

В. Л. Гейн¹, Е. Б. Левандовская¹, Н. В. Носова¹, Н. В. Антонова¹,
Э. В. Воронина¹, М. И. Вахрин¹, А. П. Кривенько²

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ N,N'-ДИАРИЛ-2-АРИЛ-6-ГИДРОКСИ-6-МЕТИЛ-4-ОКСОЦИКЛОГЕКСАН-1,3- ДИКАРБОКСАМИДОВ

¹ ГОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия;

² Саратовский государственный университет

Реакцией N-ариламинов ацетоуксусной кислоты с ароматическими альдегидами в присутствии пиперидина синтезированы N,N'-диарил-2-арил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамиды и исследована их противомикробная активность. Структура соединений подтверждена данными ИК, ЯМР ¹H спектроскопии и масс-спектрометрии.

Ранее было установлено, что при взаимодействии эфиров ацетоуксусной кислоты с ароматическими альдегидами в присутствии основного катализатора образуются диалкил-2-арил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилаты (β -циклокетолы), среди которых обнаружены соединения с противомикробной активностью [1, 2].

В развитие исследований по синтезу циклокетолов представляло интерес изучить взаимодействие ариламинов ацетоуксусной кислоты с ароматическими альдегидами в условиях основного катализа и оценить противомикробную активность полученных соединений.

Нами впервые изучены реакции N-ариламинов ацетоуксусной кислоты с ароматическими альдегидами в присутствии пиперидина. В результате проведенных исследований было установлено, что N-арилацетоацетамиды легко взаимодействуют с альдегидами в этиловом спирте при комнатной температуре в присутствии пиперидина с образованием N,N'-диарил-2-арил-6-гидрокси-6-метил-4-оксициклогексан-1,3-дикарбоксамидов (I – XVI) с выходом 40 – 90 % (табл. 1).

Вероятно, реакция образования циклогексан-1,3-дикарбоксамидов (I – XVI) включает в себя 3 стадии (см. схему). 1. Конденсация β -кетоамида с ароматическим альдегидом 1:1 в присутствии основания с образованием непредельного кетона (А). 2. Частный случай реакции Михаэля: взаимодействие образовавшегося непредельного кетона (А) со второй молекулой β -кетоамида с образованием 1,5-дикетона (В). 3. Внутримолекулярная альдольная конденсация 1,5-дикетона (В) в присутствии основания, приводящая к соответствующим циклокетонам (I – XVI).

Возможная циклизация с образованием пиперидинового цикла (С) не происходит, по-видимому, вследствие стерических препятствий, а также ввиду низкой нуклеофильности атома азота N-ариламидной группы.

На протекание данной реакции оказывает влияние природа заместителя в ароматическом альдегиде. Электроноакцепторные заместители, находящиеся в *para*- и *meta*-положении облегчают протекание реакции, при этом выход продукта достигает 70 – 85 %.

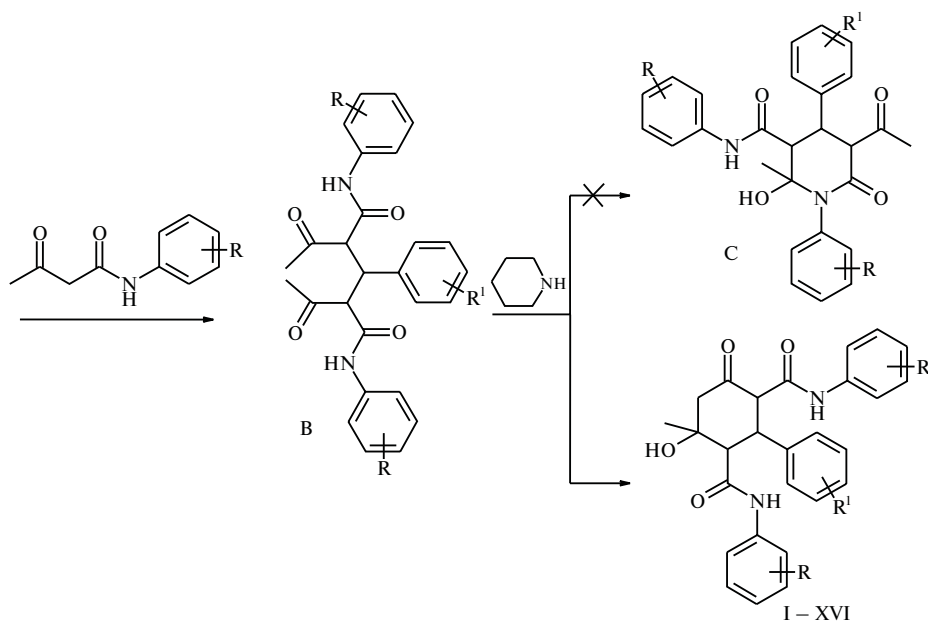
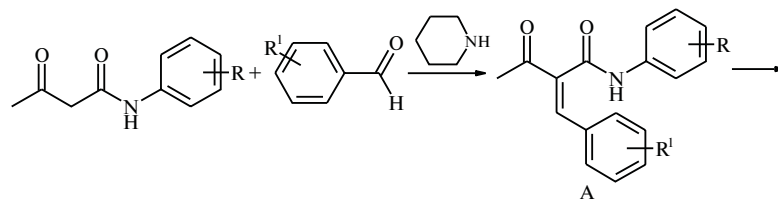
Высокий выход (80 – 90 %) наблюдается и в случае, когда в *para*-положении по отношению к альдегидной группе находится атом галогена, что, по-видимому, связано со значительным вкладом отрицательного индуктивного эффекта атома галогена в распределение электронной плотности в кольце. Положение и характер заместителей в ариламидах ацетоуксусной кислоты не оказывают существенного влияния на скорость протекания реакции и выходы образующихся продуктов, что, по-видимому, объясняется их значительным удалением от реакционных центров (от атомов углерода в положениях 2 и 4 в N-ариламидах).

Полученные соединения I – XVI представляют собой бесцветные кристаллические вещества, растворимые в обычных органических растворителях и нерастворимые в воде. Структура синтезированных соединений подтверждена данными ИК- и ЯМР ¹H спектроскопии (табл. 2).

В ИК-спектре соединений II, III, VI, VIII – XI присутствуют полосы валентных колебаний 2 вторичных аминогрупп в области 3256 – 3544 см⁻¹, гидроксильной группы при 3368 – 3440 см⁻¹; карбонильных N-ариламидных групп при С¹ и С³ в областях 1620 – 1656 и 1631 – 1680 см⁻¹ соответственно, кетонной группы в положении 4 цикла при 1716 – 1728 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹H соединений I – III, V – XI присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6,65 – 7,59 м. д.; сигнал протона гидроксильной группы в положении 6 цикла в области 5,10 – 5,69 м. д.; 2 дублета протонов метиленовой группы в положении 5 цикла в области 2,43 – 2,88 и 2,42 – 2,90 м. д.; триплет протона в положении 2 цикла в области 3,92 – 4,12 м. д.; дублет протона в положении 3 цикла в области 3,30 – 3,95 м. д.; дублет протона в положении 1 цикла в области 3,16 – 3,29 м. д.; синглеты 2 NH-протонов в области 8,92 – 9,72 м. д. и синглет протонов СН₃ группы в положении 6 алицикла в области 1,30 – 1,39 м. д.

В масс-спектре соединения III присутствует пик молекулярного иона с *m/z* 476, а также пики фрагментных ионов с *m/z* 458 [M⁺-H₂O]⁺, 338 [M⁺-H₂O-PhNHCO]⁺,



I: R = H; R' = H,
 II: R = H; R' = 4-OCH₃,
 III: R = H; R' = 4-Cl,
 IV: R = H; R' = 3-NO₂,
 V: R = 2-CH₃; R' = H,
 VI: R = 2-OCH₃; R' = H,
 VII: R = 2-CH₃; R' = 4-OCH₃,
 VIII: R = 2-CH₃; R' = 4-Cl,

I – XVI
 IX: R = 2-CH₃; R' = 3-NO₂,
 X: R = 2-OCH₃; R' = 4-OCH₃,
 XI: R = 2-OCH₃; R' = 4-Cl,
 XII: R = 2-OCH₃; R' = 3-NO₂,
 XIII: R = 4-Cl; R' = H,
 XIV: R = 4-Cl; R' = 4-Cl,
 XV: R = 4-Cl; R' = 4-OCH₃,
 XVI: R = 4-Cl; R' = 3-NO₂.

Таблица 1
 Выходы и температуры плавления N,N'-диарил-2-арил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов (I – XVI)

Соединение	Выход, %	Тпл., °С	Брутто-формула
I	68	229 – 230	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₄
II	79	222 – 226	C ₂₈ H ₂₈ N ₂ O ₅
III	62	245 – 246	C ₂₇ H ₂₅ ClN ₂ O ₄
IV	65	226 – 227	C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₆
V	69	256 – 258	C ₂₉ H ₃₀ N ₂ O ₄
VI	64	250 – 251	C ₂₉ H ₃₀ N ₂ O ₆
VII	71	249 – 250	C ₃₀ H ₃₂ N ₂ O ₅
VIII	89	248 – 249	C ₂₉ H ₂₉ ClN ₂ O ₄
IX	80	251 – 253	C ₂₉ H ₂₉ N ₃ O ₆
X	90	249 – 250	C ₃₀ H ₃₂ N ₂ O ₇
XI	86	237 – 239	C ₂₉ H ₂₉ ClN ₂ O ₆
XII	41	231 – 233	C ₂₉ H ₂₉ N ₃ O ₈
XIII	33	245 – 247	C ₂₇ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O ₄
XIV	57	251 – 253	C ₂₇ H ₂₃ Cl ₃ N ₂ O ₄
XV	80	249 – 251	C ₂₈ H ₂₅ Cl ₂ N ₂ O ₅
XVI	65	240 – 242	C ₂₇ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₆

120 [PhNHCO]⁺, 93 [PhNH₂]⁺, что полностью подтверждает предлагаемую структуру.

Синтезированные соединения I – XVI не дают окрашивание со спиртовым раствором хлорида желе-

за(III), что, наряду с данными спектров, свидетельствует о существовании соединений I – XVI и в кристаллическом состоянии, и в растворе в кетонной форме.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры синтезированных соединений сняты на спектрофотометре SPECORD-85 в виде пасты в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H записаны на приборах Bruker AM-300 (300 МГц) и Bruker DR-500 (500 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектр получен на приборе FINNIGAN MAT. IN-COS 50 с энергией ионизирующего излучения 70 эВ.

N,N'-диарил-2-арил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамиды (I – XVI). Общая методика.

N-ариламид ацетоуксусной кислоты (0,02 моль) и ароматический альдегид (0,01 моль) растворяют в 20 мл этанола с нагреванием при необходимости. К смеси реагентов добавляют 1 мл пиперидина и выдерживают при комнатной температуре в течение 1 сут. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта.

ИК-спектры и спектры ЯМР ^1H , N , N' -диарил-2-арил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}					Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц								
	$\text{C}^1\text{CON}_{\text{Ar}}$	$\text{C}^3\text{CON}_{\text{Ar}}$	C^4O	NH	OH	Ar	OH	NH	CH_3	CH_2 (J)	C^2H	C^3H	C^1H	
I						6,94(м) 7,40(м)	5,10	9,64(с) 9,69(с)	1,31(с)	2,79 – 2,84(д) 2,44 – 2,51(д) (14 Гц)	4,07(т) 4,12(т) 12 Гц	3,90 – 3,95(д) 12 Гц	3,20 – 3,24(д)	
II	1656	1680	1724	3304	-	6,73(м) 7,42(м)	5,20	9,63(с) 9,68(с)	1,30(с)	2,43 – 2,50(д) 2,77 – 2,82(д)	4,07(т)	3,84 – 3,88(д)	3,16 – 3,20(д)	
III	1600	1632	1716	3304	3400	6,97(м) 7,36(м)	5,15	9,63(с) 9,72(с)	1,30(с)	2,81 – 2,88(д) 2,42 – 2,50(д)	4,11(т) 4,13(т)	3,89 – 3,92(т)	3,20 – 3,25(д)	
V						6,90(м) 7,35(м)	5,20	9,10(с) 9,30(с)	1,38(с)	2,82 – 2,88(д) 2,45 – 2,50(д)	4,04(т)	3,30 – 3,33(д) 3,30 – 3,34(д)	3,19 – 3,20(д)	
VI	1648	1648	1716	3544	3400	6,75(м) 7,69(м)	5,62	8,94(с) 9,30(с)	1,32(с)	2,78 – 2,81(д) 2,44 – 2,48(д)	3,92(т) 3,99(т)	3,76 – 3,82(д)	3,22 – 3,28(д)	
VII						6,85(м) 7,25(м)	5,20	9,05(с) 9,29(с)	1,40	2,75 – 2,80(д) 2,83 – 2,90(д)	3,97(т) 3,99(т)	3,70 – 3,72(д)	3,24 – 3,29(д)	
VIII	1520	1656	1716	3256	3368	6,98(м) 7,35(м)	5,25	9,12(с) 9,34(с)	1,39					
IX	1648	1660	1728	3288	3432		5,30							
X	1604	1672	1716	3352	3440	6,65(м) 7,95(м)	5,62	8,92(с) 9,30(с)	1,32					
XI	1656	1664	1716	3352	3440	6,80(м) 7,90(м)	5,69	9,00(с) 9,35(с)	1,32	2,80 – 2,82(д) 2,45 – 2,47(д)	3,91(т) 3,99(т)	3,82(д) 3,75(д)	3,28 – 3,30(д)	

Таблица 3
Противомикробная активность соединений I – III, V – XI

Соединение	МИК, мкг/мл	
	<i>St. aureus</i>	<i>E. coli</i>
I	1000	1000
II	1000	1000
III	1000	1000
V	1000	1000
VI	1000	1000
VII	1000	1000
VIII	1000	1000
IX	1000	1000
X	1000	1000
XI	1000	1000
Дихлорид ртути	1000	1000
Лактат этакридина	2000	500

Экспериментальная биологическая часть

Противомикробную активность соединений I – III, V – XI по отношению к штаммам кишечной палочки

E. coli и золотистому стафилококку *St. aureus* определяли методом двукратных серийных разведений в мясопептонном бульоне при бактериальной загрузке 250 тыс. микробных единиц в 1 мл раствора. За действующую дозу принимали минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) соединения — максимальное разведение, приводящее к полному подавлению развития тест-микробов. В качестве препаратов сравнения использовали дихлорид ртути и лактат этакридина.

Проведенные исследования показали, что изученные соединения (табл. 3) обладают слабой антимикробной активностью в отличие от ранее синтезированных диалкил-2-арил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилатов [1, 2].

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 04 – 03 – 96042).

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Л. Гейн, Н. В. Гейн, Э. В. Воронина, А. П. Кривенько, *Хим.-фарм. журн.*, **36**(3), 23 – 26 (2002).
2. В. Л. Гейн, А. А. Зорина, Н. В. Гейн и др., *Хим.-фарм. журн.*, **39**(4), 21 – 23 (2005).

Поступила 26.12.06

SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF
 N , N' -DIARYL-2-ARYL-6-HYDROXY-6-METHYL-4-OXOCYCLOHEXANE-1,3-DICARBOXAMIDES

V. L. Gein¹, E. B. Levandovskaya¹, N. V. Nosova¹, N. V. Antonova¹, E. V. Voronina¹, M. I. Vakhri¹, A. P. Krivenko²

¹ Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia;

² Saratov State University, Saratov, Russia

A series of N , N' -diaryl-2-aryl-6-hydroxy-6-methyl-4-oxocyclohexane-1,3-dicarboxamides have been synthesized by the reaction of acetoacetic acid amides with aromatic aldehyde in the presence of piperidine. The structure of products was determined by IR, ^1H NMR, and mass spectroscopy. Data on the antimicrobial activity of the synthesized compounds are presented.