

СИНТЕЗ, СТРУКТУРА И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ 2-[3,4-ДИМЕТИЛ-5-ФЕНИЛОКСАЗОЛИДИН-2-ИЛ] БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

О. А. Нуркенов^{1,2}, М. К. Ибраев¹, Ж. Б. Рахимберлинова¹, А. Т. Такибаева¹,
Т. М. Сейлханов³, М. Б. Исабаева⁴

¹Карагандинский технический университет

²Институт органического синтеза и углехимии РК

³Кокшетауский университет им. Ш. Уалиханова

⁴Медицинский университет Караганды

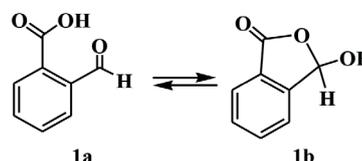
Поступила в редакцию 13.09.2021 г.

Аннотация. В статье рассмотрено применение и изучение новых синтетических возможностей *o*-формилбензойной кислоты в синтезе конденсированных гетероциклических систем, в частности производных оксазолидина. Так на основе алкалоида *d*-псевдоэфедрина и 2-формилбензойной кислоты синтезирована 2-[3,4-диметил-5-фенилоксазолидин-2-ил]бензойная кислота. Показано, что таутомерная *o*-формилбензойная кислота в данной реакции с *d*-псевдоэфедрином реагирует в альдегидной форме. Строение полученного соединения доказано методами ЯМР ¹H-, ¹³C-спектроскопии, а также одномерной спектроскопии DEPT и двумерной спектроскопии ЯМР COSY (¹H-¹H), TOCSY (¹H-¹H), NOESY (¹H-¹H), HMQC (¹H-¹³C) и HMBC (¹H-¹³C), позволяющей установить спин-спиновые взаимодействия гомо- и гетероядерной природы. Рассмотрен механизм образования 1,3-оксазолидина, проходящий через образование полуаминала, далее за счет близкого расположения соответствующих реакционных центров происходит внутримолекулярная атака гидроксильной группы аминального атома углерода с последующим образованием оксазолидинового кольца. Изучена антимикробная активность синтезированного 1,3-оксазолидина методом диффузии в агар на референтных тест-микроорганизмах: факультативно-анаэробные грамположительные кокки *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, аэробные грамположительные спорообразующие палочки *Bacillus subtilis* ATCC 6633, грамотрицательные палочки факультативные анаэробы *Escherichia coli* ATCC 25922 аэробные *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 и к дрожжевому грибку *Candida albicans* ATCC 10231 методом диффузии в агар (лунок) на тест-штампах микроорганизмов, полученных из Американской коллекции типовых культур. В качестве препаратов сравнения использовали бензилпенициллин натрия соль, гентамицин для бактерий и нистатин для дрожжевого грибка *Candida albicans*. Антимикробная активность образцов изучалась методом серийных двукратных разведений в жидкой среде - бульоне Мюллера-Хинтона в пределах от 20 до 0.63 мкг/мл. Статистическая обработка проведена методами параметрической статистики с вычислением средней арифметической и стандартной ошибки. Синтезированное соединение показывает выраженную антибактериальную активность в отношении грамотрицательного тест-штамма *Escherichia coli* ATCC 25922, умеренную антимикробную активность в отношении грамположительного тест-штамма *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 и проявляет умеренную антигрибковую активность в отношении дрожжевого грибка *Candida albicans* ATCC 10231.

Ключевые слова: алкалоид *d*-псевдоэфедрин, 2-формилбензойная кислота, 1,3-оксазолидин, ЯМР ¹H спектроскопия, антимикробная активность.

Известно, что ароматические соединения с активными *орто*-группировками идеальные исходные соединения в синтезах конденсированных гетероциклических систем [1-3]. Одним из таких соединений является 2-формилбензойная кислота, которая в твердом состоянии существует пре-

имущественно в закрытой форме, а в растворах существует в виде смеси открытой (1a) и циклической 3-гидроксифталидной (1b) формам.



Возросший в последнее время интерес к этому соединению объясняется его высокой реакционной способностью и большим разнообразием получаемых из него продуктов, многие из которых проявляют биологическую активность [4-5]. Изучение реакций с участием *орто*-заместителя *о*-формилбензойной кислоты позволяло рассчитывать на получение новых биологически активных производных, являющихся очередным шагом на пути к новым лекарствам. Изучение новых синтетических возможностей *о*-формилбензойной кислоты остается актуальным до сих пор. Более того, с развитием комбинаторной химии диапазон применения этого уникального соединения, способного к кольчато-цепной таутомерии [6], фрагменты которого входят в состав многих природных соединений и терапевтически значимых лекарственных препаратов, расширяется с каждым годом.

Известно, что оксазолидиновые производные проявляют различные виды биологической активности [7-9]. Формирование 1,3-оксазолидинового цикла при взаимодействии эфедрина и производных бензальдегида изучено в работах [10-14]. С целью более подробного изучения механизма образования оксазолидинового цикла и синтеза новых биологически активных веществ в продолжение исследований [15-20] нами получен оксазолидин на основе алкалоида *d*-псевдоэфедрина и 2-карбоксобензальдегида.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C снимали на спектрометре JNN-ECA Jeol 400 (399.78 и 100.53 МГц соответственно) с использованием в качестве растворителя DMSO-d_6 . Ход реакции и чистоту полученного соединения контролировали методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol UV-254 в системе изопропиловый спирт-бензол-25% раствор аммиака 10:5:2. Пластинки проявляли параами йода.

Методика синтеза 2-[3,4-диметил-5-фенил-оксазолидин-2-ил]бензойной кислоты (2). К смеси 3 г (0.02 моль) 2-карбоксобензальдегида в 30 мл безводного бензола добавляли 3.3 г (0.02 моль) *d*-псевдоэфедрина. Затем реакционную смесь нагревали с ловушкой Дина-Старка в течение 1 ч. Отгоняли растворитель из реакционной смеси. Остаток – густое бесцветное масло. Выход продукта **2** составляет 5.61 г (94.5%).

Методика исследования антимикробной активности. Для исследования брали чистые

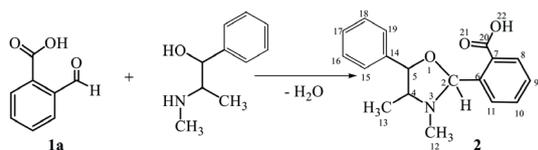
культуры тест-штаммов, которые предварительно выращивали на жидкой среде при $\text{pH } 7.3 \pm 0.2$ и температуре от 30 до 37°C в течение 24-48 часов на скошенном мясо-пептонном агаре. Стандартную бактериальную суспензию готовили путем разведения культуры 1:1000 в стерильном 0.9%-ном растворе натрия хлорида. Вносили по 1.0 мл соответствующую бактериальную суспензию в чашки с соответствующими селективными, питательными средами для изучаемых тест-штаммов и засеивали по методу «сплошного газона». После подсушивания на поверхности агара формировали лунки размером 6.0 мм, в которые вносили по 20 мкл исследуемого образца. В контроле применяли воду для инъекции, которую использовали для разведения проб в эквивалентных количествах. Посевы инкубировали при 37°C в течение 24 часов для бактерии и при 30°C в течение 48 часов для дрожжевого грибка *Candida albicans*.

Антимикробная активность образца оценивалась по диаметру зон задержки роста тест-штаммов (мм) вокруг лунки, включая диаметр самой лунки: отсутствие зоны задержки роста – испытываемая культура не чувствительна к соответствующей концентрации образца; диаметр зон задержки роста меньше 10 мм и сплошной рост в чашке оценивали, как отсутствие антибактериальной активности, 10-15 мм – слабая активность, 15-20 мм – умеренно выраженная активность, свыше 20 мм – выраженная. Каждый образец испытывался в трех параллельных опытах. Для сравнительной характеристики антимикробной активности использовали растворы антибиотиков: бензилпенициллина натриевую соль, гентамицина, нистатина.

Статистическую обработку проводили методами параметрической статистики с вычислением средней арифметической и стандартной ошибок.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

С целью синтеза новых биологически активных веществ исследована реакционная способность *о*-формилбензойной кислоты с алкалоидом *d*-псевдоэфедрином. Таутомерная *о*-формилбензойная кислота реагирует в альдегидной форме с алкалоидом *d*-псевдоэфедрином, образуя 2-[3,4-диметил-5-фенил-оксазолидин-2-ил]бензойной кислоты (**2**). Синтез 2-замещенного 1,3-оксазолидина (**2**) осуществляли конденсацией *d*-псевдоэфедрина с *о*-формилбензойной кислотой в среде бензола с удалением образующейся в ходе реакции, воды.



В спектре ЯМР ^1H соединения **2** присутствуют синглеты метильных групп 13 и 12 при 1.40 м.д. и 2.14 м.д. соответственно. Третичный протон Н-4 представлен мультиплетом в области 2.55-2.62 м.д. Другой третичный протон Н-5 представлен дублетом при 4.66 м.д. с $3J$ 8.8 Гц. Протон Н-2 проявляется синглетом при 5.65 м.д. Ароматические протоны Н-15-19, Н-9,10 и Н-8,11 проявились пяти- и двумя двухпротонными мультиплетами при 7.25-7.40, 7.46-7.60 и 7.70-7.78 м.д. соответственно.

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **2** сигналы метильных углеродных атомов проявились при 14.34 (С-13) и 34.97 (С-12) м.д. Третичные алифатические углеродные атомы проявились при 68.53 (С-4), 86.07 (С-5) и 95.48 (С-2) м.д. Ароматические атомы углерода наблюдаются при 127.04 (С-15,19), 128.90 (С-16,18,17), 129.45 (С-9,10,7), 130.12 (С-8,11), 135.22 (С-11), 137.75 (С-6), 140.86 (С-14) м.д. В области слабого поля при 169.84 м.д. отмечен сигнал карбоксильного атома С-20.

Строение соединения **2** подтверждено также методами одномерной спектроскопии DEPT и двумерной спектроскопии ЯМР COSY (^1H - ^1H), TOCSY (^1H - ^1H), NOESY (^1H - ^1H), HMQC (^1H - ^{13}C) и HMBC (^1H - ^{13}C) позволяющей установить спин-спиновые взаимодействия гомо- и гетероядерной природы (рисунок). Некоторые корреляции в молекуле представлены на схемах. В спектрах ^1H - ^1H COSY соединения наблюдаются спин-спиновые корреляции через три связи протонов соседних Метил-метинных и метин-метинных алифатических и ароматических групп Н¹³-Н⁴ (1.13, 2.59 и 2.59, 1.13), Н⁴-Н⁵ (2.57, 4.66 и 4.66, 2.57) и Н^{9,10}-Н^{8,11} (7.45, 7.69 и 7.69, 7.45) м.д.

Гетероядерные взаимодействия протонов с атомами углерода через одну связь установлены с помощью спектроскопии ^1H - ^{13}C HMQC для присутствующих в соединении пар: Н¹³-С¹³ (1.13, 14.17), Н¹²-С¹² (2.13, 5.14), Н⁴-С⁴ (2.57, 68.46), Н⁵-С⁵ (4.66, 86.09), Н²-С² (5.64, 95.68), Н^{16,18,17}-С^{16,18,17} (7.30, 129.18), Н^{15,19}-С^{15,19} (7.38, 127.34), Н^{9,10}-С^{9,10} (7.49, 130.96), Н^{8,11}-С^{8,11} (7.69, 130.58) м.д.

Гетероядерные взаимодействия протонов с атомами углерода через две и более связи установлены спектроскопией ^1H - ^{13}C HMBC для присутствующих в соединении пар: Н¹³-С⁴ (1.13, 68.42), Н¹³-С⁵ (1.13, 86.10); Н¹²-С⁴ (2.13, 68.92), Н¹²-С² (2.13, 95.19); Н⁵-С⁴ (4.65, 68.92), Н⁵-С^{15,19}

(4.65, 127.02); Н²-С⁷ (5.64, 130.30), Н²-С¹¹ (5.64, 135.61), Н²-С⁶ (5.63, 138.00); Н⁸-С¹¹ (7.69, 135.64), Н⁸-С⁷ (7.69, 130.81), Н⁸-С⁶ (7.69, 137.88), Н⁸-С²⁰ (7.69, 169.71) м.д.

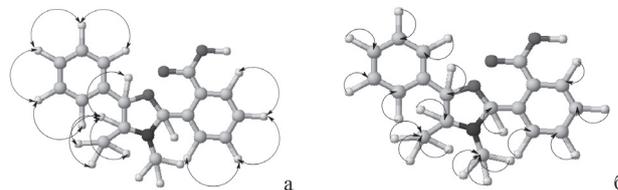
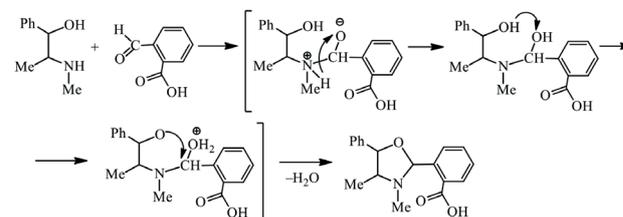


Рис. 1 Схема корреляций в спектрах COSY (а) и HMQC (б) соединения **2**

Механизм образования 1,3-оксазолидина (**2**) предполагает атаку нуклеофильным атомом азота электронодефицитного атома углерода карбонильного соединения. При этом образуется полуаминаль, атом углерода которого имеет высокий частично положительный заряд в силу $-I$ -влияния атомов азота и кислорода. Близкое расположение реакционных центров способствуют внутримолекулярной атаке гидроксильной группой, входившей в состав эфедрина, аминального атома углерода с последующим образованием оксазолидинового кольца.



Исследована антимикробная активность образца 2-[3,4-диметил-5-фенилоксазолидин-2-ил]бензойной кислоты (**2**) в отношении к штаммам грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, грамотрицательных бактерий *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и к дрожжевому грибку *Candida albicans* методами диффузии в агар (лунок) и серийных разведений.

Оценка антимикробной активности полученного соединения проводилась методом диффузии в агар.

Антимикробная активность вышеуказанных образца изучена на референтных тест-микроорганизмах: факультативно-анаэробные грамположительные кокки *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, аэробные грамположительные спорообразующие палочки *Bacillus subtilis* ATCC 6633, грамотрицательные палочки факультативные анаэробы *Escherichia coli* ATCC 25922 аэробные *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 и к дрожже-

вому грибку *Candida albicans* ATCC 10231 методом диффузии в агар (лунок). Тест-штаммы микроорганизмов, использованные в исследовании, получены из Американской коллекции типовых культур. Препараты сравнения – бензилпенициллин натриевая соль, гентамицин для бактерий и нистатин для дрожжевого грибка *Candida albicans*. Метод диффузии в агар основан на оценке угнетения роста тест-микроорганизмов определенными концентрациями испытуемого средства.

Результаты исследования антимикробной активности образца – 2-[3,4-диметил-5-фенилоксазолидин-2-ил]бензойной кислоты (**2**) – методом диффузии в агар приведены в таблице 1.

Другим методом оценки антимикробной активности является метод серийных двукратных разведений. Процесс осуществлялся в жидкой среде – бульоне Мюллера-Хинтона в пределах от 20 до 0.63 мкг/мл [21, 22]. Для проведения метода серийных разведений использовали суспензии тест-штаммов в концентрации 10^6 КОЕ/мл. Результаты оценивали визуально, определяя наличие или отсутствие роста в среде, содержащей различные концентрации испытуемых образцов. Последняя пробирка ряда с задержкой роста (прозрачный бульон) соответствует минимальной подавляющей (бактериостатической концентрации) препарата в отношении данного штамма. Бактерицидную концентрацию определяли путем посева из 2 последних разведений с отсутствием видимых признаков роста на плотную

питательную среду – агар Мюллера-Хинтона для определения жизнеспособных клеток. После засева чашки помещали в термостат на 18-24 часа, культивирование проводили при температуре равной 37°C. После оптимального для каждого микробного вида срока инкубации посевов отмечают наименьшую концентрацию вещества в пробирке, высеив из которой не дал роста. Эту концентрацию принимали за минимальную бактерицидную концентрацию. Все эксперименты проводили в трех параллелях.

Результаты исследования антимикробной активности образца 2-[3,4-диметил-5-фенилоксазолидин-2-ил]бензойной кислоты (**2**) методом двукратных серийных разведений, а именно значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) по отношению к референтным микроорганизмам представлены в таблице 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе алкалоида d-псевдоэфедрина и 2-формилбензойной кислоты синтезирована 2-[3,4-диметил-5-фенилоксазолидин-2-ил]бензойная кислота. Показано, что таутомерная o-формилбензойная кислота в данной реакции с d-псевдоэфедрином реагирует в альдегидной форме. Структура полученного соединения доказано методами ЯМР ^1H -, ^{13}C -спектроскопии, а также одномерной и двумерной спектроскопии ЯМР.

В результате антимикробного исследования установлено, что образец 2-[3,4-диметил-5-

Таблица 1.

Антимикробная активность образца 2

Название и шифр образца	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231
2-[3,4-диметил-5-фенилоксазолидин-2-ил]бензойной кислоты (2)	16 ± 0.1	14 ± 0.2	20 ± 0.1*	12 ± 0.1	17 ± 0.1*
Бензилпенициллин натриевая соль	16 ± 0.1	14 ± 0.1	15 ± 0.1	-	-
Гентамицин	24 ± 0.1	21 ± 0.2	26 ± 0.1	27 ± 0.1	-
Нистатин	-	-	-	-	21 ± 0.2

Примечание - *- достоверность различий $p < 0.05$ по сравнению с группой сравнения; - число повторов, $n=6$, доверительная вероятность $P=0.95$

Таблица 2.

Минимально подавляющая концентрация (МПК) образца в отношении референтных тест-штаммов

Название образца	МПК (мкг/мл)				
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231
2-[3,4-диметил-5-фенилоксазолидин-2-ил] бензойной кислоты	12.5	50	6.3	-	12.5

фенилоксазолидин-2-ил]бензойной кислоты (2) показывает выраженную антибактериальную активность в отношении грамотрицательного тестштамма *Escherichia coli* ATCC 25922, (минимально подавляющая концентрация (МПК) составила – 6.3 мкг/мл), и умеренную антимикробную активность в отношении грамположительного тестштамма *Staphylococcus aureus* ATCC 6538. Также образец (2) проявляет умеренную антигрибковую активность в отношении дрожжевого грибка *Candida albicans* ATCC 10231 (МПК-12.5).

Работа выполнена при финансовой поддержке Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (грант №АР08052014)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ухин Л.Ю., Супоницкий К.Ю., Белоусова Л.В., Орлова Ж.И. // Изв. АН. Сер. хим. 2009. № 12. С. 2399-2407.
2. Ухин Л.Ю., Красников В.В., Зайченко С.Б., Бородкин Г.С., Грибанова Т.Н., Шепеленко Е.Н., Этметченко Л.Н. // Изв. АН. Сер. хим. 2015. № 2. С. 410-414.
3. Patel D., Kumari P., Patel N. // Med. Chem. Res. 2012. Vol. 21. pp. 2926-2944.
4. Василин В.К., Лукина Д.Ю., Строганова Т.А., Морозов П.Г., Крапивин Г.Д. // Химия гетероциклических соединений. 2014. № 12. С.1908-191.
5. Громачевская Е.В., Финько А.В., Бутин А.В., Пушкарева К.С., Стрелков В.Д., Исакова Л.И., Крапивин Г.Д. // Химия гетероциклических соединений. 2013. № 9. С. 1428-1442.
6. Джонс П.Р. Кольчато-цепная таутомерия // Успехи химии. 1966. Т. 35. С. 1598-1637.
7. Chiacchio M.A., Lanza G., Chiacchio U., Giorfrè S.V., Romeo R., Iannazzo D., Legnani L. // Current Medicinal Chemistry. 2019. Том 26. Вып. 41, С. 7337-7371.
8. Ghareb N., El-Sayed N.M., Abdelhameed R., Yamada K., Elgawish M.S. // Bioorganic Chemistry. Том 86, 2019. С. 322-338.
9. Zhang Y., Huang L., Li X., Wang L., Feng H. // Journal of Organic Chemistry. 2019. Том 84. Вып. 9, С. 5046-5053.
10. Tararov V.I., Kadyrov R., Riermeier T.H., Börner A. // Synthesis 2002, Vol. 3, pp. 375-380.
11. Diwischek, F., Heller, E. & Holzgrabe, U. // Monatshefte für Chemie. 2003. Vol. 134, pp.1105-1111.
12. Bulman Page P.C., Heaney H., Reignier S., Rassias G.A. // Synlett 2003, Vol. 1, pp. 22-28.
13. Agami C., Rizik T. // J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1983. Vol. 3, pp. 1485-1486.
14. Agami C., Rizik T., // Tetrahedron. 1985. Vol. 43. Vol. 3, pp. 537-540.
15. Fazylov, S. D.; Gazaliev, A. M.; Vlasova, L. M.; Zhurinov, M. Zh. // Russian Journal of General Chemistry. 1996. Vol. 66; Vol. 4, pp. 678-679.
16. Журинов М.Ж., Газалиев А.М., Нуркенов О.А., Турдыбеков К.М. Гетероциклизация эфедриновых алкалоидов. Алматы: Ғылым, 2006. 192 с.
17. Нуркенов О.А., Джандыгулов А.Р., Газалиев А.М., Турдыбеков Д., Адекенов С.М. // ЖОХ. 2007. Т.77, Вып.9. С. 1542-1545.
18. Газалиев А.М., Нуркенов О.А., Султанов А. // Вестник КарГУ. Серия химия. 2006. Т. 41. №1. С. 42-48.
19. Газалиев А.М., Султанов А., Кабиева С.К., Нуркенов О.А. // Вестник КарГУ. Серия химия. 2006. Т. 42. №2. С. 53-56.
20. Фазылов С.Д., Нуркенов О.А., Аринова А.Е., Турдыбеков К.М., Турдыбеков Д.М., Сейлханов Т.М., Сарсенбаев Б.Ш., Животова Т.С., Исаева А.Ж., Газалиев А.М. // ХПС. 2016. Т. 52. №2. С.321-322.
21. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. / Под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р.У. Хабриева. – 2-е издание, перераб. и доп. Москва, Медицина, 2005. 832 с.
22. Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т. 1. Алматы, Издательский дом «Жибек жолы», 2008. 592 с.

Институт органического синтеза и углекислотной химии РК

Нуркенов О. А., доктор химических наук, профессор, зав. лабораторией «Синтеза биологически активных веществ»

E-mail: nurkenov_oral@mail.ru

Карагандинский технический университет

Ибраев М. К., доктор химических наук, профессор кафедры «Химия и химические технологии»

E-mail: mkibr@mail.ru

Institute of Organic Synthesis and Coal Chemistry of the Republic of Kazakhstan

Nurkenov O. A., PhD., DSci., Full Professor, Head. laboratory of "Synthesis of biologically active substances"

E-mail: nurkenov_oral@mail.ru

Karaganda Technical University

Ibrayev M. K., PhD., DSci., Full Professor, Dept. of Chemistry and Chemical Technologies

E-mail: mkibr@mail.ru

Такибаева А. Т., кандидат химических наук,
зав. кафедрой «Химия и химические технологии»
E-mail: altynarai81@mail.ru

Takibayeva A. T. PhD., head. Department of
Chemistry and Chemical Technologies
E-mail: altynarai81@mail.ru

Рахимберлинова Ж. Б., кандидат химических
наук, доцент кафедры «Химия и химические тех-
нологии»
E-mail: kargtu_tss@mail.ru

Rakhimberlinova Zh. B., PhD., Associate
Professor of the Department of Chemistry and
Chemical Technologies
E-mail: kargtu_tss@mail.ru

Кокшетауский университет им. Ш. Уалиханова

Kokshetau University named after Sh.
Ualikhanova

Сейлханов Т. М., профессор, кандидат хими-
ческих наук, руководитель лаборатории инже-
нерного профиля ЯМР-спектроскопии
E-mail: tseilkhanov@mail.ru

Seilkhanov T. M., PhD., DSci., Full Professor,
head of the laboratory of engineering profile of NMR
spectroscopy
E-mail: tseilkhanov@mail.ru

Медицинский университет Караганды
Исабаева М. Б., доцент, кандидат химических
наук, доцент школы Фармации
E-mail: missabaeva@mail.ru

Medical University of Karaganda
Issabayeva M. B., PhD., Associate Professor,
School of Pharmacy
E-mail: missabaeva@mail.ru

SYNTHESIS, STRUCTURE AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY 2 - [3,4-DIMETHYL-5-PHENYLOXAZOLIDIN-2-YL] BENZOIC ACID

O. A. Nurkenov^{1,2}, M. K. Ibrayev¹, A. T. Takibaeva¹, T. M. Seilkhanov³,
Zh. B. Rakhimberlinova¹, M. B. Isabaeva⁴

¹Karaganda Technical University

²Institute of Organic Synthesis and Coal Chemistry of the RK

³Kokshetau University named after Sh. Ualikhanova

⁴Medical University of Karaganda

Abstract. The paper considers the application and study of new synthetic possibilities of o-formyl benzoic acid in the synthesis of condensed heterocyclic systems, in particular, oxazolidine derivatives. Thus, 2-[3,4-dimethyl-5-phenyloxazolidin-2-yl]benzoic acid has been synthesized on the basis of d-pseudoephedrine alkaloid and 2-formyl benzoic acid. It was shown that tautomeric o-formylbenzoic acid reacts in aldehydic form in this reaction with d-pseudoephedrine. The structure of the compound obtained has been proved by ¹H-, ¹³C NMR spectroscopy as well as by one-dimensional DEPT spectroscopy and two-dimensional COSY (1H-1H), TOCSY (1H-1H), NOESY (1H-1H), HMQC (1H-13C) and HMBC (1H-13C) NMR spectroscopy which allow to establish spin-spin interactions of homo and heteronuclear nature. The mechanism of 1,3-oxazolidine formation has been considered which proceeds via semiaminal formation and then, due to the close proximity of the corresponding reaction centers, an intramolecular attack of the hydroxyl group of the aminal carbon atom followed by the formation of an oxazolidine ring. The antimicrobial activity of the synthesized 1,3-oxazolidine was studied by the agar diffusion method on reference test microorganisms: facultative anaerobic gram-positive cocci *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, aerobic gram-positive spore-forming bacilli *Bacillus subtilis* ATCC 6633, Gram-negative facultative anaerobes *Escherichia coli* ATCC 25922 aerobic *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 and to the yeast fungus *Candida albicans* ATCC 10231 by agar diffusion (wells) on test strains of microorganisms obtained from the American Type Culture Collection. Benzylpenicillin sodium salt, gentamicin for bacteria, and nystatin for the yeast fungus *Candida albicans* were used as comparison drugs. The antimicrobial activity of the sample was also evaluated by serial double dilutions. Antimicrobial activity of the samples was studied by serial twofold dilutions in liquid medium - Mueller-Hinton broth in the range from 20 to 0.63 µg/ml. Statistical processing was carried out by parametric statistics methods with calculation of arithmetic mean

and standard error. The synthesized compound shows pronounced antibacterial activity against Gram-negative test strain *Yescheria coli* ATCC 25922, moderate antimicrobial activity against Gram-positive test strain *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 and shows moderate antifungal activity against yeast fungus *Candida albicans* ATCC 10231.

Keywords: d-pseudoephedrine alkaloid, 2-formylbenzoic acid, 1,3-oxazolidine, ¹H NMR spectroscopy, antimicrobial activity.

REFERENCES

1. Ukhin L.Yu., Suponitsky K.Yu., Belousova L.V. & Orlova Zh.I Russian Chemical Bulletin. 2009, Vol. 58, No. 12, pp. 2478-2487.
2. Uhin L.Iu., Krasnikov V.V., Zaichenko S.B., Borodkin G.S., Griбанова T.N., Shepelenko E.N., Etmetchenko L.N. Russian Chemical Bulletin. 2015. Vol. 64, No. 2, pp. 410-414.
3. Patel D., Kumari P., Patel N. Med. Chem. Res. 2012. Vol. 21, pp. 2926-2944.
4. Vasilin V.K.; Lukina D.Yu.; Stroganova T.A.; Morozov P.G., Krapivin G.D. // Chem. Heterocycl. Compd. 2015. Vol. 50, pp. 1756-1767.
5. Gromachevskaya E.V., Fin'ko A.V., Butin A.V., Pushkareva K.S., Strelkov V.D., Isakova L.I., Krapivin G.D. Chem Heterocycl Comp. 2013. Vol. 49, pp.1331-1344.
6. P. R. Jones. Ring-chain tautomerism. Chem. Rev. 1963. Vol. 16, pp. 461-487.
7. Chiacchio M.A., Lanza G., Chiacchio U., Giofrè S.V., Romeo R., Iannazzo D., Legnani L. Current Medicinal Chemistry. 2019. Vol. 26. No. 41, pp. 7337-7371.
8. Ghareb N., El-Sayed N.M., Abdelhameed R., Yamada K., Elgawish M.S. Bioorganic Chemistry. 2019. Vol. 86, pp. 322-338.
9. Zhang Y., Huang L., Li X., Wang L., Feng H. Journal of Organic Chemistry. 2019. Vol. 84. No. 9, pp. 5046-5053.
10. Tararov V.I., Kadyrov R., Riermeier T.H., Börner A. Synthesis 2002, No. 3., pp. 375-380.
11. Diwischek F., Heller E. & Holzgrabe U. Monatshefte für Chemie. 2003. Vol. 134, pp.1105-1111.
12. Bulman Page P.C., Heaney H., Reignier S., Rassias G.A. Synlett 2003, No. 1, pp. 22-28.
13. Agami C., Rizik T. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1983. No. 3, pp. 1485-1486.
14. Agami C., Rizik T. Tetrahedron. 1985. Vol. 43. No. 3, pp. 537-540.
15. Fazylov S.D., Gazaliev A.M., Vlasova L.M., Zhurinov M.Zh. Russian Journal of General Chemistry. 1996. Vol. 66, No. 4, pp. 678-679
16. Zhurinov M.Zh., Gazaliev A.M., Nurkenov O.A., Turdybekov K.M. Geterotciclizatsiia efedrinovykh alkaloidov. Almaty, Gylym, 2006, 192 p.
17. Nurkenov O.A., Dzhandygulov A.R., Gazaliev A.M., Turdybekov D., Adekenov S.M. Russian Journal of General Chemistry. 2007, Vol. 77, No. 9, pp. 1614-1617.
18. Gazaliev A.M., Nurkenov O.A., Sultanov A. Vestneyk KarGU. Serii himiia. 2006. Vol. 41. No. 1, pp. 42-48.
19. Gazaliev A.M., Sultanov A., Kabieva S.K., Nurkenov O.A. Vestneyk KarGU. Serii himiia. 2006. Vol. 42. No. 2, pp. 53-56.
20. Fazylov S.D., Nurkenov O.A., Arinova A.E., Turdybekov K.M., Turdybekov D.M., Seilhanov T.M., Sarsenbaev B.Sh., Zhivotova T.S., Isaeva A.ZH., Gazaliev A.M. Chemistry of Natural Compounds. 2016. Vol. 52. No. 2, pp.370-372.
21. Habriev R.U. Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doclinicheskomu) izucheniiu novykh farmakologicheskikh veshchestv. Pod obshchei redaktsiei chlena-korrespondenta RAMN, professora R.U. Habrieva - 2-e izdanie, pererab. i dop. Moscow, Meditsina, 2005, 832 p.
22. Gosudarstvennaia farmakopeia Respubliki Kazakhstan. T1. Almaty: Izdatelskii dom "Zhibek zholy", 2008. 592 p.