

## СИНТЕЗ О-АРОИЛ-β-(4-ФЕНИЛПИПЕРАЗИН-1-ИЛ)-ПРОПИОАМИДОКСИМОВ С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Основания и гидрохлориды О-ароил β-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксимов с предполагаемой противотуберкулезной активностью получены с выходами 72-94 %. Спектры ПМР гидрохлоридов продуктов О-ароилирования указывают на координацию протона молекулы HCl по атому азота N1 пиперазинового цикла.

Пиперазиновый фрагмент имеется у препаратов с разнообразной терапевтической активностью; он служит ключевым заместителем коллкции строительных блоков, предлагаемых фармацевтической компанией ArrayBiorpharma [1]. Кроме того, в литературе последних лет имеются работы, указывающие на высокую *in vitro* противотуберкулезную активность соединений, содержащих пиперазиновый заместитель [2, 3]. Так, авторами [2] обнаружено лидирующее соединение – 4-(4-бензилпиперазин-1-ил)бензиламид 5-нитро-фуран-2-карбоновой кислоты, которое продемонстрировало минимальную ингибирующую концентрацию (MIC), равную 0,0125 µg/ml. В серии пиррольных производных, как лидирующее, выявлено соединение **BM212** [1-(4-хлорфенил)-2-метил-3-(N-метилпиперазин-1-ил)метил-5-(4-хлорфенил)-1H-пирол], обладающее хорошей *in vitro* активностью против *Micobacteria tuberculosis* (MIC = 0,4 µg/ml) [3].

С целью получения соединений с потенциальной противотуберкулезной активностью нами

предпринят синтез оснований и гидрохлоридов О-ароил-β-аминопропиоамидоксимов, содержащих β-фенилпиперазиновый заместитель.

Нагревание фенилпиперазина и акрилонитрила при 60-70 °С в этаноле в течение 4 ч с выходом 79 % дает β-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропионитрил (**1**) (таблица 1). ИК-спектр **1** содержит полосы характеристичных валентных колебаний связей:  $\nu_{C=N}$  при 2245 см<sup>-1</sup> и  $\nu_{C=C}$  фенильного кольца при 1599 см<sup>-1</sup> (таблица 2). В спектре ПМР **1** имеются сигналы протонов α- и β-метиленовых групп интенсивностью в 2 протона при δ 2,61 и 2,71 м.д.; сигналы протонов метиленовых групп гетероцикла интенсивностью в четыре протона: стоящие при фенизамещенном азоте N4 – при δ 3,13 м.д. и при азоте N1 – при δ 2,57 м.д.; сигналы протонов фенильного кольца при δ 6,77-7,21 м.д. (таблица 3).

β-(4-Фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксим (**2**) получен при взаимодействии β-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропионитрила (**2**) и гидрохлорида гидроксилamina в соотношении 1:2 при нейтра-

лизации реакционной смеси этилатом натрия при комнатной температуре в течение десяти дней. Выход **2** составил 75 %.

ИК-спектр **2** содержит полосы характеристичных валентных колебаний связей:  $\nu_{\text{C=N}}$  при 1665  $\text{cm}^{-1}$  и  $\nu_{\text{N(H)2}}$  при 3145; 3277; 3484  $\text{cm}^{-1}$  (таблица 2). В спектре ПМР амидоксима **2**, кроме сигналов групп, указанных для нитрила **1**, присутствует сигнал протонов аминогруппы амидоксимного фрагмента при  $\delta$  5,40 м.д. и сигнал оксимного протона при  $\delta$  8,75 м.д. (таблица 3).

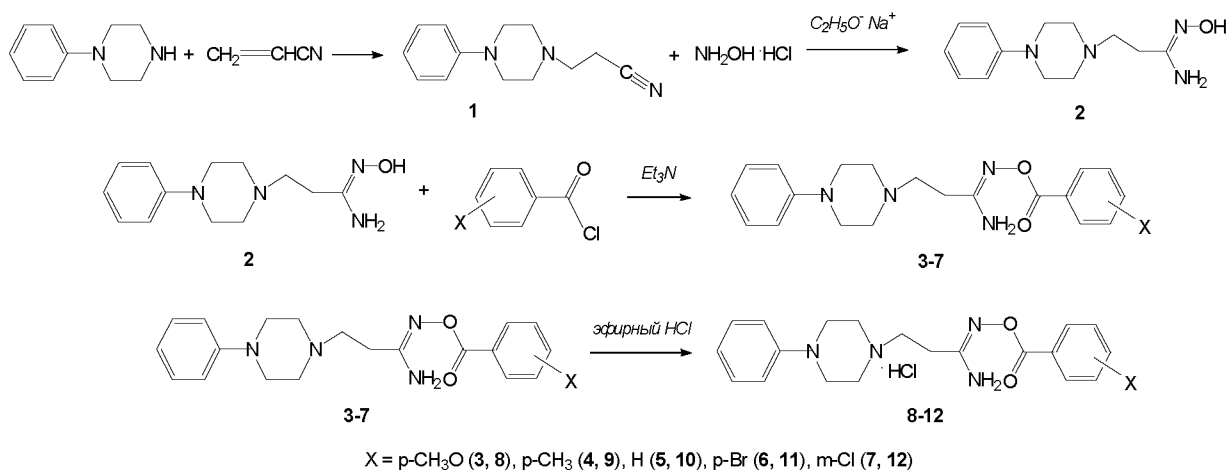
Ацилирование  $\beta$ -(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксима (**2**) хлорангидридами замещенных бензойных кислот при комнатной температуре в хлороформе в присутствии эквивалента триэтиламина приводит к продуктам реакции по атому кислорода амидоксимной группы – к основаниям *O*-ароил- $\beta$ -(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксима (**3-7**) с выходами 61-93 % (таблица 1).

ИК-Спектры (**3-7**) имеют характеристичные полосы валентных колебаний связей:  $\nu_{\text{C=O}}$  при 1716-1726  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=N}}$  при 1617-1626  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=C}}$  при 1598-1605  $\text{cm}^{-1}$  и полосы валентных колебаний связей  $\nu_{\text{N-H}}$  – в районе 3145-3512  $\text{cm}^{-1}$  (таблица 2).

м.д. и 2,64-2,66 м.д., соответственно. Уширенные сигналы протонов двух метиленовых групп, стоящих у атома азота N4 пиперазинового гетероцикла, несущего фенильный заместитель, интенсивностью в четыре протона, находятся в районе  $\delta$  3,12-3,14 м.д.; метиленовые группы, присоединенные к атому азота N1 гетероцикла соединений (**3-7**), дают уширенные сигналы интенсивностью в четыре протона при  $\delta$  2,58-2,60 м.д. (таблица 3).

Получение гидрохлоридов продуктов ацилирования (**8-12**) с выходами 72-94 % проведено воздействием эфирного раствора HCl на раствор оснований (**3-7**) в хлороформе (таблица 1).

В ИК-спектрах гидрохлоридов (**8-12**) наиболее чувствительной к смене химической формы *O*-ароил- $\beta$ -(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксимов оказалась полоса валентных колебаний связи C=N, которая проявляется при более высоком значении волновых чисел при  $\nu_{\text{C=N}}$  1639-1650  $\text{cm}^{-1}$  по сравнению с областью  $\nu_{\text{C=N}}$  1617-1626  $\text{cm}^{-1}$  оснований (**3-7**). Характеристичной для гидрохлоридов является полоса валентных колебаний аммонийного протона, имеющаяся у соединений (**3-7**) в районе  $\nu_{\text{N(H+)}}$  2286-2582  $\text{cm}^{-1}$ .



В спектрах ПМР **3-7**, снятых в ДМСО- $d_6$ , присутствуют мультиплетные сигналы атомов водорода *N*-фенильного и *O*-ароильного заместителей интенсивностью в девять (для **3, 4, 6, 7**) – и десять (для **5**) протонов в районе  $\delta$  6,78-8,17 м.д.; при  $\delta$  6,55-6,72 м.д. интенсивностью в два протона имеются сигналы групп NH<sub>2</sub>. Протоны  $\alpha$ - и  $\beta$ -метиленовых групп дают сигналы интенсивностью в два протона каждый при  $\delta$  2,32-2,38

Следует отметить особенность спектров ПМР гидрохлоридов *O*-ароил- $\beta$ -(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксимов (**8, 9, 11, 12**), состоящую в том, что сигналы протонов метиленовых групп, стоящих у атома N1 пиперазинового заместителя дают по два уширенных сигнала интенсивностью в два протона в районе  $\delta$  3,62 м.д. и  $\delta$  3,83 м.д., что указывает на замедленную инверсию фенилпиперазинового цикла, при

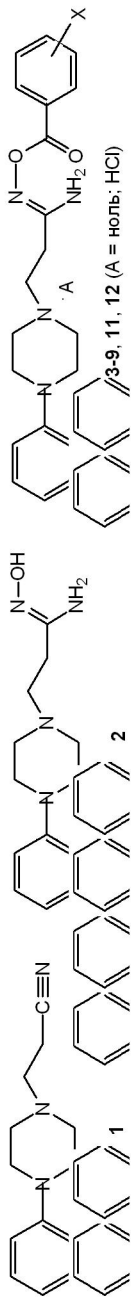
Таблица 1. Физико-химические характеристики  $\beta$ -(4-фенилпиперазин-1-ил)пропионитрила (1),  $\beta$ -(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксима (2) и *О*-ароил- $\beta$ -(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксимов (3-12)

№	X	Выход, %	Т. пл., °С	R <sub>γ</sub>	Найдено, %			Формула	Вычислено, %			
					C	H	Cl (Br)		C	H	Cl (Br)	N
1	-	79	50	0,69	73,01	7,80	-	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub>	72,51	7,96	-	19,53
2	-	75	156	0,45	62,30	8,34	-	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O	62,88	8,12	-	22,56
3	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O	61	122 (разл.)	0,70	66,05	6,40	-	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	65,95	6,85	-	14,65
4	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	88	192 (разл.)	0,69	68,20	7,38	-	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	68,81	7,16	-	15,30
5	H	89	196	0,72	68,45	7,24	-	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	68,16	6,86	-	15,90
6	<i>p</i> -Br	93	210	0,72	55,55	6,00	(18,10)	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	55,69	5,37	(18,52)	12,99
7	<i>m</i> -Cl	77	220 (разл.)	0,69	62,20	5,95	9,13	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	62,09	5,99	9,16	14,78
8	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O	92	232 (разл.)	-	60,40	7,10	8,82	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	60,21	6,50	8,46	13,37
9	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	78	132 (разл.)	-	62,00	6,80	8,90	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	62,60	6,75	8,80	13,91
10	H	94	94-6 (разл.)	-	61,20	6,53	9,66	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	61,77	6,48	9,12	14,41
11	<i>p</i> -Br	78	158	-	51,30	5,80	7,29 (16,53)	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> BrClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	51,24	5,38	7,56 (17,04)	11,95
12	<i>m</i> -Cl	72	115-6	-	56,80	6,00	16,87	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	56,61	5,94	16,71	13,20

Таблица 2. ИК-спектры  $\beta$ -(4-фенилпиперазин-1-ил)пропионитрила (1),  $\beta$ -(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксима (2) и *О*-ароил- $\beta$ -(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксимов (3-12)

№	X	Валентные и деформационные колебания связей, см <sup>-1</sup> , табл. КВr									
		V <sub>C=O</sub>	V <sub>C=N</sub> (V <sub>C=N</sub> )	δ <sub>NH</sub>	V <sub>C-C</sub>	V <sub>N=O</sub>	V <sub>C=O</sub>	V <sub>C-N</sub>	V <sub>N(φ)-H</sub>	V <sub>N(φ)2</sub>	
1	-	-	(2245)	-	1599	-	1233	-	-	-	-
2	-	-	1665	1599	1498	921	1240	-	-	-	3145; 3277; 3484
3	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O	1724	1620	1605	1589	1179	1097	-	-	-	3404; 3510
4	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	1726	1618	1589	1503	1140	1103	-	-	-	3406; 3512
5	H	1724	1622	1599	1589	1069	1070	-	-	-	3203; 3328; 3454
6	<i>p</i> -Br	1716	1626	1599	1589	1011	1097	-	-	-	3172; 3364; 3475
7	<i>m</i> -Cl	1724	1617	1598	1588	1009	1117	-	-	-	3388; 3497
8	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O	1719	1650	1620	1604	1173	1094	-	-	-	3161; 3300; 3379
9	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	1721	1645	1610	1600	1178	1089	-	-	-	3202; 3324; 3422
10	H	1729	1650	1619	1599	1072	1094	-	-	-	3150; 3350; 3407
11	<i>p</i> -Br	1728	1639	1600	1591	1094	1013	-	-	-	3210; 3326; 3416
12	<i>m</i> -Cl	1732	1644	1600	1574	1070	1085	-	-	-	3167; 3287; 3390

Таблица 3. Спектры ПМР β-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропониотригла (1), β-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамид-оксима (2) и О-арил-β-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксимов (3-9, 11, 12)



№	A	X	Химический сдвиг, δ, м.д. в ДМСО-d <sub>6</sub> <sup>1,2,3</sup>						N(+)-H	Csp <sup>2</sup> -H
			N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	PhN(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	α-CH <sub>2</sub>	β-CH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>			
1	-	-	2,57 т (7,0) (4H)	3,13 т (7,0) (4H)	2,61 т (8,0)	2,71 т (8,0)	-	-	6,77-7,21 м (5H)	
2	-	-	2,51 т (7,0) (4H)	3,11 т (7,0) (4H)	2,16 т (6,0)	2,53 т (6,0)	5,40	-	6,74-7,23 м (5H)	
3	ноль	p-CH <sub>3</sub> O	2,58 т (5,0) (4H)	3,14 т (5,0) (4H)	2,33 т (6,0)	2,64 т (6,0)	6,55	-	6,78-8,08 м (9H)	
4	ноль	p-CH <sub>3</sub>	2,60 т (5,0) (4H)	3,14 т (5,0) (4H)	2,38 т (6,0)	2,64 т (6,0)	6,57	-	6,74-8,02 м (9H)	
5	ноль	H	2,60 т (5,0) (4H)	3,12 т (5,0) (4H)	2,35 т (6,5)	2,66 т (6,5)	6,61	-	6,77-8,13 м (10H)	
6	ноль	p-Br	2,58 т (5,0) (4H)	3,13 т (5,0) (4H)	2,33 т (7,0)	2,65 т (7,0)	6,66	-	6,74-8,06 м (9H)	
7	ноль	m-Cl	2,58 уш. (4H)	3,13 уш. (4H)	2,32 т (7,0)	2,65 т (7,0)	6,72	-	6,74-8,17 м (9H)	
8	HCl	p-CH <sub>3</sub> O	3,16 уш. (4H)	3,62 уш. (2H) и 3,82 уш. (2H)	2,75 т (6,0)	3,45 т (6,0)	6,84	10,85	6,67-8,11 м (9H)	
9	HCl	p-CH <sub>3</sub>	3,17 уш. (4H)	3,62 уш. (2H) и 3,83 уш. (2H)	2,77 т (7,0)	3,44 т (7,0)	6,84	11,00	6,74-7,23 м (9H)	
11	HCl	p-Br	3,18 уш. (4H)	3,62 уш. (2H) и 3,85 уш. (2H)	2,79 т (8,0)	3,45 т (8,0)	6,95	11,14	6,84-8,08 м (9H)	
12	HCl	m-Cl	3,18 уш. (4H)	3,62 уш. (2H) и 3,83 уш. (2H)	2,79 т (6,0)	3,40 т (6,0)	6,89	11,10	6,86-8,19 м (9H)	

Примечания

- 1 Гидроксильный протон соединения 2 дает сигнал при δ 8,75 м.д.;
- 2 Сигналы протонов пара-метокси группы соединений 3 и 8 находятся, соответственно, при δ 3,45 и 3,84 м.д.;
- 3 Сигналы протонов пара-метильной группы соединений 4 и 9 находятся, соответственно, при δ 2,34 и 2,38 м.д.

которой аксиальные и экваториальные протоны метиленовых групп дают отдельные сигналы.

Как правило, все сигналы гидрохлоридов (**8**, **9**, **11**, **12**) в спектрах ПМР смещаются в более низкие поля по сравнению со спектрами ПМР оснований (**3-7**). Наибольшие смещения наблюдаются у сигналов протонов метиленовых групп, присоединенных к атому азота N1 гетероцикла ( $\sim \Delta\delta$  0,50 м.д. и  $\sim \Delta\delta$  0,70 м.д.). Очевидно, это указывает на координацию протона HCl по атому азота N1 пиперазинового цикла.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  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), ТСХ (этанол, бензол), как реакционные среды (хлороформ) приготовлены по стандартным методикам.

*$\beta$ -(4-Фенилпиперазин-1-ил)пропионитрил (1)*. В трехгорлую круглодонную колбу поместили 20 г (0,123 моль) 4-фенилпиперазина в 100 мл этанола; по каплям добавили 7,35 г (0,123 моль) акрилонитрила в 10 мл этанола. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 3 ч и затем нагревали при 60-7 °С в течение 4 ч. Обработка реакции выполнялась после исчезновения пятен исходных соединений на пластинках Silica gel. Этанол удалили на водоструйном насосе; остаток перекристаллизовали и выделили 20,9 г (79 %)  $\beta$ -(4-фенил-1-ил)пропионитрила (**1**) с т. пл. 50 °С и  $R_f$  0,69.

*Синтез  $\beta$ -(4-фенилпиперазин-1-ил)пропионитрида (2)*. К раствору 10 г (0,032 моль)  $\beta$ -(4-фенилпиперазин-1-ил)пропионитрила (**1**) и 3,23 г (0,047 моль) гидрохлорида гидроксилamina в 60 мл этанола добавили по каплям при комнатной температуре этилат натрия, приготовленный из 1,07 г (0,047 моль) металлического натрия и 30 мл этанола. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Контроль за ходом реакции проводился с помощью ТСХ. После упаривания реакционной смеси и перекристаллизации выделили 8,79 г (75 %)  $\beta$ -(4-фенилпиперазин-

1-ил)пропиоамидоксима (**2**) с т. пл. 156 °С и  $R_f$  0,45.

*Основание *O*-пара-бромбензоил- $\beta$ -(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксима (6)*. К 1 г (0,004 моль)  $\beta$ -(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксима (**2**) и 0,4 г (0,004 моль) триэтиламина в хлороформе добавили 0,88 г (0,004 моль) хлорангидрида пара-бромбензойной кислоты; после исчезновения пятен исходных соединений на пластинке ТСХ реакционную смесь обрабатывали. На водоструйном насосе упарили растворитель; к остатку добавили 20 мл воды и выделили технический **6**; его перекристаллизация дала 1,61 г (93 %) **6** с т. пл. 210 °С и  $R_f$  0,72.

*O*-Ароил- $\beta$ -(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксима (**3-5**, **7**) получены аналогично (таблица 1).

*Гидрохлорид *O*-пара-толуил- $\beta$ -(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксима (9)*. 0,62 г (0,0017 моль) *O*-пара-толуил- $\beta$ -(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксима (**4**) растворили в 20 мл хлороформа и добавили эфирный раствор хлористого водорода до pH 2. Выпавший осадок отфильтровали, перекристаллизовали и получили 0,53 г (78 %) гидрохлорида **9** с т. пл. 132 °С.

Соединения (**8**, **10-12**) получили аналогично; их физико-химические данные приведены в таблице 1.

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. www.arraybiopharma.com/OptimerBuildingBlocks.
2. Tangallapally R.P., Lee R.E.B., Lenaerts A.J.M., Lee R.E. Synthesis of new and potent analogues of anti-tuberculosis agent 5-nitro-furan-2-carboxylic acid 4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)benzylamide with improved bioavailability // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2006, № 16. – P. 2584-2589.
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.

### Резюме

Үш-төрт сатыда жоғары шығыммен алынған туберкулезге қарсы потенциалды белсенділікке шамаланған, *O* – ароил –  $\beta$  – (4-фенилпиперазин-1-ил) пропиоамидоксима дердің негіз және гидрохлоридтері.

РГП "Институт химических наук  
им. А.Б. Бектурова" КН МОН РК,  
г. Алматы

Поступила 05.10.2007 г.