

О. В. Гулякевич, А. Л. Михальчук, А. С. Ляхов, И. П. Антонец,  
А. А. Говорова, А. А. Ахрем

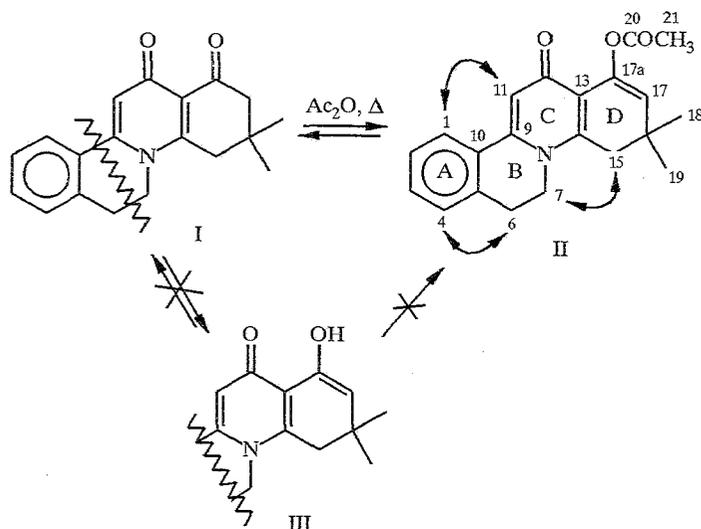
**17 $\alpha$ -АЦЕТОКСИ-16,16-ДИМЕТИЛ-8-АЗА-D-ГОМОГОНА-  
1,3,5(10),9(11),13, 17-ГЕКСАЕН-12-ОН —  
ПРОДУКТ АЦИЛОТРОПНОЙ ПЕРЕГРУППИРОВКИ  
ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ 16,16-ДИМЕТИЛ-8-АЗА-D-ГОМОГОНА-  
1,3,5(10),9(11), 13-ПЕНТАЕН-12,17 $\alpha$ -ДИОНА  
С УКСУСНЫМ АНГИДРИДОМ**

При взаимодействии 16,16-диметил-8-аза-D-гомогона-1,3,5(10),9(11),13-пентаен-12,17 $\alpha$ -диона с уксусным ангидридом имеет место ацилотропная перегруппировка и образование единственного продукта 17 $\alpha$ -ацетокси-16,16-диметил-8-аза-D-гомогона-1,3,5(10),9(11),13, 17 $\alpha$ -гексаен-12-она. Изучено влияние ацетата натрия и концентрации уксусной кислоты на результат реакции. Строение продукта доказано с помощью данных элементного анализа, ИК, УФ,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии, а также рентгеноструктурного анализа.

Ранее сообщалось [1, 2] об окислительно-восстановительном дезоксигенировании 8-аза-D-гомогона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17 $\alpha$ -дионов (1,13(2H)-2,3,4,6,7,11b,12-гептагидродибензо[*a,f*]хинолизин-1,13-дионов) под действием уксусного ангидрида, которое приводит к не доступным с помощью известных методов синтеза производным 8-аза-стероидов, относящимся к группе низкомолекулярных неантигенных иммуномодуляторов [3]. Эта реакция представляет теоретический и практический интерес как модельный процесс в исследованиях новых химических и биохимических превращений конденсированных азинов, широко представленных природными [4] и синтетическими аналогами [5].

Для выяснения некоторых аспектов механизма и области применения указанной реакции было предпринято ее исследование в приложении к 9,11-дегидропроизводным 8-аза-D-гомогонана, не имеющим подвижных бензильных протонов при атоме С(9), наличие которых, как мы считаем, является необходимым условием окислительно-восстановительного процесса [1, 2]. В качестве модели был избран 8-аза-D-гомогонан (I), полученный аннелированием 3,4-дигидроизохинолина 2-хлорацетилдимедоном [6]. Взаимодействие соединения I с уксусным ангидридом проводили с добавлением и без добавления уксусной кислоты как в присутствии, так и в отсутствие плавленного ацетата натрия, обладающего каталитическими свойствами, в реакциях ацилирования, а также O,C- или O,O'-изомеризации. Результаты исследования показали, что, независимо от присутствия ацетата натрия и условий осуществления реакций, дезоксигенирование гомогонана I не происходит, а единственным продуктом во всех случаях является енолацетат II. Это свидетельствует о справедливости нашего предположения о необходимости наличия бензильных атомов водорода в положении 9 для окислительно-восстановительного дезоксигенирования [1, 2]. Важно отметить, что в ряде случаев не удавалось достичь полного превращения исходного дикетона I в енолацетат II, что обусловлено, вероятно, равновесным характером этого процесса.

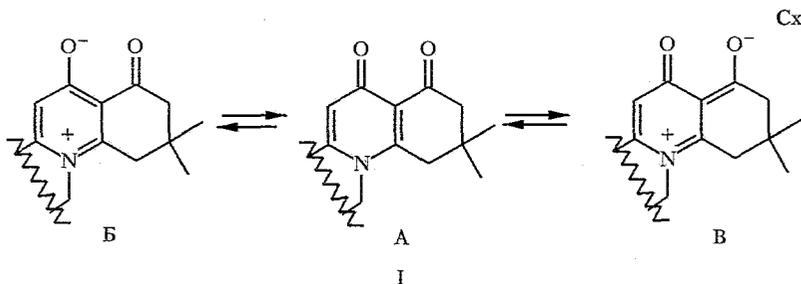
Для более детального исследования указанного превращения были изучены влияние концентрации уксусной кислоты на образование соединения II, а также ацилолиз последнего до гомогонана I. Установлено, что в результате проведения реакции в уксусном ангидриде, содержащем



10% (по объему) уксусной кислоты ( $\text{Ac}_2\text{O} : \text{AcOH} \ 9 : 1$ ), при достижении равновесия количество продукта II составило, по данным ГЖХ, 11% от непрореагировавшего субстрата I. Увеличение концентрации уксусной кислоты до 50% ( $\text{Ac}_2\text{O} : \text{AcOH} \ 1 : 1$ ) привело к образованию продукта II лишь в следовых количествах (примерно 0,5...1%). С другой стороны, удаление образующейся в ходе реакции уксусной кислоты позволило практически нацело сместить равновесие в сторону енолацетата II.

Образование енолацетата II можно представить как результат ацилирования енола III, поскольку для 17a-карбонильной группы субстрата I теоретически возможна keto-енольная таутомерия  $\text{I} \rightleftharpoons \text{III}$ . Для выяснения возможности реализации этого пути было предпринято исследование H/D-изотопного обмена 8-аза-D-гомогонана I методом ПМР в различных растворителях (1.  $\text{CDCl}_3\text{-D}_2\text{O}$ —гетерофаза/20 °C/240 ч; 2.  $\text{Pu-D}_5\text{-D}_2\text{O}$ /20 °C/72 ч; 3.  $\text{CD}_3\text{COOD-D}_2\text{O}$ /20 °C/48 ч). Ни в одном из указанных экспериментов не наблюдалось уменьшения интегральной интенсивности сигнала при 2,39 м. д. протонов фрагмента  $\text{C}_{(17)}\text{H}_2$ . Это свидетельствует об отсутствии в последнем изотопного обмена и позволяет исключить реализацию keto-енольной таутомерии и образование продукта II через енол III.

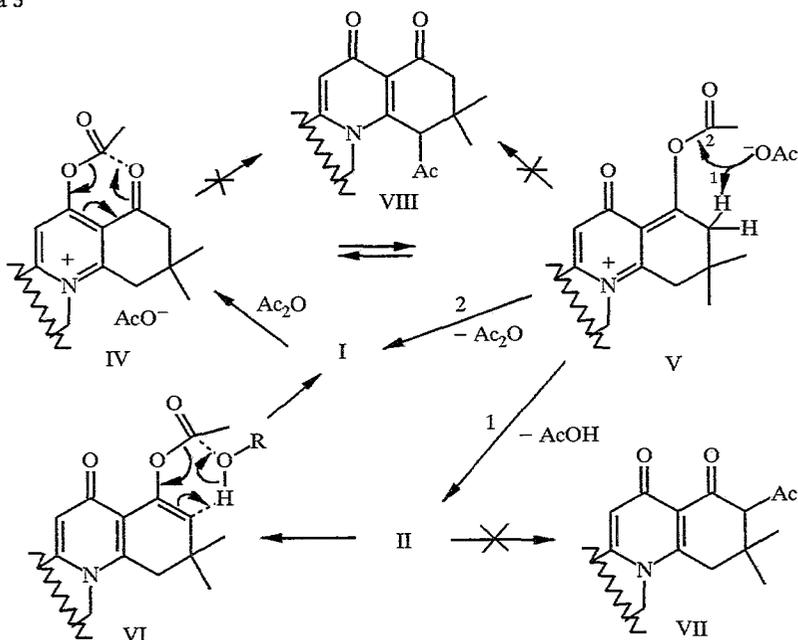
Другое объяснение исследуемой реакции основывается на мезомерности 8-аза-D-гомогонана I, который может быть представлен набором граничных структур А, Б и В.



Очевидно, что электрофильной атаке карбонильной группы уксусного ангидрида могут подвергаться атомы кислорода как группы  $\text{C}_{(12)}=\text{O}$ , так и  $\text{C}_{(17a)}=\text{O}$ . На основании данных для  $\gamma$ -пиридоновых циклов в молекуле I длина связи  $\text{C}_{(12)}=\text{O}$  составляет 1,236...1,249 Å [1, 2, 7], а  $\text{C}_{(17a)}=\text{O}$  — 1,218...1,222 Å [8], что в совокупности с данными по протонированию

8-аза-D-гомогонанов типа I [6] позволяет считать более предпочтительным нуклеофильным центром атом кислорода группы  $C_{(12)}=O$ . Следовательно, первым этапом взаимодействия 8-аза-D-гомогонана I с уксусным ангидридом может быть образование иминиевой соли IV (схема 3). Последняя благодаря пространственной сближенности групп  $C_{(12)}OAc$  и  $C_{(17a)}=O$  ( $2,0...2,5 \text{ \AA}$ ) претерпевает  $O, O'$ -изомеризацию, подобную миграции ацильных групп в енолацилатах  $\beta$ -ди- или  $\beta, \beta'$ -трикарбонильных соединений, известную как явление ацилотропии [9], с образованием изомерной иминиевой соли V (внутримолекулярная ацилотропия). Следует отметить, что образование солей 8-азастероидов было ранее описано в работе [6]. Превращение соли V в енолацетат II достигается в результате отрыва протона от звена  $C_{(17)}H_2$  и последующей миграции двойных связей (путь 1). С другой стороны, в результате нуклеофильной атаки ацетат-аниона по группе  $C_{(17)}OAc$  возможна регенерация исходного соединения I и уксусного ангидрида (путь 2, межмолекулярная ацилотропия).

Схема 3



Енолацетат II устойчив при комнатной температуре по отношению к протонным растворителям (вода, спирты, ледяная уксусная кислота). Так, монокристаллы для рентгеноструктурного анализа были получены его кристаллизацией из эфирно-спиртового (95% спирт, 128 ч, 20 °С) раствора в виде кристаллогидрата с 0,5 моль воды, а его выдерживание в течение 7 сут в ледяной уксусной кислоте не показало никаких изменений в реакционной среде (ТСХ контроль). Однако кипячение соединения II в ледяной уксусной кислоте или водно-спиртовых растворах приводит к количественной регенерации кетона I. Эти результаты наряду с данными по влиянию концентрации уксусной кислоты на образование енолацетата II свидетельствуют о том, что при проведении реакции в отсутствие ацетата натрия образующийся продукт II превращается в исходный дикетон I посредством ацидолиза через шестичленное переходное состояние VI ( $R=Ac$ ). Гидролиз енолацетата II происходит и под действием сильных кислот (*n*-толуолсульфокислота, трифторуксусная и соляная кислоты) или оснований (гидроксид натрия) при комнатной температуре, однако в этих условиях, очевидно, реализуются другие пути, базирующиеся на кислотном и основном

механизмах. Реакция в присутствии ацетата натрия также представляет собой случай основного катализа.

Строение енолацетата II доказано с помощью физико-химических методов, включая рентгеноструктурный анализ. Так, в его ИК спектре наблюдаются полосы поглощения при 1755 и 1245...1220  $\text{см}^{-1}$ , соответствующие  $\text{C}=\text{O}$  и  $\text{C}-\text{O}$  колебаниям сложноэфирного заместителя, а также полоса при 1662  $\text{см}^{-1}$ , характерная для  $\text{C}=\text{O}$  колебаний  $\gamma$ -пиридонового фрагмента [10]. УФ спектр соединения II характеризуется широкой интенсивной полосой поглощения при 275 нм, которую в соответствии с литературными данными [10, 11] следует отнести поглощению, обусловленному  $\pi-\pi^*$ -электронными переходами  $\gamma$ -пиридонового хромофора.

В спектре ПМР енолацетата II в отличие от спектра исходного дикетона I [12] присутствует дополнительный трехпротонный синглет при 2,29 м. д. ацетоксигруппы. Вместо двухпротонного звена  $\text{C}_{(17)}\text{H}_2$  при 2,39 м. д. исходного I наблюдается однопротонный синглет при 5,29 м. д., приписанный винильному протону 17-Н. Сигналы остальных структурных фрагментов соединений I и II весьма схожи. Полное отнесение сигналов в спектре ПМР енолацетата II осуществлено с помощью экспериментов по двойному резонансу и ядерному эффекту Оверхаузера (ЯЭО). Так, установлено наличие спин-спинового взаимодействия между двухпротонными триплетами при 3,07 и 4,08 м. д., что позволяет приписать эти сигналы протонам в положениях 6 и 7. Взаимодействие однопротонных мультиплетов при 7,26 и 7,69 м. д. с двухпротонным мультиплетом при 7,39 м. д. указывает на то, что они являются сигналами ароматических протонов 1-, 2-, 3- и 4-Н. Рассмотрение предложенной структуры соединения II с помощью моделей Дрейдинга показало, что три группировки протонов являются достаточно сближенными для наблюдения значительного по величине ЯЭО. Действительно, последовательное насыщение однопротонного синглета при 6,88, двухпротонного синглета при 2,80 и двухпротонного триплета при 3,07 м. д. привело к появлению в дифференциальных спектрах ЯЭО соответствующих сигналов: мультиплета при 7,69, триплета при 4,08 и мультиплета при 7,26 м. д. Обратные эксперименты также подтвердили наличие ЯЭО для этих группировок и позволили приписать указанные сигналы протонам в положениях 11 и 1, 15 и 7, 6 и 4 соответственно.

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  в сочетании с DEPT спектром соединения II содержит 21 сигнал от 21 атома  $^{13}\text{C}$  молекулы, причем по характеру три из них входят в состав метильных, три — метиленовых, шесть — метиновых групп, а восемь являются четвертичными углеродами. По сравнению со спектром дикетона I в спектре енолацетата II наблюдаются дополнительные сигналы при 21,006 и 169,809 м. д., соответствующие атомам  $^{13}\text{C}$  групп  $\text{CH}_3$  и  $\text{COO}$ . Вместо сигнала  $^{13}\text{C}_{(17)}$  метиленового звена (51,589 м. д.) появляется сигнал винильного углерода в том же положении при 115,513 м. д., а вместо сигнала атома  $\text{C}_{(17a)}$  карбонильной группы (194,370 м. д.) — сигнал атома  $^{13}\text{C}_{(17a)}$ , входящего в винильную группировку, при 147,645 м. д. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений I и II сделано на основании литературных данных с использованием принципа аддитивности [12, 13].

Подтверждением структуры соединения II служат и данные масс-спектрометрии, показавшие наличие пика молекулярного иона и характерную для енолацетатов фрагментацию [14].

Молекулярная и кристаллическая структура енолацетата II установлена на основании данных рентгеноструктурного анализа. Показано, что это соединение кристаллизуется с молекулой воды, причем в симметрически независимой части элементарной ячейки содержатся две химически одинаковые, но кристаллографически неэквивалентные его молекулы (конформеры), в дальнейшем обозначаемые нами как а и б (в конформерах а и б циклы обозначены как  $\text{A}'$ ,  $\text{B}'$ ,  $\text{C}'$ ,  $\text{D}'$  и  $\text{A}''$ ,  $\text{B}''$ ,  $\text{C}''$ ,  $\text{D}''$  соответственно). На рис. 1 представлены проекции обоих конформеров, в которых плоскость

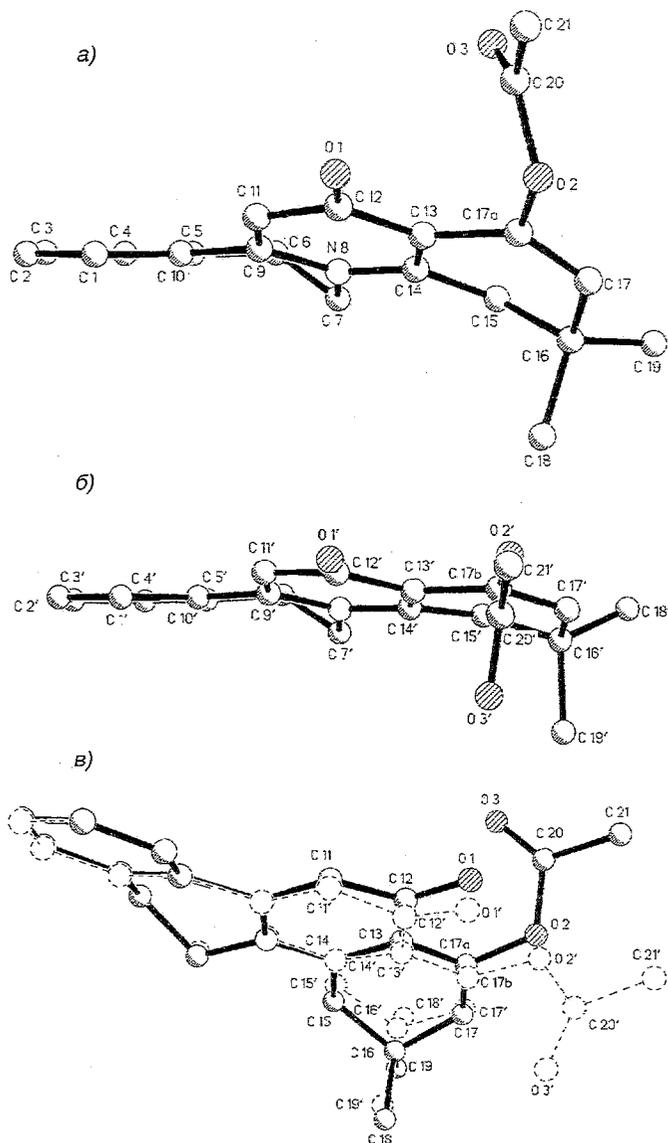


Рис. 1. Строение конформеров енолацетата II: а—конформер а; б—конформер б;  
в — наложение структур конформеров а и б (штриховыми линиями изображены атомы  
и связи конформера б)

ароматического цикла перпендикулярна плоскости рисунка, а также картина наложения конформеров друг на друга. Как видно, совмещенные циклы А' и А'', В' и В'' практически не различаются. Конформационные особенности молекул изученного соединения состоят в следующем. Ароматические циклы А' и А'' плоские — среднее отклонение атомов, образующих соответствующий цикл, от среднеквадратичной плоскости составляет 0,004 (цикл А') и 0,006 Å (цикл А''). Циклы В' и В'' имеют конформацию полуванны, т. е. атомы С(7), N(8) в В' и С(7'), N(8') в В'', не лежащие в плоскости цикла, смещены по одну сторону от нее; среднее отклонение атомов от среднеквадратичной плоскости 0,010 и 0,011 Å соответственно для В' и В''. Двугранные углы между плоскостями циклов  $\varphi$  (А', В') и  $\varphi$  (А'', В'') равны 2,7(3) и 3,7(2)°. Циклы С' и С'' плоские, со средним отклонением атомов от плоскости 0,013 и 0,017 Å; двугранные углы  $\varphi$  (В'С') = 20,7(2)°,  $\varphi$  (В''С'') = 15,3(2)°. Циклы D' и D'' имеют конформацию полукресла, обычную для

1,3-циклогексадиенов. Следует, однако, отметить, что торсионный угол  $C(14)C(13)C(17a)C(17)$  в диеновом фрагменте цикла  $D'$  равен  $17,8(4)^\circ$  и совпадает с таковым для молекулы 1,3-циклогексадиена, тогда как в цикле  $D''$  аналогичный угол составляет  $6,4(5)^\circ$ , что свидетельствует о значительной деформации этого цикла. Таким образом, строение тетрациклических скелетов молекул обоих конформеров в целом подобно, хотя можно отметить некоторую «уплощенность» конформера б вследствие значительной торсионной деформированности цикла  $D''$  (рис. 1). Длины связей и валентные углы в молекулах обоих конформеров не различаются в пределах ошибок (табл. 1, 2) и являются обычными для такого рода систем [8, 15]. Существенным отличием конформеров является различное расположение ацетильного фрагмента относительно тетрациклического скелета молекулы (рис. 1в). Это обусловлено, вероятно, требованиями наиболее плотной упаковки молекул в кристалле. Последняя достигается, во-первых, тем, что молекула воды связывает конформеры в тримолекулярный комплекс за счет образования достаточно прочных водородных связей:  $d(O_{(1w)} \dots O_{(1)}) = 2,898(4)$ ,  $d(O_{(1w)} - H_{(2w)}) = 0,93(5)$ ,  $d(H_{(2w)} \dots O_{(1)}) = 1,99(5)$  Å,  $\omega(O_{(1w)} - H_{(2w)} \dots O_{(1)}) = 166(4)^\circ$ ;  $d(O_{(1w)} \dots O_{(1')}) = 2,823(4)$ ,  $d(O_{(1w)} - H_{(1w)}) = 0,87(5)$ ,  $d(H_{(1w)} \dots O_{(1')}) = 1,95(5)$  Å,  $\omega(O_{(1w)} - H_{(1w)} \dots O_{(1')}) = 177(5)^\circ$  (рис. 2), а во-вторых, взаимодействие между такими агрегатами в структуре осуществляется посредством ван-дер-ваальсовых сил.

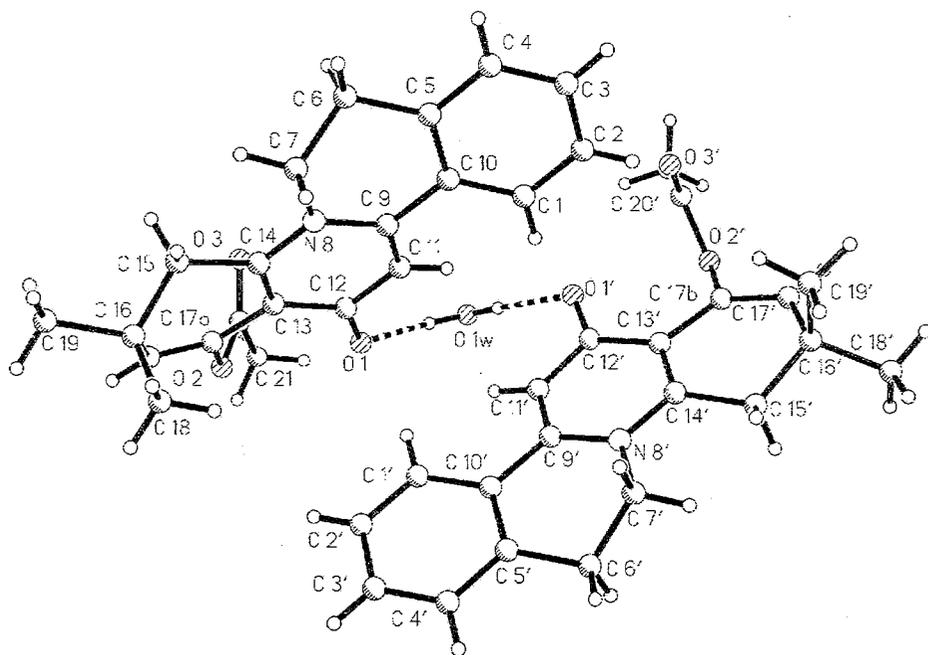


Рис. 2. Тримолекулярный комплекс в кристаллической структуре енолацетата II (штриховыми линиями показаны водородные связи)

На основании результатов предыдущих работ [1, 2] в описываемой реакции первоначально предполагалось получить 17- и/или 15-ацетилзамещенные VII или VIII — продукты  $\alpha$ - или  $\gamma$ -O,C-изомеризации ацетатов II и/или IV, V соответственно. Однако независимо от температурных условий реакции и ее продолжительности из реакционных смесей выделялись только исходный дикетон I и енолацетат II. Образование продуктов окислительно-восстановительного дезоксигенирования [1, 2] субстрата I ни в одном из экспериментов не наблюдалось. Это можно, с одной стороны, объяснить

Длины связей в молекулах конформеров а и б енолацетата II

Связь	d, Å	
	конформер а	конформер б
C(1)—C(2)	1,378(5)	1,374(5)
C(1)—C(10)	1,398(5)	1,393(5)
C(2)—C(3)	1,381(5)	1,371(6)
C(3)—C(4)	1,371(5)	1,368(6)
C(4)—C(5)	1,397(5)	1,393(5)
C(5)—C(10)	1,381(4)	1,389(4)
C(5)—C(6)	1,485(5)	1,496(5)
C(6)—C(7)	1,492(5)	1,472(5)
C(7)—N(8)	1,490(4)	1,491(4)
N(8)—C(14)	1,372(4)	1,381(4)
N(8)—C(9)	1,387(4)	1,376(4)
C(9)—C(11)	1,359(4)	1,357(4)
C(9)—C(10)	1,492(4)	1,487(4)
C(11)—C(12)	1,427(4)	1,428(4)
C(12)—O(1)	1,257(3)	1,262(3)
C(12)—C(13)	1,446(4)	1,436(4)
C(13)—C(14)	1,382(4)	1,380(4)
C(13)—C(17a)	1,474(4)	1,484(4)
C(14)—C(15)	1,515(4)	1,506(5)
C(15)—C(16)	1,522(5)	1,525(5)
C(16)—C(17)	1,497(4)	1,494(5)
C(16)—C(18)	1,534(5)	1,522(5)
C(16)—C(19)	1,541(5)	1,532(6)
C(17)—C(17a)	1,320(4)	1,324(4)
C(17a)—O(2)	1,407(3)	1,404(4)
C(20)—O(3)	1,198(4)	1,187(4)
C(20)—O(2)	1,354(4)	1,354(4)
C(20)—C(21)	1,480(5)	1,487(5)

стерическими препятствиями как  $\alpha$ -, так и  $\gamma$ -O,C-изомеризациям, связанными с наличием *гем*-диметильной группировки при атоме C(16), и отсутствием бензильных протонов в положении 9, а с другой — термодинамической предпочтительностью ацилотропии по сравнению с изомеризационными процессами.

На основании полученных результатов мы пришли к выводу, что при взаимодействии 8-аза-D-гомогонана I с уксусным ангидридом реализуется циклический ацилотропный процесс, при котором енолацетат II и 8-аза-D-гомогонан I находятся в равновесии, а описанная ранее реакция окислительно-восстановительного дезоксогенирования азинонов под действием уксусного ангидрида [1, 2] обусловлена наличием в положении 9 этих молекул подвижных бензильных протонов. Обнаруженный процесс внутри- и межмолекулярной ацилотропии представляет значительный теоретический интерес как модельный процесс переноса ацильных групп в химических и биологических системах.

## Валентные углы в молекулах конформеров а и б енолацетата II

Угол	$\omega$ , град.	
	конформер а	конформер б
C(2)—C(1)—C(10)	120,2(3)	121,1(4)
C(1)—C(2)—C(3)	119,8(4)	120,5(4)
C(4)—C(3)—C(2)	120,4(3)	119,3(4)
C(3)—C(4)—C(5)	120,4(4)	121,2(4)
C(10)—C(5)—C(4)	119,4(3)	119,6(3)
C(10)—C(5)—C(6)	118,4(3)	117,6(3)
C(4)—C(5)—C(6)	122,2(3)	122,5(3)
C(5)—C(6)—C(7)	112,7(3)	111,7(3)
N(8)—C(7)—C(6)	111,4(3)	113,2(3)
C(9)—N(8)—C(14)	120,0(2)	120,2(2)
C(14)—N(8)—C(7)	121,1(2)	121,2(2)
C(9)—N(8)—C(7)	119,0(3)	118,4(3)
C(11)—C(9)—N(8)	119,2(3)	119,5(3)
C(11)—C(9)—C(10)	122,2(3)	121,8(3)
N(8)—C(9)—C(10)	118,5(2)	118,7(3)
C(5)—C(10)—C(1)	119,8(3)	118,3(3)
C(5)—C(10)—C(9)	119,6(3)	120,8(3)
C(1)—C(10)—C(9)	120,5(3)	120,9(3)
C(9)—C(11)—C(12)	124,1(3)	123,6(3)
O(1)—C(12)—C(11)	121,6(3)	120,7(3)
O(1)—C(12)—C(13)	123,9(3)	124,5(3)
C(11)—C(12)—C(13)	114,5(2)	114,8(3)
C(14)—C(13)—C(12)	120,3(3)	120,6(3)
C(14)—C(13)—C(17a)	116,6(3)	116,7(3)
C(12)—C(13)—C(17a)	123,1(3)	122,6(3)
N(8)—C(14)—C(13)	121,8(3)	121,1(3)
N(8)—C(14)—C(15)	118,9(3)	117,6(3)
C(13)—C(14)—C(15)	119,2(3)	121,0(3)
C(14)—C(15)—C(16)	113,7(3)	116,6(3)
C(17)—C(16)—C(15)	109,4(3)	112,2(3)
C(17)—C(16)—C(18)	110,3(3)	110,9(3)
C(15)—C(16)—C(18)	109,0(3)	108,8(3)
C(17)—C(16)—C(19)	109,5(3)	107,6(3)
C(15)—C(16)—C(19)	108,3(3)	108,3(4)
C(18)—C(16)—C(19)	110,3(3)	108,9(4)
C(17a)—C(17)—C(16)	120,6(3)	121,9(3)
C(17)—C(17a)—O(2)	117,7(3)	117,8(3)
C(17)—C(17a)—C(13)	123,6(3)	124,4(3)
O(2)—C(17a)—C(13)	118,6(2)	117,6(3)
O(3)—C(20)—O(2)	123,0(3)	123,2(3)
O(3)—C(20)—C(21)	126,7(3)	125,4(3)
O(2)—C(20)—C(21)	110,4(3)	111,4(3)
C(20)—O(2)—C(17a)	117,9(2)	117,2(2)

Координаты ( $\times 10^4$ ) и эквивалентные изотропные тепловые параметры ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) атомов в структуре енолацетата II

Атом	$x/a$	$y/b$	$z/c$	$U(eq)$
1	2	3	4	5
Конформер а				
C(1)	-2194(2)	3037(3)	1125(2)	62(1)
C(2)	-2828(2)	3114(4)	714(2)	73(1)
C(3)	-3372(2)	3965(4)	894(2)	76(1)
C(4)	-3282(2)	4742(4)	1474(2)	73(1)
C(5)	-2642(2)	4672(3)	1896(2)	59(1)
C(6)	-2528(2)	5477(4)	2538(2)	70(1)
C(7)	-1742(2)	5817(3)	2670(2)	67(1)
N(8)	-1263(1)	4663(2)	2662(1)	50(1)
C(9)	-1438(2)	3676(3)	2197(2)	48(1)
C(10)	-2101(2)	3813(3)	1723(2)	51(1)
C(11)	-1019(2)	2602(3)	2205(2)	47(1)
C(12)	-393(2)	2416(3)	2663(2)	48(1)
C(13)	-228(2)	3479(3)	3130(2)	47(1)
C(14)	-652(2)	4573(3)	3099(2)	50(1)
C(15)	-452(2)	5692(3)	3575(2)	62(1)
C(16)	369(2)	5819(3)	3729(2)	60(1)
C(17)	680(2)	4538(3)	3921(2)	58(1)
C(17a)	398(2)	3486(3)	3639(2)	51(1)
C(18)	738(2)	6347(4)	3070(2)	80(1)
C(19)	481(3)	6743(4)	4358(2)	94(1)
C(20)	348(2)	1361(3)	4062(2)	60(1)
C(21)	777(3)	161(3)	4085(2)	86(1)
O(1)	-18(1)	1408(2)	2645(1)	60(1)
O(2)	754(1)	2323(2)	3795(1)	58(1)
O(3)	-268(2)	1505(2)	4253(1)	74(1)
Конформер б				
C(1')	-749(2)	-3105(4)	-1176(2)	72(1)
C(2')	-1334(2)	-3861(4)	-1377(2)	86(1)
C(3')	-1717(2)	-4524(4)	-881(2)	81(1)
C(4')	-1522(2)	-4399(4)	-180(2)	76(1)
C(5')	-935(2)	-3629(3)	37(2)	60(1)
C(6')	-743(2)	-3392(4)	801(2)	78(1)
C(7')	48(2)	-3166(4)	915(2)	77(1)
N(8')	344(1)	-2166(2)	437(1)	52(1)
C(9')	68(2)	-2095(3)	-247(2)	48(1)
C(10')	-544(2)	-2961(3)	-465(2)	51(1)
C(11')	353(2)	-1233(3)	-701(2)	50(1)
C(12')	974(2)	-450(3)	-531(2)	50(1)
C(13')	1243(2)	-556(3)	189(2)	48(1)
C(14')	923(2)	-1395(3)	653(2)	54(1)
C(15')	1141(2)	-1404(5)	1427(2)	88(1)
C(16')	1903(2)	-894(3)	1622(2)	62(1)
C(17')	2141(2)	130(3)	1126(2)	62(1)
C(17b)	1850(2)	249(3)	480(2)	54(1)
C(18')	1903(3)	-405(5)	2381(2)	106(2)
C(19')	2452(3)	-1997(5)	1574(3)	107(2)

1	2	3	4	5
C(20')	2623(2)	985(3)	-413(2)	61(1)
C(21')	2796(2)	2115(4)	-856(2)	85(1)
O(1')	1262(1)	237(2)	-997(1)	70(1)
O(2')	2098(1)	1258(2)	58(1)	59(1)
O(3')	2913(2)	-28(3)	-446(2)	84(1)
Молекула воды				
O(1w)	-517(2)	-1121(3)	2232(2)	89(1)

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определены на нагревательном блоке Voetius. ИК спектры получены на приборе UR-20 в таблетках КВг. УФ спектры сняты на спектрофотометре Specord M-400 для растворов в этаноле. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  получены на спектрометре Bruker AC-200, резонансные частоты 200 и 90,54 МГц соответственно, внутренний стандарт ТМС. Эксперименты по двойному резонансу и ЯЭО осуществлены с помощью программ, входящих в математическое обеспечение прибора. Хромато-масс-спектр енолацетата II получен на хромато-масс-спектрометрическом комплексе Shimadzu GC-17A/QP-5000 с использованием капиллярной колонки (50 м × 0,3 мм, универсальная фаза SE-54), газ-носитель гелий, 30 м/с, температурная программа 5...300 °С, 5 °С/мин, температура испарителя 210 °; ионизирующее излучение 70 эВ. Контроль за ходом реакции и чистотой продуктов осуществляли с помощью методов ГЖХ и ТСХ. ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254 (хлороформ—метанол, 9,5 : 0,5), проявление в УФ свете и парами иода с последующим выжиганием при 250...350 °С. ГЖХ анализ выполняли на хроматографе Хром-4 с пламенно-ионизационным детектором на кварцевой капиллярной колонке (длина 25 м, внутренний диаметр 0,25 мм, неподвижная фаза SE-3С, 0,3 мкм), газ-носитель гелий, 28 см/с; деление потока газа-носителя 1/30; температурная программа 35...310 °С, 5 °С/мин; температура испарителя 180 °С; пробы 0,5 мкл 3% растворов реакционных смесей в хлороформе. Отгонку растворителей проводили при пониженном давлении на ротормном испарителе.

Рентгеноструктурный анализ сольвата соединения II проведен на призматическом кристалле размерами 0,85 × 0,50 × 0,25 мм. Трехмерный набор рентгеновских дифракционных данных получен на автоматическом четырехкружном дифрактометре Nicolet R3ш, MoK $\alpha$ -излучение, графитовый монохроматор,  $\theta/2\theta$ -сканирование ( $2\theta_{\text{max}} = 55^\circ$ ). Общее количество измеренных отражений 6388, независимых — 5580 ( $R_{\text{int}} = 0,0456$ ). Соединение кристаллизуется в моноклинной сингонии, пр. группа P2 $_1$ /n. Параметры элементарной ячейки:  $a = 18,233(6)$ ;  $b = 10,463(2)$ ;  $c = 18,880(5)$  Å;  $\beta = 91,48(2)^\circ$ ;  $V = 3601(2)$  Å $^3$ ;  $Z = 8$ ;  $d_{\text{рентг}} = 1,271$  г/см $^3$ ;  $\mu = 0,86$  см $^{-1}$ . Структура соединения расшифрована прямым методом. Положения атомов водорода (за исключением атомов водорода молекулы воды, локализованных из разностного синтеза Фурье) рассчитаны геометрически. Уточнение проведено полноматричным МНК с учетом анизотропии тепловых колебаний неводородных атомов. Атомы водорода уточнены в рамках «riding» модели (атомы водорода молекулы воды уточнены в изотропном режиме). Окончательные значения факторов недоуверности:  $R_1 = 0,0622$ ,  $wR_2 = 0,1720$  ( $I > 2\sigma(I)$ );  $R_1 = 0,0817$ ,  $wR_2 = 0,1995$  (все данные). Все расчеты выполнены с помощью программ SHELX-97 (PC Version) [16—18]. Координаты и эквивалентные изотропные тепловые параметры атомов приведены в табл. 3.

17а-Ацетокси-16,16-диметил-8-аза-D-гомогона-1,3,5(10), 9(11),13,17-гексаен-12-он (II). А. Синтез в присутствии ацетата натрия. Смесь 1,47 г (5 ммоль) 8-аза-D-гомогонана I и 0,41 г (5 ммоль) плавления ацетата натрия в 8 мл уксусного ангидрида кипятят в атмосфере аргона. Через 3,5 ч соотношение исходного соединения I и продукта II в реакционной смеси становится неизменным (данные ТСХ). Кипячение продолжают 15 ч, далее реакционную смесь упаривают при пониженном давлении, остаток растворяют в хлороформе. Полученный раствор промывают водой, сушат над сульфатом натрия и флеш-хроматографией на 15 г силикагеля (5/40  $\mu$ , элюент хлороформ—метанол, 9,5 : 0,5) разделяют на две фракции. Из первой фракции после упаривания и кристаллизации остатка из смеси хлороформ—гексан получают 0,7 г енолацетата II в виде желтых пластинчатых кристаллов. Выход 41,7%.  $T_{\text{пл}} 108...111$  °С. ИК спектр: 1755, 1662, 1605,

1585, 1551, 1495, 1366, 1245...1200, 1175, 1093, 780  $\text{cm}^{-1}$ . УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $\epsilon$ ): 205 (23290), 275 (33540), 304 (11645).  $\lambda_{\text{min}}$ , нм ( $\epsilon$ ): 238 (9320). Спектр ПМР: 1,16 (6H, с,  $\text{C}_{(18)}\text{H}_3$ ,  $\text{C}_{(19)}\text{H}_3$ ); 2,29 (3H, с,  $\text{C}_{(21)}\text{H}_3$ ); 2,80 (2H, с,  $\text{C}_{(15)}\text{H}_2$ ); 3,07 (2H, т,  $J = 6,3$  Гц,  $\text{C}_{(6)}\text{H}_2$ ); 4,08 (2H, т,  $J = 6,3$  Гц,  $\text{C}_{(7)}\text{H}_2$ ); 5,29 (1H, с,  $\text{C}_{(17)}\text{H}$ ); 6,88 (1H, с,  $\text{C}_{(11)}\text{H}$ ); 7,26 (1H, д,  $J = 7,7$  Гц,  $\text{C}_{(4)}\text{H}$ ); 7,39 (2H, м,  $\text{C}_{(2)}\text{H}$  и  $\text{C}_{(3)}\text{H}$ ); 7,69 м. д. (1H, м,  $\text{C}_{(1)}\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ : 21,006 ( $\text{C}_{(21)}$ ); 27,952 ( $\text{C}_{(18)}$  и  $\text{C}_{(19)}$ ); 28,34 ( $\text{C}_{(6)}$ ); 31,211 ( $\text{C}_{(16)}$ ); 39,796 ( $\text{C}_{(15)}$ ); 44,715 ( $\text{C}_{(7)}$ ); 115,513 ( $\text{C}_{(17)}$ ); 117,183 ( $\text{C}_{(13)}$ ); 120,394 ( $\text{C}_{(11)}$ ); 125,784 ( $\text{C}_{(4)}$ ); 127,378 ( $\text{C}_{(2)}$ ); 128,087 ( $\text{C}_{(3)}$ ); 129,357 ( $\text{C}_{(10)}$ ); 130,304 ( $\text{C}_{(1)}$ ); 133,769 ( $\text{C}_{(5)}$ ); 143,821 ( $\text{C}_{(14)}$ ); 144,035 ( $\text{C}_{(9)}$ ); 147,645 ( $\text{C}_{(17a)}$ ); 169,809 ( $\text{C}_{(20)}$ ); 179,971 м. д. ( $\text{C}_{(12)}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 336,30  $[\text{M} + 1]^+$  (0,95); 335,30  $[\text{M}]^+$  (4,11); 294,25  $[\text{M} + 1 - \text{CH}_2\text{OH}]^+$  (1,33); 293,25  $[\text{M} - \text{CH}_2\text{CO}]^+$  (5,61); 292,25  $[\text{M} + 1 - \text{CH}_3\text{CO}]^+$  (2,26); 280,25  $[\text{M} + 1 - \text{CH}_2\text{CO} - \text{CH}_2]^+$  (2,54); 279,25  $[\text{M} + 1 - \text{CH}_2\text{CO} - \text{Me}]^+$  (19,63); 278,20  $[\text{M} - \text{CH}_2\text{CO} - \text{Me}]^+$  (100); 276,20 (1,87); 264,20 (2,61); 263,20 (6,23); 262,15 (3,57); 250,20 (2,56); 249,20 (1,82); 248,20 (6,36); 235,20 (2,36); 234,15 (4,30); 233,15 (2,10); 220,15 (3,18); 218,20 (1,47); 217,15 (1,67); 206,15 (1,94); 181,15 (1,62); 180,15 (1,66); 115,05 (3,77); 102,05 (1,58); 77,05 (3,95). Найдено, %: С 75,24; Н 6,35; N 4,11.  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot \text{M}^+$  335. Вычислено, %: С 75,20; Н 6,31; N 4,18. М 335,40.

Из второй фракции после упаривания и кристаллизации остатка (этанол—эфир) получают 0,75 г (51%) исходного соединения I, идентичного образцу заведомого 8-аза-D-гомогонана I (ТСХ,  $T_{\text{пл}}$  смешанной пробы).  $T_{\text{пл}}$  247...250 °С. Лит.:  $T_{\text{пл}}$  247...250 °С [6]; 247...249 °С [12].

**Б. Синтез в отсутствие ацетата натрия.** Кипятят 0,88 г (3 ммоль) 8-аза-D-гомогонана I в 5 мл уксусного ангидрида в атмосфере аргона. Через 3,5 ч соотношение соединений I и II в реакционной смеси перестает изменяться. Кипячение продолжают 6,5 ч, далее уксусный ангидрид упаривают, остаток выдерживают 24 ч в вакуум-эксикаторе над КОН, затем растворяют в хлороформе и флеш-хроматографией разделяют на две фракции. Из первой фракции после упаривания и кристаллизации остатка из смеси этанол—эфир получают 0,51 г (51%) енолацетата II в виде желтых призматических кристаллов, из которых был отобран монокристалл для РСА.  $T_{\text{пл}}$  115,0...117,5 °С. Полученное соединение II идентично образцу, синтезированному по методике А (ТСХ, ИК, УФ спектры,  $T_{\text{пл}}$  пробы смешения). Из второй фракции после упаривания и кристаллизации из смеси этанол—эфир выделяют 0,37 г (42%) дикетона I,  $T_{\text{пл}}$  247...249 °С. Найдено, %: С 73,18; Н 6,39; N 4,00.  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O} \cdot \text{M}^+$  335. Вычислено, %: С 73,24; Н 6,44; N 4,07. М 344,41.

**В. Синтез с отгонкой уксусной кислоты.** Кипятят 0,74 г (2,5 ммоль) 8-аза-D-гомогонана I в 10 мл уксусного ангидрида в атмосфере аргона, отгоняя образующуюся в ходе реакции уксусную кислоту. Через 7 ч реакционную смесь, объем которой уменьшился примерно вдвое, упаривают досуха, остаток выдерживают в вакуум-эксикаторе над КОН, после чего растворяют в хлороформе и раствор фильтруют через 5 г силикагеля. Из фильтрата после упаривания и кристаллизации (хлороформ—гексан) выделяют 0,8 г (96%) енолацетата II в виде желтых пластинчатых кристаллов с  $T_{\text{пл}}$  108...111 °С, идентичных полученными по методикам А и Б (ТСХ, ИК, УФ спектры).

**Ацидолиз енолацетата II.** Раствор 0,5 г енолацетата II в 5 мл ледяной уксусной кислоты выдерживают при 20 °С в течение 7 сут (по данным ТСХ, при этом никаких изменений не происходит). Затем реакционную смесь кипятят и через 3 ч происходит полное превращение енолацетата II в дикетон I (данные ТСХ). Кипячение продолжают еще 1 ч, после чего реакционную массу упаривают, остаток выдерживают в вакуум-эксикаторе над КОН 24 ч и кристаллизуют (этанол—эфир). Получают 0,42 г (95%) 8-аза-D-гомогонана I в виде мелких бесцветных призматических кристаллов с  $T_{\text{пл}}$  247...250 °С. Полученное соединение идентично образцу заведомого 8-аза-D-гомогонана I (ТСХ, отсутствие депрессии  $T_{\text{пл}}$  смешанной пробы). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ : 28,353 ( $\text{C}_{(6)}$ ); 28,548 ( $\text{C}_{(18)}$ ,  $\text{C}_{(19)}$ ); 31,721 ( $\text{C}_{(16)}$ ); 41,495 ( $\text{C}_{(15)}$ ); 45,002 ( $\text{C}_{(7)}$ ); 51,589 ( $\text{C}_{(17)}$ ); 117,874 ( $\text{C}_{(11)}$ ); 119,994 ( $\text{C}_{(13)}$ ); 125,806 ( $\text{C}_{(4)}$ ); 127,575 ( $\text{C}_{(2)}$ ); 128,056 ( $\text{C}_{(3)}$ ); 128,575 ( $\text{C}_{(10)}$ ); 130,744 ( $\text{C}_{(1)}$ ); 134,417 ( $\text{C}_{(5)}$ ); 144,811 ( $\text{C}_{(9)}$ ); 157,244 ( $\text{C}_{(14)}$ ); 175,637 ( $\text{C}_{(12)}$ ); 194,307 ( $\text{C}_{(17a)}$ ).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гулякевич О. В., Ляхов А. С., Михальчук А. Л. // ДАН. — 1996. — Т. 349. — С. 202.
2. Гулякевич О. В., Ляхов А. С., Михальчук А. Л. // ХГС. — 1996. — № 7. — С. 965.
3. Конопля Н. А., Гулякевич О. В., Михальчук А. Л., Кузьмицкий Б. Б. // Вестн АН Беларуси. Сер. хим. наук. — 1994. — № 3. — С. 91.
4. Zhang Jin-Sheng, Men-Oliver Louisettele, Massiot G. // Phytochemistry. — 1995. — Vol. 39. — P. 439.

5. *Van Binst G., Nouis J. C.* // *J. Chem. Soc. C.* — 1970. — N 1. — P. 150.
6. *Гулякевич О. В., Михальчук А. Л., Ахрем А. А.* // *ХГС.* — 1993. — № 10. — С. 1368.
7. *Ляхов А. С., Говорова А. А., Гулякевич О. В., Михальчук А. Л.* // *Кристаллография.* — 1997. — Т. 42. — С. 870.
8. *Allen F. N., Kennard O., Watson D. G., Brammer L., Orpen A. G., Taylor R.* // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II.* — 1987. — N 12. — P. S1.
9. *Минкин В. И., Олехнович Л. П., Жданов Ю. А.* Молекулярный дизайн таутомерных систем. — Ростов-на-Дону, 1997. — 272 с.
10. *Курбако В. З., Гарбуз Н. И., Лахвич Ф. А., Лис Л. Г.* // *Журн. прикл. спектроскопии.* — 1985. — Т. 43. — С. 83.
11. *Курбако В. З., Гарбуз Н. И., Лахвич Ф. А., Лис Л. Г., Лахвич О. Ф.* // *Журн. прикл. спектроскопии.* — 1987. — Т. 49. — С. 982.
12. *Пишеничный В. Н., Гулякевич О. В., Борисов Е. В., Хрипач В. А.* // *ЖОрХ.* — 1987. — Т. 23. — С. 1765.
13. *Levy G. C., Nelson G. L.* Carbon-13 nuclear magnetic resonance for organic chemists. — N. Y.; London: Wiley Intersci., 1972. — 296 p.
14. *Полякова А. А., Хмельницкий Р. А.* Масс-спектрометрия в органической химии. — Ленинград: Химия, 1972. — 368 с.
15. *Allen F. H., Kennard O.* // *Chem. Design Automation News.* — 1993. — Vol. 8. — P. 31.
16. *Sheldrick G. M.* Programm for crystal structure refinement. — University of Goettingen, 1997.
17. *Sheldrick G. M.* // *Acta crystallogr.* — 1990. — Vol. A46. — P. 467.
18. *Sheldrick G. M., Dauter Z., Wilson K. S., Hope H., Sieker L.* // *Acta crystallogr.* — 1993. — Vol. D49. — P. 18.

*Институт биоорганической химии  
Национальной академии наук Беларуси,  
Минск 220141*

*Поступило в редакцию 15.06.98  
После переработки 20.11.98*

*НИИ физико-химических проблем  
Белорусского государственного университета,  
Минск 220080  
e-mail: lyakhov@fhp.bsu.unibel.by*