

О. В. Гулякевич, В. Г. Зайцев, А. Л. Михальчук

РЕГИОИЗОМЕРНЫЕ АЦЕТОКСИПРОИЗВОДНЫЕ
8-АЗА-*D*-ГОМОГОНА-12,17а-ДИОНА.
АННЕЛИРОВАНИЕ 1-МЕТИЛ-3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИНА
2-АЦЕТИЛ-4-АЦЕТОКСИЦИКЛОГЕКСАН-1,3-ДИОНОМ

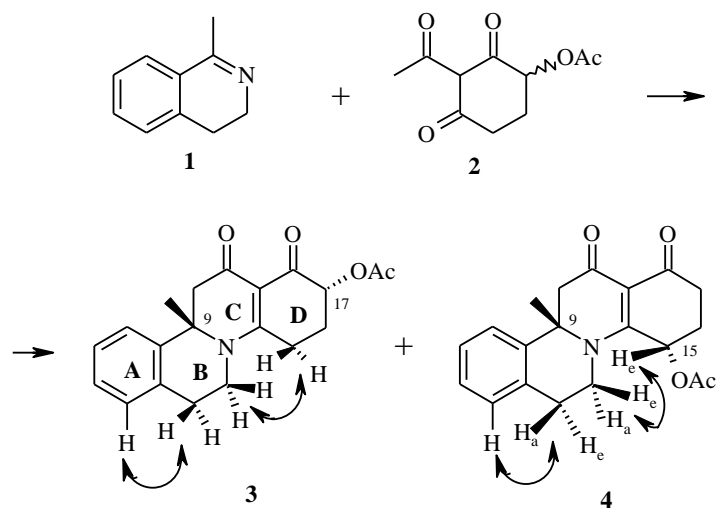
Аннелирование ([2+4]-циклоконденсация) 1-метил-3,4-дигидроизохинолина 2-ацетил-4-ацетоксициклогексан-1,3-дионом приводит к смеси региоизомерных ацетоксипроизводных 9-метил-8-аза-*D*-гомогона-12,17а-диона.

Ключевые слова: 8-аза-*D*-гомогоны, 8-аза-стероиды, 2-ацилциклогексан-1,3-дионы, 3,4-дигидроизохинолины, циклические основания Шиффа, аннелирование, региоселективность, стереохимия.

Реакции аннелирования циклических Шиффовых оснований β -ди-, β,β' -трикарбонильными соединениями или их енольными производными представляют исключительно простой и эффективный подход к построению ABCD-тетрациклической системы гетероаналогов стероидов [1–4]. Интерес к соединениям такого рода обусловлен проявляемой ими биологической активностью [5, 6] и связанной с этим перспективой разработки на их основе новых фармакологических агентов для медицины и ветеринарии [7].

Ранее было показано, что циклоконденсации 3,4-дигидроизохинолинов с 4-замещенными 2-ацетилдимедонами и 2-ацетилциклогексан-1,3-дионом осуществляются регио- и стереоселективно, приводя к 9,17-*транс*-диастереомерам 8-аза-*D*-гомогонов [3, 8–11]. В случае 2-ацетил-4-гидроксициклогексан-1,3-диона образуются смеси региоизомерных 15- и 17-гидроксипроизводных 8-аза-*D*-гомогонов [12], а с 1-алкилзамещенными 3,4-дигидроизохинолинами – исключительно 15-гидроксипроизводные, что указывает, на обращение региохимии названных реакций. Причины такого изменения при переходе от 4-замещенных производных 2-ацилдимедонов [3, 8, 9] к 4-замещенным производным 2-ацетилциклогексан-1,3-диона [10–12] пока еще не вполне ясны. В то же время особенности аннелирования циклических Шиффовых оснований β,β' -трикарбонильными соединениями представляют как теоретический, так и практический интерес, открывая возможности управления их регио- и стереохимическими результатами и получения новых производных 8-аза-стероидов требуемого строения для физико-химических и медико-биологических исследований.

Учитывая изложенное, представлялось важным выяснить, как влияет присутствие метильной группы при азометиновом атоме углерода 3,4-дигидроизохинолина **1** на его аннелирование 2-ацетил-4-ацетоксициклогексан-1,3-дионом (**2**).



Конденсации изохинолина **1** с трикетоном **2** осуществлялись кипячением их эквимольных смесей в спиртах либо выдерживанием указанных смесей при комнатной температуре в соответствии с известными условиями [8, 9]. При этом было показано, что во всех изученных случаях образуется смесь региоизомерных 17- и 15-ацетоксипроизводных 8-аза-*D*-гомогонанов **3** и **4**, соответственно, примерно в одинаковом соотношении.

Как отмечалось ранее [2, 8, 13], первичным актом взаимодействия проявляющих основные свойства 3,4-дигидроизохинолинов с проявляющими кислотные свойства β, β' -трикетонами является образование солей, что способствует протеканию реакций вследствие кулоновских взаимодействий ионизированных реагентов. Очевидно, что разбавление реакционной среды в этом случае должно в меньшей степени сказываться на скорости реакции, нежели в случае взаимодействия неионизированных реагентов. Тем не менее, для обсуждаемых взаимодействий азометина **1** с β, β' -трикетоном **2** установлено существенное снижение скорости реакции при разбавлении. Так, если для завершения реакции при соотношении (**1** + **2**) : растворитель, равном $\sim 1 : 50$, потребовалось ~ 5 ч, то при соотношении указанных компонентов $\sim 1 : 100$ время реакции составило ~ 25 ч, а при соотношении $\sim 1 : 200$ реакция не была завершена и после 72 ч кипячения. Такая зависимость скорости реакции от степени разбавления может быть обусловлена, в частности, конформационными и/или таутомерными превращениями взаимодействующих соединений, когда не каждое "соударение" молекул ведет к образованию продуктов. При этом нагревание в изученных экспериментах незначительно сказывается на скорости реакции, если указанное выше соотношение $\leq 1 : 50$.

Согласно полученным данным, ацетоксипроизводные **3** и **4** выделены в виде 9,17- и 9,15-*транс*-диастереомеров, что может свидетельствовать в пользу стереоспецифичности изучаемой реакции. Однако, поскольку продукты **3** и **4** были выделены хроматографически с суммарным выходом ~57%, а минорные *цис*-диастереомеры могли быть утрачены в процессе выделения, с уверенностью можно говорить лишь о стереоселективности процесса.

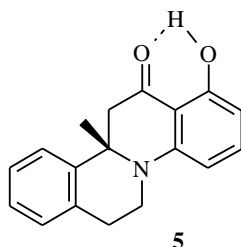
Состав и строение, приписанные ацетоксипроизводным **3**, **4**, согласуются с результатами элементного анализа и спектральными данными.

В масс-спектрах ацетоксипроизводных **3** и **4** присутствуют сигналы, отвечающие молекулярным ионам, и сопутствующие им сигналы ион-радикалов $[M+1]^+$, характерные для азотсодержащих гетероциклов, а также пики $[M-15]^+$, отвечающие продуктам ионной фрагментации с отщеплением метильных групп. При этом пути фрагментации молекулярных ионов соединений **3** и **4** различны. Так, если для первого наиболее интенсивными ($\geq 40\%$) являются ион-радикалы с массами 264, 253, 238, 210 и 144, то для второго – ион-радикалы с массами 324, 280, 264, 236, 115.

В ИК спектрах ацетатов **3** и **4** присутствуют полосы поглощения (ПП) при ~ 1750 и ~ 1240 см^{-1} , обусловленные колебаниями связей $\text{C}=\text{O}$ и $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ и подтверждающие присутствие в структурах этих соединений сложноэфирных группировок [9]. В области $1710-1680$ см^{-1} расположены интенсивные асимметричные ПП, связанные с присутствием карбонильных групп в положениях 12 и 17а [9], и ПП средней интенсивности (35–40%) при ~ 1630 см^{-1} , отнесенные к колебаниям связи $\text{C}_{(13)}=\text{C}_{(14)}$. Дифференцирование спектральных контуров в области $1715-1670$ см^{-1} показало, что расположенные в этой области спектра ПП являются составными и обусловлены вкладами 4–6 компонент разной интенсивности. Две наиболее интенсивные из них, по-видимому, связаны с симметричными и антисимметричными валентными колебаниями групп $\text{C}=\text{O}$, а компоненты малой интенсивности – с деформационными колебаниями тех же групп, однако строгое отнесение этих ПП пока затруднительно. В ИК спектрах также присутствуют ПП средней интенсивности в области $790-740$ см^{-1} , характерные для колебаний связей $\text{C}-\text{N}$. Таким образом, совокупность рассмотренных данных подтверждает присутствие в молекулах производных **3** и **4** как ацетоксигрупп, так и фрагментов $\text{N}_{(8)}-\text{C}_{(14)}=\text{C}_{(13)}(-\text{C}_{(12)}=\text{O})-\text{C}_{(17a)}=\text{O}$.

Как и у ранее описанных 8-азастероидов, содержащих аминovinилдикарбонильные фрагменты [3, 6, 8, 9], в спектрах электронного поглощения производных **3** и **4** присутствуют две интенсивные ($\lg \epsilon > 4$) асимметричные ПП, обусловленные $\pi \rightarrow \pi^*$ электронными переходами. Дифференцирование спектральных контуров показало, что длинноволновые ПП (300–320 нм) имеют составной характер и обусловлены вкладами нескольких составляющих с максимумами при 291.8 и 308.8 нм в случае соединения **3** и 291.2, 310 и 324.7 нм в случае соединения **4**. В то же время коротковолновые ПП (260–270 нм) сохранили свой вид и после процедуры дифференциальной обработки, которая позволила установить их более точное положение: 264.7 нм для ацетата **3** и 262.7 нм для ацетата **4**. Существенным отличием 15-ацетоксипроизводного **4** от его

17-замещенного изомера **3** является присутствие в спектре электронного поглощения слабой длинноволновой ПП в области ~380 нм и желто-зеленая люминесценция раствора в спирте. Эти свойства производного **4** могут быть обусловлены примесями, например образующимся в результате его расщепления фенолом **5**.



Однако доказательств для такого предположения получить пока не удалось, так как ацетаты **3** и **4** не выдерживают условий хромато-масс-спектрометрии, а методы ТСХ или ЯМР недостаточно чувствительны. Весьма красноречивыми и принципиально важными для структурных отнесений представляются различия в положении длинноволновых ПП соединений **3** и **4**. Так, у 15-ацетоксипроизводного **4** указанная ПП расположена при ~312 нм, а у 17-ацетоксипроизводного **3** – при ~305 нм. Аналогичное различие в положении длинноволновых ПП наблюдалось и в случае соответствующих 15- и 17-гидроксипроизводных [12].

Наиболее информативным при изучении строения соединений **3** и **4** оказался метод ЯМР ^1H , позволивший осуществить доказательные стереоструктурные отнесения на основании наблюдаемых спектральных различий (ИК, УФ, ЯМР ^1H и масс-спектр). Так, в спектрах ЯМР ^1H обоих соединений имеются сигналы протонов изохинолинового (**AB**) и хинолонового (**CD**) фрагментов, подтверждающие их общность с ранее описанными производными ряда 8-аза-*D*-гомогона-12,17а-диона [3, 9]. Для спектров производных **3** и **4** характерно присутствие трехпротонных синглетов резонансного поглощения группы 9-Ме и 15- или 17-ацетоксизаместителя.

Важным различием спектров соединений **3** и **4** являются величина химического сдвига и вид сигнала метинового протона, находящегося в том же положении, что и ацетоксигруппа. Так, в случае ацетата **3** сигнал 15-Н находится при 5.20 м. д. и имеет вид дублета дублетов с КССВ $J_1 = 5.0$ и $J_2 = 13.0$ Гц, указывающими на его квазиаксиальное расположение. В то же время сигнал 17-Н ацетата **4** находится при 6.01 м. д. и имеет вид триплета с КССВ $J_{1,2} = 3.0$ Гц, указывающей на его квазиэкваториальное положение.

Существенно также различие и в химических сдвигах протонов 7- H_e соединений **3** и **4**, достигающее 0.33 м. д. Оно связано с различиями в стереоэлектронном окружении указанных протонов. В спектре ацетата **3** химический сдвиг протона 7- H_e соответствует химическим сдвигам аналогичных протонов 15-незамещенных 8-азастероидов (δ 4.05–4.30 м. д. [3, 9]). В спектре ацетата **4** сигнал аналогичного протона смещен в область сильного поля на 0.33 м. д., что можно объяснить анизотропным влиянием квазиаксиальной 15-ацетоксигруппы.

Данные ЯЭО для соединения **4** показали наличие дальних спин-спиновых взаимодействий протонов группы $C_{(7)}H_2$ с протоном 15- H_c как в прямом, так и обратном экспериментах. В случае соединения **3** дальние спин-спиновые взаимодействия наблюдались для протонов групп $C_{(7)}H_2$ и $C_{(15)}H_2$. На схеме показаны также дальние спин-спиновые взаимодействия для других групп протонов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использованный в исследовании 3,4-дигидроизохинолин **1** получен циклодегидратацией гомоватрилацетамида хлорокисью фосфора по Бишлеру–Напиральскому [14], а β,β' -трикетон **2** – по известной методике [15]. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью продуктов осуществляли методом ТСХ на пластинках Silica gel F₆₀ 254 (Merck), элюент хлороформ–метанол, 9.5:0.5; проявление в УФ свете или парами иода с последующим выжиганием при 250–350 °С. Температуры плавления определены на нагревательном блоке Voetius. ИК спектры получены на приборе UR-20 для таблеток KBr. УФ спектры сняты на спектрофотометре Specord M-400 для растворов в этаноле. Масс-спектры получены на масс-спектрометре Shimadzu MS QP-5000 (прямой ввод образца, энергия ионизирующих электронов 70 эВ). Спектры ЯМР 1H зарегистрированы на радиоспектрометре Bruker AC-200 (200 МГц), растворитель – $CDCl_3$, внутренний стандарт ТМС, точность измерения составляла 0.5 Гц.

рац-17-Ацетокси-9-метил-8-аза-D-гомогона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17а-дион (3) и рац-15-ацетокси-9-метил-8-аза-D-гомогона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17а-дион (4). Смесь 131 мг (1 ммоль) изохинолина **1** и 191 мг (1 ммоль) β,β' -трикетона **2** в 4 мл этанола кипятят 5 ч в атмосфере аргона, следя за ходом реакции с помощью ТСХ. Затем реакционную смесь упаривают, сухой остаток промывают эфиром, растворяют в хлороформе и подвергают флеш-хроматографии на 8 г силикагеля 5/40 μ (Сhemapol), элюируя смесью хлороформ–метанол, 9.5:0.5. Первые элюаты, согласно данным хромато-масс-спектрометрии, содержат смесь низкомолекулярных (до 180 а. е. массы) побочных продуктов, среди которых присутствует 2,6-дигидроксиацетофенон (2-ацетилрезорцин, $[M]^+$ 152.15). Из второй порции элюатов после упаривания и кристаллизации полученного остатка из смеси спирт–эфир получают 77 мг (25%) 15-ацетоксипроизводного **4** ($R_f = 0.3$) в виде желтых призматических кристаллов. Т. пл. 235–242 °С (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3020–2850, 1751, 1710–1680, 1630, 1542–1518, 1500, 1459, 1385, 1360, 1340, 1244–1212, 1146, 1045, 780–740. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 261.6 (13275), 311.6 (14390), 377.3 (1035); λ_{min} , нм (ϵ): 230.4 (3760), 280.4 (5560), 359.3 (955). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.60 (3H, с, 9- CH_3); 2.20 (3H, с, 15- $COCH_3$); 2.04–2.30 (2H, м, 16-, 16- H_2); 2.30–2.64 (2H, м, 17-, 17- H_2); 2.68 (1H, д, $J = 16.0$, 11- H_B); 2.80 (1H, д, $J = 16.0$, 11- H_A); 2.91 (1H, т. т, $J = 3.0$, $J = 3.0$, $J = 15.0$, 6- H_C); 3.13 (1H, д. т. д, $J = 3.0$, $J = 13.0$, $J = 15.0$, 6- H_D); 3.32 (1H, д. д. д, $J = 3.0$, $J = 13.0$, $J = 13.0$, 7- H_A); 3.94 (1H, т. т, $J = 3.0$, $J = 3.0$, $J = 13.0$, 7- H_C); 6.01 (1H, т, $J = 3.0$, $J = 3.0$, 15- H_E); 7.09–7.36 (4H, м, 1-, 2-, 3-, 4-H). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 340.35 $[M+1]^+$ (5.60); 339.35 $[M]^+$ (23.65); 325.30 (11.04); 324.30 (46.47); 296.30 (13.72); 282.30 (9.67); 281.30 (20.01); 280.30 (83.25); 279.25 (9.63); 278.30 (6.88); 269.25 (8.82); 268.25 (6.00); 266.25 (15.58); 265.25 (20.05); 264.25 (91.89); 262.25 (6.88); 254.25 (35.45); 252.25 (11.54); 249.20 (8.71); 238.25 (7.27); 237.25 (11.46); 236.25 (58.54); 208.25 (16.76); 196.20 (9.42); 194.25 (6.71); 182.20 (7.61); 180.20 (10.26); 168.15 (8.70); 167.15 (10.56); 152.10 (6.40); 146.15 (8.60); 145.15 (8.19); 144.15 (20.18); 143.15 (16.42); 142.15 (6.63); 141.10 (7.21); 132.25 (9.40); 131.20 (10.97); 130.10 (12.81); 129.15 (17.32); 128.10 (33.31); 127.10 (12.87); 118 (7.11); 117.15 (14.00); 116.15 (12.00); 115.10 (40.24); 110.45 (6.18); 108.70 (8.41); 105.05 (10.00); 104.05 (7.88); 103.10 (18.18); 102.10 (12.97); 95.60 (6.43); 90.80 (31.05); 89.10 (9.94); 85 (7.17); 83 (10.32); 79.05 (12.16); 78.05 (10.09); 77.05 (33.83); 76.05 (7.36); 67.05 (7.37); 66.05 (8.55); 65.05 (27.38); 64.05 (7.79); 63.05 (14.72); 60 (18.39); 55.05 (24.00); 53.05 (20.10); 52.05 (9.65); 51.05 (17.58); 45.10 (25.50); 44.10 (16.83); 43.10 (100); 42.10 (13.77); 41.10 (21.17); 39.10 (32.06); 36.05 (7.77). Найдено, %: С 70.83, 70.72; Н 6.22, 6.28; N 4.05, 4.11. $C_{20}H_{21}NO_4$. Вычислено, %: С 70.78; Н 6.24; N 4.13. М 339.39.

Из третьей порции элюатов выделяют 99 мг (32%) 17-ацетоксипроизводного **3** ($R_f = 0.19$) в виде бледно-желтых игольчатых кристаллов. Т. пл. 213–216 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3000–2830, 1753, 1715–1680, 1630, 1530, 1504, 1470–1447, 1420, 1386, 1262–1222, 1141, 1053, 789, 778. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 265 (15190); 304.6 (16065); λ_{min} , нм (ϵ): 229.3 (995); 280 (8250). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.60 (3H, с, 9- CH_3); 1.94–2.40 (3H, м, 16- H_2 , 15-H); 2.18 (3H, с, 17- COCH_3); 2.62–2.95 (1H, м, 15-H); 2.64 (1H, д, $J = 16.0$, 11- H_B); 2.77 (1H, д, $J = 16.0$, 11- H_A); 2.95 (1H, т. т., $J = 3.5$, $J = 3.5$, $J = 15.0$, 6- H_C); 3.13 (1H, д. т. д., $J = 3.5$, $J = 13.0$, $J = 15.0$, 6- H_A); 3.42 (1H, д. д. д., $J = 3.5$, $J = 13.0$, $J = 13.0$, 7- H_A); 4.27 (1H, т. т., $J = 3.5$, $J = 3.5$, $J = 13.0$, 7- H_C); 5.20 (1H, д. д., $J = 5.0$, $J = 13.0$, 17- H_A); 7.08–7.36 (4H, м, 1-, 2-, 3-, 4-H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 340.35 [$\text{M}+1$] $^+$ (6.72); 339.35 [M] $^+$ (24.31); 324.30 (14.15); 296.30 (10.20); 280.30 (12.08); 266.20 (9.31); 265.30 (13.25); 264.25 (68.19); 154.20 (9.04); 253.20 (47.31); 252.25 (8.42); 239.20 (9.45); 238.20 (75.77); 236.25 (8.33); 225.20 (12.60); 224.25 (9.80); 211.25 (9.77); 210.25 (60.40); 208.25 (6.42); 197.25 (22.51); 196.25 (15.33); 182.20 (27.41); 180.20 (6.81); 170.20 (11.19); 168.15 (6.59); 167.15 (9.42); 146.15 (7.74); 145.15 (7.64); 144.15 (47.29); 143.15 (13.12); 141.10 (6.77); 131.15 (6.94); 130.10 (15.15); 129.15 (16.61); 128.10 (28.99); 127.10 (10.11); 117.15 (10.05); 116.15 (8.22); 115.10 (28.89); 103.10 (13.80); 102.15 (6.09); 91.05 (16.87); 79.05 (7.70); 78.10 (6.24); 77.05 (20.48); 67.05 (10.19); 66.05 (6.90); 65.05 (15.95); 63.05 (8.34); 60.00 (12.12); 55.05 (14.14); 54.10 (6.83); 53.05 (27.71); 52.05 (6.98); 51.05 (12.25); 45.10 (16.70); 44.10 (21.38); 43.10 (100); 42.15 (12.57); 41.10 (19.96); 39.10 (20.00). Найдено, %: С 70.69, 70.81; Н 6.20, 6.24; N 4.11, 4.07. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 70.78; Н 6.24; N 4.13. М 339.39.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. A. Akhrem, Yu. A. Titov, *Total Steroid Synthesis*, Plenum Press, N. Y., London, 1970, 362.
2. M. von Strandtmann, M. Cohen, J. Shavel, jr., *J. Org. Chem.*, **33**, 797 (1966).
3. О. В. Гулякевич, А. Л. Михальчук, А. И. Веренич, Д. Б. Рубинов, А. А. Зенюк, А. А. Ахрем, *Енамины в органическом синтезе*, УрО РАН, Екатеринбург, 1996, 111.
4. Ф. А. Лахвич, Л. Г. Лис, А. А. Ахрем, *Успехи химии*, **53**, 1014 (1984).
5. А. А. Ахрем, Б. Б. Кузьмицкий, Ф. А. Лахвич, В. А. Хрипач, Ю. Л. Журавков, *Химия и биология иммунорегуляторов*, Зинатне, Рига, 1985, 265.
6. Н. А. Конопля, О. В. Гулякевич, А. Л. Михальчук, Б. Б. Кузьмицкий, *Весті АН Беларусі. Сер. хім. навук*, № 3, 91 (1994).
7. Б. Б. Кузьмицкий, Я. Э. Кенисберг, Б. Я. Бирман, В. П. Голубничий, О. В. Гулякевич, А. с. СССР 1225083 (1984); *Б. И.* № 39–40, 194 (1993).
8. А. Л. Михальчук, О. В. Гулякевич, А. А. Зенюк, А. В. Корчик, Л. Г. Лис, Л. И. Ухова, В. А. Хрипач, *ДАН*, **317**, 1397 (1991).
9. А. Л. Михальчук, О. В. Гулякевич, Д. Б. Рубинов, А. А. Ахрем, *ХГС*, 374 (1993).
10. О. В. Гулякевич, В. Г. Зайцев, А. Л. Михальчук, *ЖОХ*, **69**, 1041 (1999).
11. О. В. Гулякевич, В. Г. Зайцев, А. Л. Михальчук, *ХГС*, 1092 (2000).
12. О. В. Гулякевич, В. Г. Зайцев, А. Л. Михальчук, *ЖОХ*, **70**, 1581 (2000).
13. А. Л. Михальчук, О. В. Гулякевич, Ю. В. Шкляев, В. С. Шкляев, А. А. Ахрем, *ХГС*, 681 (1998).
14. В. М. Уэли, Т. Р. Говиндачари, *Органические реакции*, Изд-во иностр. лит., Москва, сб. 6, 1953, 98.
15. V. G. Zaitsev, G. I. Polozov, and F. A. Lakhvich, *Tetrahedron*, **50**, 6377 (1994).

Институт биоорганической химии
Национальной академии наук
Республики Беларусь, Минск 220141
e-mail: mikhalch@imaph.bas-net.by

Поступило в редакцию 19.01.2001