

# СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПЕНТАЗАМЕЩЕННОГО ЦИКЛОГЕКСАНОЛА

© 2021 г. И. В. Паламарчук<sup>а</sup>, З. Т. Шульгау<sup>б,\*</sup>, Ш. Д. Сергазы<sup>б</sup>, А. М. Жуликеева<sup>б</sup>, Ю. В. Гатилов<sup>с</sup>, И. В. Кулаков<sup>а</sup>

<sup>а</sup> Тюменский государственный университет, Тюмень, 625003 Россия

<sup>б</sup> Республиканское государственное предприятие «Национальный центр биотехнологии» Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан, ш. Кургальжинское 13/5, Нур-Султан, 010000 Казахстан

<sup>с</sup> Новосибирский институт органической химии имени Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, 630090 Россия

\*e-mail: shulgau@biocenter.kz

Поступило в Редакцию 13 сентября 2021 г.

После доработки 15 ноября 2021 г.

Принято к печати 17 ноября 2021 г.

Реакцией халкона (бензилиденацетофенона) в растворе ДМСО в присутствии КОН получен продукт внутримолекулярной конденсации аддукта взаимодействия двух молекул халкона и ацетофенона по реакции Михаэля – (4-гидрокси-2,4,6-трифенилциклогексан-1,3-диил)бис(фенилметанон). Строение синтезированного производного доказано методами ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа. Показано, что производное циклогексанола обладает гемореологическими свойствами, а именно способно препятствовать росту вязкости цельной крови при формировании синдрома повышенной вязкости крови в условиях *in vitro*.

**Ключевые слова:** внутримолекулярная циклизация, реакция Михаэля, халкон, производное циклогексанола, рентгеноструктурный анализ, гемореологическая активность

DOI: 10.31857/S0044460X21120155

Ранее нами был предложен способ получения труднодоступных (и в литературе практически неописанных) 4-арил-(гетарил-)замещенных 3-аминопиридин-2(1H)-онов **ба–в**, основанный на внутримолекулярной циклизации N-(3-оксоалкенил)-амидов [1] (схема 1).

Этот способ позволил нам получать в достаточных количествах для последующих химических исследований ряд 4-замещенных 3-аминопиридин-2(1H)-онов **ба–в** из соответствующих 1,3-дикетонных **1а–в**. Кроме того, биоскрининг приведенных соединений и их N-арилметильных производных на антирадикальную активность (в двух тестах) выявил у них очень высокие значе-

ния антиоксидантной активности, превышающие стандарт – Тролокс (синтетический аналог витамина Е) и аскорбиновую кислоту [1, 2].

С целью возможного упрощения схемы превращений и выбора менее токсичных реагентов для нас представлял интерес также поиск новых способов получения 3-аминопиридонов. Так, например, в работе [3] была показана возможность альтернативного получения 3-амино-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-она **6б** (схема 2). Взаимодействием 2-цианоацетамида **8** с бензилиденацетоном **7** в ДМСО, содержащем *трет*-бутилат калия, синтезирован 6-метил-4-фенил-3-цианопиридин-2(1H)-он **9**, который кислотным гидролизом

Схема 1.

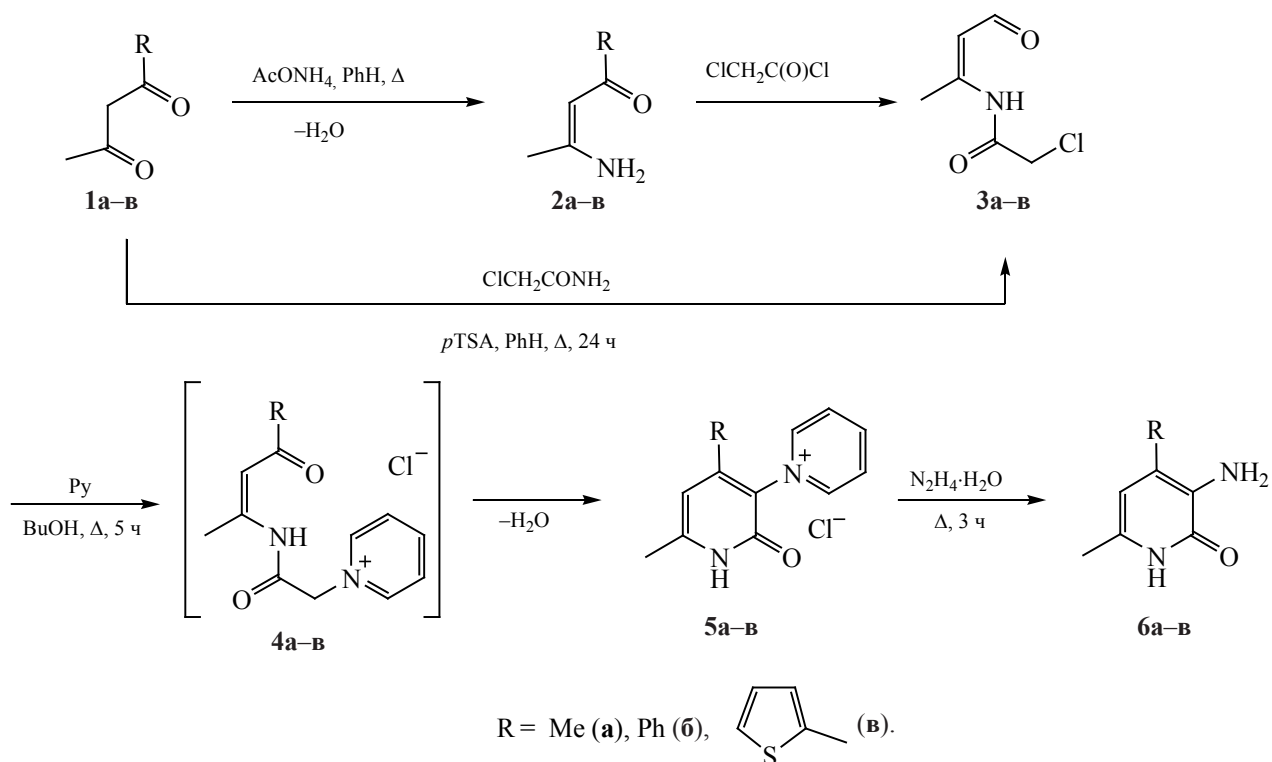
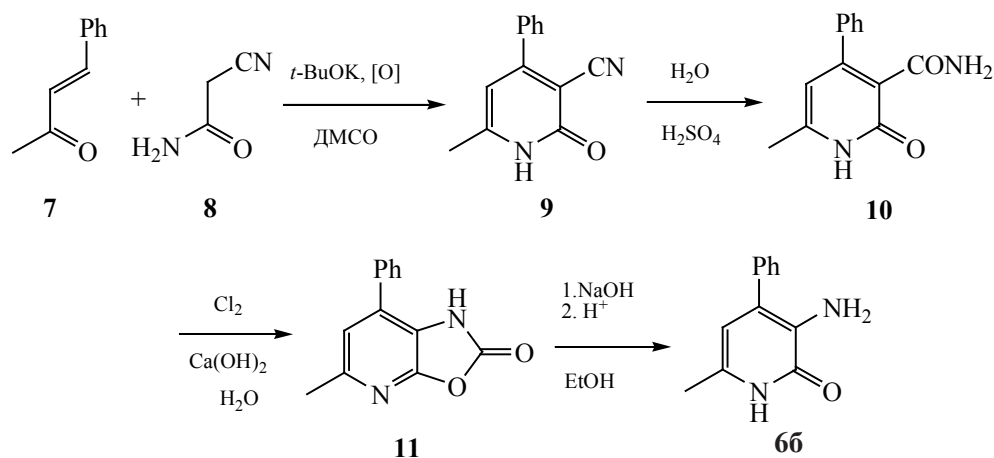


Схема 2.

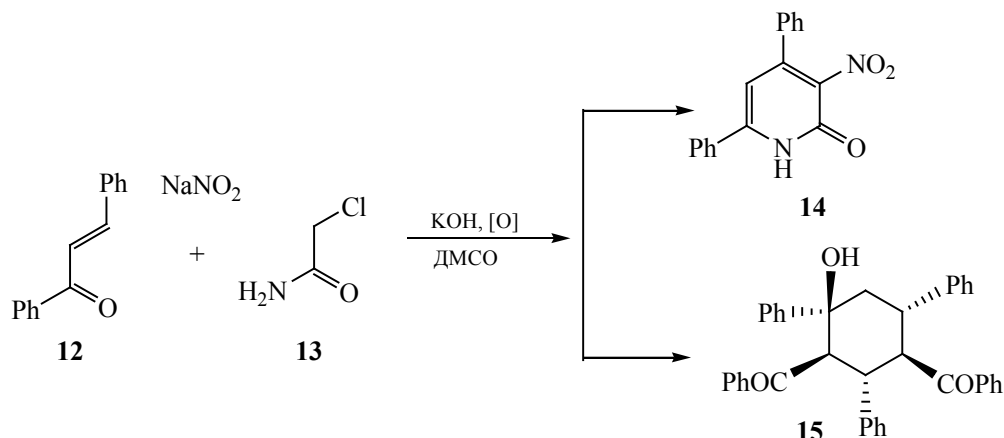


был превращен в 6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид **10**. Далее по реакции Гофмана действием хлорной извести был получен 5-метил-7-фенилоксазоло[5,4-*b*]пиридин-2(1H)-он **11**, который при нагревании с NaOH

был превращен в целевой 3-амино-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-он **66**.

В связи с этим, нами были осуществлены новые попытки синтеза производных 3-аминопиридин-2(1H)-она по аналогичной схеме, но вместо

Схема 3.



бензальдегида **7** был взят более доступный халкон **12**, а вместо амида циануксусной кислоты **8** также более доступный 2-хлорацетамид **13** и нитрит натрия [в надежде, что в процессе реакции в растворе ДМСО произойдет нуклеофильное замещение атома хлора на нитрогруппу и приведет по аналогии схемы 2 к получению 3-нитропиридин-2(1*H*)-она **14**] (схема 3), из которого было бы легко восстановлением получить соответствующий 3-аминопиридин-2(1*H*)-он **6б**.

Однако обработка реакционной смеси показала, что в качестве основного продукта реакции было выделено белое кристаллическое вещество с т. пл.

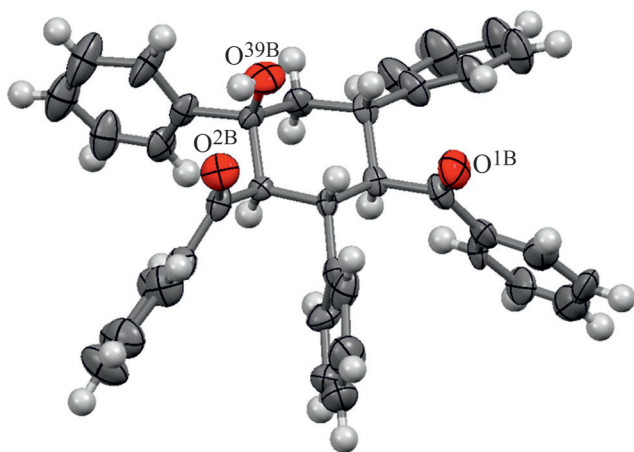


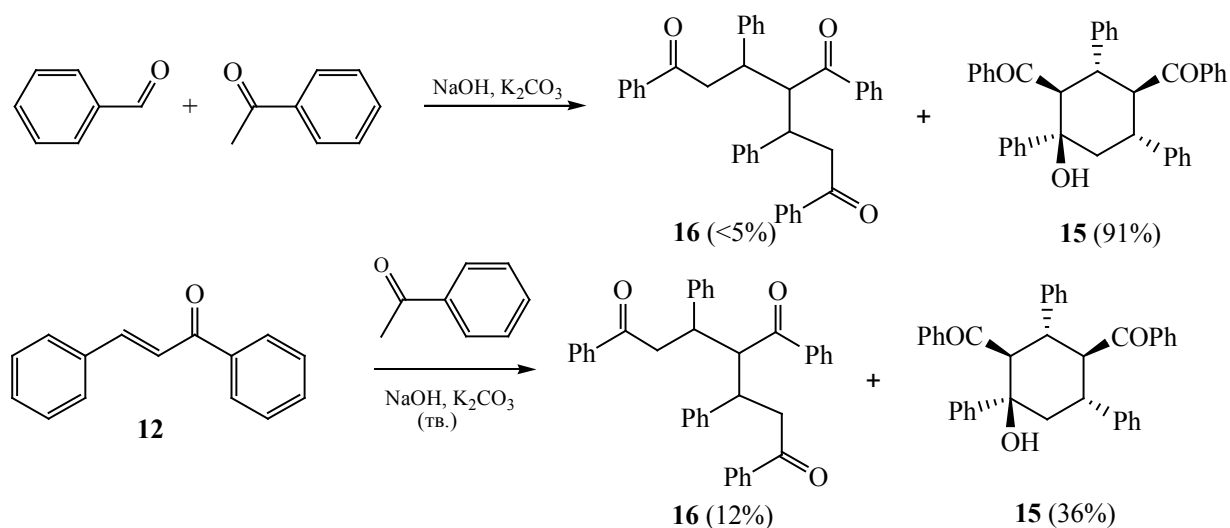
Рис. 1. Общий вид молекулы производного циклогексанола **15**.

254–256°C, элементный анализ которого показал полное отсутствие в структуре атома азота, т. е. исходный хлорацетамид **13** не прореагировал с халконом **12** по предполагаемому нами направлению реакции. Дополнительно проведенные масс-спектрометрические исследования высокого разрешения выявили пик интенсивного иона с высоким значением  $m/z$  518.2240 (как потом оказалось [ $M^+ - H_2O$ ]) и брутто-формулой C<sub>38</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>, а проведенные ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C спектральные исследования вещества подтвердили наличие пяти фенильных заместителей (двадцать пять ароматических протонов) и мультиплетную систему из шести алифатических протонов в области 2.22–4.47 м. д. И только проведенный дополнительно рентгеноструктурный анализ выращенных кристаллов однозначно показал, что выделенное соединение **15** является пентазамещенным производным циклогексанола с пятью хиральными центрами (рис. 1).

Таким образом, в условиях щелочного катализа произошла не ожидаемая нами циклизация выбранных реагентов в пиридиноное ядро, а превращения исходного субстрата – халкона. Проведение холостого опыта, без хлорацетамида и нитрита натрия в аналогичных условиях также привела к продукту **15**, что подтверждает независимость их влияния на реакцию при комнатной температуре.

Полученное производное циклогексанола **15** было получено ранее из бензальдегида и ацетофенона в отсутствие растворителя, либо из соответ-

Схема 4.



ствующего халкона и ацетофенона в присутствии твердой гидроокиси натрия и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (схема 4) [4]. При этом авторы с разным выходом выделяли и промежуточный продукт реакции – трикетон Костанецкого **16**, который был дополнительно охарактеризован ими рентгеноструктурным анализом.

Однако перекристаллизованный и охарактеризованный авторами пентазамещенный циклогексанол **15** имел температуру плавления 188–190°C, что, вероятно, соответствовало смеси всех возможных энантиомерных форм.

Однако авторы [4] приводят также ряд литературных ссылок, в которых описываются противоречивые данные по синтезу трикетона Костанецкого **16**, охарактеризованного с разными температурами плавления (т. пл. 256°C [5, 6] и 189°C [7]). Но позже в работе [8] структура соединения с т. пл. 189°C была установлена как 2,4-дибензоил-1,3,5-трифенилциклогексанол **15**, в то время как структура соединения с т. пл. 256°C так и не была выяснена.

Выделенный нами первоначально продукт реакции **15**, также имел более низкую температуру плавления (134–150°C). Но многократная его перекристаллизация и медленное выращивание кристаллов для последующего РСА позволили выделить и охарактеризовать пространственную конфигурацию, вероятно, более выгодного

(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*,6*S*)-изомера с более высокой температурой плавления (254–256°C). Образование трикетона Костанецкого **16** в наших условиях проведения синтеза мы не фиксировали.

Подобные превращения халконов (с первоначальным присоединением по Михаэлю метиленовой группы по активированной двойной связи халкона) в основной среде в производное циклогексанола описаны в работе [9], где на примере взаимодействия двукратного избытка бензальдегида и ацетофенона показано образование промежуточного соединения **19** (не выделенного, кстати, авторами в чистом виде), близкого по структуре нашему производному **15** (схема 5).

Вероятно, в нашем случае образование производного циклогексанола **15** произошло по аналогичной схеме, с распадом одной молекулы халкона на исходные бензальдегид и ацетофенон, сшивкой двух молекул халкона по Михаэлю, затем присоединение по Михаэлю СН-кислотного протона метиленовой группы этого аддукта по двойной связи енольной формы ацетофенона и последующим замыканием в цикл также присоединением по Михаэлю метинового протона при гидроксильной группе по оставшейся активированной двойной связи (схема 6). Так, проведение холостого опыта в присутствии ацетофенона также привело к получению продукта циклизации **15**. Отсутствие после

Схема 5.

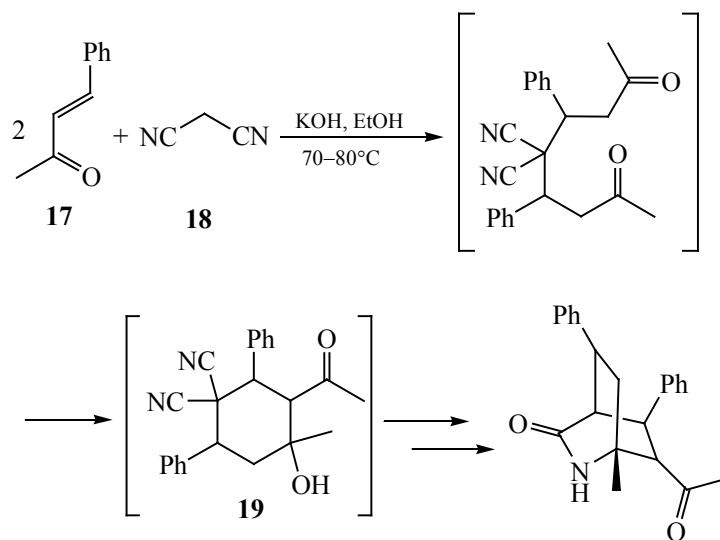
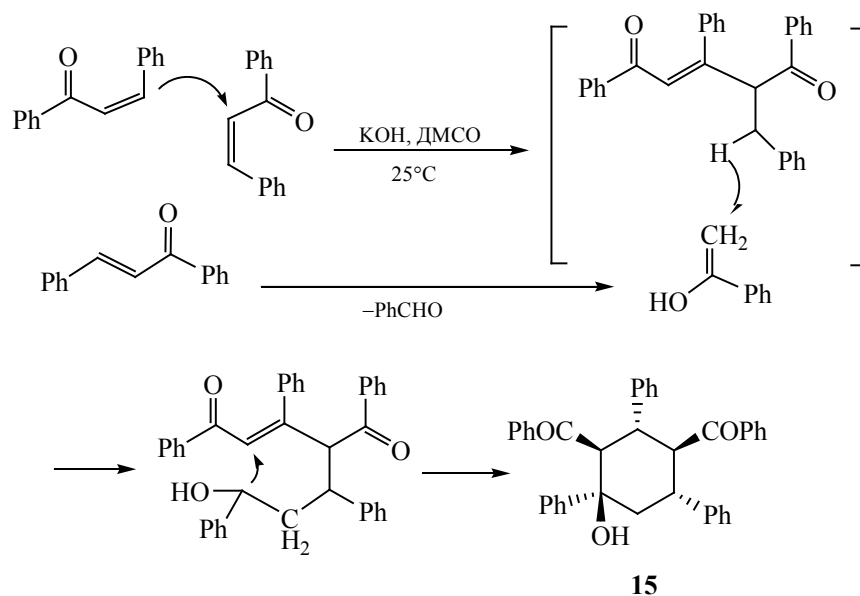


Схема 6.



окончания реакции в реакционной среде даже следовых количеств ацетофенона однозначно свидетельствовало об его непосредственном участии в механизме реакции.

С целью возможного установления биологической активности полученного производного циклогексанола **15**, нами проведено исследование

гемореологической активности в условиях модели синдрома повышенной вязкости крови *in vitro*. В экспериментах по исследованию гемореологической активности установлено, что инкубирование крови в течение 60 мин при 43°C приводит к достоверному повышению вязкости крови по сравнению с исходными значениями вязкости крови

**Таблица 1.** Влияние соединения **15** на вязкость крови при различной скорости вращения шпинделя на модели гипервязкости крови *in vitro*<sup>a</sup>

Соединение	Вязкость крови при различной скорости вращения шпинделя (скорости сдвига, об/мин), мПа·с							
	60 (450)	40 (300)	20 (150)	12 (90)	8 (60)	6 (45)	4 (30)	2 (15)
Холостой опыт (n = 6)	2.18±0.04	2.25±0.05	2.34±0.06	2.59±0.11	3.01±0.10	3.16±0.07	3.50±0.14	4.00±0.27
Контроль	2.59±0.09	2.81±0.10	3.23±0.15	3.81±0.18	4.29±0.15	4.67±0.17	5.27±0.23	6.72±0.35
<b>15</b> (n = 12)	<i>p</i> <sub>1</sub> 0.0076	<i>p</i> <sub>1</sub> 0.0019	<i>p</i> <sub>1</sub> 0.0007	<i>p</i> <sub>1</sub> 0.0004	<i>p</i> <sub>1</sub> 0.00002	<i>p</i> <sub>1</sub> 0.00001	<i>p</i> <sub>1</sub> 0.0001	<i>p</i> <sub>1</sub> 0.0001
	2.43±0.08	2.77±0.14	3.03±0.16	3.40±0.16	3.79±0.13	4.19±0.12	4.70±0.12	5.78±0.20
	<i>p</i> <sub>1</sub> 0.0529	<i>p</i> <sub>1</sub> 0.0223	<i>p</i> <sub>1</sub> 0.0078	<i>p</i> <sub>1</sub> 0.0037	<i>p</i> <sub>1</sub> 0.0015	<i>p</i> <sub>1</sub> 0.00003	<i>p</i> <sub>1</sub> 0.00001	<i>p</i> <sub>1</sub> 0.0001
	<i>p</i> <sub>2</sub> 0.2078	<i>p</i> <sub>2</sub> 0.8561	<i>p</i> <sub>2</sub> 0.3547	<i>p</i> <sub>2</sub> 0.1126	<i>p</i> <sub>2</sub> 0.0187	<i>p</i> <sub>2</sub> 0.0287	<i>p</i> <sub>2</sub> 0.0436	<i>p</i> <sub>2</sub> 0.0340

<sup>a</sup> n – количество проб в группе; *p* – уровень значимости; *p*<sub>1</sub> < 0.05 – статистически значимые различия по сравнению с исходными значениями; *p*<sub>2</sub> < 0.05 – статистически значимые различия по сравнению с соответствующими значениями в контрольных пробах.

при различной скорости вращения шпинделя от 2 до 60 об/мин, что свидетельствует о формировании гипервязкости крови.

Образец соединения **15**, добавленный в пробы крови в конечной концентрации 10<sup>-5</sup> г/мл крови, препятствовал росту вязкости крови в сравнении с контрольными значениями при разных скоростях вращения шпинделя, причем на низких скоростях вращения это различие носит достоверный характер (рис. 2, табл. 1).

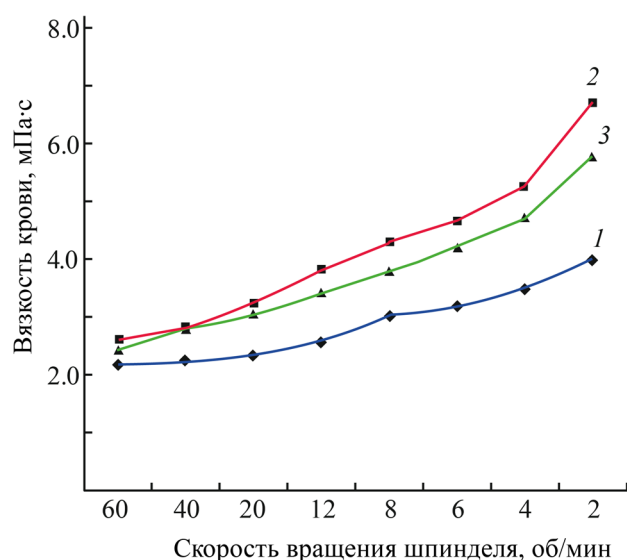
Таким образом, нами показано, что межмолекулярная реакция халкона (бензилиденацетофенона) в растворе ДМСО в присутствии КОН приводит к продукту внутримолекулярной конденсации образующегося первоначально аддукта взаимодействия двух молекул халкона и ацетофенона по реакции Михаэля – пентазамещенному 2,4-дибензоил-1,3,5-трифенилциклогексанолу. Методом РСА установлена пространственная конфигурация, вероятно, более выгодного (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*,6*S*)-изомера. Полученное производное циклогексанола обладает гемореологическими свойствами, т. е. способно препятствовать росту вязкости цельной крови при формировании синдрома повышенной вязкости крови в условиях *in vitro*.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C зарегистрированы на приборе Jeol JNM-ECA 400 (400 и 100 МГц соот-

ветственно) в CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры и точные измерения молекулярных масс производили на масс-спектрометре высокого разрешения Thermo Eletctron Double Focusing System (DFS, Thermo Eletctron Corp., США). Температуру плавления определяли на приборе Stuart™ Digital Melting Point Apparatus, SMP10 Model. Рентгеноструктурный анализ проводили на дифрактометре Bruker KAPPA APEX II [MoK<sub>α</sub>-

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 12 2021



**Рис. 2.** Гемореологическая активность соединения **15**. 1 – Исходная вязкость, 2 – контроль, 3 – соединение **15**.



излучение, графитовый монохроматор, детектор CCD, 296(2) К].

Кристаллографические данные: кристаллы моноклинные, пространственная группа  $P2_1$ ,  $a$  12.0340(11),  $b$  24.239(3),  $c$  24.313(2) Å,  $\beta$  102.538(4)°,  $V$  6922.8(12) Å<sup>3</sup>,  $Z$  8, 24016 независимых отражений с  $\theta < 25.2^\circ$ ,  $wR_2$  0.4201 для всех отражений,  $R$  0.1318 для 10431 отражений с  $I > 2\sigma$ ,  $S$  1.225 (CCDC 2115136).

**[(1R,2S,3R,4S,6S)-4-Гидрокси-2,4,6-трифенилциклогексан-1,3-диил]бис(фенилметанон).**

К смеси 1.0 г (4.8 ммоль) халкона в 10 мл ДМСО добавляли 0.27 г (4.8 ммоль) КОН. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч. По окончании реакции смесь обрабатывали ледяной водой (150 мл), полученный раствор подкисляли соляной кислотой до pH 5. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой и сушили на воздухе. После перекристаллизации из смеси 2-пропанол–хлороформ (1:1) получили 365 мг (42%) мелкокристаллического порошка белого цвета с т. пл. 254–256°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 2.24 д. д (1H, CH<sub>2a</sub>,  $J$  14.0, 3.6 Гц), 2.51 д. т (1H, CH<sub>2b</sub>,  $J$  13.2, 2.5 Гц), 4.05 д. т (1H, CH-Ph,  $J$  11.6, 3.6 Гц), 4.13–4.25 м (2H, CH-Ph, CH-Bz), 4.49 д (1H, CH-Bz,  $J$  11.0 Гц), 5.40 с (1H, OH), 6.69 т (1H, H<sup>4</sup>, Ph,  $J$  7.3 Гц), 6.8 т (2 H, H<sup>3,5</sup>, Ph,  $J$  7.6 Гц), 6.93–7.27 м (20H, H<sup>2,6</sup>, Ph + H<sup>2-6</sup>, Ph + H<sup>3-5</sup>, Bz), 7.53 д (2H, H<sup>2,6</sup>, Bz,  $J$  7.3 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta_c$ , м. д.: 43.3, 45.8, 48.0, 56.7 (2C), 75.3, 124.8 (2C), 126.7, 126.9, 127.0, 127.3 (2C), 127.5 (2C), 127.7 (6C), 127.9 (2C), 128.0 (2C), 128.2 (2C), 128.3 (2C), 131.8, 132.7, 138.0, 138.6, 138.9, 142.0, 145.8, 203.6, 207.2. Масс-спектр,  $m/z$ : 518.2246 [ $M - H_2O$ ]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>38</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 518.2240).

Изучение гемореологических эффектов исследуемого вещества осуществляли в условиях модели синдрома повышенной вязкости крови *in vitro*. Синдром повышенной вязкости крови в условиях *in vitro* воспроизводили инкубацией крови при 43°C в течение 60 мин. Вязкость крови измеряли на ротационном вискозиметре Brookfield DV2T при различных скоростях вращения шпинделя (60, 40, 20, 12, 8, 6, 4, 2 об/мин). Исследования гемореологической активности образца соединения **15** проведены на 6 крысах-самках линии Wistar, 12-недельного возраста, массой тела 220–240 г. После забора крови у лабораторных животных

определяли исходную вязкость крови, а затем пробы крови инкубировали с испытуемым веществом при 43°C в течение 60 мин и затем производили измерение исследуемых показателей. Кровь инкубировали с исследуемыми объектами, растворенными в ДМСО, конечная концентрация соединения **15** составляла 10<sup>-5</sup> г/мл крови. Контролем служили пробы крови, в которые добавляли растворитель ДМСО в эквиобъемном количестве. Инкубация крови в течение 1 ч в этих условиях сопровождалась формированием гипервязкости крови [10]. Исходную вязкость крови от каждого животного измеряли однократно, вязкость крови после инкубации измеряли в двух пробах от каждого животного как в контрольных, так и в опытных пробах. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Excel. Полученные результаты представлены в виде «среднее значение ± стандартная ошибка среднего значения».

Все исследовательские работы с лабораторными животными выполняли в соответствии с общепринятыми этическими нормами по обращению с животными, на основе стандартных операционных процедур, которые соответствуют правилам, принятым Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей (Страсбург, 1986). Протокол исследования проекта «Поиск средств фармакологической коррекции синдрома повышенной вязкости крови, ассоциированного с эндокринной патологией» одобрен 01 августа 2019 года Локальной этической комиссией Республиканского государственного предприятия «Национальный центр биотехнологии» Комитета науки Министерства образования Республики Казахстан.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шульгау Зарина Токтамысовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-0816>

Кулаков Иван Вячеславович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5772-2096>

#### БЛАГОДАРНОСТЬ

Спектрофотометрические исследования проведены с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Рациональное природопользование и физико-химические исследования» Тюменского государственного университета.

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (грант «Поиск средств фармакологической коррекции синдрома повышенной вязкости крови, ассоциированного с эндокринной патологией», ИРН AP09058121).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кулаков И.В., Мацукевич М.В., Шулгау З.Т., Сергазы Ш., Сейлханов Т.М., Пузари А., Фисюк А.С. // ХГС. 2015. Т. 51. № 11–12. С. 991; Kulakov I.V., Matsukevich M.V., Shulgau Z.T., Sergazy S., Seilkhanov T.M., Puzari A., Fisyuk A.S. // Chem. Heterocycl. Compd. 2015. Vol. 51. P. 991. doi 10.1007/s10593-016-1809-7
2. Kulakov I.V., Palamarchuk I.V., Shulgau Z.T., Seilkhanov T.M., Gatilov Y.V., Fisyuk A.S. // J. Mol. Struct. 2018. Vol. 1166. P. 262. doi 10.1016/j.molstruc.2018.04.036
3. Шацаускас А.Л., Абрамов А.А., Сайбулина Э.Р., Паламарчук И.В., Кулаков И.В., Фисюк А.С. // ХГС. 2017. Т. 53. № 2. С. 186; Shatsauskas A.L., Abramov A.A., Saibulina E.R., Palamarchuk I.V., Kulakov I.V., Fisyuk A.S. // Chem. Heterocycl. Compd. 2017. Vol. 53. P. 186. doi 10.1007/s10593-017-2038-4
4. Shan Z., Hu X., Hu L., Peng X. // Helv. Chim. Acta. 2009. Vol. 92. P. 1102. doi 10.1002/hlca.200800413
5. Kostanecki S.V., Roszbach G. // Ber. 1896. Bd 29. S. 1488.
6. Hodnett E.M., Ross W.W. // Proc. Oklahoma Acad. Sci. 1951. Vol. 32. P. 69.
7. Georgi R., Schwyzer A. // J. Prakt. Chem. 1913. Bd 86. S. 273.
8. Ansari F.L., Nazir S., Noreen H., Mirza B. // Chem. Biodiversity. 2005. Vol. 2. P. 1656. doi 10.1002/cbdv.200590135
9. Носова Н.В., Ваганов А.В., Слепыхина П.А., Геин В.Л. // ХГС. 2012. Т. 48. № 11. С. 1841; Nosova N.V., Vaganov A.V., Gein V.L. // Chem. Heterocycl. Compd. 2013. Vol. 48. N 11. P. 1725. doi 10.1007/s10593-013-1201-9
10. Плотников М.Б., Колтунов А.А., Алиев О.И. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 1996. Т. 6. С. 57.

## Synthesis, Structure, and Hemorheological Activity of Pentasubstituted Cyclohexanol

I. V. Palamarchuk<sup>a</sup>, Z. T. Shulgau<sup>b,\*</sup>, Sh. D. Sergazy<sup>b</sup>, A. M. Zhulikeeva<sup>b</sup>,  
Yu. V. Gatilov<sup>c</sup>, and I. V. Kulakov<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Tyumen State University, Tyumen, 625003 Russia

<sup>b</sup> Republican State Enterprise “National Center for Biotechnology”, Science Committee of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, 010000 Kazakhstan

<sup>c</sup> Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 630090 Russia

\*e-mail: shulgau@biocenter.kz

Received September 13, 2021; revised November 15, 2021; accepted November 17, 2021

The reaction of chalcone (benzylideneacetophenone) in a DMSO solution in the presence of KOH gave the product of intramolecular condensation of the Michael adduct of the reaction of two molecules of chalcone and acetophenone according to the reaction, namely (4-hydroxy-2,4,6-triphenylcyclohexane-1,3-diyl)bis(phenylmethanone). Structure of the synthesized derivative was proved by <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR spectroscopy, mass spectrometry and X-ray diffraction analysis. The obtained cyclohexanol derivative shows hemorheological activity: it is able to inhibit the growth of the viscosity of whole blood during the formation of the syndrome of increased blood viscosity *in vitro*.

**Keywords:** intramolecular cyclization, Michael reaction, chalcone, cyclohexanol derivative, X-ray diffraction analysis, hemorheological activity