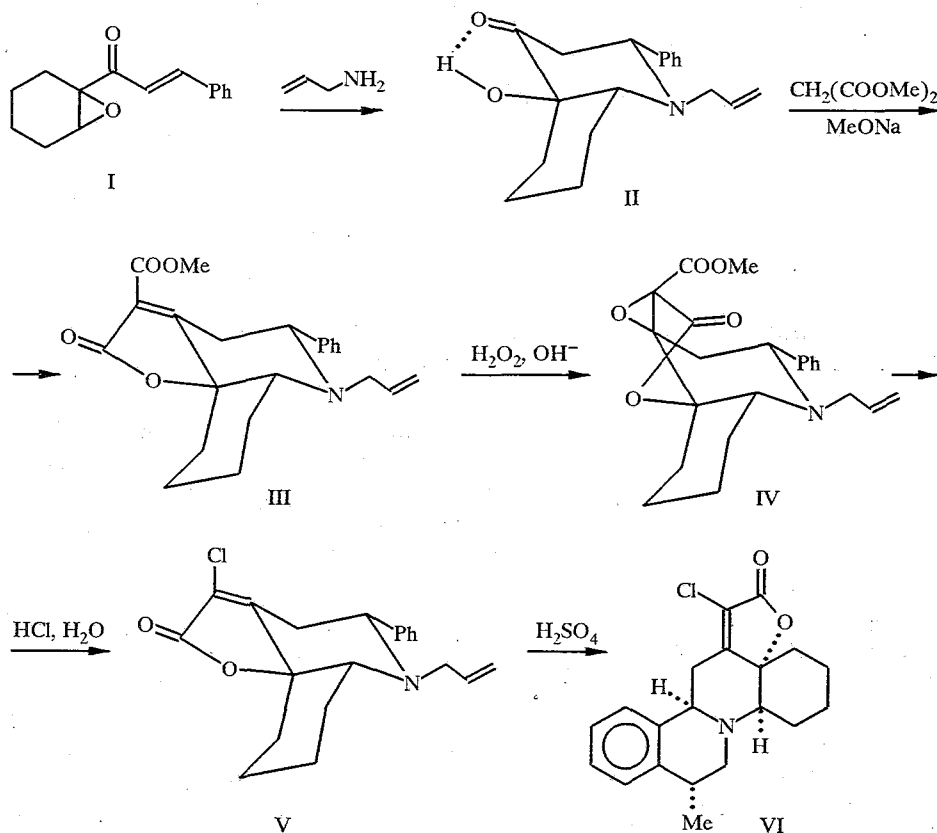


Г. В. Пшеничный

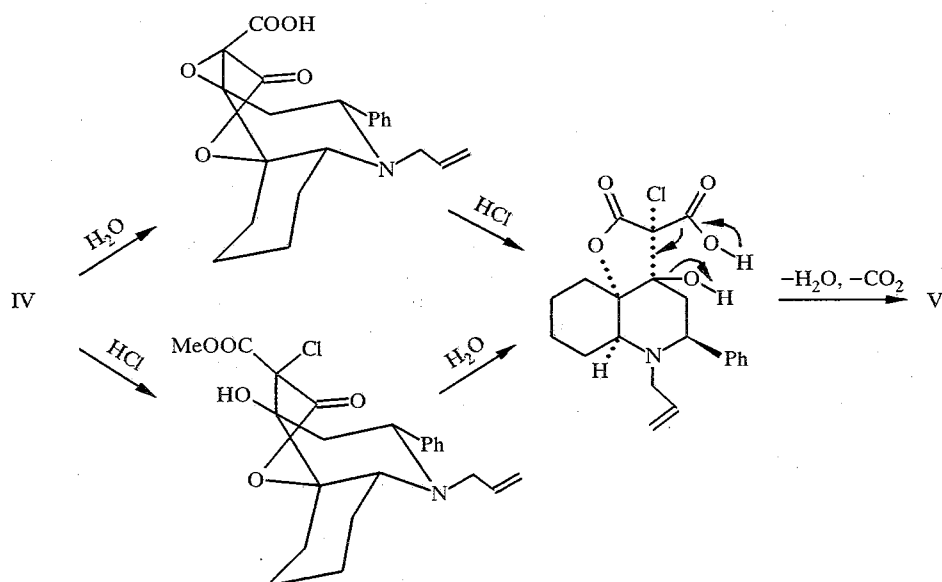
# НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА 8-АЗАСТЕРОИДОВ: СИНТЕЗ БЕНЗО[*a*]ЦИКЛОГЕКСА[*f*]ФУРО[2,3-*g*]ХИНОЛИЗИНОВ НА ОСНОВЕ 2-ЦИННАМОИЛЦИКЛОГЕКСА[*b*]ОКСИРАНА

Взаимодействием 2-циннамоилциклогекса[*b*]оксирана с алиламином получен *цис*-2( $\beta$ ),3,4а,5,6,7,8, 8а( $\beta$ )октагидро-1-аллил-4а( $\beta$ )гидрокси-2( $\alpha$ )-фенил-хинолин-4-он, который последовательно реакцией с диметилмалонатом, перекисным эпексидированием, нагреванием с соляной кислотой превращен в *цис*-4,5,6а( $\beta$ ),7,8,9,10а-октагидро-6-аллил-20-оксо-5( $\alpha$ )-фенил-3-хлорфуо[3,2-*d*]-хинолин. Нагреванием последнего в 96% серной кислоте синтезирован *транс*-3а(*a*), 7а(*a*), 9,10( $\beta$ ), 14b( $\alpha$ ), 15-гексагидро-10( $\alpha$ )-метил-2-оксо-1-хлор-бензо[*a*]циклогекса[*f*]фуо[2,3-*g*]хинолизин.

Интерес к химии бензо[*a*]циклогекса[*f*]хинолизин связан с близостью их структуры к природным и родственным им биологически активным соединениям [1]. Часто подобные вещества рассматривают как аналоги стероидов и называют D-гомо-8-азагонанами. Ранее нами был разработан путь синтеза бензо[*a*]фуо[2,3-*g*]хинолизин на основе 2-метил-2-циннамоилоксирана [2]. В данной работе предпринята попытка показать принципиальную возможность использования разработанного подхода для синтеза 8-азастероидов. Использование в качестве исходного соединения



2-циннамоилциклогекса[b]оксирана (I) предполагало оптимальное решение поставленной задачи. При выдерживании оксида I в водном диоксане с аллиламином образуется с высоким выходом хинолон II. Неустойчивость  $\alpha$ -кетольной группировки в сильнокислых средах не позволяет непосредственно использовать полученное соединение в синтезе 8-азастероидов. Один из наиболее рациональных путей трансформации  $\alpha$ -кетолов в менее реакционноспособные соединения — перевод их в хлорлактоны. Взаимодействием хинолона II с диметилмалонатом получен карбметоксилактон III. Последний практически с количественным выходом эпоксируется щелочной перекисью водорода в условиях межфазного катализа. Синтезированный эпоксилактон IV нагреванием в соляной кислоте превращается в хлорлактон V. Реакция протекает, вероятно, по следующей схеме:



Циклизация лактона V протекает стереоселективно. Кристаллизацией был выделен *транс*-хинолизин VI с псевдоэкваториальной ориентацией метильной группы.

Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектров (табл. 1, 2). В спектрах ПМР метиновый протон при узловом атоме углерода проявляется в виде уширенного синглета, что свидетельствует в пользу его экваториальной ориентации в циклогексановом кольце. Анализ сигналов протонов пиперидинового цикла указывает на его кресловидную конформацию с экваториальной ориентацией фенильного заместителя. При сравнении спектров ЯМР <sup>13</sup>C соединений III, IV наблюдается заметное отличие химических сдвигов сигналов C(3) и C(3a), хорошо согласуемое с направлением эпексидирования ненасыщенного лактона III. Аксиальная ориентация 10-H в хинолизине VI следует из значений КССВ (11,0 и 5,0 Гц) данного протона с протонами у C(9). Тип сочленения циклов В и С в этом соединении подтверждается наличием полос Больмана в ИК спектре в области 2700...2800 см<sup>-1</sup>.

Таблица 1

## Характеристики синтезированных соединений II—VI

| Соединение | Брутто-формула       | $T_{пл}, ^\circ C$ | ИК спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$ | Спектр ПМР, $\delta, \text{м. д. (J, Гц)}$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Выход, % |
|------------|----------------------|--------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| II         | $C_{18}H_{23}NO_2$   | масло              | 1635, 1710, 3450                 | 1,24...2,00 (м, 7H); 2,38...2,50 (м, 2H); 2,59 (уш. с, 8a-H); 2,90 (д. д, 3-H <sub>a</sub> , 13,5, 11,0); [3,02 (д. д, 16,0, 7,0) и 3,28 (д. д, 16,0, 6,0)]-NCH <sub>2</sub> ; 3,74 (д. д, 2-H <sub>a</sub> , 11,0, 3,5); 3,96 (с, OH); [4,82 (д, 17,0) и 5,04 (д, 10,0)]-C=CH <sub>2</sub> ; 5,70...5,82 (м, CH=C); 7,18...7,36 (м, 5H <sub>аром</sub> )                                                                                  | 84       |
| III        | $C_{22}H_{25}NO_4$   | 162...163          | 1660, 1720, 1780                 | 1,42...1,97 (м, 7H); 2,14 (уш. д, 1H, 15,0); 2,41...2,55 (м, 1H); 2,52 (уш. с, 6a-H); 2,63...2,71 (м, 4-H <sub>a</sub> ); [3,02 (д. д, 16,0, 7,0) и 3,27 (д. д, 16,0, 6,0)]-NCH <sub>2</sub> ; 3,57...3,66 (м, 4-H <sub>e</sub> , 5-H <sub>a</sub> ); 3,85 (с, CH <sub>3</sub> ); [4,87 (д, 17,0) и 5,10 (д, 10,0)]-C=CH <sub>2</sub> ; 5,65...5,77 (м, CH=C); 7,22...7,47 (м, 5H <sub>аром</sub> )                                        | 80       |
| IV         | $C_{22}H_{25}NO_5$   | 154...155          | 1740, 1765, 1800                 | 1,50...1,93 (м, 6H); 1,84 (д. д, 4-H <sub>e</sub> , 14,5, 3,5); 2,11 (уш. д, 1H, 15,0); 2,23...2,36 (м, 1H); 2,43 (д. д, 4-H <sub>a</sub> , 14,5, 11,0); 2,51 (уш. с, 6a-H); [3,04 (д. д, 16,0, 7,0) и 3,26 (д. д, 16,0, 6,0)]-NCH <sub>2</sub> ; 3,56 (д. д, 5-H <sub>a</sub> , 11,0, 3,5); 3,90 (с, CH <sub>3</sub> ); [4,86 (д, 17,0) и 5,13 (д, 10,0)]-C=CH <sub>2</sub> ; 5,71...5,84 (м, CH=C); 7,23...7,47 (м, 5H <sub>аром</sub> ) | 100      |
| V          | $C_{20}H_{22}ClNO_2$ | 167...169          | 1660, 1780                       | 1,42...1,93 (м, 6H); 2,13 (уш. д, 1H, 15,0); 2,41...2,50 (м, 1H); 2,46 (уш. с, 6a-H); 2,55 (д. д, 4-H <sub>a</sub> , 14,0, 11,0); 2,91 (д. д, 4-H <sub>e</sub> , 14,0, 3,5); [3,02 (д. д, 16,0, 7,0) и 3,28 (д. д, 16,0, 6,0)]-NCH <sub>2</sub> ; 3,54 (д. д, 5-H <sub>a</sub> , 11,0, 3,5); [4,86 (д, 16,5) и 5,10 (д, 9,5)]-C=CH <sub>2</sub> ; 5,66...5,80 (м, CH=C); 7,26...7,47 (м, 5H <sub>аром</sub> )                              | 77       |
| VI         | $C_{20}H_{22}ClNO_2$ | 160...161          | 1660, 1780, 2740, 2760           | 1,27 (д, CH <sub>3</sub> , 7,0); 1,31...2,00 (м, 6H); 1,92 (т, 9-H <sub>a</sub> , 11,0); 2,17 (уш. д, 1H, 15,0); 2,21 (уш. с, 7a-H); 2,28...2,36 (м, 1H); 2,41 (д. д, 15-H <sub>a</sub> , 13,5, 11,0); 3,07...3,17 (м, 10-H <sub>a</sub> ); 3,24 (д. д, 9-H <sub>e</sub> , 11,0, 5,0); 3,42 (д. д, 15-H <sub>e</sub> , 13,5, 3,0); 3,49 (уш. д, 14b-H, 11,0); 7,14...7,35 (м, 4H <sub>аром</sub> )                                         | 42       |

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры растворов веществ в  $CCl_4$  записаны на спектрофотометре Specord IR-75. Спектры ПМР получены на спектрометре Bruker WM-360, внутренний стандарт ГМДС. Температуры плавления определены на нагревательном столике типа Voetius. Контроль за ходом реакции и чистотой соединений проводили на пластинках Silufof UV-254, проявление парами йода. Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1, 2. Эпоксикетон I получен по методике работы [3].

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

*цис-2(β),3,4a,5,6,7,8,8a(β)-Октагидро-1-аллил-4a-гидрокси-2(α)-фенилхинолин-4-он (II)*. Растворяют 4,56 г (0,02 моль) эпоксикетона Iв 50 мл диоксана и последовательно добавляют 5 мл воды и 2,28 г (0,04 моль) аллиламина. Реакционную смесь выдерживают 7 сут при 18...20 °С, упаривают, остаток растворяют в 20 мл 10% соляной кислоты и оставляют на ночь. Затем водный раствор фильтруют, фильтрат подщелачивают гидрокарбонатом натрия, выпавший осадок экстрагируют эфиром, эфирный раствор сушат сульфатом натрия и упаривают.

Химические сдвиги в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений III и IV

| Соединение | $\delta$ , м. д. |       |       |      |      |      |                              |      |       |      |                  |                    |                    |                                  |
|------------|------------------|-------|-------|------|------|------|------------------------------|------|-------|------|------------------|--------------------|--------------------|----------------------------------|
|            | 2                | 3     | 3a    | 4    | 5    | 6a   | 7-10                         | 10a  | C=O   | Me   | NCH <sub>2</sub> | CH=CH <sub>2</sub> | CH=CH <sub>2</sub> | Ph                               |
| III        | 178,8            | 112,3 | 165,8 | 34,9 | 65,0 | 61,5 | 17,1<br>20,0<br>22,7<br>28,8 | 82,3 | 160,0 | 50,3 | 47,4             | 128,6              | 117,6              | 125,7<br>126,1<br>126,9<br>140,6 |
| IV         | 165,3            | 72,5  | 58,6  | 31,1 | 63,1 | 61,5 | 18,1<br>19,6<br>22,0<br>23,7 | 81,2 | 161,1 | 51,5 | 48,1             | 129,2              | 117,7              | 126,0<br>126,5<br>127,3<br>140,1 |

*цис-4,5,6a(β),7,8,9,10,10a-Октагидро-6-аллил- 3-карбметокси-2-оксо-5(α)-фенилфуро-[3,2-d]хинолин (III)*. Растворяют 4,3 г (15 ммоль) хинолона II в 20 мл метанола и последовательно добавляют 2,4 г (18 ммоль) диметилмалоната и 0,07 г (3 ммоль) натрия, растворенного в 5 мл метанола. Реакционную смесь выдерживают 1,5 ч при 18...20 °С. Выпавший осадок фильтруют, промывают холодным метанолом и сушат при пониженном давлении.

*цис-3,3a,4,5,6a(β),7,8,9,10,10a-Декагидро-6- аллил-3-карбметокси-2-оксо-5(α)-фенил-3,3a-эпоксифуро[3,2-d]хинолин (IV)*. К раствору 3,7 г (10 ммоль) лактона III в 50 мл бензола добавляют 0,5 г гидроксида тетрабутиламмония и 20 мл 30% перекиси водорода. Реакционную смесь интенсивно перемешивают 7 ч при 18...20 °С, отделяют бензольный слой, промывают водой, сушат карбонатом калия, пропускают через тонкий слой силикагеля марки L 40/100 и упаривают.

*цис-4,5,6a(β),7,8,9,10,10a-Октагидро-6-аллил- 2-оксо-5(α)-фенил-3-хлорфуоро[3,2-d]хинолин (V)*. К кипящему раствору 2,5 г (6,5 ммоль) эпоксилактона IV в 20 мл диоксана добавляют 80 мл 36,5% соляной кислоты и продолжают нагревание в течение 5 ч. Реакционную смесь упаривают, прибавляют 20 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и экстрагируют эфиром. Эфирный раствор сушат над сульфатом натрия, упаривают и остаток кристаллизуют из изопропилового спирта.

*транс-3a(α),7a(α),9, 10(β),14b(α),15-Гексагидро- 10(α)-метил-2-оксо-1-хлорбензо[a]-циклогекса[l]фуоро[2,3-g]хинолизин (VI)*. Смесь 1,0 г (3 ммоль) хлорлактона V и 3 мл 96% серной кислоты выдерживают 2 ч при 120 °С, затем разбавляют 30 мл воды и кипятят 1 ч. Раствор охлаждают, подщелачивают карбонатом натрия и экстрагируют эфиром, органический слой отделяют, сушат над сульфатом натрия, упаривают и остаток кристаллизуют из изопропилового спирта.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лахвич Ф. А., Лис Л. Г., Ахрем А. А. // Усп. химии. — 1984. — Т. 53. — С. 1014.
2. Пшеничный Г. В., Машенков В. А., Станишевский Л. С. // Вестн. Белорусского ун-та. Сер. 2. — 1987. — № 1. — С. 66.
3. Барановская Т. В., Пшеничный Г. В., Станишевский Л. С. // Вестн. Белорусского ун-та. Сер. 2. — 1992. — № 3. — С. 12.