

УДК 547.794+542.91+547.92

ХИМИЯ

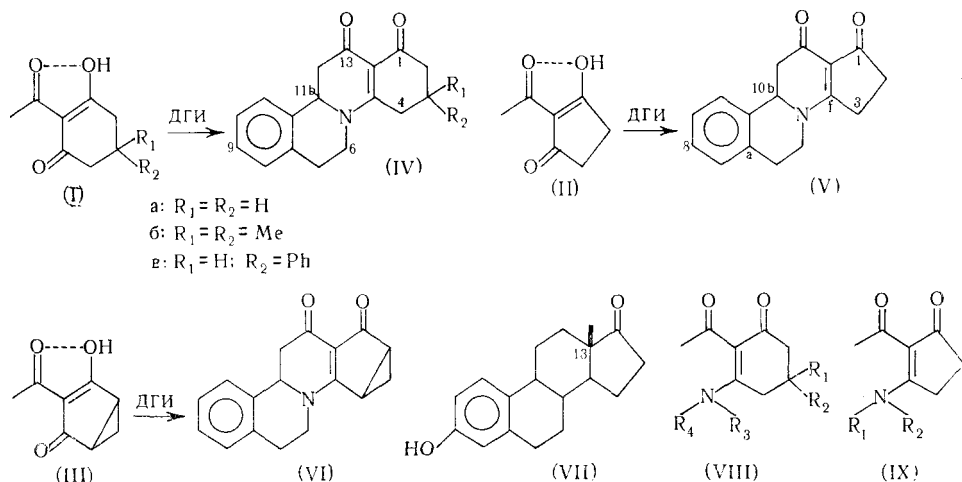
Академик АН БССР А. А. АХРЕМ, А. М. МОИСЕЕНКОВ, А. И. ПОСЕЛЕНОВ

ПОДХОД К СИНТЕЗУ 8-АЗАЭСТРАНОВ НА ОСНОВЕ БЕНЗО[а]ЦИКЛОАЛКАНО[f]ХИНОЛИЗИНОВ

Разнообразная физиологическая активность азастероидов делает этот класс соединений перспективным с различных точек зрения. Особый интерес вызывают при этом 8-азаэстраны и родственные им бензохинолизины, среди которых обнаружены высокоактивные вещества (¹⁻⁵). Из ряда возможных схем построения 8-азаэстероидов весьма многообещающей представляется схема направленной трансформации ставших недавно легкодоступными производных бензохинолизинов, синтезируемых на основе циклических β-трикарбонилметанов (⁶⁻⁸). Некоторые из полученных нами в этом направлении данных и составляют предмет настоящего сообщения.

Реакция циклогексановых β-трикетонеров (I) с 3,4-дигидроизохинолином (ДГИ) приводит к образованию хинолизинов (IV), обладающих структурным родством с отдельными представителями изохинолиновых алкалоидов. Реакция ДГИ с β-трикетонами (II) и (III) протекает аналогично, приводя к соответствующим виниловым лактамам (V) и (VI). Последние наряду с дибензохинолизинами (IV), может рассматриваться как C₁₃-дезметильные 8-азааналоги эстрона (VII).

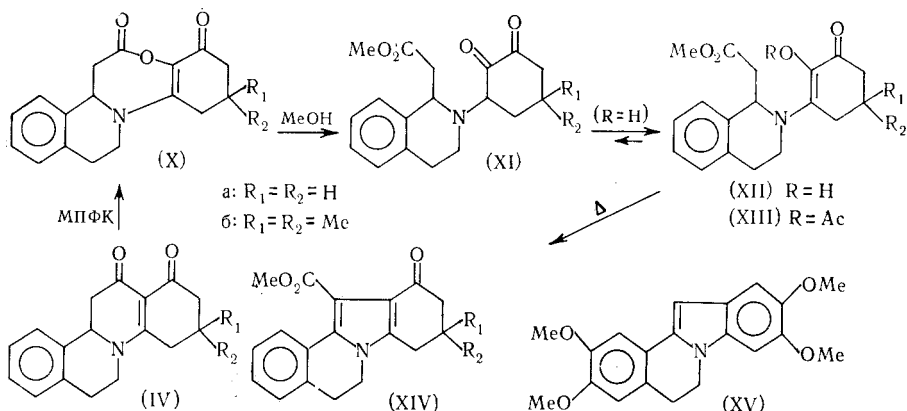
Строение соединений IV—VI надежно подтверждено физико-химическими данными. Так, сравнение спектров поглощения указанных соединений и синтезированных нами ранее (^{9, 10}) в качестве моделей аминокпроизводных VIII и IX выявило наличие в обоих рядах веществ сходного енаминдикарбонильного фрагмента. Спектры п.м.р. содержат в районе δ 4,9—5,1 м.д. характерный резонансный сигнал ангулярного бензильного протона при C_{11b} для IV или C_{10b} для V и VI. Сигнал имеет форму 4 уширенных линий примерно равной интенсивности с наблюдаемым расщеплением J 5—6 и 12—14 гц.



Методом двойного резонанса показано, что квартет этот представляет собой часть X спектра АВХ, который образуют бензильный протон и протоны метиленовой группы при C₁₁ (C₁₂), причем бензильный протон дол-

жен занимать квазиаксиальное положение (¹¹). Эти данные в совокупности с данными и.-к. спектров указывают, по-видимому, на *цис-B/C*-сочленение в тетрациклических молекулах IV — VI.

Подобно енаминодикетонам VIII и IX виниловые лактамы IV — VI оказались химически весьма инертными, по крайней мере в реакции с различными алкилирующими агентами, действие которых изучалось с целью выхода к C₁₃-замещенным азаэстранам. В присутствии же более сильных электрофильных реагентов, например, перкислот, нами впервые в подобном ряду веществ наблюдалось протекание реакции Байера — Виллигера. Исключение составил циклопентанохинолизин V, устойчивый к воздействию перкислот в различных условиях. Его аналог VI подвергается медленному окислению моноперфталевой кислотой (МПФК), а в ряду дибензо[a, f]хинолизинов IV реакция протекает уже сравнительно легко. Образующиеся при этом соединения имеют одинаковую природу и, в соответствии с результатами элементарного и масс-спектрометрического анализов, являются продуктами окисления по Байеру — Виллигеру. Данные спектров поглощения и п.м.р. согласуются со структурой X для этих продуктов, обладающих фиксированным транс-енаминкетонным хромофором. Справедливость такого отнесения подтверждается последующими химическими превращениями ε-лактонов X. Например, они легко подвергаются алкоголизу с образованием эфиров, являющихся равновесной смесью



α-дикето-(XI) и кетенольной (XII) форм с преобладанием последней. Енаминкетолы (XII) в мягких условиях превращаются в О-ацетаты (XIII), при щелочном омылении которых регенерируются аминдикетоны XI, XII.

Полифункциональная система соединений XI—XIII позволяет предвидеть синтез на ее основе некоторых природных и родственных им веществ. Так, кипячение в тетралине приводит к производным дибензо[b, g]пирроколина XLV, строение которых следует из совокупности физико-химических данных. В частности, в спектрах п.м.р. отсутствуют сигналы олефиновых и метиновых протонов. Образование XIV легко представить, исходя из дикетоформы XI в результате совместного протекания процессов термической конденсации альдольного типа и дегидрирования. Следует отметить, что кетоэфиры XIV близки по своей структуре к продукту деградации XV редко встречающихся дибензопирроколиновых алкалоидов (¹²).

В настоящее время продолжается работа по построению соединения ряда 8-азаэстра на основе хинолизинов IV—VI.

Температуры плавления определены на блоке Кофлера. И.-к. спектры (в KBr) получены на приборе UR-10, у.-ф. спектры — на регистрирующем спектрофотометре EPS-2 в спиртовых растворах.

Раствор 3 г Ia и 2,6 г ДГИ в 100 мл спирта кипятили 3 часа, и выпав-

ший при охлаждении осадок кристаллизовали из спирта. Получено 3 г (56%) 2, 3, 4, 7, 8, 11в, 12, 13-октагидро-1Н-дibenзо[а, f]хинолизиндиона-1, 13 (IVa), т. пл. 212—214°. И.-к. спектр (ν , см⁻¹): 1530, 1595, 1670. У.-ф. спектр (λ_{max} , мμ) 266 (ϵ 15400); 306 (ϵ 17300).

Найдено %: С 76,06; Н 6,40; N 5,31
C₁₇H₁₇NO₂. Вычислено %: С 76,38; Н 6,41; N 5,24

Соединения IVб, в, V и VI получены аналогично с выходом 50—55%; характеристики их приведены в табл. 1. Данные элементарного анализа во всех случаях соответствуют вычисленным.

Таблица 1

Соединение	Т. пл., °С (из спирта)	ν , см ⁻¹	λ_{max} , мμ (ϵ)
IVб. 3,3-Диметил-2, 3, 4, 7, 8, 11в, 12, 13-октагидро-1Н-дibenзо[а, f]хинолизиндион-1,13	196—197	1520, 1600, 1680	267 (13 200) 310 (17 500)
IVв. 3-Фенил-2, 3, 4, 7, 8, 11в, 12, 13-октагидро-1Н-дibenзо[а, f]хинолизиндион-1,13	262—263	1515, 1612, 1680	268 (16 000) 308 (19 200)
V. 1, 2, 3, 5, 6, 10в, 11, 12-Октагидробензо[а]циклопентано[f]хинолизиндион-1,12	295—297	1485, 1565, 1590, 1625, 1695	259 (28 800) 293 (17 600)
VI. 2,3-Метилено-1, 2, 3, 5, 6, 10в, 11, 12-октагидробензо[а]циклопентано[f]хинолизиндион-1,12	284—286	1485, 1565, 1590, 1615, 1680	272 (11 100) 303 (12 700)

К перемешиваемому раствору 1,2 г IVa в 30 мл CHCl₃ при —5 ÷ 0° прибавили 1,5-мольный избыток эфирного раствора МПФК. Смесь выдерживали при комнатной температуре 45 мин., затем обработали, как обычно. Получено 850 мг (65%) ϵ -лактона N-(циклогексен-2-ол-2-он-1-ил-3)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил-1-уксусной кислоты Ха, т. пл. 186—188° (из ацетона). И.-к. спектр (ν , см⁻¹): 1568, 1585, 1640, 1715, 1757, У.-ф. спектр (в диоксане: λ_{max} 308 мμ (ϵ 19400). Спектр п.м.р.: δ_{H} бензильн 5,11 м.д. (триплет; J = 6 гц). Данные элементарного анализа соответствуют вычисленным по брутто-формуле C₁₇H₁₇NO₃.

Аналогично с выходом 55% получен ϵ -лактон N-(5,5-диметилциклогексен-2-ол-2-он-1-ил-3)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил-1-уксусной кислоты (Хб), т. пл. 196—198° (из ацетона). И.-к. спектр (ν , см⁻¹): 1567, 1585, 1634, 1718, 1754. У.-ф. спектр (в диоксане): λ_{max} 307 мμ (ϵ 19100). Спектр п.м.р. δ_{H} бензильн 5,11 м.д. (триплет, J = 6 гц). Данные элементарного анализа соответствуют вычисленным по брутто-формуле C₁₉H₂₁NO₃.

Раствор 0,4 г Ха в 25 мл CH₃OH оставили при комнатной температуре на 48 час., затем обработали, как обычно. Получено 250 мг (56%) метилового эфира N-(циклогексен-2-ол-2-он-1-ил-3)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил-1-уксусной кислоты (XI; XIIa), т. пл. 111—112° (из ацетона). И.-к. спектр (ν , см⁻¹): 1570, 1635, 1740, 3350. У.-ф. спектр: λ_{max} 345 мμ (ϵ 18900). Элементарный анализ соответствует брутто-формуле C₁₈H₂₁NO₄.

Ацетат XIIa охарактеризован в виде хлоргидрата — иглы с т. пл. 93—96° (из смеси метанол — эфир). И.-к. спектр (ν , см⁻¹): 1555, 1635, 1734, 1772, 2800—3200. У.-ф. спектр: λ_{max} 314 мμ (ϵ 15300). Элементарный анализ соответствует брутто-формуле C₂₀H₂₄NCIO₅.

Метанолиз Хб дал с выходом 50% метиловый эфир N-(5,5-диметилциклогексен-2-ол-2-он-1-ил-3)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил-1-уксусной кислоты (XI; XIIб); т. пл. 110—111° (из эфира). И.-к. спектр (ν , см⁻¹): 1570, 1635, 1742, 3350. У.-ф. спектр: λ_{max} 345 мμ (ϵ 28100). Элементарный анализ соответствует брутто-формуле C₂₀H₂₅NO₄.

Ацетат XIIIб — призмы с т. пл. 123—124° (из эфира). И.-к. спектр (ν , см⁻¹): 1600, 1660, 1750, 1755, у.-ф. спектр: λ_{max} 314 мμ (ε 24600). Элементарный анализ соответствует брутто-формуле C₂₂H₂₇NO₅.

Раствор 1,3 г эфира XI, XIIa в 5 мл тетралина нагревали при кипении в атмосфере Ar 10 час. Выпавший при охлаждении продукт кристаллизовали из ацетона. Получено 150 мг (12%) 12-карбометокси-1,2,3,4,6,7-гексагидродибензо[b, g]пирроколинона-1 (XIVa), т. пл. 163—165°. И.-к. спектр (ν , см⁻¹): 1655, 1723. У.-ф. спектр λ_{max} , мμ 226 (ε 22000); 256 (ε 14300); 321 (ε 16500). Элементарный анализ соответствует брутто-формуле C₁₈H₁₇NO₃.

Аналогично получен 12-карбометокси-3,3-диметил-1,2,3,4,6,7-гексагидродибензо[b, g]пирроколинон-1 (XIVб) (выход 30%), т. пл. 217—218°. И.-к. спектр (ν , см⁻¹): 1660, 1725. У.-ф. спектр (λ_{max} , мμ) 227 (ε 22000); 256 (ε 14700); 318 (ε 17000). Элементарный анализ отвечает брутто-формуле C₂₀H₂₁NO₃.

Авторы приносят благодарность В. А. Криворучко и Ф. А. Лахвичу за помощь, оказанную при выполнении данной работы.

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского
Академии наук СССР
Москва

Поступило
6 VIII 1971

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ N. A. Nelson et al., J. Am. Chem. Soc., **82**, 2573 (1960). ² M. Alauddin, M. Martin—Smith, J. Pharm. Pharmacol., **14**, 469 (1962). ³ M. W. Osborne, M. M. Winbury, W. M. Govier, Federat. Proc., **22**, 308 (1963). ⁴ R. E. Brown, D. M. Lustgarten et al., J. Med. Chem., **7**, 232 (1964). ⁵ S. K. Saksena, R. R. Chaudhury, J. Reproduct. and Fertility, **19**, № 1, 177 (1969). ⁶ M. von Strandtmann, M. P. Cohen, J. Shavel jr., J. Organ. Chem., **31**, 797 (1966). ⁷ А. А. Ахрем, А. М. Моисеенков и др., Изв. АН СССР, сер. хим., **1969**, 2338. ⁸ А. А. Ахрем, А. М. Моисеенков, В. А. Криворучко, там же, **1971**, 1126. ⁹ А. А. Ахрем, А. М. Моисеенков и др., там же, **1971**, 594. ¹⁰ А. А. Ахрем, А. М. Моисеенков и др., там же, **1971**, 1746. ¹¹ M. Karplus, J. Chem. Phys., **30**, 11 (1959). ¹² J. Ewing, G. K. Hughes et al., Nature, **169**, 618 (1952).