

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 2-АРИЛ-4-ГИДРОКСИ-4-МЕТИЛ- 6-ОКСОЦИКЛОГЕКСАН-1,3-ДИКАРБОКСАМИДОВ

© 2020 г. Н. В. Носова, Д. Д. Лежнина, О. Н. Гейн, В. В. Новикова, В. Л. Гейн*

Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Полевая 2, Пермь, 614990 Россия

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Поступило в Редакцию 16 мая 2020 г.

После доработки 16 мая 2020 г.

Принято к печати 31 мая 2020 г.

Взаимодействием незамещенного ацетоацетамида с ароматическими альдегидами в этаноле в присутствии пиперидина получены 2-арил-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамиды и 4-арил-5-ацетил-2-гидрокси-2-метил-6-оксопиперидин-3-карбоксамиды, строение которых установлено на основании данных ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии. Изучена противомикробная и анальгетическая активность полученных соединений.

Ключевые слова: 6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамиды, 6-оксопиперидин-3-карбоксамиды, ацетоацетамид, противомикробная активность, анальгетическая активность, токсичность

DOI: 10.31857/S0044460X20100017

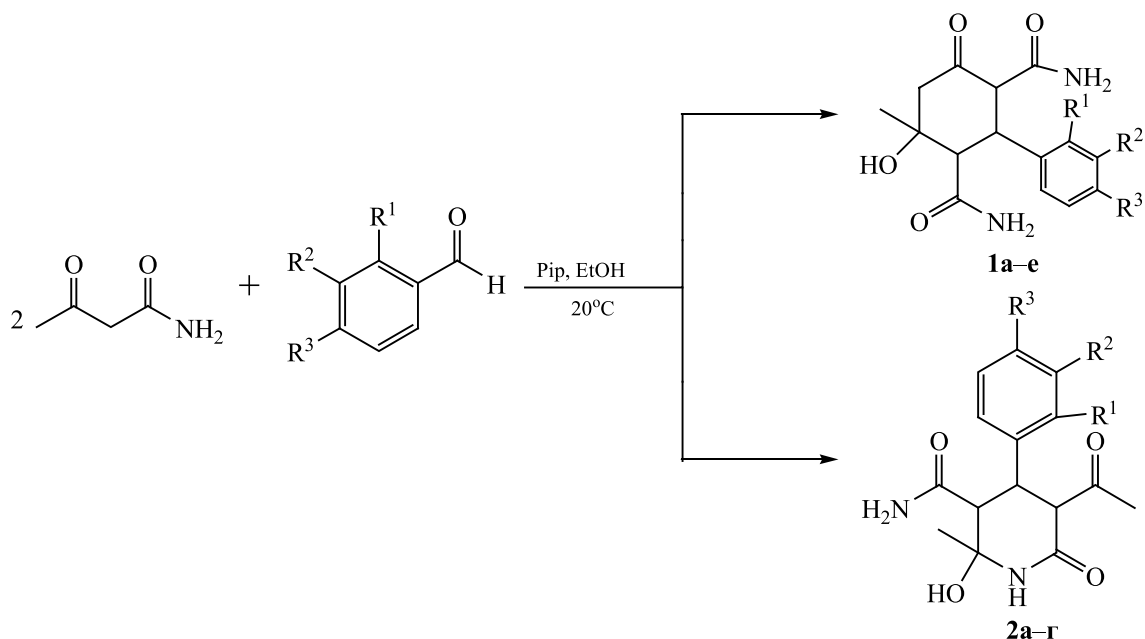
Функционализированные циклогексаноны представляют собой полифункциональные соединения, содержащие в своем составе сложноэфирные или амидные группы, гидроксильную группу и ароматический заместитель. К настоящему времени разработана методика получения 6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов, в условиях основного катализа, позволяющая получать данные соединения с высоким выходом [1]. Среди полученных соединений обнаружены вещества, обладающие слабой противомикробной активностью и выраженным анальгетическим действием [2–6].

Ранее при взаимодействии ацетилацетона, алкилацетоацетата или N-замещенного ацетоацетамида с ароматическими альдегидами в условиях основного катализа были получены 3-арил-2,4-ди-ацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексаноны, 2-арил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилаты и 2-арил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамиды [5, 7–9]. Среди полученных веществ, были обнаружены соединения, проявляющие различные виды биологической активности [5, 7]. При взаимодействии N-незаме-

щенного амида ацетоуксусной кислоты с ароматическими альдегидами в этаноле в присутствии основного катализатора – пиперидина – были получены 2-арил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамиды [1]. Установлено, что конденсация амидов ацетоуксусной кислоты с ароматическими альдегидами может менять направление циклизации и протекать с образованием функционализированных пиперидин-2-онов в случае *орто*-замещенных альдегидов с достаточным объемом заместителем в положении 2 ароматического кольца [1], а также при использовании в качестве катализатора кислот Льюиса [10].

С целью получения новых биологически активных соединений и установления влияния природы и положения заместителя в ароматическом альдегиде на направление реакции и выходы образующихся соединений мы продолжили исследование данной реакции. Установлено, что при проведении diketонной конденсации ацетоацетамида с *пара*- и *мета*-замещенными ароматическими альдегидами в соотношении 2:1 в этиловом спирте образуются

Схема 1.



$\text{R}^3 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Br}$ (**1a**), NO_2 (**1b**), COOMe (**1в**), OMe (**1г**), $t\text{-Bu}$ (**1д**); $\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3\text{C}_6\text{H}_2 =$ тиен-2-ил (**1e**); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}_2\text{N}$ (**2a**); $\text{R}^1 = \text{Br}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ (**2б**); $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{OEt}$, $\text{R}^3 = \text{OH}$ (**2в**); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Et}_2\text{N}$ (**2г**).

новые 2-арил-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамиды **1a–e** (схема 1).

При использовании в качестве карбонильной компоненты 2-бромбензальдегида, а также при наличии в *para*-положении ароматического альдегида сильных электронодонорных заместителей (Et_2N , Me_2N) были выделены продукты циклизации с участием амидной группы – 4-арил-5-ацетил-2-гидрокси-2-метил-6-оксопиперидин-3-карбоксамиды **2a–г** (схема 1).

Полученные соединения **1a–e**, **2a–г** представляют собой кристаллические вещества белого или светло-желтого цвета, растворимые в диметилформамиде, диметилсульфоксиде, этилацетате и уксусной кислоте, при нагревании – в этиловом и изопропиловом спиртах и нерастворимые в воде.

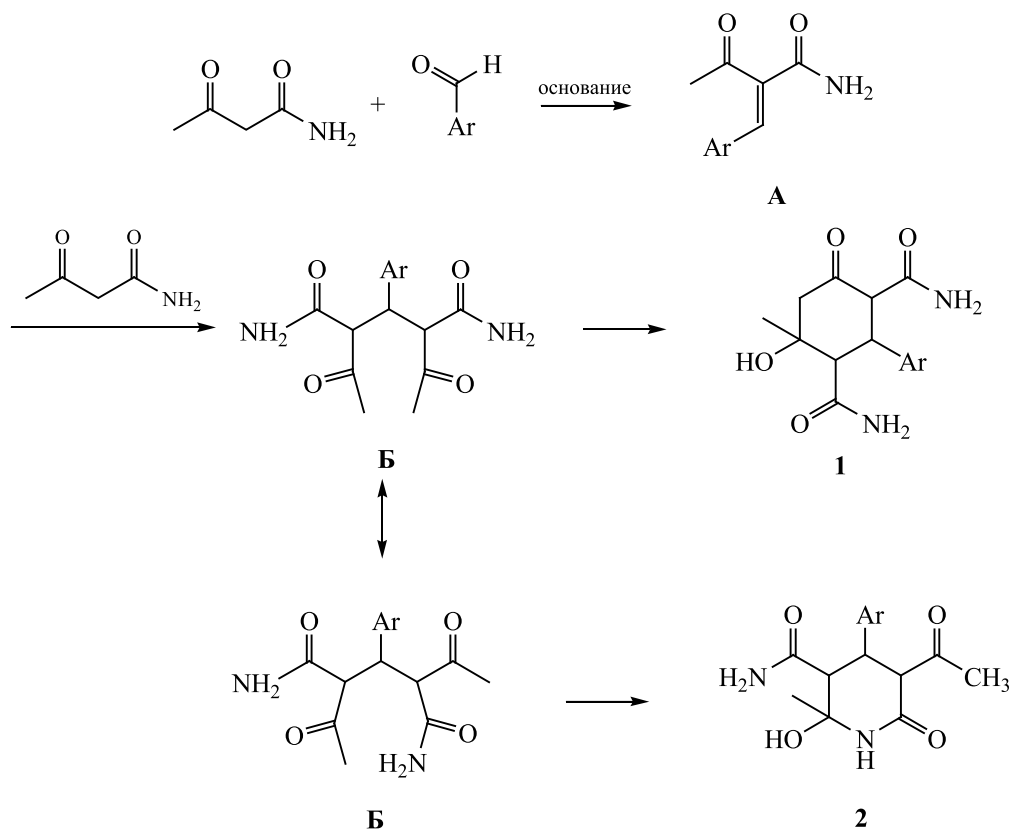
В ИК спектрах соединений **1a–e** присутствуют полосы валентных колебаний при 3174–3365 (NH), 3395–3458 (OH), 1657–1695 (CON), 1700–1729 cm^{-1} (CO). В спектрах ЯМР ^1H соединений **1a–e** присутствуют синглет двух протонов амидной группы в положении 3 цикла (6.79–7.10 м. д.) и два синглета протонов амидной группы в положении 1 цикла (6.60–6.73 и 7.14–7.34 м. д.), синглет протона гидроксильной группы (4.95–5.09 м. д.), два дублета протонов метиленовой группы в по-

ложении 5 алицикла (2.32–2.40 и 2.63–2.76 м. д.) в виде АВ-системы ($J = 14.0$ Гц), два дублета протонов в положениях 1 и 3 алицикла (2.90–3.05 и 3.54–3.73 м. д., $J = 12.0$ Гц), триплет протона в положении 2 цикла (3.76–4.15 м. д., $J = 12.0$ Гц). В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **1a–e** присутствуют сигналы атомов углерода при 28.44–28.56 (CH_3), 168.78–169.97 (C^1CO), 174.67–174.99 (C^3CO), 203.87–204.27 м. д. (C^6O).

В ИК спектрах соединений **2a–г** присутствуют полосы валентных колебаний в областях 3159–3358 (NH), 3440–3468 (OH), 1650–1692 (CON) и 1700–1727 cm^{-1} (CO). В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **2a–г** присутствуют сигналы всех групп и атомов. ИК и ЯМР спектры соединений **1a–e** и **2a–г** аналогичны таковым для ранее описанных соединений, строение которых подтверждено данными РСА [1].

Вероятный механизм образования 6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов **1a–e** и 6-оксопиперидин-3-карбоксамидов **2a–г** показан на схеме 2 и согласуется с литературными данными [1]. На первой стадии протекает кротоновая конденсация ацетоацетамида с ароматическим альдегидом, приводящая к 1,3-непредельному кетону А. Вторая стадия – конденсация Михаэля – присоединение

Схема 2.



второй молекулы ацетоацетамида к активированной двойной связи кетона с образованием 1,5-дикетона **Б**. Третья стадия – внутримолекулярная циклизация 1,5-дикетона **Б** в присутствии основания, приводящая к образованию соответствующих циклогексанонов **1** или пиперидинов **2**.

Была исследована острая токсичность и анальгетическая активность (см. таблицу) полученных ранее 4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-фенилциклогексан-1,3-дикарбоксамида **1ж** и 4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-(4-диэтиламинофенил)циклогек-

сан-1,3-дикарбоксамида **1з** [1]. Установлено, что внутрибрюшинное введение соединений в высоких дозах (2000 мг/кг) не вызывало гибели животных. Следовательно, ЛД₅₀ изучаемых соединений находится в дозах больших, чем 2000 мг/кг при внутрибрюшинном введении, и исследуемые соединения по классификации К.К. Сидорова относятся к практически нетоксичным [11].

Как видно из таблицы, анальгетическая активность была выявлена у исследуемого вещества **1з** в тесте «укусные корчи» при внутрибрюшинном

Анальгетическая активность соединений **1ж** и **1з**^а

Соединение	Тест «горячая пластинка»		Тест «укусные корчи»		
	длительность латентного периода, с	<i>p</i> по сравнению с контролем	количество корчей	уменьшение корчей по сравнению с контролем, %	<i>p</i> по сравнению с контролем
Контроль	12.96±0.91 (<i>n</i> = 8)	–	29.38±4.57 (<i>n</i> = 8)	–	–
Метамизол натрия	19.63 ± 1.37 (<i>n</i> = 8)	<0.01	13.78±3.73 (<i>n</i> = 8)	53.10	<0.05
1ж	16.48±2.83 (<i>n</i> = 7)	>0.05	25.0±3.75 (<i>n</i> = 8)	14.91	>0.05
1з	16.19±1.91 (<i>n</i> = 7)	>0.05	16.88±1.91 (<i>n</i> = 8)	42.55	<0.05

^а Результаты представлены в виде среднего и его стандартной ошибки (*M*±*m*); *n* – количество животных.

введении в дозе 50 мг/кг. Количество корчей на фоне введения вещества **1з** достоверно уменьшалось на 42.55% по сравнению с контрольной группой животных.

При изучении анальгетической активности соединений **1ж** и **1з** в тесте «горячая пластинка» достоверного увеличения длительности пребывания животных на нагретой поверхности до наступления оборонительной реакции (облизывание задних лапок, потряхивания ими, подсакивания) выявлено не было.

Противомикробную активность соединений **1а–е**, **2а–г** исследовали по отношению к эталонным штаммам *Escherichia coli* 25922 ATCC и *Staphylococcus aureus* 6538P ATCC. Были установлены минимальные подавляющие концентрации (МПК), которые варьируют в интервале от 500 до 1000 мкг/мл. Проведенное исследование свидетельствует о наличии у соединений низкой противомикробной активности.

Таким образом, реакцией ацетоацетамида с ароматическими альдегидами в условиях основного катализа получены новые 2-арил-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамиды и 5-ацетил-2-гидрокси-2-метил-4-арил-6-оксопиперидин-3-карбоксамиды. Среди полученных 6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов 4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-(4-диэтиламинофенил)циклогексан-1,3-дикарбоксамид практически нетоксичен и способен уменьшать выраженность перитонвисцеральной боли.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе Specord M-80 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C записаны на приборе Bruker DRX 400 с рабочей частотой 400 и 100 МГц соответственно в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – тетраметилсилан. Элементный анализ проведен на приборе PerkinElmer 2400. Температуры плавления определены на приборе Melting Point M-565.

2-(4-Бромфенил)-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамид (1а). К раствору 0.02 моль ацетоацетамида в 10 мл этилового спирта добавляли 0.01 моль ароматического альдегида и 1 мл пиперидина. Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 1–3 сут. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из

этилового спирта. Выход 57%, т. пл. 248–250°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3186.6, 3348.5 (NH), 3458.1 (OH), 1670 (CON), 1700 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.23 с (3H; CH_3), 2.35 д (1H, C^5H , $J_{\text{HH}} = 12.0$ Гц), 2.68 д (1H, C^5H , $J_{\text{HH}} = 16.3$ Гц), 2.93 д (1H, C^3H , $J_{\text{HH}} = 12.1$ Гц), 3.60 д (1H, C^1H , $J_{\text{HH}} = 12.0$ Гц), 3.80 т (1H, C^2H , $J_{\text{HH}} = 12.0$ Гц), 5.04 с (1H, OH), 6.65 с (1H, NH_2), 6.98 с (2H, NH_2), 7.21 д (2H, 4- BrC_6H_4 , $J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 7.22 с (1H, NH_2), 7.44 д (2H, 4- BrC_6H_4 , $J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 28.44 (CH_3), 168.78 (C^1CO), 174.67 (C^3CO), 203.87 (C^6O). Найдено, %: С 48.86; Н 4.71; N 7.49. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{Br}$. Вычислено, %: С 48.79; Н 4.64; N 7.58.

Соединения **1б–е** получали аналогично.

4-Гидрокси-4-метил-2-(4-нитрофенил)-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамид (1б). Выход 65%, т. пл. 178–182°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3184.1, 3301.1 (NH), 3438.1 (OH), 1662, 1695 (CON), 1717 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.25 с (3H, CH_3), 2.38 д (1H, C^5H , $J_{\text{HH}} = 12.0$ Гц), 2.74 д (1H, C^5H , $J_{\text{HH}} = 16.0$ Гц), 3.03 д (1H, C^3H , $J_{\text{HH}} = 12.1$ Гц), 3.72 д (1H, C^1H , $J_{\text{HH}} = 12.4$ Гц), 3.97 т (1H, C^2H , $J_{\text{HH}} = 12.2$ Гц), 5.09 с (1H, OH), 6.71 с (1H, NH_2), 7.01 д (2H, 2NH, $J_{\text{HH}} = 20.1$ Гц), 7.26 с (1H, NH_2), 7.55 д (2H, 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $J_{\text{HH}} = 8.3$ Гц), 8.14 д (2H, 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $J_{\text{HH}} = 8.3$ Гц). Найдено, %: С 53.80; Н 5.21; N 12.48. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: С 53.72; Н 5.11; N 12.53.

4-Гидрокси-4-метил-2-(4-метоксикарбонилфенил)-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамид (1в). Выход 61%, т. пл. 220–222°C (этанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.23 с (3H, CH_3), 2.36 д (1H, C^5H , $J_{\text{HH}} = 14.0$ Гц), 2.69 д (1H, C^5H , $J_{\text{HH}} = 14.0$ Гц), 3.00 д (1H, C^3H , $J_{\text{HH}} = 12.1$ Гц), 3.70 д (1H, C^1H , $J_{\text{HH}} = 12.4$ Гц), 3.82 с (1H, OCH_3), 5.04 с (1H, OH), 6.61 с (1H, NH_2), 6.92 с, с (2H, NH), 7.19 с (1H, NH_2), 7.39 д (2H, 4- $\text{COOCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $J_{\text{HH}} = 8.3$ Гц), 7.82 д (2H, 4- $\text{COOCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $J_{\text{HH}} = 8.3$ Гц). Найдено, %: С 58.70; Н 5.82; N 7.98. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 58.61; Н 5.78; N 8.04.

4-Гидрокси-4-метил-2-(4-метоксифенил)-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамид (1г). Выход 51%, т. пл. 218–221°C (этанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.21 с (3H, CH_3), 2.36 д (1H, C^5H , $J_{\text{HH}} = 12.0$ Гц), 2.62 д (1H, C^5H , $J_{\text{HH}} = 14.0$ Гц), 2.94 д (1H, C^3H , $J_{\text{HH}} = 12.1$ Гц), 3.52 д (1H, C^1H ,

$J_{\text{HH}} = 12.4$ Гц), 3.77 м (3Н, CH_3O ; 1Н, C^2H), 4.97 с (1Н, ОН), 6.79 м (2Н, C_6H_4 ; 3Н, NH_2), 7.14 м (2Н, C_6H_4 ; 1Н, NH_2). Найдено, %: С 59.90; Н 6.34; N 8.68. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 59.99; Н 6.29; N 8.74.

2-(4-трет-Бутилфенил)-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамид (1д). Выход 54%, т. пл. 222–224°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3174.1, 3365.9 (NH), 3423.2 (OH), 1657.7, 1682.6 (CON), 1729.9 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.22 с (3Н, CH_3), 1.27 с [9Н, $\text{CH}(\text{CH}_3)_3$], 2.34 д (1Н, C^5H , $J_{\text{HH}} = 16.0$ Гц), 2.65 д (1Н, C^5H , $J_{\text{HH}} = 12.0$ Гц), 2.93 д (1Н, C^3H , $J_{\text{HH}} = 12.0$ Гц), 3.58 д (1Н, C^1H , $J_{\text{HH}} = 12.0$ Гц), 3.79 т (1Н, C^2H , $J_{\text{HH}} = 12.2$ Гц), 5.02 с (1Н, ОН), 6.60 с (1Н, NH_2), 6.96 с (2Н, NH_2), 7.18 д [2Н, 4- $\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{C}_6\text{H}_4$, $J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц], 7.26 д [2Н, 4- $\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{C}_6\text{H}_4$, $J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 28.56 (CH_3), 168.97 (C^1CO), 174.99 (C^3CO), 204.27 (C^6O). Найдено, %: С 65.93; Н 7.61; N 7.98. $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 65.87; Н 7.56; N 8.08.

4-Гидрокси-4-метил-6-оксо-2-(тиенил-2-ил)-циклогексан-1,3-дикарбоксамид (1е). Выход 49%, т. пл. 212–215°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3191.6, 3238.9, 3298.7 (NH), 3395.8 (OH), 1662, 1675.1, 1695.1 (CON), 1715.0 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.24 с (3Н, CH_3), 2.35 д (1Н, C^5H , $J_{\text{HH}} = 16.1$ Гц), 2.65 д (1Н, C^5H , $J_{\text{HH}} = 16.1$ Гц), 2.92 д (1Н, C^3H , $J_{\text{HH}} = 12.1$ Гц), 3.55 д (1Н, C^1H , $J_{\text{HH}} = 12.1$ Гц), 4.12 т (1Н, C^2H , $J_{\text{HH}} = 24.1$ Гц), 4.95 с (1Н, ОН), 6.73 с (1Н, NH_2), 6.90 с (2Н, $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$), 7.08 д (2Н, 2NH, $J_{\text{HH}} = 16.2$ Гц), 7.30 с (1Н, $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$), 7.34 с (1Н, NH_2). Найдено, %: С 52.73; Н 5.51; N 9.38. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 52.68; Н 5.44; N 9.45.

5-Ацетил-2-гидрокси-2-метил-4-(4-диметиламинофенил)-6-оксопиперидин-3-карбоксамид (2а). К раствору 0.06 моля ацетоацетамида в 20 мл этилового спирта при охлаждении добавляли 0.03 моль ароматического альдегида и 2 мл пиперидина. Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 1–3 сут. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта. Выход 53%, т. пл. 240–243°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3191.6, 3303.6 (NH), 3440.6 (OH), 1665 (CON), 1700 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.39 с (3Н, CH_3), 1.99 с (3Н, COCH_3), 2.87 д (7Н, $(\text{CH}_3)_2\text{N} + \text{CH}$, $J_{\text{HH}} = 8.3$ Гц), 3.59 д (1Н, C^5H , $J_{\text{HH}} = 12.1$ Гц), 3.74 т (1Н, C^3H , C^4H , $J_{\text{HH}} = 24.1$ Гц), 5.92

с (1Н, ОН), 6.59 д (2Н, C_6H_4 , $J_{\text{HH}} = 12.1$ Гц), 7.00 с (1Н, NH_2), 7.05 д (2Н, C_6H_4 , $J_{\text{HH}} = 8.3$ Гц), 7.33 с (1Н, NH_2), 8.47 с (1Н, NH). Найдено, %: С 61.33; Н 6.81; N 12.58. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 61.24; Н 6.95; N 12.60.

Соединения **2б–г** получали аналогично.

5-Ацетил-4-(2-бромфенил)-2-гидрокси-2-метил-6-оксопиперидин-3-карбоксамид (2б). Выход 36%, т. пл. 212–214°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3206, 3266, 3293.7 (NH), 3443.1 (OH), 1675.1 (CON), 1712.5 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.40 с (3Н, CH_3), 2.13 с (3Н, COCH_3), 2.76 д (1Н, C^5H , $J_{\text{HH}} = 4.1$ Гц), 4.52 д (1Н, C^3H , $J_{\text{HH}} = 12.1$ Гц), 4.68 д д (1Н, C^4H , $J_{\text{HH}} = 16.1$ Гц), 5.95 с (1Н, ОН), 6.76 с (1Н, NH), 7.33 с (3Н, NH), 8.15 с (1Н, NH). Найдено, %: С 48.83; Н 4.71; N 7.48. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{Br}$. Вычислено, %: С 48.79; Н 4.64; N 7.58; O 17.33.

5-Ацетил-2-гидрокси-4-(4-гидрокси-3-этоксифенил)-2-метил-6-оксопиперидин-3-карбоксамид (2в). Выход 37%, т. пл. 153–155°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3159.2, 3358.4 (NH), 3468 (OH), 1667.7, 1692.6 (CON), 1702 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.40 с (3Н, CH_3), 2.00 с (3Н, COCH_3), 2.88 д (1Н, C^5H , $J_{\text{HH}} = 12.4$ Гц), 3.65 д (1Н, C^3H , $J_{\text{HH}} = 12.4$ Гц), 3.74 т (1Н, C^4H , $J_{\text{HH}} = 24.1$ Гц), 4.0 д (2Н, OCH_2CH_3 , $J_{\text{HH}} = 4.2$ Гц), 5.92 с (1Н, ОН), 6.61 т (2Н, C_6H_4 , $J_{\text{HH}} = 20.1$ Гц), 6.82 с (1Н, C_6H_4), 7.03 с (1Н, NH), 7.33 с (1Н, NH), 8.48 с (1Н, NH), 8.58 с (1Н, ОН). Найдено, %: С 58.33; Н 6.41; N 7.88. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 58.27; Н 6.32; N 7.99.

5-Ацетил-2-гидрокси-2-метил-6-оксо-4-(4-диэтиламинофенил)пиперидин-3-карбоксамид (2г). Выход 45%, т. пл. 178–182°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3224, 3355 (NH), 3455 (OH), 1650.2, 1675.1 (CON), 1727.4 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.07 т [6Н, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $J_{\text{HH}} = 12.1$ Гц], 1.39 с (3Н, CH_3), 2.00 с (2Н, CH_3CH), 2.85 д (1Н, C^5H , $J_{\text{HH}} = 12.1$ Гц), 3.26 с [6Н, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 3.58 д (1Н, C^3H , $J_{\text{HH}} = 12.1$ Гц), 3.71 т (1Н, C^4H , $J_{\text{HH}} = 24.1$ Гц), 5.92 с (1Н, ОН), 6.53 д (2Н, C_6H_4 , $J_{\text{HH}} = 12.1$ Гц), 7.02 д (2Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, $J_{\text{HH}} = 8.3$ Гц) 7.33 с (1Н, NH_2), 8.47 с (1Н, NH_2). Найдено, %: С 63.23; Н 7.61; N 11.58. $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 63.13; Н 7.52; N 11.62.

Острую токсичность 4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-фенилциклогексан-1,3-дикарбоксамида **1ж** и 4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-(4-ди-

этиламинофенил)циклогексан-1,3-дикарбоксамида **1з** изучали, используя экспресс-метод В.Б. Прозоровского [12]. Исследуемые вещества вводили внутривентриально в дозах 500, 1000, 1260, 1580 и 2000 мг/кг.

Анальгетическую активность соединений изучали методом термического раздражения «горячая пластинка» и методом специфической болевой реакции «уксусные корчи» на беспородных мышцах [13]. В тесте «горячая пластинка» исследуемые вещества вводили внутривентриально в дозе 50 мг/кг в 2%-ной крахмальной слизи за 60 мин до помещения животных на нагретую до 52°C металлическую пластинку. Показателем ноцицепции служила длительность пребывания животного на «горячей пластинке» до наступления оборонительной реакции (облизывание задних лапок, потряхивания ими, подсакивания), измеряемая в секундах.

Болевую реакцию в тесте «уксусные корчи» вызывали внутривентриальным введением 0.75%-ной уксусной кислоты (из расчета 0.1 мл на 10 г массы животного) через 30 мин после внутривентриального введения исследуемых соединений в дозе 50 мг/кг. В течение последующих 20 мин после инъекции уксусной кислоты подсчитывали количество корчей для каждого животного. Контрольной группе животных вводили эквивалентный объем 2%-ной крахмальной слизи. В качестве эталона сравнения использовали метамизол натрия (анальгин) в дозе 50 мг/кг, вводимый аналогично исследуемым соединениям. Результаты статистически обрабатывали с использованием критерия Стьюдента. Эффект считали достоверным при $p < 0.05$.

Антимикробную активность соединений **1а–е**, **2а–г** по отношению к штаммам *Escherichia coli* ATCC 25922 и *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-R определяли методом последовательных разведений раствора исследуемых веществ в мясопептонном бульоне (МПБ) при бактериальной нагрузке 250 тыс. микробных единиц на 1 мл раствора. За действующую дозу принимали минимальную подавляющую концентрацию (МПК) соединения – максимальное разведение, приводящее к полному подавлению развития тест-микробов. В качестве препаратов сравнения использовали диоксидин и фурацилин.

Работа выполнена с соблюдением всех применимых международных, национальных и институциональных руководящих принципов по уходу и использованию животных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gein V.L., Nosova N.V., Yankin A.N., Bazhina A.Y., Dmitriev M.V. // *Tetrahedron Lett.* 2019. Vol. 60. N 24. P. 1592. doi 10.1016/j.tetlet.2019.05.023
2. Гейн В.Л., Гейн Н.В., Воронина Э.В., Кривенько А.П. // *Хим.-фарм. ж.* 2002. Т. 36. № 3. С. 23; Gein V.L., Voronina E.V., Gein N.V., Krivenko A.P. // *Pharm. Chem. J.* 2002. Vol. 36. N 3. P. 131. doi 10.1023/A:1019678210738
3. Гейн В.Л., Зорина А.А., Гейн Н.В., Воронина Э.В., Кривенько А.П. // *Хим.-фарм. ж.* 2005. Т. 39. № 4. С. 21; Gein V.L., Zorina A.A., Gein N.V., Voronina E.V., Krivenko A.P. // *Pharm. Chem. J.* 2005. Vol. 39. N 4. P. 188. doi 10.1007/s11094-005-0114-z.
4. Гейн В.Л., Ваганов А.В., Носова Н.В., Воронина Э.В., Вахрин М.И., Кривенько А.П. // *Хим.-фарм. ж.* 2010. Т. 44. № 5. С. 29; Gein V.L., Vaganov A.V., Nosova N.V., Voronina E.V., Vakhurin M.I., Krivenko A.P. // *Pharm. Chem. J.* 2010. Vol. 44. N 5. P. 245. doi 10.1007/s11094-010-0440-7
5. Гейн В.Л., Одегова Т.Ф., Янкин А.Н., Носова Н.В. // *Хим.-фарм. ж.* 2015. Т. 49. № 4. С. 36; Gein V.L., Odegova T.F., Yankin A.N., Nosova N.V. // *Pharm. Chem. J.* 2015. Vol. 49. N 4. P. 246. doi 10.1007/s11094-015-1264-2
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., Krivenko A.P., Vinogradova N.A., Plotnikov O.P. // *Pharm. Chem. J.* 2001. Vol. 35. N 9. P. 488. doi 10.1023/A:1014090608261
7. Гейн В.Л., Левандовская Е.Б., Носова Н.В., Антонова Н.В., Воронина Э.В., Вахрин М.И., Кривенько А.П. // *Хим.-фарм. ж.* 2007. Т. 41. № 12. С. 21; Gein V.L., Levandovskaya E.V., Nosova N.V., Antonova N.V., Voronina E.V., Vakhurin M.I., Krivenko A.P. // *Pharm. Chem. J.* 2007. Vol. 41. N 12. P. 643. doi 10.1007/s11094-008-0043-8
8. Кривенько А.П., Сорокин В.В. // *ЖОрХ.* 1999. Т. 35. Вып. 8. С. 1127; Krivenko A.P., Sorokin V.V. // *Russ. J. Org. Chem.* 1999. Vol. 35. N 8. P. 1097.
9. Гейн В.Л., Левандовская Е.Б., Носова Н.В., Вахрин М.И., Кривенько А.П., Алиев З.Г. // *ЖОрХ.* 2007.

- Т. 43. Вып. 7. С. 1101; Gein V.L., Levandovskaya E.B., Nosova N.V., Vakhrin M.I., Kriven'ko A.P., Aliev Z.G. Russ. J. Org. Chem. 2007. Vol. 43. N 7. P. 1096. doi 10.1134/S1070428007070275
10. Sengupta T., Gayen K.S., Pandit P., Maiti D.K. // Chem. Eur. J. 2012. Vol. 18. P. 1905. doi 10.1002/chem.201103354
11. Сидоров К.К. // Токсикология новых промышленных химических веществ. 1973. № 13. С. 47.
12. Прозоровский В.В., Прозоровская М.П., Демченко В.М. // Фармакология и токсикология. 1978. Т. 41. № 4. С. 497.
13. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А.Н. Миронова, Н.Д. Бунатян, А.Н. Васильева, О.Л. Верстаковой, М.В. Журавлевой, В.К. Лепахина, Н.В. Коробова, В.А. Меркулова, С.Н. Орехова, И.В. Сакаевой, Д.Б. Утешева, А.Н. Яворского. М.: Гриф и К, 2012. Ч. 1. 944 с.

Synthesis and Biological Activity of 2-Aryl-4-hydroxy-4-methyl-6-oxocyclohexane-1,3-dicarboxamides

N. V. Nosova, D. D. Lezhnina, O. N. Gein, V. V. Novikova, and V. L. Gein*

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

**e-mail: geinvl48@mail.ru*

Received May 16, 2020; revised May 16, 2020; accepted May 31, 2020

The reaction of unsubstituted acetoacetamide with aromatic aldehydes in ethanol in the presence of piperidine gave 2-aryl-4-hydroxy-4-methyl-6-oxocyclohexane-1,3-dicarboxamides and 4-aryl-5-acetyl-2-hydroxy-2-methyl-6-oxopiperidine-3-carboxamides. Structures of the products were proved using IR, ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy methods. The synthesized compounds were tested for antimicrobial and analgesic activities.

Keywords: 2-aryl-4-hydroxy-4-methyl-6-oxocyclohexane-1,3-dicarboxamides, acetoacetamide, aromatic aldehydes, antimicrobial activity, analgesic activity, toxicity