicans*. За 10 хв спирт відбирали та залишали планшет висувуватись на повітрі. Для забарвлення клітин, що входять до складу біоплівки, використовували 0.1 %-й водний розчин кристалічного фіолетово-

го, який заливали у лунки планшету та залишали на 10–20 хв. Для кількісного аналізу інтенсивності утворення біоплівки виділяли барвник, який поглинули клітини, та визначали оптичну густину отриманого розчину. Для лізису клітин, який проводили впродовж 60 хв, застосовували водний розчин, що містив додецил-сульфат та гідроксид натрію. Облік результатів здійснювали за допомогою спектрофотометра μ Quant BioTek при довжині хвилі 592 нм [13].

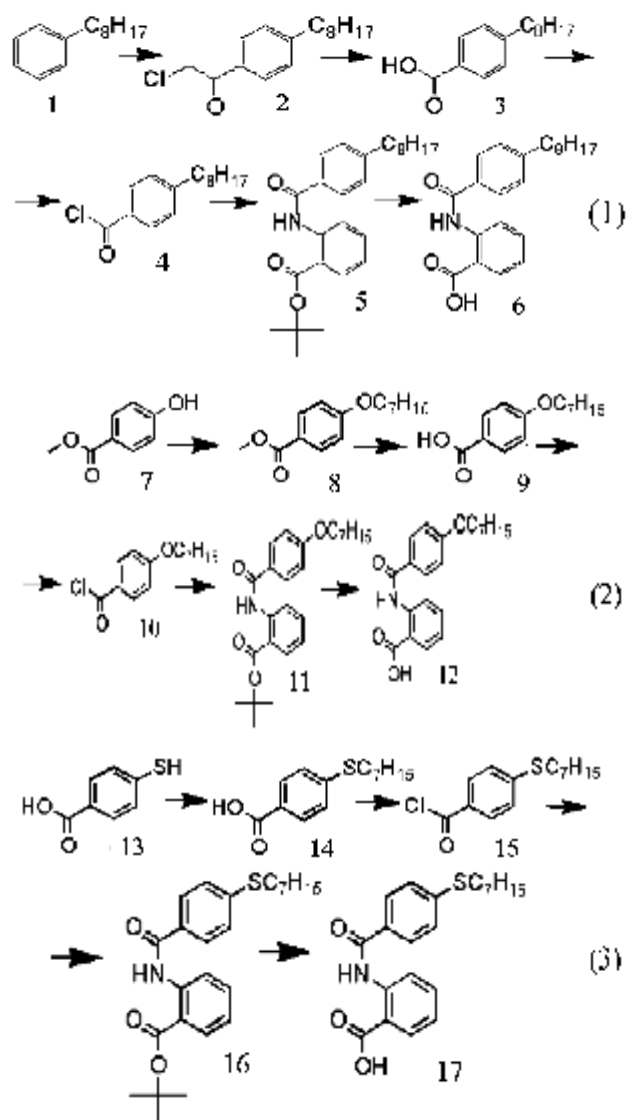
У роботі було синтезовано *N*-ацил похідні антранілової кислоти за наступними схемами: 2-(4-октилбензамідо)бензойної кислоти **6** (схема 1), 2-(4-(гептилокси)бензамідо)бензойної кислоти **12** (схема 2), 2-(4-(гептилсульфаніл)бензамідо)бензойної кислоти **17** (схема 3).

Загальні схеми синтезу обирали з урахуванням комерційної доступності вихідних реагентів.

Сполуку **6** було синтезовано у п'ять стадій за схемою (1) з октилбензолу, який ацилювали хлорангідридом хлороцтової кислоти за реакцією Фріделя–Крафтса. Реакцію здійснювали у дихлорметані за температури 0 °С з виходом 89 % [14]. Подібні реакції можливі у сірковуглеці або в толуолі при кип'ятінні, але зі значно гіршими виходами (35–70 %) [15, 16].

Перетворення хлорметильного похідного **2** на 4-октилбензойну кислоту **3** виконували у дві стадії: на першій — сполуку 2-хлоро-1-(4-октилфеніл)етанон **2** кип'ятили у піридині, на другій — нагрівали у водному розчині лугу з утворенням натрієвої солі та потім переводили у кислоту додаванням надлишку HCl [17, 18].

Сполуку **12** одержували у декілька етапів за схемою (2) з метилового естеру *n*-гідроксибензойної кислоти **7**, яку на першій стадії алкілували 1-бромгептаном в ацетонітрилі з карбонатом калію та каталітичною кількістю йодиду натрію при нагріванні [19]. Були спроби провести дане перетворення у диметилформаміді з гідроксидом калію при нагріванні [20, 21], але реакція відбулася з малим виходом (27 %). Наступна стадія — гідроліз естерної групи гідроксидом натрію у системі метанол–вода (1:1), з подальшим переведенням отриманої солі у 4-(гептилокси)бензойну кислоту **9** [22–24].



Сполуку **17** синтезували за схемою (3) з *n*-сульфанілбензойної кислоти **13**, яку на першій стадії також алкілували 1-бромгептаном, але в системі етанол–вода з гідроксидом натрію [25]. Хлорангідриди кислот **4**, **10** та **15** одержували за однією методикою — реакцією кислот **3**, **9** та **15** з хлористим тіонілом у бензолі.

Подальше ацилювання *трет*-бутилового естеру антранілової кислоти утвореними хлорангідридами проводили: для одержання **5** у піридині при нагріванні [26], а для **11** та **16** — у дихлорметані з триетиламіном (в якості основи) та диметиламінопіридином (каталізатор) [27]. На останній стадії відбувався гідроліз

трет-бутилових естерів **5**, **11** та **16** трифтороцтовою кислотою у дихлорметані з утворенням кінцевих сполук **6**, **12** та **17** [28, 29].

Одержання 2-(4-октилбензамідо)бензойної кислоти **6**

2-хлоро-1-(4-октилфеніл)етанон **2**. 3.9 г (29.25 ммоль) безводного AlCl_3 суспендували в 100 мл сухого дихлорметану, за температури 0°C додавали 2.3 мл (29.25 ммоль) хлорацетилхлориду та через 15 хв прикапували 5 г (26.6 ммоль) октилбензолу. Реакційну суміш залишали при перемішуванні на 12 год, після чого виливали на лід, розводили водою та відокремлювали органічний шар, який додатково двічі промивали водою, висушували над безводним Na_2SO_4 та упарювали при зниженому тиску. Залишок кристалізували в гексані, отримавши сполуку **2** у вигляді світло-жовтої кристалічної речовини (6.3 г; 89 %).

($\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{OCl}$). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 0.88$ м.ч. (t, 3H), 1.27 м.ч. (m, 6H), 1.31 м.ч. (m, 4H), 1.64 м.ч. (m, 2H), 2.68 (t, 2H), 4.70 (s, 2H), 7.30 м.ч. (d, 2H), 7.88 м.ч. (d, 2H), t — триплет, m — мультиплет, s — синглет, d — дублет.

4-октилбензойна кислота **3**. На першій стадії розчин 6.3 г (26.6 ммоль) 2-хлоро-1-(4-октилфеніл)етанону **2** у 100 мл піридину нагрівали (90°C) при перемішуванні протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та осадували сухим МТБЕ (метилтретбутиловий етер). Випадав золотаво-червоний осад, який відфільтровували та підсушували. Далі цей осад розчиняли в 70 мл 2.5 N розчину NaOH та знов нагрівали до температури 90°C при перемішуванні упродовж 3 год. Після цього суміш охолоджували до температури $0-5^\circ\text{C}$ та підкислювали 3 N розчином HCl до рН 2. Випадав жовтий дрібнокристалічний осад, який відокремлювали фільтруванням, отримавши 5.04 г (81 %) 4-октилбензойної кислоти **3**.

($\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$) ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 0.85$ м.ч. (t, 3H), 1.26 м.ч. (m, 10H), 1.58 м.ч. (t, 2H), 2.63 м.ч. (t, 2H), 7.30 м.ч. (d, 2H), 7.85 м.ч. (d, 2H), 12.73 м.ч. (s, 1H).

4-октилбензолкарбоніл хлорид **4**. До розчи-

ну 5.04 г (21.5 ммоль) 4-октилбензойної кислоти **3** у 50 мл сухого бензолу вкапували 2.4 мл (32.3 ммоль) хлористого тіонілу та кип'ятили до тих пір, поки виділявся газ (3 год, 85°C). Після цього реакційну суміш упарювали при зниженому тиску, двічі доливали 50 мл дихлорметану та знов упарювали. Залишок — 4-октилбензолкарбоніл хлорид **4** (5.4 г, 98 %) відразу запускали на наступну стадію.

Трет-бутил 2-(4-октилбензамідо)бензоат **5**. 2.50 г (9.9 ммоль) 4-октилбензолкарбоніл хлориду **4** розчиняли у 25 мл сухого піридину та додавали 1.91 г (9.9 ммоль) *трет*-бутилового естеру антранілової кислоти (*трет*-бутил 2-амінобензоат). Суміш залишали перемішуватись за температури 85°C на 12 год. Після цього реакційну масу упарювали при зниженому тиску, додавали 50 мл дихлорметану та промивали двічі водними розчинами NaHSO_4 та K_2CO_3 . Органічний шар висушували над безводним Na_2SO_4 та упарювали за зниженого тиску. Залишок перекристалізовували з сухого ацетонітрилу, отримавши 3.2 г (79 %) *трет*-бутил 2-(4-октилбензамідо)бензоату **5** у вигляді бурої кристалічної речовини.

($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}$) ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 0.84$ м.ч. (t, 3H), 1.25 м.ч. (m, 10H), 1.55 м.ч. (s, 9H), 1.59 м.ч. (t, 2H), 2.65 м.ч. (t, 2H), 7.21 м.ч. (t, 1H), 7.40 м.ч. (d, 2H), 7.64 м.ч. (t, 1H), 7.87 м.ч. (d, 2H), 7.96 м.ч. (dd, 1H), 8.5 м.ч. (d, 1H), 11.57 м.ч. (s, 1H).

2-(4-октилбензамідо)бензойна кислота **6**. До розчину 3.2 г (7.8 ммоль) естеру **5** у 50 мл сухого дихлорметану вкрапували 3.00 мл (39 ммоль) трифтороцтової кислоти при 0°C . Суміш залишали на 3 год, потім упарювали за зниженого тиску. Залишок перекристалізовували з сухого ацетонітрилу, отримавши 2.26 г (82 %) 2-(4-октилбензамідо)бензойну кислоту **6** у вигляді світло-коричневої кристалічної речовини.

($\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}$) ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 0.84$ м.ч. (t, 3H), 1.26 м.ч. (m, 10H), 1.59 м.ч. (t, 2H), 2.65 м.ч. (t, 2H), 7.20 м.ч. (t, 1H), 7.40 м.ч. (d, 2H), 7.65 м.ч. (t, 1H), 7.87 м.ч. (d, 2H), 8.06 м.ч. (dd, 1H), 8.72 м.ч. (d, 1H), 12.16 м.ч. (s, 1H), 13.78 м.ч. (s, 1H).

Одержання 2-(4-(гептилокси)бензамідо)бензойної кислоти 12

Метил 4-(гептилокси)бензоат **8**. Суміш 5 г (32.89 ммоль) метил 4-гідроксибензоату **7**, 6.48 г (36.18 ммоль) 1-бромгептану, 6.82 г (49.33 ммоль) карбонату калію та каталітичну кількість йодиду натрію в 100 мл сухого ацетонітрилу кип'ятили при перемішуванні 12 год. Потім реакційну суміш упарювали за зниженого тиску, додавали 50 мл дихлорметану та промивали водним розчином NaOH. Органічний шар висушували над безводним Na₂SO₄ та упарювали за зниженого тиску, отримавши 7.89 г (96 %) метил 4-(гептокси)бензоату **8** у вигляді білої кристалічної речовини.

(C₁₄H₁₉O₃) ¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ = 0.89 м.ч. (t, 3H), 1.31 м.ч. (m, 6H), 1.46 м.ч. (m, 2H), 1.80 м.ч. (m, 2H), 3.88 м.ч. (s, 3H), 4.00 м.ч. (t, 2H), 6.90 м.ч. (d, 2H), 7.98 м.ч. (d, 2H).

4-(гептилокси)бензойна кислота **9**. Розчиняли 7.89 г (31.56 ммоль) метил 4-(гептокси)бензоату **8** в 50 мл метанолу та додавали розчин 1.89 г (4.34 ммоль) NaOH у 10 мл дистильованої води. Суміш залишали кип'ятитись при 90 °С протягом 5 год. Після цього основну частину метанолу упарювали за зниженого тиску. Суміш охолоджували і додавали порціями 1.5 N HCl до встановлення рН 2 та залишали при перемішуванні за кімнатної температури ще на 30 хв, поки не сформувався осад. Його відфільтровували, декілька разів промивали дистильованою водою та висушували під вакуумом. Після перекристалізації з ацетонітрилу отримали 6.82 г (91.7 %) 4-(гептилокси)бензойної кислоти у вигляді білої дрібнокристалічної речовини.

(C₁₄H₁₉O₃) ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 0.85 м.ч. (t, 3H), 1.28 м.ч. (m, 6H), 1.39 м.ч. (m, 2H), 1.71 м.ч. (p, 2H), 4.01 (t, 2H), 6.99 м.ч. (d, 2H), 7.86 м.ч. (d, 2H), 12.56 м.ч. (s, 1H).

4-(гептилокси)бензилкарбоніл хлорид **10**. Сполуку **10** було синтезовано аналогічно методиці, описаній для речовини **4**. Вихід — 7.12 г (97 %).

Трет-бутил 2-(4-(гептилокси)бензамідо)бензоат **11**. До розчину трет-бутилового есте-

ру антранілової кислоти (2.5 г; 12.93 ммоль), триетиламіну (11.25 мл; 14.23 ммоль) та каталітичної кількості диметиламінопіридину в сухому дихлорметані (100 мл) при 0 °С поступово додавали 4-(гептилокси)бензилкарбоніл хлорид **10** (3.28 г; 12.93 ммоль). Суміш залишали при перемішуванні на 12 год, після чого упарювали за зниженого тиску, додавали 50 мл дихлорметану, промивали водним розчином NaHSO₄ і ще додатково водним розчином K₂CO₃. Органічний шар відокремлювали, висушували над безводним Na₂SO₄ та упарювали при зниженому тиску. Після перекристалізації з ацетонітрилу отримали 4.64 г (87.2 %) трет-бутил 2-(4-(гептилокси)бензамідо)бензоат **11** у вигляді білої дрібнокристалічної речовини.

(C₂₁H₂₄O₄N) ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 0.86 м.ч. (t, 3H), 1.28 м.ч. (m, 6H), 1.40 м.ч. (m, 2H), 1.54 м.ч. (s, 9H), 1.73 м.ч. (p, 2H), 4.06 м.ч. (t, 2H), 7.11 м.ч. (d, 2H), 7.20 м.ч. (t, 1H), 7.63 м.ч. (t, 1H), 7.90 м.ч. (d, 2H), 7.94 м.ч. (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 11.51 м.ч. (s, 1H).

2-(4-(гептилокси)бензамідо)бензойну кислоту **12** було отримано шляхом гідролізу естеру **11** трифтороцтовою кислотою аналогічно методиці, описаній для речовини **6**. Вихід сполуки **12** — 3.39 г (84.6 %) у вигляді білої дрібнокристалічної речовини.

(C₂₁H₂₅O₄N) ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 0.87 м.ч. (t, 3H), 1.29 м.ч. (m, 6H), 1.42 (m, 2H), 1.74 м.ч. (p, 2H), 4.06 м.ч. (t, 2H), 7.11 м.ч. (d, 2H), 7.18 м.ч. (t, 1H), 7.65 м.ч. (t, 1H), 7.90 м.ч. (d, 2H), 8.05 м.ч. (d, 1H), 8.71 м.ч. (d, 1H), 12.10 м.ч. (s, 1H).

Одержання 2-(4-(гептилсульфаніл)бензамідо)бензойної кислоти 17

4-(гептилсульфаніл)бензойна кислота **14**. До розчину NaOH (3.90 г; 97.40 ммоль) в 50 мл дистильованої води та 50 мл етанолу додавали 5 г (32.47 ммоль) *n*-сульфанілбензойної кислоти **13** і порціями вкрапували 1-бромгептан (6.39 г; 35.72 ммоль). Під час перебігу реакції випадав жовтий осад. Систему залишали перемішуватись 3 год за кімнатної температури, після чого суміш у 2–3 рази розводили холодною

Віднесення характеристичних частот в ІЧ-спектрах синтезованих сполук у порівнянні з антраніловою кислотою (см⁻¹)

| Коливання | Антранілова кислота | R-C ₈ H ₁₇ | R-OC ₇ H ₁₅ | R-SC ₇ H ₁₅ |
|---|------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| v (NH) | 3390 | 3328 | 3336 | 3332 |
| v (CH) + v (OH) | 3037 | 2944, 2919, 2850, 2845 | 2943, 2918, 2866, 2850 | 2945, 2922, 2852, 2446 |
| v (OH) + v (COH) + v (O-H...O) | 2707, 2642, 2567, 2536 | 2726, 2651, 2642, 2563, 2502 | 2723, 2652, 2631, 2562, 2500 | 2722, 2652, 2635, 2565, 2500 |
| Обертон | | 2094, 1923 | 2092, 1922 | 2098, 1922 |
| v (C=O) | 1707, 1680 | 1670 | 1664, 1651 | 1664 |
| v _{as} COO ⁻ + v _{ph} | 1617, 1591 | 1605, 1584 | 1604, 1583 | 1607, 1593 |
| v _{as} COO ⁻ + δ _{as} NH | 1561 | 1555, 1532 | 1556, 1536 | 1555, 1532 |
| v _{as} COO ⁻ + δ _{as} NH | 1488 | 1507 | 1507 | 1493 |
| v _{as} CN | 1471, 1466 | 1468, 1450 | 1474, 1468, 1450 | 1466, 1450 |
| v _s COO ⁻ + δ CH ₂ | 1418 | 1416, 1403 | 1413, 1420 | 1416, 1397 |
| v _s CN + δ CH ₂ | 1320 | 1376, 1360 | 1376, 1361 | 1373, 1365 |
| δ OH | 1300 | 1315 | 1310 | 1318 |
| v _{as} (COC)+ | 1271, 1244 | 1254, 1264 | 1242, 1250 | 1250, 12600 v _{as} (CSC) |
| v C _{ph} N + δ OH | 1181, 1162 | 1181, 1160 | 1176, 1160 | 1196, 1182 |
| v _s (COC) | 1118 | 1108 | 1111 | 1109 |
| v (CO) | — | 1079 | 1082 | 1094 v _s (CSC) |
| v (CO) | 1027 | 1044, 1019 | 1045, 1035, 1010 | 1044, 1012 |
| δ (OH) | 916 | 983, 938 | 988, 940 | 984, 942 |
| δ (NH) + δ _{ar} (CH) + δ (CC) | 855 | 897, 877, 838, 828 | 897, 878, 853, 845, 834, 820 | 894, 878, 851, 834, 828 |
| δ CH + δ CONH + δ NH ₂ | — | 785, 752, 720 | 786, 759, 751, 720 | 790, 752, 744, 721 |
| δ CC + δ (O=C=N) | — | 665, 650, 634 | 650, 669, 696 | 630, 647, 662, 696 |
| δ COO + δ (NH) _T | 568 | 585 | 582 | 585, 552 |

водою з льодом та підкисляли розчином 2 N HCl до pH 2. Осад відфільтрували, промивали водою, а потім гексаном. Залишок підсушували під вакуумом та після перекристалізації з ацетонітрилу отримали 7.7 г (94 %) 4-(гептилсульфаніл)бензойної кислоти **14**.

(C₁₄H₂₀OS) ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.84 м.ч. (t, 3H), 1.25 м.ч. (m, 6H), 1.40 м.ч. (m, 2H), 1.60 м.ч. (p, 2H), 3.03 м.ч. (t, 2H), 7.36 м.ч. (d, 2H), 7.83 м.ч. (d, 2H), 12.81 м.ч. (s, 1H).

4-(гептилсульфаніл)бензилкарбоніл хлорид **15** синтезовано аналогічно методиці, описаній для речовини **4**. Вихід — 3.46 г (97 %).

Трет-бутил 2-(4-(гептилсульфаніл)бензамідо)бензоат **16** отримано з речовини **15** за методикою, наведеною для сполуки **11**. Вихід — 5.13 г (94.1 %).

(C₂₁H₂₄O₃NS) ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.85 м.ч. (t, 3H), 1.25 м.ч. (m, 6H), 1.40 м.ч. (m, 2H), 1.54 м.ч. (s, 9H) 1.62 м.ч. (p, 2H), 3.06 м.ч. (t, 2H), 7.22 м.ч. (t, 1H), 7.47 м.ч. (d, 2H), 7.63 м.ч. (t, 1H), 7.87 м.ч. (d, 2H), 7.94 м.ч. (dd, 1H), 8.45 м.ч. (d, 1H), 11.53 м.ч. (s, 1H).

2-(4-(гептилсульфаніл)бензамідо)бензойну кислоту **17** отримано шляхом гідролізу естеру **16** трифтороцтовою кислотою аналогічно

методиці, описаній для речовини **6**. Вихід сполуки **17** — 3.89 г (87.2 %) у вигляді білої дрібнокристалічної речовини.

(C₂₁H₂₅O₃NS)¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 0.84 м.ч. (t, 3H), 1.23 м.ч. (m, 6H), 1.41 м.ч. (m, 2H), 1.63 м.ч. (p, 2H), 3.06 м.ч. (t, 2H), 7.22 м.ч. (t, 1H), 7.45 м.ч. (d, 2H), 7.64 м.ч. (t, 1H), 7.80 м.ч. (d, 2H), 7.83 м.ч. (dd, 1H), 8.65 м.ч. (d, 1H), 11.93 м.ч. (s, 1H).

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТИВ. В ІЧ-спектрах синтезованих синтетичних похідних антранілової кислоти в області 500–1000 см⁻¹ спостерігаються ідентифікаційні смуги, які дозволяють підтвердити будову синтезованих сполук. Причому положення смуг в цій області (таблиця) для синтезованих сполук практично не відрізняється, що обумовлено їх близькою будовою.

Порівнюючи наявність, форму та положення спектральних ліній синтезованих сполук з антраніловою кислотою, ми виявили суттєві відмінності, що обумовлені модифікацією кислоти, а саме присутністю нових груп у складі синтезованих *n*-ацил похідних *o*-амінобензойної кислоти, яким відповідають характеристичні частоти. Зокрема, в ІЧ-спектрах синтезованих сполук спостерігаються валентні та деформаційні коливання O=C–N-групи, яка входить до складу всіх сполук та відсутня у антранілової кислоти.

У діапазоні 1000–2000 см⁻¹ присутні смуги

симетричних (1400–1420 см⁻¹) та асиметричних (1610–1550 см⁻¹) валентних коливань карбонільної групи та валентні коливання карбонільної групи (1670 см⁻¹). Смуга скелетних коливань бензольного кільця знаходиться в діапазоні 1650–1500 см⁻¹, тому в спектрах спостерігаємо дві досить інтенсивні лінії. У високочастотній ділянці спектру (2200–3400 см⁻¹) присутня синглетна смуга валентного коливання аміногрупи. Зниження ν_{NH} на 60 см⁻¹ порівняно з антраніловою кислотою свідчить про заміну протона аміногрупи. Розширення даної смуги порівняно з антраніловою кислотою характерне для валентних коливань вторинної аміногрупи NH-, що обумовлено її участю в утворенні міжмолекулярного водневого зв'язку. В діапазоні 2700–2500 см⁻¹ присутні валентні коливання SH- і OH-груп.

Таким чином, відмінність у формі, інтенсивності та положенні смуг коливання основних функціональних груп всіх синтезованих сполук у порівнянні з антраніловою кислотою обумовлена різною природою заміщених груп, наявністю вторинної аміногрупи, додаткового ароматичного фрагменту і різної природи замісників у пара-положенні до аміногрупи та, як наслідок, перерозподілом електронної густини в молекулі.

Вивчення біологічної активності синтетичних похідних у порівнянні з вже відомим впли-

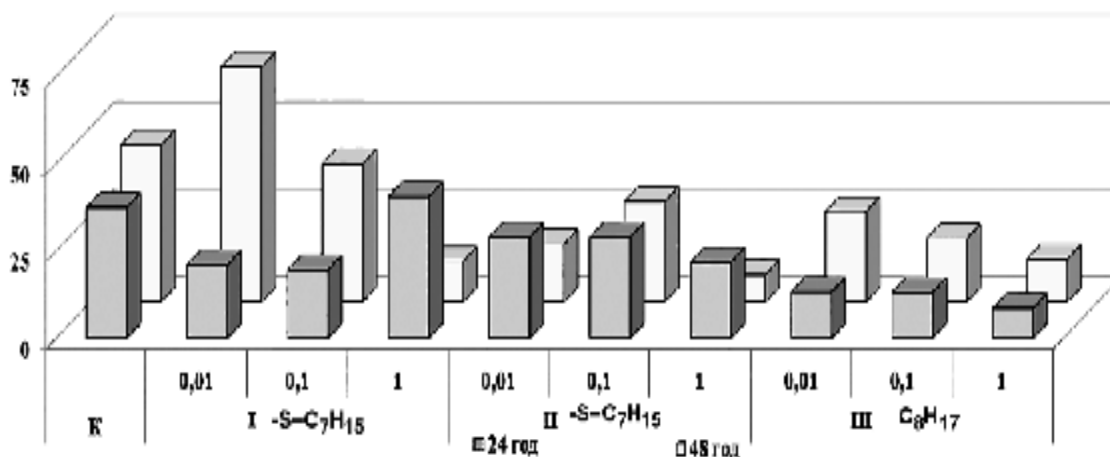


Рис. 1. Рівень активності досліджуваних сполук щодо клітин *Candida albicans*, які знаходяться у планктонній культурі (середовище Сабуро): за віссю абсцис — концентрація досліджуваних сполук, мкМ; за віссю ординат — кількість клітин у суспензії, ·10⁹ КУО/мл; різниця вірогідна у порівнянні зі значенням контролю.

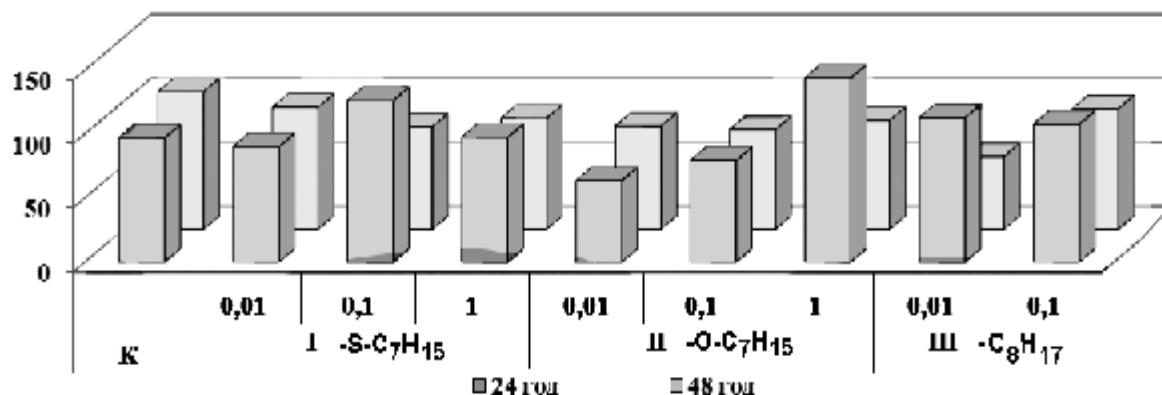


Рис. 2. Рівень активності досліджуваних сполук щодо клітин дріжджоподібної форми *Candida albicans*, які знаходяться у складі біоплівки (середовище Сабуро): за віссю абсцис — концентрація досліджуваних сполук, мкМ; за віссю ординат — кількість клітин у складі біоплівки, відсоток від контрольного значення (біоплівка, яка була сформована за відсутності досліджуваних сполук).

вом “контролю” антранілової кислоти на клітини *Candida albicans*, вирощених у поживному середовищі Сабуро впродовж 24 год, показали, що досліджувані сполуки були більш дієвими на всіх стадіях культивування (рис. 1, 2).

Речовина R-C₈H₁₇ була найбільш активною, якщо її концентрація складала 1 мкМ, оскільки пригнічувала вчетверо ріст клітин *Candida albicans* у суспензійній культурі в порівнянні з контрольним значенням. Менші концентрації цієї ж сполуки мали більш слабку антимікотичну дію. Інші досліджувані речовини виявили пригнічуючу активність приблизно 50–55 % порівняно з контролем. При подальшому культивуванні грам-позитивних штамів (24 год) всі синтезовані сполуки послаблювали дію, що приводило до збільшення кількості клітин гриба в суспензії.

Отже, було виявлено, що чутливість клітин, які перебувають у суспензійній культурі, є більшою до мінімальних концентрацій антранілатів. Очевидно, це обумовлено характером взаємодії молекул з клітинами мікроорганізмів.

Дріжджоподібна форма клітин *Candida albicans* характеризувалась чутливістю до синтетичних похідних амінобензойної кислоти, рівень якої у 4–6 разів був вищим, ніж чутливість до порівняльної речовини — антранілової кислоти. Гіфальні елементи виявились більш чутливими до дії досліджуваних сполук, ніж дріжджоподібні клітини *Candida albicans*. Сто-

совно дріжджоподібних елементів антифунгальна активність синтезованих антранілатів спостерігалась на початку формування біоплівки на відміну від гіфальних форм, які виявились більш чутливими у складі асоціацій.

ВИСНОВКИ. В роботі представлено результати синтезу та дослідження нових N-ацил похідних антранілової кислоти — 2-(4-октилбензамідо)бензойної, 2-(4-(гептилокси)бензамідо)бензойної, 2-(4-(гептилсульфаніл)бензамідо)бензойної кислот, для яких встановлено склад та будову. Проведено дослідження антимікотичних властивостей одержаних n-ацилпохідних антранілової кислоти і встановлено, що найвищу антимікотичну активність виявляє 2-(4-октилбензамідо)бензойна та 2-(4-(гептилокси)бензамідо)бензойна кислоти щодо клітин *Candida albicans*, які знаходяться у планктонній та гіфальній формі. Таким чином синтезовані антранілати можуть виступати як прекурсори протимікробних препаратів у мікробіології та фармацевтиці.

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НОВЫХ N-АЦИЛ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

О.Д.Слободянюк¹, А.С.Бережницкая^{1,2*}, Т.А.Каменская¹, М.Ю.Русакова²

¹ *Національний технічний університет України “Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сикорського”, просп. Перемоги, 37, Київ, 03056, Україна*

² *Інститут об'єднаної та неорганічної хімії*

им. В.И.Вернадского НАН Украины,
просп. Академика Палладина, 32/34, Киев,
03142, Украина

³ Одесский национальный университет
имени И.И.Мечникова, ул. Дворянская, 2, Одесса,
65000, Украина

* e-mail: olekberez@gmail.com

Синтезирован ряд N-ацил производных антраниловой (или *o*-аминобензойной) кислоты — 2-(4-октилбензамидо)бензойная, 2-(4-(гептилокси)бензамидо)бензойная, 2-(4-(гептилсульфанил)бензамидо)бензойная кислоты. Состав и строение полученных соединений установлены с использованием ЯМР ¹H и инфракрасной спектроскопии. Форма и положение полос в ИК-спектрах поглощения производных антраниловой кислоты претерпевают смещения и расщепления по сравнению с исходной кислотой, что обусловлено наличием вторичной аминогруппы дополнительного ароматического фрагмента и разной природой заместителей в пара-положении к аминогруппе. Для всех синтетических производных была определена чувствительность различных морфологических форм *Candida albicans*. Показано, что исследуемые производные более действенны на всех стадиях культивирования, по сравнению с уже известным влиянием антраниловой кислоты на клетки.

К л ю ч е в ы е с л о в а: антранилаты, синтетические производные *o*-аминобензойной кислоты, антимикотические свойства.

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF NEW N-ACYL DERIVATIVES OF ANTHRANILIC ACID

O.D.Slobodianiuk¹, O.S.Bereznytska^{1,2}, T.A.Kamenska², M.Yu.Rusakova³

¹ National Technical University of Ukraine
“Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute”,
37 Peremohy Avenue, Kyiv, 03056, Ukraine

² V.I.Vernadsky Institute of General and Inorganic
Chemistry of National Academy of Sciences
of Ukraine, 32/34 Akademic Palladin Avenue,
Kyiv, 03142, Ukraine

³ Odessa I.I. Mechnikov National University,
2 Dvorianska Str., Odessa, 65000, Ukraine
* e-mail: olekberez@gmail.com

A series of N-acyl derivatives of anthranil (or *o*-aminobenzoic acid) was first synthesized, namely 2-(4-octylbenzamido)benzoic acid, 2-(4-(heptyloxy)benzamido)benzoic acid, 2-(4-(heptylsulfanyl)benzamido)benzoic acid. 2-(4-octylbenzamido)benzoic acid was synthesized in five stages of octylbenzene,

by acylating chloride acid using a Friedie-Crafts reaction. 2-(4-(heptyloxy)benzamido)benzoic acid was prepared from the methyl ester of *p*-hydroxybenzoic acid which, at the first stage, was activated with 1-bromoheptane in acetonitrile with potassium carbonate and catalytic amount of sodium iodide at heating. After that, hydrolysis of the ester group by hydroxide in the methanol–water system was performed. Synthesis of 2-(4-(heptylsulfanyl)benzamido)benzoic acid was carried out from *p*-sulfanylbenzoic acid, which was activated with 1-bromoheptane, in a system of ethanol–water with sodium hydroxide. Chlorinated hydrides of acids were obtained by reaction of acids with chlorinated thionyl in benzene. Acylation of the tert-butyl ester of anthranilic acid with formed chlorohydrides was carried out in pyridine upon heating and in dichloromethane with triethylamine (as the base), and dimethylaminopyridine (catalyst).

At the last stage of the synthesis of all derivatives, the hydrolysis of tert-butyl esters with trifluoroacetic acid in dichloromethane to the formation of terminal compounds took place.

The composition and structure of the synthesized compounds were determined using NMR ¹H, infrared spectroscopy. The shape and position of the bands in the IR absorption spectra of the synthesized anthranilic acid derivatives are shifted and split in comparison with the parent acid due to the presence of a secondary amino group, an additional aromatic moiety, and a different nature of the substitutes in the para-position to the amino group.

For all synthesized derivatives, the sensitivity of various morphological forms *Candida albicans* was determined. The influence of the test substances on the cells of the yeast fungus was determined for 24–48 hours using Saburo and Spider nutrient media with the addition of mannitol. Compared with the already known influence of anthranilic acid on *Candida albicans* cells grown in Saburo nutrient medium for 24 hours, the compounds studied were more effective at all stages of cultivation. It has been shown that the synthetic derivatives studied are more active with respect to the cells in the biofilm composition, which consists of the yeast-like form of *Candida albicans*, than those cells that form a hyphal type biofilm. The yeast-like form of the *Candida albicans* cell is susceptible to synthetic derivatives. It is shown that the level of sensitivity of compounds 1-3 is higher in 4-6 times compared with anthranilic acid. Glyphs have been found to be more susceptible to the effects of the compounds studied than Yeast cells of *Candida albicans*.

К е y w o r d s: anthranilates, synthetic derivatives *o*-aminobenzoic, antimycotic properties.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сулейман М.М., Ісаєв С.Г., Яременко В.Д. та ін. Синтез і фармакологічна активність 9-аміно-5-нітроакридинію 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілатів // Медична хімія. -2012. -**14**, № 1(50). -С. 77–81.
2. Пат. № 201200065. 3-метиламіносукциноіл-амідо-N-(3',4'-диметилфеніл) антранілова кислота, що проявляє протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову активність / Ісаєв С.Г., Сулейман М.М., Яременко В.Д. та ін. -Опубл. 2014.
3. Suleiman M M., Isaev S.G., Klenina O.V., Ogurtsov V.V. Synthesis, biological activity evaluation and QSAR studies of novel 3(aminooxalyl-amino) and 3-(carbomoyl-propionylamino)-2-phenylamino-benzoic acid derivatives // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. - 2014. -**6**, № 5. -P. 1219–1235.
4. Li X.-H., Kim S.-K. Anti-biofilm effects of anthranilate on a broad range of bacteria // Scientific Reports. -2017. -**7**. -P. 8604.
5. Kim S.K., Park H.Y., Lee J.H. Anthranilate deteriorates the structure of Pseudomonas aeruginosa biofilms and antagonizes the biofilm-enhancing indole effect // Applied and environmental microbiology. -2015. -**81**. -P. 2328–2338.
6. Mott J.E., Shaw B.A., Smith J.F. et al. Resistance mapping and mode of action of a novel class of antibacterial anthranilic acids: Evidence for disruption of cell wall biosynthesis // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. -2008. -**62**, № 4 -P. 720–729.
7. Shou Q., Banbury L.K., Maccarone A.T. et al. Antibacterial anthranilic acid derivatives from Geigeria parviflora // Fitoterapia. -2014. -**93**. -P. 62–66.
8. Franzo L.V., Mayer H.G., Wilson D.J. Candida albicans pathogenicity mechanisms // Virulence. 2013. -**4**, № 2. -P. 119–128.
9. Jacobsen I.D., Wilson D., Wachtler B. Candida albicans dimorphism as a therapeutic target // Expert. Rev. Antiinfect. Ther. -2012. -**10**. -P. 85–93.
10. White T.C., Marr K.A., Bowden R.A. Clinical, cellular, and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance // Clin. Microbiol. Rev. -2008. -**11**. -P. 382–402.
11. Armarego W.L.F., Chai C.P. Purification of laboratory chemicals, 5th ed. -Oxford: Elsevier, 2003.
12. Тарасевич Б.Н. ИК-спектры основных классов органических соединений. -М., 2012.
13. Смирнова Т.А., Диденко Л.В., Азизбекян Р.Р. Структурно-функциональная характеристика бактериальных биопленок // Микробиология. -2010. -**79**, № 4. -С. 435–446.
14. Li X., Zhou X., Zhang J. et al. Synthesis and Biological Evaluation of Chromenylurea and Chromanylurea Derivatives as Anti-TNF- α agents that Target the p38 MAPK Pathway // Molecules. -2014. -**19**, № 2. -P. 2004–2028.
15. Rao V.S., Arun Kumar, Gupta S.V.S., Gupta C.N.V. et al. α -(4-Nitro Phenoxy) Chalcones As Synthons for Cis-(\pm)-1,5-Benzothiazepines // Synthetic Communications. -2000. -**30**, № 15. -P. 2763–2768.
16. Wang Y., Damu G.L.V., Lv J.-S. et al. Design, synthesis and evaluation of clinafloxacin triazole hybrids as a new type of antibacterial and antifungal agents // Bioorg. Med. Chem. Lett. -2012. -**22**, № 17. -P. 5363–5366.
17. Kammasud N., Boonyarat C., Sanphanya K. et al. 5-Substituted pyrido[2,3-d]pyrimidine, an inhibitor against three receptor tyrosine kinases // Bioorg. Med. Chem. Lett. -2009. -**19**, № 3. -P. 745–750.
18. Ogawa H., Tamada S., Fujioka T. et al. Studies on Positive Inotropic Agents. Synthesis of 1-Heteroaroylpiperazine Derivatives // Chem. Pharm. Bull. -1988. -**36**, № 6. -P. 2253–2258.
19. Lin S.-C., Ho R.-M., Chang C.-Y., Hsu C.-S. Hierarchical Superstructures with Control of Helicity from the Self Assembly of Chiral Bent Core Molecules // Chemistry–A, Europ. J. -2012. -**18**, № 29. -P. 9091–9098.
20. Yang H., Lv Y.-J., Lin B.-P. et al. Side on main chain liquid crystalline polymers prepared by acyclic diene metathesis polymerization and thiolene click step growth polymerization // J. Polymer Science, Pt A: Polymer Chem. -2014. -**52**, № 8. -P. 1086–1098.
21. Vasconcelos U.B., Dalmolin E., Merlo A.A. Synthesis and Thermal Behavior of New N-Heterotolan Liquid Crystals // Org. Lett. -2005. -**7**, № 6. -P. 1027–1030.
22. Belin F., Barthelemy P., Ruiz K. et al. Synthetic Gallic Acid Derivatives as Models for a Comprehensive Study of Antioxidant Activity // Helvetica Chimica Acta. -2003. -**86**, № 2. -P. 247–265.
23. Li C.-W., Dong H.-J., Cui C.-B. The Synthesis and Antitumor Activity of Twelve Galloyl Glucosides // Molecules. -2015. -**20**, № 2. -P. 2034–2060.
24. Das M., Senapati K., Panda S.S. et al. π -Stacking assisted redox active peptide-gallol conjugate: synthesis of a new generation of low-toxicity antimicrobial silver nanoparticles // RSC Advances. -2016. -**6**, № 88. -P. 85254–85260.
25. DeVries V.G., Largis E.E., Miner T.G. et al. Potential antiatherosclerotic agents. 4. [(Functionalyzed-alkyl)amino]benzoic acid analogs of cenaben // J. Med. Chem. -1983. -**26**, № 10. -P. 1411–1421.

26. Kaiya T., Fujiwara T., Kohda K. Syntheses and Properties of 1-Methyl-3-phenylaminobenzimidazolium Salts, Models of DNA Adducts of N7-Arylamino deoxyguanosinium Salt // *Chem. Res. Toxicology*. -2000. -**13**, № 10. -P. 993–1001.
27. Murphy J.A., Rasheed F., Gastaldi S. et al. Synthesis of functionalised indolines by radical-polar crossover reactions // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. -1997. -**10**. -P. 1549–1558.
28. Hewawasam P., Tu Y., Hudyma T.W. et al. A practical and efficient synthesis of 6-carboalkoxy-13-cycloalkyl-5H-indolo[2,1-a][2]benzazepine-10-carboxylic acid derivatives // *Tetrahedron Lett*. -2014. -**55**, № 6. -P. 1148–1153.
29. Vijgen L., Berke J. M., Dehertogh P. et al. Finger loop inhibitors of the HCV NS5b polymerase. Part II. Optimization of tetracyclic indole-based macrocycle leading to the discovery of TMC 647055 // *Bioorg. Med. Chem. Lett*. -2012. -**22**, № 13. -P. 4437–4443.
7. Shou Q., Banbury L.K., Maccarone A.T., Renshaw D.E., Mon H., Griesser S., Griesser H.J. Blanksby S.J., Smith J.E., Wohlmuth H. Antibacterial anthranilic acid derivatives from *Geigeria parviflora*. *Fitoterapia*. 2014. **93**: 62.
8. Franzo L.V., Mayer H.G., Wilson D.J. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence*. 2013. **4** (2): 119.
9. Jacobsen I.D., Wilson D., Wehtler B. *Candida albicans* dimorphism as a therapeutic target. *Expert. Rev. Antiinfect. Ther*. 2012. **10**: 85.
10. White T.C., Marr K.A., Bowden R.A. Clinical, cellular, and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. *Clin. Microbiol. Rev*. 2008. **11**: 382.
11. Armarego W.L.F., Chai C. *Purification of laboratory chemicals, 5th ed.* (Oxford: Elsevier, 2003).
12. Tarasevich B.N. *IR spectrum of general class of organic compounds.* (Moscow, 2012). [in Russian].
13. Smirnova T.A., Didenko L.V., Azizbekiyan P.P. Structural and functional characteristics of bacterial biofilms. *Microbiologia*. 2010. **79** (4): 435. [in Russian].
14. Li X., Zhou X., Zhang J., Wang L., Long L., Zheng Z., Li S., Zhong W. Synthesis and Biological Evaluation of Chromenylurea and Chromanylurea Derivatives as Anti-TNF- α agents that Target the p38 MAPK Pathway. *Molecules*. 2014. **19** (2): 2004.
15. Rao V.S., Arun Kumar Gupta S.V.S., Gupta C.N.V.H.B. *Synthetic Communications*. 2000. **30** (15): 2763.
16. Wang Y., Damu G.L.V., Lv J.-S., Geng R.-X., Yang D.-C., Zhou C.-H. Design, synthesis and evaluation of clinafloxacin triazole hybrids as a new type of antibacterial and antifungal agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2012. **22** (17): 5363.
17. Kammasud N., Boonyarat C., Sanphanya K., Ut-sintong M., Tsunoda S., Sakurai H., Saiki I., Andre I., Grierson D.S., Vajragupta O. 5-Substituted pyrido[2,3-d]pyrimidine, an inhibitor against three receptor tyrosine kinases. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2009. **19** (3):745.
18. Ogawa H., Tamada S., Fujioka T., Teramoto S., Kondo K., Yamashita S., Yabuuchi Y., Tominaga M., Nakagawa K. Studies on Positive Inotropic Agents. Synthesis of 1-Heteroaryl piperazine Derivatives. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1988. **36** (6): 2253.
19. Lin S.-C., Ho R.-M., Chang C.-Y., Hsu C.-S. Hierarchical Superstructures with Control of Helicity from the Self Assembly of Chiral Bent Core Molecules. *Chemistry A European Journal*. 2012. **18** (29): 9091.
20. Yang H., Lv Y.-J., Lin B.-P., Zhang X.-Q., Sun Y., Guo L.-X. Side on main chain liquid crystalline

REFERENCES

- polymers prepared by acyclic diene metathesis polymerization and thiolene click step growth polymerization. *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*. 2014. **52** (8): 1086.
21. Vasconcelos U.B., Dalmolin E., Merlo A.A. Synthesis and Thermal Behavior of New N-Heterotolan Liquid Crystals. *Organic Letters*. 2005. **7** (6): 1027.
 22. Belin F., Barthelemy P., Ruiz K., Lacombe J.M., Pucci B. Synthetic Gallic Acid Derivatives as Models for a Comprehensive Study of Antioxidant Activity. *Helvetica Chimica Acta*. 2003. **86** (2): 247.
 23. Li C.-W., Dong H.-J., Cui C.-B. The Synthesis and Antitumor Activity of Twelve Galloyl Glucosides. *Molecules*. 2015. **20** (2): 2034.
 24. Das M., Senapati K., Panda S.S., Bhattacharya P., Jana S., Mandal S.M., Basak A. π -Stacking assisted redox active peptide-gallol conjugate: synthesis of a new generation of low-toxicity antimicrobial silver nanoparticles. *RSC Advances*. 2016. **6** (88): 85254.
 25. DeVries V.G., Largis E.E., Miner T.G., Shepherd R.G., Upeslasis J. Potential antiatherosclerotic agents. 4. [(Functionalized-alkyl)amino]benzoic acid analogs of cetaben. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1983. **26** (10): 1411.
 26. Kaiya T., Fujiwara T., Kohda K. Syntheses and Properties of 1-Methyl-3-phenylaminobenzimidazolium Salts, Models of DNA Adducts of N7-Arylamino deoxyguanosinium Salt. *Chemical Research in Toxicology*. 2000. **13** (10): 993.
 27. Murphy J.A., Rasheed F., Gastaldi S., Ravishanker T., Lewis N. Synthesis of functionalised indolines by radical-polar crossover reactions. *Journal of the Chemical Society. Perkin Transactions 1*. 1997. **10**: 1549.
 28. Hewawasam P., Tu Y., Hudyma T.W., Zhang X., Gentles R.G., Kadow J.F., Meanwell N.A. A practical and efficient synthesis of 6-carboalkoxy-13-cycloalkyl-5H-indolo[2,1-a][2]benzazepine-10-carboxylic acid derivatives. *Tetrahedron Letters*. 2014. **55** (6): 1148.
 29. Vijgen L., Berke J. M., Dehertogh P., Fransen E., Cleiren E., Van Der Helm L., Fanning G., Van Emele K., Nyanguile O., Simmen K., Raboisson P. Finger loop inhibitors of the HCV NS5b polymerase. Part II. Optimization of tetracyclic indole-based macrocycle leading to the discovery of TMC647055. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2012. **22** (13): 4437.

Надійшла 15.05.2019