

Бу Динь Хоанг, Г. В. Пшеничный, В. А. Машенков
Л. С. Станишевский

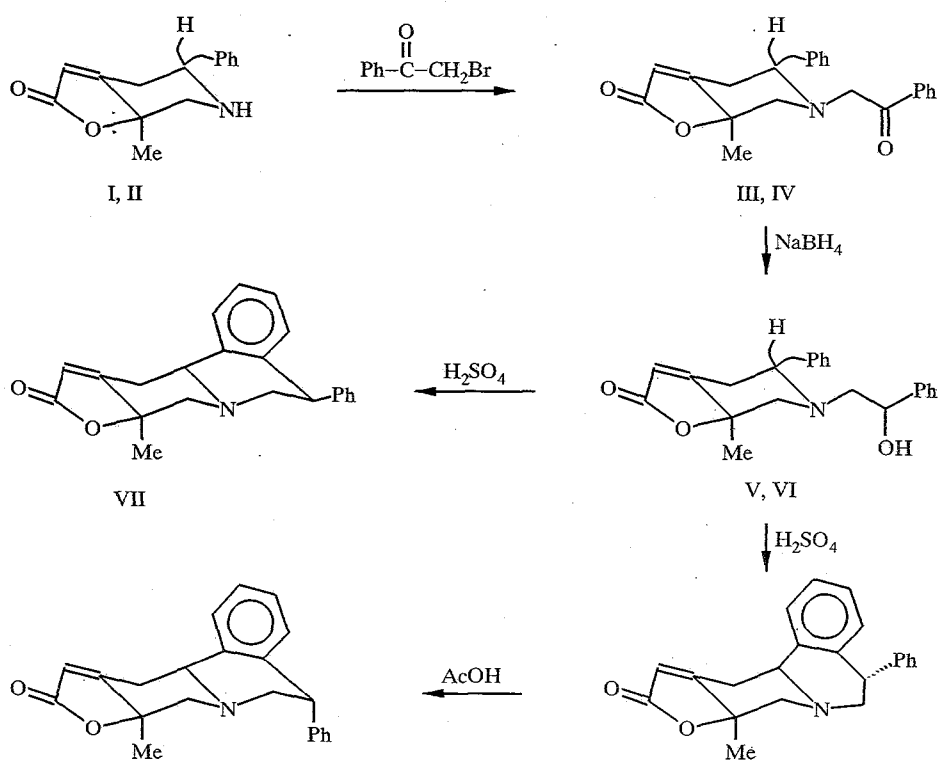
СИНТЕЗ 3а,4,6,7,11b,12-ГЕКСАГИДРО-3а-МЕТИЛ-7-ФЕНИЛ-БЕНЗО[а]ФУРО[2,3-*g*]ХИНОЛИЗИНОВ

Алкилированием стереоизомерных 7а-метил-2-оксо-5-фенилфуоро-[2,3-*c*]пиперидинов фенацилбромидом и последующим восстановлением кетогруппы боргидридом натрия получены аминокспирты, нагревание которых в 70% серной кислоте приводит к 3а,4,6,7,11b,12-гексагидро-3а-метил-7-фенилбензо[а]фуоро[2,3-*g*]хинолизинам. Показано, что *цис*-хинолизидин при нагревании в уксусной кислоте до 150 °С изомеризуется в *транс*-хинолизидин.

Соединения, содержащие 7-фенилбензо[а]хинолизиновый фрагмент, представляют интерес как потенциальные анальгетики [1] и психотропные препараты [2, 3]. Известными методами синтеза таких соединений являются взаимодействия 3,4-дигидро-4-фенилизохинолина и его полициклических аналогов с метилвинилкетонам [1, 3], внутримолекулярные циклизации фенацилпиперидинов [4], а также амидов, полученных из 5-гидрокси- и 5-оксокарбоновых кислот и 2,2-дифенилэтиламина и его аналогов [3, 5].

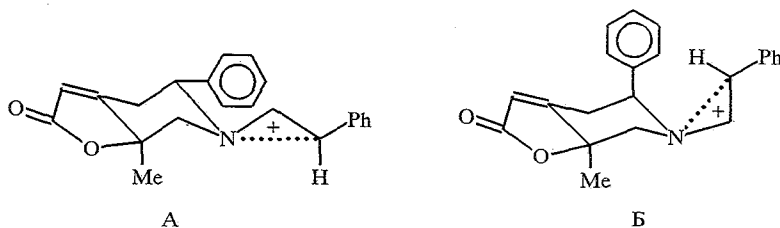
Ранее нами был разработан метод синтеза бензо[а]фуоро[2,3-*g*]хинолизинов нагреванием в сильноокислой среде N-аллил-, метилл- и (2-гидроксиэтил)замещенных 2-оксофуоро[2,3-*c*]пиперидинов [6—8] и установлена биологическая активность некоторых синтезированных соединений [6]. Представляло интерес получить по разработанной схеме 7-фенилбензо[а]фуоро[2,3-*g*]хинолизины. Использование в циклизации N-(2-гидрокси-2-фенилэтил)-2-оксофуоро[2,3-*c*]пиперидинов, согласно известной схеме синтеза 7-арилпиперазино[2,1-а]изохинолинов [9], предполагало достаточно гладкое протекание процесса. Так, алкилированием 2-оксофуоро[2,3-*c*]пиперидинов I, II фенацилбромидом получены лактоны III, IV, которые были восстановлены боргидридом натрия до спиртов V, VI и последующим нагреванием в 70% серной кислоте превращены в хинолизины VII, VIII. Восстановление карбонильной группы в кетонах III, IV протекает стереоселективно. На основании интегральной интенсивности сигналов протонов, связанных с карбинольным центром, установлено, что в случае спиртов V и VI соотношение изомеров составляет 9 : 1 [соответственно 4,67 (д. д, 10,5 и 3,5 Гц) и 4,28 м. д. (д. д, $J_{AX} + J_{BX} = 13,0$ Гц)] и 2 : 1 [соответственно 4,71 (д. д, 10,0 и 3,0 Гц) и 4,89 м. д. (д. д, 9,0 и 4,5 Гц)]. Конфигурация изомеров не анализировалась.

Стереохимия восстановления карбонильной группы, по-видимому, обусловлена 1,4-асимметрической индукцией. В случае кетона III селективность выше, поскольку фенильный заместитель пиперидинового цикла имеет экваториальную ориентацию и лучше экранирует одну из сторон карбонильной группы, что в свою очередь предполагает определенную конформационную стабильность фенацильного заместителя. Образование изохинолинов из оптически активных N-бензил-N-(2-гидрокси-2-фенилэтил)аминов обычно протекает с большей долей рацемизации [10]. Циклизация спиртов V, VI протекает с преимущественным образованием хинолизинов VII, VIII с экваториальным расположением заместителя у C(7). Такая закономерность отмечалась нами ранее [6], замечена в ряде случаев [9, 11] и может быть объяснена в связи с достаточной конформационной жесткостью гетероцикла как результат влияния двух факторов: ориентации



I, III, V 5c-Ph; II, IV, VI 5a-Ph

заместителя у атома азота в возникающем карбокатионе и стерическими препятствиями, возникающими при подходе катионного центра к бензольному кольцу. Соединения V, VI могут образовывать по четыре различных карбокатиона, из которых наиболее предпочтительны в циклизации А и Б.



Спектральные данные и данные элементного анализа подтверждают состав и строение соединений III—VIII и хорошо согласуются с ранее полученными результатами для 7-метилбензо[*a*]фуоро[2,3-*g*]хинолизинов [6]. Так, наличие полос Больмана в области $2700\text{--}2850\text{ см}^{-1}$ в ИК спектре соединения VII, а также расщепление сигнала протона у $\text{C}_{(11b)}$ в его спектре ПМР в виде квадруплета с КССВ 10,0 и 3,0 Гц свидетельствуют о *транс*-сочленении циклов В и С, отсутствие полос Больмана в ИК спектре соединения VIII и расщепление сигнала протона у $\text{C}_{(11b)}$ в его спектре ПМР в виде квадруплета с КССВ 7,5 и 1,0 Гц доказывают *цис*-сочленение циклов В и С. Расщепление сигнала протона у $\text{C}_{(7)}$ в спектрах ПМР соединений VII, VIII в виде квадруплета с большими суммарными значениями КССВ (17 и 18 Гц соответственно) указывает на аксиальную ориентацию этого атома водорода.

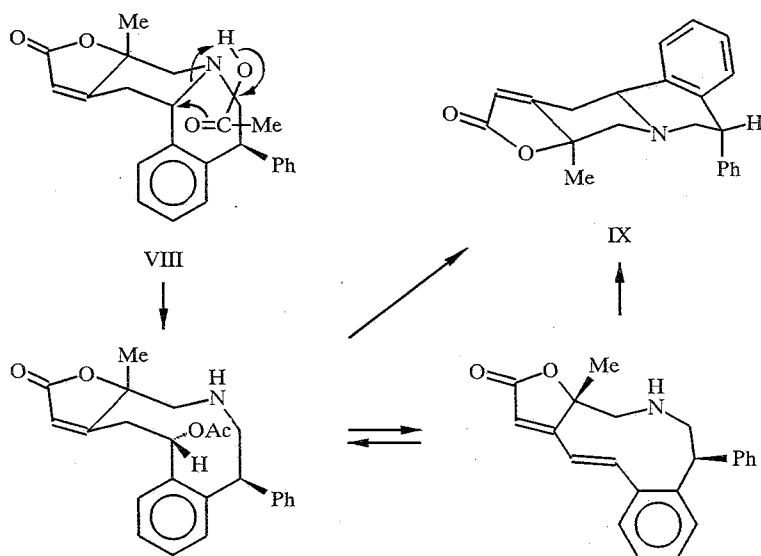
Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}, ^\circ C$	ИК спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$	Выход, %
III	$C_{22}H_{21}NO_3$	122...123	1755, 1690, 1655	82
IV	$C_{22}H_{21}NO_3$	132...133	1755, 1690, 1650	66
V	$C_{22}H_{23}NO_3$	159...160	3615, 3500, 1780, 1650	90
VI	$C_{22}H_{23}NO_3$	Масло	3620, 3500, 1780, 1650	100
VII	$C_{22}H_{21}NO_2$	146...147	2805, 2760, 2750, 1780, 1650	60
VIII	$C_{22}H_{21}NO_2$	196...197	1780, 1650	69
IX	$C_{22}H_{21}NO_2$	152...153	2815, 2770, 1760, 1655	65

Известно, что бензо[*a*]хинолизины с *цис*-сочленением циклов В и С при кипячении в пропионовой кислоте могут претерпевать изомеризацию в термодинамически более устойчивые бензо[*a*]хинолизины с *транс*-В/С-сочленением [12]. Нами при нагревании *цис*-хинолизина VIII в уксусной кислоте получен *транс*-хинолизин IX, отличающийся от соединения VII ориентацией фенильного заместителя у С(7).

транс-В/С-сочленение в хинолизине IX подтверждается наличием полос Больмана в ИК спектре в области $2700...2850 \text{ см}^{-1}$, а также значениями КССВ (11,5 и 2,5 Гц) протона у С(11b) в спектре ПМР. Сигнал протона у С(7) в виде уширенного синглета подтверждает аксиальную ориентацию фенильного заместителя в цикле В. Следует обратить внимание на экранирование этим фенильным заместителем метильной группы у С(3a).

При изомеризации *цис*-лактона VIII в *транс*-лактон IX, на наш взгляд, наиболее вероятен разрыв связи С(11b)—N [13] с образованием промежуточного макроцикла [14].



Однако попытки фиксации в виде ацетамида промежуточного макроцикла при проведении реакции в присутствии уксусного ангидрида не дали положительного результата. Это, очевидно, обусловлено большими скоростями реакции циклизации по сравнению со скоростью ацетилирования промежуточного макроцикла.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры растворов веществ в CCl_4 сняты на приборе Specord IR-75. Спектры ПМР в $CDCl_3$ получены на приборе Bruker WM-360, внутренний стандарт ГМДС. Контроль за ходом реакций и

чистой полученный соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol, элюент эфир—гексан, 2 : 1. 2-Оксофуру [2,3-с] пиперидины I, II получены по [2].

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

7a(a)-Метил-2-оксо-6-фенацил-5-фенилфуру [2,3-с] пиперидин (III, IV). Растворяют 0,01 моль лактона I, II и 0,011 моль фенацилбромид в 15 мл ацетонитрила, добавляют 0,011 моль диизопропилэтиламина и выдерживают при 25 °С до исчезновения, по данным ТСХ, исходного соединения I, II. Добавляют 100 мл эфира, промывают реакционную смесь водой, сушат сульфатом натрия и пропускают через тонкий слой силикагеля марки L 40/100. После упаривания растворителя остаток кристаллизуют из смеси толуол—гексан, 2 : 1.

7a(a)-Метил-2-оксо-6-(2-гидрокси-2-фенилэтил)-5-фенилфуру [2,3-с] пиперидин (V, VI). К раствору 5 ммоль соединения III, IV в 30 мл метанола добавляют порциями боргидрид натрия до исчезновения, согласно данным ТСХ, исходного кетона III, IV. Реакционную смесь нейтрализуют уксусной кислотой, отгоняют метанол, остаток растворяют в эфире, промывают водой, органический слой сушат сульфатом натрия и упаривают растворитель.

3a,4,6,7,11b,12-Гексагидро-3a(a)-метил-2-оксо-7(e)-фенилбензо[a] фуру [2,3-g]хинолизин (VII, VIII). Растворяют 4 ммоль соединения V, VI в 6 мл 70% серной кислоты, выдерживают 10 мин при 50 °С, разбавляют реакционную смесь 100 мл воды, нейтрализуют раствором гидроксида натрия и экстрагируют эфиром. Органический раствор сушат сульфатом натрия, упаривают и остаток кристаллизуют из смеси толуол—гексан, 2 : 1. Спектр ПМР VII, δ : 1,65 (с, 3a-CH₃); 2,33 (д, 4-H_a; 10,5 Гц); 2,48 (д, д, д, 12-H_a; 13,0, 10,0; 1,5 Гц); 2,72 (т, 6-H_a; 11,0 Гц); 3,07 (д, д, 6-H_e; 11,0; 6,0 Гц); 3,25 (д, 4-H_e; 10,5 Гц); 3,43 (д, д, 12-H_e; 13,0; 3,0 Гц); 3,47 (д, д, 11b-H_a; 10,0; 3,0 Гц); 4,38 (д, д, 7-H_a; 11,0; 6,0 Гц); 5,85 (д, 1-H; 1,5 Гц); 6,80...7,37 м. д. (м, 9-Наром). Спектр ПМР VIII, δ : 1,68 (с, 3a-CH₃); 2,71 (д, 4-H_a; 10,5 Гц); 3,00 (д, д, д, 12-H_a; 13,0; 7,5; 1,5 Гц); 3,11 (д, 4-H_e; 10,5 Гц); 3,30...3,37 (м, 6-CH₂); 3,53 (д, д, 12-H_e; 13,0; 1,0 Гц); 4,31 (д, д, 7-H_a; J_{AX}+J_{BX}=18,0 Гц); 4,70 (д, д, 11b-H_e; 7,5; 1,0 Гц); 5,68 (д, 1-H; 1,5 Гц); 6,83...7,35 м. д. (м, 9-Наром).

3a,4,6,7,11b(a),12-Гексагидро-3a(a)-метил-2-оксо-7(a)-фенилбензо[a] фуру [2,3-g]хинолизин (IX). Растворяют 2 ммоль соединения VIII в 5 мл уксусной кислоты и нагревают в запаянной ампуле при температуре 150 °С в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждают и разбавляют 50 мл воды, нейтрализуют 20% раствором гидроксида натрия. Выделившийся продукт экстрагируют эфиром, сушат сульфатом натрия и упаривают. Остаток кристаллизуют из смеси толуол—гексан, 2 : 1. Спектр ПМР, δ : 1,38 (с, 3a-CH₃); 2,30 и 3,00 (два д, 4-CH₂; 11,0 Гц); 2,51 (уш. т, 12-H_a; 11,5 Гц); 2,93 и 3,35 (два уш. д, 6-CH₂; 11,5 Гц); 3,15 (д, д, 12-H_e; 11,5; 2,5 Гц); 3,45 (д, д, 11b-H_a; 11,5; 2,5 Гц); 4,1 (уш. с, 7-H_e); 5,81 (уш. с, 1-H); 7,00...7,27 м. д. (м, 9-Наром).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Maryanoff B. E., Mc Comsey D. F., Taylor R. J., Gardocki J. F. // J. Med. Chem. — 1981. — Vol. 24. — P. 79.
2. Bruderlein F. T., Humber L. G., Voith K. // J. Med. Chem. — 1975. — Vol. 18. — P. 185.
3. Bruderlein F. T., Humber L. G., Pelz K. // Can. J. Chem. — 1974. — Vol. 52. — P. 2119.
4. Bradsher C. K., Beavers L. E. // J. Amer. Chem. Soc. — 1955. — Vol. 77. — P. 453.
5. Maryanoff B. E., Mc Comsey D. F., Dahl-Emswiler B. A. // J. Org. Chem. — 1983. — Vol. 48. — P. 5062.
6. Пшеничный Г. В., Чаховский А. И., Мелентович Л. А., Захаревский А. С., Машенков В. А., Станишевский Л. С. // ХГС. — 1989. — № 9. — С. 1269.
7. Ву Динь Хоанг, Пшеничный Г. В., Машенков В. А., Станишевский Л. С. // Вестн. Белорус. ун-та. Сер. 2. — 1989. — № 2. — С. 5.
8. Пшеничный Г. В., Машенков В. А., Станишевский Л. С. // Вестн. Белорус. ун-та. Сер. 2. — 1988. — № 3. — С. 21.
9. Schmiesing R. J., Matz J. R. // Heterocycles. — 1980. — Vol. 29. — P. 359.
10. Coote S. J., Davies S. G., Middlemiss D., Naylor A. // J. Chem. Soc. Perkin I. — 1989. — N 12. — P. 2223.
11. Barluenga J., Tomas M., Suarez-Sobrinio A., Rubio E. // Tetrah. Lett. — 1990. — Vol. 31. — P. 2189.
12. Brown R. T., Jones M. F. // Tetrah. Lett. — 1984. — Vol. 25. — P. 3127.
13. Левкоева Е. И., Яхонтов Л. Н. // Усп. химии. — 1972. — Т. 41. — С. 1337.
14. Peng S., Winterfeldt E. // Lieb. Ann. — 1990. — N 4. — S. 313.