

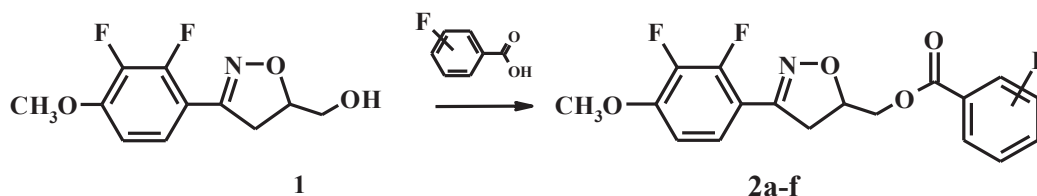
4. Соколовский А.Е., Баев А.К. // ЖОХ. 1993. Т. 63. Вып. 10. С. 2206-2209.
5. Соколовский А.Е., Баев А.К. // ЖОХ. 1997. Т. 67. Вып. 3. С. 370-372.
6. Smith W.L., Wartik T. // J. Inorg. Nucl. Chem., 1967. Vol. 29. p. 629.
7. Соколовский А.Е. // ЖОХ. 2018. Т.88. Вып. 8. С.1389-1391.
8. Соколовский А.Е., Баев А.К. // ЖОХ. 1994. Т. 64. Вып.7. С.1117-1119.

УДК 547.539.1, 615.012.1

В. Н. Ковганко, Н.Н. Ковганко, И.Н. Слабко, Д.С. Дорошук
(БГТУ, г. Минск, Беларусь)

СИНТЕЗ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ РЯДА 3-АРИЛ-2-ИЗОКСАЗОЛИНОВ

На протяжении последних десяти лет наша исследовательская группа проводит интенсивные исследования по синтезу и изучению свойств фторсодержащих гетероциклических соединений, которые обладают свойствами микобактерицидов. При этом нами было установлено, что неплохую активность проявляют фторсодержащие соединения ряда 3-арил-2-изоксазолинов. В частности нами синтезирован ряд фторбензоатов 3-фторарил-5-гидроксиметил-2-изоксазолинов **2a-f** [1].



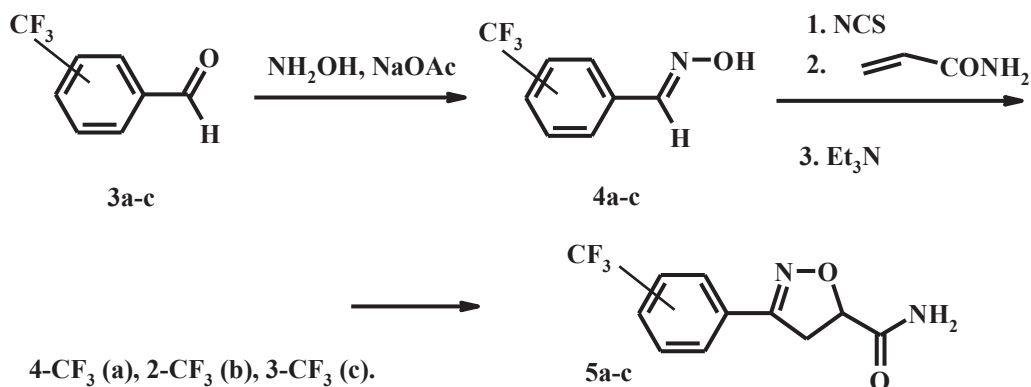
a Ar= 4-F-C₆H₄; **b** Ar= 3-F-C₆H₄; **c** Ar= 3,4-F,F-C₆H₃; **d** Ar= 3,5-F,F-C₆H₃;
e Ar= 4-OMe-3-F-C₆H₃; **f** 4-OMe-2,3-F,F-C₆H₂.

На ключевой стадии синтеза осуществляли этерификацию 2-изоксазолина **1** фторбензойными кислотами в присутствии дициклогексилкарбодиимида. Такое превращение привело к соответствующим сложным эфирам **2a-f**.

Исследование антимикобактериальных свойств полученных соединений проведено на штамме *Micobacterium terrae* 15755. Среди синтезированных соединений обнаружены вещества, активность которых выше, чем антимикобактериальная активность эталонных противотуберкулезных препаратов циклосерина, пипразинамида и изониазида.

Наиболее активным из синтезированных соединений оказался 3-фторбензоат **2b**. Установлено также, что на активность фторсодержащих эфиров **2** влияет количество атомов фтора в бензоатном фрагменте.

Также нами осуществлен синтез трифторметилзамещенных амидов 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты **5a-c** [2]. На первой стадии, исходя из коммерчески доступных трифторметилзамещенных альдегидов **3a-c** реакцией с гидрохлоридом гидроксилamina в присутствии ацетата натрия, получили соответствующие оксимы **4a-c**.

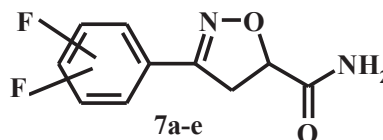
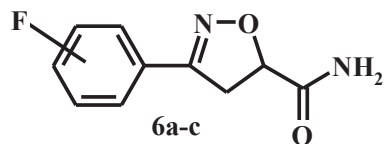


Дальнейшее хлорирование полученных оксимов **4a-c** с помощью *N*-хлорсукцинимидом и последующее дегидрохлорирование промежуточно образовавшегося хлорангида гидроксамовой кислоты под действием триэтиламина привело к генерированию нитрилоксида. Реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения указанного нитрилоксида к акриламиду получили целевые амиды 3-(трифторметилфенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты **5a-c**.

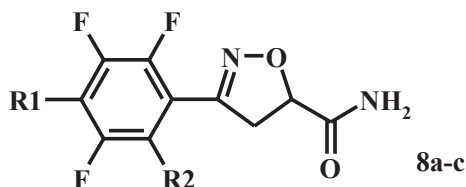
Исследование антимикобактериальных свойств полученных соединений показало, что активность амидов **5b,c** оказалась высокой и сравнима с активностью противотуберкулезных препаратов, используемых в настоящее время.

По аналогичной схеме синтеза нами также синтезированы моно-, ди- и полифторзамещенные амиды 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты **6a-c**, **7a-e** и **8a-c**.

Исследование антимикобактериальных свойств полученных соединений показало, что активность амидов **6** и **7** сравнима с активностью противотуберкулезных препаратов. Активность нового синтезированного соединения – амида 3-(2,3,4,5-тетрафторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты **8a** оказалась высокой и превосходила активность противотуберкулезных препаратов, используемых в настоящее время.

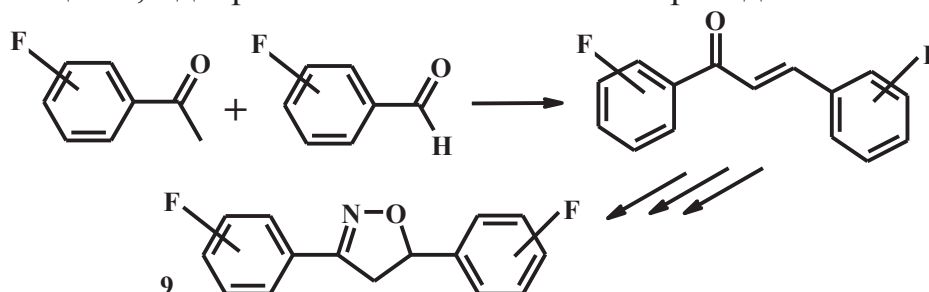


2-F (a), 3-F (b), 4-F (c). 3,4-FF (a), 2,6-FF (b), 3,5-FF (c), 2,4-FF (d), 2,5-FF (e).



$R_1 = F, R_2 = H$ (a), $R_1 = H, R_2 = F$ 2,3,5,6-FFFF (b), $R_1 = F, R_2 = F$ (c).

В настоящее время нами осуществляется работа по синтезу фторсодержащих 3,5-диарил-2-изоксазолинов **9** по приведенной схеме.



Предложенная схема синтеза включает конденсацию фторзамещенных ацетофенонов и бензальдегидов, дальнейшее превращение полученных халконов в оксимы и их внутримолекулярную циклизацию в целевые 2-изоксазолины.

ЛИТЕРАТУРА

1. В.Н. Ковганко, Н.Н. Ковганко, И.Н. Слабко. Синтез новых 3-фторарил-2-изоксазолинов, обладающих антимикробактериальными свойствами. // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2016. – № 2. – С. 55-58.

2. Н.Н. Ковганко, И.Н. Слабко, В.Н. Ковганко. Получение и антимикробактериальные свойства амидов 3-(трифторметилфенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты. / БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рецензир. сб. науч. трудов. – 2019. – Вып. 9. – С. 380-383.