

СИНТЕЗ β -(ТИОМОРФОЛИН-1-ИЛ)ПРОПИО- НИТРИЛА И АМИДОКСИМА; ПОЛУЧЕНИЕ О-АРОИЛ- β -(ТИОМОРФОЛИН-1-ИЛ)ПРОПИОАМИДОКСИМОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ АГЕНТОВ

Исходные β -(тиоморфолин-1-ил)пропионитрил и β -(тиоморфолин-1-ил)пропиоамидоксим получены с выходами 92 % каждый. Гидрохлориды и основания О-ароил- β -(тиоморфолин-1-ил)пропиоамидоксимов, потенциально обладающие противотуберкулезной активностью, получены с выходами 79-94 % и охарактеризованы элементным анализом, ИК- и ПМР спектроскопией.

В связи с актуальностью разработки новых противотуберкулезных средств нами предпринят синтез новых производных β -аминопропиоамидоксимов, содержащих в β -положении тиоморфолиновый фрагмент.

Как свидетельствуют данные групп, занимающихся рациональной разработкой новых противотуберкулезных средств, введение тиоморфолинового фрагмента в молекулу придает структуре противотуберкулезные свойства [1-4].

В ходе исследований противотуберкулезной активности оксазолидинонов, содержащих тиоморфолиновый фрагмент, обнаружены некоторые

представители этого ряда, обладающие высокой активностью в отношении лекарственночувствительных и многолекарственноустойчивых штаммов *M. tuberculosis* (MIC $\leq 0,125-0,50 \mu\text{g/ml}$) [1]. Серия работ [2-4] по изучению антимикобактериальной активности пирольных производных выявила структуру соединения-лидера **BM212** (MIC $0,7 \mu\text{g/ml}$), содержащего метилпиперазиновое кольцо в положении 3, которое послужило для более целенаправленных структурных модификаций в положении 3 (метилпиперазиновый или метилтиоморфолиновый заместитель) и различных арильных заместителей при N1 и C5 [2, 3].

Найдено, что структура **BM212** служит превосходной моделью, удовлетворяющей наилучшим соотношениям структура-активность. Так, соединения с повышенной противотуберкулезной активностью характеризовались наличием метилтиоморфолинового фрагмента в положении 3 и наличием пара-Ф фенильного кольца в положении 1 или 5 [3]. Введение атомов галогена в орто-положение по сравнению с пара-положением понижает противотуберкулезную активность. При этом атом хлора вызывает большее понижение активности, чем атом фтора.

В [4] выявлен аналог **BM212** – 1-(4-фторфенил)-2-метил-3-(тиоморфолин-4-ил)метил-5-(4-метилфенил)-1H-пирол с MIC = 0,4 µg/ml, обладающий более высокой активностью в отношении *M. tuberculosis*, чем **BM212** и имеющий лучший показатель токсических свойств, чем **BM212**, изониазид и стрептомицин.

Исследованиями нашей группы [5, 6] обнаружено, что структура О-ароил-β-аминопропиоамидоксимов служит ключевой при разработке новых противотуберкулезных препаратов с низкой токсичностью и высокой активностью против лекарственночувствительных и лекарственноустойчивых штаммов *M. tuberculosis*. В этом ряду обнаружены препараты, имеющие *in vitro* значения MIC на плотной среде Левенштейна-Йенсена на чувствительном штамме *M. tuberculosis H37Rv* и на мультирезистентном штамме *M. tuberculosis*, находящаяся в области 0,1-20 µg/ml. Токсичность ряда О-ароил-β-аминопропиоамидоксимов лежит в пределах LD₅₀ = 650-1370 mg/kg; токсичность рифампицина составляет LD₅₀ = 268 mg/kg; изониазида – 62 mg/kg. *In vivo* исследования на морских свинках также подтверждают противотуберкулезную активность соединений этого ряда, найденную при *in vitro* скрининге. Ранее в качестве β-аминного фрагмента мы использовали пиперидиновый, морфолиновый и бензимидазольный заместители. Анализ противотуберкулезной активности и структуры О-ароил-β-аминопропиоамидоксимов показывает, что в изученных рядах соединений связь между активностью и электронными свойствами заместителей в бензольном кольце отсутствует. *In vitro* интересные противотуберкулезные свойства наблюдали у соединений как с акцепторными, так и с донорными заместителями. Большая активность наблюдалась в ряду пиперидиновых соединений, чем в ряду мор-

фолин- и бензимидазолсодержащих соединений; в то же время, острая токсичность активных соединений морфолинового и бензимидазольного ряда была ниже таковой у активных соединений пиперидинового ряда.

Целью настоящей части работы явился синтез новых производных β-аминопропиоамидоксимов, содержащих в качестве β-аминного тиоморфолиновый фрагмент. Взаимодействие тиоморфолина и акрилонитрила, выполненное при кипячении в этаноле в течение 10 ч, с выходом 92 % приводит к β-(тиоморфолин-1-ил)пропионитрилу (**1**) (таблица 1). В ИК-спектре **1** имеются полосы характеристичных валентных колебаний связей: ν_{C=N} при 2247 см⁻¹ и ν_{C-S} при 748 см⁻¹ (таблица 2).

Получение β-(тиоморфолин-1-ил)пропиоамидоксима (**2**) проводилось при взаимодействии β-(тиоморфолин-1-ил)пропионитрила (**1**) и гидрохлорида гидроксиламина в этаноле при комнатной температуре в течение трех суток при нейтрализации реакционной смеси этилатом натрия. **2** Выделен с выходом 92 %; его ИК-спектр содержит полосы характеристичных валентных колебаний связей: ν_{C=N} при 1659 см⁻¹ и ν_{N(H)2} при 3153; 3279; 3458 см⁻¹. В спектре ПМР амидоксима (**2**) при δ 2,10 м.д. имеется сигнал протонов α-метиленовой группы. Сигналы протонов метиленовых групп, присоединенных к атому азота и к атому серы тиоморфолинового цикла, находятся при δ 2,54 и 2,64 м.д. Сигнал протонов β-метиленовой группы не определен и находится в области сигналов δ 2,54 и 2,64 м.д., чья суммарная интенсивность составляет 10 протонов. Сигналы протонов амидоксимной группы: NH₂ и NOH дают сигналы при δ 5,39 и 8,74 м.д. (таблица 3).

β-(Тиоморфолин-1-ил)пропиоамидоксим (**2**) вступает в реакцию с хлорангидридами замещенных бензойных кислот при комнатной температуре в хлороформе с выходом гидрохлоридов О-ароил-β-(тиоморфолин-1-ил)пропиоамидоксимов (**3-7**) 87-92 %.

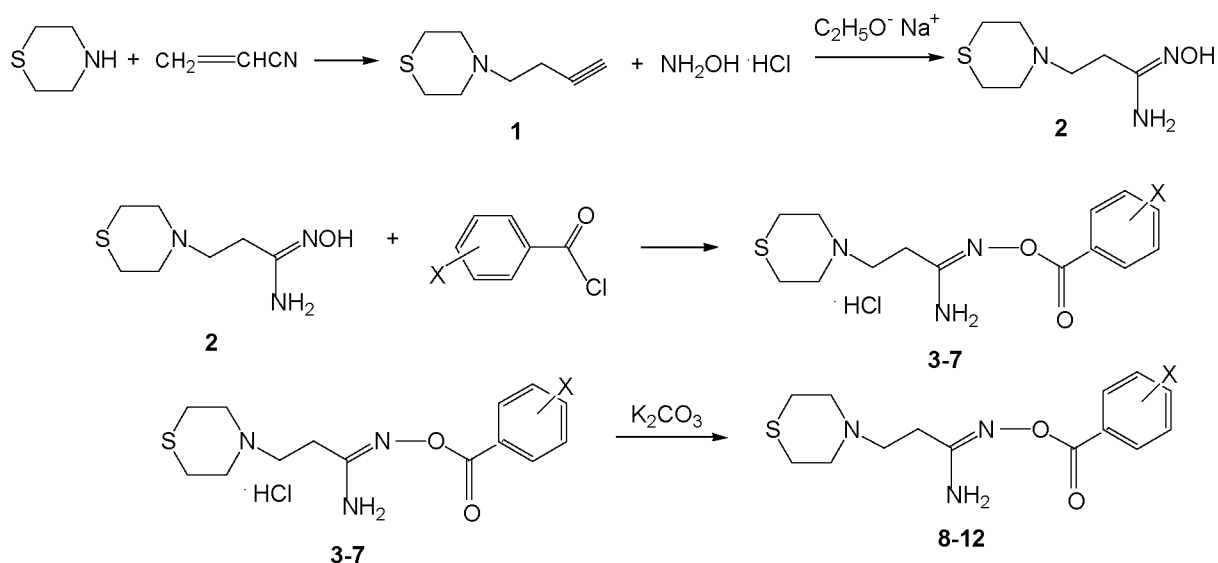
Независимо от электронных свойств заместителей в ацилирующем агенте отмечено региоспецифичное протекание реакции по атому кислорода амидоксимной группы, поскольку в ИК-спектрах продуктов **3-7** имеются полосы характеристичных валентных колебаний связей ν_{C=O} при 1714-1738 см⁻¹; ν_{C=N} 1644-1691 см⁻¹; ν_{C=C} 1572-1610 см⁻¹; ν_{N(H)2} при 3200; 3296; 3383 см⁻¹ и ν_{C-S} при 704-757 см⁻¹.

Таблица 1. Физико-химические характеристики β-(тиоморфоллин-1-ил)пропионитрила (1), β-(тиоморфоллин-1-ил)пропиоамидоксима (2) и О-арил-β-(тиоморфоллин-1-ил)пропиоамидоксимов (3-12)

№	X	Выход, %	Т. пл., °С	R _f	Найдено, %				Вычислено, %				
					C	H	Cl (Br)	N	S	C	H	Cl (Br)	N
1	-	92	138 ° С/мм	0,85	54,00	7,94	-	17,68	20,97	C ₇ H ₁₂ N ₂ S			
2	-	92	170 рт. ст.	0,54	44,20	8,10	-	22,13	15,76	C ₇ H ₁₅ N ₃ O ₂ S			
3	p-CH ₃ O	87	132	0,53	50,05	6,40	10,00	11,23	9,10	C ₁₅ H ₂₂ ClN ₃ O ₃ S			
4	p-CH ₃	92	124	0,80	52,48	6,60	9,70	11,48	8,78	C ₁₅ H ₂₂ ClN ₃ O ₂ S			
5	H	89	120	0,79	51,10	5,90	10,78	12,55	9,42	C ₁₄ H ₂₀ ClN ₃ O ₂ S			
6	p-Br	87	198	0,83	41,16	4,80	8,63 (19,5)	10,52	7,79	C ₁₄ H ₁₉ BrClN ₃ O ₂ S			
7	m-Cl	87	132	0,85	46,00	5,95	19,13	10,96	8,90	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₂ S			
8	p-CH ₃ O	92	220-6	0,75	55,80	7,10	-	12,70	9,36	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₃ S			
9	p-CH ₃	90	218	0,85	58,88	6,80	-	13,12	10,30	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₂ S			
10	H	79	216	0,54	57,58	6,53	-	13,96	11,48	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₂ S			
11	p-Br	94	230	0,71	45,00	5,37 (21,3)	-	11,14	8,34	C ₁₄ H ₁₈ BrN ₃ O ₂ S			
12	m-Cl	92	214-8	0,78	51,14	5,32	10,38	13,12	10,18	C ₁₄ H ₁₈ ClN ₃ O ₂ S			

Таблица 2. ИК-спектры β-(тиоморфоллин-1-ил)пропионитрила (1), β-(тиоморфоллин-1-ил)пропиоамидоксима (2) и О-арил-β-(тиоморфоллин-1-ил)пропиоамидоксимов (3-12)

№	X	Валентные и деформационные колебания связей, см ⁻¹ , табл. КВг										
		V _{C=O}	V _{C=N} (V _{C=N})	δ _{NH}	V _{C=C}	V _{N=O}	V _{C=O}	V _{C=N}	V _{C-S}	V _{N(+)H}	V _{N(=O)}	
1	-	-	(2247)	-	-	-	-	1128	748	-	-	-
2	-	-	1659	-	-	944	-	1376	779	-	-	3153; 3279; 3458
3	p-CH ₃ O	1717	1644	1613	1581	925	1260	1027	757	2409-2623	-	3204; 3320; 3374
4	p-CH ₃	1732	1659	1636	1610	924	1263	1088	745	2575-2915	-	3203; 3299; 3387
5	H	1714	1640	1613	1597	927	1266	1090	704	2581-2969	-	3185; 3290; 3376
6	p-Br	1736	1637	1636	1590	927	1259	1093	749	2545-2919	-	3203; 3319; 3388
7	m-Cl	1738	1691	1635	1572	923	1274	1067	745	2468-2662	-	3200; 3296; 3383
8	p-CH ₃ O	1722	1633	1601	1508	958	1258	1093	764	-	-	3160; 3326; 3487
9	p-CH ₃	1732	1633	1620	1599	902	1265	1088	745	-	-	3151; 3266; 3475
10	H	1717	1635	1618	1612	954	1277	1069	715	-	-	3196; 3310; 3452
11	p-Br	1720	1621	1613	1593	958	1261	1097	746	-	-	3172; 3351; 3463
12	m-Cl	1738	1638	1591	1552	908	1250	1068	740	-	-	3140; 3319; 3476



В спектрах ПМР гидрохлоридов продуктов ацилирования (3-7), снятых в ДМСО-d₆, отсутствует сигнал протона ОН-группы, который определен у исходного амидоксима 2 в районе δ 8,74 м.д., и имеются сигналы фенильных атомов водорода в районе δ 7,00-8,00 м.д.; в области δ 6,80-6,94 м.д. интенсивностью в два протона имеется сигнал группы NH₂. Сигнал аммонийного протона N(+)-H обнаружен в районе δ 11,00-11,11 м.д. Протоны α- и β-метиленовых групп дают сигналы интенсивностью в два протона в областях δ 2,72-2,77 м.д. и 3,16-3,75 м.д., соответственно. Сигналы протонов двух метиленовых групп, стоящих у атома серы тиоморфолинового кольца, интенсивностью в четыре протона, находятся в районе δ 2,89-2,99 м.д.; метиленовые группы, присоединенные к атому азота гетероцикла, дают сигнал интенсивностью в четыре протона при δ 2,76-3,38 м.д. (таблица 3).

Получение оснований продуктов ацилирования (8-12) с выходами 79-94 % проведено воздействием поташа на водный раствор гидрохлоридов (3-7) (таблица 1).

Спектральные характеристики рядов соединений 3-7 и 8-12 проявляют чувствительность к смене химической формы О-ароил-β-(тиоморфолин-1-ил)пропиоамидоксимов. Так, в ИК-спектрах наиболее показательное смещение полосы валентных колебаний связи C=N к меньшим значениям при переходе от ряда гидрохлоридов (3-7) ($\nu_{\text{C=N}}$ 1644-1691 см⁻¹) к ряду оснований (8-12) ($\nu_{\text{C=N}}$ 1621-1638 см⁻¹). В спектрах ПМР гид-

рохлоридов (3-7) сигналы протоном метиленовых групп, стоящих у атома азота гетероцикла, находятся в области δ 2,76-3,38 м.д., а в спектрах оснований – в области δ 2,60-2,69 м.д.; кроме того, сигнал протонов группы NH₂ гидрохлоридов (3-7) находится в более низких полях (δ 6,80-6,94 м.д.), чем одноименный сигнал оснований (δ 6,48-6,69 м.д.).

Резюмируя выполненную работу, отметим, что О-ароил-β-(тиоморфолин-1-ил)пропиоамидоксимы, потенциально обладающие противотуберкулезной активностью, могут быть получены в три-четыре стадии с высокими выходами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H записаны на приборе Mercury-300 (300 МГц) с внутренним стандартом ГМДС. ИК-спектры сняты на приборе NICOLET 5700 FT-IR в таблетках KBr. Контроль за ходом реакции осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках Silica gel (Fluka) в элюенте этанол:бензол, 3:1. Растворители, используемые при перекристаллизации (i-PrOH), высаживании (ацетон, гексан, эфир), ТСХ (метанол, бензол), приготовлены по стандартным методикам.

β-(Тиоморфолин-1-ил)пропионитрил (1). В трехгорлую круглодонную колбу, с обратным холодильником, капельной воронкой и мешалкой, поместили 5 г (0,048 моль) тиоморфолина в 10 мл этанола ректификата, добавили 2,57 г (0,048 моль) акрилонитрила в 5 мл этанола. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температу-

Таблица 3. Спектры ПМР β-(тиоморфолин-1-ил)пропионитрила (1), β-(тиоморфолин-1-ил)пропионамидоксима (2) и О-аронл-β-(тиоморфолин-1-ил)пропионамидоксимов (3-12)

№	X	Химический сдвиг, δ, м.д. в ДМСО-d ₆							
		N(CH ₂) ₂	S(CH ₂) ₂	α-CH ₂	β-CH ₂	NH ₂	NOH	N(+H)	Csp ² -H
2	-	-	-	2,08	2,63	5,39	8,74	-	-
3	p-CH ₃ O	3,09	3,35	2,73	3,67	6,80	-	11,08	8,06-8,09
4	p-CH ₃	2,76	2,93	2,74	3,37	6,81	-	11,00	7,30-8,33
5	H	2,77	2,89	2,77	3,67	6,84	-	11,04	7,49-8,14
6	p-Br	2,88	2,99	2,73	3,16	6,88	-	11,11	7,58-8,33
7	m-Cl	3,38	3,75	2,72	2,87	6,94	-	11,01	7,53-8,17
8	p-CH ₃ O	2,60	2,65	2,26	2,69	6,48	-	-	6,99-8,06
9	p-CH ₃	2,60	2,66	2,60	2,65	6,50	-	-	7,29-8,00
10	H	2,66	2,69	2,27	2,70	6,54	-	-	7,23-8,11
11	p-Br	2,86	2,90	2,60	3,13	6,61	-	-	7,42-8,05
12	m-Cl	2,69	2,90	2,65	3,39	6,69	-	-	7,23-8,15

ре. Контроль за ходом реакции проводился с помощью ТСХ. Через 10 ч этанол удалили на водоструйном насосе; после перегонки остатка в вакууме выделили 6,9 г (92 %) β -тиоморфолинитрила (**1**) с т. кип. 138 °С/1 мм рт. ст.

Синтез β -(тиоморфолин-1-ил)пропиоамидоксима (2). В трехгорлую круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, капельной воронкой и мешалкой, к раствору 5 г (0,032 моль) β -(тиоморфолин-1-ил)пропионитрила (**1**) и 2,22 г (0,032 моль) гидрохлорида гидроксилamina в 30 мл этанола добавили по каплям при комнатной температуре этилат натрия, приготовленный из 0,73 г (0,032 моль) металлического натрия и 20 мл этанола. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через три дня после упаривания реакционной смеси и перекристаллизации из изопропанола выделили 5,57 г (92 %) β -(тиоморфолин-1-ил)пропиоамидоксима (**2**) с т. пл. 170 °С и R_f 0,54.

Гидрохлорид *O*-пара-анизоил- β -(тиоморфолин-1-ил)пропиоамидоксима (3). В трехгорлую колбу с обратным холодильником, капельной воронкой и мешалкой поместили 0,3 г (0,0015 моль) β -(тиоморфолин-1-ил)пропиоамидоксима (**1**) в 30 мл хлороформа, прикапали 0,27 г (0,0015 моль) анизоилхлорида в 20 мл хлороформа. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. После обработки реакционной смеси и перекристаллизации получили 53 г (93 %) **3** с т. пл. 132 °С.

Гидрохлориды *O*-ароил- β -(тиоморфолин-1-ил)пропиоамидоксимов (4-7) синтезированы аналогично (таблица 1).

Основание *O*-пара-анизоил- β -(тиоморфолин-1-ил)пропиоамидоксима (8). 0,5 г (0,0013 моль) гидрохлорида *O*-пара-анизоил- β -(тиоморфолин-1-ил)пропиоамидоксима (**3**) растворили в 5 мл дистиллированной воды и добавили 0,18 г (0,0013 моль) K_2CO_3 . Выпавший осадок отфильтровывали, перекристаллизовали из изопропанола; получили 0,46 г (92 %) *O*-ацилированного β -аминопропиоамидоксима (**8**) с т. пл. 220-226 °С и R_f 0,75.

Соединения 9-12 получили аналогичным способом; их физико-химические характеристики указаны в таблице 1.

Работа выполнена как часть гранта CRDF № KAB1-2703-AL-05.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barbachyn M.R., Hitchinson D.K., Brickner S.J., Cynamon M.H.

Kilburn J.O., Klemens S.P., Glickman S.E., Grega K.C., Hedges S.K., Toops D.S., Ford C.W., Zurenko G.E. Identification of a Novel Oxazolidinone (U-100480) with Potent Antimicrobial Activity // J. Medicinal Chemistry. 1996. V. 39. P. 680-685.

2. Biava M., Porretta G.C., Deidda D., Pompei R., Manetti F., Tafi A. Antimicrobial compounds. New pyrrole derivatives of BM212 // Bioorg. Med. Chem. 2004. V. 12. P. 1453-1458.

3. Biava M., Porretta G.C., Poce G., Deidda D., Pompei R., Tafi A., Manetti F. Antimicrobial compounds. Optimization of BM 212 structure, the lead compound for a new pyrrole derivative class // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2005. № 13. P. 1221-1230.

4. Biava M., Porretta G.C., Poce G., Supino S., Deidda D., Pompei R., Molicotti P., Manetti F., Botta M. Antimicrobial agents. Novel diarylpyrrole derivatives of BM212 endowed with high activity toward *Micobacterium tuberculosis* and low cytotoxicity // J. Medicinal Chemistry. 2006. V. 49. P. 4946-4952.

5. Каюкова Л.А. Химия азометинов 2-замещенных циклогексанонов, β -аминопропиоамидоксимов и α -хлор- α -изонитрозокетонов; их противотуберкулезные, антиаритмические, местноанестезирующие и другие свойства: автореф. ... докт. хим. наук: 25.05.05. – Алматы: ДГП «Институт химических наук имени А.Б. Бектурова» РГП «Центр химико-технологических исследований» МОН, 2005. 45 с.

6. Пат. 12701 РК. Гидрохлорид *O*-пара-толуил- β -морфолино-пропиоамидоксима в качестве соединения с противотуберкулезной активностью / Каюкова Л.А., Пралев К.Д., Жумадильдаева И.С., Азимова Р.А., Бисмильда В.Л., Пичхадзе Г.М., Есетова К.У.; опубл. 14.07.2006, Бюл. № 7. 2с.

Резюме

Үш-төрт сатыда жоғары шығыммен алынған туберкулезге қарсы белсенділікке ие, *O* – ароил – β – (тиоморфолин-1-ил)пропиоамидоксимдер.

РГП “Институт химических наук им. А.Б. Бектурова” КН МОН РК

г. Алматы

Поступила 28.09.2007 г.