

УДК 547.587.51:547.79

## СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ 3-[1,2,4-ОКСАДИАЗОЛ-5-ИЛ]КУМАРИНОВ

А.С.Детистов, И.А.Журавель\*, С.Н.Коваленко\*, В.В.Казмирчук\*\*

Харьковский национальный университет им. В.Н.Каразина,  
61077, Украина, г. Харьков, пл. Свободы, 4.

\* Национальный фармацевтический университет

\*\* Научно-исследовательский институт микробиологии и иммунологии им. И.И.Мечникова

Ключевые слова: 1,2,4-оксадиазол; кумарин; биологическая активность

**Предложен новый метод препаративного получения 3-[3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-кумаринов, основанный на one-pot реакции кумарин-3-карбоновых кислот, КДИ и ариламидоксимов. Проведен микробиологический скрининг полученных соединений.**

### SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 3-[1,2,4-OXADIAZOL-5-YL]COUMARINES

A.S.Detistov, I.A.Zhuravel', S.N.Kovalenko, V.V.Kazmirchuk

**A new method for the preparative obtaining of 3-[1,2,4-oxadiazol-5-yl]coumarins based on the one-pot condensation of coumarin-3-carboxylic acids, CDI and arylamidoximes has been proposed. The microbiological screening of the compounds obtained has been performed.**

### СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ 3-[1,2,4-ОКСАДІАЗОЛ-5-ІЛ]КУМАРИНІВ

О.С.Детистов, І.О.Журавель, С.М.Коваленко, В.В.Казмірчук

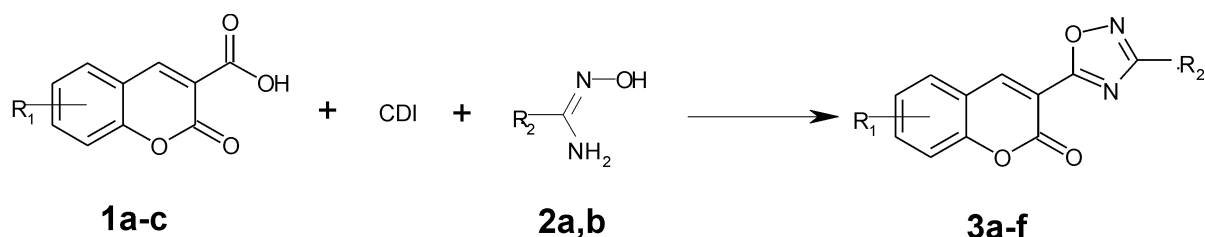
**Запропоновано новий метод препаративного одержання 3-[3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл]кумаринів, заснований на one-pot реакції кумарин-3-карбонових кислот, КДІ та арил-амідоксимів. Проведено мікробіологічний скринінг одержаних сполук.**

Одним из перспективных направлений современной медицинской химии является объединение в одной структуре нескольких фармакофоров с целью создания новых биоактивных молекул с расширенным спектром микробиологического действия. Как известно, производные 1,2,4-оксадиазола широко используются как антиангинальные (*Proxodolol*), противосудорожные (*Irampanel*), противовирусные (*Pleconaril*) средства. Среди препаратов, содержащих кумариновый цикл, известны *Anseculin* (ингибитор ацетилхолинэстеразы), *Picumast* (антиаллергическое и антиастматическое средство), *Proendotel* (вазодилататор) и др. Таким образом, интересными объектами с точки зрения фармакологического потенциала являются гетероциклические системы, в структуре которых содержатся 1,2,4-оксадиазоловый (изоксадиазольный) и кумариновый циклы. На сегодняшний день в литературе существуют сведения о синтезе и различных видах активности такого класса соединений. Так, 4-[1,2,4-оксадиазол-3-ил]кумарины, проявляющие антиоксидантную и противовоспалительную активность, были получены реакцией кумаринил-4-амидоксимом с ацилхлоридами или ортоформиатами [1-3]. Изомерные 4-[1,2,4-оксадиазол-5-ил]кумарины, способные ингибировать трипсин,  $\beta$ -глюкуронидазу, 12-липоксигеназу, доступны для получения взаимодействием арилнитрилоксида с метоксимом кумаринил-4-карбальдегида [4]. Описаны способы получения 3-[3-арил-

1,2,4-оксадиазол-5-ил]кумаринов реакцией различных функциональных производных кумарин-3-карбоновых кислот с ариламидоксимами; исследовано их противоопухолевое действие [5, 6]. В течение последних лет опубликован ряд работ, где приводятся синтезы соединений, проявляющих противомикробную и антибактериальную активность, в структурах которых 1,2,4-оксадиазольный цикл находится в качестве заместителя и непосредственно не связан с кумариновым остовом [7-10].

Нами предложен новый метод препаративного получения 3-[3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-ил]кумаринов и проведен микробиологический скрининг полученных соединений. Синтез соединений 3a-f осуществляли взаимодействием кумарин-3-карбоновых кислот 1a-c, активированных с помощью карбодиимидазола (КДИ, CDI), с ариламидоксимами 2a,b. При этом формирование 3,5-дизамещенного оксадиазольного цикла происходило в результате *one-pot* процедуры при последовательном введении в реакцию исходных реагентов.

Активирование карбоксильной группы осуществляется за счёт образования промежуточного имидозолида кумарин-3-карбоновой кислоты, который легко вступает во взаимодействие с ариламидоксимами. Первоначально образующийся продукт O-замещения при повышении температуры циклизуется, формируя 1,2,4-оксадиазольный фрагмент.



$R_1 = 6\text{-Br}, 7\text{-CH}_3\text{O}, 7\text{-(C}_2\text{H}_5)_2\text{N};$

$R_2 = \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$

Схема

Таблица 1

Основные характеристики 3-[3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-ил]кумаринов 3a-f

Соединение	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Брутто-формула	Выход, %	Т.пл., °C	w(N), % расч./эксп.
3a	6-Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>9</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	40	222	7,59 / 7,60
3b	6-Br	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	65	262-264	7,02 / 7,02
3c	7-CH <sub>3</sub> O	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	59	207-208	8,75 / 8,77
3d	7-CH <sub>3</sub> O	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	68	221-222	8,00 / 8,01
3e	7-(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	38	205-206	11,63 / 11,65
3f	7-(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	43	218-219	10,74 / 10,75

Предложенный способ синтеза 3-[3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-ил]кумаринов позволяет получать конечные продукты с высокими выходами без выделения интермедиатов и исключает необходимость синтеза функциональных производных кумаринил-3-карбоновых кислот, что в некоторых случаях практически не осуществимо.

Исходные кислоты 1a-c получали взаимодействием салициловых альдегидов с кислотой Мельдрума в присутствии пиперидина [11]. Синтез ариламидоксимов 2a,b осуществляли согласно методике, рекомендованной Тиemanом и Кругером [12].

Структура синтезированных соединений установлена и подтверждена спектральными методами. Положение и мультиплетность сигналов Н-4, Н-5,

Н-6, Н-7 и Н-8 в спектрах <sup>1</sup>Н ЯМР соответствует характеру замещения в кумариновом цикле (табл. 2).

В ИК-спектрах наблюдаются характерные полосы валентных колебаний С=О лактона (1744-1752 см<sup>-1</sup>) и малоинтенсивные полосы колебаний связей С=N оксадиазольного фрагмента, которые в большинстве случаев накладываются на полосы валентных колебаний ароматических С=C связей. Положение и интенсивность полос поглощения в спектрах УФ/Вид характерны для 3-замещенной кумариновой системы. Объединение двух гетероциклических фрагментов в одной молекуле сопровождается bathochromным сдвигом длинноволновой полосы поглощения.

Изучение противомикробной и фунгицидной активности синтезированных соединений проводи-

Таблица 2

Спектральные характеристики 3-[3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-ил]кумаринов 3a-f

Соединение	Спектральные данные
3a	<sup>1</sup> Н ЯМР, δ, м.д.: 7.46 (d, 1H, H-8), 7.60 (m, 3H), 7.91 (dd, 1H, H-7), 8.06 (m, 2H), 8.26 (d, 1H, H-5), 9.15 (s, 1H, H-4)
3b	<sup>1</sup> Н ЯМР, δ, м.д.: 3.84 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 7.14 (d, 2H, Ar-H), 7.48 (d, 1H, H-8), 7.92 (dd, 1H, H-7), 8.00 (d, 2H, Ar-H), 8.28 (d, 1H, H-5), 9.08 (s, 1H, H-4)
3c	<sup>1</sup> Н ЯМР, δ, м.д.: 3.90 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 7.08 (d, 1H), 7.08 (s, 1H, H-8), 7.59 (m, 3H), 7.91 (d, 1H, H-5), 8.08 (m, 2H), 9.05 (s, 1H, H-4). ИК, ν, см <sup>-1</sup> : 1752, 1600, 1368, 1280, 1228. УФ/Вид, ν•10 <sup>-3</sup> , см <sup>-1</sup> (ε•10 <sup>-3</sup> , л/моль•см): 42.5 (24.6), 27.2 (28.2)
3d	<sup>1</sup> Н ЯМР, δ, м.д.: 3.81(s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.90 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 7.12(d, 2H, Ar-H), 7.12(m, 2H), 7.94 (d, 1H, H-5), 8.00 (d, 2H, Ar-H), 9.15 (s, 1H, H-4). ИК, ν, см <sup>-1</sup> : 1744, 1602, 1568, 1372, 1284, 1260. УФ/Вид, ν•10 <sup>-3</sup> , см <sup>-1</sup> (ε•10 <sup>-3</sup> , л/моль•см): 39.7 (18.0), 39.7 (19.9)
3e	<sup>1</sup> Н ЯМР, δ, м.д.: 1.20 (t, 6H, 2CH <sub>3</sub> ), 3.45 (q, 4H, 2-CH <sub>2</sub> -), 6.53 (d, 1H, H-8), 6.80 (dd, 1H, H-6), 7.58 (m, 3H, Ar-H), 7.70 (d, 1H, H-5), 8.03 (m, 2H, Ar-H), 8.85 (s, 1H, H-4)
3f	<sup>1</sup> Н ЯМР, δ, м.д.: 1.12 (t, 6H, 2CH <sub>3</sub> ), 3.50 (q, 4H, 2-CH <sub>2</sub> -), 3.83 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 6.60 (d, 1H, H-8), 6.80 (dd, 1H, H-6), 7.10 (d, 2H, Ar-H), 7.71 (d, 1H, H-5), 7.88 (d, 2H, Ar-H), 8.82 (s, 1H, H-4)

Таблица 3

Противомикробная активность 3-[3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-ил]кумаринов 3a-f

Соединение	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Pr. vulgaris</i> ATCC 4636	<i>B. anthracoides</i> ATCC 1312	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653
	МБстК/МБцК	МБстК/МБцК	МБстК/МБцК	МБстК/МБцК	МБстК/МБцК	МБстК/МБцК
3a	125.0/250.0	31.2/62.5	125.0/125.0	62.5/62.5	62.5/125.0	62.5/125.0
3b	31.2/62.5	31.2/62.5	31.2/62.5	31.2/62.5	31.2/62.5	31.2/62.5
3c	125.0/250.0	62.5/125.0	62.5/125.0	62.5/62.5	125.0/125.0	250.0/250.0
3d	62.5/125.0	31.2/62.5	125.0/125.0	62.5/62.5	31.2/62.5	62.5/125.0
3e	125.0/125.0	31.2/62.5	62.5/62.5	62.5/62.5	62.5/62.5	250.0/250.0
3f	62.5/62.5	62.5/62.5	62.5/62.5	125.0/125.0	62.5/125.0	62.5/125.0

ли на базе лаборатории противомикробных средств научно-исследовательского института микробиологии и иммунологии им. И.И.Мечникова (г. Харьков). Противомикробное действие изучали методом двукратных серийных разведений в жидкой и твердой питательных средах по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам. Анализируемые вещества растворяли в ДМФА, для культивирования микроорганизмов использовали бульон Хоттингера (рН 7,2-7,4). Микробная нагрузка на 1 мл питательной среды составляла  $5 \cdot 10^5$  микробных единиц. Для культивирования грибов рода *Candida* использовали среду Сабуро с микробной нагрузкой  $2 \cdot 10^5$  микробных единиц. В ходе анализа определяли минимальную бактериостатическую (МБстК) и бактерицидную (МБцК) концентрации.

Проведенный скрининг показал, что синтезированные нами соединения в эксперименте показали среднюю и умеренную противомикробную активность (табл. 3). При этом во всех случаях введение метоксильной группы в ароматическое кольцо повышает активность соединений в отношении *S. aureus* и *C. albicans*. Наибольшую противомикробную активность показало соединение 3b, содержащее в своей структуре метоксильную группу и атом брома в качестве заместителей.

Проведенный микробиологический скрининг показал перспективность поиска противомикробных веществ в данном ряду соединений.

### Литература

1. Nicolaidis D., Filaktakidou K., Litinas K. // *Eur. J. Med. Chem.* — 1998. — Vol. 33, №9. — P. 715-724.
2. Nicolaidis D., Fylaktakidou K., Litinas K. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1998. — Vol. 35, №3. — P. 619-625.
3. Vrakas D., Tsantili-Kakoulidou A., Hadjipavlou-Litina D. // *QSAR Comb. Sci.* — 2003. — Vol. 22, №6. — P. 622-629.
4. Nicolaidis D., Fylaktakidou K., Litinas K. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1996. — Vol. 33, №3. — P. 967-971.
5. Пат. WO 2003007955 (2003) // С.А. — 1999. — Vol. 138. — 131087 у.
6. Пат. DE 2344834 (1974) // С.А. — 1973. — Vol. 81. — 38958 w.
7. Gordon D. // *J. Med. Chem.* — 1994. — Vol. 37. — P. 1385.
8. Liang T. // *Tetrahedron Lett.* — 1996. — Vol. 37. — P. 6627.
9. Ferrar B. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* — 1994. — Vol. 4. — P. 45.
10. Kohara Y. // *J. Med. Chem.* — 1996. — Vol. 39. — P. 5228.
11. Bilokin Y., Vasylyev M., Bylov I. // *Eur. J. Med. Chem.* — 1999. — Vol. 34, №11. — P. 997.
12. Tieman F. // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* — 1885. — №18. — P. 1689.

Надійшла до редакції 12.10.2007 р.

### Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на приборе ПТП. Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР записаны на приборе Varian VXR-400 в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт — ТМС. ИК-спектры снимали на спектрометре Tensor 27 в таблетках КВг. Спектры УФ/Вид снимали на спектрофотометре ESRecord M40F в этаноле.

#### Общая методика синтеза 3-[3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-ил]кумаринов 3a-f

Смесь 10 ммоль соответствующей кумарин-3-карбоновой кислоты, 10 ммоль (0,16 г) КДИ в 2 мл диметилформамида выдерживают при 70-80°C в течение 20 мин. Затем к реакционной смеси прибавляют 12 ммоль соответствующего амидоксида и повышают температуру среды до 110°C. Нагревание продолжают в течение 3 часов. Раствор охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом (2 x 5 мл) и кристаллизуют из смеси этанол — диметилформамид. Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1-2.

### Выводы

1. Разработан новый удобный метод получения 3-[3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-ил]кумаринов, основанный на *one-pot* реакции кумарин-3-карбоновых кислот, КДИ и ариламидоксимов.

2. Изучена противомикробная и фунгицидная активность синтезированных соединений.