

АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ЗАМЕЩЕННЫХ 3,3-ДИМЕТИЛ-4-НИТРО-5-АРИЛЦИКЛОГЕКСАНОНОВ И НЕКОТОРЫХ ПРОДУКТОВ ИХ ТРАНСФОРМАЦИЙ

Ковганко Н. Н.¹, Ковганко В. Н.², Слабко И. Н.²

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

²Учреждение образования «Белорусский государственный технологический университет», г. Минск, Республика Беларусь

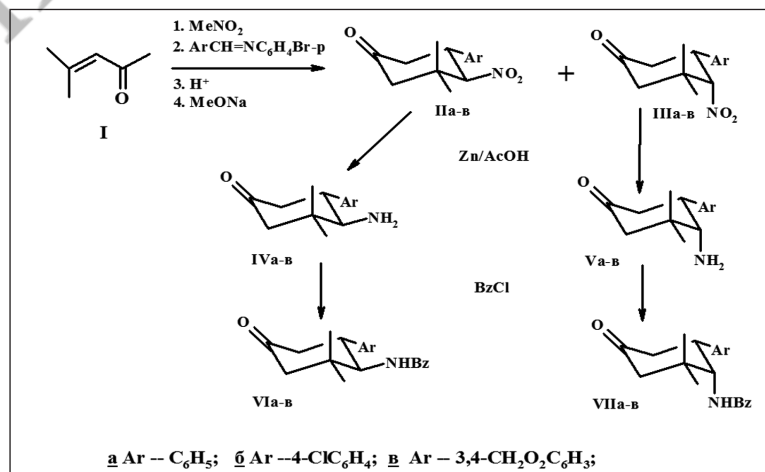
Реферат. Конденсацией аддукта окиси мезитила и нитрометана с различными азометинами и последующей циклизацией получены 3,3-диметил-4-нитро-5-арилциклогексаноны. Из синтезированных 3,3-диметил-4-нитро-5-арилциклогексанонов в результате селективных реакций по нитро- и кетогруппе получены новые замещенные циклогексиламины. Установлено, что некоторые из полученных соединений превосходят по способности замедлять рост и развитие микобактерий используемые в настоящее время противотуберкулезные препараты.

Ключевые слова: 4-нитро-5-арилциклогексаноны, циклогексиламины, антимикобактериальная активность.

Введение. Ранее нами сообщалось о разработке удобного метода синтеза 4-замещенных-5-арилциклогексанонов [1-3]. На основе разработанного подхода, в частности, синтезированы 3,3-диметил-4-нитро-5-арилциклогексаноны [3]. Нами также проведен ряд химических трансформаций 3,3-диметил-4-нитро-5-арилциклогексанонов с целью синтеза замещенных циклогексиламинов и поиска среди синтезированных соединений веществ, обладающих биологической активностью.

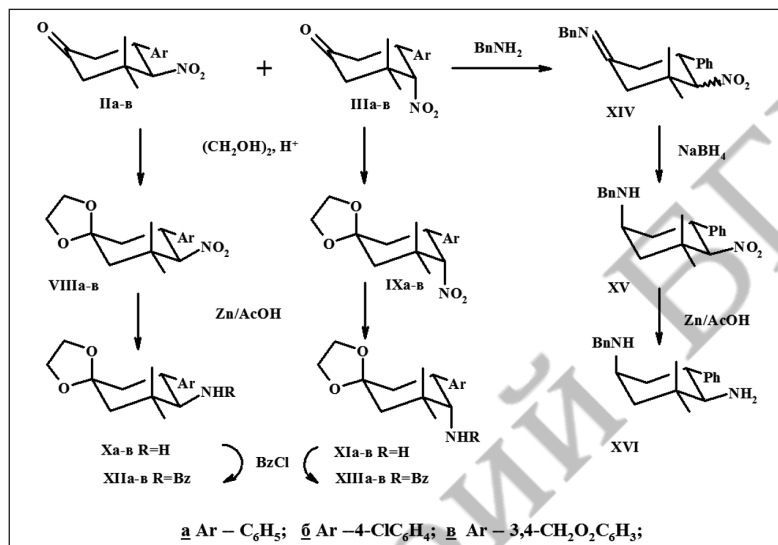
В развитие работ нашей исследовательской группы по синтезу новых микобактерицидов [4-6] представлялось перспективным изучить микобактерицидные свойства синтезированных ранее замещенных 3,3-диметил-4-нитро-5-арилциклогексанонов и полученных на их основе циклогексиламинов. Полученная информация позволит рационально использовать разработанные синтетические подходы в направленном синтезе веществ, обладающих противотуберкулезной активностью.

Результаты и их обсуждение. Основными стадиями разработанного метода синтеза 3,3-диметил-4-нитро-5-арилциклогексанонов являются конденсация окиси мезитила **I** с нитрометаном, реакция полученного аддукта с азометинами с образованием соответствующих β-аминокетонов, их кислотное дезаминирование до α, β-ненасыщенных кетонов и внутримолекулярная циклизация под действием метилата натрия. Нами установлено, что данный метод приводит к образованию соответствующих 3,3-диметил-4-нитро-5-арилциклогексанонов в виде двух диастереомеров **II** и **III**, различающихся взаимной ориентацией нитрогруппы и арильного заместителя [3].



Нами разработано несколько вариантов превращения соединений **IIa-в** и **IIIa-в** в соответствующие циклогексиламины. Один из них заключается в прямом восстановлении этих веществ цинком в уксусной кислоте. При этом восстановлению подвергались индивидуальные изомеры **IIa** и **IIIa**, полученные дробной кристаллизацией синтезированной ранее смеси [3]. Образовавшиеся при восстановлении амины **IVa** и **Va** далее без выделения взаимодействием с бензоилхлоридом по Шоттен–Бауману превращены в бензамидные производные **VIa** и **VIIa**. При этом нами обнаружена стереоселективность протекания процесса восстановления. Так, из нитрокетона **IIa** с экваториальной нитрогруппой получен бензамид **VIa** с экваториальным расположением аминобензоильной группы, а из нитрокетона **IIIa** с аксиальной нитрогруппой — бензамид **VIIa** с аксиальной ориентацией аминобензоильной группы в циклогексаноновом цикле.

Аналогичным образом восстановление смесей изомеров **IIa-в** и **IIIa-в** и их дальнейшее бензоилирование по Шоттен-Бауману привело к получению смесей изомерных бензамидов **VIa-в** и **VIIa-в**. При этом, судя по спектрам ПМР, содержание индивидуальных соединений **VIa-в** и **VIIa-в** в смеси соответствовало содержанию нитрокетонов **IIa-в** и **IIIa-в** в исходной смеси.



Строение синтезированных бензамидов **VIa-в** и **VIIa-в** подтверждено с помощью ИК и ПМР спектров. Так в ИК-спектрах этих соединений наблюдаются полосы валентных колебаний связи N-H при 3440-3450 см⁻¹, полосы «амид I» и «амид II» при 1650-1660 см⁻¹ и 1495-1505 см⁻¹ соответственно и полосы валентных колебаний карбонильной группы при 1710 см⁻¹. В спектрах ПМР бензамидов **VIa-в** сигналы протонов 1-СН и 6-СН проявляются соответственно в виде дублета дублета с константами спин-спинового взаимодействия J₁ 10 Гц и J₂ 12 Гц и дублета триплета с константами J₁ 6 Гц и J₂ 12 Гц. Такая мультиплетность и значения констант спин-спинового взаимодействия свидетельствует о *транс*-диаксиальном расположении этих протонов и, следовательно, о *транс*-диэкваториальном расположении бензоиламиногруппы и арильного заместителя. Протонам 1-СН и 6-СН в спектрах ПМР бензамидов **VIIa-в** соответствуют сигналы в виде дублета дублета с константами спин-спинового взаимодействия J₁ 4 Гц и J₂ 10 Гц и триплета дублета с константами J₁ 4 Гц и J₂ 13.5 Гц. Величина константы спин-спинового взаимодействия J 4 Гц для протона 1-СН подтверждает его экваториальное расположение, что соответствует аксиальной ориентации бензоиламиногруппы.

Судя по данным ТСХ, при восстановлении нитрокетонов **IIa-в** и **IIIa-в** кроме бензамидов **VIa-в** и **VIIa-в** образуются побочные продукты. Их образование, вероятнее всего, обусловлено превращениями карбонильной группы соединений **IIa-в** и **IIIa-в** в условиях реакции, что приводит к снижению выходов бензамидов **VIa-в** и **VIIa-в**. Поэтому во втором варианте получения замещенных циклогексиламинов нами вначале осуществлена защита кетогруппы в соединениях **IIa** и **IIIa** под действием этиленгликоля в присутствии *p*-толуолсульфокислоты с образованием соответствующих диоксалановых производных **VIIIa** и **IXa**. Дальнейшее восстановление соединений **VIIIa** и **IXa** цинком в уксусной кислоте привело к получению индивидуальных аминов **Xa** и **XIa** соответственно. При этом наблюдалась та же стереоселективность процесса восстановления, как и в случае кетонов.

В спектре ПМР соединения **XIa** протону 8-СН соответствует дублет с константой спин-спинового взаимодействия J 2.8 Гц. Это свидетельствует об экваториальной ориентации этого протона и, следовательно, об аксиальной ориентации аминогруппы.

Реакцией смесей нитрокетонов **IIa–в** и **IIIa–в** с этиленгликолем в присутствии *p*-толуолсульфокислоты получены смеси соответствующих диоксалановых производных **VIIIa–в** и **IXa–в**. Их дальнейшее восстановление цинком в уксусной кислоте привело к образованию смесей циклогексиламинов **Xa–в** и **XIa–в**. Эти соединения были выделены и охарактеризованы спектрально либо в индивидуальном виде (**Xб–XIб**), либо в виде бензамидных производных **XIIa, в** и **XIIIa, в**, полученных обработкой бензоилхлоридом по Шоттен-Бауману соответствующих аминов **Xa,в** и **XIa,в**. ИК и ПМР спектры бензамидов **XIIa, в** и **XIIIa, в** незначительно отличаются от спектров бензамидов **VIa–в** и **VIIa–в**.

Нами установлено, что из соединений **IIa** и **IIIa** также возможен синтез замещенных циклогексил-1,4-диаминов. При этом для синтеза можно использовать смесь этих изомеров без их предварительного разделения. Так реакцией смеси нитрокетонов **IIa** и **IIIa** с бензиламином в присутствии сульфата магния и карбоната калия в качестве водусвязывающих средств получен азометин **XIV**. Далее это соединение без выделения восстановили боргидридом натрия, что привело к 1-амино-4-нитрозамещенному циклогексану **XV** в виде единственного изомера. Последующим восстановлением соединения **XV** цинком в уксусной кислоте получен целевой 1,4-диамин **XVI**. Следует отметить, что протону 4-СН в спектре ПМР аминокитроциклогексана **XV** соответствует дублет с константой спин-спинового взаимодействия J 12 Гц, что подтверждает его аксиальную ориентацию и экваториальную ориентацию нитрогруппы. Отсутствие аксиально ориентированной нитрогруппы в продукте восстановления боргидридом натрия свидетельствует об изомеризации в более устойчивый изомер в процессе синтеза через образование *аци*-формы нитрогруппы. Сигнал протона 1-СН в спектре ПМР соединения **XV** проявляется в виде мультиплета с полушириной $W/2$ 9 Гц. Такая величина полуширины сигнала свидетельствуют об экваториальной ориентации этого протона и, следовательно, об аксиальной ориентации бензиламиногруппы. Это соответствует атаке боргидридом связи С=N в соединении **XIV** из экваториальной области. Атака из аксиальной области, вероятнее всего, затруднена из-за наличия в молекуле *гем*-диметильной группировки.

Изучение антимикобактериальной активности некоторых из синтезированных соединений проводили на штамме *Micobacterium terrae*. Данный штамм является непатогенным и рекомендован для использования в качестве модельного для определения противотуберкулезной активности [4–6]. Антимикобактериальные свойства полученных соединений оценены на основании минимальных ингибирующих концентраций (МИК, мкг/мл), которые приведены в таблице. В параллельных экспериментах в качестве эталона использовали пипразинамид, который обладает микобактерицидным действием и используется для лечения туберкулеза [4–6].

Таблица — Антимикобактериальные свойства синтезированных соединений

Соединение	МИК*, мкг/мл	Соединение	МИК*, мкг/мл	Соединение	МИК*, мкг/мл
IIa	200	XV	100	XIIв	200
IIIa	200	XV·HCl	100	VIIa	100
IIв	200	IXa	200	VIIв	200
IIIв	>200	XVI	100	IXв	>200

* — в качестве эталона использован пипразинамид (МИК 200 мкг/мл).

Экспериментальная часть. Температуры плавления определены на блоке Кофлера. ИК-спектры получены на спектрофотометре Specord 75 IR в растворе хлороформа. Спектры ПМР растворов в дейтерохлороформе и дейтерометиленхлориде записаны на ЯМР спектрометрах Bruker AC-200 и Bruker Avance 400 с рабочими частотами 200 и 400 МГц соответственно. Химические сдвиги приведены относительно ТМС как внутреннего стандарта. Ход реакций и чистоту полученных соединений контролировали с помощью пластинок Silufol UV-254 фирмы Kavalier и Kieselgel 60 F₂₅₄ фирмы Merck.

Общая методика получения этиленкетальных производных нитроциклогексанонов VIII–IX. К раствору 12 ммоль соответствующего нитрокетона (соединения **IIa** и **IIIa** вводили в реакцию в виде индивидуальных изомеров, полученных дробной кристаллизацией из их смеси, синтезированной по методике [1], остальные соединения использованы в виде смесей изомеров **IIб–IIIб** или **IIв–IIIв** без их предварительного разделения) и 1,5 ммоль моногидрата *n*-толуолсульфокислоты в 25 мл толуола добавили 4,3 л (77 ммоль) этиленгликоля. Реакционную смесь кипятили с водоотделителем Дина-Старк 2 ч, затем охладили и последовательно промыли 25 мл воды, 20 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и снова 25 мл воды. После сушки сульфатом магния толуол отогнали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из 2-пропанола или смеси толуол-гексан. По данной методике получены:

7,7-диметил-8ε-нитро-9-фенил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан VIIIa. Выход 88 %. Т.пл. 148–149 °С (толуол-гексан). ИК-спектр (CHCl₃, см⁻¹): 3095, 3070, 3035, 3010 (С-Н аром.); 2965, 2890 (С-Н алк.); 1545, 1370 (NO₂); 1490, 1600 (С = С аром.); 1095 (С-О). Спектр ПМР (CDCl₃, δ, м.д.): Для: 1,03 (3Н, с), 1,12 (3Н, с) {7,7-(СН₃)₂}; 1,63–1,79 (3Н, м, 6-СН₂, акс. прот. 10-СН₂); 1,90 (1Н, ддд, J₁ 1.5 Гц, J₂ 4 Гц, J₃ 14 Гц, экватор. прот. 10-СН₂); 3,54 (1Н, дт, J₁ 4 Гц, J₂ 12 Гц, 9-СН-Ph); 3,71–3,95 (4Н, м, -О-СН₂СН₂-О-); 4,55 (1Н, д, J 12 Гц, 8-СН-NO₂); 6,97–7,27 (5Н, м, аром. прот.).

7,7-диметил-8-нитро-9-(4-хлорфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан (смесь изомеров VIIIb и IXb, 5:2). Выход 80 %. Т.пл. 166–168 °С (толуол-гексан). ИК спектр (CHCl₃, см⁻¹): 3020, 3045 (С-Н аром.); 2970, 2895 (С-Н алк.); 1540, 1370 (NO₂); 1490, 1595 (С = С аром.); 1100 (С-О). Спектр ПМР (CDCl₃, δ, м.д.). Для VIIIb: 1,03 (3Н, с), 1,11 (3Н, с) {7,7-(СН₃)₂}; 1,57–1,77 (3Н, м, 6-СН₂, акс. прот. 10-СН₂); 1,87 (1Н, ддд, J₁ 2 Гц, J₂ 4 Гц, J₃ 13,5 Гц, экватор. прот. 10-СН₂); 3,53 (1Н, дт, J₁ 4 Гц, J₂ 12 Гц, 9-СН-Аг); 3,71–3,96 (4Н, м, -О-СН₂СН₂-О-); 4,47 (1Н, д, J 12 Гц, 8-СН-NO₂); 7,07 (2Н, д, J 8 Гц аром. прот.); 7,15 (2Н, д, J 8 Гц аром. прот.). Для IXb: 0,91 (3Н, с), 1,22 (3Н, с) {7,7-(СН₃)₂}; 1,45 (1Н, дд, J₁ 1,5 Гц, J₂ 14 Гц, экватор. прот. 6-СН₂); 1,57–1,77 (1Н, м, экватор. прот. 10-СН₂); 2,11 (1Н, д, J 14 Гц, акс. прот. 6-СН₂); 2,63 (1Н, т, J 13,5 Гц, акс. прот. 10-СН₂); 3,45 (1Н, тд, J₁ 4 Гц, J₂ 13,5 Гц, 9-СН- Аг); 3,71–3,96 (4Н, м, -О-СН₂СН₂-О-); 4,38 (1Н, д, J 4 Гц, 8-СН-NO₂); 7,00 (2Н, д, J 8 Гц аром. прот.); 7,19 (2Н, д, J 8 Гц аром. прот.).

7,7-диметил-8-нитро-9-(3,4-метилendioксифенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан (смесь изомеров VIIIв и IXв, 4:1). Выход 91 %. Т.пл. 157–160 °С (толуол-циклогексан). ИК-спектр (CHCl₃, см⁻¹): 3030, 3010 (С-Н аром.); 2970, 2890 (С-Н алк.); 2780 (ν С-Н для О-СН₂-О); 1545, 1375 (NO₂); 1500, 1605 (С = С аром.); 1040, 1100 (С-О). Спектр ПМР (200)(CDCl₃, δ, м.д.). Для VIIIв: 1,02 (3Н, с), 1,11 (3Н, с) {7,7-(СН₃)₂}; 1,53–1,79 (3Н, м, 6-СН₂, акс. прот. 10-СН₂); 1,87 (1Н, ддд, J₁ 1,5 Гц, J₂ 4 Гц, J₃ 14 Гц, экватор. прот. 10-СН₂); 3,45 (1Н, дт, J₁ 4 Гц, J₂ 12 Гц, 9-СН-Аг); 3,68–3,95 (4Н, м, -О-СН₂СН₂-О-); 4,44 (1Н, д, J 12 Гц, 8-СН-NO₂); 5,80 (2Н, с, -О-СН₂-О-); 6,47–6,67 (3Н, м, аром. прот.). Для IXв: 0,91 (3Н, с), 1,20 (3Н, с) {7,7-(СН₃)₂}; 1,42 (1Н, дд, J₁ 1,5 Гц, J₂ 14 Гц, экватор. прот. 6-СН₂); 1,53–1,79 (1Н, м, экватор. прот. 10-СН₂); 2,11 (1Н, д, J 14 Гц, акс. прот. 6-СН₂); 2,58 (1Н, т, J 14 Гц, акс. прот. 10-СН₂); 3,37 (1Н, тд, J₁ 4 Гц, J₂ 14 Гц 9-СН- Аг); 3,68–3,95 (4Н, м, -О-СН₂СН₂-О-); 4,37 (1Н, д, J 4 Гц, 8-СН-NO₂); 5,82 (2Н, с, -О-СН₂-О-); 6,47–6,67 (3Н, м, аром. прот.).

7,7-диметил-8α-нитро-9-фенил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан IXa. Выход 70 %. Т.пл. 144 °С (2-пропанол). ИК-спектр (CHCl₃, см⁻¹): 3095, 3070, 3030, 3015 (С-Н аром.); 2975, 2930, 2890 (С-Н алк.); 1545, 1370 (NO₂); 1590, 1485 (С = С аром.), 1100 (С-О). Спектр ПМР (CDCl₃, δ, м.д.). 0,92 (3Н, с), 1,23 (3Н, с) {7,7-(СН₃)₂}; 1,45 (1Н, дд, J₁ 2 Гц, J₂ 14 Гц, экватор. прот. 6-СН₂); 1,73 (1Н, ддд, J₁ 2 Гц, J₂ 4 Гц, J₃ 13,5 Гц, экватор. прот. 10-СН₂); 2,14 (1Н, д, J 14 Гц, акс. прот. 6-СН₂); 2,67 (1Н, дд, J₁ 13,5 Гц, J₂ 14 Гц, акс. прот. 10-СН₂); 3,45 (1Н, тд, J₁ 4 Гц, J₂ 14 Гц 9-СН-Ph); 3,78–3,97 (4Н, м, -О-СН₂СН₂-О-); 4,41 (1Н, д, J 4 Гц, 8-СН-NO₂); 7,01–7,10 (2Н, м, аром. прот.), 7,13–7,27 (3Н, м, аром. прот.).

N-бензил-3,3-диметил-4-нитро-5-фенил-1-циклогексанамина XV. В 20 мл толуола растворили 2,0 г (8,1 ммоль) смеси циклогексанонов IIa и IIIa и 1,3 мл (12 ммоль) бензиламина. Через 20 мин к полученному раствору прибавили для связывания воды сульфат магния и карбонат калия. Реакционную смесь выдерживали двое суток при 4 °С, после чего осушитель отделили, а толуол отогнали при пониженном давлении. К остатку добавили раствор 0,5 г (13 ммоль) боргидрида натрия в 10 мл этанола. После 35 мин выдерживания при 20 °С к реакционной смеси прибавили 2 мл концентрированной соляной кислоты и 10 мл воды. Выпавшие кристаллы гидрохлорида амина отфильтровали, последовательно промыли разбавленной (1:2) соляной кислотой, водным 2-пропанолом и водой. Получено 1,86 г гидрохлорида амина XV. Выход 62 %. Т.пл. 192–196 °С (разл.). ИК-спектр (CHCl₃, см⁻¹): 1540, 1355 (NO₂); 2500–2850 (R₂NH⁺); 1575 (NH деформ.). После подщелачивания водным раствором аммиака, экстракции толуолом и кристаллизации из смеси диэтиловый эфир-гексан получен аналитический образец амина XV. Т. пл. 83–83,5 °С (эфир-гексан). ИК-спектр (CHCl₃, см⁻¹): 1545, 1370 (NO₂); 1600, 1490 (С = С аром.), 3300–3400 (N-H, сл.). Спектр ПМР (CD₂Cl₂, δ, м.д.). 1,11 (3Н, с), 1,42 (3Н, с) {3,3-(СН₃)₂}, 1,36 (1Н, ушир.с., NH), 1,58–2,04 (4Н, м, 2-СН₂, 6-СН₂), 3,11 (1Н, м, 1-СН, W_{1/2} 9 Гц), 3,78 (2Н, д, J 8.5 Гц, N-СН₂-Ph), 3,74–3,92 (1Н, м, 5-СН-Ph, W_{1/2} 23 Гц), 4,69 (1Н, д, J 12 Гц, 4-СН-NO₂), 7,16–7,42 (10Н, м, аром. Н).

Общая методика восстановления нитросоединений VIII–IX. Получение аминов X–XI и XVI. К нагретому до 40 °С раствору 1 ммоль соответствующего нитросоединения VIII–IX (соединения VIIIa и IXb вводились в реакцию в виде индивидуальных изомеров, остальные соединения использованы в виде соответствующих смесей VIIIb–IXb и VIIIв–IXв без предварительного разделения) или XV в 20 мл уксусной кислоты прибавили при перемешивании 1,0 г цинковой пыли. Реакционную смесь нагрели до 70 °С. Перемешивание продолжали 1,5 ч при 60–70 °С, после чего нагрев прекратили и перемешивали еще 1 ч. Избыток цинка и ацетат цинка отфильтровали, промыли на фильтре 20 мл уксусной кислоты. Затем удалили большую часть уксусной кислоты при пониженном давлении, а к оставшемуся раствору прибавили 10 мл метилхлорида и 15 мл 20 %-го раствора гидроксида натрия. Органический слой отделили, водный

дополнительно экстрагировали 10 мл метилхлорида. Объединенные органические экстракты промыли 20 мл воды. После осушки сульфатом магния растворитель отогнали при пониженном давлении, остаток кристаллизовали из смеси диэтиловый эфир-гексан или толуол-гексан. По данной методике получены:

7,7-диметил-8-амино-9-фенил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан XIa. Выход 74 %. Т.пл. 96–97 °С (эфир-гексан). ИК-спектр (CHCl_3 , cm^{-1}): 3380 (N-H валент.), 1600 (N-H деформ.); 3095, 3070, 3040, 3020 (C-H аром.); 2965, 2890 (C-H алк.); 1500, (C = C аром.); 1100 (C-O). Спектр ПМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 0,90–0,97 (2H, м, NH_2); 0,99 (3H, с), 1,26 (3H, с) {7,7-(CH_3)₂}; 1,41 (1H, дд, J_1 14 Гц, J_2 1,6 Гц), 1,90 (1H, д, J 14 Гц) {6- CH_2 }; 1,62 (1H, тд, J_1 2,8 Гц, J_2 12,8 Гц, экватор. прот. 10- CH_2), 2,32 (1H, дд, J_1 12,8 Гц, J_2 14 Гц, акс. прот. 10- CH_2), 2,73 (1H, д, J 2,8 Гц, 8- CH-NH_2), 3,41 (1H, тд, J_1 2,8 Гц, J_2 14 Гц 9- CH-Ph), 3,93–4,04 (4H, м, -O- CH_2CH_2 -O-), 7,20–7,25 (3H, м, аром. H), 7,33–7,36 (2H, м, аром. H).

4-(N-бензил)-2,2-диметил-6-фенил-1,4-циклогександиамин XVI. Выход 99 %. Т.пл. 95 °С (толуол-гексан). ИК-спектр (CHCl_3 , cm^{-1}): 3100, 3075, 3025 (C-H аром.); 2970, 2940 (C-H алк.); 2400–3500 (ν N-H), 1700 (δ N-H); 1500 (C=C аром.). Спектр ПМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 0,91 (3H, с), 1,18 (3H, с) {2,2-(CH_3)₂}; 1,48 (1H, дд, J_1 4 Гц, J_2 15 Гц, экватор. прот. 5- CH_2); 1,60–1,91 (3H, м, 3- CH_2 , акс. прот. 5- CH_2); 2,78 (1H, д, J 10 Гц, 1- CH); 2,95–3,14 (2H, м, 4- CH , 6- CH); 3,72 (2H, с, CH_2 -Ph); 4,55 (3H, уш. с, N-H); 7,01–7,35 (10H, м, аром. прот.).

Общая методика получения бензамидных производных VI–VII, XII–XIII. Нитросоединения II–III, VIII–IX (соединения Па, Ша, VIIa и IXa использовали в виде индивидуальных изомеров; соединения Пa–Ша, Пб–Шб, Пв–Шв, VIIIa–IXa, VIIIb–IXb — в виде соответствующих изомерных смесей) по описанной выше методике восстановили цинковой пылью в уксусной кислоте. После отгонки из реакционной смеси уксусной кислоты при пониженном давлении к остатку при перемешивании прибавили 25 мл толуола, 10 мл 20 %-го раствора гидроксида натрия и 1,1 ммоль бензоилхлорида. Перемешивали 2 ч при 20 °С, затем водный слой отделили, органический промыли водой (4x15 мл). После осушки сульфатом магния растворитель отогнали при пониженном давлении. Полученный бензамид кристаллизовали из смеси толуол-гексан. В результате реакции получены:

2,2-диметил-6-фенил-1e-фенилкарбоксамидоциклогексан-4-он VIa. Выход 38,5 %. Т.пл. 204–206 °С (разл.) (2-пропанол-гексан). ИК спектр (CHCl_3 , cm^{-1}): 3440 (ν N-H); 3080, 3065, 3030, 3005 (C-H аром.); 2960, 2930, 2890, 2870 (C-H алк.); 1650 (ν C=O, полоса амид I), 1495 (δ N-H, полоса амид II), 1700 (C=O). Спектр ПМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 0,91 (3H, с), 1,09 (3H, с) {2,2-(CH_3)₂}; 2,22 (1H, дд, J_1 2 Гц, J_2 13,5 Гц, экватор. прот. 3- CH_2), 2,47–2,71 (3H, м, акс. прот. 3- CH_2 , 5- CH_2); 3,03 (1H, дт, J_1 6 Гц, J_2 12 Гц, 6- CH-Ph); 4,75 (1H, дд, J_1 10 Гц, J_2 12 Гц, 1- CH); 5,53 (1H, уш. д, J 10 Гц, N-H); 7,03–7,39 (10H, м, аром. прот.).

2,2-диметил-6-(4-хлорфенил)-1a,e-фенилкарбоксамидоциклогексан-4-он VIb–VIIb (смесь изомеров, 1:1). Выход 74 %. Т.пл. 215–217 °С (толуол-гексан). ИК спектр (CHCl_3 , cm^{-1}): 3450 (ν N-H); 3070, 3030, 3020 (C-H аром.); 2970, 2940, 2880 (C-H алк.); 1660 (C=O, полоса амид I), 1505 (N-H, полоса амид II); 1710 (C=O); 1480, 1490, 1600 (C=C аром.). Спектр ПМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): для *транс*-изомера VIb: 1,00 (3H, с), 1,17 (3H, с) {2,2-(CH_3)₂}; 2,32 (1H, дд, J_1 2,5 Гц, J_2 14 Гц, экватор. протон 3- CH_2), 2,52–2,77 (3H, м, 5- CH_2 , аксиал. протон 3- CH_2); 3,11 (1H, дт, J_1 5,3 Гц, J_2 12 Гц, 6- CH), 4,84 (1H, дд, J_1 10 Гц, J_2 12 Гц, 1- CH); 5,70 (1H, уш. д, J 10 Гц, N-H); 7,15 (2H, д, J 8,5 Гц), 7,20–7,51 (7H, м) {аром. протоны}; для *цис*-изомера VIIb: 1,12 (3H, с), 1,23 (3H, с) {2,2-(CH_3)₂}; 2,22 (1H, тд, J_1 1,2 Гц, J_2 14,4 Гц, экватор. протон 3- CH_2), 2,45 (1H, д, J 14,4 Гц, акс. протон 3- CH_2); 2,52–2,77 (2H, м, 5- CH_2); 3,71 (1H, тд, J_1 4 Гц, J_2 14 Гц 6- CH); 4,56 (1H, дд, J_1 4 Гц, J_2 10 Гц, 1- CH); 6,26 (1H, уш. д, J 10 Гц, N-H); 7,20–7,51 (9H, м, аром. протоны).

9-фенил-7,7-диметил-8a,e-фенилкарбоксамидо-1,4-диоксаспиро[4.5]декан XIIa–XIIIa (смесь изомеров 3:2). Выход 74 %. Т.пл. 195 °С (толуол-гексан). ИК спектр (CHCl_3 , cm^{-1}): 3455 (ν N-H); 3095, 3070, 3040, 3020 (C-H аром.); 2970, 2940, 2890 (C-H алк.); 1660 (ν C=O, полоса амид I), 1505 (δ N-H, полоса амид II); 1485, 1600 (C=C аром.); 1100 (C-O). Спектр ПМР (CDCl_3 , δ , м.д.). Для XIIa: 1,15 (3H, с), 1,39 (3H, с) {7,7-(CH_3)₂}; 1,75 (1H, дд, J_1 3 Гц, J_2 14 Гц, экватор. прот. 6- CH_2), 1,82–2,10 (3H, м, акс. прот. 6- CH_2 , 10- CH_2); 3,06 (1H, дт, J_1 5 Гц, J_2 12,5 Гц, 9- CH-Ar), 3,78–4,13 (4H, м, -O- CH_2CH_2 -O-); 4,38 (1H, дд, J_1 10 Гц, J_2 12,5 Гц, 8- CH); 5,65 (1H, уш. д, J 10 Гц, N-H); 7,05–7,53 (10H, м, аром. прот.). Для XIIIa: 1,01 (3H, с), 1,07 (3H, с) {7,7-(CH_3)₂}; 1,82–2,10 (4H, м, 6- CH_2 , 10- CH_2); 3,63 (1H, дд, J_1 3 Гц, J_2 6 Гц, J_3 15 Гц, 9- CH-Ph); 3,78–4,13 (4H, м, -O- CH_2CH_2 -O-); 4,33 (1H, дд, J_1 3 Гц, J_2 10,5 Гц, 8- CH); 6,08 (1H, уш. д, J 10,5 Гц, N-H); 7,05–7,53 (10H, м, аром. прот.).

7,7-диметил-9-(3,4-метилendioксифенил)-8a,e-фенилкарбоксамидо-1,4-диоксаспиро[4.5]декан XIIIb. Выход 67 %. Т. пл. 200–203 °С (толуол-гексан). ИК спектр (CHCl_3 , cm^{-1}): 3450 (ν N-H); 3070, 3040, 3030, 3020 (C-H аром.); 2970, 2935, 2895 (C-H алк.); 2780 (ν C-H для O- CH_2 -O); 1660 (ν C=O, полоса амид I), 1510 (δ N-H, полоса амид II); 1485, 1600 (C=C аром.); 1105, 1095, 1040, (C-O). Спектр ПМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 1,06 (3H, с), 1,13 (3H, с) {7,7-(CH_3)₂}; 1,75 (1H, дд, J_1 3 Гц, J_2 15 Гц, экватор. прот. 6- CH_2), 1,85 (1H,

д, J 15 Гц, акс. прот. 6-CH₂); 1,87 (1H, т, J 13 Гц, акс. прот. 10-CH₂), 1,97 (1H, тд, J₁ 3 Гц, J₂ 13 Гц, экватор. прот. 10-CH₂); 2,97 (1H, дт, J₁ 3 Гц, J₂ 12 Гц, 9-CH-Ar), 3,84–3,95 (2H, м), 3,97–4,04 (2H, м) {-O-CH₂CH₂-O-}; 4,28 (1H, дд, J₁ 10 Гц, J₂ 12 Гц, 8-CH); 5,59 (1H, уш. д, J 10 Гц, N-H); 5,846 (1H, д, J 1,5 Гц), 5,854 (1H, д, J 1,5 Гц) {-O-CH₂-O-}; 6,67 (1H, д, J 8 Гц), 6,72 (1H, дд, J₁ 1,5 Гц, J₂ 8 Гц), 6,78 (1H, д, J 1,5 Гц) {аром. прот. 9-Ar}; 7,29–7,35 (2H, м), 7,38–7,44 (3H, м) (аром. прот. Ph).

Для изучения антимикобактериальных свойств полученных соединений по отношению к *Mycobacterium terrae* 15755 был использован метод разведений в плотной питательной среде в чашках Петри. Для этого исходный раствор соединения в диметилсульфоксиде (концентрация 2 г/л) добавляли в питательную среду Миддлбрука 7Н9 с глицерином (Middlebrook 7Н9 Broth with Glycerol) для получения требуемых концентраций (200, 100, 50, 25, 12,5 и 6,25 мг/л). Далее во все анализируемые растворы высевали культуру микобактерий. Для холостых контрольных опытов использовали два образца. С целью контроля влияния растворителя в первый образец добавляли диметилсульфоксид в таком же количестве, как и в образцах с максимальной концентрацией анализируемого вещества — 200 мкг/мл. Второй образец не содержал никаких добавок (контроль роста культуры). Все образцы выдерживали в термостате при 37 °С в течение трех недель. Для оценки антимикробных свойств новых соединений определяли минимальную ингибирующую концентрацию (МИК, мкг/мл), соответствующую концентрации анализируемого вещества, при которой роста микобактерий в чашке Петри не наблюдалось. Результаты определения антимикобактериальных свойств изученных соединений приведены в таблице.

Заключение. В результате проведенных экспериментов установлено, что некоторые из исследованных соединений обладают антимикобактериальной активностью, которая оказалась выше в сравнении с пиразинамидом.

В заключение следует указать, что работа по изучению микобактерицидных свойств синтезированных 3,3-диметил-4-нитро-5-арилциклогексанонов и циклогексилламинов продолжается. О ее результатах будет сообщено дополнительно. Результаты данного исследования также будут полезны для получения новых фторсодержащих микобактерицидов.

Литература

1. Ковганко, Н. Н. Азометины в синтезе 3-арил-4-нитроциклогексанонов / Н. Н. Ковганко, Л. С. Станишевский // Весці Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. — 2001. — № 2. — С. 57–59.
2. Ковганко, Н. Н., Азометины в синтезе 3,4-дизамещенных циклогексанонов. Синтез 3-арил-4,4-бис-(метоксикарбонил) циклогексанонов / Н. Н. Ковганко, Л. С. Станишевский // Вестн. БГУ. Сер. 2. — 2001. — № 2. — С. 14–16.
3. Ковганко, В. Н. Азометины в синтезе 3,3-диметил-4-нитро-5-арилциклогексанонов / В. Н. Ковганко, Л. С. Станишевский // Вестн. БГУ. Сер. 2. — 2002. — № 3. — С. 15–17.
4. Синтез и антимикобактериальные свойства фторарил-2-изоксазолинов / Н. Н. Ковганко [и др.] // Весці Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. — 2013. — № 1. — С. 73–77.
5. Замещенные 3-арил-3-кетозфиры в синтезе микобактерицидов / В. Н. Ковганко [и др.] // Весці Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. — 2015. — № 2. — С. 39–42.
6. Ковганко, Н. Н. Синтез и антимикобактериальные свойства сложных эфиров полифторсодержащих бензальдоксимов и пиразинкарбоновой кислоты / Н. Н. Ковганко, В. Н. Ковганко, И. Н. Слабко // Весці Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. — 2017. — № 1. — С. 66–72.

ANTIMICOBACTERIAL PROPERTIES OF SUBSTITUTED 3,3-DIMETHYL-4-NITRO-5-ARYLCYCLOHEXANONES AND SOME PRODUCTS OF THEIR TRANSFORMATIONS

Kauhanka M. M.¹, Kauhanka U. M.², Slabko I. N.¹

¹Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;

²Educational Establishment “Belarusian State Technological University”, Minsk, Republic of Belarus

Condensation of the adduct of mesityl oxide and nitromethane with various azomethines and subsequent cyclization yielded 3,3-dimethyl-4-nitro-5-aryl-cyclohexanones. New substituted cyclohexylamines were obtained from the synthesized 3,3-dimethyl-4-nitro-5-aryl-cyclohexanones. Antimycobacterial properties of the synthesized compounds were studied.

Keywords: 4-nitro-5-aryl-cyclohexanones, cyclohexylamines, antimycobacterial activity.

Поступила 20.07.2018