

УДК 547.539.1, 615.012.1

В. Н. КОВГАНКО¹, Н. Н. КОВГАНКО², И. Н. СЛАБКО²

**СИНТЕЗ НОВЫХ 3-ФТОРАРИЛ-2-ИЗОКСАЗОЛИНОВ, ОБЛАДАЮЩИХ
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫМИ СВОЙСТВАМИ**

¹*Белорусский государственный технологический университет, Минск, Беларусь,
e-mail: umkauhanka@belstu.by*

²*Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,
e-mail: KauhankaMM@bsmu.by*

Исходя из 3-(2,3-дифтор-4-метоксифенил)-5-гидроксиметил-2-изоксазолина синтезирован ряд фторбензоатов. Изучены антимикобактериальные свойства синтезированных соединений.

Ключевые слова: 2-изоксазолин, фторбензоаты, микобактерицидная активность.

U. M. KAUHANKA¹, M. M. KAUHANKA², I. N. SLABKO²

SYNTHESIS OF NEW 3-FLUOROARYL-2-ISOXAZOLINES WITH ANTIMYCOBACTERIAL PROPERTIES

¹*Belarusian State Technological University, Minsk, Belarus,
e-mail: umkauhanka@belstu.by*

²*Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus,
e-mail: KauhankaMM@bsmu.by*

A number of fluorobenzoates have been synthesized from 3-(2,3-difluoro-4-methoxyphenyl)-5-hydroxymethyl-2-isoxazoline. Antimycobacterial properties of the synthesized compounds have been studied.

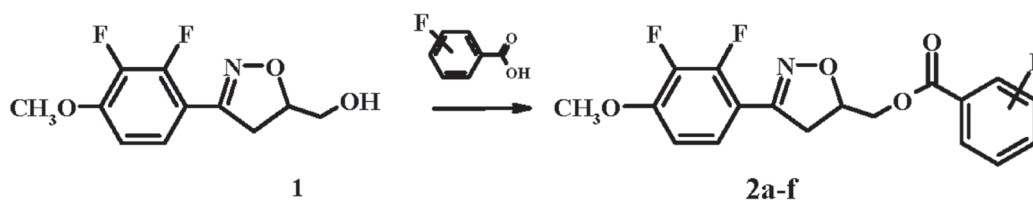
Keywords: 2-isoxazoline, fluorobenzoates, mycobacterial activity.

Введение. На основе литературных данных [1, 2] мы предположили, что перспективные микобактерициды могут быть получены на основе различных фторсодержащих 2-изоксазолинов [3]. Для экспериментальной проверки данного предположения синтезирован ряд эфиров пиазинкарбоновой кислоты и замещенных 3-фторарил-5-гидроксиметил-2-изоксазолинов [3]. Однако микобактерицидная активность полученных пиазинкарбоксилатов оказалась невысокой.

В то же время хорошая антимикобактериальная активность обнаружена у различных фторбензоатов, которые также синтезированы нашей исследовательской группой [4]. На основании этого логичной выглядит цель данной работы – синтезировать ряд фторбензоатов 3-фторарил-5-гидроксиметил-2-изоксазолинов, доступных в результате предыдущих исследований.

Основная часть. В предыдущей работе [3], исходя из 4-метокси-2,3-дифторбензальдегида, нами осуществлен синтез 2-изоксазолинсодержащего спирта **1**. Разработанная схема синтеза включает превращение фторбензальдегида в соответствующий оксим. Дальнейшее хлорирование оксима с помощью *N*-хлорсукцинимидом и последующее дегидрохлорирование под действием триэтиламина привело к соответствующему нитрилоксиду. Без выделения нитрилоксид вводили в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с аллиловым спиртом. Такая последовательность превращений позволила получить 2-изоксазолин **1**, который выделен с выходом 77% [3].

Дальнейшая этерификация полученного соединения **1** фторбензойными кислотами в присутствии дициклогексилкарбодиимида привела к соответствующим сложным эфирам **2a-f**. Строение полученных веществ подтверждено с помощью УФ-, ИК- и ЯМР-спектров. Например,



a Ar= 4-F-C₆H₄; b Ar= 3-F-C₆H₄; c Ar= 3,4-F₂-C₆H₃; d Ar= 3,5-F₂-C₆H₃;
e Ar= 4-OMe-3-F-C₆H₃; f 4-OMe-2,3-F₂-C₆H₃.

в ИК-спектрах синтезированных соединений **2a-f** присутствует полоса, соответствующая колебаниям С=О связи сложноэфирной группы. В ЯМР-спектрах фторбензоатов **2a-f** в дополнение к сигналам, характерным для исходного спирта **1**, появляются сигналы протонов и атомов углерода фрагментов фторбензойных кислот.

Для изучения микобактериальных свойств полученных соединений **2a-f** по отношению к *Mycobacterium terrae* 15755 использован метод разведений в плотной питательной среде (Middlebrook 7H9 Broth with Glycerol) в чашках Петри. Раствор образца в диметилсульфоксиде добавляли в питательную среду, в которой высевали культуру микобактерий. В параллельных экспериментах в качестве эталонов использовали циклосерин, изониазид и пиразинамид, которые обладают антимикобактериальным действием и используются для лечения туберкулеза [3, 4]. Минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) определяли как концентрацию, при которой роста микобактерий в чашке Петри не наблюдалось. Результаты определения антимикобактериальных свойств соединений **2a-f** приведены в таблице.

Антимикобактериальная активность синтезированных соединений

Соединение	МИК, мкг/мл	Соединение	МИК, мкг/мл
2a	12,5	2f	> 200
2b	< 6,25	Эталон	
2c	> 200	Циклосерин	100
2d	200	Пиразинамид	> 200
2e	> 200	Изониазид	200

Из данных таблицы видно, что среди синтезированных соединений есть вещества, активность которых выше, чем антимикобактериальная активность эталонных циклосерина, пиразинамида и изониазида. Наиболее активным оказался 3-фторбензоат **2b**. Также из данных таблицы видно, что на активность фторсодержащих эфиров **2** влияет количество атомов фтора в бензоатном фрагменте. Так, 4- и 3-фторбензоаты **2a,b** обладают высокой активностью. В то же время 3,4-дифторбензоат **2c** и 3,5-дифторбензоат **2d** не обладают существенными антимикобактериальными свойствами. Таким образом, микобактерицидная активность монофторбензоатов **2a,b** оказались выше, чем дифторбензоатов **2c-d**. К снижению микобактерицидной активности приводит введение 4-метоксигруппы в бензоатный фрагмент сложного эфира. Это видно при сопоставлении свойств эфиров **2b** и **2e**.

Выводы. В результате проведенного исследования синтезирован ряд фторбензоатов 3-(2,3-дифтор-4-метоксифенил)-5-гидроксиметил-2-изоксазолина. Среди синтезированных веществ обнаружены соединения с высокой микобактерицидной активностью. Это подтверждает перспективность синтеза новых микобактерицидов на основе фторсодержащих 2-изоксазолинов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определены на приборе SMP11 (Stuart). ИК-спектры записаны на ИК-Фурье спектрометре Nexus (Thermo) в области 4000–400 см⁻¹, УФ-спектры – в этаноле на спектрофотометрах Specord M500 и Solar PB2201 в области 220–900 нм. Спектры ЯМР 2–5%-ных

растворов дейтерированных растворителей регистрировали на приборе Bruker Avance-500 (рабочая частота 500.13 МГц для ядер ^1H и 125.75 МГц для ядер ^{13}C). Химические сдвиги приведены относительно ТМС как внутреннего стандарта. Ход реакций и чистоту полученных соединений контролировали с помощью пластин Kieselgel 60 F₂₅₄ фирмы Merck.

3-(2,3-Дифтор-4-метоксифенил)-2-изоксазолин-5-ил-метилловый эфир 4-фторбензойной кислоты 2a. К смеси 0,052 г (0,37 ммоль) 4-фторбензойной кислоты, 0,084 г (0,35 ммоль) спирта **1** [3] и 0,075 г (0,36 ммоль) *N,N*-дициклогексилкарбодиимида в 10 мл метилхлорида добавляли каталитические количества *N,N*-диметиламинопиридина. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч. Выпавший осадок отделяли фильтрованием через слой оксида алюминия, сорбент дополнительно промывали метилхлоридом. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывали из 2-пропанола. Выход 0,093 г (74%). Т. пл. 134–135 °С (2-пропанол). УФ-спектр, λ_{max} , (этанол): 269 нм. ИК-спектр, cm^{-1} (KBr): 2975, 2943, 2849 (C-H), 1719 (C=O), 1637 (C=N), 1607, 1520, 1511 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР ^1H (дейтеродиоксан, δ , м.д.): 3,27 (2H, ддд, J_1 2 Гц, J_2 7 Гц, J_3 17 Гц, CH_2O); 4,35 (1H, дд, J_1 6 Гц, J_2 12 Гц), 4,45 (1H, дд, J_1 4 Гц, J_2 12 Гц) {4- CH_2 }; 3,92 (3H, с, OCH_3), 4,99–5,06 (1H, м, 5-CH); 6,94 (1H, дт, J_1 1,5 Гц, J_2 8 Гц), 7,18 (2H, т, J 9 Гц), 7,60 (1H, дт, J_1 2 Гц, J_2 9 Гц), 8,03 (1H, дд, J_1 5,5 Гц, J_2 9 Гц) {аром. протоны}. Спектр ЯМР ^{13}C (дейтеродиоксан, δ , м.д.): 38,82 (д, $J_{\text{C-F}}$ 21,5 Гц, 4- CH_2); 56,79 (OCH_3); 79,31 (5-CH); 109,46, 116,17 (д, $J_{\text{C-F}}$ 88,5 Гц), 123,10, 132,91 (д, $J_{\text{C-F}}$ 37 Гц), 151,11.

Соединения **2b-f** получены по методике, аналогичной для соединения **2a**.

3-(2,3-Дифтор-4-метоксифенил)-2-изоксазолин-5-ил-метилловый эфир 3-фторбензойной кислоты 2b. Выход 77%. Т. пл. 125–126 °С (2-пропанол). УФ-спектр, λ_{max} , нм (этанол): 270. ИК-спектр, cm^{-1} (KBr): 3068, 3040, 2983, 2962, 2945, 2848 (C-H), 1728 (C=O), 1625 (C=N), 1590, 1518 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР ^1H (дейтеродиоксан, δ , м.д.): 3,27 (2H, ддд, J_1 2 Гц, J_2 7 Гц, J_3 17 Гц, CH_2O); 4,36 (1H, дд, J_1 6 Гц, J_2 12 Гц), 4,46 (1H, дд, J_1 4 Гц, J_2 12 Гц) {4- CH_2 }; 3,92 (3H, с, OCH_3), 4,97–5,06 (1H, м, 5-CH); 6,96 (1H, дт, J_1 1,3 Гц, J_2 8 Гц), 7,35 (1H, дт, J_1 2 Гц, J_2 8 Гц), 7,45 (1H, дт, J_1 5,7 Гц, J_2 8 Гц), 7,62 (1H, дт, J_1 2 Гц, J_2 8 Гц), 7,71 (1H, тд, J_1 2 Гц, J_2 8 Гц), 7,81 (1H, уш.д, J 8 Гц) {аром. протоны}. Спектр ЯМР ^{13}C (дейтеродиоксан, δ , м.д.): 38,83 (д, $J_{\text{C-F}}$ 24 Гц, 4- CH_2); 56,77 (OCH_3); 79,18 (5-CH); 109,46, 112,33 (д, $J_{\text{C-F}}$ 37,5 Гц), 117,00 (д, $J_{\text{C-F}}$ 92 Гц), 120,70 (д, $J_{\text{C-F}}$ 85 Гц), 123,11, 126,11, 130,92 (д, $J_{\text{C-F}}$ 30 Гц), 152,60, 161,28, 162,28, 164,23, 165,39.

3-(2,3-Дифтор-4-метоксифенил)-2-изоксазолин-5-ил-метилловый эфир 3,4-дифторбензойной кислоты 2c. Выход 96%. Т. пл. 120,5–122,5 °С (2-пропанол). УФ-спектр, λ_{max} , нм (этанол): 228, 241, 246, 251, 259, 269, 283, 297. ИК-спектр, cm^{-1} (KBr): 3080, 3020, 2954, 2946, 2851 (C-H), 1720 (C=O), 1617 (C=N), 1515 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР ^1H (дейтеродиметилформамид, δ , м.д.): 3,53 (1H, ддд, J_1 1,2 Гц, J_2 7 Гц, J_3 17 Гц), 3,74 (1H, ддд, J_1 1,2 Гц, J_2 11 Гц, J_3 17 Гц) { CH_2O }; 4,50 (1H, дд, J_1 5 Гц, J_2 12 Гц), 4,59 (1H, дд, J_1 4 Гц, J_2 12 Гц) {4- CH_2 }; 4,02 (3H, с, OCH_3), 5,17–5,23 (1H, м, 5-CH); 7,19 (1H, дт, J_1 2 Гц, J_2 8,5 Гц), 7,54–7,64 (2H, м), 7,86–7,93 (2H, м) {аром. протоны}. Спектр ЯМР ^{13}C (дейтеродиметилформамид, δ , м.д.): 38,79 (4- CH_2); 57,31 (OCH_3); 67,01 (OCH_2); 78,79 (5-CH); 109,96, 112,05, 118,75 (д, $J_{\text{C-F}}$ 72,5 Гц), 119,17 (д, $J_{\text{C-F}}$ 74,5 Гц), 124,20, 127,76 (д, $J_{\text{C-F}}$ 18,5 Гц), 127,97, 153,28, 164,64.

3-(2,3-Дифтор-4-метоксифенил)-2-изоксазолин-5-ил-метилловый эфир 3,5-дифторбензойной кислоты 2d. Выход 93%. Т. пл. 145–147 °С (2-пропанол). УФ-спектр, λ_{max} , нм (этанол): 228, 241, 246, 251, 259, 269, 280, 284. ИК-спектр, cm^{-1} (KBr): 3085, 2944, 2852 (C-H), 1724 (C=O), 1626 (C=N), 1597, 1516 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР ^1H (дейтеродиметилформамид, δ , м.д.): 3,55 (1H, ддд, J_1 1,3 Гц, J_2 7 Гц, J_3 17 Гц), 3,75 (1H, ддд, J_1 1,3 Гц, J_2 11 Гц, J_3 17 Гц) { CH_2O }; 4,51 (1H, дд, J_1 5 Гц, J_2 12 Гц), 4,61 (1H, дд, J_1 3 Гц, J_2 12 Гц) {4- CH_2 }; 4,02 (3H, с, OCH_3), 5,18–5,25 (1H, м, 5-CH); 7,19 (1H, дт, J_1 3 Гц, J_2 8,5 Гц), 7,53–7,62 (4H, м) {аром. протоны}. Спектр ЯМР ^{13}C (дейтеродиметилформамид, δ , м.д.): 38,77 (д, $J_{\text{C-F}}$ 11,5 Гц, 4- CH_2); 57,29 (OCH_3); 67,35 (OCH_2); 78,64 (5-CH); 109,33, 109,53, 109,74, 109,92, 113,08 (дд, $J_{\text{C-F}}^1$ 26 Гц, $J_{\text{C-F}}^2$ 83 Гц), 124,21, 133,97, 15,99, 153,27, 164,36.

3-(2,3-Дифтор-4-метоксифенил)-2-изоксазолин-5-ил-метилловый эфир 4-метокси-3-фторбензойной кислоты 2e. Выход 72%. Т. пл. 127,5–129,5 °С (2-пропанол-толуол). УФ-спектр, λ_{max} , нм (этанол): 251, 259, 271. ИК-спектр, cm^{-1} (KBr): 3024, 2987, 2945, 2925, 2849 (C-H), 1726 (C=O), 1619

(C=N), 1517 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР ¹H (дейтеродиметилформамид, δ, м.д.): 3,50 (1H, ддд, J₁ 1,3 Гц, J₂ 7 Гц, J₃ 17 Гц), 3,73 (1H, ддд, J₁ 1,3 Гц, J₂ 11 Гц, J₃ 17 Гц) {CH₂O}; 4,46 (1H, дд, J₁ 5 Гц, J₂ 12 Гц), 4,55 (1H, дд, J₁ 3,5 Гц, J₂ 12 Гц) {4-CH₂}; 3,99 (3H, с, OCH₃), 4,02 (3H, с, OCH₃), 5,14–5,22 (1H, м, 5-CH); 7,19 (1H, дт, J₁ 2 Гц, J₂ 8,5 Гц), 7,33 (1H, т, J 8,5 Гц), 7,57 (1H, дт, J₁ 2 Гц, J₂ 8,5 Гц), 7,68 (1H, дд, J₁ 2 Гц, J₂ 12 Гц), 7,82 (1H, ддд, J₁ 1,2 Гц, J₂ 2 Гц, J₃ 8,5 Гц) {аром. протоны}. Спектр ЯМР ¹³C (дейтеродиметилформамид, δ, м.д.): 38,78 (д, J_{C-F} 15 Гц, 4-CH₂); 56,83 (OCH₃); 57,27 (OCH₃); 66,54 (OCH₂); 78,88 (5-CH); 109,91, 114,08, 117,04 (д, J_{C-F} 77,5 Гц), 124,17, 127,61.

3-(2,3-Дифтор-4-метоксифенил)-2-изоксазолин-5-ил-метилловый эфир 4-метокси-3-фтор-бензойной кислоты 2f. Выход 94%. Т. пл. 164–165 °С (2-пропанол-толуол). УФ-спектр, λ_{max}, нм (этанол): 255, 259, 265. ИК-спектр, см⁻¹ (KBr): 3027, 2959, 2942, 2852 (C-H), 1716 (C=O), 1627 (C=N), 1515 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР ¹H (дейтеродиметилформамид, δ, м.д.): 3,50 (1H, ддд, J₁ 1,4 Гц, J₂ 7 Гц, J₃ 17 Гц), 3,72 (1H, ддд, J₁ 1,3 Гц, J₂ 11 Гц, J₃ 17 Гц) {CH₂O}; 4,48 (1H, дд, J₁ 5 Гц, J₂ 12 Гц), 4,59 (1H, дд, J₁ 3,5 Гц, J₂ 12 Гц) {4-CH₂}; 4,02 (3H, с, OCH₃), 4,04 (3H, с, OCH₃), 5,13–5,21 (1H, м, 5-CH); 7,19 (2H, м), 7,56 (1H, дт, J₁ 2 Гц, J₂ 9 Гц), 7,76 (1H, дт, J₁ 2 Гц, J₂ 9 Гц) {аром. протоны}. Спектр ЯМР ¹³C (дейтеродиметилформамид, δ, м.д.): 38,74 (д, J_{C-F} 15 Гц, 4-CH₂); 57,27 (OCH₃); 57,45 (OCH₃); 66,44 (OCH₂); 78,87 (5-CH); 109,32, 109,89, 112,10, 124,12, 127,54 (д, J_{C-F} 14,5 Гц), 153,15.

Список использованной литературы

1. *Tangallapally, R. P.* Discovery of novel isoxazolines as anti-tuberculosis agents / R. P. Tangallapally, D. R. Sun, N. Budha, R. E. B. Lee, A. J. Lenaerts, B. Meibohm, R. E. Lee // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17, N 23. – P. 6638–6642.
2. *Sun, R. D.* Synthesis, optimization and structure–activity relationships of 3,5-disubstituted isoxazolines as new anti-tuberculosis agents / R. D. Sun, R. B. Lee, R. P. Tangallapally, R. E. Lee // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44, N 2. – P. 460–472.
3. *Ковганко, Н. Н.* Синтез и антимикобактериальные свойства фторарил-2-изоксазолинов / Н. Н. Ковганко, В. Н. Ковганко, Л. И. Симоненко, И. Н. Слабко // *Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук.* – 2013. – № 1. – С. 73–77.
4. *Ковганко, В. Н.* Замещенные 3-арил-3-кетоксиэфиры в синтезе микобактерицидов / В. Н. Ковганко, Н. Н. Ковганко, Л. И. Симоненко, И. Н. Слабко // *Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук.* – 2015. – № 2. – С. 39–42.

Поступила в редакцию 02.02.2016