

УДК 547.823:615.212

Ф. М. САДЫРБАЕВА¹, Д. Н. НАРБАЕВА², Л. Н. ИСКАКОВА³, Г. С. АХМЕТОВА³, К. Д. ПРАЛИЕВ³, Т. М. СЕЙЛХАНОВ⁴, В. К. Ю³

**СЛОЖНЫЕ ЭФИРЫ
ЦИКЛОПРОПАНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ
С ФРАГМЕНТОМ N-БЕНЗИЛПИПЕРИДИНА**

¹Казахстанско-Британский технический университет, Алматы, Казахстан,

²Казахский национальный аграрный университет, Алматы, Казахстан,

³АО «Институт химических наук им. А. Б. Бектурова», Алматы, Казахстан,

⁴Кокшетауский Государственный университет им. Ш. Уалиханова, Кокшетау, Казахстан.

E-mail: farikaznu@mail.ru

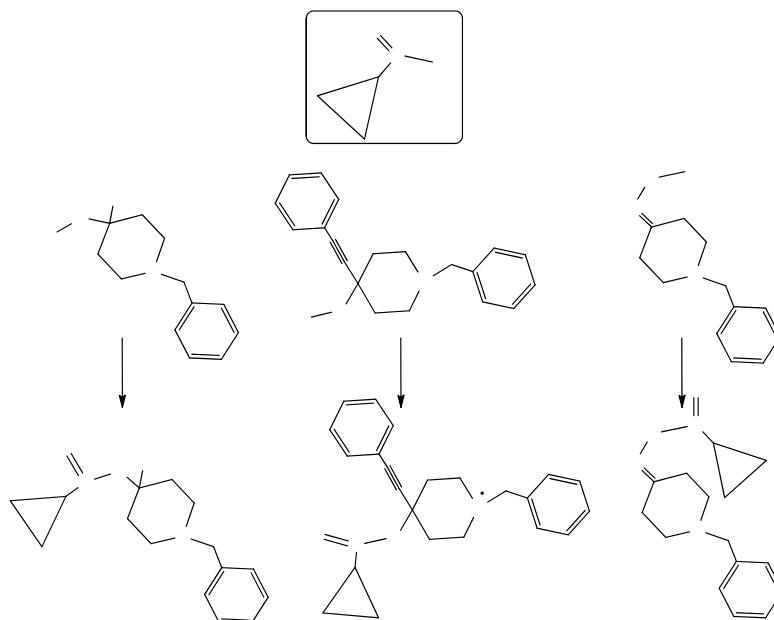
Аннотация. Синтезированы сложные эфиры циклопропанкарбонической кислоты с фрагментом N-бензилпиперидина. Показано, что гидрохлорид сложного эфира N-бензилпиперидин-4-кетоксима циклопропанкарбонической кислоты подавляет рост *E. Coli* 1257 и *St. aureus* 209-P при низкой токсичности.

Ключевые слова: циклопропанкарбонилхлорид, N-бензилпиперидин, сложные эфиры, бактерицидное действие.

Инфекционные заболевания остаются одной из главных причин летальности среди населения всех стран. Прогресс в области молекулярной биологии, генетики, иммунологии, клеточной биологии привел к накоплению новых данных о механизмах развития инфекционной патологии, совершенствования способов их профилактики [1, 2]. Кроме того, наблюдается нарастание неблагоприятных экологических и других факторов, что существенно ухудшает эпидемическую ситуацию по ряду инфекционных заболеваний и влияет на состояние здоровья населения [3]. Стоит отметить, что в последнее время значимо возросла эпидемическая роль условно-патогенных микроорганизмов, появились новые вирусные и бактериальные патогены, вызывающие тяжелые инфекционные заболевания [4], против которых иммунные факторы защиты организма человека и существующие в современной медицине лечебно-профилактические средства оказываются недостаточно эффективными [5].

Природные пиретрины являются сложными эфирами циклопропанкарбоновой кислоты, и они обладают инсектицидной активностью. Исследования в области пиретроидов продолжаются, включая синтез новых соединений [6, 7]. Традиционным направлением синтеза новых пиретроидов является варьирование сложноэфирной группы. Настоящая работа является продолжением НИР по синтезу производных циклопропанкарбоновой кислоты с потенциальной биологической активностью [8-10].

Для получения потенциальных противoinфекционных препаратов в качестве исходных веществ взяты циклопропанкарбонилхлорид (**1**) и доступные производные N-бензилпиперидина (**2-4**). Интерес к реакции ацилирования связан с широким применением ее в органическом синтезе при



получении биологически активных веществ, ПАВ, лекарственных препаратов, полимеров с уникальными свойствами [11].

Реакцию ацилирования гидроксильной группы соединений (2-4) проводят в абсолютном диоксане при нагревании, ацилирующий агент – циклопропанкарбонилхлорид (1), берется в избытке.

Полученные сложные эфиры циклопропанкарбонической кислоты (5-7) представляют собой белые кристаллические порошки, хорошо растворимые в воде, этаноле, ацетоне.

Состав и строение синтезированных соединений (5-7) подтверждены данными элементного анализа и ИК-спектроскопии, ЯМР спектроскопии, индивидуальность – тонкослойной хроматографией.

Выход, физико-химические характеристики и данные элементного анализа приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Выход и физико-химические свойства сложных эфиров (5-7)

Соединение	Выход, %	R _f	T _{пл.} , °C	ИК спектр, ν, см ⁻¹		Брутто-формула	Найдено Вычислено	
				C=O	C=N		C	H
5	58	0,88	143-145	1731	–	C ₁₆ H ₂₂ NO ₂ Cl	<u>64,59</u> 65,13	<u>7,29</u> 7,12
6	68	0,90	158-160	1732	–	C ₂₄ H ₂₆ NO ₂ Cl	<u>72,53</u> 72,81	<u>6,07</u> 6,57
7	70	0,89	163-164	1757	1654	C ₁₆ H ₂₁ N ₂ O ₂ Cl	<u>63,96</u> 63,63	<u>6,92</u> 7,23

Экспериментальная химическая часть

Ход реакции и индивидуальность соединений контролировали методом ТСХ на Al₂O₃ II степени активности с проявлением пятен парами иода, элюент – бензол:диоксан – 4:1. ИК спектры записаны на спектрометре «Nicolet 5 700 FT - IR» в таблетке с KBr. Спектры ЯМР ¹³C в CDCl₃ записаны на спектрометре JNM-ECA400 производства компании «Jeol» (Япония) с рабочей частотой 400 МГц.

Гидрохлорид N-бензил-4-циклопропанкарбонилпиперидина (5). В круглодонную трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой помещают 4,5 г (0,024 моль) N-бензил-4-гидроксипиперидина (2) и растворяют в 20 мл абсолютного бензола, к этому раствору при перемешивании медленно прикапывают раствор 3,2 г (0,036 моль) циклопропанкарбонилхлорида в 10 мл абсолютного бензола в соотношении пиперидол:ацилирующий агент = 1:1,5. Реакционную смесь нагревают в течении 30 мин при ~55-60⁰C и оставляют при комнатной температуре на 24 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром и перекристаллизовывают из изопропанола. Получают 2 г (58 % от теоретического) соединения (5) с т.пл. 143-145 °C, R_f0,88.

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д: 47,39 ($\text{C}_{2,6}$); 26,58 ($\text{C}_{3,5}$); 64,58 (C_4); 176,84 ($\text{C}=\text{O}$); 12,18 (CH циклопропан); 8,4 (CH_2 циклопропан); 60,63 ($\text{C}\text{H}_2\text{Ph}$); 126,46-131,10 (Ph).

Гидрохлорид N-бензил-4-фенилэтинил-4- циклопропанкарбонилокси-пиперидина (6). К раствору 1,5 г (0,005 моль) N-бензил-4-фенилэтинил-4-гидрокси-пиперидина (3) в 20 мл абсолютного диоксана при перемешивании медленно прикапывают раствор 0,934 г (0,01 моль) циклопропанкарбонилхлорида в 10 мл абсолютном диоксане в соотношении пиперидол:ацилирующий агент = 1:2. Реакционную смесь нагревают в течении 5 ч при $\sim 60^\circ\text{C}$ и оставляют при комнатной температуре на 24 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром и перекристаллизовывают из изопропанола. Получают 1,88 г (68 % от теоретического) соединения (6) с т.пл. 158-160 $^\circ\text{C}$, R_f 0,90.

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д: 47,59 ($\text{C}_{2,6}$); 28,58 ($\text{C}_{3,5}$); 65,51 (C_4); 176,34 ($\text{C}=\text{O}$); 12,78 (CH циклопропан); 8,4 (CH_2 циклопропан); 62,03 ($\text{C}\text{H}_2\text{Ph}$); 89,1 ($\text{C}\equiv\text{CPh}$); 84,20 ($\text{C}\equiv\text{CPh}$); 122,7-128,3 ($\text{PhC}\equiv\text{C}$); 127,60-132,31 (PhCH_2N).

Гидрохлорид сложного эфира N-бензилпиперидин-4-кетоксима циклопропанкарбоновой кислоты (7). К раствору 3,0 г (0,015 моль) N-бензилпиперидин-4-кетоксима (4) в 20 мл абсолютного диоксана медленно прикапывают раствор 2,3 г (0,022 моль) циклопропанкарбонилхлорида в 10 мл абсолютного диоксана. Реакционную смесь при перемешивании нагревают в течение 1 ч при $\sim 60^\circ\text{C}$ и оставляют при комнатной температуре на 24 ч. Диоксан упаривают досуха. Остаток промывают диэтиловым эфиром, кристаллический продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из изопропанола. Получают 3,27 г (70 % от теоретического) соединения (7) в виде белых кристаллов с т.пл. 163-164 $^\circ\text{C}$, R_f 0,89.

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д: 50,28-51,30 ($\text{C}_{2,6}$); 23,37-23,39 ($\text{C}_{3,5}$); 161,31 (C_4); 175,53 ($\text{C}=\text{O}$); 11,05 (CH циклопропан); 9,12 (CH_2 циклопропан); 29,91 ($\text{C}\text{H}_2\text{Ph}$); 127,41-135,95 (Ph).

Исследование биологической активности. Из используемых в настоящее время в качестве противомикробных средств наиболее близким по применению к обсуждаемому соединению (7) является стрептомицин [5]. Недостатком последнего является его высокая токсичность.

Гидрохлорид сложного эфира 1-бензил-пиперидин-4-кетоксима циклопропанкарбоновой кислоты (7) под лабораторным шифром СХВ-6 [12] изучен на противомикробную активность и острую токсичность. Данные сопоставлялись с показателями стрептомицина. Результаты исследования представлены в таблице 2.

Острая токсичность препарата СХВ-6 (7) составляет $833,3 \pm 17,8$ мг/кг, что почти в 4 раза ниже токсичности применяемого в практической медицине стрептомицина, используемого в данной работе в качестве препарата сравнения. Как видно из данных табл. 2 соединение (7) СХВ-6 как в концентрации 1% и так и 3% обладает бактерицидным действием против штаммов тест-культур микроорганизмов *Eshirichia Coli*1257 и *Staphylococcus aureus* 209-P.

Таблица 2 – Результаты биологического исследования СХВ-6 и стрептомицина

Препарат	ЛД ₅₀ , мг/кг	Бактерицидная активность в отношении			
		1 %-ная концентрация		3 %-ная концентрация	
		<i>E. Coli</i> 1257	<i>St. aureus</i> 209-P	<i>E. Coli</i> 1257	<i>St. aureus</i> 209-P
СХВ-6	833,3±17,8	Задержка роста микроорганизма в лунке	15 мм	Задержка роста микроорганизма в лунке	25 мм
Стрептомицин	213,8±22,61	Задержка роста микроорганизма в лунке	Задержка роста микроорганизма в лунке	Задержка роста микроорганизма в лунке	Задержка роста микроорганизма в лунке

Суммарный балл оценки местно-раздражающего действия соединения (7) СХВ-6 на кожу и слизистые оболочки глаза (роговица и конъюктива) равен 3, этот показатель согласно методическому указателю (МУ 12.1105-02) относится к 4 классу опасности химических веществ по токсикологическим свойствам. Кроме того, в течении 10 дней наблюдались незначительная эритема, шелушение и сухость кожи, на 14 сутки все симптомы раздражения исчезли полностью.

Таким образом, СХВ-6 обладает бактерицидной активностью и относится к 4 классу ядовитых веществ (малоопасные соединения).

Экспериментальная биологическая часть

Антимикробную активность определяли методом диффузии в плотной питательной среде. Для исследования антимикробной активности препаратов в стерильные чашки Петри с плотной питательной средой вносили 1 мл 2-х млрд. взвеси (в физиологическом растворе хлорида натрия) культуры микроорганизмов. Через 20-30 мин после дифундирования микроорганизмов в агар, на поверхности засеянной среды делали лунки диаметром 8 мм на расстоянии 4 см друг от друга. В лунки помещали по 0,1 мл испытуемого дезинфицирующего средства. После экспозиции в термостате при 37 °С в течении 18-24 ч учитывали результаты по размерам зоны отсутствия роста микроорганизмов вокруг дисков. Результаты определяли как «устойчивый» (микроорганизм устойчив к действию препарата), когда зона отсутствия роста не превышала 10 мм, «малочувствительный» – 11-14 мм, «чувствительный» - 15-24 мм и «высоко-чувствительный» – более 25 мм.

Острую токсичность препарата устанавливали по показателю ЛД₅₀. Дозы ЛД₅₀ вводимого препарата отработывали в предварительных опытах на лабораторных животных. Регистрировали каждый случай гибели и клинического проявления токсических реакций на вводимые дозы исследуемого препарата. Определение средне-смертельной дозы (ЛД₅₀) проводят при разных путях поступления в организм ДС в острых опытах. При внутрижелудочном пути используют 4-6 доз в геометрической прогрессии, но не менее 3. Максимально вводимый объем мышам – 1 мл, крысам и морским свинкам – 5 мл.

Местно-раздражающее действие на кожу оценивали на кроликах с однократным и многократным (повторным) воздействием (10-12 аппликаций). Животные отбирали со светлой кожей. Время экспозиции составляет до 2 ч. Реакция кожи регистрируется сразу после окончания экспозиции и далее ежедневно в течение 14 дней наблюдений.

Литература

- [1] Сусков С.И., Глебова М.В., Сускова В.С., Онищенко Н.А., Ермаков Л.П., Габриэлян Н.И. Механизмы противинфекционной функции враждебного иммунитета при трансплантации: роль TOLL-подобных рецепторов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2012. – Том XIV, № 2. – С. 116-123.
- [2] Моисеев Е.В., Семушина С.Г., Кесслер Ю.В., Лазерев В.Ф., Барабанщикова В.С., Козлова А.В., Нефедова Н.В. Оригинальные подходы к тестированию противоопухолевых и противинфекционных лекарств на не-спф мышинных моделях // International Conference on Biomolecular Science in honor of the 75th anniversary of the birth of Professor Yuri Ovchinnikov. 2009. – Vol. 1. – P. 296.
- [3] Войно-Ясенецкий, М.В. Биология и патология инфекционных процессов. – Л.: Медицина, 1981. – 202 с.
- [4] Шувалова Е.П. Инфекционные болезни. – М.: Медицина, 1990. – 560 с.
- [5] Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Медицина, 1994. – Ч. 2. – С. 375.
- [6] Лукашов О.И., Соколова Н.А., Голосов С.Н., Кузьмина Н.Е., Казаков П.В., Мирзабекова Н.С. Синтез и биологическая активность аналогов перметрина, содержащих в спиртовом фрагменте 4-метокси-2,3,5,6-тетрафторбензильную группу // Фторные заметки. – 2013. – № 6 (91) http://notes.fluorine1.ru/public/2013/6_2013/letters/rusletter2.html
- [7] Мельников Н.Н. Пестициды. Химия, технология и применение. – М.: Химия, 1997. – 712 с.
- [8] Ахметова Г.С., Садырбаева Ф.М., Ю В.К., Пралиев К.Д., Жилкибаев О.Т. Пичхадзе Г.М., Насырова С.Р., Имашова Ш.О., Амиркулова М.К. Пиперидинсодержащие производные циклопропанкарбонной кислоты – потенциальные ФАВ // Хим. журнал Казахстана. – 2012. – № 1. – С. 118-127
- [9] Пралиев К.Д. Ахметова Г.С. Садырбаева Ф.М. Оспанова С.И. Производные циклопропанкарбонной кислоты пиперидинового ряда – перспективные ФАВ // Мат-лы II-ой Межд. Казахстанско-Российской конф. по химии и хим. технологии, посвящ. 40-летию КарГУ им. Е.А. Букетова. – 2012. – Т. 2. – С. 324-386
- [10] Садырбаева Ф.М., Оспанова С.И., Исаева У.Б., Ахметова Г.С., Ю В.К., Пралиев К.Д. Амиды циклопропанкарбонной кислоты – потенциальные БАВ // Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2013. – 17-21 июня 2013. – СПб.: Репино. – С. 248-249.
- [11] Курицын Л.В., Кустова Т.П., Садовникова А.И., Калинина Н.В., Клоев М.В. Кинетика реакций ацильного производства. – Изд-во «Ивановский гос. универ.», 2009. – 133 с.
- [12] Заключение о выдаче инновационного патента на изобретение от 02.03.2015г. по заявке №2014/0923.1 от 08.07.2014г. Гидрохлорид 1-бензилпиперидин-4-кетоксима циклопропанкарбонной кислоты, обладающий противинфекционной активностью // Садырбаева Ф.М., Исаева У.Б., Нарбаева Д.Н., Ахметова Г.С., Пралиев К.Д., Ю В.К., Сейлханов Т.М.

Резюме

*Ф. М. Садырбаева, Д. Н. Нарбаева, Л. Н. Исакова,
Г. С. Ахметова, Қ. Ж. Пірәліев, Т. М. Сейлханов, В. К. Ю*

ЦИКЛОПРОПАНКАРБОН ҚЫШҚЫЛЫНЫҢ N-БЕНЗИЛПИПЕРИДИН ФРАГМЕНТІМЕН КҮРДЕЛІ ЭФИРЛЕРІ

Артық қатынаста алынған циклопропанкарбон қышқылының N-бензилпиперидин-4-онның екіншілік пен үшіншілік фенилацетиленді спирттерімен және соңғысының кетокси-

мымен әрекеттесуі 58-70% шығыммен күрделі эфирлердің кристалдық гидрохлоридтерінің түзілуіне әкеледі. Циклопропанкарбон қышқылының N-бензилпиперидин-4-кетоксим эфиры гидрохлоридының (СХВ-6) 1 және 3% ерітінділері *Eshirichia Coli1257* және *Staphylococcus aureus 209-P* микроағзаларының штаммдарына қарсы бактерицидтік қасиет көрсететіні анықталды.

Тірек сөздер: циклопропанкарбонилхлориды, N-бензилпиперидин, күрделі эфирлер, инфекцияға қарсы белсенділік

Summary

*F. M. Sadyrbayeva, D. N. Narbayeva, L. N. Iskakova,
G. S. Ahmetova, K. D. Praliev, T. M. Seilhanov, V. K. Yu*

ESTERS OF CYCLOPROPANE CARBOXYLIC ACIDS WITH N-BENZYLPIPERIDIN MOETY

Interaction of the cyclopropanecarbonylchloride, taken in excess, with secondary and tertiary phenylacetylene alcohols of N-benzylpiperidine-4-one, and its ketoxime leads to crystalline hydrochlorides of corresponding esters, yield is 58-70%. It had been found that 1 and 3% solutions ester of hydrochloride N-benzylpiperidin-4-ketoxime of cyclopropanecarboxylic acid possesses a bactericidal action against strains of test cultures of microorganisms *Eshirichia Coli1257* and *Staphylococcus aureus 209-P*.

Key words: cyclopropanecarbonylchloride, N-benzylpiperidine, esters, bactericidal action