

**ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИЙ ОКСИМИРОВАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНО
ЗАМЕЩЕННЫХ ЦИКЛОГЕКСАНОНОВ**

**А. А. САРГСЯН, С. С. АЙОЦЯН, А. Х. ХАЧАТРЯН, А. Э. БАДАСЯН, Г. А. ПАНОСЯН,
Կ. Ա. ԱՎԱԳՅԱՆ, Ս. Գ. ԿՈՆՅԿՈՎԱ և Մ. Ս. ՏԱՐԳՅԱՆ**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии

НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

E-mail: mushegh.sargsyan@yahoo.com

Поступило 2 V 2019

Установлено, что при взаимодействии этил 6-арил-5-(арилкарбамоил)-2-гидрокси-2-метил-4-оксоциклогексанкарбоксилатов с гидрохлоридом гидроксиламина в присутствии пиридина в этаноле при кипячении, кроме ожидаемых соответствующих оксимов, в некоторых случаях наблюдалось образование этил 4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-арилпиперидин-3-карбоксилатов. Отдельным опытом было показано, что последние являются продуктами дальнейшего превращения (экструзии) указанных оксимов.

Библ.ссылки 5.

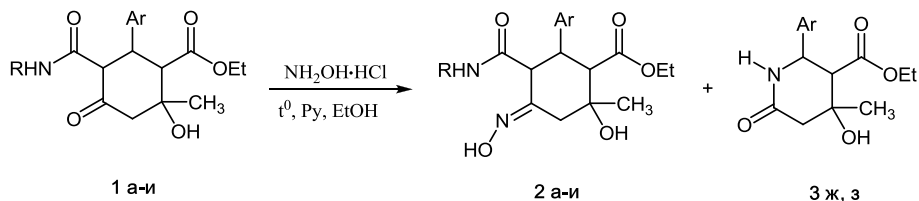
Оксимы карбонильных соединений представляют интерес в связи с использованием их в качестве промежуточных продуктов органического синтеза [1,2], а также в качестве потенциальных лекарств [3].

Недавно нами разработан новый доступный метод синтеза функционально замещенных циклогексанонов [4], которые обладают слабо-выраженной антимикробной активностью. С целью получения новых производных указанных циклогексанонов, которые могли бы проявлять более высокую антимикробную активность, изучено их оксимирование.

Исследования показали, что при взаимодействии этил 6-арил-5-(арилкарбамоил)-2-гидрокси-2-метил-4-оксоциклогексанкарбоксилатов (1) с гидрохлоридом гидроксиламина в присутствии пиридина при кипячении в этаноле, кроме ожидаемых соответствующих оксимов 2, в некоторых случаях (что не подчиняется каким-либо очевидным закономерностям) наблюдалось образование соединений, которые в своей структуре не содержали амидного фрагмента, а, согласно данным ЯМР

(^1H , ^{13}C) и ИК- спектроскопии, являются этил 4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-арилпиперидин-3-карбоксилатами (**3**, схема 1).

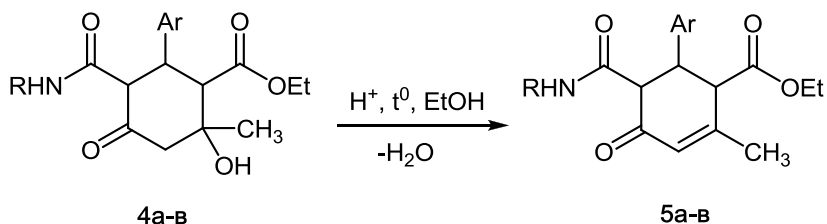
Схема 1



R, Ar=4-Me-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄ (а); 2-Me-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄ (б); 4-MeO-C₆H₄, C₆H₅(в); 4-MeO-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄ (г); 4-NO₂-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄ (д); 3-NO₂-C₆H₄, 4-MeO-C₆H₄ (е); 2-Me-C₆H₄, C₆H₄ (ж); C₆H₅, 4-Cl-C₆H₄ (з); C₆H₅, C₆H₅ (и).

Структура соединений **3** подсказывает, что они могли бы образоваться из исходного циклогексанона **1** в кислой среде. Однако проведенные опыты показали, что при нагревании кетонов **4a-в** в присутствии соляной или *para*-толуолсульфокислоты, по данным ПМР спектроскопии, они подвергаются только дегидратации с образованием этил 2-метил-4-оксо-6-арил-5-(арилкарбамоил)циклогекс-2-енкарбоксилатов (**5a-в**, схема 2).

Схема 2



R=4-Me-C₆H₄, Ar=p-Cl-C₆H₄ (а); R=Ar=C₆H₅ (б); R=2-MeC₆H₄; Ar=4-NO₂-C₆H₄(в).

Приведенные данные свидетельствуют, что соединение **3**, по всей вероятности, является продуктом дальнейшего превращения оксимонов **2**. И действительно, при нагревании оксима **2ж** в присутствии гидрохлорида гидроксиламина он превращается в соединение **3ж**. Отметим, что в данном случае, нам не удалось выяснить, во что превращается амидная часть молекулы оксима **2** в результате экструзии, что не позволяет представить предполагаемую схему образования соединения **3**. Последнее обстоятельство, в свою очередь, затрудняет объяснение отсутствия общности наблюдаемого процесса.

Исследована антибактериальная активность синтезированных оксимонов **2 б,ж** методом "диффузии в агаре" при бактериальной нагрузке

20 млн микробных тел на 1 мл среды на грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209p, 1) и грамотрицательные палочки (*Sh.flexnezi*; 6858, *E. Coli* 0-55) [5]. Исследования показали, что соединения **2б** и **2ж** активности не проявляют.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрофотометре “Nicolet Avatar 330 FT-IR” в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены на приборе Varian “Mercury 300VX” с рабочими частотами 300.077 и 75 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 - CCl_4 (1:3), внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на столике “Воëtius”.

Общая методика проведения взаимодействия этил 6-арил-5-(арилкарбамоил)-2-гидрокси-2-метил-4-оксоциклогексанкарбоксилатов 1 с гидроксиламин гидрохлоридом. Этанольный раствор эквимольных количеств гидроксиламин гидрохлорида, соединений **1** и пиридина кипятят до полного растворения реакционной смеси (10-40 мин). Реакционную смесь оставляют при комнатной температуре и на следующий день отфильтровывают, кристаллы промывают сначала водой, затем этанолом, а потом эфиром и перекристаллизовывают из ацетонитрила.

Этил 2-гидрокси-4-(гидроксиимино)-2-метил-6-п-толил-5-(п-нитрофенилкарбамоил)циклогексанкарбоксилат (2а). Из 0.95 г (2 ммоль) **1а** и 0.14 г (2 ммоль) гидроксиламин гидрохлорида в присутствии 0.16 г (2 ммоль) пиридина получено 0.56 г (60%) **2а**, т. пл. 265-266°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3460 (N-OH), 3378 (OH), 3300 (NH), 1697 (COOC), 1674 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.93 т (3H, J=7.1, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1.31 с (3H, CH_3CON); 1.96 д (1H, J=14.5, CH_2); 2.22 с (3H, CH_3Ar); 3.08 д (1H, J=12.2, CH); 3.48 д (1H, J=14.5, CH_2); 3.58 д (1H, J=12.0, CH); 3.75-3.90 м (2H, OCH_2); 4.05 дд (1H, J=12.2, 12.0, CH-Ar); 4.22 м (1H, OH); 6.89-6.94 м (2H) и 7.28-7.33 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 7.54-7.59 м (2H) и 8.05-8.10 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$); 9.52 с (1H, NH); 10.72 с (1H, NOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.5 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 20.2 ($\text{CH}_3\text{-Ar}$); 28.4 (CH_3CON); 37.0 (CH_2); 43.1 (CH); 54.1 (CH); 56.4 (CH); 59.2 (OCH_2); 69.9 (CON); 118.5 (2.CH); 122.3 (2.CH); 128.2 (2.CH); 129.5 (2.CH); 131.0; 136.5; 146.1; 148.8; 152.7; 166.3; 170.8. Найдено, %: С 61.12; Н 5.45; N 8.71. $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7$. Вычислено, %: С 61.40; Н 5.80; N 8.95.

Этил 2-гидрокси-4-(гидроксиимино)-2-метил-6-п-нитрофенил-5-(о-толилкарбамоил)циклогексанкарбоксилат (2б). Из 1.25 г (2.6 ммоль) **1б** и 0.19 г (2.6 ммоль) гидроксиламин гидрохлорида в присутствии 0.21 г (2.6 ммоль) пиридина получено 0.66 г (51%) **2б**, т. пл. 227-228°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3515 (N-OH), 3390 (OH), 3279 (NH), 1712 (COOC), 1668 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.94 т (3H, J=7.1,

CH₃CH₂O); 1.32 с (3H, CH₃CON); 1.82 с (3H, CH₃-Ar); 1.96 уш. д (1H, J=14.5, CH₂); 3.05 д (1H, J=12.2, CH); 3.50 д (1H, J=14.5, CH₂); 3.71 уш. д (1H, J=12.0, CH); 3.78-3.89 м (2H, OCH₂); 4.03 дд (1H, J=12.2, 12.0, CH-Ar); 4.25 с (1H, OH); 6.87-7.02 м (3H) и 7.16-7.20 м (1H, C₆H₄Me); 7.55-7.61 м (2H) и 8.08-8.13 м (2H, C₆H₄NO₂); 8.91 уш. (1H, NH); 10.60 с (1H, NOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.5 (CH₃CH₂O); 17.3 (CH₃-Ar); 28.4 (CH₃CON); 37.0 (CH₂); 43.4 (CH); 53.4 (CH); 56.6 (CH); 59.2 (OCH₂); 69.9 (CON); 122.3 (2.CH); 124.2 (CH); 124.4 (CH); 125.0 (CH); 129.5 (CH); 129.7 (2.CH); 130.9; 136.0; 146.1; 148.9; 152.8; 166.6; 170.9. Найдено, %: С 61.70; Н 6.01; N 8.61. C₂₄H₂₇N₃O₇. Вычислено, %: С 61.40; Н 5.80; N 8.95.

Этил 2-гидрокси-4-(гидроксиимино)-2-метил-6-фенил-5-(*n*-метоксифенилкарбамоил)циклогексанкарбоксилат (2в). Из 0.43 г (1 ммоль) **1в** и 0.07 г (1 ммоль) гидроксиламин гидрохлорида в присутствии 0.08 г (1 ммоль) пиридина получено 0.24 г (55 %) **2в**, т. пл. 221°C. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3450 (N-OH), 3354 (OH), 3222 (NH), 1698 (COOC), 1674 (CON). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Γ_ц: 0.85 т (3H, J=7.1, CH₃CH₂O); 1.29 с (3H, CH₃CON); 1.89 уш. д (1H, J=14.6, CH₂); 2.93 д (1H, J=12.2, CHCOOEt); 3.49 д (1H, J=14.6, CH₂); 3.51 д (1H, J=12.0, CHCON); 3.69 с (3H, OCH₃); 3.79 к (2H, J=7.1 OCH₂); 3.86 дд (1H, J=12.2, 12.0, CHPh); 4.05 д (1H, J=1.0, OH); 6.64-6.69 м (2H, C₆H₄); 7.07-7.14 м (1H, *n*-Ph-H); 7.16-7.23 м (2H, *m*-Ph-H); 7.25-7.30 м (2H, *o*-Ph-H); 7.31-7.36 м (2H, C₆H₄); 9.39 уш. (1H, NH); 10.66 с (1H, NOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.3 (CH₃CH₂O); 28.5 (CH₃CON); 36.7 (CH₂); 43.3 (CH); 54.3 (CH₃O); 54.5 (CH); 57.0 (CH); 59.0 (CH₂O); 69.8 (CH₃CON); 112.9 (2.CH); 119.9 (2.CH); 126.1 (*p*-Ph); 127.2 (2.CH); 128.2 (2.CH); 132.5; 140.4; 153.0; 154.5; 166.4; 171.8. Найдено, %: С 65.76; Н 6.62; N 6.64. C₂₄H₂₈N₂O₆. Вычислено, %: С 65.44; Н 6.41; N 6.36.

Этил 2-гидрокси-4-(гидроксиимино)-2-метил-6-*p*-нитрофенил-5-(*n*-метоксифенилкарбамоил)циклогексанкарбоксилат (2г). Из 0.56 г (1.2 ммоль) **1г** и 0.08 г (1.2 ммоль) гидроксиламин гидрохлорида в присутствии 0.09 г (1.2 ммоль) пиридина получено 0.33 г (59 %) **2г**, т. пл. 265-266°C. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3460 (N-OH), 3372 (OH), 3220 (NH), 1698 (COOC), 1672 (CON). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Γ_ц: 0.93 т (3H, J=7.1, CH₃CH₂O); 1.32 с (3H, CH₃CON); 1.96 д (1H, J=14.5, CH₂); 3.08 д (1H, J=12.2, CH); 3.49 д (1H, J=14.5, CH₂); 3.56 д (1H, J=12.0, CH); 3.68 с (3H, CH₃O); 3.75-3.90 м (2H, CH₂O); 3.80 м (1H, OH); 4.05 дд (1H, J=12.2, 12.0 CH-Ar); 6.63-6.69 м (2H) и 7.32-7.37 м (2H, C₆H₄OMe); 7.54-7.59 м (2H) и 8.05-8.10 м (2H, C₆H₄NO₂); 9.48 с (1H, NH); 10.72 уш. (1H, NOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.5 (CH₃CH₂O); 28.4 (CH₃CON); 37.0 (CH₂); 43.1 (CH); 54.0 (CH); 54.5 (CH₃O); 56.4 (CH); 59.2 (CH₂O); 69.9 (CON); 112.9 (2.CH); 119.8 (2.CH); 122.3 (2.CH); 129.5 (2.CH); 132.3;

146.1; 148.8; 152.6; 154.6; 166.0; 170.9. Найдено, %: С 59.66; Н 5.32; N 8.39. $C_{24}H_{27}N_3O_8$. Вычислено, %: С 59.37; Н 5.61; N 8.66.

Этил 2-гидрокси-4-(гидроксиимино)-2-метил-6-*p*-нитрофенил-5-(*p*-нитрофенилкарбамоил)циклогексанкарбоксилат (2д). Из 0.77 г (1.5 ммоль) **1д** и 0.1 г (1.5 ммоль) гидроксиламин гидрохлорида в присутствии 0.12 г (1.5 ммоль) пиридина получено 0.37 г (47%) **2д**, т. пл. 251-255°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3444 (N-OH), 3384 (OH), 2350 (NH), 1693 (COOC), 1620 (CON). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 0.94 т (3H, J=7.1, CH_3CH_2O); 1.32 с (3H, CH_3CON); 1.99 д (1H, J=14.4, CH_2); 3.14 д (1H, J=12.1, CH); 3.51 д (1H, J=14.4, CH_2); 3.68 д (1H, J=12.0, CH); 3.75-3.91 м (2H, OCH_2); 4.08 дд (1H, J=12.1, 12.0, CH-Ar); 4.27 м (1H, OH); 7.55-7.60 м (2H); 7.68-7.73 м (2H); 8.01-8.06 м (2H) и 8.06-8.11 м (2H, $2.C_6H_4$); 10.31 уш. (1H, NH); 10.79 с (1H, N-OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.5 (CH_3CH_2O); 28.3 (CH_3CON); 37.1 (CH_2); 43.1 (CH); 54.4 (CH); 56.4 (CH); 59.3 (OCH_2); 70.0 (CON); 118.1 (2.CH); 122.5 (2.CH); 124.0 (2.CH); 129.5 (2.CH); 141.8; 144.9; 146.2; 148.5; 152.8; 167.8; 170.8. Найдено, %: С 55.48; Н 5.00; N 11.54. $C_{23}H_{24}N_4O_9$. Вычислено, %: С 55.20; Н 4.83; N 11.20.

Этил 2-гидрокси-4-(гидроксиимино)-2-метил-6-*m*-метоксифенил-5-(*m*-нитрофенилкарбамоил)циклогексанкарбоксилат (2е). Из 0.21 г (0.5 ммоль) **1е** и 0.03 г (0.5 ммоль) гидроксиламин гидрохлорида в присутствии 0.04 г (0.5 ммоль) пиридина получено 0.09 г (39%) **2е**, т. пл. 234-235°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3471 (N-OH), 3376 (OH), 3213 (NH), 1700 (COOC), 1672 (CON). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 0.91 т (3H, J=7.1, CH_3CH_2O); 1.28 с (3H, CH_3CON); 1.87 д (1H, J=14.6, CH_2); 2.26 с (3H, CH_3-Ar); 2.88 д (1H, J=12.2, CH); 3.48 д (1H, J=14.6, CH_2); 3.49 д (1H, J=12.0, CH); 3.71 с (3H, OCH_3); 3.86 дд (1H, J=12.2, 12.0, CH-Ar); 3.82 к (2H, J=7.1, OCH_2); 4.00 ш. (1H, OH); 6.69 уш. д (1H, J=7.5, C_6H_4Me); 6.70-6.75 м (2H, C_6H_4OMe); 7.00 дд (1H, J=8.1, 7.5, C_6H_4Me); 7.15-7.20 м (2H, C_6H_4OMe); 7.24 уш. д (1H, J=8.1, C_6H_4Me); 7.32 уш. (1H, C_6H_4Me); 9.43 уш. (1H, NH); 10.63 с (1H, N-OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.4 (CH_3CH_2O); 21.0 (CH_3-Ar); 28.5 (CH_3CON); 36.7 (CH_2); 42.4 (CH); 54.2 (CH); 54.7 (OCH_3); 57.3 (CH); 59.0 (OCH_2); 69.8 (CON); 112.7 (2.CH); 115.7 (CH); 119.0 (CH); 122.6 (CH); 127.6 (CH); 129.0 (2.CH); 132.1; 136.9; 139.2; 153.1; 157.6; 167.0; 171.9. Найдено, %: С 65.85; Н 6.42; N 6.40. $C_{25}H_{30}N_2O_6$. Вычислено, %: С 66.06; Н 6.65; N 6.16.

Этил 2-гидрокси-4-(гидроксиимино)-2-метил-6-фенил-5-(*o*-толилкарбамоил)циклогексанкарбоксилат (2ж). Из 1.72 г (4.2 ммоль) **1ж** и 0.29 г (4.2 ммоль) гидроксиламин гидрохлорида в присутствии 0.33 г (4.2 ммоль) пиридина получено 0.68 г (38%) **2ж**, т. пл. 225-226°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3488 (N-OH), 3398 (OH), 3300 (NH), 1698 (COOC), 1676 (CON). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 0.85 т (3H, J=7.1, CH_3CH_2O); 1.29 с (3H, CH_3CON); 1.80 с (3H, CH_3-Ar); 1.89 уш. д (1H, J=14.6, CH_2);

2.91 д (1H, J=12.0, CH); 3.50 д (1H, J=14.6, CH₂); 3.65 д (1H, J=12.0, CH); 3.79 к (2H, J=7.1, OCH₂); 3.83 т (1H, J=12.0, CH-Ph); 4.05 д (1H, J=1.2, OH); 6.87-7.01 м (3H) и 7.10-7.31 м (6H, Ar); 8.83 уш. (1H, NH); 10.54 с (1H, N-OH): Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.3 (CH₃CH₂O); 17.3 (CH₃-Ar); 28.5 (CH₃COH); 36.6 (CH₂); 43.6 (CH); 53.7 (CH); 57.1 (CH); 59.0 (OCH₂); 69.8 (COH); 124.0 (CH); 124.5 (CH); 124.9 (CH); 126.1 (CH); 127.2 (2.CH); 128.4 (2.CH); 129.4 (CH); 131.2; 136.2; 140.3; 153.1; 166.9; 171.9. Найдено, %: С 67.62; Н 6.25; N 6.41. C₂₄H₂₈N₂O₅. Вычислено, %: С 67.91; Н 6.65; N 6.60.

Взаимодействие 2-гидрокси-6-фенил-5-(*о*-толилкарбамоил)-2-метил-4-оксоциклогексанкарбоксилата (1ж) с гидрохлоридом гидроксилamina (продолжительность реакции 2 ч). Смесь 0.37 г (0.9 ммоль) 1ж, 0.06 г (0.9 ммоль) гидроксиламин гидрохлорида и 0.07 г (0.9 ммоль) пиридина кипятят в этаноле 2 ч. После охлаждения добавляют воду и оставляют при комнатной температуре. Через 1 ч отфильтровывают осадок, промывают водой, а затем этанолом. После сушки получают 0.08 г (17%) оксима 2ж, т. пл. 226-227°C. Из фильтрата удаляют растворители, к остатку добавляют эфир и выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, после сушки получают 0.06 г (24%) этил 4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-фенилпиперидин-3-карбоксилата (3ж), т. пл. 161-162°C. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3374 (ОН), 3096 (NH), 1731 (COOC), 1711 (CON). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 1.03 т (3H, J=7.1, CH₃CH₂O); 1.31 с (3H, CH₃); 2.52 д (1H, J=17.0, CH₂); 2.57 д (1H, J=10.5, CH); 2.70 дд (1H, J=17.0, 1.8, CH₂); 3.96 к (2H, J=7.1, OCH₂); 3.97 уш. д (1H, J=10.5, CHPh); 4.40 уш. с (1H, OH); 7.09-7.31 м (5H, C₆H₅); 11.58 ш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.6 (CH₃CH₂O); 27.6 (CH₃CO); 36.0 (CH₂); 38.0 (CHCO₂Et); 58.6 (CHPh); 59.2 (OCH₂); 69.3 (CH₃COH); 126.0 (*p*-Ph); 127.5 и 127.7 (*o*, Me-Ph); 140.1 (C ipso); 162.7 (NC=O); 171.5 (OC=O). Найдено, %: С 64.62; Н 6.65; N 5.36. C₁₅H₁₉NO₄. Вычислено, %: С 64.97; Н 6.91; N 5.05.

Взаимодействие оксима 2ж с гидроксиламин гидрохлоридом. Смесь 0.63 г (1.5 ммоль) оксима 2ж, 0.1 г (1.5 ммоль) гидроксиламин гидрохлорида и 0.12 г (1.5 ммоль) пиридина в этаноле кипятят 4 ч. После чего удаляют основную часть растворителя, остаток охлаждают, добавляют эфир, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и получают 0.17 г (41 %) соединения, которое, по данным ЯМР спектра, соответствует 3ж, т. пл. 162-164°C.

Этил 2-гидрокси-4-(гидроксиимино)-2-метил-6-*п*-хлорфенил-5-(*о*-фенилкарбамоил)циклогексанкарбоксилат (2з). Из 0.34 г (0.8 ммоль) 1з и 0.06 г (0.8 ммоль) гидроксиламин гидрохлорида в присутствии 0.06 г (0.8 ммоль) пиридина получено 0.18 г (50 %) 2з, т. пл. 229-230°C. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3488 (N-OH), 3363 (ОН), 3203 (NH), 1701 (COOC), 1674 (CON). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 0.92 т (3H, J=7.1,

CH₃CH₂O); 1.29 с (3H, CH₃CON); 1.90 уш. д (1H, J=14.5, CH₂); 2.95 д (1H, J=12.2, CHCO₂Et); 3.48 д (1H, J=14.5, CH₂); 3.52 д (1H, J=12.2, CHCON); 3.83 к (2H, J=7.1, OCH₂); 3.88 т (1H, J=12.2, CH-Ar); 4.09 ш. с (1H, OH); 6.88 тт (1H, J=7.4, 1.1, 4-CHPh); 7.10-7.16 м (2H, 3,3'- CHPh); 7.17-7.22 м (2H) и 7.26-7.31 м (2H, C₆H₄Cl); 7.44-7.48 м (2H, 2,2'-CH₂Ph); 9.56 с (1H, NH); 10.68 с (1H, NOH). Найдено, %: С 62.38; Н 5.51; Cl 7.62; N 6.61. C₂₃H₂₅ClN₂O₅. Вычислено, %: С 62.09; Н 5.66; Cl 7.97; N 6.30.

Взаимодействие 2-гидрокси-6-п-хлорфенил-5-(фенилкарбамоил)-2-метил-4-оксоциклогексанкарбоксилата (1з) с гидроксиламин гидрохлоридом (продолжительность реакции 2 ч). Смесь 0.35 г (0.8 ммоль) 1з, 0.06 г (0.8 ммоль) гидроксиламин гидрохлорида и 0.06 г (0.8 ммоль) пиридина кипятят в этаноле 2 ч. После охлаждения добавляют воду и оставляют при комнатной температуре. Через 1 ч отфильтровывают осадок, промывают водой, а потом этанолом. После высушивания получают 0.07 г (20%) оксима 2з, т. пл. 228-229°C. Из фильтрата удаляют растворители, к остатку добавляют эфир и выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, после высушивания получают 0.09 г (36%) этил 2-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-4-метил-6-оксопиперидин-3-карбоксилата (3з), т. пл. 143°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3370 (NH), 3110 (OH), 1730 (COOC), 1705 (CON). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 1.08 т (3H, J=7.1, CH₃CH₂O); 1.31 с (3H, CH₃CON); 2.50 уш. д (1H, J=17.0, CH₂); 2.57 д (1H, J=10.7, CHCOO); 2.72 дд (1H, J=17.0, 1.8, CH₂); 3.99 д (1H, J=10.7, CH-Ar); 3.90-4.06 м (2H, OCH₂); 4.50 уш. с (1H, OH); 7.10-7.15 м (2H, C₆H₄); 7.20-7.25 м (2H, C₆H₄); 11.67 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 13.7 (CH₃CH₂O); 27.6 (CH₃); 36.1 (CH₂); 37.3 (CH); 58.3 (CH-Ar); 59.3 (OCH₂); 69.3 (CONH); 127.5 (2.CH); 129.4 (2.CH); 131.3; 138.9; 162.7 (CO); 171.1 (CO). Найдено, %: С 57.51; Н 5.52; Cl 11.02; N 4.71. C₁₅H₁₈ClNO₄. Вычислено, %: С 57.79; Н 5.82; Cl 11.37; N 4.49.

Этил 2-гидрокси-4-(гидроксиимино)-2-метил-6-фенил-5-(фенилкарбамоил)циклогексанкарбоксилат (2и). Из 0.51 г (1.3 ммоль) 1и и 0.09 г (1.3 ммоль) гидроксиламин гидрохлорида в присутствии 0.1 г (1.3 ммоль) пиридина получено 0.14 г (26.4 %) 2и, т. пл. 226-227°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3471 (N-OH), 3367 (OH), 3275 (NH), 1698 (COOC), 1682 (CON). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 0.86 т (3H, J=7.1, CH₃CH₂O); 1.30 с (3H, CH₃); 1.91 д (1H, J=14.6, CH₂); 2.94 д (1H, J=12.2, CHCOO); 3.50 д (1H, J=14.6, CH₂); 3.57 д (1H, J=12.0, CHCON); 3.79 к (2H, J=7.1, OCH₂); 3.88 дд (1H, J=12.2, 12.0, CHPh); 4.05 ш. (1H, OH); 6.88 т (1H, J=7.3, C₆H₅); 7.08-7.30 м (7H, C₆H₅); 7.43-7.48 м (2H, C₆H₅) 9.55 с (1H, N-H); 10.67 с (1H, NOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 13.4 (CH₃CH₂); 28.5 (CH₃); 36.7 (CH₂); 43.3 (CH); 54.4 (CH); 57.1 (CH); 59.1 (OCH₂); 69.9 (CH₃CO); 118.5 (2.CH); 122.0 (CH); 126.1 (CH); 127.3 (2.CH); 127.8 (2.CH); 128.2

(2.CH); 139.3; 140.4; 153.1; 167.0; 171.8. Найдено, %: С 67.01; Н 6.11; N 6.50. $C_{23}H_{26}N_2O_5$. Вычислено, %: С 67.30; Н 6.38; N 6.82.

Взаимодействие 2-гидрокси-6-фенил-5-(фенилкарбамоил)-2-метил-4-оксоциклогексанкарбоксилата (1и) с гидросиламин гидрохлоридом (продолжительность реакции 2 ч). Смесь 2.16 г (5.5 ммоль) **1и**, 0.38 г (5.5 ммоль) гидросиламин гидрохлорида и 0.43 г (5.5 ммоль) пиридина кипятят в этаноле 2 ч. После чего удаляют основную часть этанола, остаток охлаждают, к нему добавляют эфир, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и получают 0.59 г (39 %) **3ж**, т. пл. 161-162°C.

Взаимодействие 2-гидрокси-2-метил-6-п-хлорфенил-5-(п-толилкарбамоил)-4-оксоциклогексанкарбоксилата (4а) с соляной кислотой. Смесь 0.2 г (0.45 ммоль) **4а** и 0.1 мл (29%) соляной кислоты в этаноле кипятят 2 ч, затем удаляют основную часть этанола, к остатку добавляют воду. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, несколько раз промывают водой и после сушки получают 0.17 г (90%) этил 2-метил-6-(п-хлорфенил)-4-оксо-5-(п-толилкарбамоил)циклогекс-2-енкарбоксилата (**5а**), т. пл. 231-232°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3281 (NH), 1731 (COOC), 1675 (CO), 1655 (CON). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 1.06 т (3H, J=7.1, CH_3CH_2O); 1.99 дд (3H, J=1.3, 1.0, $=CCH_3$); 2.25 с (3H, CH_3-Ph); 3.78 д (1H, J=13.0, $CHCON$); 3.80 ддк (1H, J=11.0, 2.4, 1.0, $CHCOO$); 3.94 дд (1H, J=13.0, 11.0, $CH-Ar$); 3.99 к (2H, J=7.1, OCH_2); 6.03 дк (1H, J=2.4, 1.3, $=CH$); 6.93-6.98 м (2H, C_6H_4); 7.20-7.33 м (6H, C_6H_4); 9.55 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.5 (CH_3); 20.2 (CH_3); 21.2 (CH_3); 45.2 ($CH-Ar$); 53.3 ($CHCOO$); 58.6 ($CHCON$); 60.1 (OCH_2); 119.1 (2.CH); 126.9 ($=CH$); 127.7 (2.CH); 128.3 (2.CH); 129.4 (2.CH); 131.6; 132.0; 135.8; 137.5; 155.7; 165.1; 169.9; 192.4. Найдено, %: С 67.34; Н 5.29; Cl 7.92; N 3.69. $C_{24}H_{24}ClNO_4$. Вычислено, %: С 67.68; Н 5.68; Cl 8.82; N 3.29.

Этил 2-метил-4-оксо-6-фенил-5-(фенилкарбамоил)циклогекс-2-енкарбоксилат (5б). Аналогичным образом из 0.26 г (0.7 ммоль) соединения **4б** в присутствии 0.1 мл (29%) соляной кислоты получают 0.23 г (92%) **5б**, т. пл. 224-225°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3314 (NH), 1729 (COOC), 1676 (CO), 1658 (CON). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 1.01 т (3H, J=7.1, CH_3CH_2O); 2.00 т (3H, J=1.3, $=CCH_3$); 3.78 ддк (1H, J=11.0, 2.5, 1.3, CH); 3.84 д (1H, J=12.8, CH); 3.96 к (2H, J=7.1, OCH_2); 3.97 дд (1H, J=12.8, 11.0, $CHPh$); 6.04 дк (1H, J=2.5, 1.3, $=CH$); 6.90-6.95 м (1H); 7.12-7.19 м (3H); 7.21-7.32 м (4H) и 7.35-7.40 м (2H, 2. C_6H_5); 9.64 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.4 (CH_3CH_2); 21.2 (CH_3); 45.9 (CH); 53.6 (CH); 58.8 (CH); 59.9 (OCH_2); 119.0 (2.CH); 122.5 (CH); 126.7; 126.9 (CH); 127.6 (2.CH); 127.7 (2.CH); 127.8 (2.CH); 138.4; 138.7; 155.9; 165.5; 170.0; 192.7. Найдено, %: С 74.38; Н 6.37; N 3.52. $C_{23}H_{23}NO_4$. Вычислено, %: С 73.19; Н 6.14; N 3.71.

Взаимодействие 2-гидрокси-2-метил-6-(4-нитрофенил)-5-(о-толилкарбамоил)-4-оксоциклогексанкарбоксилата (4в) с *n*-толуолсульфокислотой. Смесь 0.13 г (0.28 ммоль) 4в и каталитического количества *n*-толуолсульфокислоты в этаноле кипятят 2 ч, затем удаляют основную часть этанола, к остатку добавляют воду. Осевшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и после сушки получают 0.3 г (83%) этил 2-метил-6-(4-нитрофенил)-4-оксо-5-(*o*-толилкарбамоил)циклогекс-2-енкарбоксилата (5в), т. пл. 219-220°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3215 (NH), 1737 (COOC), 1681 (CO), 1646 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 1.07 т (3H, $J=7.1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1.86 с (3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$); 2.01 дд (3H, $J=1.4$, 1.0, $=\text{CCH}_3$); 4.00 к (2H, $J=7.1$, OCH_2); 3.92-4.05 м (2H, 2.CH); 4.10 дд (1H, $J=12.9$, 10.5, CH-Ar); 6.08 дк (1H, $J=2.4$, 1.4, $=\text{CH}$); 6.93-7.08 м (4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 7.60-7.65 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$); 8.13-8.18 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$); 9.16 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.5 (CH_3); 17.2 (CH_3); 21.2 (CH_3); 45.7 (CH-Ar); 52.8 (CHCOO); 57.6 (CHCON); 60.3(OCH_2); 122.7 (2.CH); 124.8 (CH); 125.0 (CH); 125.1 (CH); 127.0 (CH); 129.4 (2.CH); 129.5 (2.CH); 131.6; 135.4; 146.6; 155.5; 165.3; 169.7; 192.0. Найдено, %: C 62.28; H 5.21; N 6.30. $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 62.04; H 5.54; N 6.42.

ՓՈՒՆԿՅՈՒՆԱԼ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՅԻՎԱՆՏԵՔՍԱՆՈՆՆԵՐԻ ԱՌԱՋՆԱԿԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՕՔՍԻՄԱՅՄԱՆ ՌԵԱԿՅԻԱՆԵՐՈՒՄ

Ա. Ա. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Ս. Ս. ՆԱՅՈՅՅԱՆ, Ա. Խ. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ, Ա. Է. ԲԱԴԱՍՅԱՆ,
Ն. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ, Կ. Ա. ԱՎԱԳՅԱՆ, Ս. Գ. ԿՈՆԿՈՎԱԼ Մ. Ս. ՍԱՐԳՍՅԱՆ

Ցույց է տրվել, որ էթիլ 6-արիլ-5-(արիլկարբամոնիլ)-2-հիդրօքսի-2-մեթիլ-4-օքսոցիկլոհեքսանկարբօքսիլատների փոխազդեցությամբ հիդրօքսիլամինի հիդրօքսիլորիդի հետ պիրիդինի ներկայությամբ, էթանոլում և եռման պայմաններում, բացի սպասվելիք համապատասխան օքսիմներից, որոշ դեպքերում ստացվում են նաև էթիլ 4-հիդրօքսի-4-մեթիլ-6-օքսո-2-արիլպիպերիդին-3-կարբօքսիլատներ: Առանձին փորձով հաստատվել է, որ վերջիններս չեն գոյանում ելային ցիկլոհեքսաններից, այլ հանդիսանում են համապատասխան օքսիմների և հիդրօքսիլամինի հիդրօքսիլորիդի հետագա փոխազդեցության արդյունք:

FEATURES OF OXIMATION REACTIONS OF FUNCTIONALLY SUBSTITUTED CYCLOHEXANONES

A. A. SARGSYAN, S. S. HAYOTSYAN, A. Kh. KHACHATRYAN, A. E. BADASYAN,
H. A. PANOSYAN, K. A. AVAGYAN, S. G. KONKOVA and M. S. SARGSYAN

The Scientific Technological Centre
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: mushegh.sargsyan@yahoo.com

It was established that the interaction of ethyl 6-aryl-5-(arylcabamoyl)-2-hydroxy-2-methyl-4-oxocyclohexanecarboxylates with hydroxylamine hydrochloride in the presence of pyridine at boiling in ethanol, besides the expected corresponding oximes (38-60%) in some cases resulted in the formation of compounds, which did not contain an amide fragment in their structure. According to the NMR (^1H , ^{13}C) and IR spectroscopy, they turned out to be ethyl 4-hydroxy-4-methyl-6-oxo-2-arylpiperidine-3-carboxylates (24-41%). Separate experiments have shown that when the initial cyclohexanes are heated in the presence of hydrochloric or p-toluenesulfonic acids, they are only dehydrated to form ethyl 2-methyl-4-oxo-6-aryl-5-(arylcabamoyl)cyclohex-2-encarboxylates. This means, that the latter are the products of further conversion (extrusion) of mentioned oximes.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Shevelev S.A., Vatsadze J.A., Dutov M.D. // *Mendeleev Commun.*, 2002, 196.
- [2] Никитина П.А., Перевалов В.П. // *ХГС*, 2017, т. 53, с. 123.
- [3] Tseng C.H., Chen Y.L., Yang S.H., Peng S.J., Cheng C.M., Lim S.R., Tzeng C.C. // *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, v. 18, p. 5172.
- [4] Айюцян С.С., Саргсян А.А., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Паносян Г.А., Айвазян А.Г., Кикоян Н.М., Конькова С.Г., Саргсян М.С. // *Хим. ж. Армении*, 2018, т. 71, №1-2, с. 126.
- [5] Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии. М., Медицина, 1971, с. 507.