

А. В. Барабанова, О. В. Федотова, В. Г. Харченко,
В. А. Самохвалов

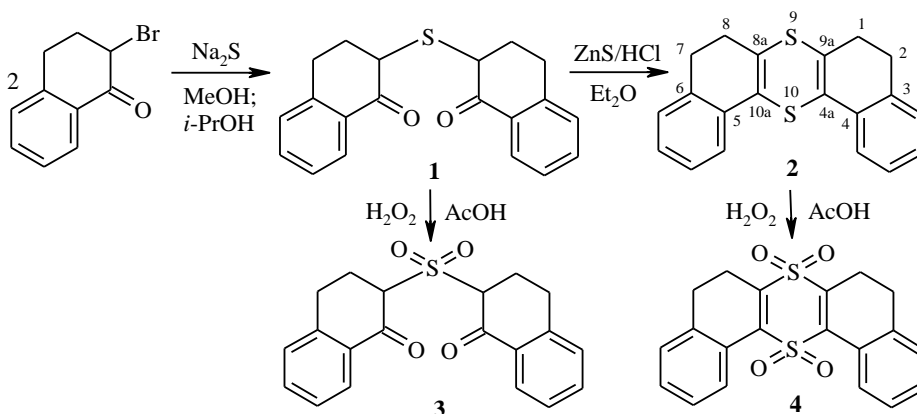
ПОЛУЧЕНИЕ И СВОЙСТВА ПРЕДСТАВИТЕЛЯ НОВОГО РЯДА
ХАЛЬКОГЕНСОДЕРЖАЩИХ 1,5-ДИКЕТОНОВ –
ДИ(1-ОКСО-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОНАФТИЛ-2)СУЛЬФИДА

Получен ди(1-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафтил-2)сульфид и изучено его отношение к сероводороду *in situ*, ацетату аммония, гидразингидрату и пероксиду водорода. Строение синтезированных соединений установлено методами спектроскопии ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C и хромато-масс-спектрометрии.

Ключевые слова: 5,6,6а,7а,8,9-гексагидродинафто[2,1-*b*;1,2-*f*]4,5-тиадиазепин, ди(1-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафтил-2)сульфид, ди(1-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафтил-2)сульфон, 1,2,7,8-тетрагидродибензотиантрен-*S,S,S',S'*-тетроксид, 1,2,7,8-тетрагидродибензотиантрен, 1,2,7,8-тетрагидро-3,4,5,6-дибензофеногтазин.

Ранее нами было показано, что метилен-2,2'-бис(1-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафталин) отличается пониженной склонностью к *S*-гетероциклизации при действии сероводорода и кислот [1]. Нам казалось интересным синтезировать и сравнить поведение в реакциях нуклеофильного замещения его тиоаналога - не известного ранее ди(1-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафтил-2)сульфида (**1**). Введение атома серы создает в молекуле новый реакционный центр, что позволяет расширить круг превращений дикетона **1** и тем самым выйти на практически ценные соединения, содержащие тетрагидронафталиноновый фрагмент, встречающийся в природных и биологически активных веществах – стероидах, витамине Е и др. [2].

Дикетон **1** был получен действием сульфида натрия на 2-бром-1-оксо-тетрагидронафталин в метаноле или пропаноле-2 с выходами 20 и 74% соответственно.



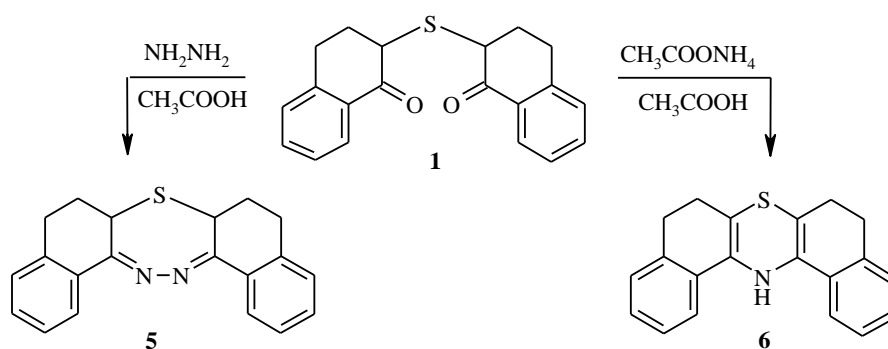
При использовании пропанола-2 выход продукта **1** увеличивается, а про-

должительность реакции сокращается с 3 ч до 30 мин. При этом дикетон **1** не требует дополнительной очистки и устойчив на воздухе в отличие от ди(1-оксодигидроциклогексил-2)сульфида [3], хранящегося при охлаждении.

Нами установлено, что при действии сероводорода *in situ* дикетон **1**, как и его С-аналог [1], дают продукт S-гетероциклизации – 1,2,7,8-тетрагидродибензотиантрен (**2**). Его образование (выход 70%) облегчено благодаря бензаннелированию.

Химические превращения, спектральные характеристики и данные хромато-масс-спектрометрии однозначно подтверждают строение соединений **1** и **2**. Так, при действии на них пероксида водорода имеет место окисление атомов серы с образованием соответственно сульфона **3** и дисульфона **4**.

Нуклеофильные реакции по карбонильным функциям дикетона **1** с гидразингидратом и ацетатом аммония протекают с образованием не известных ранее тиадиазепина **5** и фенотиазина **6**.



В ИК спектрах соединений **1** и **3** присутствуют характерные полосы поглощения сопряженных карбонильных групп при 1670 см^{-1} . Наличие связи S=O в сульфонах **3** и **4** подтверждается присутствием интенсивных полос поглощения в области $1100\text{--}1130\text{ см}^{-1}$, а валентные колебания связи N–H в тиазине **6** проявляются полосой поглощения с максимумом при 3400 см^{-1} .

В спектрах ЯМР ^1H соединений **1–5** присутствуют сигналы ароматических протонов в виде мультиплета в области 7.13–8.50 м. д. и метиленовых протонов в виде мультиплета и квадруплета в области 2.81–3.17 и 2.20–2.71 м. д. Метиновые протоны дикетона **1** и его сульфона **3** наблюдаются в виде триплета при 4.02 и 5.11 м. д. соответственно. Смещение сигналов метиновых протонов сульфона **3** в слабое поле, вероятно, связано с наличием акцепторной группы SO_2 . В спектре ЯМР ^1H тиадиазепина **5**, который является конформационно более жесткой структурой по сравнению с соединениями **1** и **3**, протонам метиновых групп соответствует двойной дублет при 3.76 м. д. Хромато-масс-спектры соединений **2** и **4** содержат пики молекулярных ионов с m/z 320 и 384 соответственно подтверждают их индивидуальность.

Учитывая, что соединения, содержащие гидронафталиноновый фрагмент, обладают, как было показано нами, ДНК-тропной, противоопухолевой в отношении саркомы Иенсена и антибактериальной (превышающей известные антибиотики) активностью [1] и при этом мало токсичны, особый интерес представляют скрининговые исследования в рядах подобных веществ.

Т а б л и ц а 1

Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Выход, %
		C	H	N	S		
1	C ₂₀ H ₁₈ O ₂ S	<u>75.01</u> 74.54	<u>5.45</u> 5.59		<u>9.64</u> 10.04	125–126	74
2*	C ₂₀ H ₁₆ S ₂					169.5–170	70
3	C ₂₀ H ₁₈ O ₄ S	<u>68.31</u> 67.79	<u>4.86</u> 5.08		<u>8.64</u> 9.04	205–206	73
4*	C ₂₀ H ₁₆ O ₄ S ₂					201–202	54
5	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ S	<u>75.92</u> 75.47	<u>5.51</u> 5.66	<u>9.30</u> 8.81	<u>9.67</u> 10.06	192–193	60
6	C ₂₀ H ₁₇ NS	<u>79.00</u> 79.20	<u>5.43</u> 5.61	<u>4.02</u> 4.62	<u>10.88</u> 10.56	>300	46

Окончание таблицы 1

Соединение	ИК спектр, ν, см ⁻¹	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м. д.
1	1598 (C–C аром.), 1674 (C=O), 2932 (C–H алиф.), 3024 (C–H аром.)	7.25–8.07 (8H, м, 2C ₆ H ₄); 4.02 (2H, т, 2CH); 2.95 (4H, кв, 2CH ₂); 2.30 (4H, м, 2CH ₂)
2*	1598 (C–C аром.), 2932 (C–H алиф.), 3072 (C–H аром.)	7.13–8.07 (8H, м, 2C ₆ H ₄); 2.82 (4H, м, 2CH ₂); 2.56 (4H, м, 2CH ₂)
3	1480 (C–C аром.), 1668 (C=O), 2929 (C–H алиф.)	7.19–8.04 (8H, м, 2C ₆ H ₄); 5.11 (2H, т, 2CH); 3.17 (4H, кв, 2CH ₂); 2.71 (4H, м, 2CH ₂)
4*	1573 (C–C аром.), 2928 (C–H алиф.), 3035 (C–H аром.)	7.25–8.50 (8H, м, 2C ₆ H ₄); 3.00 (8H, м, 2CH ₂)
5	1560 (C–C аром.), 2968 (C–H алиф.)	7.13–8.30 (8H, м, 2C ₆ H ₄); 3.76 (2H, д. д, 2CH); 2.81 (4H, м, 2CH ₂); 2.20 (4H, м, 2CH ₂)
6	1500 (C–C аром.), 3032 (C–H аром.), 3400 (N–H)	

* Охарактеризованы методом хромато-масс-спектрометрии.

Методом полярографии с использованием реакции аутоокисления адреналина [4] нами обнаружен прооксидантный эффект действия дикетона **1** и найдена концентрационная зависимость эффекта: ускорение аутоокисления адреналина при концентрации дикетона **1** $\sim 7.71 \cdot 10^{-5}$ моль/л в ДМСО и проявление им антиоксидантного эффекта при десятикратном уменьшении его концентрации, что характерно и для природных антиоксидантов, в частности для аскорбиновой кислоты. Также обнаружено подавление пероксидазной активности гемоглобина на 65% в присутствии дикетона **1**, что, вероятно, свидетельствует о его мембранопротекционном действии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на спектрометрах Varian FT 80 A и Bruker DPX-200 (рабочая частота 80 и 50 МГц соответственно) в CDCl₃, внутренний стандарт ТМС. ИК спектры записаны на спектрофотометре Spesord M-80 в вазелиновом масле и

гексахлорбутadiене. Хромато-масс-спектры сняты на газо-жидкостном хроматографе Hewlett-Packard 5890A с масс-селективным детектором 5872A и колонкой (30 м × 0.25 мм) с 5% метилфенилсиликона, газ-носитель – азот; энергия ионизирующих электронов 70 эВ. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных веществ осуществляли методом ТСХ (Silufol UV-254, гексан–эфир–хлороформ, 3 : 1 : 1, обнаружение парами иода). Аутоокисление адреналина выполняли по описанной методике [4].

Ди(1-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафтил-2)сульфид (1). К раствору 6.8 г (30 ммоль) 2-бром-1-оксотетрагидронафталина в 35 мл пропанола-2 добавляют по каплям раствор 4.05 г (16 ммоль) Na₂S·9H₂O в 10 мл H₂O. Реакционную смесь перемешивают 30 мин при комнатной температуре. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой и диэтиловым эфиром. Получают 3.9 г (74%) продукта.

1,2,7,8-Тетрагидродибензотиантрен (2). К охлаждаемой льдом смеси 4 мл соляной кислоты ($\rho = 1.19$) и 4 мл диэтилового эфира при перемешивании добавляют 0.7 г (7 ммоль) ZnS и 2.1 г (6 ммоль) дикетона **1**. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 20 ч. Осадок отфильтровывают, промывают водой и пропанолом-2. Получают 1.4 г (70%) продукта. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 30.37 (C-1); 29.01 (C-2); 133.52 (C-3); 127.21 (C-4); 135.91 (C-9a); 135.52 (C-4a); (C_{A2}) – 127.43; 127.38; 126.70; 123.73.

Ди(1-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафтил-2)сульфон (3). К раствору 1.61 г (5 ммоль) дикетона **1** в 30 мл уксусной кислоты добавляют по каплям 10 мл 30% раствора H₂O₂. Реакционную смесь перемешивают при 18 °С в течение 3 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой и этанолом. Получают 1.3 г (73%) продукта.

1,2,7,8-Тетрагидродибензотиантрен-S,S,S',S'-тетроксид (4). К раствору 1 г (3 ммоль) тиантрена **2** в 20 мл уксусной кислоты добавляют по каплям 12 мл 30% раствора H₂O₂. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 20 ч. Осадок отфильтровывают, промывают уксусной кислотой и пропанолом-2. Получают 0.65 г (54%) продукта.

5,6,6а,7а,8,9-Гексагидродинафто[2,1-*b*;1,2-*f*]-1,4,5-гиадиазепин (5). Смесь 0.8 г (2 ммоль) дикетона **1** и 0.62 г (12 ммоль) гидразингидрата в 15 мл уксусной кислоты перемешивают при комнатной температуре 15 ч. Осадок отфильтровывают и промывают уксусной кислотой. Получают 0.48 г (60%) продукта. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 24.57 (C-1); 26.09 (C-2); 129.29 (C-3); 129.30 (C-4); 36.68 (C-9a); 148.13 (C-4a); (C_{A2}) – 128.60; 129.88; 125.92; 126.62.

1,2,7,8-Тетрагидро-3,4,5,6-добензофенотиазин (6). Смесь 0.4 г (1 ммоль) дикетона **1** и 0.2 г (2 ммоль) ацетата аммония в 20 мл уксусной кислоты кипятят 10 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают диэтиловым эфиром. Получают 0.18 г (46%) продукта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л. К. Куликова, В. Г. Харченко, А. П. Кривенько, О. В. Федотова, Г. К. Кравцова, *Хим.-фарм. журн.*, № 5, 545 (1982).
2. С. Н. Петраков, Б. И. Древки, В. Г. Харченко, Л. А. Фоменко, О. В. Федотова, А. с. СССР 1583421; *Б. И.*, № 29, 34 (1990).
3. А. А. Усольцев, Е. С. Караулов, М. Н. Тиличенко, А. с. СССР 638592; *Б. И.*, № 47, 53 (1978).
4. Т. В. Сирота, *Вопросы медицинской химии*, **45**, 263 (1999).

Саратовский государственный
университет им. Н. Г. Чернышевского,
Саратов 410600, Россия
e-mail: VarabanovaAV@info.sgu.ru

Поступило в редакцию 22.06.2000