

О. В. Федотова, Е. В. Липатова, Е. В. Капитонова,
П. В. Решетов, О. П. Плотников, В. Г. Харченко

СВОЙСТВА И АНТИФАГОВАЯ АКТИВНОСТЬ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ГИДРО(ТИО)ХРОМАНОВ И ИХ МЕДНЫХ КОМПЛЕКСОВ

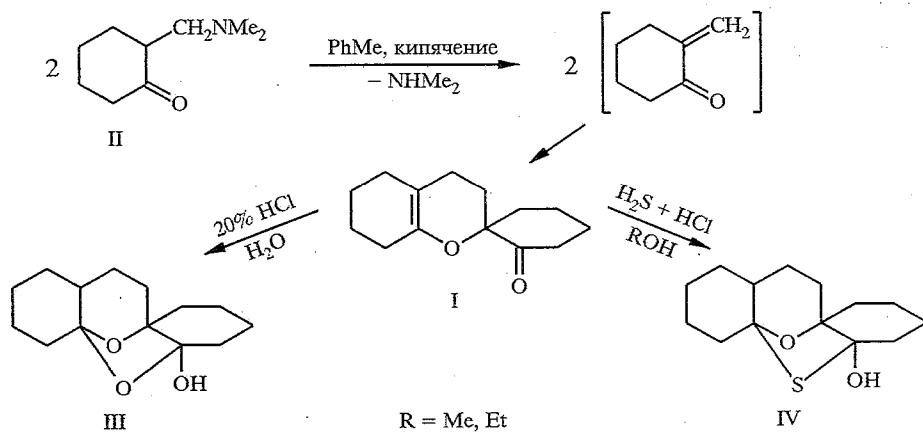
На примере 3,4,5,6,7,8-гексагидроспиро[хромен-2,1'-циклогексан] она-2 продолжено изучение реакционной способности карбонилзамещенных спирогидрохроманов с сероводородом под влиянием протонных и апротонных кислот. Установлен общий характер реакций. Получены комплексы меди II замещенных гидро(тио)хроманов. Приведены результаты изучения антифаговой активности синтезированных соединений.

В продолжение начатых ранее исследований [1] получены новые данные по синтезу, реакционной способности и биологической активности (в отношении фага *E. coli* T4) карбонилзамещенных спирогидрохроманов и продуктов их превращений.

В качестве объекта изучения был выбран 3,4,5,6,7,8-гексагидро-спиро[хромен-2,1'-циклогексан]он-2 (I), синтезированный термическим дезаминированием N,N-диметиламинометилциклогексанона (II) по методике, разработанной для его бензанилированного аналога [1]. Возникающий при кипячении основания II в толуоле 2-метиленциклогексанон в присутствии катализитических количеств гидрохинона димеризуется по типу реакции Дильса—Альдера в соединение I, которое получается с выходом 57%.

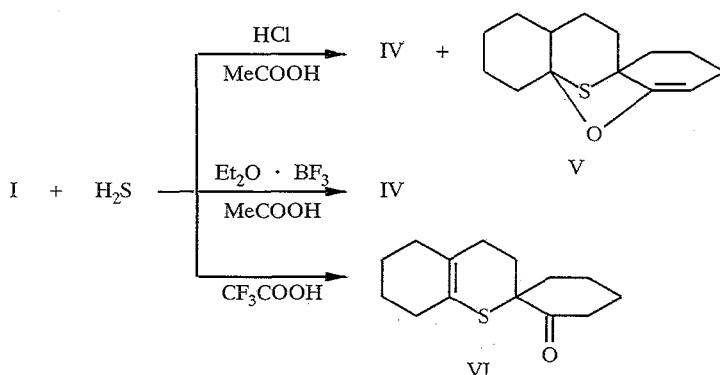
Доступность спирокетона I позволила изучить характер его превращений под действием нуклеофильных реагентов — H_2S и кислот. Такое исследование представляло интерес в связи с выявленной ранее [1] способностью соединений типа I к рециклизации под действием указанных реагентов. Кроме того, привлекала внимание возможность практического применения ожидаемых серосодержащих гетероциклических соединений.

Полученные результаты позволяют проследить корреляцию между силой протонирующего агента и строением образующихся продуктов. Нами установлено, что спирогидрохроман I под действием 20% водной HCl количественно превращается в 2,16-диоксатетрацикло[7,6,1,0^{3,8}, 0^{1,11}]гек-



садеканол-3 (III). При одновременном воздействии в течение 16...18 ч HCl и H₂S в спирте (метаноле, этаноле) с выходом 65% образуется его сернистый гетероаналог 16-окса-2-тиатетрацикло[7,6,1,0^{3,8},0^{1,11}]гексадеканол-3 (IV).

Известно, что сила кислот изменяется в зависимости от характера растворителя [2], поэтому замена спирта на уксусную кислоту при прочих равных условиях привела к образованию по двум конкурирующим реакциям смеси продуктов, включающей, по данным ТСХ и ЯМР ¹³C, соединение IV и 2-окса-16-тиатетрацикло[7,6,1,0^{3,8},0^{1,11}]гексадецен-3 (V). При использовании уксусной кислоты и эфира трехфтористого бора в соотношении 1 : 3 превращение протекает по тому же направлению, что и в спирте. В трифтормуксусной кислоте под действием сероводорода из субстрата I с выходом 66% получен 3,4,5,6,7,8-гексагидроспиро[тиохромен-2,1'-циклогексан]он-2 (VI).



Полученные для субстрата I результаты по изучению его поведения с сероводородом и кислотами свидетельствуют об общем характере превращений карбонилзамещенных спирогидрохроманов и механизме их рециклизации в обсуждаемых условиях [1].

Известно, что комплексы меди с органическими лигандами входят в группу перспективных средств для консервации диагностических вакцинных препаратов, обладают ингибирующим действием на бактериофаг *E. coli* T4.

Таблица 1

Характеристики соединений I, III, IV, VI—X

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			T _{пл} , °C	Выход, %
		C	H	S		
I	C ₁₄ H ₂₀ O ₂	76,5 76,4	9,2 9,1	—	135...137*	57
III	C ₁₄ H ₂₂ O ₃	70,7 70,6	9,3 9,2	—	152...153	65
IV	C ₁₄ H ₂₂ O ₂ S	66,3 66,1	8,6 8,7	12,5 12,6	162...164	65
VI	C ₁₄ H ₂₀ OS	71,2 71,1	8,6 8,4	13,4 13,6	152...156	66
VII	C ₂₀ H ₃₂ O ₁₀ Cu ₂	42,6 42,9	5,4 5,7	—	215...217	67
VIII	C ₂₀ H ₃₈ O ₁₃ Cu ₂	39,3 39,1	6,3 6,2	—	195...196	54
IX	C ₂₀ H ₃₈ O ₁₂ SCu ₂	38,1 38,1	6,0 6,0	5,2 5,1	154...156	57
X	C ₂₀ H ₃₆ O ₁₀ SCu ₂	40,7 40,3	6,4 6,1	5,5 5,3	167...168	62

* T_{кип} / 8 гПа.

Таблица 2

Данные термографического анализа медных комплексов VII, IX, X

Соединение	Природа термоэффекта	Температура эффекта, °C		Убыль массы, %		Продукт термолиза
		эндо-	экзо-	найдено	вычислено	
VII	Дегидратация	140		6,0	6,0	C ₂₀ H ₂₈ O ₈ Cu ₂
	Начало разложения	230		—	—	—
	Разложение до CuO	400...700		77,0	78,0	Cu
IX	Дегидратация	140		10,0	8,9	C ₂₀ H ₃₀ O ₈ SCu ₂
	Разложение до Cu	220...400		73,0	75,0	Cu
	Образование CuO	490		—	—	Смесь продуктов
X	Дегидратация	140		7,0	5,9	C ₂₀ H ₃₀ O ₇ SCu ₂
	Разложение до Cu	200...370		75,5	73,5	Cu
	Образование CuO	490		—	—	Смесь продуктов

[3]. Учитывая это, нами были получены комплексы меди II соединений I, III, IV, VI состава Cu₂LA₃ · nH₂O (VII—X) соответственно, где A = CH₃COO, n = 2...4. Комплексообразование осуществлялось путем взаимодействия субстратов с ацетатом меди II в среде ДМФА (ДМСО)—вода (1 : 1) при нагревании до 45...50 °C и соотношении лиганд—металл 1 : 1.

Строение синтезированных соединений I, III—VI и комплексов VII—X хорошо согласуется с полученными для них результатами элементного, термографического анализов (см. табл. 1, 2), а также данными ИК спектров (табл. 3) и спектров ЯМР ¹³C (табл. 4). Отнесение сигналов в последних сделано на основании сопоставления спектров соединений III—V с учетом сходства и различия в их структуре. Ниже рассмотрены сигналы атомов, входящих в ключевой, определяющий строение фрагмент. Так, сигналы в спектре ЯМР ¹³C продукта IV в области 82,89, 98,95 и 84,98 м. д. можно приписать соответственно атомам C(8), C(1), C(3). Смещение двух последних сигналов в сильное поле по сравнению с таковыми для соединения III объясняется тем, что в продукте IV в образовании мостика между атомами

Таблица 3

Данные ИК спектров соединений I, III, IV, VI и их медных комплексов

Соединение	ν_{OH}	ν_{CH_2}	$\nu_{\text{C=O}}$	ν_{COO}	$\nu_{\text{C—O—C}}$
I	—	2915, 2800	1720, 1700	—	1050...960
III	3388	2980, 2944, 2856	—	—	1060...950
IV	3380	2950, 2870	—	—	700...650*
VI	—	2920, 2860	1725	—	628...536*
VII	3300, 3270	2943, 2836	—	1604	1045...930
VIII	3480, 3320, 2676	2980	1720, 1700	1600	1150...950
IX	3376, 3272	2832	—	1600	1272, 692...628*
X	3416, 3268	2932, 2856	—	1600	692...628*

* $\nu_{\text{C—S—C}}$.

Таблица 4

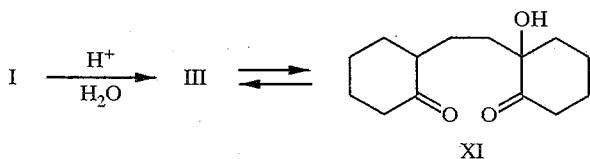
Данные спектров ЯМР ^{13}C соединений III—V

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д.						
	$\text{C}_{(1)}$	$\text{C}_{(3)}$	$\text{C}_{(4)}$	$\text{C}_{(5)}$	$\text{C}_{(6)}$	$\text{C}_{(7)}$	$\text{C}_{(8)}$
III	107,21	103,04	39,73	21,06	23,69	32,12	79,31
IV	98,95	84,98	34,54	23,26	25,27	33,12	82,89
V	97,64	134,45	112,72	25,00	25,34	25,84	47,97

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д.						
	$\text{C}_{(9)}$	$\text{C}_{(10)}$	$\text{C}_{(11)}$	$\text{C}_{(12)}$	$\text{C}_{(13)}$	$\text{C}_{(14)}$	$\text{C}_{(15)}$
III	32,87	25,19	40,64	30,67	25,40	22,82	35,74
IV	34,25	24,62	43,51	30,66	25,34	18,27	38,46
V	34,04	25,15	42,35	30,05	25,27	20,81	37,62

$\text{C}_{(1)}$ и $\text{C}_{(3)}$ участвует менее электроотрицательный атом серы. Дополнительным доказательством предложенного расположения гетероатомов является смещение сигналов атомов $\text{C}_{(14)}$ (18,27 м. д.) и $\text{C}_{(10)}$ (24,62 м. д.), так как в соединении IV в γ -положении к данным атомам находится аксиально ориентированный атом серы, объем которого гораздо больше, чем объем атома кислорода, занимающего аналогичное положение в соединении III. Сигнал при 97,64 м. д., отмечаемый в спектре ЯМР ^{13}C субстрата V, близкий по значению сигналу атома $\text{C}_{(1)}$ соединения IV, приписан аналогичному атому соединения V, связанному также с атомами кислорода и серы. Однако в последнем случае в состав гетероциклического фрагмента молекулы входит атом серы. Это доказывается расположением сигнала четвертичного атома $\text{C}_{(8)}$ при 47,97 м. д. Смещение сигнала в сильное поле по сравнению со смещением сигнала родственных соединений III и IV объясняется тем, что в продукте V атом $\text{C}_{(8)}$ связан с атомом серы, электроотрицательность которого меньше, чем у кислорода. Атомы, образующие двойную связь, поглощают при 134,45 (C_3) и 112,72 м. д. (C_4). Положение этих сигналов свидетельствует, что двойная связь сопряжена с атомом кислорода. Сигналы атомов $\text{C}_{(14)}$ и $\text{C}_{(10)}$ (20,81 и 25,15 м. д.) близки по значению сигналам тех же атомов полуацетала III. Это позволяет сделать вывод, что в соединении V мостик между атомами $\text{C}_{(1)}$ и $\text{C}_{(3)}$ замыкается при участии атома кислорода.

Сравнение ИК спектров поглощения исходных соединений I, III, IV, VI и их комплексов VII—X (см. табл. 3) позволяет предположить, что в процессе комплексообразования в кислой водной среде спирогидрохроман I переходит в полуацеталь III, о чем свидетельствует отсутствие полос поглощения $\text{C}=\text{O}$ и $\text{C}=\text{C}$ в соответствующих областях и появление валентных колебаний группы OH при 3300 и 3270 cm^{-1} в спектре комплекса VII. Аналогичные превращения происходят и с его сернистым гетероаналогом VI. Полуацеталь III претерпевает, вероятно, под действием водного раствора ацетата меди II переход в таутомерную дикетонную форму XI, образующую комплекс VIII. Отмечено появление полос поглощения валентных колебаний связей $\text{C}=\text{O}$ при 1700 и 1720 cm^{-1} в ИК спектре последнего. Это хорошо согласуется с известной способностью конденсированных карбонилзамещенных спирогидрохроманов к такого рода взаимопревращениям в условиях кислотного гидролиза [4—6]:



Синтезированные нами соединения I, III, IV, VI и соответствующие медные комплексы VII—X были подвергнуты биологическому тестированию по методике работы [7] двухслойным методом в системе *E. coli* B — фаг T4 в диметилформамиде для установления выживаемости бактериофага T4 в их присутствии. Питательными средами служили бульон и агар Хоттингера (рН 7,2), концентрация субстратов составляла 125 мкг/мл. Выживаемость бактериофага T4 оценивалась как нулевая при показателях менее 0,01%.

Установлено, что по своему действию на бактериофаг *E. coli* T4 соединения III, VI и комплексы VIII—X могут быть отнесены к группе инактивирующих веществ (см. табл. 5). Соединения, принадлежащие к первой группе, перспективны как возможные антивирусные препараты.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрометре UR-20 в таблетках КВг и вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^{13}C записаны на Фурье-спектрометре Varian FT-80A при 30 °C в CDCl_3 . Контроль за ходом реакций и чистотой полученных продуктов осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 (гексан—эфир—акетон, 4 : 1 : 1). Термоаналитические исследования проводили на приборе Derivatograph OD-103. Температуру регистрировали Pt-Pt/Rh термопарой. Температурный интервал: комнатная температура ... 1000 °C. Эталоном служил прокаленный Al_2O_3 .

Данные элементного анализа соединений I, III—X соответствуют расчетным. Физико-химические характеристики приведены в таблицах 1—4.

3,4,5,6,7,8-Гексагидроспиро[хромен-2,1'-циклогексан]он-2 (I). К раствору 15 г (0,1 моль) N,N-диметиламинометилциклогексанона II в 60 мл толуола добавляют 0,15 г гидрохинона (0,001 моль) и смесь кипятят 8 ч. Перегонкой в вакууме из реакционной массы выделяют 11,8 г (57%) соединения I. $T_{\text{кип}} 135\ldots137$ °C / 8 гПа. $R_f 0,76$. $n_D^{20} 1,5138$.

2,16-Диоксатетрацикло[7,6,1,0^{3,8},0^{1,11}]гексадеканол-3 (III). Перемешивают в течение 1 ч 5 г (0,02 моль) 3,4,5,6,7,8-гексагидроспиро[хромен-2,1'-циклогексан]она-2 I в 50 мл 20% HCl, выпавшие кристаллы отделяют, сушат, получают 3,62 г (65%) соединения III. $T_{\text{пл}} 152\ldots153$ °C (этанол, гексан). $R_f 0,56$.

16-Окса-2-тиатетрацикло[7,6,1,0^{3,8},0^{1,11}]гексадеканол-3 (IV). Насыщают 30 мл метанола (этанола) сероводородом в течение 1,5 ч и добавляют 2,2 г (0,01 моль) соединения I. В полученную смесь подают газообразные HCl и H_2S до завершения реакции (~7 ч по данным ТСХ). Реакционную массу обрабатывают 50 мл воды, экстрагируют эфиrom (2×30 мл). Экстракт промывают водой, раствором карбоната натрия, сушат. Растворитель упаривают, получают 1,65 г (65%) соединения IV. $T_{\text{пл}} 162\ldots164$ °C (этанол). $R_f 0,82$.

Таблица 5

Антифаговая активность соединений I, III, IV, VI и их медных комплексов VII—X

Соединение	Выживаемость фага T4, %						
I	35	IV	56	VII	25	IX	2
III	12	VI	5	VIII	7	X	14

2-Окса-16-тиатетрацикло[7,6,1,0^{3,8},0^{1,11}]гексадецен-3 (V). Из 2,2 г (0,01 моль) соединения I в 50 мл уксусной кислоты по описанной выше методике получают 1,86 г смеси IV и V (R_f 0,82, 0,80 соответственно).

3,4,5,6,7,8-Гексагидроспиро[тиохромен-2,1'-циклогексан]он-2 (VI). Насыщают сероводородом в течение 1 ч 50 мл абсолютной трифтормуксусной кислоты, добавляют 2,2 г (0,01 моль) соединения I и продолжают подавать сероводород до завершения реакции (по данным ТСХ, ~6 ч). Реакционную смесь обрабатывают 50 мл воды, экстрагируют хлороформом (2 × 30 мл). Экстракт промывают насыщенным раствором карбоната натрия, водой, сушат. Упаривают растворитель, получают 1,36 г (66%) соединения VI. $T_{пл}$ 154...156 °C (этанол). R_f 0,67.

Общая методика получения комплексов Cu II (VII—X). К раствору 0,01 моль ацетата меди II в 10 мл воды при постоянном перемешивании и температуре 45...50 °C по каплям добавляют 0,01 моль соединения I или III, IV, VI в 10 мл ДМФА (ДМСО). Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры. Выпавшие кристаллы отделяют, промывают эфиром, сушат, получают комплексы VII—X соответственно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Капитонова Е. В., Федотова О. В., Чушкив А. А., Сорокин Н. Н., Харченко В. Г. // ХГС. — 1994. — № 7. — С. 898.
2. Измайлова И. А. // Ж. физ. химии. — 1950. — Т. 24, № 3. — С. 321.
3. Плотников О. П., Виноградова Н. А., Большунская Т. А., Лабунская В. И., Трушина Е. В., Кравцова В. Н., Шебалдова А. Д. // Тез. докл. науч. совета по неорган. химии АН СССР. — Бишкек, 1991. — С. 107.
4. Roth H. J., Dvorak G. // Arch. Pharm. — 1963. — Bd 296. — S. 510.
5. Roth H. J., Schwenke Ch. // Arch. Pharm. — 1964. — Bd 297. — S. 773.
6. Зильберг С. П., Лукин П. М., Насакин О. Е. // Химия дикарбонильных соединений: Тез. докл. — Рига, 1986. — С. 107.
7. Фонштейн Л. М., Сурайкина Т. И., Таль Е. К., Машковский Ю. Ш. // Генетика. — 1975. — Т. 11, № 7. — С. 128.

Саратовский государственный университет
им. Н. Г. Чернышевского, Саратов 410071

Поступило в редакцию 18.04.96
После переработки 13.08.96