

В. Л. Гейн¹, А. А. Зорина¹, И. В. Носова¹, Э. В. Воронина¹, М. И. Вахрин¹,
А. И. Кривенько²

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ ТЕТРАГИДРОИНДАЗОЛОВ И ЦИКЛОГЕКСАНОВ

¹ Пермская государственная фармацевтическая академия;

² Саратовский государственный университет

Реакция 2,4-добензилокси(диаллилокси)карбонилциклогексанонов (I – XIV) с гидразингидратом протекает с участием 1,3-диоксофрагмента с образованием тетрагидроиндазолов (XV – XXVIII). Взаимодействие β-циклокетолов (I – XIV) с фенилгидразином во всех случаях приводит к образованию фенилгидразонов (XXIX – XXXVI). Структура соединений (XV – XXXVI) подтверждена данными ИК и ЯМР ¹H спектроскопии. Приведены результаты изучения противомикробной активности синтезированных соединений.

Известно, что природа алкильного радикала в алкоксикарбонильной группе β-циклокетолов оказывает влияние на скорость и направление протекания реакций с нуклеофильными реагентами [1 – 5]. Так диметокси- [4], диэтокси-[1 – 3] и диизопропоксикарбонилзамещенные циклогексаноны [5] при взаимодействии с гидразингидратом образуют тетрагидроиндазолы, а ди-*трет*-бутоксикарбонилзамещенные циклокетолы — гидразоны [4].

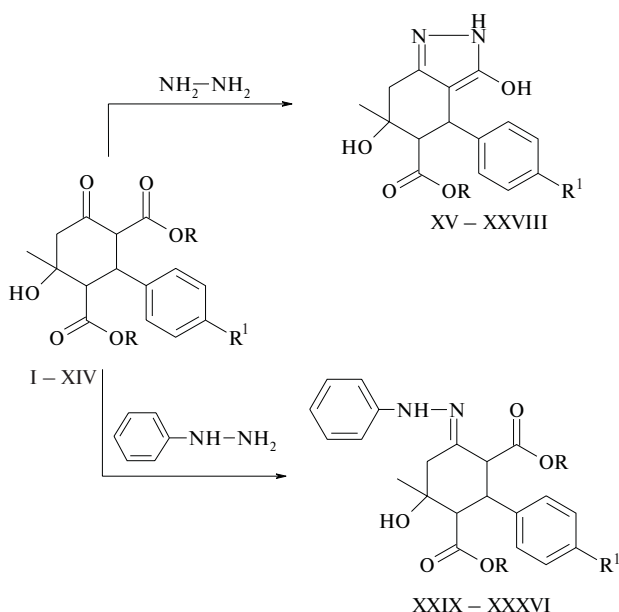
В реакции с фенилгидразином независимо от природы алкильного радикала в алкоксикарбонильной группе образуются производные по карбонильной группе алицикла — фенилгидразоны [1, 5], однако известно [1], что диацетилзамещенные циклокетолы взаимодействуют с фенилгидразином с участием 1,3-диоксофрагмента и гетероциклизацией с образованием соответствующих индазолов. Отсутствие цикли-

зации в случае алкоксикарбонильных заместителей, по-видимому, связано с низкой электрофильностью атома углерода сложноэфирного заместителя по сравнению с ацетильным. Так же у ряда замещенных β-циклокетолов и их производных была обнаружена антимикробная активность [6].

Нами с целью дальнейшего изучения влияния алкильного радикала в алкоксикарбонильной группе на направление протекания реакций с нуклеофильными реагентами, а также с целью получения новых конденсированных систем из гетероциклов и изучения их противомикробного действия, в реакцию с гидразином и фенилгидразином были введены ранее описан-

Таблица 1
Выходы и температуры плавления 4-арил-3,6-дигидрокси-6-метил-5-бензилокси(аллилокси)карбонил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазолов (XV – XXVIII) и 1-фенилгидразонов 2,4-добензилокси(диаллилокси)карбонил-3-арил-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов (XXIX – XXXVI)

Соединение	Выход, %	Т.пл., °С	Брутто-формула
XV	86	276 – 278	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₄
XVI	87	278 – 280	C ₂₂ H ₂₁ BrN ₂ O ₅
XVII	74	265 – 267	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₅
XVIII	43	253 – 255	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₅
XIX	90	264 – 265	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₅
XX	79	290 – 291	C ₂₂ H ₂₁ ClN ₂ O ₄
XXI	79	295 – 296	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₆
XXII	89	268 – 270	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₄
XXIII	84	293 – 295	C ₁₇ H ₁₉ BrN ₂ O ₄
XXIV	54	226 – 229	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₅
XXV	50	253 – 255	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₅
XXVI	82	263 – 264	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₄
XXVII	90	285 – 287	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₂ O ₄
XXVIII	92	290 – 291	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₆
XXIX	65	193 – 195	C ₃₅ H ₃₄ N ₂ O ₅
XXX	72	193 – 195	C ₃₆ H ₃₆ N ₂ O ₅
XXXI	75	259 – 261	C ₃₅ H ₃₃ N ₃ O ₇
XXXII	69	202 – 204	C ₃₆ H ₃₆ N ₂ O ₆
XXXIII	39	176 – 178	C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₅
XXXIV	39	181 – 183	C ₂₇ H ₂₉ BrN ₂ O ₅
XXXV	33	160 – 163	C ₂₉ H ₃₄ N ₂ O ₆
XXXVI	45	189 – 191	C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₇



I – VII; XV – XXI; XXIX – XXXII: R = CH₂Ph.

VIII – XIV; XXII – XXVIII; XXXIII – XXXVII: R = CH₂CH=CH₂.

I – XXVIII: R¹ = H, Br, OCH₃, OC₂H₅, CH₃, Cl, NO₂.

XXIX – XXXII: R¹ = H, CH₃, NO₂, OCH₃.

XXXIII – XXXVI: R¹ = H, Br, OC₂H₅, NO₂.

ИК спектры и спектры ЯМР ^1H 4-арил-3,6-дигидрокси-6-метил-5-бензилокси(аллилокси)карбонил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-индазолов (XV – XXVIII) и 1-фенилгидразонов 2,4-дибензилокси(диаллилокси)карбонил-3-арил-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов (XXIX – XXXVI)

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.
XV	1720 (COO), 3325 (NH, =COH), 3520 (OH)	1,26 (с, 3H, CH ₃), 2,50 (д, 1H, C ⁷ H _A H _B), 2,68 (д, 1H, C ⁷ H _A H _B), 2,82 (д, 1H, C ⁵ H), 4,05 (д, 1H, C ⁴ H), 4,60 (с, 1H, OH), 4,90, 5,05 (2д, 2H, OCH ₂ C ₆ H ₅), 7,53 (м, 10H, OCH ₂ C ₆ H ₅ + C ₆ H ₅), 9 – 10 (уш., 2H, NH, OH)
XVI	1735 (COO), 3200 (NH, =COH), 3500 (OH)	1,26 (с, 3H, CH ₃), 2,54 (д, 1H, C ⁷ H _A H _B), 2,68 (д, 1H, C ⁷ H _A H _B), 2,80 (д, 1H, C ⁵ H), 4,04 (д, 1H, C ⁴ H), 4,60 (с, 1H, OH), 4,92, 5,00 (2д, 2H, OCH ₂ C ₆ H ₅), 7,25 (м, 9H, OCH ₂ C ₆ H ₅ + 4-BrC ₆ H ₄), 8 – 12 (уш., 2H, NH, OH)
XVII	1715 (COO), 3405 (NH, =COH), 3525 (OH)	1,21 (с, 3H, CH ₃), 2,53 (д, 1H, C ⁷ H _A H _B), 2,63 (д, 1H, C ⁷ H _A H _B), 2,78 (д, 1H, C ⁵ H), 3,76 (с, 3H, 4-OCH ₃ C ₆ H ₄), 4,03 (д, 1H, C ⁴ H), 4,49 (с, 1H, OH), 4,90, 5,02 (2д, 2H, OCH ₂ C ₆ H ₅), 7,00 (м, 9H, OCH ₂ C ₆ H ₅ + 4-OCH ₃ C ₆ H ₄), 8 – 12 (уш., 2H, NH, OH)
XVIII	1745 (COO), 3263 (NH, =COH), 3440 (OH)	1,20 (т, 3H, 4-CH ₃ CH ₂ OC ₆ H ₄), 1,26 (с, 3H, CH ₃), 2,52 (д, 1H, C ⁷ H _A H _B), 2,63 (д, 1H, C ⁷ H _A H _B), 2,75 (д, 1H, C ⁵ H), 3,80 (кв, 2H, 4-CH ₃ CH ₂ OC ₆ H ₄), 4,20 (д, 1H, C ⁴ H), 4,55 (с, 1H, OH), 4,90, 5,00 (2д, 2H, OCH ₂ C ₆ H ₅), 7,00 (м, 9H, OCH ₂ C ₆ H ₅ + 4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄), 9 – 12 (уш., 2H, NH, OH)
XIX	1720 (COO), 3240 (NH, =COH), 3460 (OH)	1,21 (с, 3H, CH ₃), 2,27 (с, 3H, 4-CH ₃ C ₆ H ₄), 2,50 (д, 1H, C ⁷ H _A H _B), 2,63 (д, 1H, C ⁷ H _A H _B), 2,77 (д, 1H, C ⁵ H), 4,04 (д, 1H, C ⁴ H), 4,50 (с, 1H, OH), 4,88, 5,01 (2д, 2H, OCH ₂ C ₆ H ₅), 7,12 (м, 9H, OCH ₂ C ₆ H ₅ + 4-CH ₃ C ₆ H ₄), 8 – 12 (уш., 2H, NH, OH)
XX	1730 (COO), 3225 (NH, =COH), 3450 (OH)	1,26 (с, 3H, CH ₃), 2,54 (д, 1H, C ⁷ H _A H _B), 2,86 (д, 1H, C ⁵ H), 2,90 (д, 1H, C ⁷ H _A H _B), 4,23 (д, 1H, C ⁴ H), 4,67 (с, 1H, OH), 4,90, 5,02 (2д, 2H, OCH ₂ C ₆ H ₅), 7,55 (м, 9H, OCH ₂ C ₆ H ₅ + 4-ClC ₆ H ₄), 9 – 12 (уш., 2H, NH, OH)
XXI	1745 (COO), 3300 (NH, =COH), 3500 (OH)	1,26 (с, 3H, CH ₃), 2,54 (д, 1H, C ⁷ H _A H _B), 2,68 (д, 1H, C ⁷ H _A H _B), 2,80 (д, 1H, C ⁵ H), 4,20 (д, 1H, C ⁴ H), 4,60 (с, 1H, OH), 4,92, 5,05 (2д, 2H, OCH ₂ C ₆ H ₅), 7,00 (м, 9H, OCH ₂ C ₆ H ₅ + 4-NO ₂ C ₆ H ₄), 8 – 12 (уш., 2H, NH, OH)
XXII	1715 (COO), 3325 (NH, =COH), 3505 (OH)	1,26 (с, 3H, CH ₃), 2,45 (д, 1H, C ⁷ H _A H _B), 2,65 (д, 1H, C ⁷ H _A H _B), 2,70 (д, 1H, C ⁵ H), 4,10 (м, 2H, OCH ₂ CHCH ₂), 4,35 (д, 1H, C ⁴ H), 4,45 (с, 1H, OH), 5,00 (м, 2H, OCH ₂ CHCH ₂), 5,60 (м, 1H, OCH ₂ CHCH ₂), 7,15 (м, 5H, C ₆ H ₅), 10 – 11,5 (уш., 2H, NH, OH)
XXIII	1720 (COO), 3260 (NH, =COH), 3420 (OH)	1,26 (с, 3H, CH ₃), 2,50 (д, 1H, C ⁷ H _A H _B), 2,65 (д, 1H, C ⁷ H _A H _B), 2,75 (д, 1H, C ⁵ H), 4,10 (д, 1H, C ⁴ H), 4,39 (м, 2H, OCH ₂ CHCH ₂), 4,40 (с, 1H, OH), 5,05 (м, 2H, OCH ₂ CHCH ₂), 5,65 (м, 1H, OCH ₂ CHCH ₂), 7,10, 7,32 (2д, 4H, 4-BrC ₆ H ₄), 10,3 – 11,5 (уш., 2H, NH, OH)
XXIV	1730 (COO), 3250 (NH, =COH), 3445 (OH)	1,25 (с, 3H, CH ₃), 2,50 (д, 1H, C ⁷ H _A H _B), 2,65 (д, 1H, C ⁷ H _A H _B), 2,70 (д, 1H, C ⁵ H), 3,75 (с, 3H, 4-CH ₃ OC ₆ H ₄), 4,05 (д, 1H, C ⁴ H), 4,40 (м, 2H, OCH ₂ CHCH ₂), 4,50 (с, 1H, OH), 5,05 (м, 2H, OCH ₂ CHCH ₂), 5,65 (м, 1H, OCH ₂ CHCH ₂), 6,65, 7,10 (2д, 4H, 4-CH ₃ OC ₆ H ₄), 8 – 12 (уш., 2H, NH, OH)
XXV	1730 (COO), 3325 (NH, =COH), 3450 (OH)	–
XXVI	1725 (COO), 3270 (NH, =COH), 3420 (OH)	1,22 (с, 3H, CH ₃), 2,24 (с, 3H, 4-CH ₃ C ₆ H ₄), 2,50 (д, 1H, C ⁷ H _A H _B), 2,59 (д, 1H, C ⁷ H _A H _B), 2,75 (д, 1H, C ⁵ H), 4,02 (д, 1H, C ⁴ H), 4,39 (м, 2H, OCH ₂ CHCH ₂), 4,49 (с, 1H, OH), 5,05 (м, 2H, OCH ₂ CHCH ₂), 5,74 (м, 1H, OCH ₂ CHCH ₂), 6,95, 7,00 (2д, 4H, 4-CH ₃ C ₆ H ₄), 8 – 12 (уш., 2H, NH, OH)
XXVII	1715 (COO), 3260 (NH, =COH), 3425 (OH)	1,26 (с, 3H, CH ₃), 2,60 (д, 1H, C ⁷ H _A H _B), 2,73 (д, 1H, C ⁷ H _A H _B), 2,86 (д, 1H, C ⁵ H), 4,22 (д, 1H, C ⁴ H), 4,40 (м, 2H, OCH ₂ CHCH ₂), 4,66 (с, 1H, OH), 5,01 (м, 2H, OCH ₂ CHCH ₂), 5,67 (м, 1H, OCH ₂ CHCH ₂), 7,57, 8,05 (2д, 4H, 4-ClC ₆ H ₄), 8 – 12 (уш., 2H, NH, OH)
XXVIII	1730 (COO), 3225 (NH, =COH), 3505 (OH)	–
XXIX	–	1,26 (с, 3H, CH ₃), 2,15 (д, 1H, C ⁶ H _A H _B , J 13,6 Гц), 3,10 (д, 1H, C ⁴ H, J 12 Гц), 3,30 (д, 1H, C ⁶ H _A H _B , J 13,6 Гц), 3,45 (д, 1H, C ² H, J 12 Гц), 3,75 (т, 1H, C ³ H), 4,60 (с, 1H, OH), 4,65, 4,70, 4,85, 4,90 (4д, 4H, 2OCH ₂), 6,85 (м, 20H, 4C ₆ H ₅), 9,05 (с, 1H, NH)
XXX	1725 (COO), 3345 (NH), 3505 (OH)	1,29 (с, 3H, CH ₃), 2,20 (д, 1H, C ⁶ H _A H _B , J 13,6 Гц), 2,30 (с, 3H, 4-CH ₃ C ₆ H ₄), 2,40 (д, 1H, C ⁴ H, J 12 Гц), 3,15 (д, 1H, C ⁶ H _A H _B , J 13,6 Гц), 3,65 (д, 1H, C ² H, J 12 Гц), 3,90 (т, 1H, C ³ H), 4,60 (с, 1H, OH), 4,75, 4,80, 4,90, 5,05 (4д, 4H, 2OCH ₂), 7,00 (м, 19H, 3C ₆ H ₅ + 4-CH ₃ C ₆ H ₄), 9,05 (с, 1H, NH)
XXXI	1740 (COO), 3355 (NH), 3510 (OH)	1,29 (с, 3H, CH ₃), 2,25 (д, 1H, C ⁶ H _A H _B , J 13,6 Гц), 2,40 (д, 1H, C ⁴ H, J 12 Гц), 2,85 (д, 1H, C ⁶ H _A H _B , J 13,6 Гц), 3,65 (д, 1H, C ² H, J 12 Гц), 4,10 (т, 1H, C ³ H), 4,75 (с, 1H, OH), 4,80, 4,85, 4,90, 5,05 (4д, 4H, 2OCH ₂), 7,30 (м, 19H, 3C ₆ H ₅ + 4-NO ₂ C ₆ H ₄), 9,10 (с, 1H, NH)
XXXII	–	1,25 (с, 3H, CH ₃), 2,16 (д, 1H, C ⁶ H _A H _B , J 13,6 Гц), 3,10 (д, 1H, C ⁴ H, J 12 Гц), 3,15 (д, 1H, C ⁶ H _A H _B , J 13,6 Гц), 3,60 (д, 1H, C ² H, J 12 Гц), 3,68 (т, 1H, C ³ H), 3,70 (с, 3H, 4-CH ₃ OC ₆ H ₄), 4,52 (с, 1H, OH), 4,73, 4,85, 4,87, 5,00 (4д, 4H, 2OCH ₂), 6,96 (м, 19H, 3C ₆ H ₅ + 4-CH ₃ OC ₆ H ₄), 9,01 (с, 1H, NH)
XXXIII	1725 (COO), 3270 (NH), 3450 (OH)	1,29 (с, 3H, CH ₃), 2,05 (д, 1H, C ⁶ H _A H _B , J 13,6 Гц), 2,80 (д, 1H, C ⁴ H, J 12 Гц), 2,90 (д, 1H, C ⁶ H _A H _B , J 13,6 Гц), 3,60 (д, 1H, C ² H, J 12 Гц), 3,73 (т, 1H, C ³ H), 4,20 (м, 4H, 2OCH ₂ CHCH ₂), 4,85 (с, 1H, OH), 4,90 (м, 4H, 2OCH ₂ CHCH ₂), 5,10 (м, 2H, 2OCH ₂ CHCH ₂), 6,95 (м, 10H, 2C ₆ H ₅), 8,35 (с, 1H, NH)
XXXIV	1745 (COO), 3395 (NH), 3505 (OH)	1,26 (с, 3H, CH ₃), 2,20 (д, 1H, C ⁶ H _A H _B , J 13,6 Гц), 3,00 (д, 1H, C ⁴ H, J 12 Гц), 3,15 (д, 1H, C ⁶ H _A H _B , J 13,6 Гц), 3,60 (д, 1H, C ² H, J 12 Гц), 3,65 (т, 1H, C ³ H), 4,20 (м, 4H, 2OCH ₂ CHCH ₂), 4,85 (с, 1H, OH), 4,90 (м, 4H, 2OCH ₂ CHCH ₂), 5,50 (м, 2H, 2OCH ₂ CHCH ₂), 7,00 (м, 9H, 2C ₆ H ₅ + 4-BrC ₆ H ₄), 8,90 (с, 1H, NH)
XXXV	1725 (COO), 3375 (NH), 3500 (OH)	1,22 (с, 3H, CH ₃), 1,25 (т, 3H, 4-CH ₃ CH ₂ OC ₆ H ₄), 2,18 (д, 1H, C ⁶ H _A H _B , J 13,6 Гц), 3,01 (д, 1H, C ⁴ H, J 12 Гц), 3,15 (д, 1H, C ⁶ H _A H _B , J 13,6 Гц), 3,63 (д, 1H, C ² H, J 12 Гц), 3,60 (т, 1H, C ³ H), 3,90 (кв, 2H, 4-CH ₃ CH ₂ OC ₆ H ₄), 4,36 (м, 4H, 2OCH ₂ CHCH ₂), 4,46 (с, 1H, OH), 4,99 (м, 4H, 2OCH ₂ CHCH ₂), 5,60 (м, 2H, 2OCH ₂ CHCH ₂), 6,95 (м, 9H, 2C ₆ H ₅ + 4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄), 9,00 (с, 1H, NH)
XXXVI	1710 (COO), 3320 (NH), 3445 (OH)	1,30 (с, 3H, CH ₃), 2,15 (д, 1H, C ⁶ H _A H _B , J 13,6 Гц), 2,95 (д, 1H, C ⁶ H _A H _B , J 13,6 Гц), 3,15 (д, 1H, C ⁴ H, J 12 Гц), 3,30 (д, 1H, C ² H, J 12 Гц), 3,60 (т, 1H, C ³ H), 4,30 (м, 4H, 2OCH ₂ CHCH ₂), 4,85 (с, 1H, OH), 4,90 (м, 4H, 2OCH ₂ CHCH ₂), 5,50 (м, 2H, 2OCH ₂ CHCH ₂), 6,90 (м, 9H, 2C ₆ H ₅ + 4-NO ₂ C ₆ H ₄), 9,00 (с, 1H, NH)

ные субстраты [6] — 2,4-добензилокси(диаллилокси)карбонилциклогексаноны (I – XIV).

В отличие от изученных заместителей [1 – 5] алкильный и бензильный радикалы проявляют электроноакцепторные свойства, что несколько увеличивает положительный заряд на атоме углерода сложноэфирной группы и, следовательно, облегчает взаимодействие с нуклеофильными реагентами.

В результате проведенных исследований было установлено, что при взаимодействии 2,4-добензилокси(диаллилокси)карбонилциклогексанонов (I – XIV) с гидразингидратом реакция идет с участием 1,3-диоксофрагмента и гетероциклизацией с образованием 4-арил-3,6-дигидрокси-6-метил-5-бензилокси(аллилокси)карбонил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-индазолов (XV – XXVIII) (табл. 1). При этом алкоксикарбонильная группа при четвертом углеродном атоме остается неизменной, по-видимому, из-за стерических факторов.

Индазолы (XV – XXVIII) представляют собой бесцветные, кристаллические вещества, легко растворимые в ДМФА и ДМСО, труднорастворимые в диоксане и спирте, нерастворимые в воде.

В ИК-спектрах соединений (XV – XXVIII) присутствуют полосы валентных колебаний ОН группы при шестом атоме углерода в области 3420 – 3525 см⁻¹, енольной ОН и NH групп в области 3200 – 3405 см⁻¹, а также полоса поглощения сложноэфирной группы в области 1710 – 1745 см⁻¹ (табл. 2). В спектрах ЯМР ¹H тетрагидроиндазолов (XV – XXVIII) присутствуют сигналы ароматических протонов в области 7,00 – 8,10 м.д., уширенный сигнал протонов групп NH и ОН в положении 3 цикла в области 8 – 12 м.д., синглет протонов СН₃ группы в области 1,21 – 1,26 м.д., синглет протона ОН группы в положении 6 цикла в области 4,40 – 4,66 м.д., два дублета протонов в положении 4 и 5 цикла в области 4,02 – 4,35 и 2,70 – 2,86 м.д. соответственно, два дублета протонов СН₂ группы в положении 7 цикла в областях 2,50 – 2,60 м.д. и 2,63 – 2,90 м.д., а также сигнал протонов ОСН₂ группы в области 4,40 – 5,05 м.д. В спектрах ЯМР ¹H аллилоксипроизводных (XXII – XXVIII) наблюдаются мультиплеты протонов –СН= и =СН₂ групп в областях 5,10 – 5,74 и 4,90 – 5,05 м.д. соответственно (табл. 2).

При изучении взаимодействия циклокетонов (I – XIV), содержащих бензилокси- и аллилоксикарбонильные группы в положениях 2 и 4 цикла с фенилгидразином, обнаружено, что реакция легко протекает при нагревании в этаноле в течение 2 ч с образованием 1-фенилгидразонов 2,4-добензилокси(диаллилокси)карбонил-3-арил-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов (XXIX – XXXVI) (табл. 1).

Фенилгидразоны (XXIX – XXXVI) представляют собой бесцветные, кристаллические вещества, легко растворимые в ДМФА и ДМСО, труднорастворимые в спиртах, нерастворимые в воде.

В ИК-спектрах соединений (XXIX – XXXVI) наблюдаются полосы, обусловленные валентными колебаниями сложноэфирных групп в области

1710 – 1745 см⁻¹, полоса валентных колебаний гидроксильной группы в положении 5 алицикла в области 3450 – 3510 см⁻¹, а также полоса поглощения группы NH в области 3270 – 3355 см⁻¹ (табл. 2). В спектрах ЯМР ¹H фенилгидразонов (XXIX – XXXVI) в отличие от спектров тетрагидроиндазолов (XV – XXVIII) присутствуют сигнал протона NH-группы в области 8,35 – 9,10 м.д., сигналы протонов двух сложноэфирных групп во 2 и 4 положениях алицикла, дублеты протонов в положении 2 и 4 цикла в области 3,30 – 3,65 м.д. и 2,40 – 3,15 м.д. соответственно, а также триплет протона в положении 3 алицикла с центром в области 3,60 – 3,90 м.д. (табл. 2).

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры синтезированных соединений сняты на спектрофотометре SpeKord-86 в виде пасты в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H записаны на приборе Bruker DRX 400 (400 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт — ГДМС.

4-Арил-3,6-дигидрокси-6-метил-5-бензилокси(аллилокси)карбонил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-индазолы (XV – XXVIII) и 1-фенилгидразоны 2,4-добензилокси(диаллилокси)карбонил-3-арил-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов (XXIX – XXXVI). К 0,005 моль кетона (I – XIV) в 20 мл этилового спирта по каплям добавляют 0,005 моль гидразингидрата в случае тетрагидроиндазолов или 0,006 моль фенилгидразина в случае фенилгидразонов. Реакционную смесь выдерживают на кипящей водяной бане в течение 2 ч. При ох-

Таблица 3
Противомикробная активность тетрагидроиндазолов (XVI – XXVIII) и фенилгидразонов (XXIX – XXXVI)

Соединение	МИК, мкг/мл	
	<i>St.aureus</i>	<i>E.coli</i>
XVI	1000	1000
XVII	1000	1000
XVIII	1000	1000
XIX	1000	1000
XX	1000	1000
XXI	1000	>1000
XXII	1000	1000
XXIII	1000	1000
XXV	1000	1000
XXVI	500	500
XXVII	1000	1000
XXVIII	1000	1000
XXIX	1000	1000
XXX	1000	1000
XXXI	1000	1000
XXXII	1000	1000
XXXIII	>1000	>1000
XXXIV	1000	1000
XXXV	1000	1000
XXXVI	1000	1000
Этакридина лактат	2000	500
Ртуть дихлорид	1000	1000

лаждении выпадают кристаллы продукта, которые затем отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта.

Экспериментальная биологическая часть

Противомикробную активность изучали методом серийных разведений в жидкой питательной среде. Исследуемые вещества растворяли в ДМСО в соотношении 1:100 и затем разводили мясопептонным бульоном. В качестве тест-культур использовали *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Микробная нагрузка составляла $2,5 \cdot 10^5$ микробных тел на 1 мл среды. Определяли минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) изучаемых соединений. Препаратами сравнения служили этакридина лактат и ртути дихлорид. Установлено, что исследуемые тетрагидроиндазолы (XVI – XXIII, XXV – XXVIII) и фенилгидразоны

(XXIX – XXXVI) обладают слабой антимикробной активностью (табл. 3).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ проект № 04-03-96042.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. П. Кривенько, В. В. Сорокин, *Ж. орган. химии*, **35**(8), 1127 – 1141 (1999).
2. В. В. Сорокин, А. В. Григорьев, А. К. Рамазанов, А. П. Кривенько, *Химия гетероцикл. соедин.*, **6**, 757 – 759 (1999).
3. Н. О. Смирнова, О. П. Плотников, Н. А. Виноградова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **29**(1), 44 – 46 (1995).
4. В. Л. Гейн, Н. В. Гейн, К. Д. Потемкин, А. П. Кривенько, *Ж. орган. химии*, **74**(10), 1687 – 1691 (2004).
5. Н. В. Носова, В. Л. Гейн, К. Д. Потемкин, А. П. Кривенько, *Тез. докл. Междунар. научно-технической конф. по перспективам развития химии и практического применения алицикл. соедин.*, Самара (2004), сс. 212 – 214.
6. В. Л. Гейн, А. А. Зорина, Н. В. Гейн и др., *Хим.-фарм. журн.*, **39**(4), 21 – 23 (2005).

Поступила 25.10.05

SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF 4-ARYL-3,6-DIHYDROXY-6-METHYL-5-BENZYLOXY(ALLYLOXY)CARBONYL-4,5,6,7-TETRAHYDRO-2H-INDAZOLES AND 1-PHENYLHYDRAZONES OF 2,4-DIBENZYLOXY(DIALLYLOXY)CARBONYL-3-ARIL-5-HYDROXY-5-METHYLCYCLOHEXANONES

V. L. Gein¹, A. A. Zorina¹, N. V. Nosova¹, E. V. Voronina¹, M. I. Vakhrin¹, and A. P. Krivenko²

¹ Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

² Saratov State University, Saratov, Russia

Reactions of 2,4-dibenzyloxy(diallyloxy)carbonylcyclohexanones (I – XIV) with hydrazine hydrate proceed with participation of 1,3-dioxofragment and lead to tetrahydroindazoles (XV – XXVIII). Interaction of β -cycloketoles (I – XIV) with phenylhydrazine in all cases affords phenylhydrazones of cyclohexanones (XXIX – XXXVI). The structures of products (XV – XXXVI) were established using IR and ¹H NMR spectroscopy. The synthesized compounds were tested for antimicrobial activity.