

В. Л. Гейн¹, А. А. Зорина¹, Н. В. Гейн¹, Э. В. Воронина¹, А. П. Кривенько²

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ 2,4-ДИБЕНЗИЛОКСИ(ДИАЛЛИЛОКСИ)КАРБОНИЛ-3-АРИЛ- 5-ГИДРОКСИ-5-МЕТИЛЦИКЛОГЕКСАНОНОВ

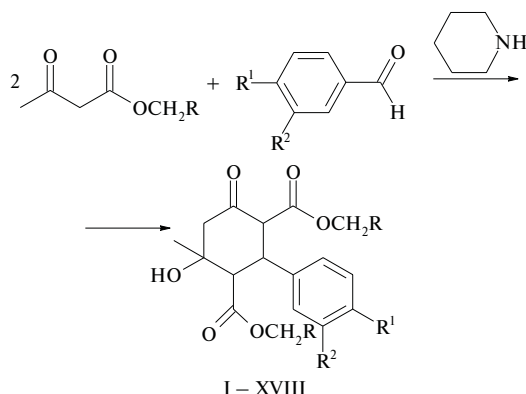
¹ Пермская государственная фармацевтическая академия;² Саратовский государственный университет

Взаимодействием бензилацетоацетата и аллилацетоацетата с ароматическими альдегидами в присутствии основного катализатора пиперидина получены 2,4-дибензилокси(диаллилокси)карбонил-3-арил-5-гидрокси-5-метилциклогексаноны. Структура соединений подтверждена данными ИК, ЯМР ¹Н спектроскопии и масс-спектрометрии. Приведены результаты изучения противомикробной активности синтезированных соединений.

Известно, что β-циклокетолы, содержащие в положениях 2 и 4 цикла ацетильные или алкоксикарбонильные заместители, образуются путем конденсации 1,3-дикарбонильных соединений с ароматическими альдегидами в присутствии основного катализатора [1]. Также установлено, что 3-арил-5-гидрокси-5-метил-2,4-ди(метоксикарбонил)циклогексаноны обладают противомикробной активностью [2].

С целью дальнейшего изучения влияния природы алкильного радикала в алкоксикарбонильной группе на характер протекания данной реакции и биологическую активность полученных соединений представляло интерес взаимодействием соответствующего эфира ацетилаксусной кислоты с ароматическими альдегидами синтезировать β-циклокетолы, содержащие в положениях 2 и 4 цикла бензилокси- и аллилоксикарбонильные заместители, и оценить их противомикробную активность. Известно, что соединения, содержащие в своем составе бензилоксикарбонильную группу, используются в качестве антисептических средств [3].

В результате проведенных исследований нами было установлено, что бензил- и аллилацетоацетаты легко взаимодействуют с ароматическими альдегидами в среде этанола при комнатной температуре в присутствии пиперидина с образованием 2,4-дибензилокси(диаллилокси)карбонил-3-арил-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов (I – XVIII) (табл. 1).



I – VI: R = C₆H₅; VII – XVIII: R = CH = CH₂; I, VII: R¹ = R² = H; II: R¹ = H, R² = NO₂; III – V: R¹ = Br, NO₂, OCH₃, R² = H; VI: R¹ = OH,

R² = OCH₃; VIII – XV: R¹ = Br, NO₂, Cl, F, CH₃, C₂H₅, COOCH₃, N(CH₃)₂, R² = H; XVI, XVII: R¹ = H, R² = NO₂, F; XVIII: R¹ = OH, R² = OC₂H₅.

Соединения I – XVIII представляют собой бесцветные кристаллические вещества, растворимые в хлороформе, ДМФА, ДМСО и нерастворимые в воде.

В ИК-спектрах соединений I – XVIII наблюдаются полосы, обусловленные валентными колебаниями сложноэфирных и кетонной групп в областях 1710 – 1750 и 1685 – 1710 см⁻¹ соответственно, а также полоса валентных колебаний гидроксильной группы в положении 5 алицикла в области 3440 – 3530 см⁻¹ (табл. 2).

В спектрах ПМР соединений I – XVIII присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6,40 – 8,18 м.д., синглет протонов группы CH₃ в области 1,25 – 1,29 м.д., синглет протона OH группы в области 4,94 – 5,20 м.д., триплет протона в положении 3 алицикла с центром в области 3,63 – 4,05 м.д. с J 12 Гц, два дублета протонов в положениях 2 и 4 цик-

Таблица 1
Выходы и температуры плавления дибензилокси(диаллилокси)карбонил-3-арил-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов (I – XVIII)

| Соединение | Выход, % | Т.пл., °С | Брутто-формула |
|------------|----------|-----------|--|
| I | 75 | 162 – 164 | C ₂₉ H ₂₈ O ₆ |
| II | 80 | 160 – 162 | C ₂₉ H ₂₇ NO ₈ |
| III | 84 | 189 – 191 | C ₂₉ H ₂₇ BrO ₆ |
| IV | 74 | 187 – 189 | C ₂₉ H ₂₇ NO ₈ |
| V | 65 | 167 – 169 | C ₃₀ H ₃₀ O ₇ |
| VI | 75 | 184 – 185 | C ₃₀ H ₃₀ O ₈ |
| VII | 55 | 121 – 123 | C ₂₁ H ₂₄ O ₆ |
| VIII | 63 | 134 – 136 | C ₂₁ H ₂₃ BrO ₆ |
| IX | 75 | 160 – 162 | C ₂₁ H ₂₃ NO ₈ |
| X | 65 | 143 – 144 | C ₂₁ H ₂₃ ClO ₆ |
| XI | 66 | 138 – 140 | C ₂₁ H ₂₃ FO ₆ |
| XII | 61 | 126 – 128 | C ₂₂ H ₂₆ O ₆ |
| XIII | 46 | 124 – 126 | C ₂₃ H ₂₈ O ₆ |
| XIV | 60 | 141 – 143 | C ₂₃ H ₂₆ O ₈ |
| XV | 40 | 142 – 143 | C ₂₃ H ₂₉ NO ₆ |
| XVI | 72 | 144 – 146 | C ₂₁ H ₂₃ NO ₈ |
| XVII | 71 | 137 – 139 | C ₂₁ H ₂₃ FO ₆ |
| XVIII | 41 | 154 – 155 | C ₂₃ H ₂₈ O ₆ |

Спектральные характеристики соединений (I – XVIII)

| Соединение | ИК-спектр, δ , см^{-1} | | | | | Спектр ЯМР ^1H (ДМСО), δ , м.д. | | | | | | | | | |
|------------|--|--------------|------|--------------------|-----------------|---|------------------|------------------|------------------|-------------------------------|--|--------------------------------|---------|------------------|--|
| | ОН | COOR | CO | Ar | CH ₃ | ОН | C ² H | C ³ H | C ⁴ H | C ₆ H ₂ | OCH ₂ | Другие | -CH= | -CH ₂ | |
| I | 3500 | 1720 1735 | 1705 | 7,10(м) | 1,26(с) | 4,99(с) | 4,11(д) | 3,94(т) | 3,43(д) | 2,38(д) 2,99(д) | 4,79(д) 4,89(д) 4,90(д) 5,03(д) | — | — | — | |
| II | 3530 | 1715 1725 | 1705 | 7,52(м) | 1,29(с) | 5,02(с) | 4,22(д) | 4,03(т) | 3,56(д) | 2,45(д) 3,00(д) | 4,80(д) 4,90(д) 4,91(д) 4,96(д) | — | — | — | |
| III | 3470 | 1720 1730 | 1700 | 7,17(м) | 1,26(с) | 5,10(с) | 4,09(д) | 3,90(т) | 3,42(д) | 2,38(д) 2,96(д) | 4,81(д) 4,89(д) 4,98(д) 5,06(д) | — | — | — | |
| IV | 3455 | 1707 1740 | 1700 | 7,15(м) | 1,26(с) | 5,00(с) | 4,10(д) | 3,95(т) | 3,47(д) | 2,38(д) 2,96(д) | 4,80(д) 4,89(д) 4,99(д) 5,05(д) | — | — | — | |
| V | 3440 | 1720 1730 | 1695 | 7,02(м) | 1,25(с) | 5,00(с) | 4,05(д) | 3,63(т) | 3,38(д) | 2,36(д) 2,96(д) | 4,79(д) 4,89(д) 4,95(д) 5,03(д) | 3,74(с) | — | — | |
| VI | 3515 | 1725 1740 | 1705 | 6,90(м) | 1,26(с) | 5,00(с) | 4,07(д) | 3,86(т) | 3,39(д) | 2,37(д) 2,94(д) | 4,85(д) 4,95(д) 5,06(д) 5,07(д) | 3,82(с) 8,92(с) | — | — | |
| VII | 3450 | 1735 1740 | 1700 | 7,20(д) 7,28(д) | 1,26(с) | 4,94(с) | 4,05(д) | 3,92(т) | 3,36(д) | 2,37(д) 2,99(д) | 4,33(м) | — | 5,57(м) | 4,99(м) | |
| VIII | 3440 | 1710 1720 | 1690 | 7,27(д) 7,48(д) | 1,26(с) | 5,01(с) | 3,97(д) | 3,88(т) | 3,34(д) | 2,36(д) 3,33(д) | 4,04(м) | — | 5,03(м) | 5,00(м) | |
| IX | 3495 | 1707 1735 | 1680 | 7,62(д) 8,18(д) | 1,29(с) | 5,20(с) | 4,16(д) | 4,05(т) | 3,49(д) | 2,40(д) 3,00(д) | 4,20(м) | — | 5,64(м) | 5,00(м) | |
| X | 3450 | 1730 1740 | 1705 | 7,27(д) 7,40(д) | 1,26(с) | 5,00(с) | 4,09(д) | 4,00(т) | 3,35(д) | 2,39(д) 3,32(д) | 4,35(м) | — | 5,50(м) | 5,10(м) | |
| XI | 3450 | 1705 1725 | 1700 | 7,27(д) 7,50(д) | 1,26(с) | 5,02(с) | 4,10(д) | 4,06(т) | 3,43(д) | 2,47(д) 3,00(д) | 4,19(м) | — | 5,54(м) | 5,00(м) | |
| XII | 3500 | 1707 1740 | 1690 | 7,00(д) 7,24(д) | 1,29(с) | 4,60(с) | 3,97(д) | 3,89(т) | 3,53(д) | 2,40(д) 3,01(д) | 4,35(м) | 2,35(с) | 5,60(м) | 5,00(м) | |
| XIII | 3510 | 1760 1790 | 1700 | 7,15(д) 7,25(д) | 1,26(с) | 4,60(с) | 3,99(д) | 3,90(т) | 3,34(д) | 2,47(д) 3,33(д) | 4,30(м) | 1,20(т) 2,70(кв) | 5,60(м) | 5,00(м) | |
| XIV | 3450 | 1720 1740 | 1700 | 7,45(д) 7,80(д) | 1,25(с) | 4,99(с) | 4,10(д) | 4,00(т) | 3,45(д) | 2,45(д) 3,00(д) | 4,40(м) | 3,85(с) | 5,65(м) | 5,00(м) | |
| XV | 3500 | 1725 1735 | 1707 | 6,65(д) 7,10(д) | 1,29(с) | 4,49(с) | 3,90(д) | 3,84(т) | 3,45(д) | 2,43(д) 2,89(д) | 4,40(м) | 2,95(с) | 5,65(м) | 5,09(м) | |
| XVI | 3450 | 1710 1725 | 1695 | 7,67(д) 8,18(д) | 1,29(с) | 5,19(с) | 4,16(д) | 4,05(т) | 3,53(д) | 2,40(д) 3,00(д) | 4,20(м) | — | 5,02(м) | 4,96(м) | |
| XVII | 3475 | 1730 1740 | 1710 | 6,40(д) 7,25(д) | 1,30(с) | 4,60(с) | 4,00(д) | 3,95(т) | 3,35(д) | 2,50(д) 3,00(д) | 4,40(м) | — | 5,60(м) | 5,05(м) | |
| XVIII | 3450 | 1730 1740 | 1705 | 6,60(д) 6,75(с) | 1,29(с) | 4,50(с) | 3,85(д) | 3,75(т) | 3,20(д) | 2,40(д) 2,80(д) | 4,40(м) | 1,33(т) 4,02(кв) 8,05(с) | 5,69(м) | 5,05(м) | |

ла в области 3,97 – 4,22 и 3,34 – 3,56 м.д. соответственно, с J 12 Гц, два дублета протонов CH₂ группы в положении 6 алицикла в областях 2,36 – 2,50 и 2,89 – 3,33 м.д. с J 13,6 Гц, а также сигналы протонов двух OCH₂ групп в области 4,80 – 5,07 м.д. В спектрах ПМР диаллилксипроизводных (VII – XVIII) наблюдаются мультиплеты протонов -CH= и =CH₂ групп в

областях 5,60 и 5,00 м.д. соответственно. Данные спектров свидетельствуют о существовании синтезированных соединений (I – XVIII) в кристаллическом состоянии и в растворе в кетонной форме (табл. 2).

В масс-спектре соединения VI присутствует пик молекулярного иона с m/z 518 [M⁺], а также пики фрагментных ионов с m/z 500 [M⁺ - H₂O] и 91

[CH₂Ph⁺]. В масс-спектре соединения XVII присутствует пик молекулярного иона с m/z 390 [M⁺], а также пики фрагментных ионов с m/z 372 [M⁺ – H₂O], 287 [M⁺ – (H₂O + COOCH₂CH = CH₂)], 229 [M⁺ – (H₂O + COOCH₂CH = CH₂ + OCH₂CH = CH₂)⁺], 41 [CH₂CH = CH₂]⁺. Характер фрагментации подтверждает строение соединений VI и XVII.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры синтезированных соединений сняты на спектрофотометре UR-20 в виде пасты в вазелиновом масле. Спектры ПМР записаны на приборе Bruker DRX400 (400 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт — ГДМС. Масс-спектры соединений VI и XVII записаны на приборе MX-1320, энергия электронного удара 70 эВ.

2,4-Дибензилокси(диаллилокси)карбонил-3-арил-5-гидрокси-5-метилциклогексаноны (I – XVIII). Бензилацетоацетат (аллилацетоацетат) (0,05 моль) и арилкарбальдегид (0,025 моль) растворяют в этаноле (10 мл). К смеси реагентов прибавляют 1 мл пиперидина и выдерживают при комнатной температуре в течение 1 – 3 суток. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта.

Экспериментальная биологическая часть

Противомикробную активность по отношению к эталонным штаммам золотистого стафилококка и кишечной палочки определяли методом серийных разведений в жидкой питательной среде. Исследуемые вещества растворяли в диметилсульфоксиде в соотношении 1:100 и затем разводили мясоептонным бульоном. Микробная нагрузка составляла 250 000 микробных тел на 1 мл среды. Бактериостатическую активность соединений оценивали по величине минимальной ингибирующей концентрации (МИК) в мкг/мл.

SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF 2,4-DIBENZYLOXY(DIALLYLOXY)CARBONYL-3-ARYL-5-HYDROXY-5-METHYLCYCLOHEXANONES

V. L. Gein¹, A. A. Zorina¹, N. V. Gein¹, E. V. Voronina¹, A. P. Krivenko²

¹ Perm State Pharmaceutical Academy,

² Saratov State University

2,4-Dibenzyloxy(diallyloxy)carbonyl-3-aryl-5-hydroxy-5-methylcyclohexanones are obtained in reaction of benzylacetoacetate and allylacetoacetate with aromatic aldehydes with the main catalyst piperidine present. The structure of compounds is determined by spectroscopy data (NMR ¹H, IR, high resolution mass). The results of the study of antimicrobial activity of synthesized compounds are presented.

Таблица 3
Противомикробная активность соединений I – XVIII

| Соединение | МИК, мкг/мл | |
|-------------------|-------------------|----------------|
| | <i>St. aureus</i> | <i>E. coli</i> |
| I | 500 | 1000 |
| II | 1000 | 1000 |
| III | 1000 | 500 |
| IV | 1000 | 1000 |
| V | 500 | 1000 |
| VI | 1000 | 1000 |
| VII | 1000 | 500 |
| VIII | 1000 | 1000 |
| IX | 500 | 1000 |
| X | 1000 | 1000 |
| XI | 1000 | 1000 |
| XII | 1000 | 1000 |
| XIII | 1000 | 1000 |
| XIV | 1000 | 1000 |
| XV | 1000 | 1000 |
| XVI | 500 | 500 |
| XVII | > 1000 | > 1000 |
| XVIII | 1000 | 1000 |
| Этакридина лактат | 2000 | 500 |
| Ртуть дихлорид | 1000 | 1000 |

Установлено, что исследуемые β-циклокетолы I – XVIII обладают слабой антимикробной активностью (табл. 3).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект №04-03-96042).

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. С. Смирнова, О. П. Плотников, Н. А. Виноградова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **29**(1), 44 – 46 (1995).
2. В. Л. Гейн, Н. В. Гейн, Э. В. Воронина, А. П. Кривенько, *Хим.-фарм. журн.*, **36**(3), 23 – 26 (2002).
3. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, ч. 2, Медицина, Москва(1987), с. 392.

Поступила 23.12.03