

А. Л. Михальчук, О. В. Гулякевич, Д. Б. Рубинов,
И. Л. Рубинова, А. А. Ахрем

СИНТЕЗ 17 α -ЭТОКСИМИНОПРОИЗВОДНЫХ
8-АЗА-D-ГОМОГОНА-12,17 α -ДИОНОВ АННЕЛИРОВАНИЕМ
3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ
2-АЦЕТИЛ-5,5-ДИМЕТИЛ-3-ЭТОКСИМИНОЦИКЛОГЕКСАНОМ

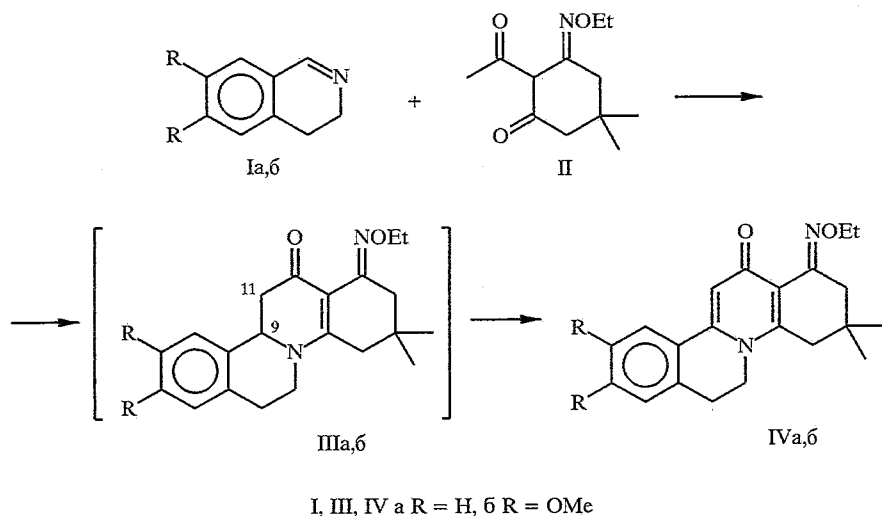
[2+4] Циклоконденсацией 3,4-дигидроизохинолинов с 2-ацетил-5,5-диметил-3-этоксиминоциклогексаноном осуществлен синтез ранее недоступных 17 α -этоксиминопроизводных 8-аза-D-гомогона-12,17 α -дионов.

Циклоконденсация циклических шиффовых оснований с 2-ацилциклоалканами, 2-ацилциклоалкан-1,3-дионами, 5-ацилбарбитуровыми кислотами и другими β -ди- или β,β' -трикарбонильными соединениями приводит к образованию конденсированных азинов, структурно родственных стероидам [1—5]. Эти соединения проявляют выраженное влияние на иммунные функции организма при отсутствии гормональных эффектов и представляют теоретический и практический интерес в разработке низкомолекулярных неантигенных средств коррекции иммунитета человека и животных [6—7]. Установлено, что структурными и функциональными трансформациями в CD-фрагменте ABCD-тетрациклического 8-азастероидного остова можно регулировать как уровень, так и направленность их иммунного действия, получая вещества как иммуностимулирующего, так и иммунодепрессантного действия [8—9]. Однако способы региоизбирательной модификации 12,17 α - β -дикарбонильной группировки иммуотропных 8-азастероидов весьма немногочисленны [10—11], что препятствует получению новых соединений этого ряда и, как следствие, ограничивает исследования структурно-функциональных взаимосвязей, а также разработку более безопасных и эффективных иммуномодулирующих средств.

Учитывая изложенное, представлялось важным разработать подходы к синтезу 8-азастероидов с модифицированной β -дикарбонильной группировкой, основанные на взаимодействии с шиффовыми основаниями не самих β,β' -трикетонов [2, 4, 5], а их производных по карбонильным группам ацильного и циклического фрагментов. Частично такой подход был реализован при циклоконденсации 3,4-дигидроизохинолинов с 2-(1-аминоэтилиден)циклогексан-1,3-дионами [12]. Включение в подобную реакцию производных 2-ацилциклоалкан-1,3-дионов по карбонильным группам циклического фрагмента ранее не изучалось и в свете изложенного представляется весьма интересным.

В качестве наиболее подходящих соединений указанного типа были выбраны доступные оксиминопроизводные [13], в которых сохранена необходимая для циклоконденсации 2-ацетилциклоалкановая β -дикарбонильная группировка. В настоящей работе проверка нового подхода осуществлена на примерах взаимодействия 3,4-дигидроизохинолина (Ia, б) с 2-ацетил-5,5-диметил-3-этоксиминоциклогексаноном (II). Выбор именно O-этилоксима II, а не оксима объясняется тем, что подобные оксими легко циклизуются в производные изоксазола [14], и это может оказаться неблагоприятным для осуществления предполагаемой циклоконденсации. Следует отметить, что в отличие от реакций с 2-ацилциклоалкан-1,3-дионами [2, 4, 15], которые завершаются, как правило, в течение 3...7 ч кипения или 12...24 ч при комнатной температуре, в данном случае для

завершения реакции потребовалось 15...20 ч кипячения, что указывает на более низкую реакционную способность соединения II по сравнению с его β,β' -трикетонным предшественником. В качестве вероятных продуктов взаимодействия ожидалось 12-оксо-17*a*-этоксимины (III*a,b*), однако в результате реакции были получены их 9(11)-дегидропроизводные (IV*a,b*), которые, согласно данным ТСХ, являются вторичными продуктами взаимодействия.



Такой неожиданный результат самопроизвольного дегидрирования в ходе реакции, по-видимому, связан со специфической природой образующихся соединений III. Примечательно, что при аннелировании 3,4-дигидроизохинолинов Ia,b 2-ацилциклоалканонами дегидрирования не наблюдалось [1], что подтверждает предположение о влиянии этоксиминового заместителя на устойчивость предполагаемых продуктов аннелирования III.

Строение соединений IV*a,b* подтверждено результатами элементного анализа и спектральными данными. Так, в их масс-спектрах присутствуют сигналы молекулярных ионов, соответствующие вычисленным значениям. В ИК спектрах наблюдаются полосы поглощения карбонильных групп γ -пиридинового цикла при 1639...1628 см^{-1} [16]. В УФ спектрах присутствуют характерные для γ -пиридонов полосы поглощения при 260...265 нм [17].

Наиболее информативными для структуры соединений IV*a,b* являются спектры ПМР, в которых наблюдаются принадлежащие этокси-заместителю триплет метильной (δ 1,31...1,33 м. д., $J = 7,0$ Гц) и квартет метиленовой групп (δ 4,32...4,34 м. д., $J = 7,0$ Гц), а также вместо характерной для производных III АВХ-спиновой системы протонов при С(9) и С(11) [2] присутствует относящийся к γ -пиридиновому циклу С 8-азастероидов слабый протонный сигнал при С(11) (δ 6,74...6,94 м. д.) [18]. В спектрах ЯМР ^{13}C имеется соответствующее предлагаемым структурам количество резонансных сигналов углеродных ядер, причем в слабопольной области карбонильных групп находится один смещенный в сильное поле сигнал группы СО (δ 174...175 м. д.), а в области сильного поля наблюдается сигнал, отвечающий метильной группе С(17*a*) этоксиминового заместителя (δ 14 м. д.).

Примечательно отметить довольно низкие относительно 8-аза-стероидных 12,17а-диоксопроизводных [2, 15, 18] температуры плавления соединений IVa,б, колеблющиеся в пределах 85...100 °С, что можно связать с разупорядоченным характером их кристаллических структур.

Таким образом, нами показано, что модификация одной из карбонильных групп циклогексанового фрагмента 2-ацилциклогексан-1,3-дионов не препятствует их циклоконденсации с циклическими основаниями Шиффа и открывает прямой одностадийный подход к синтезу 8-аза-стероидных производных с целенаправленно модифицированной функциональностью в фармакологически значимом CD-фрагменте.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и чистотой продуктов осуществлялся с помощью метода ТСХ на пластинках Silufof UV-254, элюент хлороформ—метанол, 9 : 1, проявление в УФ свете или парамиода с последующим выжиганием при 250...300 °С. Температуры плавления измерены на нагревательном блоке Voetius. ИК спектры сняты на приборе UR-20 в таблетках KBr. УФ спектры получены на спектрофотометре Spesord M-400 для растворов в метаноле. Спектры ПМР и ЯМР ¹³C записаны на приборе Bruker AC-200 (200 и 90 МГц соответственно) для растворов CDCl₃, внутренний стандарт TMS. Масс-спектры измерены на масс-спектрометре Varian MAT-311 с прямым вводом образца, энергия ионизирующих электронов 70 эВ.

16,16-Диметил-17а-этоксимино-8-аза-D-гомогона-1,3,5(10),9(11),13-пентаен-12-он (IVa). Смесь 0,39 г (3 ммоль) 3,4-дигидроизохинолина Ia и 0,68 г (3 ммоль) ацетилциклогексанона II в 15 мл изопропанола кипятят 20 ч. Затем реакционную массу упаривают досуха, остаток растворяют в хлороформе и подвергают флеш-хроматографии на 7 г силикагеля 5/40μ, элюируя смесью хлороформ—метанол, 49 : 1. Собранные элюаты упаривают, остаток кристаллизуют из смеси этанол—эфир. Получают 0,74 г (74%) продукта IVa в виде бесцветных игольчатых кристаллов. T_{пл} 87...91 °С. ИК спектр: 3000...2850, 1628, 1610 пл, 1586, 1560, 1491, 1472, 1460, 1058, 873, 780 см⁻¹. УФ спектр, λ_{max} (ε): 215 (15090), 265 нм (40720); λ_{min} (ε): 232,7 нм (5630). Масс-спектр: 336 (M⁺). Найдено, %: С 74,75; Н 7,08; N 8,24. C₂₁H₂₄N₂O₂. Вычислено, %: С 74,97; Н 7,19; N 8,33.

16,16-Диметил-2,3-диметокси-17а-этоксимино-8-аза-D-гомогона-1,3,5(10),9(11),13-пентаен-12-он (IVб). Аналогично синтезу соединения IVa кипячением смеси 0,48 г (2,5 ммоль) 3,4-дигидроизохинолина Ib и 0,56 г (2,5 ммоль) ацетилциклогексанона II в 10 мл этанола в течение 17 ч и последующей обработкой реакционной массы получают 0,7 г (71%) продукта IVб в виде бледно-желтых мелких призм. T_{пл} 87...97 °С. ИК спектр: 3000...2830, 1639, 1618, 1525 пл, 1515, 1475, 1362, 1275, 1218, 1159, 1066, 876 см⁻¹. УФ спектр, λ_{max} (ε): 231,6 (21240), 275 (21040), 324,3 нм (13700); λ_{min} (ε): 217,7 (19125), 260 (15745), 301,9 нм (11255). Масс-спектр: 396 (M⁺). Найдено, %: С 69,71; Н 7,09; N 7,00. C₂₃H₂₈N₂O₄. Вычислено, %: С 69,67; Н 7,12; N 7,07.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. von Strandtmann M., Cohen M. P., Shavel John Jr. // J. Org. Chem. — 1966. — Vol. 31. — P. 797.
2. Михальчук А. Л., Гулякевич О. В., Рубинов Д. Б., Ахрем А. А. // ХГС. — 1993. — № 3. — С. 374.
3. Михальчук А. Л., Гулякевич О. В., Краснов К. А., Слесарев В. И., Ахрем А. А. // ЖОРХ. — 1993. — Т. 29. — С. 1236.
4. Михальчук А. Л., Гулякевич О. В., Пересада В. П., Лихошерстов А. М., Ахрем А. А. // ЖОХ. — 1993. — Т. 63. — С. 701.
5. Лахвич Ф. А., Лис Л. Г., Ахрем А. А. // Успехи химии. — 1984. — Т. 53. — С. 1014.
6. Конопля Н. А., Гулякевич О. В., Михальчук А. Л., Кузьмицкий Б. Б. // Весці АН Беларусі. Сер. хім. навук. — 1994. — № 3. — С. 91.
7. Ахрем А. А., Кузьмицкий Б. Б., Лахвич Ф. А., Хрипач В. А., Журавков Ю. Л. // Химия и биология иммунорегуляторов. — Рига: Зинатне, 1985. — С. 265.

8. Ахрем А. А., Михальчук А. Л. // Тез. докл. VII Всесоюз. конф. «Химия дикарбонильных соединений». — Рига: Зинатне, 1991. — С. 7.
9. Михальчук А. Л., Гулякевич О. В., Любин Г. С. // Химия, фармакология и механизмы действия противолучевых средств. — М.: МЗ СССР, 1990. — С. 47.
10. Михальчук А. Л., Гулякевич О. В., Ахрем А. А. // ХГС. — 1995. — № 2. — С. 187.
11. Гулякевич О. В., Ляхов А. С., Михальчук А. Л. // ХГС. — 1996. — № 7. — С. 965.
12. Гулякевич О. В., Михальчук А. Л., Хрипач В. А. // ЖОрХ. — 1991. — Т. 27. — С. 213.
13. Лахвич Ф. А., Лис Л. Г., Рубинов Д. Б., Рубинова И. Л., Курбако В. З., Быховец А. И. // Вестні АН БССР. Сер. хім. навук. — 1989. — № 1. — С. 51.
14. Smith H. // J. Chem. Soc. — 1953. — N 3. — P. 803.
15. Гулякевич О. В., Михальчук А. Л., Ахрем А. А. // ЖОХ. — 1994. — Т. 64. — С. 1544.
16. Курбако В. З., Гарбуз Н. И., Лахвич Ф. А., Лис Л. Г. // Ж. природн. соед. — 1985. — Т. 43. — С. 83.
17. Курбако В. З., Гарбуз Н. И., Лахвич Ф. А., Лис Л. Г., Лахвич О. Ф. // Ж. природн. соед. — 1988. — Т. 49. — С. 982.
18. Пшеничный В. Н., Гулякевич О. В., Борисов Е. В., Хрипач В. А. // ЖОрХ. — 1987. — Т. 23. — С. 1765.

*Институт биоорганической химии
Национальной АН Беларуси, Минск 220141*

Поступило в редакцию 26.02.98