

СИНТЕЗ И ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ О-АРОИЛ-β-(4-ФЕНИЛПИПЕРАЗИН-1-ИЛ)ПРОПИОАМИДОКСИМОВ

¹ Институт химических наук Министерства образования и науки Республики Казахстан, Алматы, Казахстан;

² Национальный центр проблем туберкулеза Республики Казахстан, Алматы, Казахстан

Поиск новых туберкулостатиков — важная задача для химиков, работающих в области медицинской химии. Был синтезирован ряд новых О-ароил-β-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксимов и тестирован на *in vitro* противотуберкулезную активность. Синтез целевых соединений состоит из 3–4 стадий. Первая стадия заключается в получении β-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропионитрила с выходом 79 %; вторая стадия — синтез β-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксима с выходом 75 %. При ароилировании β-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксима хлорангидридами замещенных бензойных кислот в присутствии триэтиламина с выходами 61–93 % выделены О-ароил-β-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксими. Гидрохлориды О-ароилированных продуктов были получены с выходами 72–94 % действием эфирного раствора HCl на растворы оснований. ¹H ЯМР спектры гидрохлоридов продуктов О-ароилирования указывают на замедленную инверсию гетероцикла в β-положении и на координацию молекулы HCl у атома N1 4-фенилпиперазинового фрагмента. Некоторые из оснований и гидрохлоридов О-ароил-β-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксимов имеют интересные *in vitro* противотуберкулезные свойства на чувствительном, устойчивом и многолекарственноустойчивом штаммах *M. tuberculosis*.

Ключевые слова: О-ароил-β-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксими, синтез, противотуберкулезная активность.

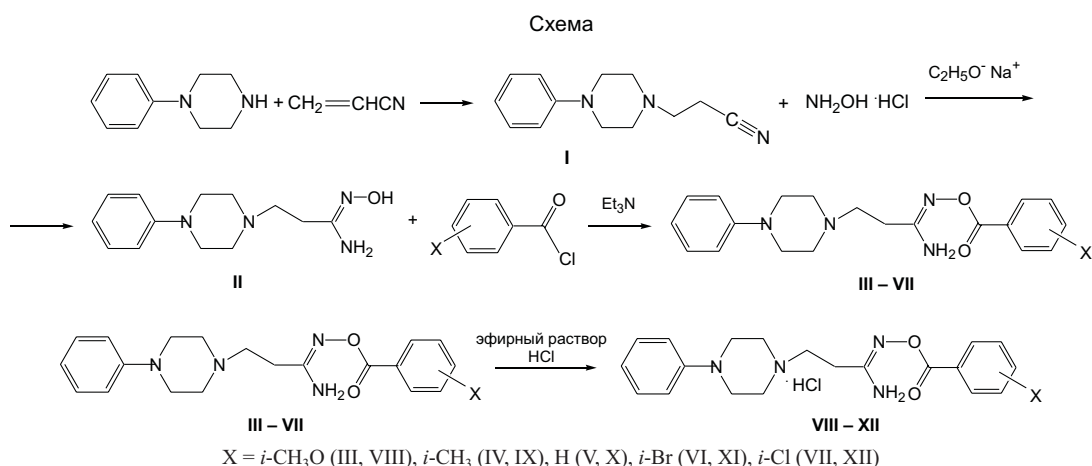
Микобактерии туберкулеза являются одними из наиболее опасных патогенов. Ими инфицировано 2 миллиарда населения в мире, и ежегодно они вызывают 8 миллионов новых случаев туберкулеза и 2 миллиона смертей [1]. Они являются лидирующей причиной смерти пациентов, зараженных СПИДом. Эта проблема усложняется микобактериями туберкулеза, устойчивыми к применяемым туберкулостатикам. Всемирная организация здравоохранения провозгласила борьбу с туберкулезом, как имеющую чрезвычайную важность [2, 3].

В продолжение наших исследований [4] по поиску новых противотуберкулезных средств в ряду новых β-аминопропиоамидоксимов нами были синтезирована-

ны основания и гидрохлориды О-ароил-β-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксимов.

Экспериментальная часть

Нагревание фенилпиперазина и акрилонитрила при 60–70 °С в этаноле в течение 4 ч дает β-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропионитрил (I) с выходом 79 % (схема и табл. 1). ИК-спектр I содержит характеристичные полосы валентных колебаний связей: $\nu_{C\equiv N}$ при 2245 см⁻¹ и $\nu_{C=C}$ фенильного кольца при 1599 см⁻¹ (табл. 2). Данные спектра ¹H ЯМР также подтверждают его строение (табл. 3).



β -(4-Фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксим (II) с выходом 75 % получен при взаимодействии β -(4-фенилпиперазин-1-ил)пропионитрила (I) с гидроклоридом гидросиламина при соотношении 1:1,5 при нейтрализации реакционной смеси этилатом натрия при комнатной температуре в течение 10 сут (табл. 1). ИК-спектр II представлен в табл. 2.

В спектре ^1H ЯМР II кроме сигналов, указанных для I, имеются сигналы протонов NH_2 и OH групп амидоксимного фрагмента при δ 5,40 и 8,75 м.д. соответственно (табл. 3).

Ацилирование β -(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксима (II) хлорангидридами замещенных бензойных кислот в хлороформе в присутствии триэтиламина приводит к продуктам реакции по атому азота амидоксимной группы — к *O*-ароил- β -(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксима (III – VII) в количестве 61 – 93 % (табл. 1).

ИК спектры III – VII имеют характеристичные полосы валентных колебаний: $\nu_{\text{C=O}}$; $\nu_{\text{C=N}}$; $\nu_{\text{C=C}}$ и $\nu_{\text{N(H)}}$ (табл. 2). Спектры ^1H ЯМР III – VII также подтверждают структуру *N*-*O*-ацильных производных ароматических кислот (табл. 3).

Получение гидроклоридов продуктов *O*-ароилирования VII – XII с выходами 72 – 94 % выполнено при действии эфирного раствора HCl на основания III – VII, растворенные в CHCl_3 (схема и табл. 1).

Полоса валентных колебаний $\nu_{\text{C=N}}$ наиболее чувствительна к смене химической формы *O*-ароил- β -(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксимов (III – VII); которая для гидроклоридов (VIII – XII) находится при более высоком значении волновых чисел ($\nu_{\text{C=N}}$ 1639 – 1650 cm^{-1}) в сравнении с полосой валентных колебаний $\nu_{\text{C=N}}$ оснований (III – VII) ($\nu_{\text{C=N}}$ 1617 – 1626 cm^{-1}) (табл. 2). Характеристичной для гидроклоридов VIII – XII является полоса поглощения аммонийной связи $\nu_{\text{N(+)H}}$ 2286 – 2582 cm^{-1} .

Необходимо указать на особенность спектров ^1H ЯМР гидроклоридов *O*-ароил- β -(4-фенилпипера-

зин-1-ил)пропиоамидоксимов (VIII – XII): сигналы протонов метиленовых групп при атоме азота N4 пиперазинового заместителя имеют вид 2 уширенных сигналов интенсивностью в 2 протона каждый в районе δ 3,62 и 3,83 м.д. Причиной этого, по-видимому, является замедленная инверсия пиперазинового цикла, когда аксиальные и экваториальные протоны метиленовых групп дают отдельные сигналы.

В спектрах ^1H ЯМР гидроклоридов VIII – XII все сигналы сдвинуты к более низким полям по сравнению со спектрами ^1H ЯМР оснований III – VII. Наибольшие сдвиги наблюдаются для сигналов протонов β -метиленовых групп ($\sim \Delta\delta$ 0,80 м.д.) и для сигналов протонов метиленовых групп, присоединенных к атому N1 гетероцикла ($\sim \Delta\delta$ 0,50 и 0,70 м.д. соответственно). Это указывает на координацию молекулы HCl у атома N1 пиперазинового гетероцикла.

Установлено, что соединения III – XII обладают бактерицидной активностью на чувствительном, устойчивом и многолекарственноустойчивом штаммах *M. tuberculosis*. Так соединение III проявляет активность на чувствительном штамме *M. tuberculosis* H37Rv в концентрации 5 мкг/мл, а на устойчивом и многолекарственноустойчивом — в концентрации 20 мкг/мл, соединения V и X в концентрациях 20 и 50 мкг/мл соответственно. На изученных штаммах *M. tuberculosis* соединение VI активно при концентрации 100 мкг/мл и остальные соединения — в концентрации, равной или больше 100 мкг/мл. Рифампицин проявляет бактерицидные свойства на чувствительном, устойчивом и многолекарственноустойчивом штаммах *M. tuberculosis* в концентрациях 1, 2 и 2 мкг/мл соответственно.

Таким образом, β -аминопропиоамидоксимы, содержащие фенилпиперазиновый фрагмент, обладают *in vitro* противотуберкулезной активностью.

Таблица 1
Выходы, факторы удерживания, температуры плавления β -(4-фенилпиперазин-1-ил)пропионитрила (I), β -(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксима (II) и *O*-ароил- β -(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксимов (III – XII)

Соединение	X	Выход, %	R_f	Т. пл., °C *	Найдено, %/Вычислено, %				Брутто-формула
					C	H	Hal	N	
I	–	79	0,69	50	73,01/72,51	7,80/7,96	–	20,08/19,53	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3$
II	–	75	0,45	156	62,30/62,88	8,34/8,12	–	22,70/22,56	$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$
III	<i>n</i> - CH_3O	61	0,70	122	66,05/65,95	6,40/6,85	–	15,11/14,65	$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$
IV	<i>n</i> - CH_3	88	0,69	192	68,20/68,81	7,38/7,16	–	15,52/15,30	$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$
V	H	89	0,72	196	68,45/68,16	7,24/6,86	–	15,72/15,90	$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$
VI	<i>n</i> -Br	93	0,72	210	55,55/55,69	6,00/5,37	18,10/18,52	12,35/12,99	$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BrN}_4\text{O}_2$
VII	<i>m</i> -Cl	77	0,69	220	62,20/62,09	5,95/5,99	9,13/9,16	14,50/14,78	$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_2$
VIII	<i>n</i> - CH_3O	92	–	232	60,40/60,21	7,10/6,50	8,82/8,46	13,30/13,37	$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_3$
IX	<i>n</i> - CH_3	78	–	132	62,00/62,60	6,80/6,75	8,90/8,80	13,95/13,91	$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_2$
X	H	94	–	94 – 96	61,20/61,77	6,53/6,48	9,66/9,12	13,96/14,41	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_2$
XI	<i>n</i> -Br	78	–	158	51,30/51,24	5,80/5,38	23,82/24,60	11,44/11,95	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{BrClN}_4\text{O}_2$
XII	<i>m</i> -Cl	72	–	115 – 116	56,80/56,61	6,00/5,94	16,87/16,71	13,69/13,20	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$

Примечание: III – VII были высажены из ($\text{CHCl}_3 + \text{C}_6\text{H}_{12}$); VIII – XII перекристаллизованы из *i*-PrOH.

Экспериментальная химическая часть

Спектры ¹H ЯМР записаны на приборе Mercury-300 (300 МГц) с внутренним стандартом ГМДС как растворы I–XII в ДМСО-d₆. ИК-спектры получены на приборе UR-20 в таблетках KBr. Ход реакций контролировали с помощью ТСХ на пластинках Sorbfil (бензол — EtOH, 1 : 3, как элюент).

Растворители, используемые для получения нитрила I и амидоксима II (EtOH), ацилирования (CHCl₃), перекристаллизации (EtOH и *i*-PrOH), осаждения (CHCl₃ и гексан) и ТСХ (EtOH и бензол) соединений I–XII, приготовлены в соответствии со стандартными процедурами [5].

β-(4-Фенилпиперазин-1-ил)пропионитрил (I). Раствор 7,35 г (0,123 моль) акрилонитрила в 10 мл осушенного EtOH по каплям при перемешивании добавляли к раствору 20,0 г (0,123 моль) 4-фенилпиперазина в 100 мл EtOH. Реакционную смесь перемешивали

при комнатной температуре 3 ч и затем нагревали при 60–70 °С в течение 4 ч. Обработку реакции выполняли после исчезновения пятен исходных соединений на пластинках Sorbfil. EtOH испаряли на ротационном испарителе до половины объема, остаток перекристаллизовывали из EtOH. Соединение I получено в количестве 20,9 г (79 %). Т. пл. 50 °С, R_f 0,69.

β-(4-Фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксима (II). Раствор 3,23 г (0,047 моль) гидрохлорида гидроксиламина в 60 мл безводного EtOH по каплям при перемешивании добавляли к смеси раствора 10,00 г (0,032 моль) β-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропионитрила (I) в 60 мл безводного EtOH и этилата натрия, полученного из 1,07 г (0,047 моль) металлического Na и 60 мл безводного EtOH. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 сут с контролем ТСХ, затем испаряли и перекристаллизовывали из EtOH; β-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропио-

Таблица 2
ИК-спектры β-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропионитрила (I), β-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксима (II) и О-аро-ил-β-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксимов (III–XII)

Соединение	X	ν, см ⁻¹								
		ν _{C=O}	ν _{C=N} (ν _{C=N})	δ _{N-H}	ν _{C=C}	ν _{N-O}	ν _{C-O}	ν _{C-N}	ν _{N(+)-H}	ν _{N(H)₂}
I	–	–	(2245)	–	1599	–	–	1233	–	–
II	–	–	1665	1599	1498	921	–	1240	–	3145, 3277, 3484
III	<i>n</i> -CH ₃ O	1724	1620	1605	1589	1179	1222, 1259	1097	–	3404, 3510
IV	<i>n</i> -CH ₃	1726	1618	1589	1503	1140	1249, 1289	1103	–	3406, 3512
V	H	1724	1622	1599	1589	1069	1243, 1267	1070	–	3203, 3328, 3454
VI	<i>n</i> -Br	1716	1626	1599	1589	1011	1240, 1267	1097	–	3172, 3364, 3475
VII	<i>m</i> -Cl	1724	1617	1598	1588	1009	1257, 1278	1117	–	3388, 3497
VIII	<i>n</i> -CH ₃ O	1719	1650	1620	1604	1173	1253, 1316	1094	2286, 2387	3161, 3300, 3379
IX	<i>n</i> -CH ₃	1721	1645	1610	1600	1178	1270, 1297	1089	2455, 2550	3202, 3324, 3422
X	H	1729	1650	1619	1599	1072	1248, 1266	1094	2552, 2667	3150, 3350, 3407
XI	<i>n</i> -Br	1728	1639	1600	1591	1094	1266, 1275	1013	2389	3210, 3326, 3416
XII	<i>m</i> -Cl	1732	1644	1600	1574	1070	1250, 1288	1085	2360, 2582	3167, 3287, 3390

Таблица 3
Спектры ¹H ЯМР β-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропионитрила (I), β-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксима (II) и О-аро-ил-β-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксимов (III–XII) (в ДМСО-d₆)

Соединение	X	δ (J/Hz), м.д. ^{1, 2, 3}						
		N(CH ₃) ₂	PhN(CH ₂) ₂	α-CH ₂ (τ)	β-CH ₂ (τ)	NH ₂	N(+)-H	Csp ₂ H
I	–	2,57 т (7,0)	3,13 т (7,0) (4H)	2,61 (8,0)	2,71 (8,0)	–	–	6,77–7,21 м (5H)
II	–	2,51 т (7,0)	3,11 т (7,0) (4H)	2,16 (6,0)	2,53 (6,0)	5,40	–	6,74–7,23 м (5H)
III	<i>n</i> -CH ₃ O	2,58 т (5,0)	3,14 т (5,0) (4H)	2,33 (6,0)	2,64 (6,0)	6,55	–	6,78–8,08 м (9H)
IV	<i>n</i> -CH ₃	2,60 т (5,0)	3,14 т (5,0) (4H)	2,38 (6,0)	2,64 (6,0)	6,57	–	6,74–8,02 м (9H)
V	H	2,60 т (5,0)	3,12 т (5,0) (4H)	2,35 (6,5)	2,66 (6,5)	6,61	–	6,77–8,13 м (10H)
VI	<i>n</i> -Br	2,58 т (5,0)	3,13 т (5,0) (4H)	2,33 (7,0)	2,65 (7,0)	6,66	–	6,74–8,06 м (9H)
VII	<i>m</i> -Cl	2,58 м	3,13 м (4H)	2,32 (7,0)	2,65 (7,0)	6,72	–	6,74–8,17 м (9H)
VIII	<i>n</i> -CH ₃ O	3,16 м	3,62 м (2H), 3,82 м (2H)	2,75 (6,0)	3,45 (6,0)	6,84	–	6,67–8,11 м (9H)
IX	<i>n</i> -CH ₃	3,17 м	3,62 м (2H), 3,83 м (2H)	2,77 (7,0)	3,44 (7,0)	6,84	11,00	6,84–8,02 м (9H)
X	H	3,15 м	3,63 м (2H), 3,84 м (2H)	2,78 (7,0)	3,43 (7,0)	6,90	11,10	6,84–7,23 м (10H)
XI	<i>n</i> -Br	3,18 м	3,62 м (2H), 3,85 м (2H)	2,79 (8,0)	3,45 (8,0)	6,95	11,14	6,84–8,06 м (9H)
XII	<i>m</i> -Cl	3,18 м	3,62 м (2H), 3,83 м (2H)	2,79 (6,0)	3,40 (6,0)	6,89	11,10	6,86–8,19 м (5H)

Примечания: ¹ Гидроксильный протон II имеет сигнал при δ 8,75 м.д.; ² сигналы *n*-CH₃O групп соединений III и VIII находятся при δ 3,45 и 3,84 м.д. соответственно; ³ сигналы *n*-CH₃ групп соединений IV и IX находятся при δ 2,34 и 2,38 м.д. соответственно.

амидоксим (II) выделен в количестве 8,79 г (75 %). Т. пл. 156 °С, R_f 0,45.

O-*n*-Бромбензоил-β-(4-фенилпиперазин-1-ил)-пропиоамидоксим (VI). Раствор 0,88 г (0,004 моль) *n*-бромбензоилхлорида в 5 мл CHCl_3 при перемешивании по каплям добавляли к смеси 1,00 г (0,004 моль) β-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксима (II) и 0,4 г (0,004 моль) Et_3N в 40 мл CHCl_3 . После исчезновения пятен исходных соединений на пластинках *Sorbfil* через 1 сут растворитель упаривали на роторном испарителе; к остатку добавляли 20 мл воды. Образованный осадок отфильтровывали, высушивали и пересаждали из 20 мл CHCl_3 и 20 мл гексана. Соединение VI получено в количестве 1,61 г (93 %). Т. пл. 210 °С, R_f 0,72.

Соединения III – V, VII получали аналогично (табл. 1).

Гидрохлорид O-*n*-голуил-β-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксима (IX). Эфирный раствор HCl добавляли по каплям до pH 2 к смеси 0,62 г (0,0017 моль) IV и 20 мл CHCl_3 при ~ 20 °С. Образованный осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 20 мл *i*-PrOH. Соединение IX получено в количестве 0,53 г (78 %). Т. пл. 132 °С.

Соединения VIII, X – XII получали аналогично (табл. 1).

Экспериментальная биологическая часть

Бактерицидную противотуберкулезную активность соединений III – XII изучали *in vitro* на жидкой среде Школьниковой на музейном чувствительном штамме *M. tuberculosis* H37Rv и на 2 диких штаммах *M. tuberculosis*, выделенных от пациентов: устойчивом к рифампицину и многолекарственноустойчивом (устойчивом к рифампицину, изониазиду и этамбутолу).

Работа частично финансировалась Американским фондом гражданских исследований и развития (CRDF, Grant No KB1 – 2703-AL-05).

ЛИТЕРАТУРА

1. C. Dye, S. Scheele, P. Dolin, et al., *J. Am. Med. Ass.*, **282**(7), 677 – 686 (1999).
2. A. Pablo-Mendez, M. C. Raviglione, A. Laszlo, et al., *New Engl. J. Med.*, **338**, 1641 – 1649 (1998).
3. D. L. Cohn, F. Bustreo, and M. C. Raviglione, *Clin. Infect. Dis.*, **24**, 121 – 130 (1997).
4. L. A. Kayukova, K. D. Praliyev, R. A. Agzamova, et al., in: *Proceedings of the 39th IUPAC Congress and 86th Conference of the Canadian Society for Chemistry*, Ottawa (2003), p. 280.
5. А. Гордон, Р. Форд, *Спутник химика*, Мир, Москва (1972), сс. 437 – 444.

Поступила 21.08.08

SYNTHESIS AND ANTITUBERCULOUS ACTIVITY OF O-AROYL-β-(4-PHENYLPYPERAZIN-1-YL)PROPIOAMIDOXIMES

L. A. Kayukova¹, M. A. Orazbaeva¹, V. L. Bismilda², and L. T. Chingisova²

¹ Institute of Chemical Sciences, Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Kazakhstan;

² National Center for Tuberculosis Problems, Ministry of Public Health of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Kazakhstan

Search for new tuberculostatics is an important task for medicinal chemistry. A series of new O-aroyle-β-(4-phenylpiperazin-1-yl)propioamidoximes were synthesized and tested for antituberculous activity *in vitro*. The synthesis of the target substances consists of 3 – 4 stages. At the first stage, β-(4-phenylpiperazin-1-yl)propionitrile was obtained with a yield of 79%; the second stage yields β-(4-phenylpiperazin-1-yl)propioamidoxime at an amount of 75%. The subsequent aroylation of this amidoxime by substituted benzoic acid chlorides in the presence of Et_3N leads to the target O-aroyle-β-(4-phenylpiperazin-1-yl)propioamidoximes with a yield of 61 – 93%. Hydrochlorides of O-aroyle products were obtained with a yield of 72 – 94% by the action of ethereal HCl on the base solutions. ¹H NMR spectra of hydrochlorides of O-aroyle products show evidence of a slow inversion of heterocycle at β-position and the coordination of HCl molecule at N1 atom of 4-phenylpiperazine fragment. Some bases and hydrochlorides of O-aroyle-β-(4-phenylpiperazin-1-yl)propioamidoximes exhibited interesting antituberculous properties when tested *in vitro* on sensitive, stable, and multi-drug-resistant strains of *M. tuberculosis*.

Key words: O-aroyle-β-(4-phenylpiperazin-1-yl)propioamidoximes, synthesis, antituberculous activity