

Г. В. Пшеничный, Ву Динь Хоанг, Л. С. Станишевский

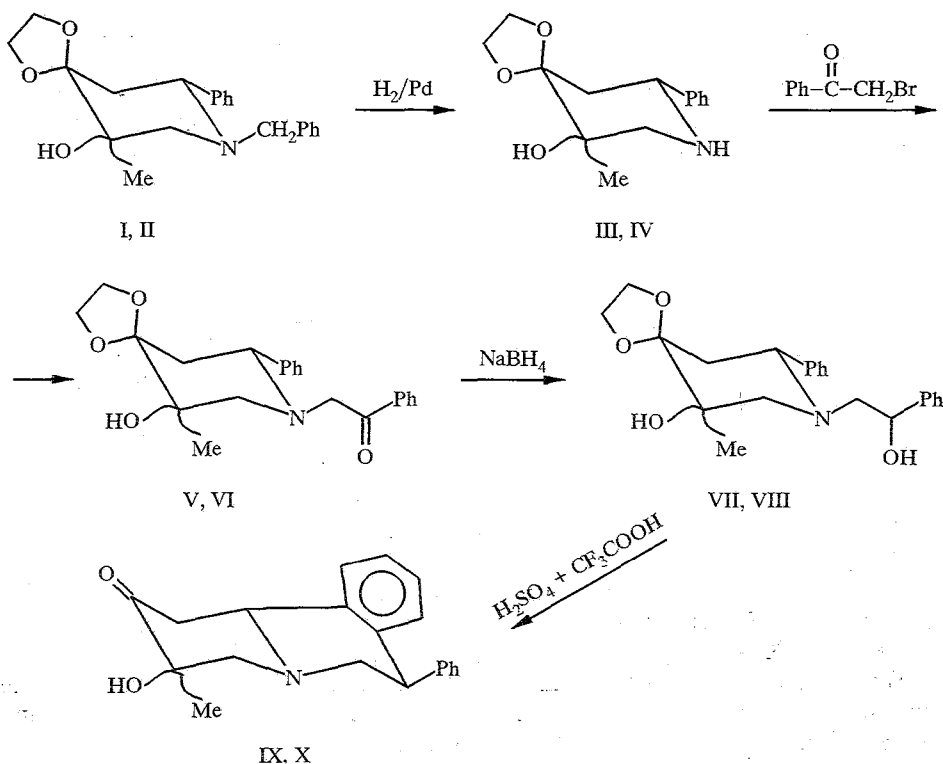
СИНТЕЗ

3-ГИДРОКСИ-3-МЕТИЛ-7-ФЕНИЛБЕНЗО[*a*]ХИНОЛИЗИН-2-ОНОВ

Дебензилированием этиленкеталей 1-бензил-3-гидрокси-3-метил-6(*e*)-фенил-4-пиперидинов, алкилированием фенацилбромидом и последующим восстановлением карбонильной группы получены аминоспирты, выдерживание которых в смеси серной и трифторуксусной кислот приводит к 3-гидрокси-3-метил-7(*e*)-фенилбензо[*a*]хинолизин-2-онам. Показана возможность рециклизации последних при кипячении в смеси уксусного ангидрида и уксусной кислоты путем α -кетольной перегруппировки или разрыва связи C—N.

Бензо[*a*]хинолизин-2-оны представляют значительный интерес для синтеза биологически активных природных соединений и их аналогов [1]. Цель настоящего исследования состояла в разработке метода получения 3-гидрокси-7-фенилбензо[*a*]хинолизин-2-онов, которые могут быть использованы при поиске новых анальгетиков [2].

Известно, что *N*-ацетонил(фенацил)замещенные 2-арилпипридины циклизуются в кислой среде с образованием солей бензо[*a*]хинолизиния [3]. Попытка циклизации 1-(2-оксоалкил)-3(*e*)-гидрокси-6(*e*)-фенил-4-пиперидинов неожиданно привела к образованию продуктов тандемной ацетилизации — производных 1-аза-5,7-диоксатрицикло[4.3.1.0^{4,8}]декана [4]. Для синтеза бензо[*a*]хинолизин-2-онов замыканием цикла В с

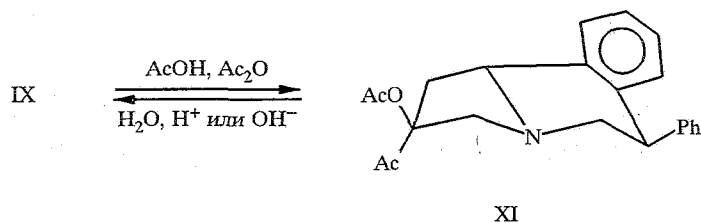


I, III, V, VII, IX 3(*e*)-ОН; II, IV, VI, VIII, X 3(*a*)-ОН

формированием связи $C_{(7)}-C_{(7a)}$ могут быть использованы N-замещенные этиленкетали 2-арил-4-пиперионов [5]. Нами дебензилированием этиленкеталей I, II и последующим алкилированием фенацилбромидом соединений III, IV были получены вещества V, VI. Попытки осуществить внутримолекулярную циклизацию последних в различных условиях (серная кислота, эфират трехфтористого бора, хлорид алюминия в нитробензоле или хлористом метиле) оказались безуспешными. Во всех случаях, по данным ТСХ, образовывались сложные смеси продуктов. Легкость внутримолекулярной циклизации N-бензил-N-(2-гидрокси-2-фенилэтил)аминов [6] привела к использованию для построения бензо[а]хинолизиновой системы продуктов восстановления N-фенацильного карбонила производных 2-оксо-5-фенилфуро[2,3-с]пиперидина [7]. С учетом лабильности α -кетольной группировки были выбраны наиболее мягкие условия циклизации соединений VII, VIII. Выдерживанием последних в смеси серной и трифторуксусной кислот при комнатной температуре и последующей обработкой получены бензо[а]хинолизины IX, X — продукты внутримолекулярной циклизации с одновременным снятием защитной группы.

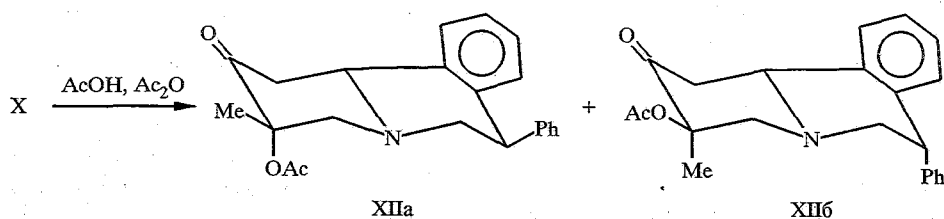
Строение соединений IX, X подтверждено данными элементного анализа, ИК и ПМР спектров (табл. 1). Положение полос валентных колебаний связей O—H и C=O соответствует литературным данным для 3-гидрокси-4-пиперионов [8]. Наличие полос Больмана в области $2700...2850\text{ см}^{-1}$ указывает на *транс*-В/С-сочленение и аксиальную ориентацию водорода у $C_{(11b)}$. Наблюдаемые значения КССВ между протонами у $C_{(1)}$ и $C_{(11b)}$ подтверждают этот факт. Значения КССВ (11,5 и 5,5 Гц) протона у $C_{(7)}$ с протонами у $C_{(6)}$ свидетельствуют в пользу его псевдоаксиальной ориентации.

Представляло интерес получить подобные IX, X системы с 7(а)-фенильной группой. Ранее нам удалось изомеризовать *цис*-7(е)-фенилбензо[а]фуро[2,3-г]хинолизины кипячением в уксусной кислоте [7]. Исследование поведения соединений IX, X в аналогичных условиях показало, что при этом образуются трудноразделимые смеси продуктов. При кипячении соединения IX в уксусной кислоте в присутствии уксусного ангидрида получен пирроло[2,1-а]изохинолин XI — продукт α -кетольной перегруппировки. При гидролизе соединения XI как в кислой, так и в щелочной среде образуется исходное соединение IX.



Строение соединения XI подтверждается, в первую очередь, появлением в спектре ПМР сигнала ацетильной метильной группы при 2,15 м. д. Значения КССВ метиновых протонов указывают на их псевдоаксиальную ориентацию. Конфигурация атома $C_{(2)}$ приписана согласно [9].

При нагревании соединения X в уксусной кислоте в присутствии уксусного ангидрида получена смесь двух ацетатов XIIа и XIIб в соотношении 70 : 30. По данным спектра ПМР, ацетат XIIа представляет собой продукт ацетилирования исходного кетона X, а ацетат XIIб — продукт его изомеризации. Действительно, сигнал протона у $C_{(7)}$ ацетата XIIб наблюдается при 4,38 м. д. в виде квадруплета с КССВ 11,0 и 3,5 Гц, что



указывает на его аксиальную ориентацию. Сигнал протона у C(7) в области 4,12 м. д. в соединении XIIb имеет вид уширенного синглета, свидетельствующий в пользу его псевдоэкваториальной ориентации. Сигналы протонов у C(11b) в спектре ПМР смеси ацетатов XIIa,б наблюдаются соответственно при 3,75 и 3,98 м. д. в виде двух квадруплетов с вицинальными КССВ 11,5 и 3,5 Гц, что указывает на его аксиальную ориентацию. Практически одинаковый химический сдвиг сигналов метильных групп у C(3) соединений XIIa,б (1,41 и 1,40 м. д.) и заметное различие химических сдвигов этих сигналов в соединениях IX, X могут быть связаны с экранированием фенольным заместителем метильной группы в случае ацетата XIIb, откуда следует их взаимное *цис*-расположение. Механизм изомеризации соединения X остается открытым для обсуждения. Можно предположить, что реакция включает стадию разрыва связи C(11b)—N с образованием микроцикла.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры растворов веществ в CCl₄ ($c = 10^{-3}$ моль/л, $l = 1$ см) сняты на приборе Spesord IR-75. Спектры ПМР в CDCl₃ получены на спектрометре Bruker WM-360, внутренний стандарт ГМДС. Контроль за ходом реакций и чистотой продуктов осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, проявление парами йода. Соединения I, II получены по методике работы [8].

Данные элементного анализа на C, H, N полученных соединений соответствуют вычисленным.

Этиленкеталь 3-гидрокси-3-метил-6(*e*)-фенил-4-пиперидона (III, IV). К раствору 0,05 моль кетала I, II в 200 мл метанола добавляют 15 мл уксусной кислоты и 1,0 г 10% Pd/BaSO₄. Реакционную смесь перемешивают в атмосфере водорода до прекращения его поглощения. Катализатор отфильтровывают, метанол отгоняют. Остаток растворяют в 30 мл воды и подщелачивают 20% раствором гидроксида натрия до pH 9. Продукт экстрагируют хлористым метиленом (3 × 150 мл). Органический слой отделяют, сушат сульфатом натрия и упаривают. Продукт кристаллизуют из смеси толуол—гексан, 3 : 1.

Этиленкеталь 3-гидрокси-3-метил-1-фенацил-6(*e*)-фенил-4-пиперидона (V, VI). Смесь 0,03 моль кетала III, IV, 0,03 моль фенацилбромид и 0,06 моль поташа в 150 мл ацетонитрила и

Характеристики соединений III—XII

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}, ^\circ C$	ИК спектр, ν, cm^{-1}	Выход, %
III	C ₁₄ H ₁₉ NO ₃	118...119	3345, 3575	90
IV	C ₁₄ H ₁₉ NO ₃	121...122	3340, 3480, 3590	91
V	C ₂₂ H ₂₅ NO ₄	145...146	1690, 3575	94
VI	C ₂₂ H ₂₅ NO ₄	187...188	1700, 3480	82
VII	C ₂₂ H ₂₇ NO ₄	140...141	3465, 3575	95
VIII	C ₂₂ H ₂₇ NO ₄	Масло	3430, 3590	96
IX	C ₂₀ H ₂₁ NO ₂	183...184	1720, 2760, 2805, 3500	53
X	C ₂₀ H ₂₁ NO ₂	138...139	1720, 2755, 2810, 3480	55
XI	C ₂₂ H ₂₃ NO ₃	152...153	1725, 1745, 2800	81
XIIa,б	C ₂₂ H ₂₃ NO ₃	114...115	1720, 1745, 2730, 2800, 3415	82

50 мл воды перемешивают при 18...20 °С до исчезновения, по данным ТСХ, исходного кетала. После добавления 300 мл эфира органический слой отделяют, тщательно промывают водой, сушат сульфатом натрия и упаривают. Соединения V, VI кристаллизуют соответственно из смеси толуол—гексан, 2 : 1, и эфир—гексан, 3 : 1.

Этиленкеталь 3-гидрокси-1-(2-гидрокси-2-фенилэтил)-3-метил-6(е)-фенил-4-пи-перидона (VII, VIII). К раствору 5 ммоль соединения V, VI в 30 мл метанола добавляют порциями боргидрид натрия до исчезновения, согласно данным ТСХ, исходного соединения. Реакционную смесь нейтрализуют уксусной кислотой, отгоняют метанол, остаток растворяют в эфире, органический слой промывают водой, сушат сульфатом натрия и упаривают. Соединения VII кристаллизуют из смеси толуол—гексан, 3 : 1.

1,3,4,6,7(а),11b(а)-гексагидро-3-гидрокси-3-метил-7(е)-фенилбензо[а]хинолизин-2-он (IX, X). Растворяют 5 ммоль соединения VII, VIII в 6 мл трифторуксусной кислоты, добавляют 6 мл 90% серной кислоты и выдерживают при 18...20 °С в течение соответственно 5 и 110 мин. Реакционную смесь выливают в 200 мл воды и нейтрализуют 20% раствором гидроксида натрия. Выделившийся продукт экстрагируют эфиром, органический слой отделяют, сушат сульфатом натрия и упаривают.

Соединение IX кристаллизуют из смеси изопропиловый спирт—гексан, 3 : 1. Спектр ПМР (CDCl₃): 1,57 (с, 3-CH₃); 2,49 (д, 4-Н_а, 11,5 Гц); 2,69 (т, 6-Н_а, 11,5 Гц); 2,75 (д, д, 1-Н_а, 14,8, 11,5 Гц); 3,10 (д, 4-Н_в, 11,5 Гц); 3,12 (д, д, 1-Н_в, 14,0, 4,0 Гц); 3,14 (д, д, 6-Н_в, 11,5, 5,5 Гц); 3,71 (д, д, 11b-Н_а, 11,5, 4,0 Гц); 3,86 (с, OH); 4,42 (д, д, 7-Н_а, 11,5, 5,5 Гц); 6,80...7,36 (м, 9-Н_{аром}).

Соединение X кристаллизуют из смеси толуол—гексан, 1 : 1. Спектр ПМР (CDCl₃): 1,29 (с, 3-CH₃); 2,58 (д, 4-Н_а, 12,0 Гц); 2,82 (т, 6-Н_а, 11,5 Гц); 2,95...3,03 (м, 3H); 3,13 (д, д, 6-Н_в, 11,5, 5,5 Гц); 3,80 (д, д, 11b-Н_а, ¹J + ²J = 14,0 Гц); 4,15 (с, OH); 4,45 (д, д, 7-Н_в, 11,5, 5,5 Гц); 6,80...7,33 (м, Н_{аром}).

1,2,3,5,6(β),10b(α)-Гексагидро-2(β)-ацетил-3(α)-ацетокси-6(α)-фенилпирроло[2,1-а]-изохинолин (XI). Раствор 3 ммоль соединения IX в 6 мл уксусной кислоты и 3 мл уксусного ангидрида кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривают, разбавляют 50 мл воды, подщелачивают до pH 9 20% раствором гидроксида натрия, выпавший продукт экстрагируют эфиром. Органический слой отделяют, сушат сульфатом натрия, упаривают, остаток кристаллизуют из гексана. Спектр ПМР (CDCl₃): 2,15 (с, CH₃); 2,21 (с, CH₃); 2,15...2,21 (м, 1H); 2,58...2,70 (м, 3H); 3,40 (д, д, 5-Н_в, 11,5, 6,5 Гц); 3,85 (д, д, 10b-Н_а, 10,0, 6,0 Гц); 3,88 (д, 3-Н, 12,0 Гц); 4,38 (д, д, 6-Н_а, 10,0, 6,5 Гц); 6,80...7,32 (м, 9-Н_{аром}).

1,3,4,6,7,11b(а)-Гексагидро-3-ацетокси-3-метил-7-фенилбензо[а]хинолизин-2-он (XIIa,б) получают аналогично XI. Кристаллизуют из смеси спирт—гексан, 1 : 2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Popp F. D., Watts R. F. // Heterocycles. — 1977. — Vol. 6. — P. 1189.
2. Maryanoff B. E., McComsey D. F., Taylor R. J., Gardocki J. F. // J. Med. Chem. — 1981. — Vol. 24. — P. 79.
3. Bradsher C. K., Beavers L. E. // J. Amer. Chem. Soc. — 1955. — Vol. 77. — P. 453.
4. Пшеничный Г. В., Ву Динь Хоанг, Машенков В. А., Станишевский Л. С. // ХГС. — 1989. — № 5. — С. 704.
5. Rubiralta M., Diez A., Balet A., Bosch J. // Tetrahedron. — 1987. — Vol. 43. — P. 3021.
6. Coote S. J., Davies S. G., Middlemiss D., Naylor A. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1989. — N 12. — P. 2223.
7. Ву Динь Хоанг, Пшеничный Г. В., Машенков В. А., Станишевский Л. С. // ХГС. — 1993. — № 12. — С. 1679.
8. Станишевский Л. С., Тищенко И. Г., Звонок А. М. // ХГС. — 1975. — № 5. — С. 670.
9. Станишевский Л. С., Тищенко И. Г., Гузиков А. Я. // ЖОрХ. — 1971. — Т. 7. — С. 2612.