

В. Л. Гейн¹, А. В. Вагапов¹, Н. В. Носова¹, Э. В. Воронина¹, М. И. Вахрин¹,
А. П. Кривенько²

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ 2-АЦЕТИЛ-5-ГИДРОКСИ-5-МЕТИЛ-3-ФЕНИЛ-1-ЦИКЛОГЕКСАНОНА И АЛКИЛ-4-ГИДРОКСИ-4-МЕТИЛ-2-ОКСО-6-ФЕНИЛЦИКЛОГЕКСАН- 1-КАРБОКСИЛАТОВ

¹ ГОУ ВПО "Пермская государственная фармацевтическая академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию", Пермь, Россия; e-mail: geinvl48@mail.ru;

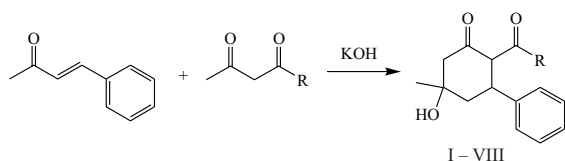
² Саратовский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского, Саратов, Россия

При взаимодействии бензальацетона с различными эфирами ацетоуксусной кислоты и ацетилацетоном в спиртовом растворе гидроксида калия получены 2-ацетил-5-гидрокси-5-метил-3-фенил-1-циклогексанон и алкил-4-гидрокси-4-метил-2-оксо-6-фенилциклогексан-1-карбоксилаты. Изучена противомикробная активность полученных соединений.

Ключевые слова: циклогексанон, циклогексанкарбоксилаты, противомикробная активность, β-циклокетолы, алкил-2-оксоциклогексанкарбоксилаты.

Известно, что ряд циклокетолов и их производных обладают в разной степени выраженной противомикробной активностью [1–3]. Следует отметить, что противомикробная активность изучалась в основном для соединений, имеющих в положениях 1, 3 цикла алкоксикарбонильные или ацетильные группы. С целью синтеза новых циклокетолов и изучения влияния их структуры на противомикробное действие, нами была поставлена задача получить β-циклокетолы, содержащие в своем составе 1 ацетильную или алкоксикарбонильную группу, и установить, каким образом данные структурные изменения окажут влияние на противомикробную активность полученных соединений.

Используя известную методику [4], мы изучили взаимодействие бензальацетона с различными эфирами ацетоуксусной кислоты и ацетилацетоном в спиртовом растворе гидроксида калия. Оказалось, что при смешении эквимольных количеств реагентов в присутствии каталитического количества гидроксида калия в спирте при комнатной температуре образуются алкил-4-гидрокси-4-метил-2-оксо-6-фенилциклогексан-1-карбоксилаты (I–VII) и 2-ацетил-5-гидрокси-5-метил-3-фенил-1-циклогексанон (VIII) (табл. 1).



R = CH₃O(I), C₂H₅O(II), (CH₃)₂CHO(III), CH₂ = CHCH₂O(IV), (CH₃)₃CO(V), (CH₃)₂CHCH₂O(VI), C₆H₅CH₂O(VII), CH₃(VIII).

В ИК-спектрах соединений I–VII имеются интенсивные полосы поглощения сложноэфирной (1728–1736 см⁻¹) и кетонной (1700–1704 см⁻¹) групп, а также полоса поглощения гидроксильной группы (3424–3432 см⁻¹) (табл. 2). В ИК-спектре соединения VIII присутствуют полосы поглощения ке-

тонных групп (1692 и 1720 см⁻¹) и гидроксильной группы (3432 см⁻¹).

В ЯМР ¹H спектрах соединений I–VII помимо сигналов ароматических протонов присутствует синглет 3 протонов метильной группы в положении 4 алицикла в области 1,19–1,22 м.д., дублет и триплет 2 протонов в положении 5 алицикла в области 1,79–2,18 м.д., 2 дублета протонов в положении 3 алицикла в виде АВ-системы в области 2,28–2,79 м.д. с J 13–14 Гц, мультиплет протона в положении 6 алицикла в области 3,57–3,63 м.д., дублет протона в положении 1 алицикла в области 3,79–4,08 м.д. с J 12–13 Гц и синглет протона гидроксильной группы в области 4,74–4,85 м.д. (табл. 2).

В ЯМР ¹H спектре соединения VIII присутствуют сигналы ароматических протонов в области 7,18 и 7,28 м.д., синглет метильной группы ацетильного остатка в области 1,90 м.д., синглет 3 протонов метильной группы в положении 5 алицикла в области 1,21 м.д., дублет и триплет 2 протонов в положении 4 алицикла в области 1,81 и 2,16 м.д., 2 дублета протонов в положении 6 алицикла в виде АВ-системы в области 2,31 и 2,78 м.д. с J 13 Гц, мультиплет протона в положении 3 алицикла в области 3,59 м.д., дублет про-

Таблица 1
Выходы и температуры плавления полученных соединений

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула
I	40,7	155–157	C ₁₅ H ₁₈ O ₄
II	47,7	148–150	C ₁₆ H ₂₀ O ₄
III	50,1	177–179	C ₁₇ H ₂₂ O ₄
IV	17,0	138–140	C ₁₇ H ₂₀ O ₄
V	48,5	181–183	C ₁₈ H ₂₄ O ₄
VI	56,8	166–168	C ₁₈ H ₂₄ O ₄
VII	63,1	156–157	C ₂₁ H ₂₂ O ₄
VIII	52,7	165–166	C ₁₅ H ₁₈ O ₃

Спектральные характеристики соединений I – VII

Соединение	ИК-спектр, ν , см^{-1}						ЯМР ^1H спектр, δ , м. д.						
	CO	COO	OH	CH ₃	C ⁵ H _B	C ⁵ H _A	C ³ H _B	C ³ H _A	C ⁶ H	C ¹ H	OH	C ₆ H ₅	R
I	1704	1736	3432	1,22(с)	1,81(д)	2,18(т)	2,33(д)	2,79(д)	3,61(м)	3,99(д)	4,77(с)	7,19(м) 7,28(м)	3,48(с)
II	1704	1728	3432	1,22(с)	1,83(д)	2,18(т)	2,32(д)	2,78(д)	3,59(м)	3,96(д)	4,77(с)	7,19(м) 7,28(м)	0,94(т) 3,83(кв)
III	1704	1728	3424	1,22(с)	1,81(д)	2,06(т)	2,30(д)	2,76(д)	3,59(м)	3,88(д)	4,74(с)	7,18(м) 7,28(м)	0,96(д) 1,01(д) 4,66(м)
IV	1700	1736	3424	1,22(с)	1,82(д)	2,05(т)	2,32(д)	2,79(д)	3,60(м)	4,04(д)	4,85(с)	7,20(м) 7,29(м)	4,35(д) 5,00(м) 5,65(м)
V	1704	1728	3424	1,19(с)	1,79(д)	2,02(т)	2,28(д)	2,75(д)	3,59(м)	3,79(д)	4,74(с)	7,20(м) 7,29(м)	1,13(с)
VI	1704	1732	3432	1,22(с)	1,82(д)	2,04(т)	2,32(д)	2,79(д)	3,57(м)	3,99(д)	4,77(с)	7,18(м) 7,28(м)	0,69(м) 1,62(м) 3,57(м)
VII	1704	1728	3432	1,22(с)	1,82(д)	2,05(т)	2,33(д)	2,79(д)	3,63(м)	4,08(д)	4,78(с)	7,24(м) 7,29(м)	6,99(м) 7,24(м) 4,94(д) 4,96(д)

Таблица 3
Противомикробная активность соединений I – VIII

Соединение	МИК, мкг/мл	
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
I	1000	1000
II	1000	1000
III	1000	1000
IV	1000	1000
V	1000	1000
VI	1000	1000
VII	1000	1000
VIII	500	1000
Ртути дихлорид	1000	1000
Этакридина лактат	2000	500

тона в положении 2 алицикла в области 4,13 м.д. с J 12 Гц и синглет протона гидроксильной группы в области 4,78 м.д.

В масс-спектре соединения IV присутствует пик молекулярного иона с m/z 288, пик иона с m/z 270 $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$, а также пики фрагментарных ионов с m/z 229 $[\text{M} - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2]^+$ и m/z 185 $[\text{M} - \text{H}_2\text{O} - \text{COOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2]^+$, подтверждающих предполагаемую структуру. Масс-спектры соединений I – III и V – VIII имеют аналогичную фрагментацию.

Данные спектров свидетельствуют о существовании соединений I – VIII в кристаллическом состоянии и в растворе в кетонной форме.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры синтезированных соединений сняты на спектрофотометре Sresord 80 в виде пасты в вазелино-

вом масле. Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Bruker DRX500 (500 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт — ТМС. Масс-спектры соединений I – VIII записаны на приборе MX-1320, энергия электронного удара 70 эВ.

Алкил-4-гидрокси-4-метил-2-оксо-6-фенилциклогексан-1-карбоксилаты (I – VII) и 2-ацетил-5-гидрокси-5-метил-3-фенил-1-циклогексанон (VIII). Общая методика. К 0,05 моль спиртового раствора соответствующего эфира ацетоксусной кислоты (для соединения VIII — ацетилацетона) добавляли 5 мл 10 % спиртового раствора гидроксида калия и при интенсивном перемешивании добавляли 0,055 моль бензальацетона. После введения всего бензальацетона смесь оставляли до выпадения осадка. Осадок промывали водой и перекристаллизовывали из этанола.

Полученные соединения I – VIII представляют собой бесцветные кристаллические вещества растворимые в ацетоне, ДМСО, ДМФА, при нагревании растворимые в этаноле, практически нерастворимые в диэтиловом эфире и воде.

Экспериментальная биологическая часть

Противомикробную активность по отношению к штаммам кишечной палочки *E. coli* и золотистого стафилококка *S. 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 полученные нами циклокетоны обладают слабой противомикробной активностью (табл. 3).

ЛИТЕРАТУРА

1. В. В. Сорокин, В. Л. Гейн, А. В. Григорьев, А. П. Кривенько (ред.), *Химия для медицины и ветеринарии*, Саратов (1998), сс. 180 – 182.

2. В. Л. Гейн, Н. В. Гейн, Э. В. Воронина, А. П. Кривенько, *Хим.-фарм. журн.*, **36**(3), 23 – 26 (2002).
3. В. Л. Гейн, А. А. Зорина, Н. В. Гейн, Э. В. Воронина, *Хим.-фарм. журн.*, **39**(4), 21 – 23 (2005).
4. Е. Б. Усова, Л. И. Лысенко, Г. Д. Крапивин, В. Г. Кульневич, *Химия гетероцикл. соедин.*, № 5, 639 – 647 (1996).

Поступила 02.06.08

SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF 2-ACETYL-5-HYDROXY-5-METHYL-3-PHENYL-1-CYCLOHEXANONE AND ALKYL-4-HYDROXY-4-METHYL-2-OXO-6-PHENYLCYCLOHEXAN-1-CARBOXYLATES

V. L. Gein^{1*}, A. V. Vagapov¹, N. V. Nosova¹, E. V. Voronina¹, M. I. Vakhnin², and A. P. Kriven'ko²

¹ Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990Russia;

² Saratov State University, Saratov, Russia

* e-mail: geinvl48@mail.ru

A series of 2-acetyl-5-hydroxy-5-methyl-3-phenyl-1-cyclohexanone and alkyl-4-hydroxy-4-methyl-2-oxo-6-phenylcyclohexan-1-carboxylates have been obtained via interaction of benzalacetone with various alkyl acetoacetates and acetylacetone in an ethanol solution of potassium hydroxide. The antimicrobial activity of the synthesized compounds has been studied.

Key words: cyclohexanone, cyclohexancarboxylates, antimicrobial activity, β -cycloketones, alkyl-2-oxocyclohexancarboxylates