

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

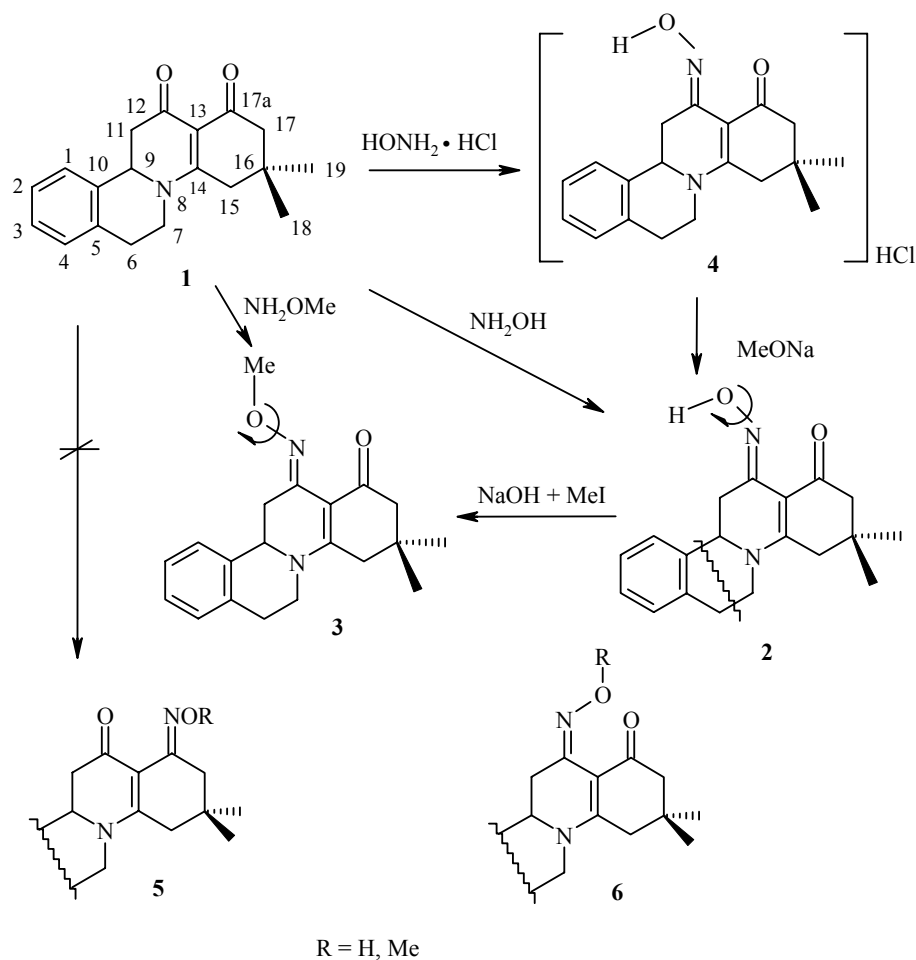
СИНТЕЗ И СТРУКТУРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ  
12-ГИДРОКСИИМИНОПРОИЗВОДНЫХ  
16,16-ДИМЕТИЛ-8-АЗА-*D*-ГОМОГОНА-1,3,5(10),13-ТЕТРАЕН-  
12,17*a*-ДИОНА

Взаимодействием 16,16-диметил-8-аза-*D*-гомогона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17*a*-диона (3,3-диметил-3,4,6,7,11*b*,12-гексагидро-1*H*-изохино[2,1-*a*]хинолин-1,13(2*H*)-дион) с гидроксид- и метоксиаминами в спирте получены 12-гидроксиимино- и 12-метоксииминопроизводные. 12-Гидроксииминопроизводное получено также взаимодействием указанного 12,17*a*-диона с гидрохлоридом гидроксиламина и последующим расщеплением образующегося гидрохлорида 12-гидроксииминопроизводного действием оснований. 12-Мет-оксииминопроизводное получено метилированием 12-гидроксииминопроизводного иоди-стым метилом в присутствии метилата натрия. Строение полученных производных подтверждено совокупностью физико-химических данных, включающих результаты стерео-структурных ЯМР спектроскопических исследований (COSY, NOESY, HMBC, HMQC).

**Ключевые слова:** 8-аза-*D*-гомогона-12,17*a*-дионы, 12-гидроксииминопроизводные 8-аза-*D*-гомогона-12,17*a*-дионов, *син*- – *анти*-изомерия, квантово-механический анализ, ИК, УФ, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопия, COSY, NOESY, HMBC, HMQC.

Изучение биологических свойств 8-азастероидов, в частности 8-азагона-12,17-дионов [1] и 8-аза-*D*-гомогона-12,17*a*-дионов [1–6], показало, что соединения этого ряда проявляют иммуномодулирующие свойства, влияя на иммунитет высших млекопитающих и человека [2, 3, 6]. Более того, установлено [2–4], что в зависимости от структуры эти соединения могут выступать как в качестве активаторов, так и супрессоров иммунного ответа. Эти предпосылки послужили основанием для выяснения роли структурных факторов в направлении и уровне проявляемой иммунной активности, в результате которых было установлено, что оксииминопроизводные 8-аза-*D*-гомогона-12,17*a*-дионов также проявляют иммунную активность [7].

В этом сообщении представлены сведения по синтезу 12-гидрокси- (2) и 12-метокси- (3) -иминопроизводных 16,16-диметил-8-аза-*D*-гомогона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17*a*-диона (1), основные физико-химические характеристики полученных и изученных соединений и результаты исследования стереоструктуры и молекулярной динамики этих соединений методами ИК, УФ и ЯМР.



Взаимодействием 8-аза-*D*-гомогона-12,17а-диона **1** с гидроксид- и метоксиаминами в спирте синтезированы 12-оксииминопроизводные 8-аза-*D*-гомогонана **2** и **3**. Альтернативно 12-оксииминопроизводное **2** получено взаимодействием соединения **1** с гидрохлоридом гидроксиламина с последующим расщеплением образующейся соли **4** основаниями ( $\text{NaOH}$ ,  $\text{MeONa}$ ). 12-Метоксииминопроизводное **3** также получено метилированием гидроксиминопроизводного **2** иодистым метилом в присутствии метилата натрия. Все полученные вещества охарактеризованы совокупностью физико-химических данных, позволяющих утверждать достоверность приписанных структур.

В ИК спектрах производных **2**, **3** присутствуют уширенные асимметричные полосы поглощения (ПП) в области  $\nu$  1640–1630, имеющие плечи на низкочастотном склоне полос при  $\nu$  ~1610 и ~1590  $\text{cm}^{-1}$ . Интенсивные ПП при  $\nu$  1640–1630  $\text{cm}^{-1}$  в соответствии с данными работ [8, 9] можно отнести к поглощению, обусловленному валентными колебаниями групп  $\text{C}_{(17a)}=\text{O}$ , а ПП проявляющиеся в виде плеч – к поглощению, обусловленному колебаниями связей  $\text{C}=\text{N}$ . ПП группы  $\text{N}-\text{OH}$  производного **2** в прессовке КВг расположена при  $\nu$  3210, в суспензии в вазелиновом масле – при  $\nu$  3180, а в растворе  $\text{CHCl}_3$  – при  $\nu$  3580  $\text{cm}^{-1}$ . Это свидетельствует о

том, что в кристаллическом состоянии гидроксильная группа участвует в межмолекулярных водородных связях, а при переходе к растворам ( $\text{CHCl}_3$ ) эти связи разрушаются и наблюдаются колебания свободной гидроксильной группы. Это имеет и еще одно немаловажное значение – наличие свободной гидроксильной группы в растворе ( $\nu$  3580  $\text{cm}^{-1}$ ) указывает на *анти*- или *E*-конфигурацию гидроксиминогруппы.

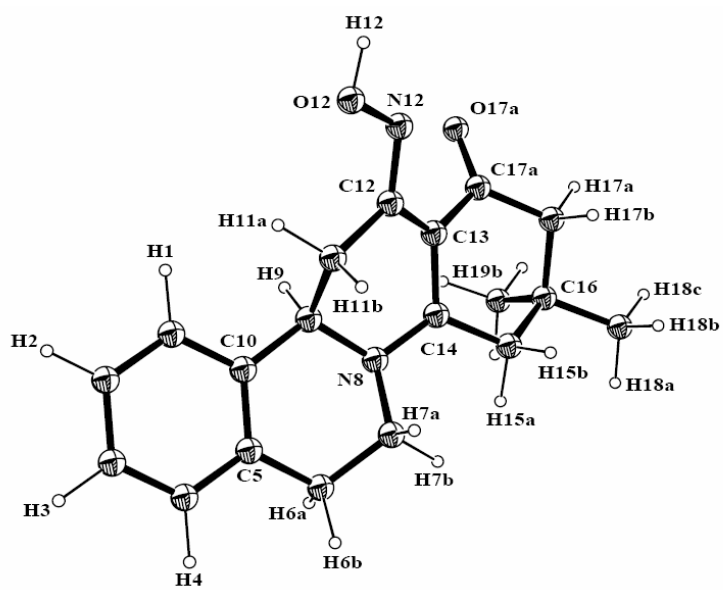
В этом сообщении не обсуждается структура соли гидроксиминопроизводного **4**, так как этот вопрос имеет самостоятельное значение, выходящее за рамки данного сообщения, и будет рассмотрен отдельно.

Спектры электронного поглощения гидроксиминопроизводных **2**, **3** в отличие от спектра 8-аза-*D*-гомогона-12,17а-диона **1**, имеющего две ПП при  $\lambda$  267 ( $\epsilon$  13 200) и 310 нм ( $\epsilon$  17 500) [10], характеризуются широкой ПП в области  $\lambda$  300–340 нм ( $\epsilon$  17 000–20 000) и интенсивной составной полосой с максимумом при  $\lambda$  199–200 нм, длинноволновой склон которой простирается до 240–250 нм. Длинноволновую ПП, согласно данным работы [9], следует приписать поглощению *транс-s-транс*  $\text{N}_{(8)}\text{--C}_{(14)}\text{=C}_{(13)}\text{--C}_{(17a)}\text{=O}$  енаминонового хромофора, а коротковолновую – поглощению ароматического хромофора (цикл *A*).

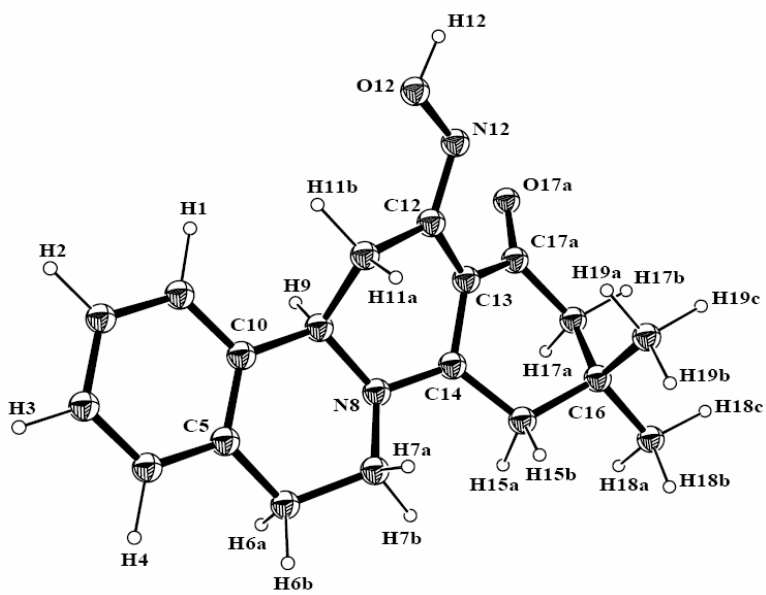
В масс-спектрах гидроксиминопроизводных **2**, **3** имеются молекулярные ионы, которым сопутствуют ионы с массами [M+1] и [M–1], а также ионы с массами [M–17] и [M–18] для производного **2** и [M–31] и [M–32] для производного **3**, что соответствует отщеплению группы OH и  $\text{H}_2\text{O}$  в первом случае и метоксигруппы и MeOH – во втором.

Теоретически для реакции 8-аза-*D*-гомогона-12,17а-диона **1** с гидроксиминоксимином можно предполагать образование как 12-гидроксиминопроизводных **2**, **3**, так и 17а-гидроксиминопроизводных **5**. Однако, как следует из экспериментальных данных, полученные соединения имеют строение именно 12-гидроксиминопроизводных **2**, **3**. Более того, анализ реакционных смесей с целью обнаружения гипотетических 17а-гидроксиминопроизводных **5** дал отрицательные результаты. Эти данные в контексте с данными работ [11, 12] по синтезу 17а-этоксиминопроизводных 8-азастероидов аннелированием 3,4-дигидроизохинолинов с 2-ацетил-5,5-диметил-1-этоксиминоциклогексан-1,3-дионом имеют важное значение для представлений о реакционной способности производных **1** и свойствах производных **2**, **3**, **5**. С другой стороны, для 12-гидроксиминопроизводных **2**, **3** можно допустить как *син*- (**6**), так и *анти*-конфигурацию (**2**, **3**) гидроксиминогруппы, однако *син*-конфигурация **6** представляется менее предпочтительной вследствие стерических и кулоновских взаимодействий с атомом кислорода соседней 17а-карбонильной группы и, как следствие, либо имеет очень низкую заселенность, либо вообще не реализуется.

Квантово-механический анализ молекулярной структуры 12-гидроксиминопроизводного **2** полуэмпирическими методами AM-1 и PM3 (алгоритм Polak–Ribiere) свидетельствует, что молекулы этого соединения могут существовать в виде 4 конформеров **2a–d**, различающихся конформациями циклов *B* и *D* и определяющей сочленение циклов *B* и *C* конфигурацией не поделенной пары электронов атома  $\text{N}_{(8)}$  относительно протона при атоме  $\text{C}_{(9)}$ , которому условно приписана  $\alpha$ -конфигурация.

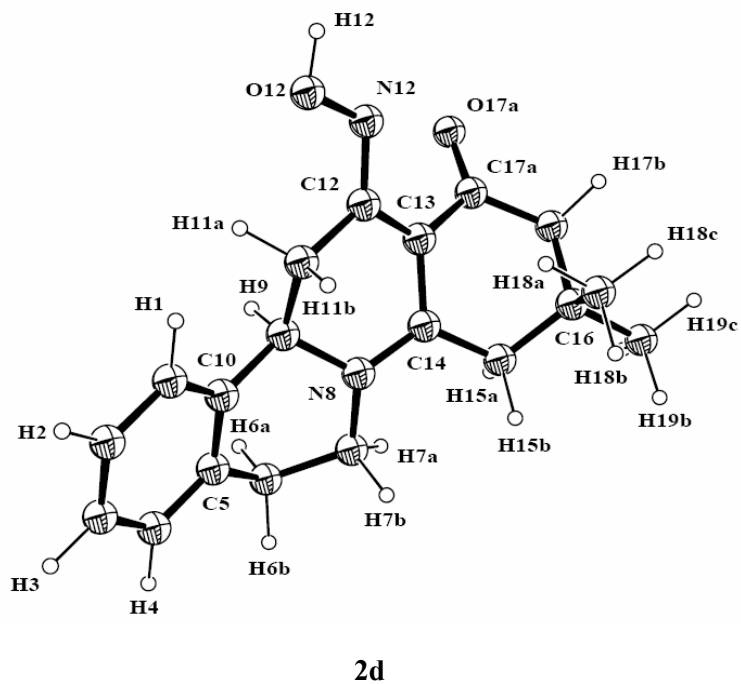
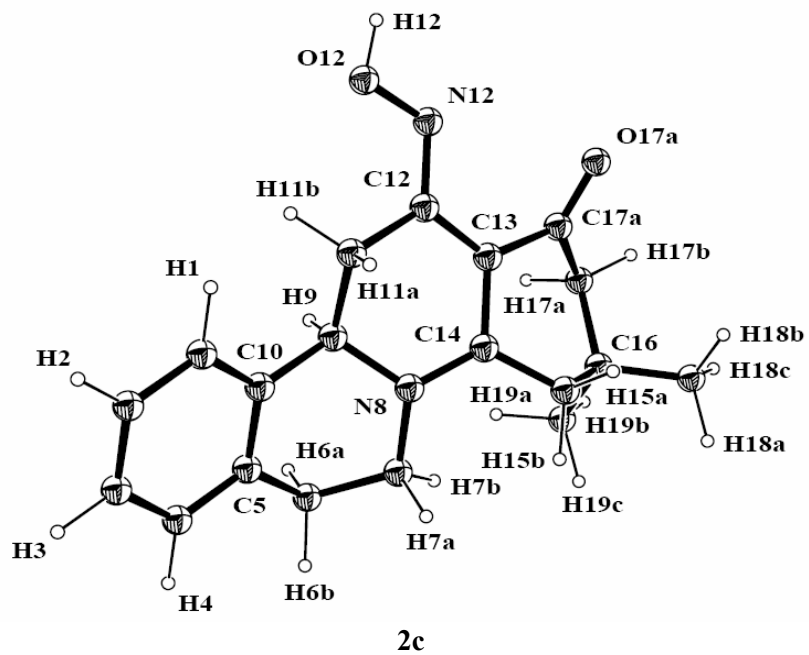


2a



2b

Рис. 1. Стере проекции четырех наиболее предпочтительных конформеров оксима 2



по результатам квантово-механического моделирования полуэмпирическим методом AM-1

Эти четыре наиболее энергетически предпочтительных конформера представлены на рис. 1 стереопроекциями **2a–d**, а их квантово-химические параметры – в табл. 1.

Из рис. 1 видно, что пары конформеров **2a,c** и **2b,d** различаются пространственным строением цикла **D**. Цикл **D** имеет конформацию *конверта*, клапаном которого является атом C<sub>(16)</sub>, имеющий α-конфигурацию (уходит за среднеквадратичную плоскость молекулы) в конформациях **2a** и **2c** и β-конфигурацию (располагается перед среднеквадратичной плоскостью молекулы) в конформациях **2b** и **2d**. Пары конформеров **2a,b** и **2c,d** различаются конформацией цикла **B** и сочленением циклов **B** и **C** – *цис*-сочленение в случае конформеров **2a,b** и *транс*-сочленение в случае **2c,d**. В паре конформеров **2a,b** цикл **B** имеет конформацию *конверта*, клапан которого атом C<sub>(7)</sub> имеет β-конфигурацию, а в паре конформеров **2c,d** цикл **B** имеет конформацию *ванны* или *лодки*, кормовые атомы C<sub>(6)</sub> и C<sub>(9)</sub> которой имеют α-конфигурацию.

Согласно расчетным данным (табл. 1, АМ-1) конформеры **2a** и **2b** энергетически предпочтительнее конформеров **2c** и **2d**. А в паре конформеров **2a,b** конформер **2a** предпочтительнее конформера **2b** и, как следствие, вероятно более заселен. Этот результат хорошо согласуется с рентгеноструктурными данными, ранее полученными для родственных 12,17*a*-дикетопроизводных [13, 14] и свидетельствующими, что молекулы 8-аза-*D*-гомогона-12,17*a*-диононов во всех изученных случаях имеют *цис*-сочленение циклов **B** и **C** и α-конфигурацию атома C<sub>(16)</sub>.

Таким образом, согласно результатам квантово-механического анализа наиболее предпочтительными для оксима **2** являются конформеры **2a** и **2b**, различающиеся конфигурацией атома C<sub>(16)</sub> с *гем*-диметильной группировкой.

Т а б л и ц а 1

Энергии связывания и теплоты образования\* конформеров **2a–d** гидроксиминопроизводного **2**, рассчитанные полуэмпирическим методами АМ-1 и РМЗ

Соединение	Конфигурация конформера	$E_{\text{св}}$ , ккал/моль	$T_{\text{обр}}$ , ккал/моль
		АМ-1**	
<b>2a</b>	9α–8α, 7β, 15α	–4719.6155998	18.6564002
<b>2b</b>	9α–8α, 7β, 15β	–4719.5826692	18.6893308
<b>2c</b>	9α–8β, 6α, 15α	–4717.3305899	20.9414101
<b>2d</b>	9α–8β, 6α, 15β	–4718.6675146	19.6014854
		РМЗ**	
<b>2a</b>	9α–8α, 7β, 15α	–4728.7718717	9.5001283
<b>2b</b>	9α–8α, 7β, 15β	–4727.0301482	11.2418518
<b>2c</b>	9α–8β, 6α, 15α	–4725.2533976	13.0186024
<b>2d</b>	9α–8β, 6α, 15β	–4726.0513028	12.2206975

\*  $E_{\text{св}}$  – энергия связывания,  $T_{\text{обр}}$  – теплота образования.

\*\* Град. >0.0001 ккал/моль/Å.

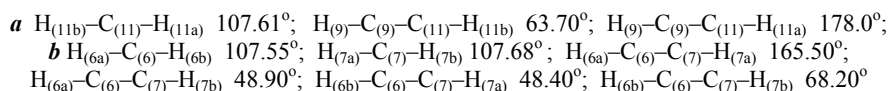
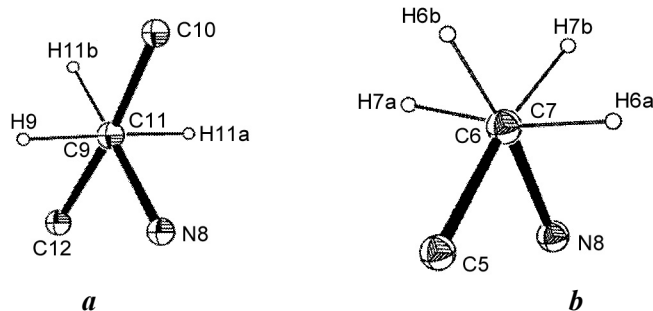


Рис. 2. Ньюменовские проекции по связям  $C_{(9)}-C_{(11)}$  (**a**) и  $C_{(6)}-C_{(7)}$  (**b**), демонстрирующие относительное расположение протонов в указанных фрагментах молекулы гидроксиминопроизводного **2** для конформера **2a**

Конформеры с *цис*-сочленением циклов **B** и **C** более предпочтительны также при расчете методом РМЗ (табл. 1). При этом оба метода указывают на большую предпочтительность конформера с  $16\alpha$ -конфигурацией.

Очевидно, что для конформеров **2a** и **2b** относительное расположение протонов  $C_{(9)}H-C_{(11)}H_2$  и  $C_{(6)}H_2-C_{(7)}H_2$  идентично (рис. 2) и, как следствие, в спектрах ЯМР для этих конформеров должен наблюдаться однотипный набор резонансных сигналов, отвечающих АВХ-спиновой системе для  $C_{(9)}H-C_{(11)}H_2$  протонов и  $A_2B_2$ -системе для вицинальных  $C_{(6)}H_2-C_{(7)}H_2$  протонов [15].

В спектрах ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ) гидроксиминопроизводного **2** присутствует один набор сигналов резонансного поглощения, отвечающий всем структурным фрагментам молекулы, что согласуется с данными квантово-механического моделирования. Спектры соединения **2** были записаны в  $CDCl_3$  и в смеси  $DMCO-CDCl_3$ , 2 : 1, что позволило разнести перекрывающиеся сигналы  $C_{(11)}Ha$  и  $C_{(17)}H_2$  в спектре ЯМР  $^1H$  и  $C_{(6)}$ ,  $C_{(19)}$  и  $C_{(2)}$ ,  $C_{(3)}$  в спектре ЯМР  $^{13}C$  для исследования межъядерных взаимодействий (табл. 2, 3). Так, в спектре ЯМР  $^1H$  в области слабого поля (7.10–7.40 м. д.) имеется характеристичный набор четырех однопротонных сигналов (два дублета и два триплета), связанных спин-спиновыми взаимодействиями. В области сильного поля (1.00–2.60 м. д.) наблюдаются резонансные сигналы атома  $C_{(16)}$  *гем*-диметильной группировки в виде двух трехпротонных синглетов и сигналы АВ-систем сильносвязанных атомов  $C_{(15)}$  и  $C_{(17)}$  метиленовых групп. В области поля средней интенсивности (2.70–4.60 м. д.) присутствует набор сигналов, отвечающих молекулярным фрагментам  $C_{(9)}H-C_{(11)}H_2$  и  $C_{(6)}H_2-C_{(7)}H_2$ . При этом для сигнала протона  $C_{(11)}H_B$ ,  $C_{(9)}H-C_{(11)}H_2$  АВХ-спиновой системы ( $H_{(11b)}$ , рис. 2a), имеющего  $\beta$ -конфигурацию, характерно необычайно большое смещение в область слабого поля по сравнению с сигналом аналогичного протона исходного 8-аза-*D*-гомогона-12,17a-диона **1** ( $\delta$  2.83 м. д.), что можно связать со специфическим анизотропным влиянием оксиминогруппировки, имеющей *анти*-гидр-

оксила проявляется в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  в химическом сдвиге атома  $\text{C}_{(11)}$ , достигая  $\delta \sim 15$  м. д., по сравнению с влиянием исходного дикетопроизводного ( $\delta \text{C}_{(11)}$  45.20 м. д.). Существование изомера с *син*-конфигурацией, как отмечалось выше, представляется маловероятным в силу двух обстоятельств: вследствие стерического фактора, во-первых, и кулоновских взаимодействий, во-вторых, одноименно заряженных атома кислорода  $\text{C}_{(17a)}$ -карбонильной группы и атомов азота и кислорода  $\text{C}_{(12)}$ -оксиминогруппировки. Квантово-механический анализ гипотетического *син*-изомера **6** (AM-1) подтверждает эту точку зрения и показал:  $E_{\text{св}}$  -4718.4289729;  $T_{\text{обр}}$  19.8430231 (град.  $>0.0001$ ).

Отнесения резонансного поглощения атомов водорода  $\text{C}_{(9)}\text{Ha}$  и  $\text{C}_{(7)}\text{He}$  очевидны. Атом  $\text{H}_{(9a)}$ , выступающий в качестве X-части АВХ-спиновой системы протонов  $\text{C}_{(9)}\text{HC}_{(11)}\text{H}_2$ , имеет две КССВ с протонами при  $\text{C}_{(11)}$ , отвечающие, согласно принципу Карплуса [16], их относительному *транс*- и *гаш*-расположению (рис. 2а), что позволяет строго приписать конфигурации протонам при атоме  $\text{C}_{(11)}$ . Поглощающему в наиболее слабом поле протону при атоме  $\text{C}_{(7)}$  на основании анализа геминальных и вицинальных КССВ и результатов квантово-механического моделирования приписана  $\text{C}_{(7)}\beta\text{He}$  (экваториальная) конфигурация.

Отнесения атомов углерода в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  (табл. 2, 3) были сделаны на основе анализа корреляционных спектров НМРС и НМВС. Отнесения четвертичных атомов углерода основаны на следующих наблюдениях в спектре НМВС: атом  $\text{C}_{(5)}$  имеет кросс-пики со всеми протонами ароматического кольца, с  $\text{C}_{(9)}\text{Ha}$  и с протонами при атомах  $\text{C}_{(7)}$  и  $\text{C}_{(6)}$ . Атом  $\text{C}_{(10)}$ , в свою очередь, не имеет кросс-пииков с протонами при атомах  $\text{C}_{(1)}$  и  $\text{C}_{(7)}$ , но наблюдаются сигналы с протонами при атоме  $\text{C}_{(11)}$ . У атома  $\text{C}_{(13)}$  имеются кросс-пики с  $\text{C}_{(11)}\beta\text{Ha}$ ,  $\text{C}_{(17)}\alpha\text{H}$ ,  $\text{C}_{(17)}\beta\text{H}$  и интенсивный сигнал с  $\text{C}_{(11)}\alpha\text{He}$ , что свидетельствует дополнительно об экваториальном расположении этого протона. У атома  $\text{C}_{(14)}$  имеются кросс-пики с протонами при атомах  $\text{C}_{(15)}$  и  $\text{C}_{(7)}$ , причем сигнал  $\text{C}_{(7)}\beta\text{He}$  более интенсивен, что и следует ожидать, учитывая его экваториальное расположение (угол близок к 0). Интересным является кросс-пик атома  $\text{C}_{(17a)}$  с  $\text{C}_{(19)}\text{H}_3$ . Хотя его интенсивность мала, можно отметить, что в данном случае реализуется ситуация, когда наблюдается взаимодействие через 4 связи (*w*-константа), что указывает на экваториальное расположение  $\text{C}_{(19)}$ -метильной группы и, соответственно, приписывает аксиальную конфигурацию  $\text{C}_{(18)}$ -метильной группе.

Таким образом, анализ 1D-протонного спектра, спектров COSY и NOESY позволил, безусловно, отнести сигналы всех протонов и установить их расположение относительно плоскости молекулы.  $\text{C}_{(1)}\text{H}$  легко определяется из взаимодействий с  $\text{C}_{(9)}\alpha\text{Ha}$  и  $\text{C}_{(11)}\alpha\text{He}$ , а  $\text{C}_{(4)}\text{H}$  с обоими протонами при атоме  $\text{C}_{(6)}$  в спектрах COSY и NOESY. В спектре COSY ( $\text{CDCl}_3$ )  $\text{C}_{(2)}\text{H}$  имеет кросс-пик слабой интенсивности с  $\text{C}_{(9)}\alpha\text{Ha}$ , а  $\text{C}_{(3)}\text{H}$  с  $\text{C}_{(6)}\beta\text{Ha}$ . В смеси растворителей из-за перекрывания сигналов эти корреляции обнаружить удастся только для взаимодействия  $\text{C}_{(3)}\text{H}$  с  $\text{C}_{(6)}\beta\text{Ha}$ . Конфигурация протонов в цикле **B** подтверждена NOE-эффектами у  $\text{C}_{(7)}\alpha\text{Ha}$  с  $\text{C}_{(9)}\alpha\text{Ha}$ , а у  $\text{C}_{(6)}\beta\text{Ha}$  с  $\text{C}_{(11)}\beta\text{Ha}$ . Наличие интенсивных кросс-пииков  $\text{C}_{(7)}\beta\text{He}$  (*e*-экваториальное положение  $\text{C}_{(7)}\beta\text{H}$ ) с протонами при



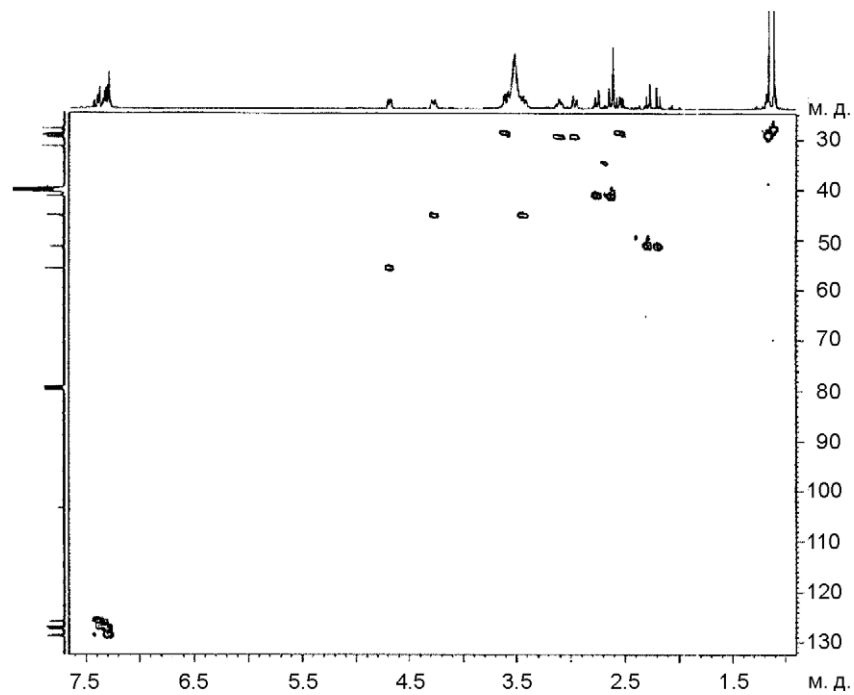


Рис 3. Спектр НМQC оксима 2 в ДМСО-d<sub>6</sub>-CDCl<sub>3</sub>

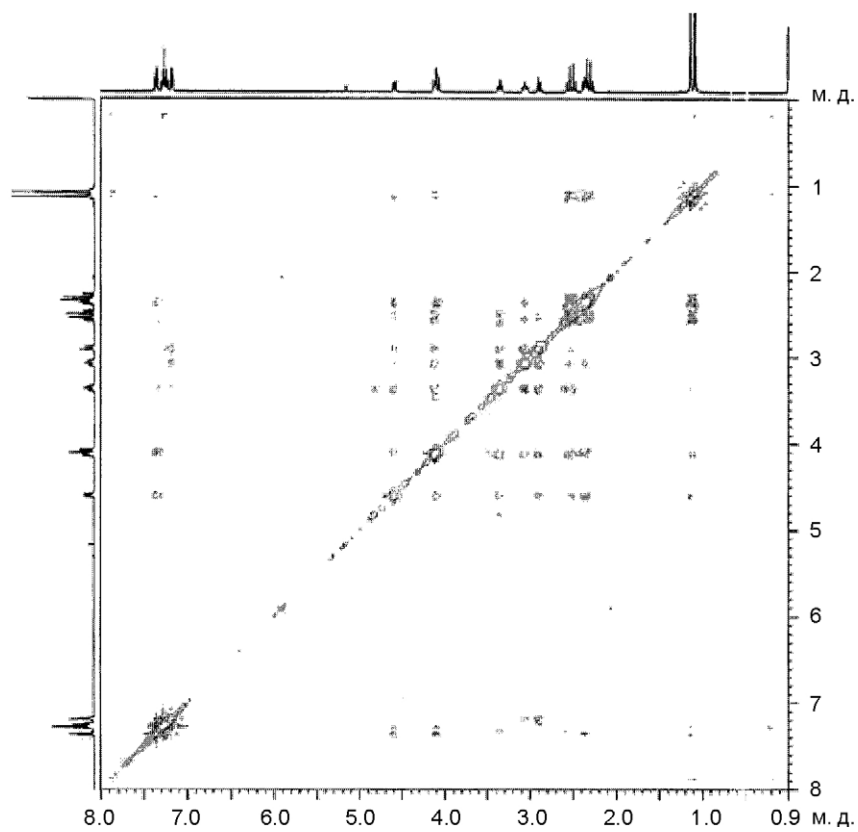


Рис 4. Спектр NOESY оксима 2 в CDCl<sub>3</sub>

**Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и межъядерные взаимодействия оксима 2  
в растворе  $\text{CDCl}_3$**

Атом №	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)*			
	C	$\alpha\text{H}/e$	$\beta\text{H}/e$	Наблюдаемые эффекты
ОН	–	~12.75 (ш)	–	–
1	126.35	7.36 (д, $J=7.7$ )	–	COSY $9\alpha$ , NOESY $9\alpha$ (s), $11\alpha$ (s), $7\alpha$ (w), HMBC 9H
2	127.42	7.25 (т, $J=7.2$ )	–	COSY 1, $9\alpha$ (w)
3	127.42	7.28 (т, $J=7.4$ )	–	COSY 4, $6\beta$ (w)
4	128.36	7.18 (д, $J=7.4$ )	–	COSY 6, NOESY 6
5	133.63	–	–	HMBC $7\alpha\beta$
6**	29.76**	$e$ 2.89 (д. т, $J=15.7, J=3.2$ )	$a$ 3.06 (д. д. д, $J=15.6, J=11.5,$ $J=4.2$ )	$\alpha$ -NOESY $9\alpha, 7\alpha\beta$ , $\beta$ -NOESY $11\beta$ (w), $15\beta$ (vw)
7	44.74	$a$ 3.36 (м)	$e$ 4.12 (д. т, $J=12.4, J=3.7$ )	$\alpha$ -NOESY $9\alpha, 1$ (w), $6\alpha$ (s), $6\beta$ (w), $15\alpha$ (w); $\beta$ -NOESY $6\alpha$ (w), $6\beta$ (w), $15\alpha$ (s), $15\beta$ (s)
9	55.91	$a$ 4.59 (д. д, $J=13, J=3.4$ )	–	
10	135.10	–	–	HMBC $11\alpha, 11\beta$
11	29.27	$e$ 4.09 (д. д, $J=16.5, J=4.0$ )	$a$ 2.36 (д. д, $J=12.8, J=16.3$ )	$\alpha$ -NOESY $9\alpha$ (s), $\beta$ -NOESY $9\alpha$ (w)
12	145.19	–	–	HMBC $11\alpha$ (s), $11\beta$ (w), нет $9\alpha$ -угол $90^\circ$
13	102.16	–	–	HMBC $11\alpha$ (s), $11\beta$ (w), $17\alpha\beta$
14	161.29	–	–	HMBC $7\beta$ (s) $7\alpha$ (w), $15\alpha\beta$
15	42.05	$a$ 2.48 (д, $J=16.6$ )	$e$ 2.55 (д, $J=16.6$ )	$\alpha$ -NOESY $7\alpha$ (s), $7\beta$ (s), $9\alpha$ (w), $17\alpha$ (s), 18, 19 $\beta$ -NOESY $7\beta$ (s), $7\alpha$ (w), $17\beta, 18, 19$
16	31.76	–	–	
17	50.32	$a$ 2.35 (д, $J=16.0$ )	$e$ 2.28 (д, $J=16.0$ )	$\alpha$ -NOESY $9\alpha, 15\alpha$ , $\beta$ -COSY дальняя $w$ -константа $15\beta$ , NOESY $15\beta$
17 $\alpha$	193.72	–	–	HMBC 17, 19
18 $\beta$	27.69	–	$a$ 1.08	COSY дальняя $w$ -константа $15\alpha, 17\alpha$
19 $\alpha$ **	29.74**	$e$ 1.13	–	NOESY $9\alpha$ (w), HMBC $17\alpha$

\*  $a$  – аксиальный,  $e$  – экваториальный.

\*\* Сигналы атомов углерода могут быть приписаны наоборот.

**Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и межъядерные взаимодействия  
оксима **2** в растворе ДМСО- $d_6$ - $\text{CDCl}_3$**

Ато М №	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)			
	C	$\alpha\text{Ha/e}$	$\beta\text{Ha/e}$	Наблюдаемые эффекты
1	125.64	7.38 (д, $J=7.4$ )	–	COSY 9, NOESY 9, 11 $\alpha$ , 11 $\beta$
2	127.09	7.28 (м)	–	
3	126.81	7.33 (м)	–	COSY 6 $\beta$
4	128.53	7.29 (м)	–	COSY 6, NOESY 6 $\alpha$
5	134.68	–	–	
6	29.33	$e$ 2.96 (д, т, $J=16.0, J=3.5$ )	$a$ 3.10 (д. д. д, $J=15.7, J=11.7,$ $J=4.2$ )	COSY 4, $\alpha$ -NOESY 7 $\alpha$ , $\beta$ -NOESY 7 $\beta$
7	44.94	$a$ 3.44 (д. д. д, $J=13.4,$ $J=11.1, J=2.8$ )	$e$ 4.28 (д, т, $J=13, J=3.9$ )	$\alpha$ -NOESY 9 $\alpha$ , $\beta$ -NOESY 15 $\alpha$ , 15 $\beta$
9	55.54	$a$ 4.69 (д, д, $J=3.8, J=11.2$ )	–	
10	136.02	–	–	
11	28.59	$e$ 3.60 (д, д, $J=4.3, J=15.9$ )	$a$ 2.54 (д, д, $J=11.5, J=15.7$ )	$\alpha$ -NOESY 9 $\alpha$ ( $s$ ), $\beta$ -NOESY 9 $\alpha$ ( $w$ )
12	148.39	–	–	
13	103.12	–	–	
14	162.82	–	–	
15	41.09	$a$ 2.62 (д, $J=17$ )	$e$ 2.76 (д, $J=17$ )	$\alpha$ -NOESY 17 $\alpha$ , 19, $\beta$ -NOESY 17 $\beta$ , 18
16	31.31	–	–	
17	51.15	$a$ 2.29 (д, $J=17$ )	$e$ 2.19 (д, $J=17$ )	$\alpha$ -NOESY 15 $\alpha$ , 19, $\beta$ -COSY дальняя $w$ -константа 15 $\beta$ , NOE 18
17 $a$	191.28	–	–	
18 $\beta$	27.72	–	$a$ 1.11	COSY дальняя $w$ -константа 15 $\alpha$ , 17 $\alpha$
19 $\alpha$	28.98	$e$ 1.17	–	

атоме  $C_{(15)}$  подтверждает как правильность отнесений в цикле **B**, так и однозначно доказывает химический сдвиг АВ-спиновой системы протонов при атоме  $C_{(15)}$ .

Наибольшую сложность вызывает отнесение протонов в цикле **D**, поскольку система достаточно изолирована от остальных протонов молекулы. Стереохимические отнесения были выполнены следующим образом. Протоны при атоме  $C_{(19)}$  обнаруживают слабый NOE-эффект с  $C_{(9)}\alpha\text{Ha}$  в смеси растворителей, что может быть следствием аксиального расположения этой метильной группы. На основании этого с учетом кросс-пиков в спектре NOESY (смесь растворителей)  $C_{(19)}\alpha$  с  $C_{(17)}\alpha\text{Ha}$  и  $C_{(15)}\alpha\text{Ha}$ , а  $C\beta_{(18)}e$  с  $C_{(15)}\beta\text{He}$  и  $C_{(17)}\beta\text{He}$  установлена стереохимия протонов в цикле **D**. Дополнительным доказательством правильности отнесения служит наличие дальних взаимодействий ( $w$ -константа через 4 связи) в спектре COSY. Так, кросс-пики наблюдаются между  $C_{(15)}\beta\text{He}$  и  $C_{(17)}\beta\text{He}$ , это возможно, когда эти атомы находятся по одну сторону плоскости молекулы и при их экваториальном расположении. Однако в спектре присутствуют кросс-пики между  $C\beta_{(18)}\text{H}_3$ ,  $C_{(15)}\alpha\text{Ha}$  и  $C_{(17)}\alpha\text{Ha}$ . При этом 18-метильная группа должна быть аксиальная, а 19-метильная – экваториальная. Последнее положение противоречит выше отмеченному взаимодействию с  $C_{(9)}\alpha\text{Ha}$ . Такая конформация также не соответствует рассчитанной методами AM-1, PM3 и MM2. Объяснением этой аномалии может быть то, что структура молекулы не является абсолютно жесткой и возможны конформационные превращения цикла **D** с некоторым заселением конформера **2b**. Вследствие этого протоны при атомах  $C_{(15)}$  и  $C_{(17)}$  могут занимать как псевдоаксиальное, так и псевдоэкваториальное положение, что подтверждается NOE-эффектами различной интенсивности протонов при атоме  $C_{(15)}$  с протонами при атоме  $C_{(7)}$ .

Вероятно, определенная конформационная гибкость реализуется и в кольце **B**, поскольку NOE-эффект наблюдается у  $C_{(6)}\alpha\text{He}$  с  $9\alpha\text{Ha}$  и, соответственно,  $C_{(7)}\alpha\text{Ha}$  с протонами при атоме  $C_{(15)}$  (существенно меньшей интенсивности, чем у  $C_{(7)}\beta\text{He}$ ).

Попытка определить конфигурацию оксиминогруппы в производном **2** с помощью методов COSY, NOESY оказалась безуспешной, что, вероятно, обусловлено вращением по связи N–O. С учетом этого был проанализирован метиловый эфир гидроксиминопроизводного **3**. Однако и в этом случае в спектре NOESY не удалось обнаружить достоверных кросс-пиков метильной группы оксима с протонами тетрациклического скелета молекулы. Вероятно, это также обусловлено свободным вращением по связи N–O.

В целом, спектры эфира, как и ожидалось, имеют весьма близкое сходство со спектрами самого оксима. Тем не менее, в спектрах (табл. 4) были обнаружены следующие изменения. Введение метильной группы оказало небольшое влияние на химические сдвиги ряда протонов и атомов углерода. Так, сигналы  $C_{(11)}\alpha\text{H}$  и  $C_{(1)}\text{H}$  переместились в сильное поле на 0.31 и 0.08 м. д., соответственно, а в АВ-системе протонов при атоме  $C_{(15)}$  уменьшилась интенсивность внешних линий (отношение химический сдвиг–КССВ 1.5). В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  можно отметить сдвиг сигналов атомов  $C_{(12)}$  и  $C_{(13)}$  в слабое поле (4.5, 2.1 м. д. соответственно), а атома  $C_{(17a)}$  – в сильное поле (2 м. д.).

**Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и межъядерные взаимодействия  
метоксиниминопроизводного 3 в растворе  $\text{CDCl}_3$**

Атом №	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)			
	C	$\alpha\text{H}/e$	$\beta\text{H}/e$	Наблюдаемые эффекты
NOMe	61.64	3.98 (с)	–	
1	125.96	7.29 (м)	–	COSY 9 $\alpha\text{H}$ , NOESY 9 $\alpha\text{H}$ , 11H
2	127.22	7.23 (т, $J=7.2$ )	–	COSY 1H, 3H, 9 $\alpha\text{H}$
3	127.13	7.27 (м)	–	COSY 4H, 6 $\beta\text{H}$ (w)
4	128.42	7.17 (д, $J=7.4$ )	–	COSY 6H, NOESY 6H
5	133.91	–	–	HMBC 9H, 7H, 6H
6	29.83	$e$ 2.87 (д. т, $J=15.9$ , $J=3.1$ )	$a$ 3.04 (м)	COSY 4H, $\alpha$ -NOESY 7H, 9 $\alpha\text{H}$ (w), $\beta$ -NOESY 7 $\beta\text{H}$ , 11 $\beta\text{H}$ (w)
7	44.58	$a$ 3.31 (м)	$e$ 4.08 (д. т, $J=12.8$ , $J=4.0$ )	$\alpha$ -NOESY 6 $\alpha\text{H}$ , 9 $\alpha\text{H}$ , $\beta$ -NOESY 6H, 15H
9	56.03	4.52 (д. д, $J=3.2$ , $J=12.5$ )		
10	135.59	–	–	HMBC 9H, 11H, 6H
11	30.20	3.78 (д. д, $J=15.9$ , $J=4.0$ )	2.32 (д. д, $J=12.7$ , $J=15.9$ )	$\alpha$ -NOESY 9 $\alpha\text{H}$ , HMBC 17a (w-константа)
12	149.50	–	–	HMBC 9H, 11H, 17H, Ome
13	104.32	–	–	HMBC 11 $\alpha\text{H}$ , 15H, 17H
14	161.54	–	–	HMBC 7H, 9H, 19 $\alpha\text{H}$ (w-константа)
15	42.04	2.45 (д, $J=16.7$ )	2.50 (д, $J=16.7$ )	$\alpha$ -NOESY 18 $\alpha$ , $\beta$ -NOESY 19 $\beta$
16	31.67	–	–	
17	51.14	2.32 (д, $J=16.0$ )	2.27 (д, $J=16.0$ )	$\beta$ -COSY 15 $\beta\text{H}$ (w-константа)
17a	191.70	–	–	HMBC 15H, 17H, 11 $\alpha\text{H}$ и 19 $\alpha\text{H}$ (w-константа)
18 $\beta$	27.81	–	1.08 (с)	COSY 17 $\alpha\text{H}$ и 15 $\alpha\text{H}$ (w-константа), NOESY 17 $\beta\text{H}$ , 15 $\beta\text{H}$
19 $\alpha$	29.57	1.12 (с)	–	HMBC 17a (w-константа), NOESY 15 $\alpha\text{H}$ , 17 $\alpha\text{H}$ , 9 $\alpha\text{H}$ (vw)

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на приборе UR-20. УФ спектры снимали на спектрофотометре Specord M-400 в этаноле. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , а также спектры COSY, NOESY, HMBC, HMQC получали на радиоспектрометре Bruker Avance (500 и 126 МГц, соответственно,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ) в растворах  $\text{CDCl}_3$  и  $\text{CDCl}_3$ - $\text{DMCO-d}_6$ , внутренний стандарт TMS. Масс-спектры получали на приборе Varian MAT-311, прямой ввод, энергия ионизирующих электронов 70 эВ. Температуры плавления определяли на нагревательном блоке Bötetus. Ход реакций контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент хлороформ–метанол, 9.5:0.5 или 9:1. Использованный в работе 16,16-диметил-8-аза-*D*-гомогона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17а-дион **1** получили аннелированием 3,4-дигидроизохинолина 2-ацетилдимедоном [10].

**16,16-Диметил-12-гидроксиимино-8-аза-*D*-гомогона-1,3,5(10),13-тетраен-17а-он (2).** К раствору 2.22 г (7.5 ммоль) 8-аза-*D*-гомогона-12,17а-дионов **1** в 25 мл EtOH прибавляют раствор, который получают, смешивая 0.56 г (8 ммоль) гидрохлорида гидроксиламина и 0.66 г (8 ммоль) плавящего ацетата натрия в 15 мл EtOH и отфильтровывая выделившийся NaCl. Полученную смесь оставляют при 20 °С, контролируя ход реакции с помощью ТСХ (Silufol UV-254, элюент хлороформ–метанол, 9.5:0.5, проявление в УФ свете или экспозицией в  $\text{I}_2$  с последующим выжиганием при 200–250 °С). Затем реакционную смесь упаривают наполовину и, затравив эфиром до слабого помутнения, оставляют при 5 °С для кристаллизации. Получают 2.2 г гидроксииминопроизводного **2** в виде прозрачных бледно-кремовых призматических кристаллов. Выход 95.2%, т. пл. 230 °С (EtOH–эфир, с разл.). ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3210, 3100–2830, 1635, 1590 пл., 1523, 1495, 1470, 1460–1430, 1360, 1325, 1285, 1225, 1180, 1150, 1120, 1085, 1030, 970, 915, 890, 770, 745; (пленка в вазелине): 3180, 1635, 1523, 1475–1435, 1380, 1365, 1320, 1285, 1120, 970, 915, 770, 745; (раствор в  $\text{CHCl}_3$ ): 3585. УФ спектр (EtOH,  $c$   $2.31 \cdot 10^{-4}$  м/л),  $\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $\epsilon$ ): 200 (19 280), 210 (16 250), 247 (5 635), 317 пл. (14 950), 338 (16 900);  $\lambda_{\text{min}}$ , нм ( $\epsilon$ ): 208.3 (16 030), 239.7 (5635), 270.3 (3900). Найдено, %: С 73.48; Н 7.03; N 9.15.  $[\text{M}]^+$  310.  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 73.52; Н 7.14; N 9.03.  $M$  310.39.

**Производное 2** получают альтернативно кипячением в течение 1 ч эквимолярной смеси 3.5 ммоль 8-аза-*D*-гомогона-12,17а-дионов **1** и гидрохлорида гидроксиламина в EtOH с последующей нейтрализацией раствора эквимолярным количеством этилата натрия с последующей обработкой, как и в описанном выше опыте. Получают 0.99 г оксиминопроизводного **2** в виде прозрачных призматических кристаллов. Выход 91.5%, т. пл. 231–232 °С ( $\text{CHCl}_3$ , с разл.).

**16,16-Диметил-12-метоксиимино-8-аза-*D*-гомогона-1,3,5(10),13-тетраен-17а-он (3).** К раствору 1.48 г (5 ммоль) соединения **1** в 20 мл EtOH прибавляют спиртовой раствор 0.55 мл (10 ммоль) метоксиламина в 10 мл EtOH и оставляют при 20 °С, контролируя ход реакции с помощью ТСХ (см. выше). Спустя 36 ч реакционную смесь упаривают при пониженном давлении досуха, остаток растворяют в  $\text{CHCl}_3$  и, затравив эфиром и гексаном до слабого помутнения, оставляют кристаллизоваться при 5 °С. Получают 1.4 г соединения **3** в виде белых призматических кристаллов. Выход 87.2%, т. пл. 164–167 °С (эфир–гексан, с разл.). ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3050–2830, 1642, 1610 пл., 1575, 1520, 1495, 1450, 1380, 1370–1345, 1320, 1290, 1230, 1220, 1150, 1120, 1095, 1050, 835, 760, 750. УФ спектр (EtOH,  $c$   $4.22 \cdot 10^{-4}$  м/л),  $\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $\epsilon$ ): 199 (19 455), 207 пл. (13 525), 231 пл. (2610), 304 (19 930);  $\lambda_{\text{min}}$ , нм ( $\epsilon$ ): 250 (950). Найдено, %: С 74.24; Н 7.40; N 8.49.  $[\text{M}]^+$  324.  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 74.04; Н 7.46; N 8.64.  $M$  324.48.

**Производное 3** получают альтернативно алкилированием производного **2**. К раствору 0.78 г (2.5 ммоль) соединения **2** в 15 мл EtOH в токе Ag прибавляют 0.1 г (2.5 ммоль) NaOH в 5 мл EtOH, перемешивают в течение 10–15 мин, затем прибавляют раствор 0.17 мл (2.7 ммоль) иодистого метила в 5 мл EtOH. Полученную смесь выдерживают 2 ч при 20 °С, а затем кипятят 1 ч и упаривают досуха. Остаток растворяют в 3–5 мл  $\text{CHCl}_3$  и фильтруют через 3 г нейтрального оксида алюминия, для хроматографии промывая хлороформом. Целевой продукт выделяют, как и в описанном выше эксперименте. Выход 85.1%, т. пл. 166–167 °С (хлороформ–эфир–гексан, с разл.).

**Гидрохлорид 16,16-диметил-12-гидроксиимино-8-аза-*D*-гомогона-1,3,5(10),13-тетра-ен-17а-она (4).** К раствору 0.25 г (0.8 ммоль) соединения **1** в 5 мл EtOH прибавляют раствор 0.065 г (0.94 ммоль) гидрохлорида гидроксиламина в 5 мл EtOH и полученную смесь кипятят 1 ч. Затем упаривают наполовину, разбавляют эфиром до помутнения и оставляют на 36 ч при 5 °С. Выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают на

фильтре смесью спирт–эфир, 1:2, и перекристаллизовывают из спирта с эфиром. Выход 93.5%, т. пл. 232 °С (EtOH, с разл.). ИК спектр (КВг),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3100–2830, 2640 ш, 2385 ш, 1663, 1635, 1612, 1593, 1555; (пленка в вазелине): 2365 ш, 1663, 1610, 1593, 1560, 1500–1420, 1380, 1325, 1315, 1280, 1230, 1220, 1180, 1120, 1095, 1065–1025, 1000, 970, 950, 930, 870, 835, 760, 740. УФ спектр (EtOH,  $c$   $2.35 \cdot 10^{-4}$  м/л),  $\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $\epsilon$ ): 200.4 (17 525), 282.9 (11 100), 324.5 (16 500);  $\lambda_{\text{min}}$ , нм ( $\epsilon$ ): 249.1 (2980), 299.1 (10 000). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.13 (3H, с,  $\text{C}_{(16)}\text{CH}_3$ ); 1.20 (3H, с,  $\text{C}_{(16)}\text{CH}_3$ ); 2.37 (1H, д,  $J = 15.6$ ,  $\text{C}_{(17)}\text{H}_B$ ); 2.49 (1H, д,  $J = 15.6$ ,  $\text{C}_{(17)}\text{H}_A$ ); 2.80 (1H, д,  $J = 16.8$ ,  $\text{C}_{(15)}\text{H}_B$ ); 2.84 (1H, д. д,  $J = 16.8$ ,  $J = 15.6$ ,  $\text{C}_{(11)}\text{H}_B$ ); 3.06 (1H, т. т,  $J = 16.2$ ,  $J = 3.6$ ,  $J = 3.6$ ,  $\text{C}_{(6)}\text{H}_e$ ); 3.19 (1H, д. т. д,  $J = 16.2$ ,  $J = 10.8$ ,  $J = 3.6$ ,  $\text{C}_{(6)}\text{H}_a$ ); 3.63 (1H, д. т. д,  $J = 13.2$ ,  $J = 10.8$ ,  $J = 3.6$ ,  $\text{C}_{(7)}\text{H}_a$ ); 3.87 (1H, д. д,  $J = 16.8$ ,  $J = 4.8$ ,  $\text{C}_{(11)}\text{H}_A$ ); 4.36 (1H, т. т,  $J = 13.2$ ,  $J = 3.6$ ,  $J = 3.6$ ,  $\text{C}_{(7)}\text{H}_e$ ); 5.07 (1H, д. д,  $J = 15.6$ ,  $J = 4.8$ ,  $\text{C}_{(9)}\text{H}_x$ ); 7.26–7.41 (4H, м,  $\text{C}_{(1)}\text{H}$ ,  $\text{C}_{(2)}\text{H}$ ,  $\text{C}_{(3)}\text{H}$ ,  $\text{C}_{(4)}\text{H}$ ). Найдено, %: С 66.00; Н 6.70; Cl 10.57; N 8.07.  $[\text{M}]^+$  311.  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ . Вычислено, %: С 65.79; Н 6.68; Cl 10.22; N 8.08.  $M$  346.86.

Авторы выражают благодарность академику НАН Республики Беларусь, профессору А. А. Ахрему за внимание к проводимым исследованиям и полезные обсуждения результатов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. А. Ахрем, Б. Б. Кузьмицкий, Ф. А. Лахвич, В. А. Хрипач, Ю. Л. Журавков, в кн. *Химия и биология иммунорегуляторов*, Зинатне, Рига, 1985, с. 265.
2. Б. Б. Кузьміцкі, І. Р. Дадзькоў, Ю. Л. Жураўкоў, М. А. Канапля, Г. А. Шафранская, В. У. Гулякевіч, В. М. Пшанічны, У. А. Хрыпач, *Вестні Акад. навук БССР. Сер. біол. навук*, № 1, 79 (1987).
3. Б. Б. Кузьмицкий, И. Г. Дадьков, Ю. Л. Журавков, Н. А. Конопля, Г. С. Любин, А. Е. Машкович, В. М. Насек, О. В. Гулякевич, В. Н. Пшеничный, В. А. Хрипач, *Вестні Акад. навук БССР. Сер. хім. навук*, № 1, 64 (1989).
4. Н. А. Конопля, О. В. Гулякевич, А. Л. Михальчук, Б. Б. Кузьмицкий, *Вестні Акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук*, № 3, 91 (1994).
5. Б. Б. Кузьмицкий, О. В. Стома, Л. М. Слепнева, А. Е. Машкович, В. М. Насек, О. В. Гулякевич, А. Л. Михальчук, *Фармакология и токсикология*, **52**, № 2, 71 (1989).
6. Н. А. Конопля, Г. С. Любин, В. М. Насек, Б. Б. Кузьмицкий, в кн. *Итоги и перспективы развития биоорганической химии в Республике Беларусь*, Гродно, 1998, с. 51.
7. Г. С. Любин, И. Г. Дадьков, О. В. Гулякевич, Б. Б. Кузьмицкий, *Вестні Акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук*, № 2, 93 (1990).
8. А. Л. Михальчук, О. В. Гулякевич, А. А. Ахрем, *ЖОрХ*, **28**, 1771 (1992).
9. О. В. Гулякевич, А. Л. Михальчук, А. А. Ахрем, *ХГС*, 187 (1995). [*Chem. Heterocycl. Contr.*, **31**, 160 (1995)].
10. А. А. Ахрем, А. М. Моисеенков, В. А. Криворучко, Ф. А. Лахвич, А. И. Поселёнов, *Изв. АН СССР, Сер. хім.*, 2078 (1972).
11. O. V. Gulyakevich, I. L. Rubinova, D. V. Rubinov, A. L. Mikhalchuk, *Mendeleev Commun.*, 183 (1998).
12. О. В. Гулякевич, И. Л. Рубинова, Д. В. Рубинов, А. Л. Михальчук, *ЖОХ*, **69**, 1561 (1999).
13. O. V. Gulyakevich, I. L. Rubinova, D. V. Rubinov, A. A. Govorova, A. S. Lyakhov, A. L. Mikhal'chuk, *Mendeleev Commun.*, 119 (1999).
14. О. В. Гулякевич, А. Л. Михальчук, А. И. Веренич, Д. В. Рубинов, А. А. Зенюк, А. А. Ахрем, в кн. *Енамины в органическом синтезе*, УрО РАН, Екатеринбург, 1996, с. 111.
15. Р. Байбл, *Интерпретация спектров ядерного магнитного резонанса (эмпирический подход)*, под ред. Э. И. Фебина, Атомиздат, Москва, 1969, 224 с.
16. А. Жунке, *Ядерный магнитный резонанс в органической химии*, Мир, Москва, 1974, 59 с.

Государственное научное учреждение  
Институт биоорганической химии  
НАН Республики Беларусь, Минск 220141  
e-mail: labst@iboch.bas-net.by

Поступило 10.08.2005