

О. В. Гулякевич, В. Г. Зайцев, А. Л. Михальчук

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕГИО- И СТЕРЕОХИМИИ
[2+4]-ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИИ 3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ
С 2-АЦЕТИЛ-4-ГИДРОКСИЦИКЛОГЕКСАН-1,3-ДИОНОМ.

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА РЕГИОИЗОМЕРНЫХ
15- И 17-ГИДРОКСИПРОИЗВОДНЫХ 8-АЗА-D-ГОМОГОНА-12,17а-
ДИОНОВ

Аннелированием 3,4-дигидроизохинолинов 2-ацетил-4-гидроксициклогексан-1,3-дионом получены 15- и 17-гидроксипроизводные 8-аза-D-гомогона-12,17а-дионон. Показано, что реакции протекают стереоселективно с преимущественным образованием 9,15- и 9,17-*транс*-изомеров. Обсуждаются вероятный механизм и некоторые аспекты взаимосвязи между структурой и физико-химическими характеристиками полученных соединений.

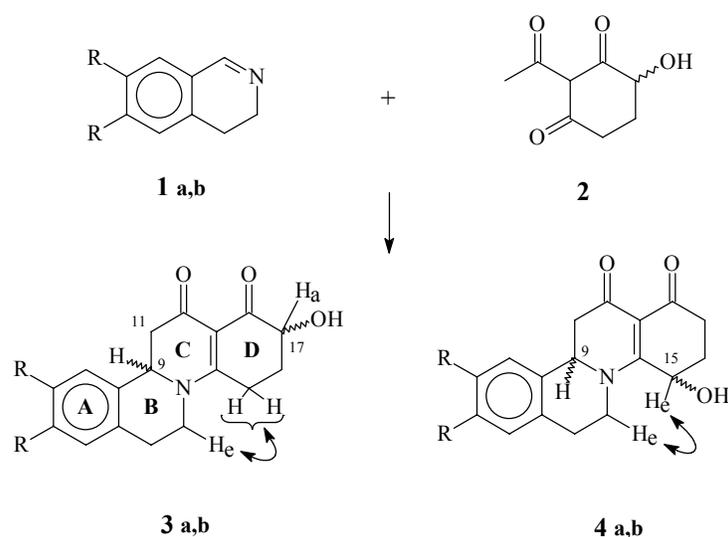
Ключевые слова: азометины, 2-ацетил-4-гидроксициклогексан-1,3-дион, 3,4-дигидроизохинолины, основания Шиффа, β,β' -трикетоны, аннелирование, региохимия, стереохимия, циклоконденсация.

Исследования регио- и стереохимии реакций аннелирования циклических шиффовых оснований (азометинов) β -ди- и β,β' -трикарбонильными соединениями представляют значительный теоретический интерес и имеют важное практическое значение для разработки целенаправленных методов регио- и стереоспецифического синтеза конденсированных азотсодержащих гетероциклов. Особую значимость этим исследованиям придает обнаружение в ряду получаемых с помощью таких реакций 8-азастероидов соединений с иммуномодулирующей активностью [1, 2]. Как было показано ранее [3–5], аннелирование 3,4-дигидроизохинолинов несимметричными β,β' -трикетонами осуществляется регио- и стереоселективно, что позволяло прогнозировать возможность энантиоселективного синтеза 8-азастероидов при использовании энантиомерных 4-замещенных 2-ацетилциклоалкан-1,3-дионон. Однако указанные результаты были получены для небольшого числа 4-замещенных производных 2-ацетилдимедона [3–5], а также для 2-ацетил-4-ацетоксициклогексан-1,3-дионон [6, 7], что оставляло открытым вопрос о регио- и стереоселективности этой реакции в приложении к другим несимметричным производным β,β' -трикетоннон циклопентанового и циклогексанового рядов. Распространение рассматриваемой реакции на ставший доступным 2-ацетил-4-гидроксициклогексан-1,3-дион [8] показало, что, в отличие от ранее описанных примеров, в данном случае образуется смесь региоизомерных 15- и 17-гидроксипроизводных 8-аза-D-гомогона-12,17а-дионон [9]. Такой результат открыл возможность синтеза труднодоступных в

рамках известных синтетических методов региоизомерных гидроксипроизводных 8-азастероидов для медико-биологических исследований и корреляции структура–функция, а также потребовал более подробного исследования регио- и стереохимии аннелирования 3,4-дигидроизохинолинов 2-ацетил-4-гидроксициклогексан-1,3-дионом.

Использованные в настоящей работе 3,4-дигидроизохинолины **1a,b** были получены по реакции Бишлера–Напиральского [10] циклодегидратацией соответствующих феноламинов: в случае соединения **1a** – под действием полифосфорной кислоты, **1b** – под действием хлороксида фосфора, а β,β' -трикетона **2** – по методу работы [8].

Схема 1



1, 3, 4 a R = H; b R = OMe

Конденсации циклических азометинов **1a,b** с β,β' -трикетоном **2** осуществлялись либо кипячением эквимольных смесей реагентов в этаноле, либо их выдерживанием при комнатной температуре (15–20 °С). Установлено, что вне зависимости от условий проведения реакции образуются два хроматографически различных вещества, которые были выделены в индивидуальном состоянии. По данным элементного анализа (табл. 1) полученные соединения имеют брутто-состав тетрациклических продуктов циклоконденсации. По результатам физико-химических исследований им приписано строение региоизомерных 15- и 17-гидроксипроизводных **3a,b** и **4a,b** соответственно. При этом, согласно данным спектральных исследований, хроматографически гомогенные (Silica gel F₆₀ 254, хлороформ–метанол, 8:2) региоизомерные спирты **3a,b** и **4a,b** являются смесями (~20:80 по данным ЯМР ¹H) *цис*- и *транс*-изомеров с преобладанием последних.

Физико-химические характеристики 8-аза-D-гомогона-12,17а-дионов **3a,b**, **4a,b**

Со- еди- нение	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %			[M] ⁺	M	R _f	Т. пл., °C*	Вы- ход, %**
		C	H	N					
3a	C ₁₇ H ₁₇ NO ₃	<u>72.07</u>	<u>6.05</u>	<u>4.94</u>	283	283.33	0.74	184–186	50 (46.4)
		72.07	5.77	4.80					
3b	C ₁₉ H ₂₁ NO ₅	<u>66.47</u>	<u>6.16</u>	<u>4.08</u>	343	343.38	0.66	222–223	30.6
		66.21	6.14	4.02					
4a	C ₁₇ H ₁₇ NO ₃	<u>72.07</u>	<u>6.05</u>	<u>4.94</u>	283	283.33	0.63	186–189	43 (46.4)
		72.15	5.97	4.71					
4b	C ₁₉ H ₂₁ NO ₅	<u>66.47</u>	<u>6.16</u>	<u>4.08</u>	343	343.38	0.58	197–199	43.7
		66.21	6.16	3.97					

* Все вещества плавятся с разложением.

** В скобках указан выход при проведении реакции без нагревания.

Наиболее информативными для выяснения строения и стереохимии полученных продуктов являются результаты спектроскопии ЯМР. Так, в спектрах ЯМР ¹H соединений **3a,b**, **4a,b** (табл. 2) присутствуют характерные для 8-аза-D-гомогона-12,17а-дионов [4, 5] резонансные сигналы АВХ-спиновой системы протонов в положениях 9 и 11, указывающие, в соответствии с принципом Карплуса [11], на квазиаксиальное расположение протона 9-Н ($J_{9-Нa,11-Нa} = 15$, $J_{9-Нa,11-Нe} = 5$ Гц). Резонансные сигналы протонов фрагмента C₍₆₎–C₍₇₎ указывают на жестко фиксированную конформацию *софы* цикла В. При этом, сигналы, квазиэкваториальных протонов в положении 7 спиртов **3a,b**, смещены на 0.5 м. д. в область сильного поля относительно сигналов протонов аналогичных спиртов **4a,b**. Такое различие в химических сдвигах, очевидно, обусловлено анизотропным влиянием группы 15-ОН у соединений **4a,b**. С другой стороны, сигналы протонов при атомах углерода, связанных с гидроксильной группой, смещены у спиртов **4a,b** в область слабого поля на 0.8–0.9 м. д. относительно соответствующих сигналов спиртов **3a,b**, что указывает на существенное различие в электронном окружении этих протонов. Такая разница, по-видимому, связана с анизотропным влиянием сильно поляризованной связи C₍₁₄₎=C₍₁₃₎ в случае соединений **4a,b**. Подобное различие в химических сдвигах связанных с углеродом протонов фрагментов СН–ОН наблюдалось ранее в случае 4-гидроксициклогекс-2-енона и 6-гидрокси-3-метоксициклогекс-2-енона [12]. Важно отметить, что сигналы протонов 17-Н спиртов **3a,b** проявляются в виде дублета дублетов с КССВ $J = 5$ и $J = 12–13$ Гц. Это свидетельствует о квазиаксиальном расположении указанных протонов. В то же время, сигналы протонов 15-Н спиртов **4a,b** наблюдаются в виде триплетов ($J = 5.0$ Гц), свидетельствующих об их квазиэкваториальном расположении. Изучение ядерного эффекта Оверхаузера показало наличие дальнего спин-спинового взаимодействия между протонами 7-Н и 15-Н у соединений **4a,b** и между протонами 7-Н_e и метиленовыми протонами при атоме C₍₁₅₎, расположенными в области 2.7–3.3 м. д., у соединений **3a,b**.

Спектры ЯМР ^1H соединений 2, 3а, б, 4а, б

Соединение	Растворитель	Химический сдвиг, δ , м. д. (КССВ, J , Гц)
1	2	3
2	CDCl_3	1.84 (1H, д. д. д. д, $J_1 = 3.0, J_2 = 8.0, J_3 = J_4 = 13.0, 5\text{-H}_a$); 2.40 (1H, д. д. д. д, $J_1 = 2.5, J_2 = 4.0, J_3 = 5.5, J_4 = 13.0, 5\text{-H}_c$); 2.64 (3H, с, CH_3); 2.81 (2H, м, 4,4- H_2); 4.03 (1H, д, $J = 1.0, 6\text{-OH}$); 4.10 (1H, д. д. д, $J_1 = 1.0, J_2 = 5.5, J_3 = 13.0, 6\text{-H}$); 18.14 (1H, с, $\text{H}_{\text{снool}}$)
2	Py-d_5	1.93 (1H, м, $J_1 = J_2 = 12.0, J_3 = 5.0, J_4 = 8.5, 5\text{-H}_a$); 2.28 (1H, к. к, $J_1 = 5.0, J_2 = 12.0, 5\text{-H}_c$); 2.62 (3H, с, CH_3CO); 2.72 (2H, д. д, $J_1 = 5.0, J_2 = 8.5, 6\text{-H}_2$); 4.33 (1H, д. д, $J_1 = 5.0, J_2 = 12.0, 4\text{-H}_a$)
[(7) ^2H] изотопомер 2	$\text{Py-d}_5 + \text{D}_2\text{O}$	1.86 (1H, т, $J_1 = J_2 = 12.5, 5\text{-H}_A$); 2.33 (1H, д. д, $J_1 = 5.0, J_2 = 12.5, 5\text{-H}_B$); 4.25 (1H, д. д, $J_1 = 5.0, J_2 = 12.5, 4\text{-H}_a$)
[(8) ^2H] изотопомер 2	$\text{Py-d}_5 + \text{D}_2\text{O}$	1.86 (1H, д, $J_{AB} = 12.5, 5\text{-H}_A$); 2.34 (1H, д. д, $J_{BA} = 12.5, 5\text{-H}_B$)
3а	CDCl_3	1.82 (1H, м, $J_1 = 5.5, J_2 = J_3 = J_4 = 13.0, 16\text{-H}_a$); 2.36–2.52 (1H, м, 16- H_c); 2.60 (1H, т, $J = 16.0, 11\text{-H}_{B(a)}$); 2.74–3.26 (4H, м, 6- $\text{H}_a, 6\text{-H}_c, 15, 15\text{-H}_2$); 2.86 (1H, д. д, $J_1 = 4.0, J_2 = 16.0, 11\text{-H}_{A(e)}$); 3.44 (1H, д. т. д, $J_1 = 4.0, J_2 = 10.0, J_3 = 13.0, 7\text{-H}_a$); 3.94 (1H, д. д, $J_1 = 5.0, J_2 = 13.0, 17\text{-H}_a$); 4.26 (1H, т. т, $J_1 = J_2 = 4.0, J_3 = 13.0, 7\text{-H}_c$); 4.39 (1H, уш. с, 17-OH (дейтерообмен)); 4.94 (1H, д. д, $J_1 = 4.0, J_2 = 16.0, 9\text{-H}_{X(a)}$); 7.10–7.40 (4H, м, 1-, 2-, 3-, 4-H). Минорный сигнал: 4.04 (д. д, $J_1 = 5.0, J_2 = 13.0, 17\text{-H}_a$)
3б	CDCl_3	1.82 (1H, д. кв, $J_1 = 5.0, J_2 = J_3 = J_4 = 13.0, 16\text{-H}_a$); 2.50 (1H, м, 16- H_c); 2.60 (1H, т, $J_{BA} = 14.5, 11\text{-H}_{B(a)}$); 2.72–3.20 (5H, м, 6- $\text{H}_a, 6\text{-H}_c, 11\text{-H}_{A(e)}, 15, 15\text{-H}_2$); 2.92 (1H, уш. с, 17-OH (дейтерообмен)); 3.42 (1H, уш. к, $J = 11.0, 7\text{-H}_a$); 3.87 (3H, с, OCH_3); 3.92 (3H, с, OCH_3); 4.00 (1H, д. д, $J_1 = 5.0, J_2 = 13.0, 17\text{-H}_a$); 4.27 (1H, уш. т, $J = 11.0, 7\text{-H}_c$); 4.88 (1H, д. д, $J_1 = 3.5, J_2 = 14.5, 9\text{-H}_{X(a)}$); 6.64 (1H, с, 4-H); 6.70 (1H, с, 1-H). Минорный сигнал: 4.04 (д. д, $J_1 = 5.0, J_2 = 13.0, 17\text{-H}_a$)
3б	Py-d_5	1.38 (1H, уш. с, 17-OH (дейтерообмен)); 1.90 (1H, м, 16- H_a); 2.41 (1H, м, 16- H_c); 2.54–2.86 (3H, м, 6- $\text{H}_c, 11\text{-H}_{B(a)}, 15\text{-H}$); 2.86–3.15 (3H, м, 6- $\text{H}_a, 11\text{-H}_{A(a)}, 15\text{-H}$); 3.22 (1H, м, 7- H_a); 3.78 (3H, с, OCH_3); 3.80 (3H, с, OCH_3); 4.13 (1H, т. т, $J_1 = J_2 = 3.0, J_3 = 14.0, 7\text{-H}_c$); 4.17 (1H, д. д, $J_1 = 5.0, J_2 = 12.0, 17\text{-H}_a$); 4.90 (1H, уш. д. д, $J_1 = 4.0, J_2 = 13.0, 9\text{-H}_{X(a)}$); 6.81 (1H, с, 4-H); 6.87 (1H, с, 1-H)
4а	CDCl_3	1.62–1.96 (2H, м, 16,16- H_2); 1.96–2.34 (2H, м, 17,17- H_2); 2.56 (1H, т, $J = 15.0, 11\text{-H}_{B(a)}$); 2.74 (1H, д. д, $J_1 = 4.0, J_2 = 15.0, 11\text{-H}_{A(e)}$); 3.02 (1H, т. т, $J_1 = J_2 = 3.5, J_3 = 12.0, 6\text{-H}_c$); 3.48 (1H, уш. с, 15-OH (дейтерообмен)); 3.48 (1H, д. т. д, $J_1 = 3.5, J_2 = 12.0, J_3 = 15.0, 6\text{-H}_a$); 3.70 (1H, д. т. д, $J_1 = 3.5, J_2 = 13.5, J_3 = 15.0, 7\text{-H}_a$); 4.53 (1H, т. т, $J_1 = J_2 = 3.5, J_3 = 13.5, 7\text{-H}_c$); 4.90 (1H, т, $J_1 = J_2 = 5.0, 15\text{-H}_c$); 4.96 (1H, д. д, $J_1 = 4.0, J_2 = 15.0, 9\text{-H}_{X(a)}$); 7.09–7.36 (4H, м, 1-, 2-, 3-, 4-H). Минорные сигналы: 4.28 (д. д, $J_1 = 5.0, J_2 = 12.0, 17\text{-H}_a$); 4.83 (д. д, $J_1 = 4.0, J_2 = 13.0, 9\text{-H}_{X(a)}$); 6.79 (с, 4-H); 6.85 (с, 1-H)
4а	Py-d_5	2.23 (2H, кв, $J = 5.0, 16, 16\text{-H}_2$); 2.46 (1H, д. д, $J_1 = 5.0, J_2 = 16.0, 17\text{-H}_c$); 2.53 (1H, т, $J_1 = J_2 = 14.0, 11\text{-H}_{B(a)}$); 2.74 (1H, т. т, $J_1 = J_2 = 3.5, J_3 = 12.0, 6\text{-H}_c$); 2.88 (1H, д. д, $J_1 = 4.0, J_2 = 14.0, 11\text{-H}_{A(e)}$); 3.01 (1H, д. д, $J_1 = 5.0, J_2 = 16.0, 17\text{-H}_a$); 3.10 (1H, д. д, $J_1 = 3.5, J_2 = J_3 = 12.0, 6\text{-H}_a$); 3.32 (1H, д. д, $J_1 = 3.5, J_2 = J_3 = 12.0, 7\text{-H}_a$); 4.79 (1H, т. т, $J_1 = J_2 = 3.5, J_3 = 12.0, 7\text{-H}_c$); 4.91 (1H, д. д, $J_1 = 4.0, J_2 = 14.0, 9\text{-H}_{X(a)}$); 4.96 (1H, т, $J_1 = J_2 = 5.0, 15\text{-H}_c$); 7.02–7.35 (4H, м, 1-, 2-, 3-, 4-H)
4б	CDCl_3	2.18 (2H, м, 16,16- H_2); 2.48–2.76 (3H, м, 6- $\text{H}_c, 11\text{-H}_{B(a)}, 17\text{-H}_c$); 2.86 (1H, д. д, $J_1 = 4.0, J_2 = 15.0, 11\text{-H}_{A(e)}$); 2.94–3.52 (3H, м, 6-, 7-, 17- H_a); 3.86 (3H, с, OCH_3); 3.90 (3H, с, OCH_3); 4.68–4.97 (3H, м, 7- $\text{H}_c, 9\text{-H}_{X(a)}, 15\text{-H}_c$); 6.60 (1H, с, 4-H); 6.70 (1H, с, 1-H). Минорные сигналы: 3.88 (с, OCH_3); 6.68 (с, 1-H)

1	2	3
4b	Py-d ₅	1.38 (1H, уш. с, 15-OH (дейтеробмен)); 2.26 (2H, м, 16,16-H ₂); 2.44 (1H, т. т, J ₁ = 5.0, J ₂ = J ₃ = 15.0, 17-H _a); 2.58 (1H, т, J ₁ = J ₂ = 15.0, 11-H _{B(a)}); 2.78 (1H, т. т, J ₁ = 4.0, J ₂ = 4.0, J ₃ = 12.0, 6-H _c); 2.95 (1H, д. д, J ₁ = 4.0, J ₂ = 15.0, 11-H _{A(e)}); 3.04 (1H, т. т, J ₁ = J ₂ = 5.0, J ₃ = 15.0, 17-H _c); 3.12 (1H, д. т. д, J ₁ = 4.0, J ₂ = J ₃ = 12.0, 6-H _a); 3.36 (1H, д. д. д, J ₁ = 4.0, J ₂ = J ₃ = 12.0, 7-H _a); 3.85 (3H, с, OCH ₃); 3.88 (3H, с, OCH ₃); 4.78 (1H, т. т, J ₁ = J ₂ = 4.0, J ₃ = 12.0, 7-H _c); 4.88 (1H, д. д, J ₁ = 4.0, J ₂ = 15.0, 9-H _{X(a)}); 4.99 (1H, т, J ₁ = J ₂ = 5.0, 15-H _c); 6.77 (1H, с, 4-H); 6.88 (1H, с, 1-H) Минорные сигналы: 3.80 (с, OCH ₃); 6.79 (с, 4-H); 6.83 (с, 1-H)

15-Гидроксипроизводные **4a,b** плохо растворимы, по сравнению с 17-гидроксипроизводными **3a,b**, в хлороформе и спиртах, но умеренно растворимы в пиридине, поэтому часть спектров ЯМР указанных соединений была получена в пиридине-d₅.

В спектрах ЯМР ¹³C аза-D-гомогонадионов **3a,b** и **4b** (см. экспериментальную часть) присутствует соответствующее приписанным структурам количество и тип резонансных сигналов атомов ¹³C. При этом, как для дионов **3a,b**, так и для дионов **4a,b** у отдельных сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C имеются малоинтенсивные спутники, наличие которых указывает на присутствие в каждом случае второго изомера: *цис*-C₍₉₎,C₍₁₇₎ для соединений **3** и *цис*-C₍₉₎,C₍₁₅₎ для соединений **4**.

В ИК спектрах продуктов **3a,b** и **4a,b** (табл. 3) в области 1700–1400 см⁻¹ присутствуют полосы поглощения, характерные для колебаний α-ацил-β-аминовинилкарбонильного (ААВК) фрагмента N₍₈₎-C₍₁₄₎=C₍₁₃₎ (-C₍₁₂₎=O)-C_(17a)=O и связей C=C ароматического цикла А [4], подтверждающие наличие тетрациклической структуры 8-аза-D-гомогона-12,17а-диона. В области 3600–3300 см⁻¹ наблюдаются широкие полосы, обусловленные присутствием гидроксигрупп. Интересно, что полосы поглощения валентных колебаний карбонильных групп дионов **3a,b** (при 1685–1690 см⁻¹) смещены в область высоких частот, по сравнению с аналогичными полосами дионов **4a,b** (при 1670–1680 см⁻¹). Это отличие, обусловленное различным строением соединений **3** и **4**, может быть использовано для структурных отнесений.

Т а б л и ц а 3

ИК и УФ спектры соединений **3a,b**, **4a,b**

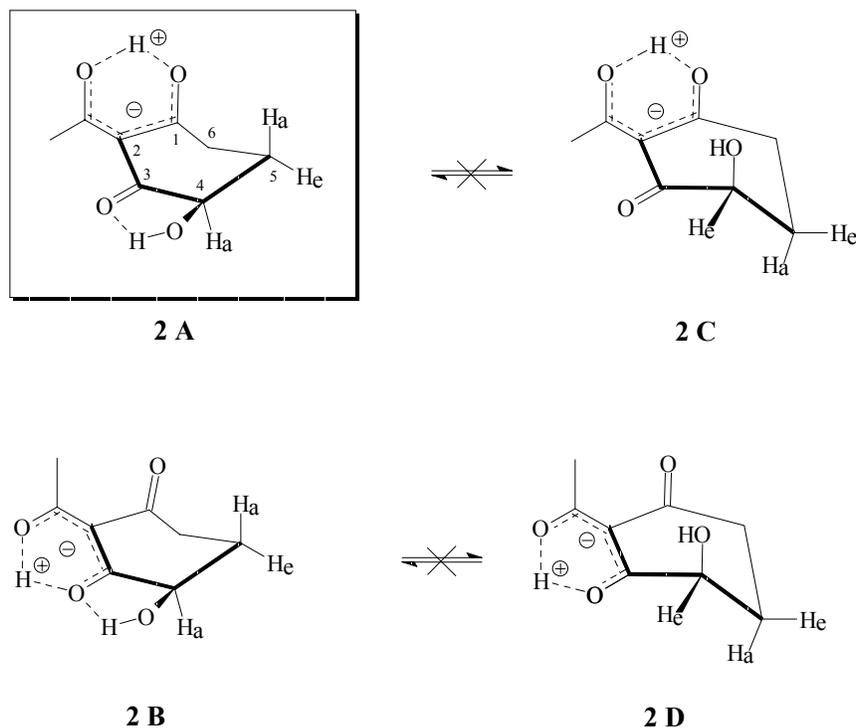
Соединение	ИК спектр, ν, см ⁻¹	УФ спектр, λ, нм (lg ε)	
		λ _{max}	λ _{min}
3a	3600–3300, 3000–2800, 1685, 1645, 1619, 1592, 1540–1510, 1500 пл., 1460, 1418, 1345–1305, 1158, 1121, 1092, 1024, 991, 886, 780	225 (2.97), 265 (4.21), 303.9 (4.30)	230.8 (2.88), 279.6 (4.01)
3b	3600–3300, 3000–2830, 1685, 1618, 1550–1510, 1455, 1426, 1370, 1340, 1322, 1261, 1232, 1210, 1157, 1131, 1111, 1025, 995, 868, 817, 771	230 (4.01), 266.6 (4.20), 303.1 (4.26)	219.3 (3.97), 245 (3.82), 278 (4.12)
4a	3600–3300, 3000–2830, 1672, 1630 пл., 1595, 1501, 1380 пл., 1362, 1338, 1199, 1158, 1078, 969, 774, 759	221.9 (3.02), 265 (4.06), 311.6 (4.18)	231.2 (2.89), 281.9 (3.74)
4b	3600–3300, 3050–2830, 1680, 1619, 1596, 1550–1505, 1480–1445, 1360, 1340, 1265, 1225, 1198, 1128, 1072, 780	230.4 (4.06), 267.3 (4.20), 311.9 (4.25)	221.9 (4.03), 245.4 (3.85), 281.9 (4.05)

В УФ спектрах дионов **3a,b** и **4a,b** присутствуют характерные для фрагмента ААВК 8-аза-D-гомогонанов [4] два интенсивных максимума поглощения при 265–267 и 303–312 нм (табл. 3). При этом, длинноволновый максимум соединений **4a,b** батохромно смещен на 8–9 нм относительно аналогичного максимума соединений **3a,b**, что отражает структурные различия указанных продуктов и может использоваться для структурных отнесений. Важно отметить, что оба максимума соединений **3a,b**, и соединений **4a,b** уширены, а длинноволновый к тому же в обоих случаях асимметричен. Дифференциальное разложение спектральных кривых на отдельные составляющие показало, что длинноволновый максимум состоит из двух полос 295.4 и 316.6 (**3a**), 292.3 и 311.6 (**3b**), 298.0 и 320.0 (**4a**), 293.2 и 316.6 (**4b**), а коротковолновый максимум имеет следующие уточненные значения: 255.4 (**3a**), 263.5 (**3b**), 257.7 (**4a**), 265.0 нм (**4b**).

Следует отметить, что в УФ спектрах соединений **3a,b** и **4a,b** также наблюдается поглощение в области ~202 и ~230 нм, обусловленное электронными переходами в ароматическом цикле.

Для объяснения регио- и стереохимического результатов и установления механизма этой реакции нами изучено строение, конформация и прототропия 2-ацетил-4-гидроксициклогексан-1,3-диона (**2**). Строение и конформация 3,4-дигидроизохинолинов **1a,b** были изучены и обсуждальсь ранее [7].

Схема 2



Анализ структуры соединения **2** на моделях Дрейдинга показал, что (в случаях как 2-ацетил-4-ацетоксициклогексан-1,3-диона [7], так и прохиральных 5-замещенных 2-ацетилциклогексан-1,3-дионов [13]) циклогек-

сан-1,3-дионовый фрагмент уплощен вследствие полной енолизации β,β' -трикарбонильной группировки и теоретически может реализовать две переходящие друг в друга конформации *софы* с экваториальным (А, В) или аксиальным (С, D) расположением гидроксильной группы (схема 2 для *R*-изомера). Исследование методом ЯМР показало, что β,β' -трикетон **2** в растворе CDCl_3 , в отличие от других несимметричных циклогексановых β,β' -трикетонов [3, 4], характеризуется исключительно одним набором резонансных сигналов. Из этого можно заключить: во-первых, для него реализуется только один из двух теоретически возможных (А или В) хелатированных таутомеров, и, во-вторых, конформационных превращений $A \rightarrow C$ или $B \rightarrow D$ не наблюдается. Анализ вицинальных КССВ протона 4-Н с метиленовыми протонами в положении 5 ($J_{4\text{-Ha},5\text{-Ha}} = 13$; $J_{4\text{-Ha},5\text{He}} = 5.5$ Гц) свидетельствует, что для β,β' -трикетона **2** реализуется конформация *софы* с экваториальным расположением гидроксильной группы (А, В). Учитывая эти данные, и то обстоятельство, что для трикетона **2** в ИК спектрах наблюдается слабая водородная связь с участием гидроксильной группы (полоса поглощения хелатированного протона в спектре, как правило, не проявляется), более характерная для таутомера А, можем утверждать, что этот трикетон в нейтральных апротонных растворителях существует исключительно в форме А.

В растворе протонноакцепторного пиридина- d_5 для β,β' -трикетона **2** также наблюдается только один набор сигналов протонов, отвечающий аниону этого трикетона. Согласно существующим представлениям о мезомерном строении анионов карбонильных, β -ди- или β,β' -трикарбонильных соединений [14], для аниона β,β' -трикетона **2** можно предложить гептадную (**5**), пентадные (**6–8**) или триадные (**9–11**) мезомерные структуры (см. схему 3). Термодинамически наиболее предпочтительной представляется пентадная структура аниона **6**, хотя не исключена возможность реализации любой из указанных структур в описанных экспериментальных условиях.

Схема 3

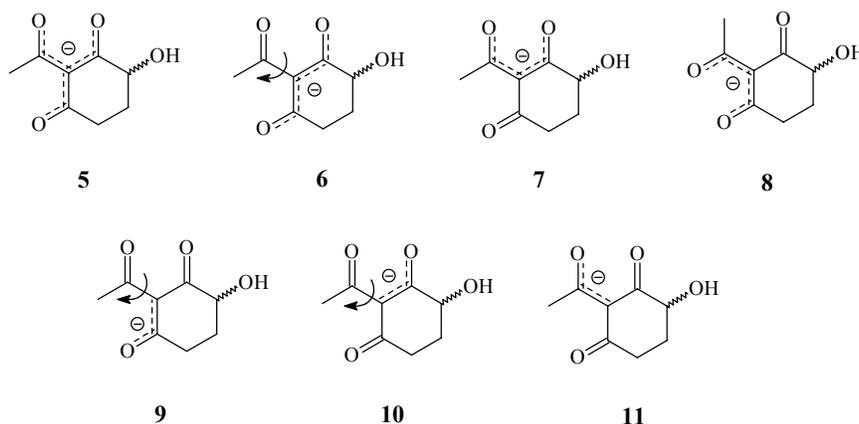
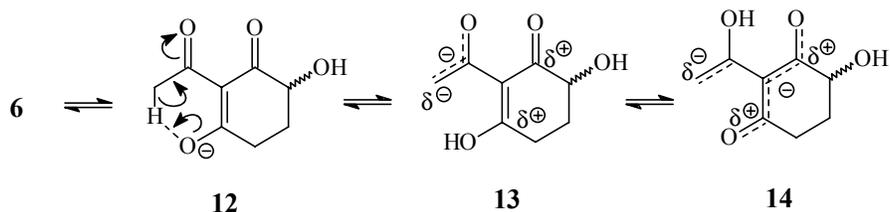
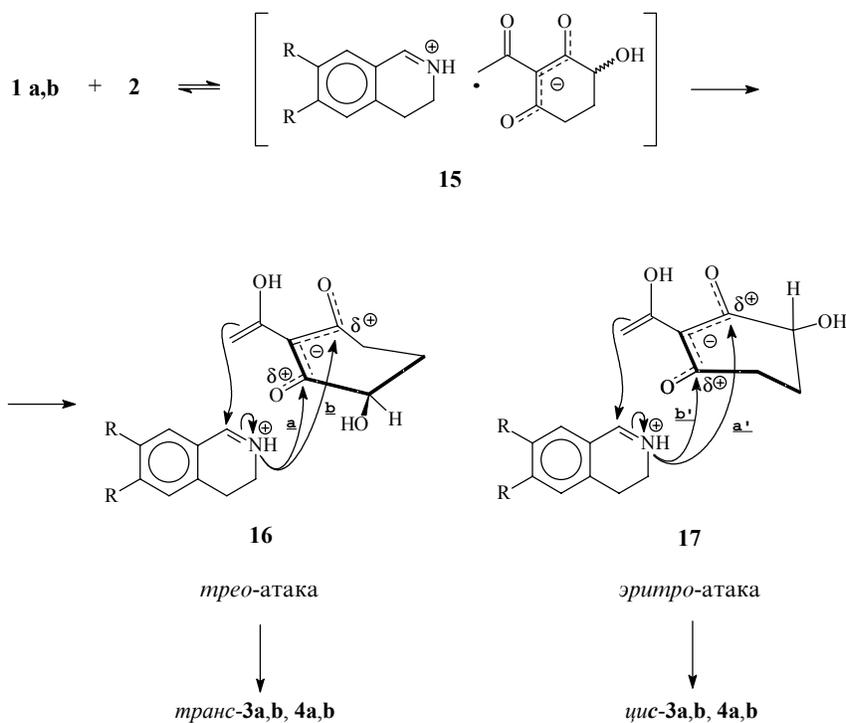


Схема 4



Исследование изотопного обмена β,β' -трикетона **2** показало, что в растворе CDCl_3 H/D-изотопному обмену (D_2O) подвергаются только гидроксильный и хелатированный протоны, а в растворе пиридина- d_5 также и протоны ацетильной группы. Аналогичный обмен протонов ацетильного заместителя ранее наблюдался для солей ацетилциклопентан-1,3-диона с 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинами [15] и может быть объяснен "анион-еноланионной" прототропной таутомерией $6 \rightleftharpoons 12 \rightleftharpoons 13 \rightleftharpoons 14$), которая, по-видимому, является общей для 2-ацетилциклоалкан-1,3-дионов.

Схема 5



Эти представления, объясняющие результаты H/D-изотопного обмена в ацильном фрагменте β,β' -трикетона **2**, с другой стороны, раскрывают 1,4-диполярнофильную природу β,β' -трикарбонильного фрагмента таутомеров **13**, **14** в реакциях с диполями поляризованных связей $\delta^+ \text{C}=\text{N}^{\delta-}$

шиффовых оснований. Действительно, при взаимодействии трикетона **2**, являющегося кислотой, с проявляющими основные свойства 3,4-дигидроизохинолинами **1a,b** вначале образуются соли **15**. Из последних в соответствии с ранее высказанной точкой зрения [7, 13] через шестичленные переходные состояния **16** и/или **17** получают тетрациклические производные **3a,b** и **4a,b**. При образовании связи C–N по направлениям **a**, **a'** образуются 15-гидроксипроизводные **4a,b**, а по направлениям **b**, **b'** – 17-гидроксипроизводные **3a,b**. При формировании 8-аза-D-гомоганового цикла C через переходное состояние **16** (*трео*-атака) образуются *транс*-изомеры, а через переходное состояние **17** (*эритро*-атака) – *цис*-изомеры соединений **3a,b**, **4a,b**. Очевидно, что *эритро*-атака атомом азота карбонильных групп циклогексан-1,3-диона менее предпочтительна вследствие стерических взаимодействий атома азота и C₍₇₎H₂ группы изохинолина с C₍₅₎H₂ звеном β,β'-трикетона **2** в переходном состоянии **17**, по сравнению с *трео*-атакой в переходном состоянии **16**. Следовательно, должны образовываться преимущественно *транс*-изомеры соединений **3a,b**, что согласуется с экспериментальными данными.

Следует отметить, что причина отсутствия региоизбирательности в обсуждаемой циклоконденсации, по сравнению с ранее описанными реакциями [3–5, 7], пока не ясна и требует дальнейших исследований и анализа. Однако можно констатировать, что аннелирование 3,4-дигидроизохинолинов **1a,b** соединением **2** осуществляется стереоселективно и приводит к смеси 17- и 15-региоизомерных гидроксипроизводных 8-аза-D-гомоганов **3a,b**, **4a,b** с преобладанием *транс*-изомеров.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью продуктов осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silica gel F₆₀ 254, элюент хлороформ–метанол, 8:2. Температуры плавления продуктов определяли на нагревательном блоке Voetius. ИК спектры получали на приборе UR-20, таблетки KBr. УФ спектры регистрировали на спектрофотометре Specord M-400 для растворов в метаноле. Масс-спектры получали на масс-спектрометре Shimadzu MS QP-5000 (прямой ввод образца, энергия ионизирующих электронов 70 эВ). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C получали на радиоспектрометре Bruker AC-200 (200 МГц для ядер ¹H и 50 МГц для ядер ¹³C). Внутренний стандарт TMC.

9ξ,17ξ-17-Гидрокси-8-аза-D-гомогона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17а-дион (3а) и 9ξ,15ξ-15-гидрокси-8-аза-D-гомогона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17а-дион (4а). А. Смесь 0.13 г (1.0 ммоль) 3,4-дигидроизохинолина **1a** и 0.19 г (1.1 ммоль) β,β'-трикетона **2** в 7 мл этанола кипятят 2 ч и далее выдерживают в холодильнике 12 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывают. Фильтрат упаривают досуха, остаток объединяют с кристаллами, полученную смесь растворяют в хлороформе, раствор подвергают колоночной флеш-хроматографии на силикагеле 5/40μ, в градиенте хлороформ – хлороформ–метанол (80:20). В первой порции элюата содержится не вступивший в реакцию β,β'-трикетон **2**. Из второй порции элюата, после упаривания и кристаллизации остатка (смесь этанол–эфир) получают 0.14 г спирта **3a** в виде бледно-желтых кристаллов (мелкие призмы). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 27.07, 27.53, 29.58, 44.70 (C-11); 45.20 (C-7); 57.50 (C-9); 69.52 (C-17); 106.88 (C-13); 125.84, 127.64 (сигнал удвоенной инт.); 128.50, 133.35, 133.77, 170.19 (C-14); 188.17, 192.10; минорные сигналы: 26.99, 29.23, 70.01, 133.05, 134.00, 170.20, 188.35, 192.20. Из третьей порции элюата аналогично получают 0.12 г спирта **4a** в виде бесцветных мелких игл.

Б. Выдерживанием смеси 0.13 г (1.0 ммоль) соединения **1a** и 0.19 г (1.1 ммоль) β,β'-трикетона **2** в 5 мл этанола при комнатной температуре в течение 32 ч и последующей

обработкой реакционной смеси, как описано выше, получают 0.13 г спирта **3a** и 0.13 г спирта **4a**, идентичных образцам, синтезированным по методике А (отсутствие депрессии температуры и плавления проб смешения).

9ξ,17ξ-17-Гидрокси-2,3-диметокси-8-аза-D-гомогона-1,3,5(10),13-тетрасен-12,17а-дион (3b) и 9ξ,15ξ-15-гидрокси-2,3-диметокси-8-аза-D-гомогона-1,3,5(10),13-тетрасен-12,17а-дион (4b). Смесь 0.38 г (2.0 ммоль) 3,4-дигидроизохинолина **1b** и 0.34 г (2.0 ммоль) β,β'-трикетона **2** в 10 мл этанола выдерживают при комнатной температуре 12 ч, затем кипятят в течение 2 ч до полного исчезновения в смеси исходных соединений (ТСХ), после чего реакционную массу упаривают наполовину, разбавляют эфиром до слабого помутнения и выдерживают при +5 °С 12 ч. Выделившееся вещество отфильтровывают, промывают эфиром, высушивают на воздухе. Получают 0.59 г (85.5%) сырого продукта, который подвергают колоночной флеш-хроматографии. Из первого элюата выделяют 0.21 г спирта **3b** в виде бледно-желтых пластинок. Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м. д.: 27.80, 27.52, 29.20, 44.73, 45.60 (С-7); 56.03 (ОСН₃); 56.13 (ОСН₃); 57.30 (С-9); 69.50 (С-17); 106.79 (С-13); 108.44, 111.01, 125.34, 125.49, 148.41 (С-3); 148.64 (С-2); 170.05 (С-14); 188.26, 192.13; минорные сигналы: 27.07, 45.12, 57.15, 70.20, 107.74, 124.90, 125.75. Из второго элюата после упаривания и кристаллизации остатка из смеси этанол-эфир получают 0.34 г спирта **4b** в виде бесцветных мелких призм. Спектр ЯМР ¹³С (Py-d₅), δ, м. д.: 29.60 (С-16); 32.85 (С-11); 45.96 (С-17); 46.95 (С-7); 55.91 (ОСН₃); 56.16 (ОСН₃); 57.81 (С-9); 63.51 (С-15); 109.35 (С-13); 110.01 (С-4); 112.12 (С-1); 126.94, 126.99, 148.97, 149.19, 169.34 (С-14); 188.74, 191.90; минорные сигналы: 29.73, 30.44, 33.83, 46.21, 57.18, 64.34, 126.67, 127.29, 170.33, 189.00, 191.51

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. А. Ахрем, Б. Б. Кузьмицкий, Ф. А. Лахвич, В. А. Хрипач, Ю. Л. Журавков, *Химия и биология иммунорегуляторов*, Зинатне, Рига, 1985, 265.
2. Н. А. Конопля, О. В. Гулякевич, А. Л. Михальчук, Б. Б. Кузьмицкий, *Весті АН Беларусі. Сер. хім. навук*, № 3, 91 (1994).
3. А. Л. Михальчук, О. В. Гулякевич, А. А. Зенюк, А. В. Корчик, Л. Г. Лис, В. А. Хрипач, Л. И. Ухова, А. А. Ахрем, *ДАН*, **317**, 1397 (1991).
4. А. Л. Михальчук, О. В. Гулякевич, Д. Б. Рубинов, А. А. Ахрем, *ХГС*, 374 (1993).
5. О. В. Гулякевич, А. Л. Михальчук, А. И. Веренич, Д. Б. Рубинов, А. А. Зенюк, А. А. Ахрем, *Енамины в органическом синтезе*, УрО РАН, Екатеринбург, 1996, 111.
6. О. В. Гулякевич, В. Г. Зайцев, А. Л. Михальчук, *ЖОХ*, **69**, 1041 (1999).
7. О. В. Гулякевич, В. Г. Зайцев, А. Л. Михальчук, *ХГС*, 1092 (2000).
8. V. G. Zaitsev, G. I. Polozov, F. A. Lakhvich, *Tetrahedron*, **50**, 6377 (1994).
9. О. В. Гулякевич, В. Г. Зайцев, А. Л. Михальчук, *ЖОХ*, **70**, 1581 (2000).
10. В. М. Уэли, Т. Р. Говиндачари, в кн.: *Органические реакции*, Изд-во иностр. лит., Москва, 1953, **6**, 98.
11. M. Karplus, *J. Chem. Phys.*, **30**, 11 (1959).
12. V. G. Zaitsev, D. G. Sachava, G. S. Yankovskaya, N. I. Garbuz, *Chirality*, **12**, 287 (2000).
13. O. V. Gulyakevich, I. L. Rubinova, D. B. Rubinov, A. A. Govorova, A. S. Lyakhov, A. L. Mikhal'chuk, *Mendeleev Commun.*, 119 (1999).
14. *Строение и таутомерные превращения β-дикарбонильных соединений*, под ред. Э. Ю. Гудринице, Зинатне, Рига, 1977.
15. А. Л. Михальчук, О. В. Гулякевич, Ю. В. Шкляев, В. С. Шкляев, А. А. Ахрем, *ХГС*, 681 (1998).

*Институт биоорганической химии
Национальной академии наук Беларуси,
Минск 220141
e-mail: rubinov@ns.iboch.ac.by*

*Поступило в редакцию 29.10.2000
После доработки 14.06.2001*

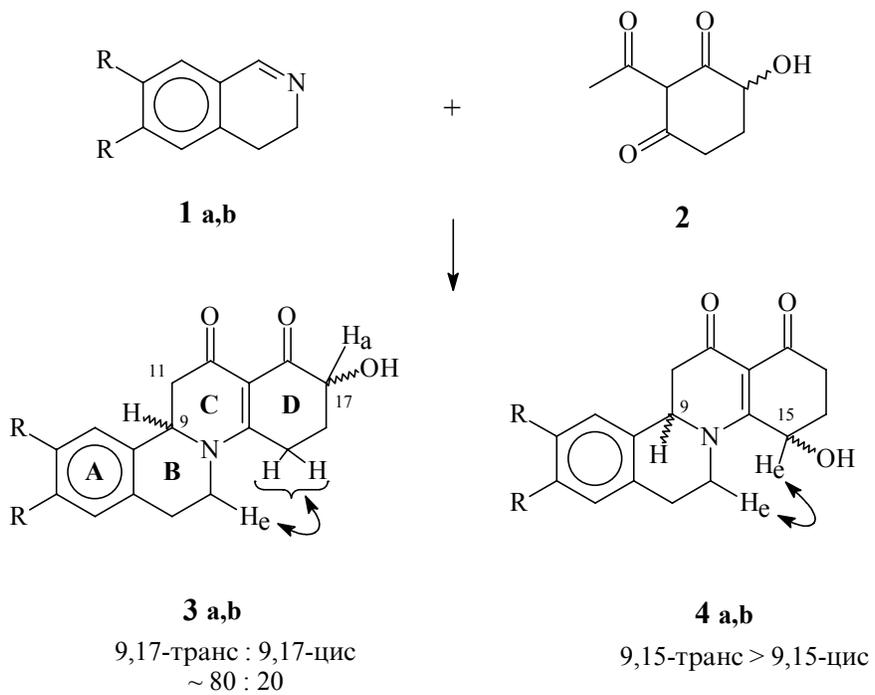
О. В. Гулякевич, В. Г. Зайцев, А. Л. Михальчук
ИССЛЕДОВАНИЕ РЕГИО- И СТЕРЕОХИМИИ
[2+4]ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИИ 3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ
С 2-АЦЕТИЛ-4-ГИДРОКСИЦИКЛОГЕКСАН-1,3-ДИОНОМ.

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА РЕГИОИЗОМЕРНЫХ
15- И 17-ГИДРОКСИПРОИЗВОДНЫХ 8-АЗА-D-ГОМОГОНА-12,17а-
ДИОНОВ

O. V. Gulyakevich, V. G. Zaitsev, A. L. Mikhal'chuk
THE INVESTIGATION OF THE REGIO- AND STEREOCHEMISTRY OF
[2+4] CYCLOCONDENSATION REACTION OF 3,4-
DIHYDROISOQUINOLINE WITH 2-ACETYL-4-
HYDROXYCYCLOHEXANE-1,3-DIONE. THE SYNTHESIS AND
PROPERTIES OF REGIOISOMERIC 15- AND 17-HYDROXY 8-AZA-D-
HOMOGONA-12,17a-DIONE DERIVATIVES.

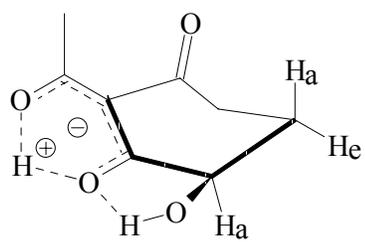
Institute of Bioorganic Chemistry, Belarus National Academy of Science, 5/2
Kuprevich St., 220141 Minsk, Belarus.
FAX + 395 017 263 7274
e-mail: rubinov@ns.iboch.ac.by

Схема 1

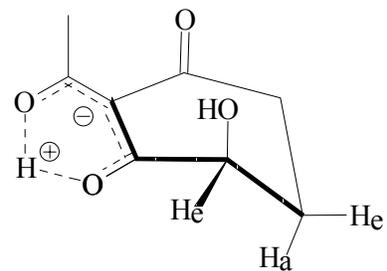


a: R = H; **b:** R = OMe

Схема 2



2 B



2 D

Схема 3

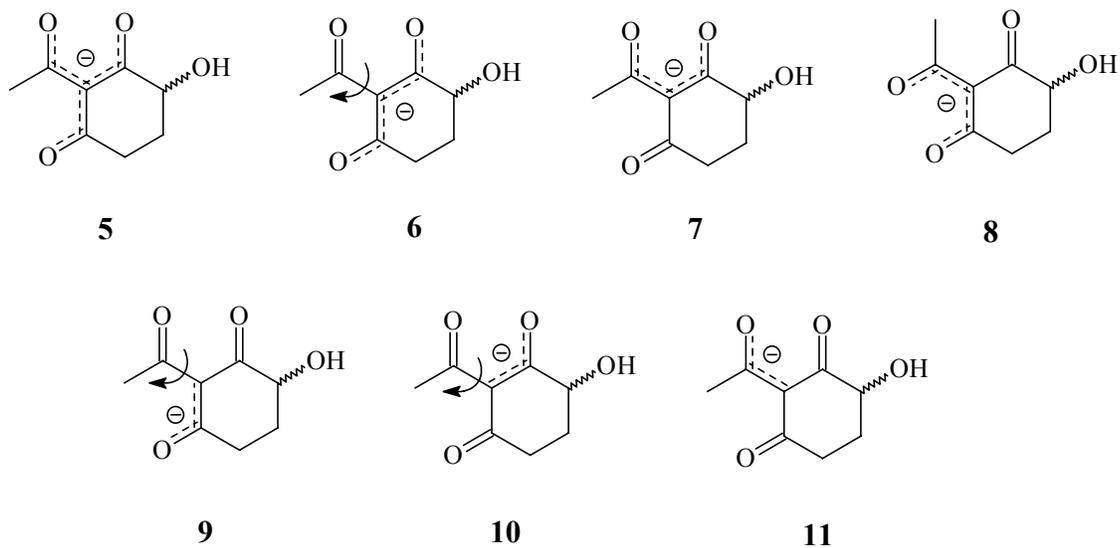


Схема 4

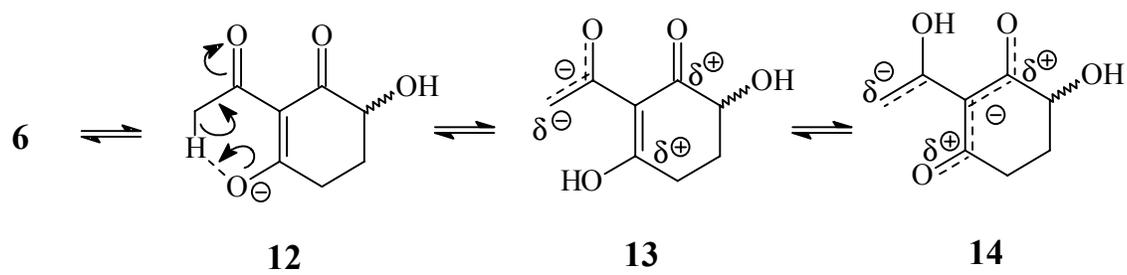


Схема 5

