

О. В. Гулякевич, А. Л. Михальчук, А. А. Ахрем

ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ
8-аза-*D*-ГОМОГОНА-1,3,5(10),13-ТЕТРАЕН-12,17а-ДИОНОВ
ПО ПОЛОЖЕНИЯМ 11 И 17 В УСЛОВИЯХ
СЛОЖНОЭФИРНОЙ КОНДЕНСАЦИИ КЛЯЙЗЕНА.
СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 11- И 17-АЦИЛЗАМЕЩЕННЫХ
8-аза-*D*-ГОМОГОНАНОВ

Показано, что 8-аза-*D*-гомогона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17а-дионы вступают в сложноэфирную конденсацию Кляйзена по группам C₍₁₁₎H₂ и C₍₁₇₎H₂ в то время как группа C₍₁₅₎H₂ в изученных условиях инертна. Установлено, что направление реакции определяется структурой 8-азастероидного субстрата — в присутствии объемной *гем*-диметильной группировки в положении 16 реакция осуществляется исключительно по группе C₍₁₁₎H₂, а в отсутствие этого ограничения группы C₍₁₁₎H₂ и C₍₁₇₎H₂ равноценны. Приведены и обсуждаются данные ИК, УФ, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии исходных и синтезированных производных 8-аза-*D*-гомогонанов.

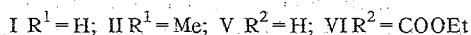
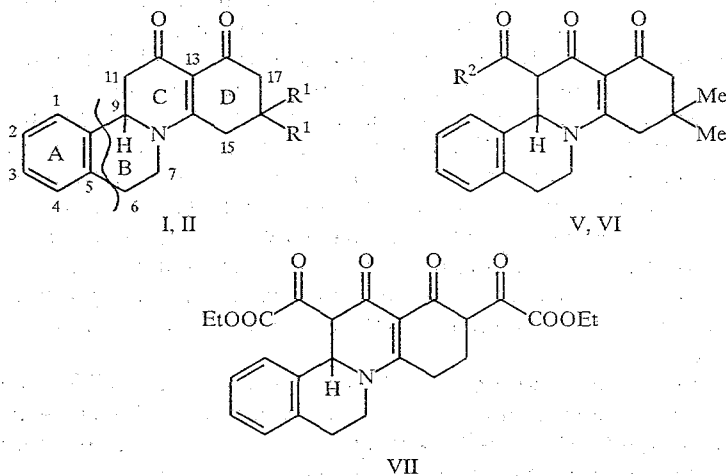
8-Азастероиды [1], проявляющие широкий спектр биологического действия — от антишокового и противовоспалительного [2, 3] до кардио-, нейро- и иммуностропного [2, 4—6], представляют бесспорный теоретический и практический интерес как базовые модельные соединения при изучении взаимосвязи между структурой и биологической функцией, а также при разработке лекарственных средств, отвечающих требованиям современной медицины. Отдельные представители этого ставшего уже достаточно обширным семейства, в частности 8-азагона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17-дионы [7], их *D*-гомо- [7, 8], 5,8-диаза-*A*-нор-*D*-гомо- [9], 8,15,17-триаза-*D*-гомо- [10] и другие производные [11—13], стали доступны благодаря разработанной нами реакции аннелирования циклических шиффовых оснований 2-ацилциклоалкан-1,3-дионами, их производными и гетероаналогами [6, 7—13]. Однако даже при столь значительном и еще не вполне исчерпанном синтетическом потенциале для указанного метода свойственны также определенные ограничения (см., например, [8]). Последние обуславливают как разработку альтернативных методов формирования ABCD-тетрациклического 8-азастероидного скелета с заданным набором заместителей, так и методов скелетно-функциональных трансформаций уже имеющихся соединений с целью получения новых производных.

Характерной особенностью 8-аза-*D*-гомогона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17а-дионов является наличие в их структуре фрагмента N₍₈₎—C₍₁₄₎=C₍₁₃₎—(C₍₁₂₎=O)—C_(17а)=O, который в свете представлений о его кросс-сопряженной природе с делокализованной парой электронов атома азота [7] считался «химически весьма инертным» [1, 7]. Однако последующие исследования [14, 15] показали, что эти соединения вступают в реакции конденсации типа Кляйзена или Кляйзена—Шмидта [16] с ароматическими и гетероароматическими альдегидами, а также в некоторые нуклеофильные реакции по карбонильным группам [15]. Учитывая родственный характер указанных превращений, представлялось целесообразным изучить химическое поведение 8-аза-*D*-гомогонанов в условиях сложноэфирной конденсации, что дало бы возможность получить новые соединения для исследований взаимосвязи структура — биологическая активность.

В качестве исходных соединений нами использованы 8-аза-*D*-гомогонаны (I, II), полученные описанным ранее методом [7]. В настоящем сообщении для них впервые представлены данные спектров ЯМР ^1H и ^{13}C (см. табл. I и 2). Остальные физико-химические характеристики соединений I и II согласуются с приведенными в литературе [7].

В качестве сложноэфирного компонента реакции нами использованы этилформиат (III) и диэтилоксалат (IV). Такой выбор обусловлен тем, что в случае сложных эфиров, имеющих α -метиленовую или метильную группу, возможна нежелательная их автоконденсация. Другие сложные эфиры, для которых автоконденсация исключена, например этилшвивалат, этилбензоат, этил-2-фуриат, также не изучались из-за возможных стерических ограничений.

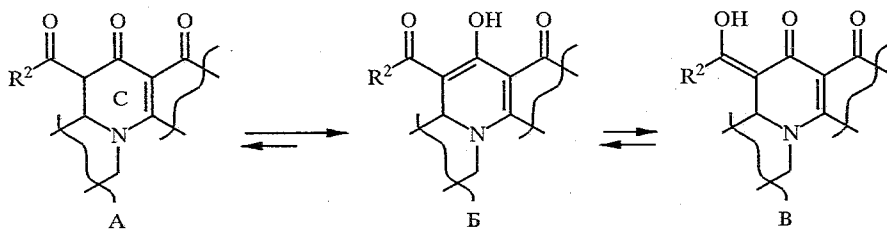
Реакции 8-аза-*D*-гомогонанов I, II с эфирами III, IV проводили при нагревании в присутствии этилата натрия (метод А). При использовании гидрида натрия (метод Б) для конденсации соединений II и III выход продукта V был значительно меньшим (9,5% по сравнению с 26,3% по методу А). Как и для изученной ранее конденсации 8-аза-*D*-гомогонанов с ароматическими и гетероароматическими альдегидами [14] нами обнаружена зависимость характера образующихся продуктов реакции от структуры исходного субстрата. Так, в случае 8-аза-*D*-гомогонана II, имеющего объемную *гем*-диметильную группировку в положении 16, реакция с диэтилоксалатом IV происходит исключительно по группе $\text{C}_{(11)}\text{H}_2$ с образованием продукта VI. В то же время в случае соединения I, в котором указанное стерическое ограничение отсутствует, имеет место конденсация с эфиром IV по группам $\text{C}_{(11)}\text{H}_2$ и $\text{C}_{(17)}\text{H}_2$ с образованием продукта VII. При этом выделить преимущественное первоначальное направление реакции на базе полученных данных не представляется возможным, а экспериментальные и теоретические доказательства первоначальной атаки по группе $\text{C}_{(11)}\text{H}_2$, приведенные в работе [14], для рассматриваемых примеров представляются недостаточно убедительными.



Обращает на себя внимание полное отсутствие реакции по третьей метиленовой группе $\text{C}_{(15)}\text{H}_2$ α -ацил- β -аминовинилкарбонильного фрагмента 8-аза-*D*-гомогонанов, отмеченное и ранее при изучении их взаимодействия с ароматическими и гетероароматическими альдегидами [14]. Вероятно, это обусловлено совокупностью стерических (пространственная сближенность атомов $\text{C}_{(15)}$ и $\text{C}_{(7)}$) и электронных факторов, поскольку генерирование аниона в положении 15 8-аза-*D*-гомогонанов осуществляется так же

эффективно, как и в положениях 11 и 17, что было продемонстрировано с помощью Н/Д изотопного обмена в условиях основного катализа [17].

Для синтезированных соединений V—VII теоретически можно ожидать реализации кето-енольного таутомерного равновесия $A \rightleftharpoons B \rightleftharpoons B$:

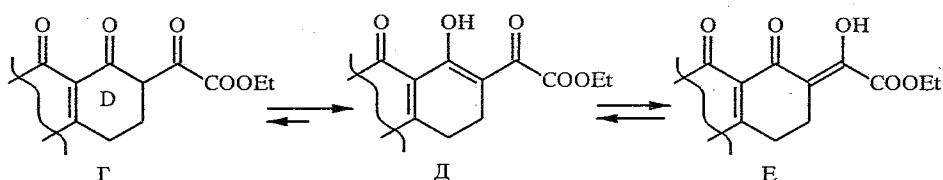


Однако в спектрах ПМР указанных продуктов сигнал протона 11-Н не проявляется, т. е. содержание в таутомерной смеси кетоформы А составляет менее 1%. С другой стороны, в этих спектрах имеется только один резонансный сигнал протона группы ОН и отсутствуют дополнительные сигналы, характерные для региоизомерных енолов (табл. 1). Приведенные данные и результаты предыдущих исследований [13] позволяют предположить, что для соединений V—VII реализуется быстрое, с точки зрения временной шкалы метода ПМР, таутомерное равновесие $B \rightleftharpoons B$. Для 17-карбэтоксикарбонильного производного VII, имеющего β -дикарбонильный фрагмент $O=C(17a)-C(17)-COCOOEt$, возможно также таутомерное равновесие $\Gamma \rightleftharpoons D \rightleftharpoons E$:

Таблица 1

Данные спектров ЯМР 1H соединений I, II, V—VII

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д., J, Гц
I	1,13 (6H, с, 16-(CH ₃) ₂), 2,29 (2H, с, 17-H _A H _B), 2,55 (1H, д, 15-H _B , 17,4), 2,63 (1H, д, д, 11-H _B , 15,2, 3,8), 2,64 (1H, д, 15-H _A , 17,4), 2,84 (1H, т, 11-H _A , 15,2, 15,2), 2,96 (1H, т, т, 6-H _e , 15,6, 4,5, 4,5), 3,13 (1H, д, т, д, 6-H _a , 15,6, 12,0, 4,5), 3,42 (1H, д, т, д, 7-H _a , 13,0, 12,0, 4,5), 4,21 (1H, т, т, 7-H _e , 13,0, 4,5, 4,5), 4,88 (1H, д, д, 9-H _X , 15,2, 3,8), 7,13...7,31 (4H, м, H _{аром})
II	1,93...2,12 (2H, м, 16-H _a H _e), 2,32 (1H, д, т, д, 17-H _a , 16,2, 12,0, 4,8), 2,47 (1H, т, т, 17-H _e , 16,2, 4,8, 4,8), 2,62 (1H, д, д, 11-H _B , 16,2, 15,6), 2,66 (1H, т, т, 15-H _a , 17,4, 4,8, 4,8), 2,84 (1H, д, д, 11-H _A , 16,2, 3,8), 2,89 (1H, т, т, 15-H _a , 17,4, 4,8, 4,8), 2,95 (1H, т, т, 6-H _e , 15,6, 3,6, 3,6), 3,12 (1H, д, т, д, 6-H _a , 15,6, 10,8, 3,6), 3,39 (1H, д, т, д, 7-H _a , 14,4, 10,8, 3,6), 4,20 (1H, т, т, 7-H _e , 14,4, 3,6, 3,6), 4,87 (1H, д, д, 9-H _X , 15,6, 3,8), 7,15...7,33 (4H, м, H _{аром})
V	1,08 (3H, с, 16-CH ₃), 1,13 (3H, с, 16-CH ₃), 2,20 (1H, д, 17-H _B , 16,2), 2,32 (1H, 17-H _A , 16,2), 2,40 (1H, д, 15-H _B , 16,8), 2,53 (1H, д, 15-H _A , 16,8), 3,17 (2H, м, 6-H _a H _e), 3,88 (1H, т, т, 7-H _a , 14,8, 7,2, 7,2), 4,05 (1H, т, т, 7-H _e , 14,8, 7,2, 7,2), 5,92 (1H, с, 9-H), 7,08 (1H, т, H _{аром} , 8,0), 7,15 (1H, т, H _{аром} , 8,0), 7,23 (2H, д, д, H _{аром} , 8,0, 8,0), 10,16 (1H, с, 11-CHO), 14,12 (1H, с, OH _{енол})
VI	1,04 (3H, с, 16-CH ₃), 1,08 (3H, с, 16-CH ₃), 1,41 (3H, т, CH ₂ CH ₃ , 7,2), 2,19 (1H, д, 17-H _B , 16,2), 2,29 (1H, д, 17-H _A , 16,2), 2,40 (1H, д, 15-H _B , 17,0), 2,52 (1H, д, 15-H _A , 17,0), 3,17 (2H, м, 6-H _a H _e , 13,2, 6,5, 6,5), 3,87 (1H, м, 7-H _a , 14,5, 6,5, 6,5), 4,05 (1H, м, 7-H _e , 14,5, 6,5, 6,5), 4,40 (2H, к, CH ₂ CH ₃ , 7,2), 5,92 (1H, с, 9-H), 7,13 (1H, м, H _{аром}), 7,23 (2H, м, H _{аром}), 14,88 (1H, с, OH _{енол})
VII	1,38 (3H, т, CH ₂ CH ₃ , 7,5), 1,44 (3H, т, CH ₂ CH ₃ , 7,5), 2,67 (4H, м, 16-H ₂ , 15-H ₂), 3,32 (2H, м, 6-H _a H _e), 3,89 (1H, м, 7-H _a , 14,5, 7,5, 7,5), 4,14 (1H, м, 7-H _e , 14,5, 7,5, 7,5), 4,33 (2H, к, CH ₂ CH ₃ , 7,5), 4,40 (2H, к, CH ₂ CH ₃ , 7,5), 5,93 (1H, с, 7-H), 7,09 (1H, т, H _{аром} , 8,0), 7,15 (1H, т, H _{аром} , 8,0), 7,24 (2H, м, H _{аром}), 14,00 (1H, с, OH _{енол}), 14,04 (1H, с, OH _{енол})



Однако и в этом случае данные ПМР указывают на его смещение в сторону енолов *Д*, *Е*. Примечательно, что для ранее описанных 17-метоксикарбонильных производных 8-аза-*D*-гомогенонов [18] был обнаружен лишь кетотаутомер *Г*, а реализация енольного таутомера *Д* (в спектре ПМР не наблюдался) постулировалась по данным Н/Д изотопного обмена атома 17-Н и стереоизомеризации 17-метоксикарбонильного заместителя. Столь кардинальное различие свойств соединения VII и ранее описанных 17-метоксикарбонильных производных [18] указывает на существенное несовпадение их стереоэлектронных свойств, обусловленное, по-видимому, повышенной енолизуемостью 17-карбэтоксикарбонильного заместителя по сравнению с 17-метоксикарбонильным.

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений I, II, V—VII (табл. 2) имеются наборы резонансных сигналов, отвечающие приписанным структурам по количеству, мультиплетности и величине химических сдвигов. Так, в них наблюдаются характерные для тетрациклического 8-аза-*D*-гомогенонового скелета синглеты атомов $\text{C}(13)$ при 107...110 и дублеты атомов $\text{C}(9)$ при 57...58 м. д. В спектрах продуктов V—VII появляются дополнительные сигналы ацильных заместителей в положениях 11 и 17, а вместо триплетов атомов $\text{C}(11)$ и $\text{C}(17)$ при 30...50 исходных соединений I, II содержатся слабополярные

Таблица 2

Данные спектров ЯМР ^{13}C соединений I, II, V—VII

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д., J, Гц
I	27,62 (16- CH_3 , т, 126), 29,62 ($\text{C}(6)$, 16- CH_3 , т. к, 126, 126), 31,46 ($\text{C}(16)$, с), 42,19 ($\text{C}(11)$, т, 126), 45,00 ($\text{C}(15)$, т, 138), 45,20 ($\text{C}(7)$, т, 132), 51,08 ($\text{C}(17)$, т, 126, 57,31 ($\text{C}(9)$, д, 138), 109,32 ($\text{C}(13)$, с), 125,77 ($\text{C}(1)$, д, 158), 127,62 ($\text{C}(2)$, $\text{C}(3)$, д, 158), 128,46 ($\text{C}(4)$, д, 158), 133,77 ($\text{C}(5)$, с), 134,31 ($\text{C}(10)$, с), 169,50 ($\text{C}(14)$, с), 188,00 ($\text{C}(12)$, с), 191,22 ($\text{C}(17a)$, с)
II	20,12 ($\text{C}(16)$, т, 130), 28,85 ($\text{C}(6)$, т, 130), 29,66 ($\text{C}(11)$, т, 130), 37,51 ($\text{C}(17)$, т, 130), 44,86 ($\text{C}(7)$, т, 140), 45,79 ($\text{C}(15)$, т, 130), 57,12 ($\text{C}(9)$, д, 138), 110,44 ($\text{C}(13)$, с), 125,67 ($\text{C}(11)$, д, 160), 127,38 ($\text{C}(2)$, д, 165), 127,40 ($\text{C}(3)$, д, 165), 128,40 ($\text{C}(4)$, д, 160), 133,52 ($\text{C}(5)$, с), 134,16 ($\text{C}(10)$, с), 170,83 ($\text{C}(14)$, с), 180,05 ($\text{C}(12)$, с), 192,16 ($\text{C}(17a)$, с)
V	27,63 (16- CH_3 , к, 127), 28,14 ($\text{C}(6)$, т, 132), 29,30 (16- CH_3 , к, 127), 31,91 ($\text{C}(16)$, с), 40,48 ($\text{C}(17)$, т, 127), 47,86 ($\text{C}(7)$, т, 142), 48,80 ($\text{C}(15)$, т, 127), 57,69 ($\text{C}(9)$, д, 142), 93,80 ($\text{C}(11)$, с), 98,33 ($\text{C}(13)$, с), 125,42 ($\text{C}(1)$, д, 166), 126,92 ($\text{C}(4)$, д, 166), 127,62 ($\text{C}(2)$, д, 158), 127,89 ($\text{C}(3)$, д, 158), 132,51 ($\text{C}(5)$, с), 138,24 ($\text{C}(10)$, с), 165,77 ($\text{C}(12)$, с), 169,01 ($\text{C}(14)$, с), 184,28 (11- CHO , д, 175), 197,25 ($\text{C}(17a)$, с)
VI	14,02 (CH_2CH_3 , к, 127), 22,53 (16- CH_3 , к, 127), 28,05 ($\text{C}(6)$, т, 132), 29,29 (16- CH_3 , к, 127), 31,91 ($\text{C}(16)$, с), 40,40 ($\text{C}(17)$, т, 132), 47,99 ($\text{C}(7)$, т, 143), 48,56 ($\text{C}(15)$, т, 132), 57,99 ($\text{C}(9)$, д, 143), 61,47 (CH_2CH_3 , т, 148), 93,04 ($\text{C}(11)$, с), 98,10 ($\text{C}(13)$, с), 125,20 ($\text{C}(1)$, д, 166), 126,98 ($\text{C}(2)$, д, 158), 127,75 ($\text{C}(3)$, д, 158), 127,97 ($\text{C}(4)$, д, 166), 132,54 ($\text{C}(5)$, с), 137,83 ($\text{C}(10)$, с), 166,17 и 167,49 (COCOEt , с, с), 169,05 ($\text{C}(14)$, с), 181,93 ($\text{C}(12)$, с), 197,65 ($\text{C}(17a)$, с)
VII	14,04 (11- $\text{COCOCH}_2\text{CH}_3$ и 17- $\text{COCOCH}_2\text{CH}_3$, к, 127), 20,79 ($\text{C}(16)$, т, 132), 25,41 ($\text{C}(6)$, т, 127), 28,28 ($\text{C}(15)$, т, 127), 48,68 ($\text{C}(7)$, т, 143), 58,54 ($\text{C}(9)$, д, 143), 61,57 и 61,99 (11- $\text{COCOCH}_2\text{CH}_3$ и 17- $\text{COCOCH}_2\text{CH}_3$, т, т, 148), 94,61 ($\text{C}(11)$, с), 98,55 ($\text{C}(17)$, с), 107,91 ($\text{C}(13)$, с), 125,21 ($\text{C}(1)$, д, 166), 127,07 ($\text{C}(4)$, д, 166), 127,99 ($\text{C}(2)$, д, 158), 128,19 ($\text{C}(3)$, д, 158), 132,38 ($\text{C}(5)$, с), 137,42 ($\text{C}(10)$, с), 155,21, 162,71, 166,75 и 167,19 (11- COCOEt и 17- COCOEt , с, с, с, с), 167,59 ($\text{C}(14)$, с), 182,46 ($\text{C}(12)$, с), 189,61 ($\text{C}(17a)$)

синглеты при 93...98 м. д., характерные для енольных форм β -дикарбонильных фрагментов производных V—VII.

В масс-спектрах соединений V—VII имеются пики молекулярных ионов M^+ , соответствующие вычисленным молекулярным массам, а также характеристичные пики первичной $[M-CH_3]^+$, $[M-COOCOEt]^+$ и более глубокой ионной фрагментации вплоть до иона с массовым числом 131, соответствующего 3,4-дигидроизохинолиновому остатку.

С точки зрения стереоэлектронных свойств производных V—VII примечательны результаты их исследования методами колебательной и электронной спектроскопии. Так, согласно данным ИК спектров (табл. 3), для соединений V—VII характерно наличие широкой полосы поглощения при 3600...3150 cm^{-1} , обусловленной енольными таутомерами B, B', E с водородной связью. Следует отметить, что эта полоса сохраняется и для разбавленных растворов в $CHCl_3$, что указывает на ее внутримолекулярный характер. С другой стороны, в ИК спектрах производных V—VII не обнаружено полос поглощения, соответствующих валентным колебаниям группы C=O формильного (для V) и карбэтоксикарбонильного (для VI—VII, кетогаутомеры A, Г) заместителей, что согласуется с данными спектроскопии ПМР и подтверждает низкое содержание таутомеров A, Г.

В УФ спектрах продуктов V—VII присутствует весьма характерный набор полос поглощения при ~250, ~320 и ~390 нм, которые, согласно существующим представлениям [20] и ранее сделанным отнесениям [13, 18], следует приписать хромофорам $O=C(12)-C(11)-CHO$, $O=C(12)-C(11)-COOCOEt$, $O=C(17a)-C(17)-COOCOEt$ (β -дикарбонильным), $N(8)-C(14)=C(13)-C(12)=O$, $N(8)-C(14)=C(13)-C(17a)=O$ (β -аминовинилкарбо-

Таблица 3

Характеристики синтезированных соединений V—VII

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			$T_{пл}$, °C	M^+ $M_{выч}$	ИК спектр, ν cm^{-1}	УФ спектр, λ_{max} , нм (E)	Выход, %*
		C	H	N					
V	$C_{20}H_{21}NO_3$	<u>74.1</u> 74,3	<u>6.3</u> 6,6	<u>4.6</u> 4,3	244...246	<u>323</u> 323,38	3620...3150, 1612, 1510...1475	197 (23230), 205 пл (14110), 255 (14050), 321 (21760), 388 (8530)	26,3
VI	$C_{23}H_{25}NO_6$	<u>69.9</u> 69,9	<u>6.3</u> 6,4	<u>3.6</u> 3,5	192...194	<u>395</u> 395,44	3620...3150, 1738, 16,43, 1610...1560, 1520...1465, 1372, 1335, 1200, 1121, 1024	200 (26650), 256 (22100), 322 (30070), 392 (15490)	66,7
VII	$C_{25}H_{25}NO_8$	<u>74.1</u> 74,3	<u>6.3</u> 6,6	<u>4.6</u> 4,3	201...203	<u>467</u> 467,46	3620...3150, 3000...2400, 1745...1715, 1644, 1610...1575, 1510...1460	205 (17100), 248 (11080), 327 (10450), 392 (20900)	57,8

* Указаны выходы на взятый в реакцию 8-аза-D-гомоган I или II. Выход продукта V при расчете на вступивший в реакцию субстрат II составляет 57,0%.

нильным) и $N_{(8)}-C_{(14)}=C_{(13)}-C_{(12)}(=O)-C_{(11)}-COR^2$, $N_{(8)}-C_{(14)}=C_{(13)}-C_{(17a)}(=O)-C_{(17)}-COCOEt$. При этом обращает на себя внимание то обстоятельство, что для производных V—VII, в отличие от мероцианинов [19], наблюдается не батохромный сдвиг полосы поглощения β -аминовинилкарбонильного хромофора (~ 320 нм), обусловленный включением в цепь сопряжения дополнительной связи C=C (таутомеры B, D), а по существу возникает новая полоса (~ 390 нм) при сохранении полос в области ~ 250 и ~ 320 нм. Это является убедительным подтверждением реализации таутомеров A—E и не противоречит ранее сделанному заключению о реализации в ряду α -ацил- β -аминовинилкарбонильных соединений явления мезомерной таутомерии [20]. Примечательно, что приведенные полосы поглощения уширены и асимметричны (что указывает на их составной характер), а также проявляют сольватохромные свойства, характерные для подобных фрагментов [19].

В заключение следует отметить, что полученные 11- и 17-ацильные производные V—VII проявляют комплексообразующие свойства, характерные для β -дикарбонильных и β -аминовинилкарбонильных соединений. Эти свойства в настоящее время изучаются и результаты будут представлены в виде отдельного сообщения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью получаемых 8-азастероидов осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 или на пластинках с закрепленным слоем силикагеля Voelm, элюент хлороформ—метанол, 19 : 1, проявление в УФ свете или парами йода с последующим нагреванием при 250...350 °С. Температуры плавления определялись на нагревательном блоке Voetius. ИК спектры получены на приборе UR-20 в таблетках KBr. Электронные спектры поглощения растворов в этаноле сняты на спектрофотометре UV-vis. Масс-спектры получены на масс-спектрометре Varian MAT-311 с прямым вводом образца в ионный источник, энергия ионизирующего излучения 70 эВ. Спектры ЯМР 1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker WM-360 (360 и 90,56 МГц соответственно) в $CDCl_3$, внутренний стандарт ТМС, цифровое разрешение 0,5 Гц для спектров 1H и 1,5 Гц для спектров ^{13}C . Характеристики соединений I, II, V—VII приведены в табл. 1—3.

11-Гидроксиметил-16,16-диметил-8-аза-D-гомогона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17a-дион (V). А. К раствору 2,95 г (10 ммоль) 8-аза-D-гомогонана II в 10 мл 6н. спиртового раствора этилата натрия добавляют 10 мл (0,12 моль) эфира III и 40 мл бензола, полученную смесь кипятят 36 ч в атмосфере аргона с насадкой Сокслета, заполненной сульфатом магния. Затем реакционную массу упаривают, остаток обрабатывают охлажденной 5% HCl (до pH 5...6) и экстрагируют хлороформом. Суммарный экстракт промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат сульфатом магния, упаривают. Из остатка флеш-хроматографией [21] на силикагеле 5/40 μ (элюент хлороформ) выделяют 1,6 г (54,2%) исходного II и 0,85 г продукта V в виде светло-желтых кристаллов.

Б. К раствору 1,0 г (3,4 ммоль) 8-аза-D-гомогонана II в 10 мл ДМФА в атмосфере аргона добавляют 0,16 г (4 ммоль) 60% суспензии гидрида натрия в вазелиновом масле и перемешивают до прекращения выделения водорода ($\sim 0,5$ ч). Затем к реакционной смеси добавляют 0,6 мл (7,4 ммоль) эфира III и перемешивание продолжают 48 ч при 20 °С. После упаривания реакционной смеси и описанной выше обработки (метод А) получают 0,83 г (83%) исходного II и 0,11 г (9,5%) продукта V, идентичного образцу, полученному по методу А (ТСХ, $T_{пл}$).

11-Карбэтоксикарбонил-16,16-диметил-8-аза-D-гомогона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17a-дион (VI). К раствору 2,95 г (10 ммоль) 8-аза-D-гомогонана II в 50 мл диэтилоксалата IV добавляют 15 мл 2н. спиртового раствора этилата натрия и 30 мл бензола. Полученную смесь кипятят с насадкой Сокслета, заполненной сульфатом магния, в течение 16 ч. Затем реакционную массу упаривают, остаток обрабатывают насыщенным раствором хлористого аммония и экстрагируют хлороформом. Суммарный экстракт промывают водой, сушат сульфатом магния, фильтруют, упаривают, остаток кристаллизуют из смеси этанол-эфир, 2 : 5. Получают 2,6 г продукта VI в виде светло-желтых кристаллов.

11,17-Дикабэтоксикарбонил-8-аза-D-гомогона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17а-дион (VII). К раствору 2,67 г (10 ммоль) 8-аза-D-гомогонана I в 20 мл эфира IV добавляют 10 мл бн. спиртового раствора этилата натрия и 30 мл бензола, полученную смесь кипятят с насадкой Сокслета, заполненной сульфатом магния, 12 ч. После описанной выше обработки (метод А), кристаллизацией остатка из смеси этанол—эфир, 2 : 5, получают 2,69 г продукта VII в виде желтых кристаллов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ляхвич Ф. А., Лис Л. Г., Ахрем А. А. // Успехи химии. — 1984. — Т. 53. — С. 1014.
2. Freeman F. // Adv. Heterocycl. Chem. / Ed. A. R. Katritzky, A. J. Boulton. — N. Y.; London: Acad. Press, 1973. — Vol. 15. — P. 187.
3. Pat. 3378560 US / Brown R. E., Meltzer R. I. // С. А. — 1968. — Vol. 69. — 87343.
4. Pat. 3346582 US / Brown R. E., Meltzer R. I. // С. А. — 1968. — Vol. 68. — 87204.
5. Pat. 3983122 US / Lundberg Ch. A. // С. А. — 1977. — Vol. 86. — 72471.
6. Конопля Н. А., Гулякевич О. В., Михальчук А. Л., Кузьмицкий Б. Б. // Весці АН Беларусі. Сер. хім.наук. — 1994. — № 3. — С. 91.
7. Ахрем А. А., Моисеенков А. М., Криворучко В. А., Ляхвич Ф. А., Поселенов А. И. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1972. — № 9. — С. 2078.
8. Михальчук А. Л., Гулякевич О. В., Зенюк А. А., Шкляев Ю. В., Шкляев В. С., Ахрем А. А. // ЖОХ. — 1993. — Т. 63. — С. 1891.
9. Михальчук А. Л., Гулякевич О. В., Пересада В. И., Лихошерстов А. М., Ахрем А. А. // ЖОХ. — 1993. — Т. 63. — С. 701.
10. Михальчук А. Л., Гулякевич О. В., Краснов К. А., Слесарев В. И., Ахрем А. А. // ЖОрХ. — 1993. — Т. 29. — С. 1236.
11. Гулякевич О. В., Михальчук А. Л., Хрипач В. А. // ЖОрХ. — 1991. — Т. 27. — С. 213.
12. Михальчук А. Л., Гулякевич О. В., Рубинов Д. Б., Ахрем А. А. // ЖОХ. — 1994. — Т. 64. — С. 1041.
13. Гулякевич О. В., Михальчук А. Л., Ахрем А. А. // ЖОХ. — 1994. — Т. 64. — С. 1544.
14. Пшеничный В. Н., Гулякевич О. В., Борисов Е. В., Хрипач В. А. // ЖОрХ. — 1989. — Т. 25. — С. 115.
15. Гулякевич О. В., Михальчук А. Л., Ахрем А. А. // ХГС. — 1995. — № 2. — С. 187.
16. Вацуро К. В., Мищенко Г. М. Именные реакции в органической химии. Справочник. — М.: Химия, 1976. — 527с.
17. Михальчук А. Л., Гулякевич О. В., Стома О. В., Кузьмицкий Б. Б. // Тез. докл. 11 Всесоюз. совещания по проблеме «Физиологически активные соединения, меченные радиоактивными и стабильными изотопами». — Звенигород, 1988. — С. 21.
18. Михальчук А. Л., Гулякевич О. В., Зенюк А. А., Корчик А. В., Лис Л. Г., Хрипач В. А., Ухова Л. И., Ахрем А. А. // ДАН. — 1991. — Т. 317. — С. 1397.
19. Свердлова О. В. //Электронные спектры в органической химии. — Ленинград: Химия, 1973. — С. 131.
20. Михальчук А. Л., Веренич А. И., Гулякевич О. В., Ахрем А. А. // ДАН. — 1992. — Т. 328. — С. 82.
21. Шарп Дж., Госни М., Роули М. //Практикум по органической химии. — М.: Мир, 1993. — С. 193.