

О. В. Гулякевич, А. Л. Михальчук, А. А. Ахрем

**РЕАКЦИЯ 2-ХЛОРАЦЕТИЛ-1,3-ЦИКЛОГЕКСАНДИОНОВ
С ЦИКЛИЧЕСКИМИ ОСНОВАНИЯМИ ШИФФА.
НОВЫЙ ПОДХОД К 8-АЗА-D-ГОМОГОНА-
1,3,5(10),9(11),13-ПЕНТАЕН-12,17а-ДИОНАМ**

Изучена реакция 3,4-дигидроизохинолинов и их гидрохлоридов с 2-хлорацетил-1,3-циклогександионами. Показано, что реакция в спиртовых растворах HCl приводит к аннелированию циклических оснований Шиффа β -трикетонами с образованием ABCD-тетрациклических хлоридов 8-аза-D-гомогонания, обработка которых основаниями дает 9,11-дегидропроизводные 8-аза-D-гомогона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17а-дионов.

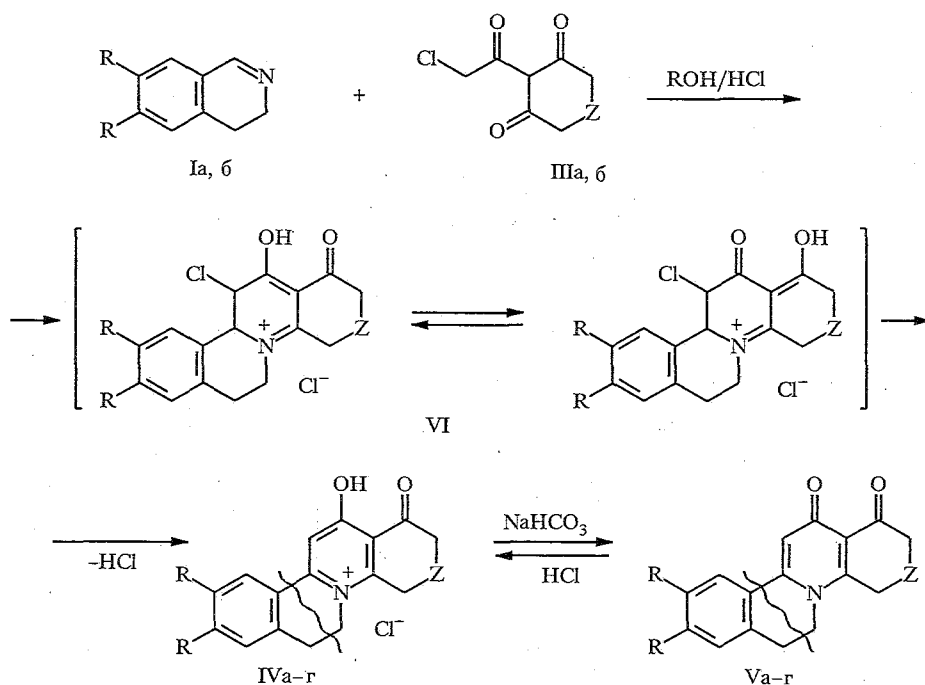
Аннелирование циклических оснований Шиффа (3,4-дигидроизохинолины, 3,4-дигидропирроло [1,2-*a*]пиразины) β -трикетонами (2-ацил-1,3-циклоалкандионы) и их производными представляет удобный одностадийный подход по схеме $AB + D \rightarrow ABCD$ к конденсированным азотсодержащим гетероциклическим соединениям, родственным стероидам [1—7]. Представляло интерес изучение возможности осуществления этой реакции с замещенными в ацильном фрагменте β -трикетонами, в частности ранее полученными нами 2-хлорацетильными производными 1,3-циклоалкандионов [8, 9]. Известно, что циклические основания Шиффа взаимодействуют с метиленактивными соединениями [10, 11], с енолами и енольными производными β -дикарбонильных соединений [4, 5, 11—14]. Учитывая это, 2-хлорацетил-1,3-циклогександионы представляются удобными субстратами для реакции аннелирования с циклическими основаниями Шиффа, приводящей либо к 11-хлорзамещенным 8-аза-D-гомогонанам, либо к их 9,11-дегидропроизводным. Изучение свойств хлорацетилзамещенных 1,3-циклогександионов показало, что в присутствии реагентов основного характера претерпевают внутримолекулярную циклизацию в циклоалкано[b]фураноны [8, 9]. С другой стороны, было высказано предположение о неустойчивости 11-галоген-8-аза-D-гомогонанов [15] и самопроизвольном превращении их в 9,11-дегидропроизводные, которые получали ранее либо дегидрированием соответствующих 9,11-гидроаналогов с помощью хлоранила [16, 17], бромной меди [15], катализаторов платиновой группы [17] или фотохимически [18], либо в результате конденсации N-оксидов 3,4-дигидроизохинолинов (нитронов) с β -трикетонами [16, 17]. 11-Замещенные 9,11-дегидропроизводные 8-аза-D-гомогонанов были также получены конденсацией 8-аза-D-гомогона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17а-дионов с ароматическими и гетероароматическими альдегидами [19]. Известно, что 9,11-дегидропроизводные 8-аза-D-гомогонанов, как и их гидрированные предшественники, проявляют иммуностропное действие [20] и поэтому представляют интерес для разработки на их основе новых низкомолекулярных иммуномодуляторов. Учитывая это, было целесообразно более подробно изучить взаимодействие 2-хлорацетил-1,3-циклогександионов с 3,4-дигидроизохинолинами.

Согласно существующим представлениям и экспериментальным данным [21—23], 2-ацил-1,3-циклоалкандионы существуют в полностью енолизованной форме с прочной внутримолекулярной водородной связью. В присутствии оснований, которыми по существу являются циклические основания Шиффа, они депротонируются, образуя анионы. С другой

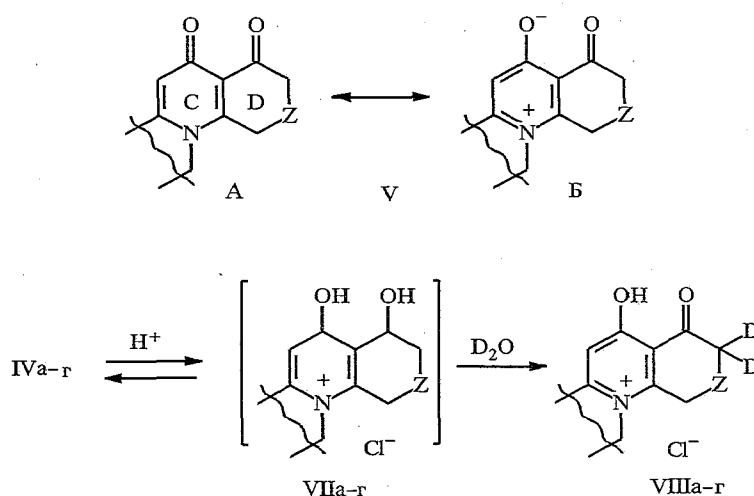
стороны, в присутствии кислот в β -трикетонах наряду с енольной формой с хелатированным протоном [21–23] реализуются также и диенольные формы, что подтверждено изотопным обменом [24]. В то же время, протонирование 3,4-дигидроизохинолинов ведет к кватернизации атома азота и облегчает взаимодействие с енолами. Таким образом, правомерным представлялось допустить, что осуществление реакции 2-хлорацетил-1,3-циклогександионов с 3,4-дигидроизохинолинами или их гидрохлоридами в присутствии кислот позволит, с одной стороны, исключить депротонирование β -трикетона и внутримолекулярную SN_2 -реакцию [8, 9], способствуя одновременно его дальнейшей енолизации [24], а с другой — обеспечит протонирование имина, облегчающее его взаимодействие с енолом β -трикетона.

Взаимодействие 3,4-дигидроизохинолинов (Ia,б), а также их гидрохлоридов (IIa,б) с 2-хлорацетил-1,3-циклогександионами (IIIa,б) в спиртовых растворах HCl (см. экспериментальную часть, методики А,Б) подтвердило сделанное предположение и привело через впервые полученные хлориды 8-аза-D-гомогонания (IVa–г) к 9,11-дегидропроизводным 8-аза-D-гомогонанов (Va–г). При повышенных давлении и температуре (методика Б) выходы целевых продуктов (IVa–г) в среднем на 5...6% выше, чем при обычном кипячении эквимольной смеси реагентов в спиртовых растворах HCl (методика А). Однако следует отметить, что в отсутствие избыточного количества кислоты из гидрохлоридов IIa,б и β -трикетонов IIIa,б не удалось получить желаемые тетрациклические продукты конденсации IV. Это объясняется, по-видимому, невозможностью образования диенольных форм в отсутствие избытка кислоты [21–24]. Дегидропроизводные Va–г, в отличие от их гидрированных предшественников [25], образуют гидрохлориды IVa–г, существующие не только в растворах, но и являющиеся вполне стабильными соединениями, которые были выделены и оказались устойчивыми в кристаллическом состоянии. Этот результат, вероятно,

Схема 1



Ia, IVa,б, Va,б R = H; Ib, IVb,г, Vb,г R = OMe; IIIa, IVa,б Z = CH₂; IIIб, IVб,г Z = CMe₂



является следствием значительной поляризации γ -пиридонового цикла С, обусловленной существенным вкладом граничной структуры (V Б, схема 2). Обработка промежуточных хлоридов 8-аза-D-гомогонания IVa—г основаниями приводит к 9,11-дегидропроизводным Va,б,г, полученным ранее другими методами [15—18], а также к впервые описанному в этом исследовании производному (Vв). Обработка 9,11-дегидропроизводных Va,б,г, полученных альтернативными методами [15—17], спиртовыми растворами HCl (методика В) приводит к хлоридам 8-аза-D-гомогонания IVa,б,г с выходами, приближающимися к количественным. Хлориды IVa—г, в отличие от производных Va—г, хорошо растворимы в воде и спиртах. Они

Таблица 1

Характеристики соединения IVa—г и Vв

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}, ^\circ C^*$ (растворитель для кристаллизации)	ИК спектр, ν, cm^{-1}	УФ спектр, $\lambda_{max}, nm (lg\epsilon)$	Выход, %, метод
IVa	$C_{17}H_{16}ClNO_2$	240 (метанол : эфир)	3450...3380, 3200...2400, 1710, 1670, 1625, 1610, 1590, 1575, 1438, 1252, 791	211(4,28); 264(4,22); 312(4,28)	82,2(А) 84,8(Б) 95(В)
IVб	$C_{19}H_{20}ClNO_4$	246...254 (этанол : эфир)	3440, 3200...2400, 1700, 1660, 1600, 1570, 1435, 1335, 1248, 785	198(4,33); 217(4,28); 265(4,39); 315(4,14)	72,7(А) 84,8(Б) 97,6(В)
IVв	$C_{19}H_{20}ClNO_2$	208...215 (метанол : эфир)	3440, 3200...2400, 1684, 1600, 1569, 1527, 1495, 1448, 1368, 1267, 1220, 1144, 856, 808	209(4,35); 251(4,16); 290(3,89); 371(4,17)	79(А) 81,8(Б) 91,7(В)
IVг	$C_{21}H_{24}ClNO_4$	246...250 (хлороформ)	3430, 3200...2400, 1700, 1660, 1600, 1564, 1525, 1494, 1470...1435, 1356, 1335, 1289, 1268, 1218, 1147, 798	208(4,30); 228(4,36); 253(4,20); 263(4,15); 289(3,97); 330(3,97); 373(4,09)	75,9(А) 80,1(Б) 89,7(В)
Vв	$C_{19}H_{19}NO_4$	222...224 (хлороформ : эфир)	1680, 1627, 1605, 1586, 1570, 1522, 1490, 1460...1440, 1337, 1258	210(4,33); 265(4,59)	90,7

* Соединения IVa—г плавятся с разложением, осмоление вещества начинается за 50...70 $^\circ C$ до температуры плавления.

Таблица 2

Спектры ПМР соединений IVa—г и Va,в

Соединение	Химический сдвиг, δ , м.д., КССВ (J), Гц									
	$\sim 1\text{-H}$ (1H)	$\sim 2\text{-H}$ (или 2-OCH ₃)	$\sim 3\text{-H}$ (или 3-OCH ₃)	$\sim 4\text{-H}$ (1H)	$\sim 6\text{-H}_{**}$ (2H) т	$\sim 7\text{-H}_{**}$ (2H) т	11-H (1H) с	15-H (2H)	$\sim 16\text{-H}$ (или 16-CH ₃)	17-H [*] (2H)
IVa	7,44 д*	7,46 (1H) т*	7,64 (1H) т*	7,84 д*	3,41	4,73	7,55	378 т**	2,40 (2H) м	2,96 т**
IVб	7,47 д*	7,53 (1H) т*	7,69 (1H) т*	7,89 д*	3,37	4,64	7,64	3,53 с	1,26 (6H) с	2,83 с
IVв	7,24 с	4,00 (3H) с	4,02 (3H) с	7,43 с	3,30	4,63	6,93	3,67 т**	2,38 (2H) м	2,95 т**
IVг	7,19 с	3,99 (3H) с	4,00 (3H) с	7,46 с	3,35	4,69	6,96	3,62 с	1,20 (6H) с	2,72 с
Va	7,29 д*	7,35 (1H) т*	7,44 (1H) т*	7,60 д*	3,16	4,12	6,84	3,01 т**	2,14 (2H) м	2,51 т**
Vв	6,82 с	3,93 (3H) с	3,96 (3H) с	7,16 с	3,08	4,13	6,76	3,04 т**	2,17 (2H) м	2,34 т**

* J = 8,0;

** J = 6,0

малоустойчивы при повышенных температурах и начинают интенсивно темнеть уже за 50...70 °С до плавления. При этом интересно отметить отсутствие различий в температурах плавления хлоридов IVa,б и соответствующих производных Va,б.

Строение полученных 8-аза-D-гомогonanов Va—г подтверждено совокупностью физико-химических данных и сравнением с известными образцами, полученными альтернативными методами [15, 18], а также с литературными данными [16—18]. По данным спектров ПМР, хлориды 8-аза-D-гомогонания IVa—г характеризуются значительным смещением практически всех резонансных сигналов протонов в область слабого поля относительно соответствующих сигналов, наблюдаемых для свободных оснований Va—г. Это указывает на распределение положительного заряда по всей системе сопряжения. Тем не менее, анализ величин $\Delta\delta_{IV-V}$ для отдельных групп протонов ($\sim 0,2$ для 1-H...4-H; $0,3...0,5$ для 6-H; $0,5...0,6$ для 7-H; $0,5...0,7$ для 15-H и $\sim 0,5$ для 17-H) свидетельствует о значительной локализации положительного заряда на γ -пиридиноном цикле С и преимущественно на атоме азота. Отнесение резонансных сигналов для оснований Va,в и хлоридов IVa—г осуществлено в соответствии с данными работы [15], где оно было сделано на основании изучения гомоядерного эффекта Оверхаузера. Следует отметить существенное различие в характере спектров ПМР соединений Va,в и IVa—г с их гидрированными аналогами [6—8], что можно объяснить значительным уплотнением ABCD-тетрацикла, обусловленным сопряжением между кольцами А и С. При исследовании производных IVa—г методом ПМР нами обнаружено, что в дейтеродонорных растворителях (D₂O, CD₃OD) в присутствии избыточного количества кислоты происходит дейтерообмен, затрагивающий метиленовую группу C(17)H₂ с образованием дейтеропроизводных (VIIIa—г), что является, вероятно, результатом кетоенольной таутомерии (IV $\rightleftharpoons$ VII, схема 2). Примечательно, что изотопного обмена водорода при непосредственно связанном с кватернизованным атомом азота углеродном атоме C(7) не обнаружено.

По данным ИК спектроскопии, хлориды 8-аза-D-гомогонания IVa—г имеют характерный набор полос поглощения в области 1700...1300 см⁻¹. При этом, в отличие от производных Va,в, наиболее высокочастотная полоса этой

области смещена в область более высоких частот и наблюдается при $1711...1684\text{ см}^{-1}$, что, вероятно, связано с изменением заряда и уплощением цикла D. Электронные спектры поглощения хлоридов IVa—г имеют сложный характер, обусловленный наложением ряда полос поглощения, на фоне которого наблюдаются интенсивные полосы при $261...264$, $289...315$ и $371...373\text{ нм}$. Дифференцирование спектров показало, что и они имеют сложный характер и обусловлены вкладами двух и более полос поглощения.

Таким образом, нами установлено, что взаимодействие 2-хлорацетил-1,3-циклогександионов IIIa,б с 3,4-дигидроизохинолинами Ia,б и их гидрохлоридами IIa,б в спиртовых растворах HCl приводит к образованию хлоридов 8-аза-D-гомогонания IVa—г, из которых в результате обработки основаниями получены неописанное 9,11-дегидропроизводное Vв, а также известные производные Va,б,г. Реакция, вероятно, осуществляется через промежуточное образование 11-хлорпроизводного (VI, схема 1), которое неустойчиво и в условиях реакции превращается в конечные продукты IVa—г.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных соединений осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент хлороформ—метанол, 9:1, проявление в УФ свете, а также парами йода с последующим выжиганием хроматограмм при $300...350^\circ\text{C}$. Температуры плавления определялись на нагревательном блоке Voetius. ИК спектры записаны Соловей Л. П. на приборе UR-20 в таблетках с KBr. Электронные спектры сняты Киселевой С. Н. на спектрометре Spesord M-400 в растворах этанола ($2,5...5,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л). Спектры ПМР получены Скорыниным И. Ю. на приборе Bruker AC-200 (200 Мгц) в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры измерены на спектрометре Varian MAT-311, прямой ввод образца, энергия ионизирующего излучения 70 эВ.

Данные осуществленного Некрашевич В. А. элементного анализа соединений IVa—г, Vв на C, H, NaI, N соответствуют вычисленным. Характеристики гидрохлоридов IVa—г и основания Vв приведены в таблицах 1, 2. 3,4-Дигидроизохинолины Ia,б, их гидрохлориды IIa,б и 2-хлорацетил-1,3-циклогександионы IIIa,б получены по описанным методам [8, 9, 26, 27] и по физико-химическим характеристикам соответствовали данным, приведенным в литературе. Спиртовые растворы HCl получали согласно известной методике [28] прибавлением ацетилхлорида к абсолютному спирту.

12-Гидрокси-1,3,5(10),8,11,13-гексаен-17а-он-8-аза-D-гомогонаний хлорид (IVa). А. К раствору 1,68 г (10 ммоль) гидрохлорида IIa в 20 мл 5% HCl в этаноле прибавляют 1,89 г (10 ммоль) β -трикетона IIIa. Реакционную смесь кипятят 24 ч, затем охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси этанол—эфир, 2:1, получают 2,5 г гидрохлорида IVa в виде бесцветных кристаллов.

Б. Из 0,66 г (5 ммоль) 3,4-дигидроизохинолина Ia в 30 мл 5% HCl в этаноле и 0,94 г (5 ммоль) β -трикетона IIIa выдерживанием в запаянной ампуле при 110°C в течение 5 ч получают 1,28 г гидрохлорида IVa.

В. Из 0,53 г (2 ммоль) 8-аза-D-гомогонана Va [15] и 5 мл 3% HCl в метаноле получают 0,57 г гидрохлорида IVa.

Аналогично, используя методики А,Б,В, синтезируют 12-гидрокси-16,16-диметил-1,3,5(10),8,11,13-гексаен-17а-он-8-аза-D-гомогонаний (IVб), 12-гидрокси-2,3-диметокси-1,3,5(10),8,11,13-гексаен-17а-он-8-аза-D-гомогонаний хлорид (IVв) и 12-гидрокси-16,16-диметил-2,3-диметокси-1,3,5(10),8,11,13-гексаен-17а-он-8-аза-D-гомогонаний хлорид (IVг).

8-Аза-D-гомогонан (Va). К раствору 1,5 г (5 ммоль) гидрохлорида IVa в 10 мл H_2O прибавляют 5 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и экстрагируют хлороформом (3 $\times$ 20 мл). Объединенный экстракт сушат над сульфатом магния, фильтруют, упаривают, остаток кристаллизуют из смеси метанол—эфир, 2:5. Получают 1,23 г (92,7%) продукта Va. $T_{\text{пл}} 237...240^\circ\text{C}$ (ср. лит. данные [15—17, 29]).

8-Аза-D-гомогонан (Vб). Аналогично из 0,91 г (3 ммоль) гидрохлорида Vб получают 0,83 г (94,3%) продукта Vб. $T_{\text{пл}} 247...250^\circ\text{C}$ (ср. лит. данные [15—17, 29]).

2,3-Диметокси-8-аза-D-гомогона-1,3,5(10),9(11),13-пентаен-12,17а-дион (Vb). Из 1,45 г (4 ммоль) гидрохлорида IVb получают 1,18 г (93,6%) продукта Vb в виде кремовых кристаллов (ср. лит. данные [15—17, 29]).

8-Аза-D-гомогоган (Vr). Из 1,95 г (5 ммоль) гидрохлорида IVr получают 1,6 г (97,1%) продукта Vr. $T_{пл}$ 286 °C (ср. лит. данные [15, 30]).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Akhrem A. A., Titov Yu. A. Total steroid synthesis. — New York; London.: Plenum Press, 1970. — 362. p.
2. Лахвич Ф. А., Лис Л. Г., Ахрем А. А. // Усп. химии. — 1984. — Т. 53, вып. 6. — С. 1014.
3. Михальчук А. Л., Гулякевич О. В., Пересада В. Н., Лихошерстов А. М., Ахрем А. А. // ЖОХ. — 1993. — Т. 63, вып. 3. — С. 701.
4. Пишеничный В. Н., Гулякевич О. В., Хрипач В. А. // Весці АН БССР. Сер. хім. навук. — 1986. — № 5. — С. 114.
5. Гулякевич О. В., Михальчук А. Л., Хрипач В. А. // ЖОрХ. — 1991. — Т. 27, вып. 1. — С. 213.
6. Михальчук А. Л., Гулякевич О. В., Зенюк А. А., Корчик А. В., Лис Л. Г., Хрипач В. А., Ухова Л. И., Ахрем А. А. // ДАН. — 1991. — Т. 317, № 6. — С. 1397.
7. Михальчук А. Л., Гулякевич О. В., Рубинов Д. Б., Ахрем А. А. // ХГС. — 1993. — № 3. — С. 374.
8. Ахрем А. А., Пишеничный В. Н., Гулякевич О. В., Хрипач В. А. // ХГС. — 1985. — № 8. — С. 1130.
9. Пишеничный В. Н., Гулякевич О. В., Хрипач В. А. // ЖОрХ. — 1989. — Т. 25, вып. 9. — С. 1882.
10. The Chemistry of the carbon-nitrogen double bond. / Ed. S. Patai. — London etc.: Intersci., 1970. — P. 797.
11. Ахрем А. А., Чернов Ю. Г. // ДАН. — 1988. — Т. 298, № 3. — С. 616.
12. Михалевская С. В., Гладченко Л. Ф., Сержанина В. А., Козлов Н. С. // ХГС. — 1989. — № 10. — С. 1409.
13. Ахрем А. А., Чернов Ю. Г. // ДАН. — 1980. — Т. 255, № 4. — С. 865.
14. Ахрем А. А., Борисов Е. В., Чернов Ю. Г. // ЖОрХ. — 1990. — Т. 26, вып. 5. — С. 1114.
15. Пишеничный В. Н., Гулякевич О. В., Борисов Е. В., Хрипач В. А. // ЖОрХ. — 1987. — Т. 23, вып. 8. — С. 1765.
16. Ахрем А. А., Моисеенков А. М., Поселенов А. И. // ДАН. — 1973. — Т. 210, № 4. — С. 841.
17. Ахрем А. А., Моисеенков А. М., Поселенов А. И., Криворучко В. А. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1973. — № 8. — С. 1853.
18. Ахрем А. А., Курбако В. З., Гулякевич О. В., Пишеничный В. Н., Хрипач В. А., Гарбуз Н. И. // ХГС. — 1985. — № 8. — С. 1135.
19. Пишеничный В. Н., Гулякевич О. В., Борисов Е. В., Хрипач В. А. // ЖОрХ. — 1989. — Т. 255, вып. 1. — С. 115.
20. Кузьмицкий Б. Б., Дадков И. Г., Журавков Ю. Л., Конопля Н. А., Любин Г. С., Машкович А. Е., Насек В. М., Гулякевич О. В., Пишеничный В. Н., Хрипач В. А. // Весці АН БССР. Сер. хім. навук. — 1989. — № 1. — С. 64.
21. Борисов Е. В., Хлебникова Т. С. // Докл. АН БССР. — 1987. — Т. 31, № 6. — С. 539.
22. Борисов Е. В., Хлебникова Т. С., Лахвич Ф. А. // ЖОрХ. — 1990. — Т. 26, вып. 6. — С. 2445.
23. Борисов Е. В., Хлебникова Т. С., Рубинов Д. Б., Лахвич Ф. А. // ЖОрХ. — 1992. — Т. 28, вып. 6. — С. 1306.
24. Михальчук А. Л., Гулякевич О. В. Физиологически активные соединения, меченные радиоактивными и стабильными изотопами. — М.: ИАЭ, 1991. — С. 89.
25. Ахрем А. А., Моисеенков А. М., Криворучко В. А. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1973. — № 8. — С. 1302.
26. Уэли В. М., Говиндачари Г. Р. // Органические реакции. — М.: ИЛ, 1953. — Сб. 6. — С. 98.
27. Ruttal F. L. // J. Chem. Soc. — 1909. — N 23. — P. 1610.
28. Физер Л., Физер М. Реагенты для органического синтеза. — М.: Мир, 1971. — Т. 4. — С. 134.
29. Ахрем А. А., Моисеенков А. М., Криворучко В. А., Поселенов А. И. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1973. — № 3. — С. 710.
30. Ахрем А. А., Лахвич Ф. А., Лис Л. Г., Сагайдак С. У., Гарбуз Н. И., Курбако В. З. // ЖОрХ. — 1981. — Т. 17, вып. 12. — С. 1527.