

АРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ
ORGANIC CHEMISTRY

УДК 547-304.6, 547.539.1, 615.012.1

Поступила в редакцию 18.02.2016
Received 18.02.2016

Н. Н. Ковганко¹, В. Н. Ковганко², И. Н. Слабко¹

¹*Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь*
²*Белорусский государственный технологический университет, Минск, Республика Беларусь*

**СИНТЕЗ И АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ
ПОЛИФТОРСОДЕРЖАЩИХ БЕНЗАЛЬДОКСИМОВ
И ПИРАЗИНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

Осуществлен синтез и изучена антимикобактериальная активность сложных эфиров полифторзамещенных бензальдоксимов и пиразинкарбонической кислоты. Показано, что некоторые из полученных соединений превосходят по способности замедлять рост и развитие микобактерий, используемые в настоящее время противотуберкулезные препараты.

Ключевые слова: сложные эфиры полифторсодержащих бензальдоксимов, пиразинкарбоническая кислота, антимикобактериальная активность.

М. М. Kauhanka¹, U. M. Kauhanka², I. M. Slabko¹

¹*Belarusian State Medical University Minsk, Republic of Belarus*
²*The Belarusian State Technological University, Minsk, Republic of Belarus*

**SYNTHESIS AND ANTIMYCOBACTERIAL PROPERTIES OF POLYFLUORINATED BENZALDOXIME
AND PYRAZINECARBOXYLIC ACID ESTERS**

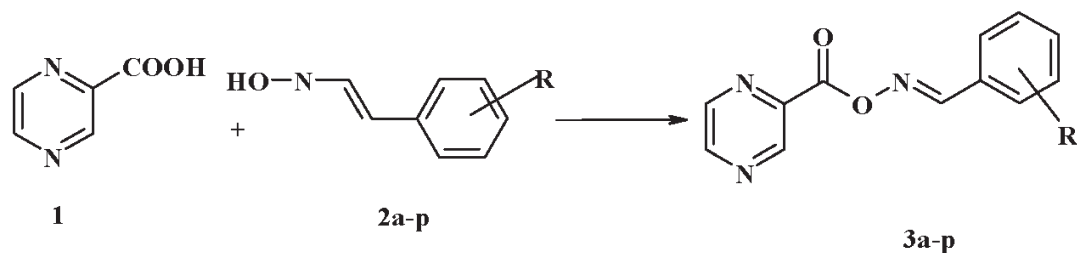
A series of polyfluorinated benzaldehyde oxime and pyrazinecarboxylic acid esters has been synthesized. Antimycobacterial properties of the synthesized compounds have been studied. It has been shown that several of the compounds are superior to currently used anti-TB drugs in their ability to slow the growth and development of mycobacteria.

Keywords: polyfluorinated benzaldoxime ester, pyrazinoic acid, antimycobacterial activity.

Введение. Настоящее исследование является продолжением работ [1–7] по синтезу новых фторсодержащих соединений, способных ингибировать рост и развитие микобактерий туберкулеза. Одно из предыдущих сообщений было посвящено получению и исследованию микобактерицидной активности сложных эфиров фторзамещенных бензальдоксимов и пиразинкарбонической кислоты [7]. При этом исследовались свойства в основном монофторзамещенных соединений. Настоящее сообщение посвящено синтезу и исследованию микобактерицидных свойств сложных эфиров оксимов полифторзамещенных бензальдегидов и пиразинкарбонической кислоты.

Основная часть. Синтез сложных эфиров осуществляли взаимодействием пиразинкарбонической кислоты **1** с соответствующими оксимами **2a–p** в присутствии дициклогексилкарбодиимида в метилхлориде. Выходы целевых соединений **3a–p** составили 60–82%.

Строение эфиров **3a–p** подтверждено данными УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии. Так, в ИК-спектрах всех синтезированных соединений присутствует интенсивная полоса колебаний C=O связи при 1736–1777 см⁻¹, что подтверждает образование соответствующих сложных эфиров. В ИК-спектрах также фиксируется полоса колебаний C=N связи, что указывает на то, что соответствующая функциональная группа не разлагается в условиях синтеза и выделения соединений **3a–p**.



R=2,4-FF (a), 2,5-FF (b), 2,6-FF (c), 3,5-FF (d), 2,3,4-FFF (e), 2,3,5-FFF (f), 2,3,6-FFF (g),
2,4,5-FFF (h), 2,4,6-FFF (i), 3,4,5-FFF (j), 2,3,4,5-FFFF (k), 2,3,5,6-FFFF (l),
2,3,4,5,6-FFFFF (m), 2-F-4-OCH₃ (n), 3,5-FF-4-OCH₃ (o), 3-CF₃ (p) .

В спектрах ЯМР ¹H и ¹³C соединений **3a–p** идентифицированы сигналы всех атомов водорода и углерода пиразинового и бензольных циклов, сложноэфирной и -CH=NO- групп. Все синтезированные вещества, за исключением соединения **3l**, согласно данным ЯМР спектров, получены в виде индивидуального антиизомера (по двойной C=N-связи) как наиболее энергетически выгодного. Согласно данным спектров ЯМР, соединение **3l** получено в виде смеси син- и антиизомеров в соотношении 0,6:1.

Изучение микобактериальной активности синтезированных соединений проводили на штамме *Micobacterium terrae* [1]. Антимикобактериальные свойства полученных соединений **3a–p** оценены на основании минимальных ингибирующих концентраций (МИК, мкг/мл), которые приведены в таблице. В параллельных экспериментах в качестве эталонов использовали циклосерин, изониазид и пиразинамид, которые обладают микобактериальным действием и используются для лечения туберкулеза [8].

Антимикобактериальные свойства синтезированных соединений

Соединение	МИК, мкг/мл	Соединение	МИК, мкг/мл
3a	200	3k	100
3b	200	3l	200
3c	200	3m	100
3d	> 200	3n	200
3e	200	3o	100
3f	> 200	3p	50
3g	200	Эталоны	
3h	200	Циклосерин	100
3i	> 200	Пиразинамид	200
3j	50	Изониазид	200

В результате проведенных экспериментов установлено, что сложные эфиры полифторсодержащих оксимов и пиразинкарбоновой кислоты обладают высокой антимикобактериальной активностью. Это существенно отличает соединения **3a–p** от монофторсодержащих сложных эфиров, изученных ранее [7].

Среди синтезированных сложных эфиров значительной активностью обладают соединения **3j** и **3p** (МИК 50 мкг/мл), а также **3k**, **3m** и **3o** (МИК 100 мкг/мл). Следует отметить, что соединение **3p** содержит трифторметильную группу в положении 3 бензольного кольца. Вещества с похожим фрагментом используются в качестве фунгицидов [9], выступая ингибиторами переноса электронов в дыхательной цепи. Это, возможно, и объясняет высокую активность данного соединения. Активность других соединений также оказалась сравнимой с активностью используемых в настоящее время в клинической практике противотуберкулезных препаратов.

Выводы. В результате проведенного исследования синтезирован ряд пиразинкарбоксилатов полифторсодержащих бензальдоксимов. Среди синтезированных веществ обнаружены соединения, активность которых существенно выше эталонных противотуберкулезных препаратов. Это подтверждает перспективность синтеза новых микобактерицидов на основе простых фторсодержащих производных пиразинкарбоновой кислоты.

Экспериментальная часть

Температуры плавления определены с помощью блока Кофлера. ИК-спектры регистрировали в таблетках бромида калия на ИК-Фурье спектрофотометре Nexus (Thermo) в области 4000–400 см⁻¹, УФ-спектры – в этаноле на спектрофотометре Solar PB2201 в области 220–900 нм. Спектры ЯМР 2–5%-ных растворов в дейтеродиоксане (если не указано иначе) записаны на приборе Bruker Avance-500 (рабочая частота 500,13 МГц для ядер ¹H и 125,75 МГц для ядер ¹³C). Химические сдвиги определены относительно внутреннего стандарта – ТМС. Ход реакций и чистоту полученных соединений контролировали с помощью пластинок Kieselgel 60 F₂₅₄ фирмы Merck. Оксимы фторсодержащих бензальдегидов **2a–p** синтезированы по методике, аналогичной приведенной в работе [1].

2,4-дифторбензальдегид-*O*-(пиразинойл)оксим 3a. К охлажденной до 0 °С смеси 0,150 г пиразинкарбоновой кислоты и 0,190 г оксима 2,4-дифторбензальдегида в 10 мл метилхлорида добавляли 0,250 г дициклогексилкарбодиимида и каталитические количества *N,N*-диметиламинопиридина. Реакционную смесь перемешивали 24 ч, затем выпавший осадок отфильтровывали и промывали на фильтре метилхлоридом. После удаления из фильтрата растворителя остаток перекристаллизовывали из смеси 2-пропанола и этилацетата. Получали 0,260 г сложного эфира **3a**. Выход 81,7%. Т. пл. 175–177 °С. ИК-спектр (см⁻¹): 3097, 3017 (C-H_{аром}), 1758, 1291, 1097 (COON), 1622 (C=N), 1584, 1499 (C=C_{аром}). УФ-спектр (λ_{max}, нм): 273. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 7.10–7.18 (1H, м), 7.13 (1H, д, J 8.5 Гц), 8.17–8.21 (1H, м) {3-CH, 5-CH, 6-CH фенил}, 8.69 (1H, дд, J₁ 1.5 Гц, J₂ 2.0 Гц, 6-CH пиразин), 8.77 (1H, д, J 2.0 Гц, 5-CH пиразин), 8.91 (1H, с, CH=N), 9.35 (1H, д, J 1.5 Гц, 3-CH пиразин). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д.): 104.38 (т, J 25.5 Гц, C-3 фенил), 112.64 (д, J 22.0 Гц, C-5 фенил), 115.12 (д, J 10.0 Гц, C-1 фенил), 129.39 (д, J 10.0 Гц, C-6 фенил), 143.00 (C-2 пиразин), 144.24 (C-6 пиразин), 146.40 (C-3 пиразин), 147.94 (C-5 пиразин), 150.73 (CH=N), 160.89 (C=O), 162.25 (дд, J₁ 12.8 Гц, J₂ 254.4 Гц), 165.29 (дд, J₁ 12.5 Гц, J₂ 252.0 Гц) {C-2, C-4 фенил}.

2,5-Дифторбензальдегид-*O*-(пиразинойл)оксим 3b. Выход 67,9%. Т. пл. 166–167 °С. ИК-спектр (см⁻¹): 3079, 3030 (C-H_{аром}), 1747, 1276, 1111 (COON), 1620 (C=N), 1574, 1488 (C=C_{аром}). УФ-спектр (λ_{max}, нм): 271, 298 (плечо). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 7.25 (2H, дт, J₁ 4.0 Гц, J₂ 9.5 Гц), 7.30–7.33 (1H, м), 7.92 (1H, тт, J₁ 3.0 Гц, J₂ 5.5 Гц) {3-CH, 4-CH, 6-CH фенил}, 8.69 (1H, дд, J₁ 1.5 Гц, J₂ 2.5, 6-CH пиразин), 8.78 (1H, д, J 2.5 Гц, 5-CH пиразин), 8.92 (1H, д, J 1.5 Гц, CH=N), 9.35 (1H, д, J 1.5 Гц, 3-CH пиразин). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д.): 114.43 (д, J 25.6 Гц), 118.07 (дд, J₁ 8.4 Гц, J₂ 23.8 Гц), 121.01 (дд, J₁ 8.8 Гц, J₂ 24.8 Гц) {C-3, C-4, C-6 фенил}, 120.45 (дд, J₁ 8.8 Гц, J₂ 13.0 Гц, C-1 фенил), 143.62 (C-2 пиразин), 144.92 (C-6 пиразин), 147.13 (C-3 пиразин), 148.65 (C-5 пиразин), 151.55 (CH=N), 158.64 (д, J 247.5 Гц), 159.55 (д, J 241.1 Гц) {C-2, C-5 фенил}, 161.46 (C=O).

2,6-дифторбензальдегид-*O*-(пиразинойл)оксим 3c. Выход 72,3%. Т. пл. 156–158 °С. ИК-спектр (см⁻¹): 3104, 3057 (C-H_{аром}), 1766, 120, 1098 (COON), 1742 (C=N), 1624, 1460 (C=C_{аром}). УФ-спектр (λ_{max}, нм): 272. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 7.14 (2H, т, J 8.5 Гц, 3-CH, 5-CH фенил), 7.52 (1H, м, 4-CH фенил), 8.69 (1H, т, J 1.8 Гц, 6-CH-пиразин), 8.77 (1H, д, J 1.8 Гц, 5-CH пиразин), 8.87 (1H, с, CH=N), 9.36 (1H, д, J 1.8 Гц, 3-CH пиразин). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д.): 109.18 (C-1 фенил), 112.81 (д, J 20.9 Гц, C-3, C-5 фенил), 133.88 (т, J 9.4 Гц, C-4 фенил), 143.77 (C-2 пиразин), 144.86 (C-6 пиразин), 147.13 (C-3 пиразин), 148.54 (C-5 пиразин), 149.94 (CH=N), 161.33 (C=O), 162.05 (дд, J₁ 5.9 Гц, J₂ 262.5 Гц, C-2, C-6 фенил).

3,5-дифторбензальдегид-*O*-(пиразинойл)оксим 3d. Выход 69,1%. Т. пл. 197–198 °С. ИК-спектр (см⁻¹): 3079, 3057 (C-H_{аром}), 1759, 1284, 1102 (COON), 1624 (C=N), 1591, 1442 (C=C_{аром}). УФ-спектр (λ_{max}, нм): 273. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 7.21 (2H, тт, J₁ 2.0 Гц, J₂ 9.5 Гц, 4-CH фенил), 7.49 (2H, м, 3-CH, 5-CH фенил), 8.67 (1H, с, CH=N), 8.69 (1H, дд, J₁ 1.5 Гц, J₂ 2.0, 6-CH пиразин), 8.78 (1H, д, J 2.0 Гц, 5-CH пиразин), 9.35 (1H, д, J 1.5 Гц, 3-CH пиразин). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д.): 107.66 (т, J 25.8 Гц, C-4 фенил), 112.03 (м, C-2, C-6 фенил), 134.49 (м, C-1 фенил), 143.61 (C-2 пиразин), 144.90 (C-6 пиразин), 147.14 (C-3 пиразин), 148.70 (C-5 пиразин), 156.75 (CH=N), 161.46 (C=O), 163.90 (дд, J₁ 12.8 Гц, J₂ 250.0 Гц, C-3, C-5 фенил).

2,3,4-Трифторбензальдегид-*O*-(пиразинойл)оксим 3e. Выход 76,9%. Т. пл. 178–179 °С. ИК-спектр (см⁻¹): 3082, 3011 (C-H_{аром}), 1760, 1283, 1098 (COON), 1636 (C=N), 1593, 1513 (C=C_{аром}).

УФ-спектр (λ_{\max} , нм): 273. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 7.26 (1H, м, J_1 1.5 Гц, J_2 9.0 Гц), 7.94 (1H, м) {5-СН, 6-СН фенил}, 8.69 (1H, дд, J_1 1.5 Гц, J_2 2.5 Гц, 6-СН пиразин), 8.78 (1H, д, J 2.5 Гц, 5-СН пиразин), 8.94 (1H, с, СН=N), 9.35 (1H, д, J 1.5 Гц, 3-СН пиразин). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 114.00 (д, J 17.6 Гц, С-5 фенил), 117.17 (д, J 8.3 Гц, С-1 фенил), 122.69 (С-6 фенил), 140.66 (дд, J_1 14.5 Гц, J_2 222.8 Гц), 151.65 (д, J 254.8 Гц) {С-2, С-4 фенил}, 143.54 (С-2 пиразин), 144.95 (С-6 пиразин), 147.10 (С-3 пиразин), 148.74 (С-5 пиразин), 150.91 (СН=N), 152.85 (дт, J_1 8.6 Гц, J_2 252.5 Гц С-3 фенил), 161.51 (С=О).

2,3,5-Трифторбензальдегид-О-(пиразиноил)оксим 3f. Выход 75,1%. Т. пл. 188–189 °С. ИК-спектр (см^{-1}): 3067, 3045 (С-Н_{аром}), 1760, 1281, 1100 (COON), 1627 (С=N), 1593, 1489 (С=C_{аром}). УФ-спектр (λ_{\max} , нм): 272. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 7.37–7.43 (1H, м), 7.73–7.76 (1H, м) {4-СН, 6-СН фенил}, 8.69 (1H, дд, J_1 1.5 Гц, J_2 2.5 Гц, 6-СН пиразин), 8.79 (1H, д, J 2.5 Гц, 5-СН пиразин), 8.98 (1H, д, J 1.5 Гц, СН=N), 9.36 (1H, д, J 1.5 Гц, 3-СН пиразин). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 108.66 (д, J 21.9 Гц), 108.87 (д, J 23.1 Гц) {С-4, С-6 фенил}, 121.08 (т, J 9.5 Гц, С-1 фенил), 142.79 (С-2 пиразин), 144.24 (С-6 пиразин), 146.48 (С-3 пиразин), 148.07 (С-5 пиразин), 146.88 (дд, J_1 14.5 Гц, J_2 252.0 Гц), 157.91 (дд, J_1 9.5 Гц, J_2 244.0 Гц) {С-2, С-3 фенил}, 150.57 (д, J 248.3 Гц, С-5 фенил), 150.21 (СН=N), 160.70 (С=О).

2,3,6-Трифторбензальдегид-О-(пиразиноил)оксим 3g. Выход 65,0%. Т. пл. 139–141 °С. ИК-спектр (см^{-1}): 3073, 3029 (С-Н_{аром}), 1777, 1262, 1104 (COON), 1636 (С=N), 1614, 1489 (С=C_{аром}). УФ-спектр (λ_{\max} , нм): 271. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 7.09–7.15 (1H, м), 7.47 (1H, ддд, J_1 5.0 Гц, J_2 9.5 Гц, J_3 18.0 Гц) {4-СН, 5-СН фенил}, 8.69 (1H, дд, J_1 1.5 Гц, J_2 2.0 Гц, 6-СН пиразин), 8.78 (1H, д, J 2.0 Гц, 5-СН пиразин), 8.88 (1H, с, СН=N), 9.36 (1H, д, J 1.5 Гц, 3-СН пиразин). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 110.86 (т, J 12.4 Гц, С-1 фенил), 112.31 (д, J 23.9 Гц), 120.52 (дд, J_1 10.0 Гц, J_2 19.3 Гц) {С-4, С-5 фенил}, 143.63 (С-2 пиразин), 144.87 (С-6 пиразин), 147.18 (С-3 пиразин), 148.54 (С-5 пиразин), 149.61 (СН=N), 148.00 (дд, J_1 2.8 Гц, J_2 242.5 Гц), 149.79 (дд, J_1 8.5 Гц, J_2 251.9 Гц), {С-2, С-3 фенил}, 157.33 (д, J 250.0 Гц, С-6 фенил), 161.25 (С=О).

2,4,5-Трифторбензальдегид-О-(пиразиноил)оксим 3h. Выход 70,7%. Т. пл. 192–193 °С. ИК-спектр (см^{-1}): 3097, 3062, 3016 (С-Н_{аром}), 1760, 1295, 1099 (COON), 1628 (С=N), 1576, 1502 (С=C_{аром}), 1203, 1119 (С-F). УФ-спектр (λ_{\max} , нм): 271. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 7.31–7.37 (1H, м), 8.11–8.16 (1H, м) {3-СН, 6-СН фенил}, 8.69 (1H, дд, J_1 1.5 Гц, J_2 2.5 Гц, 6-СН пиразин), 8.78 (1H, д, J 2.5 Гц, 5-СН пиразин), 8.89 (1H, д, J 1.0 Гц, СН=N), 9.35 (1H, д, J 1.5 Гц, 3-СН пиразин). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 106.23 (дд, J_1 21.8 Гц, J_2 27.3 Гц, С-3 фенил), 109.70 (м, С-1 фенил), 115.39 (д, J 21.5 Гц, С-6 фенил), 142.85 (С-2 пиразин), 144.24 (С-6 пиразин), 146.45 (С-3 пиразин), 148.04 (С-5 пиразин), 148.43 (дд, J_1 10.0 Гц, J_2 223.3 Гц), 153.50 (дд, J_1 25.1 Гц, J_2 254.6 Гц), 158.37 (дд, J_1 9.8 Гц, J_2 251.0 Гц) {С-2, С-4, С-6 фенил}, 150.21 (СН=N), 160.79 (С=О).

2,4,6-Трифторбензальдегид-О-(пиразиноил)оксим 3i. Выход 60,3%. Т. пл. 127–129 °С. ИК-спектр (см^{-1}): 3108, 3079, 3007 (С-Н_{аром}), 1751, 1280, 1090 (COON), 1644 (С=N), 1618, 1441 (С=C_{аром}). УФ-спектр (λ_{\max} , нм): 272. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 7.09 (2H, т, J 8.9 Гц, 3-СН, 5-СН фенил), 8.68 (1H, дд, J_1 1.5 Гц, J_2 2.4 Гц, 6-СН пиразин), 8.77 (1H, д, J 2.4 Гц, 5-СН пиразин), 8.81 (1H, с, СН=N), 9.35 (1H, д, J 1.5 Гц, 3-СН пиразин). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 101.98 (дт, J_1 2.5 Гц, J_2 26.3 Гц, С-3, С-5 фенил), 143.69 (С-2 пиразин), 144.85 (С-6 пиразин), 147.14 (С-3 пиразин), 148.60 (С-5 пиразин), 149.33 (СН=N), 161.31 (С=О), 161.98 (дд, J_1 7.3 Гц, J_2 266.7 Гц, С-2, С-6 фенил), 165.20 (д, J 251.6 Гц, С-4 фенил).

3,4,5-Трифторбензальдегид-О-(пиразиноил)оксим 3j. Выход 71,2%. Т. пл. 217–218 °С. ИК-спектр (см^{-1}): 3064, 3033 (С-Н_{аром}), 1766, 1266, 1112 (COON), 1626 (С=N), 1594, 1533 (С=C_{аром}), 1377, 1329, 1242, 1041 (С-F). УФ-спектр (λ_{\max} , нм): 273. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 7.66 (2H, т, J 7.0 Гц, 2-СН, 6-СН фенил), 8.62 (1H, с, СН=N), 8.69 (1H, дд, J_1 1.0 Гц, J_2 2.5 Гц, 6-СН пиразин), 8.79 (1H, д, J 2.5 Гц, 5-СН пиразин), 9.34 (1H, д, J 1.0 Гц, 3-СН пиразин). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 112.83 (дд, J_1 5.3 Гц, J_2 17.3 Гц, С-2, С-6 фенил), 126.77 (д, J 4.3 Гц, С-1 фенил), 139.74 (д, J 279.4 Гц, С-4 фенил), 142.84 (С-2 пиразин), 144.23 (С-6 пиразин), 146.44 (С-3 пиразин), 148.08 (С-5 пиразин), 151.45 (д, J 240.5 Гц, С-3, С-5 фенил), 155.43 (СН=N), 160.78 (С=О).

2,3,4,5-Тетрафторбензальдегид-О-(пиразиноил)оксим 3k. Выход 67,7%. Т. пл. 169–171 °С. ИК-спектр (см^{-1}): 3067, 3014 (С-Н_{аром}), 1762, 1293, 1106 (COON), 1626 (С=N), 1605, 1532 (С=C_{аром}),

1135, 1047, 1020 (C-F). УФ-спектр (λ_{\max} , нм): 272. Спектр ЯМР ^1H (дейтеродиметилформаид, δ , м.д.): 7.90–7.95 (1H, м, 6-СН фенил), 8.95 (1H, дд, J_1 1.5 Гц, J_2 2.5 Гц, 6-СН пиразин), 9.02 (1H, д, J 2.5 Гц, 5-СН пиразин), 9.16 (1H, с, СН=N), 9.42 (1H, д, J 1.5 Гц, 3-СН пиразин). Спектр ЯМР ^{13}C (дейтеродиметилформаид, δ , м.д.): 110.75 (д, J 21.1 Гц, С-6 фенил), 142.96 (С-2 пиразин), 145.83 (С-6 пиразин), 146.89 (С-3 пиразин), 149.43 (С-5 пиразин), 152.25 (СН=N), 161.56 (С=O).

2,3,5,6-Тетрафторбензальдегид-О-(пиразинойл)оксим 3l. Выход 76,0%. Т. пл. 191–193 °С (разл.). ИК-спектр (см^{-1}): 3024 (С-Н_{аром}), 1762, 1278, 1102 (COON), 1626 (С=N), 1595, 1500 (С=C_{аром}), 1063, 1042, 1016 (C-F). УФ-спектр (λ_{\max} , нм): 270. Спектр ЯМР ^1H (дейтеродиметилформаид, δ , м.д.): антиизомер 8.12–8.19 (1H, м, 4-СН фенил), 8.95 (1H, дд, J_1 1.5 Гц, J_2 2.0 Гц, 6-СН пиразин), 9.02 (1H, д, J 2.0 Гц, 5-СН пиразин), 9.18 (1H, с, СН=N), 9.44 (1H, д, J 1.5 Гц, 3-СН пиразин); син-изомер 8.03 (1H, с, СН=N), 8.38–8.45 (1H, м, 4-СН фенил), 8.84 (1H, дд, J_1 1.5 Гц, J_2 2.0 Гц, 6-СН пиразин), 8.90 (1H, д, J 2.0 Гц, 5-СН пиразин), 9.25 (1H, д, J 1.5 Гц, 3-СН пиразин). Спектр ЯМР ^{13}C (дейтеродиметилформаид, δ , м.д.): антиизомер 110.55 (т, J 23.1 Гц, С-4 фенил), 142.94 (С-2 пиразин), 145.84 (С-6 пиразин), 146.96 (С-3 пиразин), 149.43 (С-5 пиразин), 150.30 (СН=N), 161.30 (С=O); син-изомер 114.05 (т, J 23.9 Гц, С-4 фенил), 145.35, 146.44, 148.41 {С-3, С-6 пиразин, СН=N}.

Пентафторбензальдегид-О-(пиразинойл)оксим 3m. Выход 75,3%. Т. пл. 160–162 °С (разл.). ИК-спектр (см^{-1}): 3060 (С-Н_{аром}), 1754, 1279, 1088 (COON), 1654 (С=N), 1626, 1527 (С=C_{аром}), 1168, 1140, 1041, 1016 (C-F). УФ-спектр (λ_{\max} , нм): 270. Спектр ЯМР ^1H (дейтероацетон, δ , м.д.): 8.86 (1H, дд, J_1 1.5 Гц, J_2 2.5 Гц, 6-СН пиразин), 8.93 (1H, д, J 2.5 Гц, 5-СН пиразин), 8.99 (1H, с, СН=N), 9.37 (1H, д, J 1.5 Гц, 3-СН пиразин). Спектр ЯМР ^{13}C (дейтероацетон, δ , м.д.): 122.03 (т, J 8.0 Гц, С-1 фенил), 139.06 (д, J 260.5 Гц), 143.97 (дд, J_1 8.6 Гц, J_2 249.8 Гц), 148.46 (дд, J_1 12.3 Гц, J_2 201.9 Гц) {С-2, С-3, С-4, С-5, С-6 фенил}, 143.32 (С-2 пиразин), 145.79 (С-6 пиразин), 147.10 (С-3 пиразин), 149.12 (СН=N), 149.40 (С-5 пиразин), 161.36 (С=O).

2-Фтор-4-метоксибензальдегид-О-(пиразинойл)оксим 3n. Выход 66,4%. Т. пл. 170–172 °С. ИК-спектр (см^{-1}): 3099, 3044, 3005 (С-Н_{аром}), 1736, 1270, 1103 (COON), 1622 (С=N), 1567, 1506 (С=C_{аром}). УФ-спектр (λ_{\max} , нм): 280, 300. Спектр ЯМР ^1H (дейтеродиметилформаид, δ , м.д.): 3.95 (3H, с, OCH₃), 7.02 (1H, дд, J_1 2.5 Гц, J_2 13.5, Гц), 7.04 (1H, дд, J_1 2.5 Гц, J_2 17.5, Гц) {5-СН, 6-СН фенил}, 7.96 (1H, т, J 8.5 Гц, 3-СН фенил), 8.93 (1H, дд, J_1 1.5 Гц, J_2 2.5, 6-СН пиразин), 9.00 (2H, уш. с., 5-СН пиразин, СН=N), 9.41 (1H, д, J 1.5 Гц, 3-СН пиразин). Спектр ЯМР ^{13}C (дейтеродиметилформаид, δ , м.д.): 56.62 (OCH₃), 102.49 (д, J 24.8 Гц, С-3 фенил), 110.62 (д, J 10.8 Гц, С-1 фенил), 112.71 (С-5 фенил), 129.87 (д, J 4.0 Гц, С-6 фенил), 143.35 (С-2 пиразин), 145.75 (С-6 пиразин), 146.74 (С-3 пиразин), 149.20 (С-5 пиразин), 153.19 (СН=N), 161.89 (С=O), 162.44 (д, J 250.0 Гц, С-2 фенил), 165.20 (д, J 11.4 Гц, С-4 фенил).

3,5-Дифтор-4-метоксибензальдегид-О-(пиразинойл)оксим 3o. Выход 70,5%. Т. пл. 173–174 °С. ИК-спектр (см^{-1}): 3104, 3037 (С-Н_{аром}), 1745, 1289, 1120 (COON), 1624 (С=N), 1575, 1522 (С=C_{аром}). УФ-спектр (λ_{\max} , нм): 279. Спектр ЯМР ^1H дейтероацетон, δ , м.д.): 4.10 (3H, с, OCH₃), 7.57 (2H, д, J 9.0 Гц, 2-СН, 6-СН фенил), 8.79 (1H, с, СН=N), 8.83 (1H, дд, J_1 1.5 Гц, J_2 2.5 Гц, 6-СН пиразин), 8.91 (1H, д, J 2.5 Гц, 5-СН пиразин), 9.32 (1H, д, J 1.5 Гц, 3-СН пиразин). Спектр ЯМР ^{13}C (дейтероацетон, δ , м.д.): 66.61 (квинтет, J 21.8 Гц, OCH₃), 113.28 (дд, J_1 6.5 Гц, J_2 17.8 Гц, С-2, С-6 фенил), 125.96 (С-1 фенил), 130.89 (С-4 фенил), 143.58 (С-2 пиразин), 145.64 (С-6 пиразин), 146.87 (С-3 пиразин), 149.20 (С-5 пиразин), 153.35 (т, J 253.4 Гц, С-3, С-5 фенил), 156.96 (СН=N), 161.77 (С=O).

3-(Трифторметил)бензальдегид-О-(пиразинойл)оксим 3p. Выход 72,4%. Т. пл. 158–160 °С. ИК-спектр (см^{-1}): 3075, 3039 (С-Н_{аром}), 1742, 1289, 1116 (COON), 1624 (С=N). УФ-спектр (λ_{\max} , нм): 272. Спектр ЯМР ^1H (дейтеродиметилформаид, δ , м.д.): 7.88 (1H, т, J 8.0 Гц, 5-СН фенил), 8.02 (1H, д, J 8.0 Гц), 8.25 (1H, д, J 8.0 Гц) {4-СН, 6-СН фенил}, 8.26 (1H, с, 2-СН фенил), 8.94 (1H, дд, J_1 1.0 Гц, J_2 2.5 Гц, 6-СН пиразин), 9.01 (1H, д, J 2.5 Гц, 5-СН пиразин), 9.19 (1H, с, СН=N), 9.39 (1H, д, J 1.0 Гц, 3-СН пиразин). Спектр ЯМР ^{13}C (дейтеродиметилформаид, δ , м.д.): 124.78 (кв, J 270.4 Гц, CF₃), 125.72 (д, J 3.4 Гц), 129.18 (д, J 2.8 Гц) {С-2, С-4 фенил}, 131.16 (С-5 фенил), 131.18 (д, J 30.5 Гц, С-3 фенил), 132.27 (С-1 фенил), 132.68 (С-6 фенил), 143.22 (С-2 пиразин), 145.76 (С-6 пиразин), 146.75 (С-3 пиразин), 149.34 (С-5 пиразин), 158.34 (СН=N), 161.90 (С=O).

Для изучения антимикобактериальных свойств полученных соединений по отношению к *Mycobacterium terrae* 15755 был использован метод разведений в плотной питательной среде

в чашках Петри. Для этого исходный раствор соединения в диметилсульфоксиде (концентрация 2 г/л) добавляли в питательную среду Миддлбрука 7Н9 с глицерином (Middlebrook 7H9 Broth with Glycerol) для получения требуемых концентраций (200, 100, 50, 25, 12,5 и 6,25 мг/л). Далее во все анализируемые растворы высевали культуру микобактерий. Для холостых контрольных опытов использовали два образца. С целью контроля влияния растворителя в первый образец добавляли диметилсульфоксид в таком же количестве, как и в образцах с максимальной концентрацией анализируемого вещества – 200 мкг/мл. Второй образец не содержал никаких добавок (контроль роста культуры). Все образцы выдерживали в термостате при 37°C в течение трех недель. Для оценки антимикробных свойств новых соединений определяли минимальную ингибирующую концентрацию (МИК, мг/л), которая соответствует концентрации анализируемого вещества, при которой роста микобактерий в чашке Петри не наблюдалось. Результаты определения антимикобактериальных свойств соединений **3a–p** приведены в таблице.

Список использованных источников

1. Синтез и антимикобактериальные свойства фторарил-2-изоксазолинов / Н. Н. Ковганко [и др.] // Вес. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук. – 2013. – № 1. – С. 73–77.
2. Ковганко, Н. Н. Метод получения пиразинамида / Н. Н. Ковганко, Ю. Г. Чернов, В. Н. Ковганко // Дост. мед. науки Беларуси: рец. науч.-практ. ежегодник. – Минск : РНМБ, 2012. – Вып. 17. – С. 111–112.
3. Применение лабораторной технологии синтеза 3-арил-3-кетозэфиров для получения новых фторсодержащих антимикобактерицидов / Н. Н. Ковганко [и др.] // Дост. мед. науки Беларуси: рец. науч.-практ. ежегодник. – Минск : РНМБ, 2012. – Вып. 17. – С. 112–113.
4. Микобактерицидная активность соединений, содержащих 2-изоксазолиновый цикл / Н.Н. Ковганко [и др.] // Новости мед.-биол. наук. – 2013. – Т. 7, № 2. – С. 146–149.
5. 3-Арил-3-кетозэфиры в синтезе микобактерицидов / В. Н. Ковганко [и др.] // Вес. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук. – 2013. – № 3. – С. 94–99.
6. Замещенные 3-арил-3-кетозэфиры в синтезе микобактерицидов / Н. Н. Ковганко [и др.] // Вес. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук. – 2015. – № 2. – С. 39–42.
7. Ковганко, В. Н. Синтез и антимикобактериальные свойства сложных эфиров фторсодержащих бензальдоксимов и пиразинкарбоновой кислоты / В. Н. Ковганко, Н. Н. Ковганко, И. Н. Слабко // Вес. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук. – 2015. – № 3. – С. 70–73.
8. Janin, Y. L. Antituberculosis drugs: Ten years of research / Y. L. Janin // Bioorg. Med. Chem. – 2007. – Vol. 15, № 7. – P. 2479–2513.
9. Synthesis and properties of axially-chiral N-(2,6-disubstituted)phenyl triazolones. / R. J. Brown [et al.] // Tetrahedron. – 2004. – Vol. 60, № 20. – P. 4361–4375.

References

1. Kovganko N.N., Kovganko V.N., Simonenko L.I. and Slabko I.N., "Synthesis and antimycobacterial properties fluoroaryl-2-isoxazolines", *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk* [Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemistry Series], 2013, no. 1, pp. 73–77.
2. Kovganko N.N., Chernov Yu.G. and Kovganko V.N., "The method of obtaining pyrazinamide", *Dostizheniya meditsinskoi nauki Belarusi: rets. nauch.-prakt. ezhegodnik* [Advances in medical science in Belarus: a peer-reviewed scientific and practical Yearbook], RNMB, Minsk, BY, 2012, no. 17, pp. 111–112.
3. Kovganko N.N., Kovganko V.N., Simonenko L.I. and Slabko I.N., "Use of technology laboratory synthesis of 3-aryl-3-ketoesters to obtain new fluorinated antimikobakteritsidov", *Dostizheniya meditsinskoi nauki Belarusi: rets. nauch.-prakt. ezhegodnik* [Advances in medical science in Belarus: a peer-reviewed scientific and practical Yearbook], RNMB, Minsk, BY, 2012, no. 17, pp. 112–113.
4. Kovganko N.N., Kovganko V.N., Simonenko L.I. and Slabko I.N., "Microbacterial activity of compounds containing 2-isoxazoline ring", *Novosti mediko-biologicheskikh nauk* [News of Biomedical Sciences], 2013, vol. 7, no. 2, pp. 146–149.
5. Kovganko V.N., Kovganko N.N., Simonenko L.I., Slabko I.N., Zin'kova T.N. and Krech A.V., "3-Aryl-3-ketoesters in the synthesis mikobakteritsidov", *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk* [Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemistry Series], 2013, no. 3, pp. 94–99.
6. Kovganko V.N., Kovganko N.N., Simonenko L.I., Slabko I.N., "Substituted 3-aryl-3-ketoesters in the synthesis mikobakteritsidov", *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk* [Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemistry Series], 2015, no. 2, pp. 39–42.
7. Kovganko V.N., Kovganko N.N., Slabko I.N., "Synthesis and antimycobacterial properties benzaldoxime fluorinated esters and pyrazinecarboxylic acid", *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk* [Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemistry Series], 2015, no. 3, pp. 70–73.
8. Janin Y.L. "Antituberculosis drugs: Ten years of research", *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2007, vol. 15, no. 7, pp. 2479–2513.
9. Brown R. J., Annis G., Casalnuovo A., Chan D., Shapiro R., Marshall W. J., "Synthesis and properties of axially-chiral N-(2,6-disubstituted)phenyl triazolones", *Tetrahedron*, 2004, vol. 60, no. 20, pp. 4361–4375.

Информация об авторах

Ковганко Николай Николаевич – канд. хим. наук, доцент кафедры биол., Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, Минск, Республика Беларусь). E-mail: KauhankaMM@bsmu.by.

Ковганко Владимир Николаевич – канд. хим. наук, доцент кафедры аналит. химии, Белорусский государственный технологический университет (ул. Свердлова, 13а, 220050, Минск, Республика Беларусь). E-mail: umkauhanka@belstu.by.

Слабко Ирина Николаевна – ст. науч. сотрудник, Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, . Минск, Республика Беларусь). E-mail: KauhankaMM@bsmu.by.

Для цитирования

Ковганко, Н. Н. Синтез и антимикобактериальные свойства сложных эфиров полифторсодержащих бензальдоксимов и пирозинкарбоновой кислоты / Н. Н. Ковганко, В. Н. Ковганко, И. Н. Слабко // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2017. – № 1. – С. 66–72.

Information about the authors

Kauhanka Mikalay Mikalaevich – Ph.D. (Chemistry), Associate Professor Department of Biological Chemistry, Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Av., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: KauhankaMM@bsmu.by.

Kauhanka Uladimir Mikalaevich – Ph.D. (Chemistry), Associate Professor Department of Analytical Chemistry, Belarusian State Technological University (13-a, Sverdlov Str., 220050, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: umkauhanka@belstu.by.

Slabko Irina Mikalaevna – Senior Researcher, Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Av., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: KauhankaMM@bsmu.by.

For citation

Kauhanka M. M., Kauhanka U. M., Slabko I. M. Synthesis and antimycobacterial properties of polyfluorinated benzaldoxime and pyrazinecarboxylic acid esters. Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, chemical series, 2017, no. 1, pp. 66–72.