

УДК 547.594.3;547.779.1

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 2-АЦЕТИЛ-5-ГИДРОКСИ-5-МЕТИЛ-3-ФЕНИЛЦИКЛОГЕКСАНОНА И АЛКИЛ-4-ГИДРОКСИ-4-МЕТИЛ-2-ОКСО-6-ФЕНИЛЦИКЛОГЕКСАНКАРБОКСИЛАТОВ С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ

© 2019 г. В. Л. Гейн^{а,*}, Н. В. Носова^а, А. В. Вагапов^а, Н. В. Дозморова^а, А. Н. Янкин^б

^а Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Полевая 2, Пермь, 614990 Россия
*e-mail: geinvl48@mail.ru

^б Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Поступило в Редакцию 4 февраля 2019 г.
После доработки 4 февраля 2019 г.
Принято к печати 10 февраля 2019 г.

На основе реакций 2-ацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексанона и алкил-4-гидрокси-4-метил-2-оксоциклогексанкарбоксилатов с такими нуклеофильными реагентами, как алифатические и ароматические амины, диамины, гидроксилламин, гидразин, фенилгидразин, гидразон бензофенона были получены новые енамины, бис(енамины), бензизоксазолы, тетрагидроиндазолы и гидразоны бензофенона. Структура всех полученных соединений доказана с помощью ИК и ЯМР ¹Н спектроскопии.

Ключевые слова: 2-ацетилциклогексанон, алкил 2-оксоциклогексанкарбоксилаты, енамины, индазолы, бензизоксазолы, гидразоны

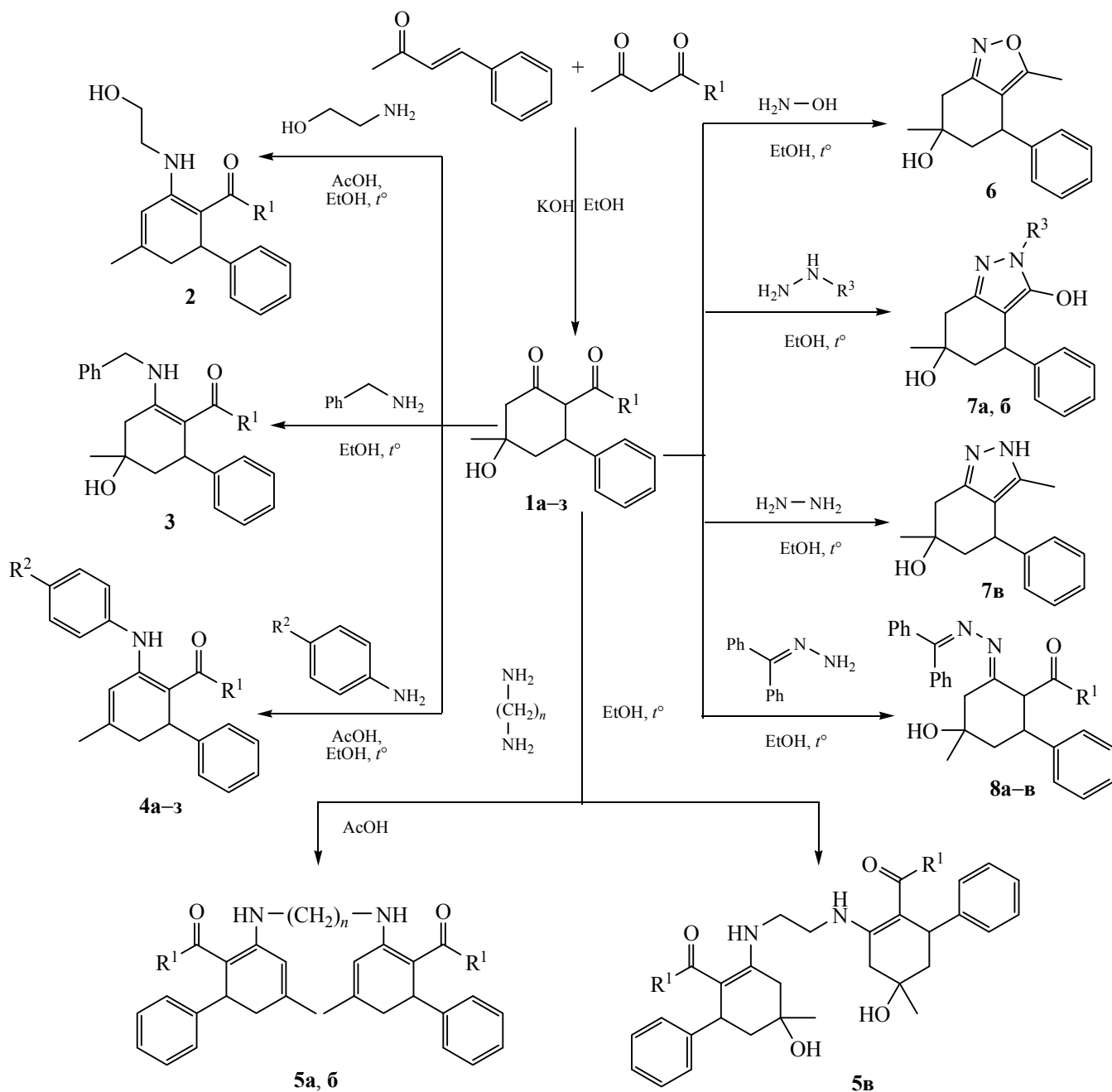
DOI: 10.1134/S0044460X19070011

Циклогексаноны и их производные являются важным структурным объектом для синтеза новых гетероциклических соединений, обладающих антимикробной [1–4], анальгетической [5], антифаговой [6], антиаритмической [7], гипогликемической [8], противораковой [9], противосудорожной [10], противовоспалительной [11] и психоседативной активностью [5, 10]. Известно, что продукты взаимодействия соединений, содержащих в своей структуре фрагмент циклогексанона, с нуклеофильными реагентами являются хорошими диуретиками [12], ингибиторами ферментов, таких как холинэстераза [13], и могут использоваться в качестве антипротозойных [14], анти трипаносомальных [15] и антигельминтных фармацевтических препаратов [16]. Кроме того, существуют положительные результаты исследований данных соединений в качестве лигандов-агонистов Н1-рецепторов организма, что имеет фармакотерапевтический потенциал в лечении нейродегенеративных и нейропсихиатрических расстройств, а также различных видов аллергии [17, 18].

Ранее нами были получены 2-ацетил-5-гидрокси-5-метил-3-фенилциклогексанон **1a** и алкил-4-гидрокси-4-метил-2-оксо-6-фенилциклогексанкарбоксилаты **1б–з** реакцией бензальацетона с ацетилацетоном и эфирами ацетоуксусной кислоты соответственно в присутствии гидроксида калия в этаноле при комнатной температуре и изучено их антимикробное действие по отношению к штаммам *St. aureus* и *E. coli* [19]. В настоящей работе представлен синтез новых соединений **2–9** на основе реакций циклогексанонов **1a–з** с N-нуклеофильными реагентами.

Взаимодействие с мононуклеофильными реагентами представлено на примере реакций 2-ацетилциклогексанона **1a** и алкил-2-оксоциклогексанкарбоксилатов **1б, г, д** с алкил- и ариламинами. Показано, что при кипячении эквимолярных количеств реагентов в этиловом спирте, в некоторых случаях с добавлением каталитического количества уксусной кислоты, проходило аминирование карбонильной группы алицикла, что

Схема 1.



$R^1 = \text{Me}$ (**1a**, **6**); $R^1 = \text{OMe}$ (**16**, **2**, **3**, **9**); $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{OMe}$ (**1a**, **4a**); $R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = \text{OMe}$ (**16**, **46**); $R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = \text{F}$ (**16**, **4b**); $R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = \text{H}$ (**16**, **4r**); $R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = \text{Cl}$ (**16**, **4d**); $R^1 = \text{O-}i\text{Pr}$, $R^2 = \text{Me}$ (**1g**, **4e**); $R^1 = \text{O-}i\text{Bu}$, $R^2 = \text{Me}$ (**1d**, **4ж**); $R^1 = \text{O-}i\text{Bu}$, $R^2 = \text{Me}$ (**1d**, **4з**); $R^1 = \text{O-}i\text{Pr}$, $n = 2$ (**1g**, **5a**); $R^1 = \text{O-}i\text{Pr}$, $n = 3$ (**1g**, **56**); $R^1 = \text{O-}i\text{Bu}$, $n = 2$ (**1d**, **5b**); $R^1 = \text{OEt}$, $R^3 = \text{Ph}$ (**1b**, **7a**); $R^1 = \text{OEt}$, $R^3 = \text{H}$ (**1b**, **76**); $R^1 = \text{OBn}$ (**1e**, **8a**); $R^1 = \text{O-}i\text{Pr}$ (**1g**, **86**); $R^1 = \text{OEt}$ (**1b**, **8b**).

приводило к образованию соответствующих енаминов **2–4** (схема 1).

Реакция между алкил-4-гидрокси-4-метил-2-оксо-6-фенилциклогексан-1-карбоксилатами **1g**, д и алифатическими диаминами, такими как этилен-

диамин и 1,3-пропандиамин, в этиловом спирте при нагревании в течение 2–4 ч протекала региоселективно с участием обеих аминогрупп диамина и карбонильной группы алицикла двух молекул циклогексанона с образованием новых производных бис(енаминов) **5a–b** (схема 1).

Полученные соединения **2–5** представляют собой желтые кристаллические вещества, растворимые в ацетоне, ДМСО, ДМФА, при нагревании – в этиловом, изопропиловом, *n*-бутиловом спиртах и ацетонитриле, нерастворимые в воде.

В ИК спектрах енаминов **3**, **4а–з** и бис(енаминов) **5а–в** имеются интенсивные полосы поглощения NH-группы (3296–3266 см⁻¹) и сложноэфирной группы (1696–1740 см⁻¹). В спектрах соединений **4а–з** присутствует полоса поглощения связи C=C (1596–1564 см⁻¹). В спектрах ЯМР ¹H соединений **2–5** присутствуют синглетные сигналы протонов метильной группы при атоме C⁵ цикла (1.21–1.78 м. д.), мультиплеты ароматических протонов (6.98–7.40 м. д.) и дублеты протонов при атоме C⁶ (1.82–2.88 м. д.) с константами спин-спинового взаимодействия в пределах 15.8–17.0 Гц. Отсутствие сигнала протона при атоме C² в спектре соединения **1а** (C¹ для соединений **1б**, г, д), а также наличие сигнала протона NH-группы (9.07–13.07 м. д.) подтверждает образование енаминов. В масс-спектре соединения **4ж** присутствует пик молекулярного иона с *m/z* 375, а также пики фрагментарных ионов с *m/z* 360 [M – CH₃]⁺, 318 [M – CH₂CH(CH₃)₂]⁺, 298 [M – C₆H₅]⁺ и 274 [M – COOCH₂CH(CH₃)₂]⁺, подтверждающих предполагаемую структуру.

Образование енаминной формы соединений **2–5** объясняется существованием внутримолекулярной водородной связи между атомом водорода аминогруппы и атомом кислорода сложноэфирной карбонильной группы. Дегидратация соединений **2–5** с участием протона при атоме C³ обусловлена наличием каталитического количества уксусной кислоты в реакционной среде.

С целью получения новых бициклических производных, содержащих в своей структуре биологически активные фрагменты изоксазола и пиразола, нами были проведены реакции циклогексанонов **1а**, **в** с гидросиламином, фенилгидразином и гидразингидратом в этиловом спирте при нагревании. При взаимодействии указанных реагентов наблюдалось нуклеофильное замещение атома кислорода карбонильной группы цикла с последующей гетероциклизацией и образованием новых 4,5,6,7-тетрагидробензо[с]изоксазола **6** и 4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-индазолов **7а–в** с выходами 41 и 61–93% соответственно (схема 1). Выход соединения **6** ниже в сравнении с производными **7а–в** из-за меньшей нуклеофильности реагента.

Бензизоксазол **6** и тетрагидроиндазолы **7а–в** представляют собой бесцветные кристаллические вещества, растворимые в ДМФА и ДМСО, трудно растворимые в этиловом и *n*-бутиловом спиртах, ацетонитриле, диоксане и нерастворимые в воде.

В ИК спектрах соединений **6**, **7а–в** имеются интенсивные полосы поглощения OH-группы (3312–3400 см⁻¹) и сопряженной C=N связи (1600–1640 см⁻¹). Полосы, обусловленные валентными колебаниями карбонильных групп, характерные для исходных циклогексанонов, в спектрах соединений **6**, **7а–в** отсутствуют. В спектре соединения **7в** наблюдается полоса, обусловленная колебаниями вторичной NH-группы (3312 см⁻¹). В спектрах ЯМР ¹H соединений **6**, **7а–в** присутствуют синглетные сигналы метильных групп при атоме C⁶ (1.21–1.32 м. д.), триплет (2.46–2.62 м. д., *J* = 14.3–16.8 Гц) и дублет дублетов протонов метиленовой группы при атоме C⁵ (2.56–2.74 м. д., *J* 14.3–16.5, 1.4–1.6 Гц) и дублеты при атоме C⁷ (1.40–1.62 и 1.62–1.96 м. д.) в виде АВ-системы с КССВ в пределах 11.6–13.4 Гц, а также мультиплетные сигналы ароматических протонов (7.13–7.68 м.д.). В спектрах соединений **6** и **7в** наблюдаются дополнительные синглеты протонов метильных групп при атоме C³ (1.72 и 1.48 м. д.). В случае тетрагидроиндазола **7б** обнаружен уширенный синглет двух протонов OH- и NH-групп (10.20 м. д.).

Соединения **7а**, **б** дают качественную реакцию со спиртовым раствором хлорида железа(III), что наряду с литературными данными для близких по структуре соединений, строение которых подтверждено с помощью данных РСА [20] и результатами ИК, ЯМР ¹H спектроскопии, свидетельствует о енолизации карбонильной группы при C³ гетероцикла.

Взаимодействие алкил-4-гидрокси-4-метил-2-оксо-6-фенилциклогексан-1-карбоксилатов **1в**, г, е с гидразоном бензофенона привело к образованию соответствующих гидразонов **8а–в** (схема 1). Структура соединений **8а–в** была подтверждена данными ИК, ЯМР ¹H спектроскопии и масс-спектрометрии.

Таким образом, реакция 2-ацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексанона и алкил-4-гидрокси-4-метил-2-оксоциклогексанкарбоксилатов с алкил- и арил-аминами приводит к образованию соответствующих енаминов и бис(енаминов). Взаимодействие функционализированных циклогексанонов с такими бинуклеофильными реагентами, как гидроксил-

амин и гидразин, сопровождается циклизацией с образованием новых производных бензизоксазола и 4,5,6,7-тетрагидро-2Н-индазола. В случае взаимодействия циклогексанонов с гидразоном бензофенона образуются к соответствующие гидразоны.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе Specord M-80 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Bruker AM-300 с рабочей частотой 300 МГц в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – тетраметилсилан. Масс-спектры сняты на приборе Finnigan MAT INCOS-50 (энергия ионизирующего излучения – 70 эВ). Элементный анализ выполнен на приборе PerkinElmer 2400. Температуры плавления определены на приборе Melting Point M-565.

2-Ацетил-5-гидрокси-5-метил-3-фенилциклогексанон **1а** и алкил-4-гидрокси-4-метил-2-оксо-6-фенилциклогексанкарбоксилаты **1б–з** получали по известной методике [19].

Метил-5-гидрокси-3-[(2-гидроксиэтил)амино]-5-метил-1,4,5,6-тетрагидро-(1,1'-бифенил)-2-карбоксилат (2). К раствору 0.01 моль метил-4-гидрокси-4-метил-2-оксо-6-фенилциклогексан-1-карбоксилата **1б** в 19.6 мл этанола добавляли 0.02 моль этаноламина и 0.4 мл ледяной уксусной кислоты. Полученную смесь кипятили в течение 6 ч. Осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Выход 51%, т. пл. 143–145°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.76 с (3H, Me), 2.22 д. д (1H, $\text{C}^6\text{H}_4\text{H}_B$, $J = 16.9$, 1.4 Гц), 2.71 д. д (1H, $\text{C}^6\text{H}_4\text{H}_B$, $J = 16.5$, 8.1 Гц), 3.33 м (2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.44 с (3H, OMe), 3.53 м (2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.98 м (1H, C^1H), 4.76 т (1H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $J = 5.5$ Гц), 6.20 с (1H, C^4H), 7.05–7.17 м (5H, Ph), 9.13 т (1H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $J = 5.8$ Гц). Найдено, %: С 71.23; Н 7.41; N 4.68. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 71.06; Н 7.37; N 4.87.

Метил-3-(бензиламино)-5-гидрокси-5-метил-1,4,5,6-тетрагидро-(1,1'-бифенил)-2-карбоксилат (3). К раствору 0.01 моль метил-4-гидрокси-4-метил-2-оксо-6-фенилциклогексан-1-карбоксилата **1б** в 10 мл этанола добавляли 0.01 моль бензиламина. Полученную смесь кипятили 10 мин, затем охлаждали. Осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Выход 24%, т. пл. 115–117°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3472 (OH), 3272 (NH), 1740 (C=O), 1592 (Ar). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.21 с (3H, Me), 1.82 д (1H, $\text{C}^6\text{H}_4\text{H}_B$, $J =$

15.8 Гц), 1.98 д (1H, $\text{C}^6\text{H}_4\text{H}_B$, $J = 15.9$ Гц), 2.26 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_A\text{H}_B$, $J = 12.8$ Гц), 2.72 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_A\text{H}_B$, $J = 12.8$ Гц), 3.38 с (3H, OMe), 3.71 м (1H, C^1H), 4.35 д (2H, $\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $J = 6.5$ Гц), 7.01–7.25 м (10H, 2Ph), 9.15 т (1H, NH, $J = 6.3$ Гц). Найдено, %: С 75.01; Н 7.14; N 4.10. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 75.19; Н 7.17; N 3.99.

Общая методика синтеза соединений 4а–з. К раствору 0.005 моль 4-гидрокси-4-метил-6-фенилциклогексанона **1а** в 5 мл этилового спирта добавляли 0.005 моль соответствующего арил-амина и 0.1 мл ледяной уксусной кислоты. Полученную смесь кипятили в течение 3–4 ч, затем охлаждали. Осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из этанола.

5-Метил-1-{3-[(4-метоксифенил)амино]-1,6-дигидро-(1,1'-бифенил)-2-ил}этанон (4а). Выход 60%, т. пл. 120–122°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3223 (NH), 1660 (C=O), 1592 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.69 с (3H, Me), 1.88 с (3H, OMe), 2.33 д (1H, $\text{C}^6\text{H}_4\text{H}_B$, $J = 16.8$ Гц), 2.93 д (1H, $\text{C}^6\text{H}_4\text{H}_B$, $J = 16.5$ Гц), 3.77 с (3H, OMe), 4.08 м (1H, C^1H), 5.99 с (1H, C^4H), 6.98–7.21 м (9H, Ph, C_6H_4), 13.07 с (1H, NH). Найдено, %: С 79.06; Н 7.00; N 4.02. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 79.25; Н 6.95; N 4.20.

Метил-5-метил-3-[(4-метоксифенил)амино]-1,6-дигидро-(1,1'-бифенил)-2-карбоксилат (4б). Выход 57%, т. пл. 132–134°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3240 (NH), 1664 (C=O), 1592 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.67 с (3H, Me), 2.27 д (1H, $\text{C}^6\text{H}_4\text{H}_B$, $J = 15.9$ Гц), 2.83 д (1H, $\text{C}^6\text{H}_4\text{H}_B$, $J = 16.1$ Гц), 3.51 с (3H, OMe), 3.76 с (3H, OMe), 4.07 м (1H, C^1H), 5.90 с (1H, C^4H), 6.96–7.23 м (9H, Ph, C_6H_4), 10.52 с (1H, NH). Найдено, %: С 75.48; Н 6.67; N 4.19. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 75.62; Н 6.63; N 4.01.

Метил-5-метил-3-[(4-фторфенил)амино]-1,6-дигидро-(1,1'-бифенил)-2-карбоксилат (4в). Выход 44%, т. пл. 127–128°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3260 (NH), 1670 (C=O), 1580 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.70 с (3H, Me), 2.32 д (1H, $\text{C}^6\text{H}_4\text{H}_B$, $J = 16.7$ Гц), 2.78 д (1H, $\text{C}^6\text{H}_4\text{H}_B$, $J = 16.7$ Гц), 3.49 с (3H, OMe), 4.06 м (1H, C^1H), 5.86 с (1H, C^4H), 6.98–7.16 м (9H, Ph, C_6H_4), 10.44 с (1H, NH). Найдено, %: С 74.98; Н 5.92; N 4.29. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$. Вычислено, %: С 74.76; Н 5.97; N 4.15.

Метил-5-метил-3-(фениламино)-1,6-дигидро-(1,1'-бифенил)-2-карбоксилат (4г). Выход 29%, т. пл. 96–97°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3240 (NH), 1668 (C=O), 1572 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.69 с (3H, Me), 2.29 д (1H, $\text{C}^6\text{H}_4\text{H}_B$, $J = 15.9$ Гц), 2.86 д (1H, $\text{C}^6\text{H}_4\text{H}_B$, $J = 16.1$ Гц), 3.52 с (3H, OMe), 4.07 м

(1H, C¹H), 6.01 с (1H, C⁴H), 7.12–7.38 м (10H, 2Ph), 10.55 с (1H, NH). Найдено, %: С 78.74; Н 6.55; N 4.57. C₂₁H₂₁NO₂. Вычислено, %: С 78.97; Н 6.63; N 4.39.

Метил-5-метил-3-[(4-хлорфенил)амино]-1,6-дигидро-(1,1'-бифенил)-2-карбоксилат (4д). Выход 37%, т. пл. 120–121°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3296 (NH), 1660 (C=O), 1584 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.70 с (3H, Me), 2.30 д (1H, C⁶H_AH_B, $J = 15.9$ Гц), 2.86 д (1H, C⁶H_AH_B, $J = 16.0$ Гц), 3.53 с (3H, OMe), 4.07 м (1H, C¹H), 5.99 с (1H, C⁴H), 7.14–7.40 м (9H, Ph, C₆H₄), 10.55 с (1H, NH). Найдено, %: С 71.54; Н 5.63; N 4.19. C₂₁H₂₀ClNO₂. Вычислено, %: С 71.28; Н 5.70; N 3.96.

Изопропил-5-метил-3-(*n*-толиламино)-1,6-дигидро-(1,1'-бифенил)-2-карбоксилат (4е). Выход 61%, т. пл. 83–84°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3240 (NH), 1660 (C=O), 1564 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.89 д (3H, CHMe₂, $J = 6.0$ Гц), 1.17 д (3H, OCHMe₂, $J = 6.0$ Гц), 1.72 с (3H, Me), 2.28 д (1H, C⁶H_AH_B, $J = 16.2$ Гц), 2.29 с (3H, 4-Me-C₆H₄), 2.85 д (1H, C⁶H_AH_B, $J = 17.0$ Гц), 4.04–4.06 м (1H, C¹H), 4.82 м (1H, OCHMe₂), 5.97 с (1H, C⁴H), 6.99–7.22 м (9H, Ph, C₆H₄), 10.59 с (1H, NH). Найдено, %: С 79.69; Н 7.55; N 3.52. C₂₄H₂₇NO₂. Вычислено, %: С 79.74; Н 7.53; N 3.87.

Изобутил-5-метил-3-(*n*-толиламино)-1,6-дигидро-(1,1'-бифенил)-2-карбоксилат (4ж). Выход 59%, т. пл. 87–89°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3296 (NH), 1696 (C=O), 1567 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.69 д (3H, OCH₂CHMe₂, $J = 6.0$ Гц), 0.71 д (3H, OCH₂CHMe₂, $J = 6.0$ Гц), 1.67–1.68 м (3H, OCH₂CHMe₂), 1.69 с (3H, Me), 2.26 д (1H, C⁶H_AH_B, $J = 16.1$ Гц), 2.30 с (3H, 4-Me-C₆H₄), 2.87 д (1H, C⁶H_AH_B, $J = 16.8$ Гц), 3.67–3.68 м (1H, OCH₂CHMe₂), 3.77–3.78 м (1H, OCH₂CHMe₂), 4.11 м (1H, C¹H), 5.99 с (1H, C⁴H), 6.01–7.17 м (9H, Ph, C₆H₄), 10.59 с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 375 (56) [M]⁺. Найдено, %: С 79.73; Н 7.72; N 3.89. C₂₅H₂₉NO₂. Вычислено, %: С 79.96; Н 7.78; N 3.73.

Изобутил-5-метил-3-[(4-фторфенил)амино]-1,6-дигидро-(1,1'-бифенил)-2-карбоксилат (4з). Выход 66%, т. пл. 80–82°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3240 (NH), 1664 (C=O), 1580 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.68 д (3H, OCH₂CHMe₂, $J = 6.0$ Гц), 0.70 д (3H, OCH₂CHMe₂, $J = 6.0$ Гц), 1.67–1.68 м (3H, OCH₂CHMe₂), 1.69 с (3H, Me), 2.26 д (1H, C⁶H_AH_B, $J = 16.3$ Гц), 2.88 д (1H, C⁶H_AH_B, $J = 16.6$ Гц), 3.68–3.69 м (1H, OCH₂CHMe₂), 3.78–3.79 м (1H, OCH₂CHMe₂), 4.09 м (1H, C¹H), 5.94 с (1H, C⁴H), 7.16–7.21 м (9H, Ph, C₆H₄), 10.56 с (1H, NH).

Найдено, %: С 79.71; Н 7.02; N 3.90. C₂₄H₂₆FNO₂. Вычислено, %: С 75.96; Н 6.91; N 3.69.

Общая методика синтеза соединений 5а, б. К раствору 0.01 моль алкил-4-гидрокси-4-метил-2-оксо-6-фенилциклогексан-1-карбоксилата в 9.5 мл этанола добавляли 0.01 моль диамина и 0.5 мл ледяной уксусной кислоты. Полученную смесь кипятили в течение 2–4 ч. Растворитель упаривали. Осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола.

Диизопропил-3,3'-[этан-1,2-диилбис(азандиил)-бис[5-метил-1,6-дигидро-(1,1'-бифенил)-2-карбоксилат] (5а). Выход 26%, т. пл. 154–155°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3300 (NH), 1750 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.87 д (6H, OCHMe₂, $J = 6.0$ Гц), 1.14 д (6H, OCHMe₂, $J = 6.0$ Гц), 1.78 с (6H, 2Me), 2.22 д (2H, 2C⁶H_AH_B, $J = 16.1$ Гц), 2.68 д (2H, 2C⁶H_AH_B, $J = 16.2$ Гц), 3.47 м (4H, 2CH₂NH), 3.94 м (2H, 2C¹H), 4.78 м (2H, 2OCHMe₂), 6.21 с (2H, 2C⁴H), 7.12–7.24 м (10H, 2Ph), 9.09 с (2H, 2NH). Найдено, %: С 76.26; Н 7.75; N 5.19. C₃₆H₄₄N₂O₄. Вычислено, %: С 76.02; Н 7.80; N 4.93.

Диизопропил-3,3'-[пропан-1,2-диилбис(азандиил)-бис[5-метил-1,6-дигидро-(1,1'-бифенил)-2-карбоксилат] (5б). Выход 34%, т. пл. 103–104°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3256 (NH), 1736 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.86 д (6H, 2OCHMe₂, $J = 6.0$ Гц), 1.13 д (6H, 2OCHMe₂, $J = 6.0$ Гц), 1.77 с (6H, 2Me), 1.82 м [2H, CH₂(CH₂NH)₂], 2.25 д (2H, 2C⁶H_AH_B, $J = 17.1$ Гц), 2.70 д (2H, 2C⁶H_AH_B, $J = 16.7$ Гц), 3.40 м [4H, CH₂(CH₂NH)₂], 3.95–3.96 м (2H, 2C¹H), 4.77–4.78 м (2H, 2OCHMe₂), 6.20 с (2H, 2C⁴H), 7.11–7.23 м (10H, 2Ph), 9.07 с (2H, 2NH). Найдено, %: С 76.54; Н 7.83; N 5.14. C₃₇H₄₆N₂O₄. Вычислено, %: С 76.26; Н 7.96; N 4.81.

Диизобутил-3,3'-[этан-1,2-диилбис(азандиил)-бис[5-метил-1,6-дигидро-(1,1'-бифенил)-2-карбоксилат] (5в). К раствору 0.01 моль изобутил-4-гидрокси-4-метил-2-оксо-6-фенилциклогексан-1-карбоксилата 1д в 20 мл этанола добавляли 0.01 моль этилендиамина. Полученную смесь кипятили в течение 3 ч. Растворитель упаривали. Осадок отфильтровывали, промывали водой, затем спиртом, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Выход 11%, т. пл. 171–172°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3408 (OH), 3266 (NH), 1720 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.47 д (6H, OCH₂CHMe₂, $J = 7.5$ Гц), 0.57 д (6H, OCH₂CHMe₂, $J = 7.5$ Гц), 1.16 с (6H, 2Me), 1.32 м (6H, 2OCH₂CHMe₂), 1.65 д (2H, 2C⁴H_AH_B, $J = 13.2$ Гц), 1.87 д (2H, 2C⁴H_AH_B, $J =$

13.2 Гц), 2.22 д (2H, $2C^6H_AH_B$, $J = 16.5$ Гц), 2.45 д (2H, $2C^6H_AH_B$, $J = 16.5$ Гц), 3.38 м (4H, $2OCH_2CHMe_2$), 3.41 м (4H, $2CH_2NH$), 3.86 м (2H, $2C^1H$), 4.78 м (2H, $2OCHMe_2$), 4.32 с (1H, OH), 7.02–7.11 м (10H, 2Ph), 9.18 с (2H, 2NH). Найдено, %: С 71.47; Н 8.25; N 4.17. $C_{38}H_{52}N_2O_4$. Вычислено, %: С 71.12; Н 8.28; N 4.43.

3,6-Диметил-4-фенил-4,5,6,7-тетрагидробензо[с]изоксазол-6-ол (6). К раствору 0.1 моль солянокислого гидроксиламина в 30 мл этанола добавляли 0.1 моль гидроксида калия. Осадок отфильтровывали. К фильтрату добавляли 0.05 моль 2-ацетил-5-гидрокси-5-метил-3-фенилциклогексана **1a**. Полученную смесь кипятили в течение 2 ч. Растворитель упаривали. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 41%, т. пл. 134–136°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3376 (OH), 1640 (C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.32 с (3H, Me), 1.62 д (1H, $C^7H_AH_B$, $J = 13.2$ Гц), 1.72 с (3H, Me), 1.94 д (1H, $C^7H_AH_B$, $J = 13.4$ Гц), 2.62 т (1H, $C^5H_AH_B$, $J = 16.5$ Гц), 2.74 д. д (1H, $C^5H_AH_B$, $J = 16.5$, 1.6 Гц), 3.98 м (1H, C^4H), 4.67 с (1H, OH), 7.22–7.31 м (5H, Ph). Найдено, %: С 74.34; Н 7.01; N 5.93. $C_{15}H_{17}NO_2$. Вычислено, %: С 74.05; Н 7.04; N 5.76.

6-Метил-2,4-дифенил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-3,6-диол (7a). К раствору 0.01 моль этил-4-гидрокси-4-метил-2-оксо-6-фенилциклогексан-1-карбоксилата **1в** в 20 мл этанола добавляли 0.01 моль фенилгидразина. Смесь кипятили в течение 6 ч. После удаления растворителя осадок декантировали, обрабатывали ацетоном и перекристаллизовывали из этанола. Выход 74%, т. пл. 217–219°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3312 (OH), 3200 (OH), 1680 (C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.26 с (3H, Me), 1.47 д (1H, $C^7H_AH_B$, $J = 12.2$ Гц), 1.96 д (1H, $C^7H_AH_B$, $J = 13.2$ Гц), 2.46 т (1H, $C^5H_AH_B$, $J = 14.3$ Гц), 2.63 д. д (1H, $C^5H_AH_B$, $J = 14.3$, 1.6 Гц), 3.76 к (1H, C^4H , $J = 14.1$ Гц), 4.67 с (1H, OH), 7.15–7.68 м (10H, 2Ph), 10.68 с (OH). Найдено, %: С 74.61; Н 6.31; N 8.96. $C_{20}H_{20}N_2O_2$. Вычислено, %: С 74.98; Н 6.29; N 8.74.

6-Метил-4-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-3,6-диол (7б). Смесь 0.005 моль 4-гидрокси-4-метил-6-фенилциклогексанона, 10 мл этанола и 0.005 моль гидразингидрата кипятили в течение 30 мин. Осадок отфильтровывали и промывали этанолом. Выход 61%, т. пл. 261–263°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3360 (OH), 3280 (NH), 1600 (C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.21 с (3H, Me), 1.40 д (1H, $C^7H_AH_B$, $J = 13.2$ Гц), 1.89 д (1H, $C^7H_AH_B$, $J = 13.2$ Гц), 2.47 т (1H, $C^5H_AH_B$, $J = 16.8$ Гц), 2.56 д. д (1H, $C^5H_AH_B$,

$J = 16.5$, 1.4 Гц), 3.82 к (1H, C^4H , $J = 16.1$ Гц), 4.45 с (1H, OH), 7.13–7.23 м (5H, Ph), 10.20 уш. с (2H, NH, OH). Найдено, %: С 68.60; Н 6.66; N 11.73. $C_{14}H_{16}N_2O_2$. Вычислено, %: С 68.83; Н 6.60; N 11.47.

3,6-Диметил-4-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-6-ол (7в) получали аналогично. Выход 93%, т. пл. 226–228°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3400 (OH), 3312 (NH), 1600 (C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.24 с (3H, Me), 1.48 с (3H, Me), 1.62 д (1H, $C^7H_AH_B$, $J = 11.6$ Гц), 1.85 д (1H, $C^7H_AH_B$, $J = 12.0$ Гц), 2.57 м (2H, C^5H_2), 3.87 к (1H, C^4H , $J = 16.0$ Гц), 4.37 с (1H, OH), 7.14–7.26 м (5H, Ph), 11.76 с (1H, NH). Найдено, %: С 74.61; Н 7.56; N 11.77. $C_{15}H_{18}N_2O$. Вычислено, %: С 74.35; Н 7.49; N 11.56.

Общая методика синтеза соединений 8a–в. Смесь 0.005 моль соответствующего циклокетола, 0.005 моль гидразона бензофенона и 10 мл этанола кипятили 2–3 ч. После удаления растворителя осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

Бензил-2-[(дифенилметил)гидразоно]-4-гидрокси-4-метил-6-фенилциклогексанкарбоксилат (8a). Выход 87%, т. пл. 195–196°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3440 (OH), 1728 (C=O), 1624 (C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.23 с (3H, Me), 1.76 т (1H, $C^5H_AH_B$, $J = 12.5$ Гц), 1.89 д (1H, $C^5H_AH_B$, $J = 13.0$ Гц), 2.15 д (1H, $C^3H_AH_B$, $J = 14.2$ Гц), 3.34 д (1H, $C^3H_AH_B$, $J = 14.2$ Гц), 3.60–3.61 м (1H, C^6H), 3.75 д (1H, C^1H , $J = 12.1$ Гц), 4.48 с (2H, CH_2Ph), 4.78 с (1H, OH), 7.18–7.57 м (20H, 4Ph). Найдено, %: С 78.71; Н 6.29; N 5.73. $C_{34}H_{32}N_2O_3$. Вычислено, %: С 79.04; Н 6.24; N 5.42.

Изобутил-2-[(дифенилметил)гидразоно]-4-гидрокси-4-метил-6-фенилциклогексанкарбоксилат (8б). Выход 88%, т. пл. 165–166°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3424 (OH), 1728 (C=O), 1624 (C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 0.50 д (3H, OCH_2CHMe_2 , $J = 6.0$ Гц), 0.51 д (3H, OCH_2CHMe_2 , $J = 6.0$ Гц), 1.23 с (3H, Me), 1.32 м (1H, OCH_2CHMe_2), 1.75 т (1H, $C^5H_AH_B$, $J = 12.3$ Гц), 1.85 д (1H, $C^5H_AH_B$, $J = 13.0$ Гц), 2.14 д (1H, $C^3H_AH_B$, $J = 14.2$ Гц), 3.16 м (2H, OCH_2CHMe_2), 3.32 д (1H, $C^3H_AH_B$, $J = 14.2$ Гц), 3.56–3.57 м (1H, C^6H), 3.67 д (1H, C^1H , $J = 12.1$ Гц), 4.68 с (1H, OH), 7.16–7.56 м (15H, 3Ph). Найдено, %: С 77.26; Н 7.17; N 5.61. $C_{31}H_{34}N_2O_3$. Вычислено, %: С 77.15; Н 7.10; N 5.80.

Этил-2-[(дифенилметил)гидразоно]-4-гидрокси-4-метил-6-фенилциклогексанкарбоксилат (8в). Выход 63%, т. пл. 178–179°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3496 (OH), 1728 (C=O), 1624 (C=N). Спектр

ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.66 т (3H, OCH_2Me_2 , $J = 7.5$ Гц), 1.23 с (3H, Me), 1.32 м (1H, $\text{OCH}_2\text{CHMe}_2$), 1.73 т (1H, $\text{C}^5\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $J = 13.0$ Гц), 1.87 д (1H, $\text{C}^5\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $J = 12.8$ Гц), 2.13 д (1H, $\text{C}^3\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $J = 14.1$ Гц), 3.31 д (1H, $\text{C}^3\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $J = 14.1$ Гц), 3.43 к (2H, OCH_2Me_2 , $J = 7.5$ Гц), 3.55–3.56 м (1H, C^6H), 3.61 д (1H, C^1H , $J = 12.1$ Гц), 4.67 с (1H, OH), 7.17–7.56 м (15H, 3Ph). Найдено, %: С 76.92; Н 6.73; N 6.38. $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 76.63; Н 6.65; N 6.16.

Исследования проведены с использованием оборудования Ресурсного образовательного центра по направлению «Химия» Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rajveer Ch., Stephenrathinaraj B., Sudharshini S., Kumaraswamy D., Shreshtha B., Choudhury P.K. // Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci. 2010. Vol. 1. N 3. P. 99.
2. Vyas D.H., Tala S.D., Akbari J.D., Dhaduk M.F., Joshi H.S. // Indian J. Chem. (B). 2009. Vol. 48. N 10. P. 1405.
3. Ге́йн В.Л., Зорина А.А., Носова Н.В., Воронина Э.В., Вахрин М.И., Кривенько А.П. // Хим.-фарм. ж. 2007. Т. 41. № 6. С. 31; Gein V.L., Zorina A.A., Nosova N.V., Voronina E.V., Vahrin M.I., Kriven'ko A.P. // Pharm. Chem. J. 2007. Vol. 41. N 6. P. 319. doi 10.1007/s11094-007-0072-8
4. Ге́йн В.Л., Прусакова А.С., Носова Н.В., Вахрин М.И., Воронина Э.В., Кривенько А.П. // Хим.-фарм. ж. 2010. Т. 44. № 8. С. 25; Gein V.L., Prusakova A.S., Nosova N.V., Vahrin M.I., Voronina E.V., Kriven'ko A.P. // Pharm. Chem. J. 2010. Vol. 44. N 8. P. 427. doi 10.1007/s11094-010-0483-9
5. Ghodse A.H., Galea S. // Side Effects of Drugs Annual. 2011. Vol. 33. P. 205. doi 10.1016/B978-0-444-53741-6.00008-8
6. Сорокин В.В., Кривенько А.П., Виноградова Н.А., Плотников О.П. // Хим.-фарм. ж. 2001. Т. 35. № 9. С. 24; Sorokin V.V., Kriven'ko A.P., Vinogradova N.A., Plotnikov O.P. // Pharm. Chem. J. 2001. Vol. 35. N 9. P. 488. doi 10.1023/A:1014090608261
7. Пучина Г.П. Автореф. дис. ... канд. хим. наук. Уфа, 2007. 24 с.
8. Зорина А.А. Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. Пермь, 2006. 17 с.
9. Sharma A., Chakravarti B., Gupt M. P., Siddiqui J.A., Konwar R., Tripathi R.P. // Bioorg. Med. Chem. 2010. Vol. 18. N 13. P. 4711. doi 10.1016/j.bmc.2010.05.015
10. Said M.M., Ahmed A.A.E., El-Alfy A.T. // Arch. Pharm. Res. 2004. Vol. 27. P. 1194. doi 10.1007/BF02975880
11. Прусакова А.С., Ге́йн В.Л., Носова Н.В., Сыропятов Б.Я., Ковалева М.Ю., Маркова Л.Н. Пат. 2428410 (2011). РФ. Бюл. № 25.
12. Cooling M.J., Sim M.F. // Br. J. Pharmacol. 1977. Vol. 60. N 4. N 569. doi 10.1111/j.1476-5381.1977.tb07536.x
13. Colovic M.B., Krstic D.Z., Lazarevic-Pasti T.D., Bondzic A.M., Vasic V.M. // Curr. Neuropharmacol. 2013. Vol. 11. N 3. P. 315. doi 10.2174/1570159X11311030006
14. Seebacher W., Kaiser M., Brun R., Saf R., Weis R. // Monatsh. Chem. 2007. Vol. 138. P. 709. doi 10.1007/s00706-007-0670-x
15. Weis R., Berger H., Kaiser M., Brun R., Saf R., Seebacher W. // Arch. Pharm. Res. 2008. Vol. 3. N 6. P. 688. doi 10.1007/s12272-001-1214-5
16. Niwas S., Kumar S., Bhaduri A.P. // Indian J. Chem. 1985. Vol. 24. N 7. P. 747.
17. Bucholtz E.C., Brown R. L., Tropsha A., Booth R.G., Wyrick S.D. // J. Med. Chem. 1999. Vol. 42. N 16. P. 3041. doi 10.1021/jm980428x
18. Ghoneim O.M., Legere J.A., Golbraikh A., Tropsha A., Booth R.G. // Bioorg. Med. Chem. 2006. Vol. 14. N 19. P. 6640. doi 10.1016/j.bmc.2006.05.077
19. Ге́йн В.Л., Вагапов А.В., Носова Н.В., Воронина Э.В., Вахрин М.И., Кривенько А.П. // Хим.-фарм. ж. 2010. Т. 44. № 5. С. 13; Gein V.L., Vagapov A.V., Nosova N.V., Voronina E.V., Vahrin M.I., Krivenko A.P. // Pharm. Chem. J. 2010. Vol. 44. N 5. P. 245. doi 10.1007/s11094-010-0440-7
20. Усова Е.Б., Лысенко Л.И., Крапивин Г.Д., Заводник В.Е., Кульневич В.Г. // ХГС. 1997. № 11. С. 1459; Usova E.B., Lysenko L.I., Krapivin G.D., Zavodnik V.E., Kul'nevich V.G. // Chem. Heterocycl. Compd. 1997. Vol. 33. N 11. P. 1259. doi 10.1007/BF02320324

Reactions of 2-Acetyl-5-hydroxy-5-methyl-3-phenylcyclohexanone and Alkyl 4-Hydroxy-4-methyl-2-oxo-6-phenylcyclohexanecarboxylates with Nucleophilic Reagents

V. L. Gein^{a,*}, N. V. Nosova^a, A. V. Vagapova^a, N. V. Dozmorova^a, and A. N. Yankin^b

^a Perm State Pharmaceutical Academy, ul. Polevaya 2, Perm, 614990 Russia

*e-mail: geinvl48@mail.ru

^b St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Received February 4, 2019; revised February 4, 2019; accepted February 10, 2019

A series of novel enamines, bis(enamines), benzisoxazoles, tetrahydroindazoles, benzophenone hydrazones were obtained via reactions of 2-acetyl-5-hydroxy-5-methylcyclohexanone and alkyl 4-hydroxy-4-methyl-2-oxocyclohexanecarboxylates with nucleophilic reagents such as aliphatic and aromatic amines, diamines, hydroxylamine, hydrazine, phenylhydrazine, benzophenone hydrazone. The structures of the compounds obtained were proved by IR and ¹H NMR spectroscopy methods.

Keywords: 2-acetylcyclohexanone, alkyl 2-oxocyclohexanecarboxylates, enamines, indazoles, benzisoxazoles, hydrazones