ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ. — 1993. — № 9. — С. 1239—1245

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

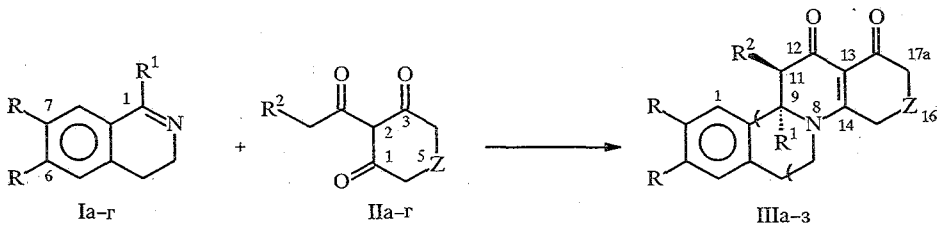
СИНТЕЗ И СВОЙСТВА $C_{(9)}$- и $C_{(11)}$-ЭТИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 8-АЗА-D-ГОМОГОНАНОВ. РОЛЬ СТЕРИЧЕСКОГО ФАКТОРА В ОСУЩЕСТВЛЕНИИ РЕАКЦИИ АННЕЛИРОВАНИЯ ЦИКЛИЧЕСКИХ ШИФФОВЫХ ОСНОВАНИЙ β-ТРИКЕТОНАМИ

Изучено влияние стерических факторов, обусловленных заместителями при $C_{(1)}$ 3,4-дигидроизохинолинов и в ацильном фрагменте 2-ацил-1,3-циклогександионов, на течение реакции аннелирования циклических оснований Шиффа β-трикетонами. Установлено, что этильные заместители при $C_{(1)}$ 3,4-дигидроизохинолинов оказывают примерно в два раза больший тормозящий эффект на скорость реакции и выходы целевых продуктов, чем замена ацетила на бутаноил в 2-ацил-1,3-циклогександионах. Показано, что этилпроизводные по $C_{(11)}$ 8-аза-D-гомогона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17а-дионов существуют в виде смеси заторможенных конформеров по циклу С.

Ранее нами было показано, что в реакцию аннелирования циклических шиффовых оснований 2-ацил-1,3-циклоалкандионами наряду с незамещенными по $C_{(1)}$ 3,4-дигидроизохинолинами [1, 2] вступают также и по $C_{(1)}$ алкилзамещенные последних [3, 4], образуя ангулярно алкилированные по $C_{(9)}$ производные. С другой стороны, показано, что в эту реакцию вступают не только 2-ацетильные, но и гомологичные им другие 2-ацилпроизводные 1,3-циклоалкандионов [4, 5], дающие по $C_{(11)}$ алкилзамещенные 8-азастероиды, относящиеся к новому классу низкомолекулярных иммуномодуляторов. Однако по данным указанных исследований не представлялось возможным оценить роль стерического фактора в осуществлении аннелирования. С целью выяснения этого вопроса, а также с целью установления роли заместителей при атомах $C_{(9)}$ и $C_{(11)}$ в 8-азастероидах на направление и уровень проявляемого ими иммунопотенцирующего действия нами осуществлен синтез и изучены некоторые свойства $C_{(9)}$- и $C_{(11)}$-этилпроизводных указанного ряда.

В качестве исходных оснований Шиффа были использованы незамещенные и этилзамещенные при $C_{(1)}$ 3,4-дигидроизохинолины (Iа—г), полученные по реакции Бишлера—Напиральского из соответствующих амидов — производных фенетиламина под действием полифосфорной кислоты (Iа, б) и 3,4-диметоксифенетиламина — под действием хлороксида фосфора (Iв, г) [6]. 2-Ацил-1,3-циклогександионы (IIа—г) получены

Схема 1



Iа–г IIа–г IIIа–з

Iа, б, IIIа,в,д,ж,з R = H; Iв, г, IIIб,г,е R = OMe; Iа,в, IIIа—г R^1 = H; Iб,г, IIIд—з R^1 = Et; IIа, б, IIIд—ж R^2 = H; IIв, г, IIIа—г,з R^2 = Et; IIа,в, IIIа,б,д,е,з Z = CH_2; IIб,г, IIIв,г,ж Z = CMe_2

изомеризацией по Кляйзену—Хаазе енолацилатов 1,3-циклогександионов под действием хлорида алюминия или 4-диметиламинопиридина [7, 8]. Строение синтезированных соединений Iа—г и IIа—г подтверждено совокупностью физико-химических данных, а также сравнением последних с литературными.

Взаимодействие 3,4-дигидроизохинолинов Iа—г с 2-ацил-1,3-циклогександионами IIа—г, приводящее к образованию азастероидов (IIIа—з) (схема 1), осуществлялось кипячением эквимолярных смесей этих реагентов в этаноле.

Анализ длительности реакций и выходов целевых продуктов III (см. экспериментальную часть) достаточно убедительно свидетельствует о том, что этильные заместители при $C_{(1)}$ 3,4-дигидроизохинолинов Iб—г оказывают значительно более существенное влияние на скорость реакции и выходы продуктов аннелирования, нежели 2-бутаноильные заместители в 1,3-циклогександионах IIв, г. Так, 9-этилпроизводные IIIд—ж получены с выходами до 59% в результате 20...40-часового кипячения в спирте, в то время как 11-этилпроизводные IIIа—г — с выходами 75...90% после 3...5-часового кипячения; 9,11-диэтильное производное IIIз — с выходом только 15,5% после 50-часового кипячения. Важно отметить, что никакого существенного влияния заместителей в ароматическом кольце 3,4-дигидроизохинолинов Iа—г, а также заместителей при $C_{(5)}$ β-трикетонов IIб,г на скорость реакции и выходы целевых 8-аза-D-гомогонанов не установлено. Интересной особенностью полученного ряда соединений является то, что 2,3-диметоксипроизводные IIIб,г,е имеют температуры плавления в среднем на 80 °С выше, чем их дезметоксианалоги IIIа—в,д,ж—з, что, вероятно, связано с менее полярной природой последних и указывает на роль липофильного фактора в уровне проявляемого физиологического действия [9].

В ИК спектрах полученных 8-аза-D-гомогонанов IIIа—з, как и у всех ранее описанных соединений этого ряда [1—5], представлен достаточно характерный набор полос поглощения в области 1700...1400 $см^{-1}$, указывающий на присутствие α-ацил-β-аминовинилкарбонильного фрагмента $N_{(8)}—C_{(14)}=C_{(13)}(—C_{(12)}=O)—C_{(17a)}=O$. Однако строгое отнесение наблюдаемых в этой области полос поглощения затруднительно. Исключение составляет лишь полоса при 1690...1670 $см^{-1}$, характерная для валентных колебаний α-ацильной карбонильной группы [10]. При этом остается неясным, какой из карбонильных групп (при $C_{(12)}$ или $C_{(17a)}$) она принадлежит. Согласно высказанному нами ранее предположению [11, 12] о наличии в этом ряду явления «мезомерной таутомерии», эта полоса поглощения обусловлена вкладами как $C_{(12)}=O$, так и $C_{(17a)}=O$ колебаний. Следует также отметить впервые наблюдаемое в этом ряду расщепление указанной полосы у соединения IIIз, свидетельствующее о ее сложном характере. Отнесение остальных полос этой области представляет самостоятельный вопрос, которому будет посвящена отдельная статья.

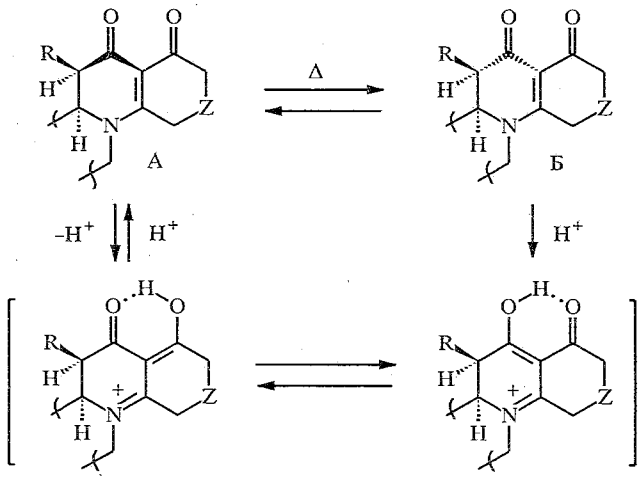
В электронных спектрах производных IIIа—з присутствуют характерные для 8-азастероидов, содержащих α-ацил-β-аминовинилкарбонильный фрагмент, две уширенные интенсивные полосы поглощения при 265...267 нм (полуширина полосы ~30 нм) и 300...311 нм (полуширина полосы ~50 нм), соответствующие хромофорам указанного фрагмента. Низкочастотная полоса поглощения (300...311 нм) принадлежит $\pi—\pi^*$-электронным переходам β-аминовинилкарбонильного хромофора, а высокочастотная (265...267 нм) — $\pi—\pi^*$-электронным переходам сопряженной с ним α-ацильной группы. Возникающий и в этом случае вопрос, какую из группировок ($N_{(8)}—C_{(14)}=C_{(13)}—C_{(12)}=O$ или $N_{(8)}—C_{(14)}=C_{(13)}—C_{(17a)}=O$) относить к β-аминовинилкарбонильному (300...311 нм) и какую из

карбонильных групп ($C_{(12)}$=O или $C_{(17a)}$=O) — к сопряженному α-ацильному фрагментам, разрешается в рамках того же явления «мезомерной таутомерии» [11].

Отличительной особенностью спектров ПМР производных IIIа—з является наличие сигналов этильных групп, наблюдаемых в виде триплетов для метильных групп при 0,76...0,79 для 11-этилпроизводных IIIа—г и при 0,83...0,87 м. д. — для 9-этилпроизводных IIIд—ж, а также в виде мультиплетов в области 1,00...1,36 (IIIа—г) и 1,92...2,27 м. д. (IIIд—ж) для метиленовых групп. Примечательно, что $\Delta\delta$ для указанных сигналов составляют 0,07 м. д. для метильных и 0,92 м. д. для метиленовых групп, что указывает на существенную роль анизотропных факторов в положении этих сигналов. В случае 9-этильных производных IIIд—ж в спектрах отсутствуют резонансные сигналы бензильных протонов при $C_{(9)}$ (4,7...5,0 м. д.), а сигналы метиленовых протонов при $C_{(11)}$ наблюдаются в виде AB-, а не ABX-спиновой системы, как это было характерно для ранее описанных незамещенных по $C_{(9)}$ и $C_{(11)}$ производных 8-азастероидов [1, 2]. В случае 9-этилпроизводных IIIд—з в спектрах ПМР имеется лишь один набор резонансных сигналов. В то же время для 11-этилпроизводных IIIа—г можно наблюдать присутствие дополнительных сигналов, в частности для метильных групп этильных заместителей при 1,03...1,08 м. д. и для $C_{(9)}$ бензильных протонов при 4,63...4,68 м. д. (см. таблицу). Примечательно, что эти производные хроматографически однородны, а дополнительные сигналы $C_{(9)}$—H имеют примерно те же КССВ (ΔJ = 1,0...1,5 Гц), что и основные сигналы. Отсутствие различий в наблюдаемых КССВ бензильных протонов при $C_{(9)}$ с протоном при $C_{(11)}$ указывает на то, что в данном случае имеем дело не со смесью *цис—транс*-изомеров по $C_{(9)}$ и $C_{(11)}$ [13], а со смесью заторможенных конформеров в цикле C. Последние могут быть легко сведены к одному термодинамически предпочтительному конформеру выдерживанием их растворов в присутствии каталитических количеств кислот. Известно, что в присутствии до 1 эквивалента кислоты стереоизомеризация по $C_{(11)}$ невозможна, так как реализуется енолиммониевое производное, существующее, в свою очередь, в виде смеси таутомеров (IV, схема 2), что, тем не менее, облегчает конформационные переходы, приводящие к предпочтительному конформеру (δ 4,91...5,0 м. д.). Последнему на основании анализа молекулярных моделей и сравнения КССВ протонов при $C_{(9)}$ и $C_{(11)}$ приписана структура с карбонильной группой $C_{(12)}$=O, лежащей перед плоскостью рисунка (А), а менее предпочтительному конформеру (δ 4,64...4,68 м. д. — за плоскостью рисунка (Б) при α-конфигурации $C_{(9)}$ бензильного протона.

Для диэтильного производного IIIз несмотря на наличие группы $C_{(11)}$—C_2H_5 в спектре ПМР наблюдается только один набор резонансных

Схема 2



Спектральные характеристики 8-аза-D-гомогопанов IIIа—з

Соединение	ИК спектр, ν, $см^{-1}$	УФ спектр, λ_{max}, нм (lgε)	Спектр ПМР, δ, м.д.; КССВ (J, Гц)
1	2	3	4
IIIа	1674, 1607, 1512, 1505, 1494, 1452	200(4,21), 266(4,15), 307(4,18)	0,76 (3H, т, $C_{(11)}CH_2\underline{CH_3}$; 7,2); 1,13 (1H, м, $C_{(11)}\underline{CH_2}CH_3$); 1,31 (1H, м, $C_{(11)}\underline{CH_2}CH_3$), 1,92...2,12 (2H, м, $C_{(16)}H_2$); 2,26...2,59 (4H, м, $C_{(15)}H_2$, $C_{(17)}H_2$); 2,59...2,72 (1H, м, $C_{(11)}H$); 2,93 (1H, т.т, $C_{(6)}H_e$; 16,8, 3,0, 3,0); 3,06 (1H, д.т.д, $C_{(6)}H_a$; 16,8, 12,0, 3,0); 3,32 (1H, д.д.д, $C_{(7)}H_a$; 13,5, 12,0, 3,0); 4,27 (1H, т.т, $C_{(7)}H_e$; 13,5, 3,0, 3,0); 5,00 (1H, д, $C_{(9)}H$; 1,8); 7,13...7,33 (4H, м, аром.)
IIIа* (~10%)			4,68 (д, $C_{(9)}H$; 3,6); 1,03 (т, $C_{(11)}CH_2\underline{CH_3}$; 7,2)
IIIб	1677, 1610, 1515...1505, 1450, 1358, 1348, 1325, 1258, 1221, 1125	204(4,62), 235(3,99), 167(4,23), 298пл.(4,23), 306(4,23)	0,78 (3H, т, $C_{(11)}CH_2\underline{CH_3}$; 7,2); 1,13...1,28 (2H, м, $C_{(11)}\underline{CH_2}CH_3$); 1,94...2,15 (2H, м, $C_{(16)}H_2$); 2,36...2,55 (3H, м, $C_{(11)}H$, $C_{(15)}H_2$); 2,69...3,06 (4H, м, $C_{(6)}H_a$, $C_{(6)}H_e$ $C_{(17)}H_2$); 3,35 (1H, д.д.д, $C_{(7)}H_a$; 13,2, 13,2, 3,0); 3,85 (3H, с, OCH_3); 3,88 (3H, с, OCH_3); 4,31 (1H, т.т, $C_{(7)}H_e$; 13,2, 3,0, 3,0); 4,93 (1H, с, $C_{(9)}H$; 1,8); 6,62 (1H, с, аром.); 6,67 (1H, с, аром.)
IIIб* (~40%)			1,04 (т, $C_{(11)}CH_2\underline{CH_3}$; 7,2); 4,63 (д, $C_{(9)}H$; 2,4)
IIIв	1675, 1620, 1605, 1515, 1505, 1494, 1452, 1442, 1350, 1332	200(4,28), 266(4,19), 309(4,26)	0,79 (3H, т, $C_{(11)}CH_2\underline{CH_3}$; 7,2); 1,12 (3H, с, $C_{(16)}CH_3$); 1,13 (3H, с, $C_{(16)}CH_3$; 1,14...1,36 (2H, м, $C_{(11)}\underline{CH_2}CH_3$); 2,28 (2H, с, $C_{(15)}H_2$); 2,43 (1H, т.т, $C_{(11)}H$; 16,0; 7,2; 1,2); 2,52 (1H, д, $C_{(17)}H_B$; 15,6); 2,61 (1H, д, $C_{(17)}H_A$; 15,6); 2,92 (1H, т.т, $C_{(6)}H_e$; 16,8, 3,0, 3,0); 3,07 (1H, д.т.д, $C_{(6)}H_a$; 16,8, 12,0, 3,0); 3,30 (1H, д.д.д, $C_{(7)}H_a$; 13,2, 12,0, 3,0); 4,27 (1H, т,т, $C_{(7)}H_e$; 13,2, 3,0, 3,0); 5,00 (1H, д, $C_{(9)}H$; 1,2); 7,15...7,36 (4H, м, аром.)
IIIв* (~50%)			1,04 (т, $C_{(11)}CH_2\underline{CH_3}$; 7,2); 4,67 (д, $C_{(9)}H$; 2,4)
IIIг	1680, 1612, 1515, 1503, 1452, 1442, 1347, 1335, 1320, 1257	205(4,60), 234(3,99), 266(4,17), 298пл.(4,19), 308(4,20)	0,79 (3H, т, $C_{(11)}CH_2\underline{CH_3}$; 7,2); 1,02...1,32 (2H, м, $C_{(11)}\underline{CH_2}CH_3$); 1,13 (3H, с, $C_{(16)}CH_3$); 1,15 (3H, с, $C_{(16)}CH_3$); 2,30 (2H, с, $C_{(15)}H_2$); 2,43 (1H, т.т, $C_{(11)}H$; 15,0, 7,2, 2,4); 2,53 (1H, д, $C_{(17)}H_B$; 16,8); 2,63 (1H, д, $C_{(17)}H_A$; 16,8); 2,83 (1H, т.т, $C_{(6)}H_e$; 16,2, 3,0, 3,0); 3,00 (1H, д.т.д, $C_{(6)}H_a$; 16,2, 13,2, 3,0); 3,28 (1H, д.д.д, $C_{(7)}H_a$; 13,2, 13,2, 3,0); 3,85 (3H, с, OCH_3); 3,88 (3H, с, OCH_3); 4,27 (1H, т.т, $C_{(7)}H_e$); 13,2, 3,0, 3,0); 4,91 (1H, д, $C_{(9)}H$; 2,4); 6,62 (1H, с, аром.); 6,66 (1H, с, аром.)

1	2	3	4
IIIг* (~5%)			1,08 (т, $C_{(11)}CH_2\underline{CH_3}$; 7,2); 4,64 (д, $C_{(9)}H$; 3,6)
IIIд	1667, 1595, 1512...1498, 1490пл., 1452, 1405, 1360, 1337, 1132, 770	201(4,21), 267(4,22), 310(4,20)	0,84 (3H, т, $C_{(9)}CH_2\underline{CH_3}$; 7,5); 1,92...2,12 (2H, м, $C_{(16)}H_2$; 2,05 (1H, м, $C_{(9)}\underline{CH_2}CH_3$; 15,0; 7,5); 2,27 (1H, м, $C_{(9)}\underline{CH_2}CH_3$; 15,0; 7,5); 2,35 (1H, м, $C_{(15)}H$); 2,45 (1H, м, $C_{(15)}H$); 2,71 (1H, д, $C_{(11)}H_B$; 15,6); 2,72 (1H, м, $C_{(17)}H$); 2,81 (1H, д, $C_{(11)}H_A$; 15,6); 2,87 (1H, м, $C_{(17)}H$); 2,96...3,13 (2H, м, $C_{(6)}H_a$, $C_{(6)}H_e$); 3,60 (1H, д.т.д, $C_{(7)}H_a$; 13,2, 12,0; 4,2); 4,21 (1H, т.т, $C_{(7)}H_e$; 13,2, 4,2, 4,2); 7,17...7,33 (4H, м, аром.)
IIIе	1682, 1613, 1510, 1458, 1360, 1340, 1260	204(4,45), 231(3,82), 267(4,08), 296(3,97), 300(4,04)	0,87 (3H, т, $C_{(9)}CH_2\underline{CH_3}$; 7,2); 1,92...2,13 (2H, м, $C_{(16)}H_2$); 1,97 (1H, м, $C_{(9)}\underline{CH_2}CH_3$; 15,6; 7,2); 2,27 (1H, м, $C_{(9)}\underline{CH_2}CH_3$; 15,6, 7,2); 2,36 (1H, м, $C_{(15)}H_2$); 2,47 (1H, м, $C_{(15)}H_2$); 2,73 (1H, д, $C_{(11)}H_B$; 15,6); 2,74 (1H, м, $C_{(17)}H_2$); 2,80 (1H, д, $C_{(11)}H_A$; 15,6); 2,89 (1H, м, $C_{(17)}H_2$); 2,92, (1H, т.т, $C_{(6)}H_e$; 15,6, 4,2, 4,2); 3,02 (1H, д.т.д, $C_{(6)}H_a$; 15,6, 12,0, 4,2); 3,60 (1H, д.т.д, $C_{(7)}H_a$; 13,2, 12,0, 4,2); 3,85 (3H, с, OCH_3); 3,89 (3H, с, OCH_3); 4,23 (1H, т.т, $C_{(7)}H_e$; 13,2, 4,2, 4,2); 6,62 (1H, с, аром.); 6,65 (1H, с, аром.)
IIIж	1680, 1612, 1515, 1505, 1490, 1475, 1468, 1452, 1440, 1340	199(4,26), 266(4,14), 311(4,17)	0,83 (3H, т, $C_{(9)}CH_2\underline{CH_3}$; 7,2); 1,11 (3H, с, $C_{(16)}CH_3$); 1,13 (3H, с, $C_{(16)}CH_3$); 2,02 (1H, м, $C_{(9)}\underline{CH_2}CH_3$); 2,29 (2H, с, $C_{(15)}H_2$); 2,32 (1H, м, $C_{(9)}\underline{CH_2}CH_3$); 2,59 (1H, д, $C_{(17)}H_B$; 16, 2); 2,61 (1H, д, $C_{(17)}H_A$; 16,2); 2,70 (1H, д, $C_{(11)}H_B$; 15,6); 2,78 (1H, д, $C_{(11)}H_A$; 15,6); 3,03 (2H, м, $C_{(6)}H_a$, $C_{(6)}H_e$; 3,57 (1H, д.т.д, $C_{(7)}H_a$; 13,2, 12,0, 4,8); 4,23 (1H, т.т, $C_{(7)}H_e$; 13,2, 4,8, 4,8); 7,13...7,36 (4H, м, аром.)
IIIз	1682, 1610, 1525...1480, 1455, 1425, 1380, 1360, 1330, 1186, 1140	199 (4,29), 265 (4,25), 309(4,19)	0,71 (3H, т, $C_{(11)}CH_2\underline{CH_3}$; 7,0); 0,78 (1H, м, $C_{(11)}\underline{CH_2}CH_3$); 0,80 (3H, т, $C_{(9)}CH_2\underline{CH_3}$; 7,0); 1,16 (1H, м, $C_{(11)}\underline{CH_2}CH_3$); 1,97 (2H, м, $C_{(16)}H_2$); 2,06 (1H, м, $C_{(15)}H$); 2,23 (1H, д.д, $C_{(11)}H$); 2,42 (2H, м, $C_{(9)}\underline{CH_2}CH_3$; 7,0); 2,43 (1H, м, $C_{(15)}H$); 2,72 (1H, т.т, $C_{(17)}H$; 16,0; 6,0; 6,0); 2,86 (1H, т.т, $C_{(17)}H$; 16,0, 6,0, 6,0); 2,96 (2H, м, $C_{(6)}H_a$, $C_{(6)}H_e$); 3,49 (1H, м, $C_{(7)}H_a$; 13,0, 9,0, 4,0); 4,30 (1H, м, $C_{(7)}H_e$; 13,0, 4,0, 4,0); 7,10...7,39 (4H, м, аром.)

* Резонансные сигналы протонов конформера Б, отличные от сигналов конформера А.

сигналов протонов, что, вероятно, обусловлено стерическим влиянием группы $C_{(9)}$—C_2H_5.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о существенной роли стерического фактора в реакции аннелирования циклических оснований Шиффа β-трикетонами и определяют некоторые границы применимости реакции. С другой стороны, присутствие в спектрах ПМР сигналов конформеров цикла С 8-азастероидов IIIа—г указывает на некопланарный характер α-ацил-β-аминовинилкарбонильного фрагмента и, как следствие, на отсутствие кросс-сопряженного состояния, предполагающего копланарность всех фрагментов, участвующих в его реализации. Этот результат в совокупности с данными по самопроизвольной стереоизомеризации по $C_{(17)}$ метоксикарбонильных производных 8-азастероидов [1, 5] подтверждает сделанный нами вывод о динамических процессах, протекающих в указанном фрагменте, в основе которых лежит явление «мезомерной таутомерии» [11, 12].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью получаемых 8-аза-D-гомогонанов IIIа—з осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент — смесь (9,5 : 0,5) хлороформ—метанол, проявление в УФ свете или парами йода. Температуры плавления определяли на нагревательном блоке Boetius. ИК спектры получены на приборе UR-20 в таблетках KBr. Электронные спектры сняты на спектрометрах Specord UV-vis и M-400 в растворах этанола. Спектры ПМР получены на приборе Bruker AC-200 (200 МГц) в $CDCl_3$ с ТМС в качестве внутреннего стандарта. Масс-спектры сняты на спектрометре Varian MAT-311 с прямым вводом образца, энергия ионизирующих электронов 70 эВ.

Данные элементного анализа на С, Н и N соответствуют вычисленным.

Результаты спектральных исследований соединений IIIа—з приведены в таблице.

11-Этил-8-аза-D-гомогона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17а-дион (IIIа, $C_{19}H_{21}NO_2$). Смесь 2,62 г (20 ммоль) 3,4-дигидроизохинолина Iа и 3,64 г (20 ммоль) 2-бутаноилдигидрорезорцина IIв в 40 мл этанола кипятят 3 ч. Затем растворитель упаривают, остаток растворяют в хлороформе и фильтруют через 5 г силикагеля. Фильтрат упаривают, остаток кристаллизуют из смеси этанол—эфир, 1 : 5. Получают 5,3 г (89,7%) IIIа, $T_{пл}$ 183...186 °С.

2,3-Диметокси-11-этил-8-аза-D-гомогона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17а-дион (IIIб, $C_{21}H_{25}NO_4$). Смесь 3,82 г (20 ммоль) 3,4-дигидроизохинолина Iв и 3,64 г (20 ммоль) β-трикетона IIв в 30 мл этанола кипятят 4 ч, далее обрабатывают как описано выше. Получают 6,21 г (87,4%) IIIб, $T_{пл}$ 247 °С (этанол—эфир, 1 : 3).

15,16-Диметил-11-этил-8-аза-D-гомогона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17а-дион (IIIв, $C_{21}H_{25}NO_2$). Смесь 2,62 г (20 ммоль) 3,4-дигидроизохинолина Iа и 4,2 г (20 ммоль) 2-бутаноилдимедона IIг в 20 мл этанола кипятят 3 ч. После обычной обработки (см. выше) получают 5,03 г (77,8%) IIIв, $T_{пл}$ 143...146 °С (этанол—эфир, 1 : 3).

2,3-Диметокси-16,16-диметил-11-этил-8-аза-D-гомогона-1,3,5(10), 13-тетраен-12,17а-дион (IIIг, $C_{23}H_{29}NO_4$). Смесь 3,82 г (20 ммоль) 3,4-дигидроизохинолина Iв и 4,2 г (20 ммоль) β-трикетона IIг в 30 мл этанола кипятят 5 ч. После обработки получают 6,2г (80,8%) IIIг, $T_{пл}$ 241...243 °С (этанол—эфир, 2 : 3).

9-Этил-8-аза-D-гомогона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17а-дион (IIIд, $C_{19}H_{21}NO_2$). Смесь 2,4 г (15 ммоль) 3,4-дигидроизохинолина Iб и 2,3 г (15 ммоль) 2-ацетилдигидрорезорцина IIа в 30 мл этанола кипятят 21 ч. После обработки получают 1,54 г (34,8%) соединения IIIд, $T_{пл}$ 142...144°С (этанол—эфир, 1 : 2).

2,3-Диметокси-9-этил-8-аза-D-гомогона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17а-дион (IIIе, $C_{21}H_{25}NO_4$). Смесь 2,19 г (10 ммоль) 3,4-дигидроизохинолина Iг и 1,54 г (10 ммоль) β-трикетона IIа в 35 мл этанола кипятят 40 ч. После обработки получают 1,3 г (36,6%) IIIе, $T_{пл}$ 234...235° С (этанол—эфир, 2 : 3).

16,16-Диметил-9-этил-8-аза-D-гомогона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17а-дион (IIIж, $C_{21}H_{25}NO_2$). Смесь 2,4 г (15 ммоль) 3,4-дигидроизохинолина Iб и 2,7 г (15 ммоль) 2-ацетилдимедона IIб в 20 мл этанола кипятят 28 ч. После обработки получают 2,5 г (51,5%) IIIж, $T_{пл}$ 178...182 °С (этанол—эфир, 1 : 2).

9,11-Диэтил-8-аза-D-гомогона-1,3,5(10), 13-тетраен-12,17а-дион (IIIз, $C_{21}H_{25}NO_2$). Смесь 1,59 г (10 ммоль) 3,4-дигидроизохинолина Iб и 1,82 г (10 ммоль) β-трикетона IIв в 20 мл этанола кипятят 50 ч. Затем растворитель упаривают, остаток растворяют в 40 мл хлороформа, промывают 10% раствором бикарбоната натрия, водой, сушат над сульфатом натрия и фильтруют через 10 г силикагеля, промывая хлороформом. Фильтрат упаривают, остаток кристаллизуют; получают 0,5 г (15,5%) IIIз, $T_{пл}$ 208...210 °С (этанол—эфир, 1 : 10).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *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.
2. *Ахрем А. А., Моисеенков А. М., Криворучко В. А.* // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1972. — № 9. — С. 2078.
3. *Гулякевич О. В., Михальчук А. Л.* // ЖОХ. — 1992. — Т. 62. — С. 715.
4. *Михальчук А. Д., Гулякевич О. В., Ахрем А. А.* // ХГС. — 1993. — № 1. — С. 86.
5. *Михальчук А. Л., Гулякевич О. В., Рубинов Д. Б., Ахрем А. А.* // ХГС. — 1993. — № 3. — С. 374.
6. *Уэли В. М., Говиндачари Т. Р.* // Органические реакции. — М.: ИЛ, 1953. — Сб. 6. — С. 98.
7. *Akhrem A. A., Lakhvich F. A., Budai S. I., Khlebnicova T. S., Petrusevich I. I.* // Synthesis. — 1978. — N 12. — P. 925.
8. Pat. 7963052 JP / *Adachi H., Nakajiama M., Tsukashima K., Sawaki M., Uchiyama Y., Tsukihashi T.* // C. A. — 1979. — Vol. 91. — 192911.
9. *Кузьмицкий Б. Б., Дадьков И. Г., Журавков Ю. Л., Конопля Н. А., Любин Г. С., Машкович А. Е., Насек В. М., Гулякевич О. В., Пшеничный В. Н., Хрипач В. А.* // Весці АН БССР. Сер. хім. навук. — 1989. — № 1. — С. 64.
10. *Гарбуз Н. И., Курбако В. З., Лахвич Ф. А., Лис Л. Г.* // ЖПС. — 1982. — Т. 36. — С. 269.
11. *Михальчук А. Л., Веренич А. И., Ахрем А. А.* // V Всесоюзная конференция по химии азотсодержащих гетероциклических соединений: Тез. докл. — Черноголовка, 1991. — Ч. 1. — С. 20.
12. *Михальчук А. Л., Веренич А. И., Гулякевич О. В., Ахрем А. А.* // ДАН. — 1992. — Т. 323. — С. 82.
13. *Байбл Р.* Интерпретация спектров ядерного магнитного резонанса. — М.: Атомиздат, 1969. — 222 с.

Институт биоорганической химии
АН Беларуси, Минск 220141

Поступило в редакцию 08.06.93