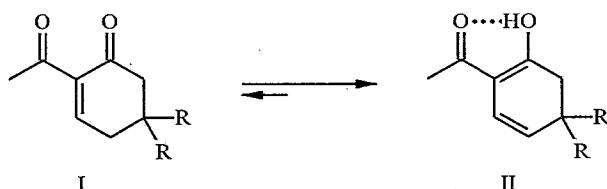


А. Н. Пырко

СИНТЕЗ 6,11-ДИОКСА-D-ГОМОАНАЛОГОВ СТЕРОИДОВ В РЕАКЦИИ 2-АЦЕТИЛ-2-ЦИКЛОГЕКСЕН-1-ОНОВ С 4-ОКСИКУМАРИНАМИ

Незамещенный 2-ацетил-2-циклогексен-1-он реагирует с 4-оксикумарином по типу гетеродиеновой конденсации Дильса—Альдера и приводит к образованию 12-метил-6,11-диокса-9-окси-D-гомогона-1,3,5(10),12-тетраен-7,17а-диона. В случае 2-ацетил-5,5-диметил-2-циклогексен-1-она реакция как с 4-окси-, так и с 4,7-диоксикумарином протекает по типу присоединения Михаэлиса с образованием 3-(2-ацетил-5,5-диметил-3-оксоциклогексил)-4-окси- и 4,7-диоксикумарина соответственно. Дегидратацией аддуктов обоих типов получены 6,11-диокса-D-гомоаналоги стероидов.

При разработке путей полного синтеза стероидов и их гетероциклических аналогов нами были изучены реакции 2-ацетил-2-циклогексен-1-онов (I), находящихся в кетодиенольной форме (II), с циклическими β -дикетонами [1], β -энаминокетонами [2, 3]. В результате получены новые частично гидрированные дибензопирановые, изохинолиновые и фенантридиновые структуры.



I, II a R = H, б R = Me

Предметом данной работы является изучение взаимодействия 2-ацетил-2-циклогексен-1-онов I с 4-оксикумарином (IIIa) и 4,7-диоксикумарином (IIIб) с целью получения новых три- и тетрациклических соединений, так как известно [4, 5], что кумарины с конденсированными циклами вызывают значительный интерес биохимиков благодаря широкому спектру их биологической активности.

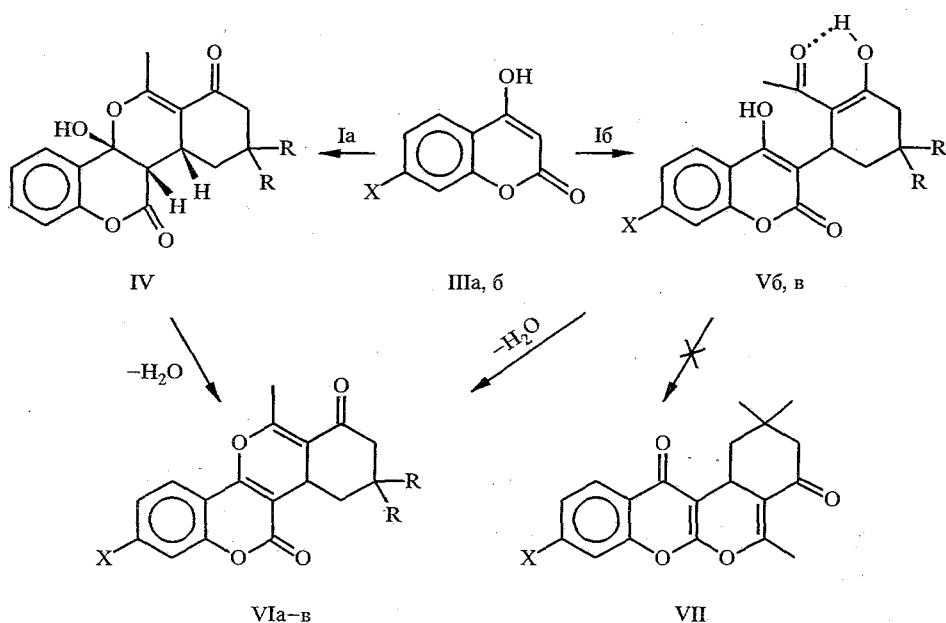
Оказалось, что незамещенный ендийон Ia реагирует с оксикумарином IIIa по типу гетеродиеновой конденсации Дильса—Альдера, давая тетрациклическое соединение IV. Аналогичным образом протекает реакция указанного ендийона с енольными эфирами, описанная в работе [6]. В то же время, замещенный ендийон Ib в отсутствие катализатора не взаимодействует с 4-оксикумарином — реакция Михаэлиса протекает в присутствии каталитических количеств метилата натрия в метиловом спирте и приводит к аддуктам V.

В спектрах ПМР (таблица) соединений Vб,в имеется сигнал протона ОН *цис*-кетоенольной формы (15,2 м. д.) ацетилциклогексанового фрагмента, а в спектре ПМР оксидикетона IV протон гидроксильной группы проявляется при 6,60 м. д. В спектре ЯМР ^{13}C последнего возможно однозначное отнесение сигналов, в том числе углеродов кетогруппы C(4) (210,59 м. д.), лактонного карбонила C(10) (161,91 м. д.) и полукетала C(14) (99,44 м. д.). Относительная конфигурация заместителей в положении 8,9,14 диокса-

Характеристики полученных соединений

Соединение	Брутто-формула	M ⁺	M _{выч}	T _{пл.} °C	ИК спектр, см ⁻¹	Спектр ЯМР, м. д.*	Выход, %
IV	C ₁₇ H ₁₆ O ₅	300	300	178...180	1572, 1620, 1673, 1713, 3300	210,59 (C _{17a}); 162,26 (C ₇); 161,91 (C ₅); 153,00 (C ₁₂); 132,19 (C ₁); 124,06 (C ₃); 123,11 (C ₂); 116,61 (C ₄); 114,64 (C ₁₃); 103,19 (C ₁₀); 99,44 (C ₉); 53,42 (C ₈); 38,48 (C ₁₇); 32,70 (C ₁₄); 29,79 (C ₁₆); 27,71 (Me); 18,61 (C ₁₅)	80
Vв	C ₁₉ H ₂₀ O ₅	328	328	181...183	1578, 1625, 1700, 1713, 3365	1,00 (с, 5'-CH ₃); 1,10 (с, 5'-CH ₃); 1,20...4,00 (4H, м); 7,30...8,10 (4H, м, Ar); 15,00 (с, OH)	93
Vб	C ₁₉ H ₂₀ O ₆	344	344	224...230 (разл.)	1568, 1620, 1662, 1722, 3420	1,02 (6H, с, 5'-CH ₃); 2,02 (с, CH ₃ CO); 0,80...3,50 (м, 5H); 6,80...6,90 (2H, м, Ar); 7,90 (1H, д, Ar, J = 8); 15,20 (1H, с, OH)	92
VIa	C ₁₇ H ₁₄ O ₄	282	282	146...148	1392, 1610, 1665, 1715	201,29 (C _{17a}); 161,32 (C ₇); 154,82 (C ₅); 122,57 (C ₂); 116,67 (C ₄); 114,45 (C ₁₃); 113,57 (C ₈); 21,60 (C ₁₆); 17,25 (Me)	95
VIб	C ₁₉ H ₁₈ O ₅	326	326	256...268 (разл.)	1613, 1655, 1695, 1715, 3340	1,00 (16-CH ₃); 1,08 (16-CH ₃); 2,24 (с, 12-CH ₃); 3,70 (8,14-H. J = 10,0); 1,10...2,40 (м, 4H); 7,64 (д, Ar, J = 8,0)	91
VIв	C ₁₉ H ₁₈ O ₄	310	310	197...199	1585, 1615, 1650, 1715	201,16 (C _{17a}); 161,02 (C ₇); 155,02 (C ₅); 152,70 (C ₁₂); 151,16 (C ₉); 132,11 (C ₁); 124,23 (C ₃); 122,50 (C ₂); 116,73 (C ₄); 114,53 (C ₁₃); 113,65 (C ₈); 104,23 (C ₁₀); 55,19 (C ₁₅); 43,27 (C ₁₇); 32,20 (C ₁₆); 32,11 (Me); 29,27 (C ₁₄); 28,08 (Me); 16,92 (Me)	97

* Нумерация атомов соединений IV и VI дана по номенклатуре стероидов.



III, IV, V, VI а X=H, R=H, б X=OH, R=Me, в X=H, R=Me

стероида IV приписана на основании стереохимических особенностей диеновой конденсации. В соответствии с правилом *цис*-присоединения и *эндо*-правилом Альдера ему следует приписать *цис-син*-BCD-конфигурацию сочленения [7].

Дегидратацией соединений IV, Vб,в получены 6,11-диоксааналоги стероидов. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений VIa,б возможно однозначное отнесение всех сигналов, в том числе лактонных (161,02 и 161,32 м. д.) и 17а-кетонных (201,16 и 201,29 м. д.) соответственно. Образование соединений VIб,в, а не альтернативных структур типа VII соответствует большей активности кетонного, чем лактонного карбонила: в большинстве случаев реакции 4-оксикумаринов, их аза- и тиааналогов протекают с участием кетонной функции [8].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборе UR-20 (в таблетках KBr). Спектры ЯМР сняты на приборе Bruker WM-360 с TMS в качестве внутреннего стандарта. Молекулярные массы измерены масс-спектрометрически на спектрометре Varian MAT-311 при энергии ионизирующего излучения 70 эВ.

Данные элементного анализа на C, H всех полученных соединений соответствуют расчетным.

12-Метил-6,11-диокса-9-окси-D-гомогона-1,3,5(10),12-тетраен-7,17а-дион (IV). К раствору 1,62 г (10 ммоль) 4-оксикумарина IIIa в 60 мл хлороформа добавляют 1,38 г (10 ммоль) свежеприготовленного [1] ацетилциклогексенона Ia в 150 мл эфира, выдерживают 24 ч при +10 °C. Растворитель упаривают, а остаток делят на хроматографической колонке (силикагель 100/160 м, 1/6 см, этилацетат). Получают 2,4 г (80%) оксидикетона IV и 0,12 г (9%) димера [2] ацетилциклогексенона.

3-(2-Ацетил-5,5-диметил-3-оксоциклогексил)-4-оксикумарин (Vb). К раствору 70 мг (3,1 ммоль) металлического натрия в 30 мл метанола после охлаждения добавляют 1,5 г (9,23 ммоль) 4-оксикумарина IIIa, а спустя 30 мин 1,53 г (9,23 ммоль) ендина Iб [1] и оставляют при комнатной температуре. Спустя 24 ч метанол упаривают в вакууме, остаток обрабатывают 5% HCl (30 мл) и экстрагируют хлороформом, сушат сульфатом магния. После упаривания растворителя получают 2,82 г (93%) трикетолактона Vb.

Аналогичным образом реакцией 4,7-диоксикумарина IIIб [9] с ендионом Iб получают 3-(2-ацетил-5,5-диметил-3-оксоциклогексил)-4,7-диоксикумарин (Vб).

12,16,16-триметил-6,11-диокса-D-гомогона-1,3,5(10),8,12-пентаен-7,17-дион (VIв). К раствору 0,656 г (2 ммоль) трикетолактона Va в 200 мл бензола добавляют 1,0 г фосфорного ангидрида, кипятят 3 ч, фильтруют через слой (1 см) Al₂O₃. Растворитель упаривают, остаток кристаллизуют из смеси хлороформ—эфир. Получают 0,59 г (97%) тетрацикла VIв.

Аналогичным образом получают 12-метил-6,11-диокса-D-гомогона-1,3,5(10),8,12-пентаен-7,17а-дион (VIа) и 12,16,16-триметил-6,11-диокса-3-окси-D-гомогона-1,3,5(10),8,12-пентаен-7,17а-дион (VIб).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахрем А. А., Лахвич Ф. А., Пырко А. Н. // ЖОрХ. — 1983. — Т. 19. — С. 2322.
2. Озолс Я. Я., Пырко А. Н., Лахвич Ф. А., Виганте В. А., Дубуре Р. Р., Дубур Г. Я., Ахрем А. А. // ХГС. — 1990. — № 1. — С. 66.
3. Пырко А. Н. Енамины в органическом синтезе / Под ред. Александрова Б. Б. — Свердловск: УрО АН СССР, 1990. — С. 39.
4. Darbarwar M., Sandaramurthy V. // Synthesis. — 1982. — N 4. — P. 337.
5. Dike S. Y., Merhant J. R. // Bull. Chem. Soc. Japan. — 1978. — Vol. 51. — P. 2145.
6. Snider B. B. // Tetrah. Lett. — 1980. — Vol. 21. — P. 1133.
7. Ахрем А. А., Тумов Ю. А. Полный синтез стероидов. — М.: Наука, 1967. — 320 с.
8. Volfbeis O. S. // Monatsh. Chem. — 1982. — Vol. 113. — P. 365.
9. Shah V. B., Bose J. L., Shah R. C. // J. Org. Chem. — 1960. — Vol. 25. — P. 677.

Институт биоорганической химии
АН Беларуси, Минск 220141

Поступило в редакцию 10.01.94