



УДК 547.92 : 542.91

СИНТЕЗ 18-АМИНО-*D*-ГОМОЭСТРАНОВ*Геворкян К. А., Сегаль Г. М., Торгов И. В.**Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина
Академии наук СССР, Москва*

С целью поиска активных аналогов стероидных алкалоидов осуществлен синтез производных 18-амино-*D*-гомоэстрана. Исходными соединениями послужили 2-(бензамидометил)- и 2-(фталимидометил)дигидрорезорцины, легко конденсирующиеся с ацетатом 6-метокси-1,2,3,4-тетрагидроафтилиденэтилизотиурония с образованием соответствующих секостероидов. Дальнейшая циклизация под влиянием кислот привела к образованию 18-амино-*D*-гомоэстероидов, дающих конечные соединения в условиях гидролиза.

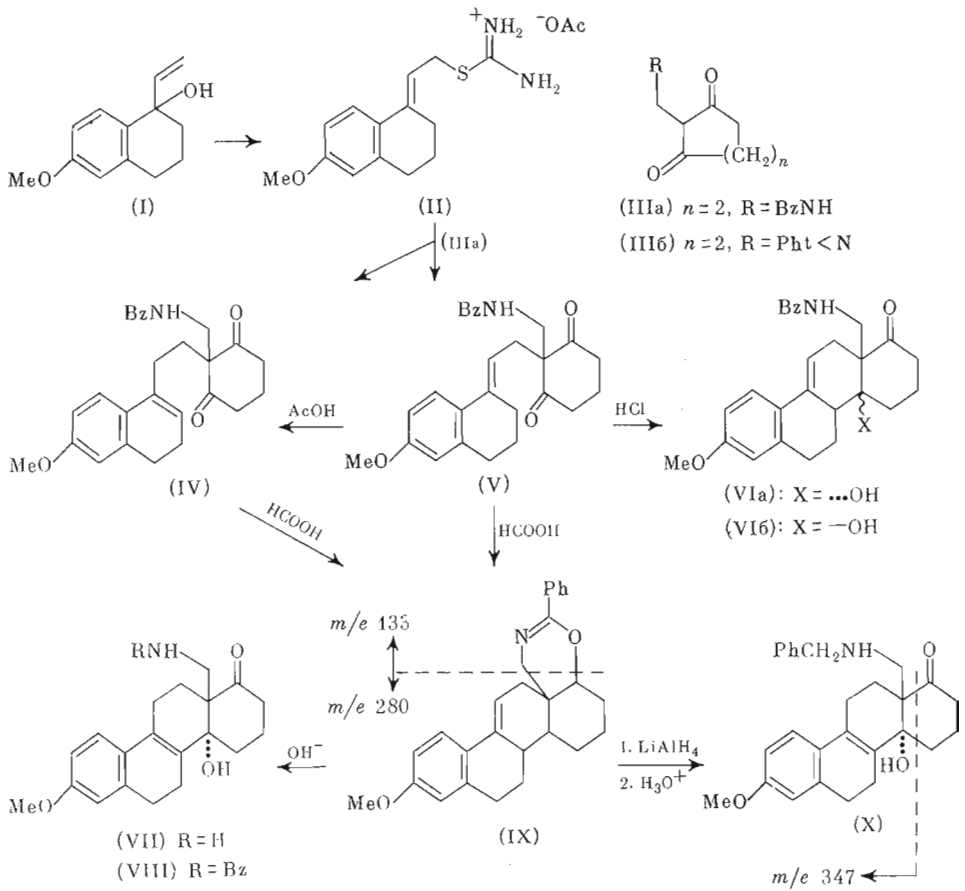
Так как ряд стероидных алкалоидов обладает мощным кардиотоническим, диуретическим и гипотензивным действием, синтез их аналогов — 18-аминозамещенных стероидов представляет большой интерес.

Для построения таких соединений была избрана разработанная в нашей лаборатории схема полного синтеза стероидов, ключевой реакцией в которой является конденсация 1-винил-6-метокситетралола-1 (I) с циклическими β -дикетонами (III) [1]. В качестве исходных β -дикетонов мы использовали 2-(бензамидометил)- и 2-(фталимидометил)дигидрорезорцины (IIIа) и (IIIб), получаемые из легко доступного дигидрорезорцина. Выбор такого рода соединений обусловлен тем, что при этом могут быть получены *D*-гомоэстероиды, представляющие самостоятельный интерес. Кроме того, известны достаточно эффективные пути перехода от последних к соединениям ряда циклопентанопергидрофенантрена.

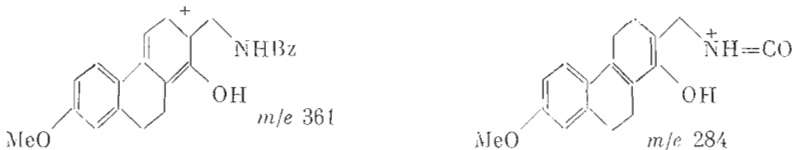
Однако попытки конденсации винилкарбинола (I) с дигидрорезорцином (III) в присутствии тритона В не удались. Поэтому винилкарбинол (I) известным путем [2] был превращен в тиурониевую соль (II), нагревание которой с 2-(бензамидометил)дигидрорезорцином (IIIа) в изопропанол с выходами 35—45% приводило к смеси секосоединений (IV) и (V), разделенных хроматографически. Положение двойной связи в этих соединениях было установлено на основании их УФ-спектров: дикетон (IV) имеет максимум поглощения при 276 нм, а изомерный дикетон (V) — при 264 нм; при обработке уксусной кислотой экзосоединение (V) полностью изомеризовалось в эндодикетон (IV) (схема 1).

Циклизация секосоединений (IV) и (V) протекала с трудом. Так, при действии 18% HCl в метаноле соединение (V) вообще оставалось неизменным и только при длительном кипячении с раствором хлористого водорода в сухом диоксане оно с выходом 35—40% превращалось в смесь изомерных амидов (VI), разделенную хроматографией на силикагеле. Такая же смесь продуктов была получена при циклизации в аналогичных условиях изомерного секостероида (IV). В ИК-спектре соединения (VIб), из-

С х е м а 1



меренном в хлороформе, полоса гидроксила проявляется при 3425 см^{-1} , что свидетельствует об образовании им внутримолекулярной водородной связи с бензамидной группой, и, следовательно, гидроксил находится в ней в *cis*-конфигурации. Изомерный продукт (VIa) такой полосы в ИК-спектре не обнаруживает. В остальном оба продукта циклизации имеют очень близкие ИК-спектры, а в их УФ-спектрах имеется максимум поглощения при 263 нм, отвечающий 9(11)-расположению двойной связи. Данные масс-спектров соединения (VI) также не противоречат приписываемому строению: в частности, оба они дают ионы с m/e 361 и 284, характерные для фрагментации 14-оксистероидов [3].

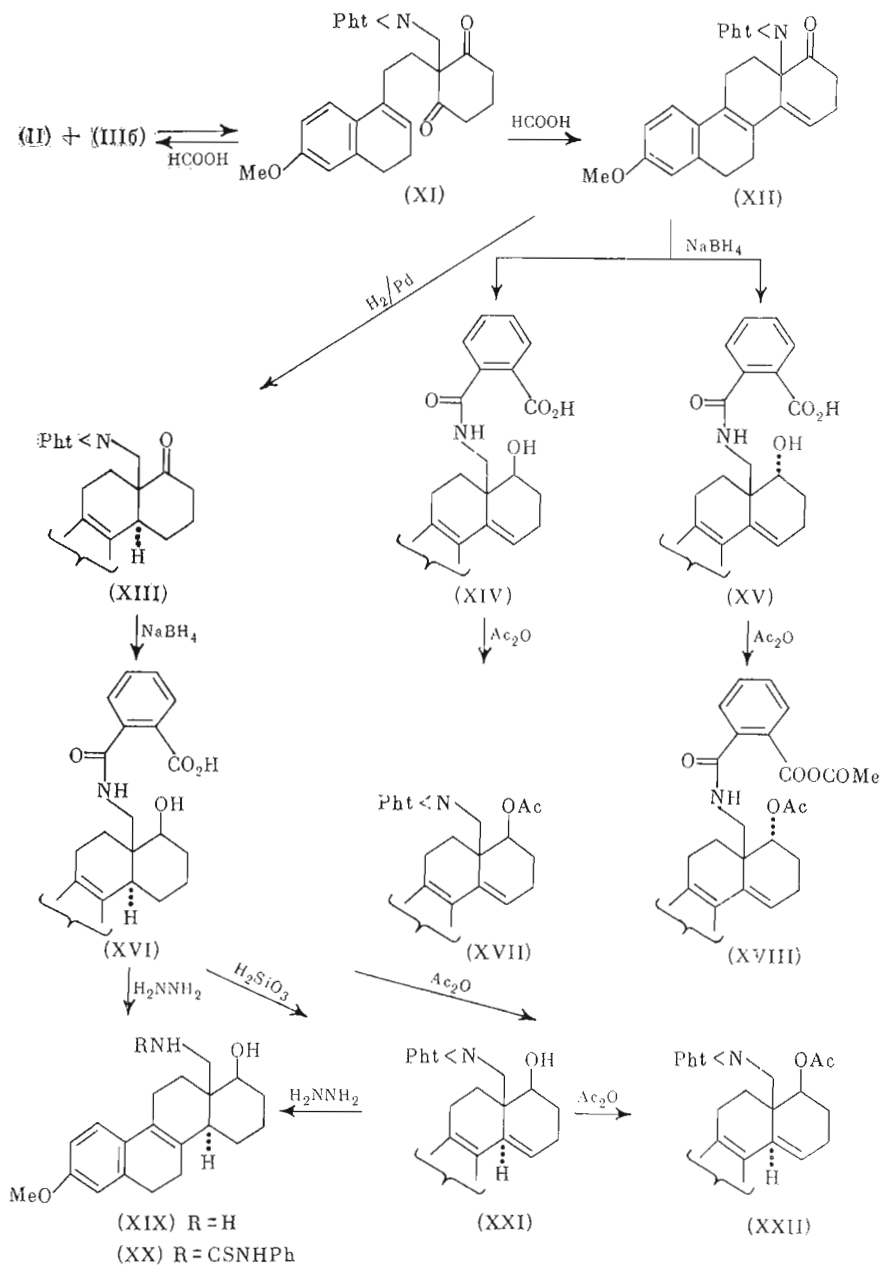


Кипячение секосоединений (IV) и (V) с муравьиной кислотой привело к образованию продукта, которому было приписано строение пентациклического оксазина (IX). Это соединение имеет 9(11)-двойную связь ($\lambda_{\text{макс}}$ 262 нм), не обнаруживает внутримолекулярной водородной связи (данные ИК-спектра), а при масс-спектрометрическом распаде наряду с молекулярным ионом дает ионы с m/e 361, 280 и 133. При восстановлении алюмогидридом лития оксазин (IX) превращается в бензиламилопроизводное (X) ($\lambda_{\text{макс}}$ 270 нм), содержащее, согласно данным ИК-спектра, OH-, CO- и NH-группировки и образующее в масс-спектре ион с m/e 347, характерный

для 14-оксистероидов. При щелочном гидролизе оксазин (IX) переходит в неустойчивый аминокетон (VII), охарактеризованный в виде бензамидного производного (VIII).

Конденсация тиуроиевой соли (II) с фталимидометилендикетоном (IIIб) привела с выходом около 90% только к одному секостероиду (XI), имеющему, по данным УФ-спектра ($\lambda_{\text{макс}}$ 268 нм), 8(9)-двойную связь; образования изомера с 9(11)-двойной связью обнаружено не было (схема 2).

С х е м а 2



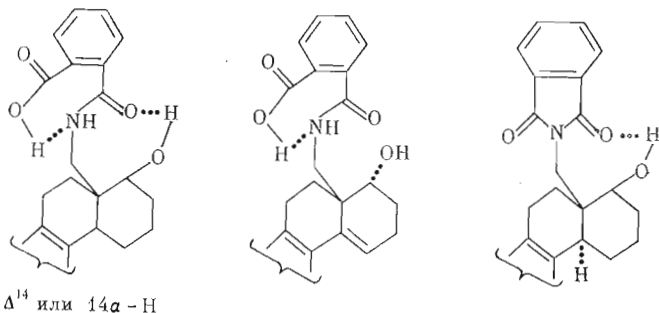
При нагревании секодикетона (XI) с муравьиной кислотой получился нормальный продукт циклодегидратации (XII), наряду с которым при хроматографии было выделено некоторое количество 2-(фталимидометилен)дигидрорезорцина (IIIб), образовавшегося в результате частичного

ретромихаэлевского распада секостероида (XI). В этих условиях промежуточные 14-оксистероиды выделены не были. Строение *D*-гомостероида (XII) подтверждено данными физико-химического исследования, а также элементным анализом. При гидрировании над 10% Pd/CaCO₃ это соединение количественно превращается в дигидропроизводное (XIII), которому по аналогии с результатами гидрирования соответствующих 13-алкилбисдегидро-*D*-гомостероидов [4] мы приписали 14 α -конфигурацию.

Несмотря на достаточно объемный заместитель в положении 13, *D*-гомостероид (XII) при восстановлении боргидридом натрия образует два изомера (XIV) и (XV) в соотношении 2 : 1. В соответствии с данными масс-спектров и элементного анализа оба эти соединения имеют эмпирическую формулу C₂₈H₂₇O₄, а согласно ИК-спектру (отсутствие поглощения при 1780 см⁻¹) они не содержат фталиимидного цикла. В отличие от соединения (XII) дигидроаналог (XIII) при восстановлении боргидридом натрия образует только один изомер (XVI), который подобно соединениям (XIV) и (XV) не имеет фталиимидной группировки.

Таким образом, гидридное восстановление фталиимидокетонов (XII) и (XIII) сопровождается раскрытием гетероцикла и приводит к соответствующим α -карбоксибензоиламидам (XIV)—(XVI); образование подобных соединений часто наблюдается также и при использовании фталиимидной защиты в случае пептидов [5]. Строение соединений (XIV)—(XVI) вытекает из данных физико-химического анализа и результатов ацетилирования. Так, в случае оксикислот (XIV) и (XVI) образуются ацетаты (XVII) и (XXII), содержащие фталиимидный цикл, а оксикислота (XV) образует только ацетат ангидрида (XVIII) (данные ИК- и масс-спектров).

Оксикислота (XV) устойчива при хранении как в кристаллическом виде, так и в растворе (хлороформ). Напротив, оксикислоты (XIV) и (XVI) при хранении или в растворе через несколько дней образуют смесь, состоящую из исходного соединения и менее полярного продукта. При хроматографировании на силикагеле индивидуального соединения (XVI) или образовавшейся из него смеси был выделен фталиимидсодержащий продукт (XXI). β -Ориентация 17 α -ацетоксигруппы в соединении (XXII) следует из данных спектра ЯМР, в котором сигнал 17 α -H-атома представлен дублетом дублетов с константами спин-спинового взаимодействия 3 и 11 Гц, что характерно для аксиального протона. Такая конфигурация подтверждена также и тем, что в ИК-спектрах соединений (XIV), (XVI) и (XXI), снятых в хлороформе, присутствует полоса поглощения 3470 см⁻¹, указывающая на участие гидроксила во внутримолекулярной водородной связи, тогда как в ИК-спектре соединения (XV) отмечено наличие полос поглощения, характерных как для связанной внутримолекулярной (3410 см⁻¹), так и для свободной OH-группы (3560 см⁻¹). Это может быть объяснено взаимодействием функциональных групп, как представлено ниже.



При гидролизе соединений (XVI) и (XXI) легко образуется метиловый эфир 18-амино-*D*-гаммаэстра-1,3,5(10), 8-тетраен-17 β -ола (XIX). охарактеризованный в виде фенилтиокарбамидного производного (XX).

Экспериментальная часть

ИК-спектры измерены на приборе UR-10 в таблетках с KBr (если не указано иначе), УФ-спектры — на спектрофотометре Specord UV VIS в этиловом спирте, спектры ЯМР — на спектрометре Varian XL-100 в дейтерохлороформе, в качестве внутреннего стандарта использовали тетраметилсилан, сокращения: с — синглет, д — дублет, т — триплет, м — мультиплет. Масс-спектры получены на приборе МХ-1309 при ионизирующем напряжении 70 эВ.

N-Оксиметиленбензамид. К суспензии 6,2 г бензамида в растворе 1,89 г углекислого калия в 62 мл воды прибавили 40,4 г 40% формалина, смесь нагревали до полного растворения, раствор охладили и выдержали 24 ч при 20°. Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой и высушили. Получили 5,1 г *N*-оксиметиленбензамида, т. пл. 104—105° (ср. [6]).

2-(Бензамидометилен)дигидрорезорцин (IIIa). Раствор 2,24 г дигидрорезорцина и 3,02 г *N*-оксиметиленбензамида в 20 мл уксусной кислоты обработали 1,5 мл эфира ВФ₃. Через 20 ч выпавшие кристаллы отфильтровали, промыли раствором 2,5 г ацетата натрия в 100 мл воды, растворили в 100 мл холодного 1 н. едкого натра, раствор профильтровали и фильтрат подкислили конц. HCl. Выпавший продукт отфильтровали, промыли водой, сушили и кристаллизовали из спирта. Получили 3,2 г (65%) 2-(бензамидометилен)дигидрорезорцина (IIIa), т. пл. 162—164° (ср. [6]).

N-Оксиметиленфталимид. Фталимид (10 г) нагревали 2 ч с 25 мл 10% формалина в запаянной ампуле при 100°. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровали, промыли водой, высушили и перекристаллизовали из спирта. Получили 10,3 г *N*-оксиметиленфталимида, т. пл. 139—140° (ср. [7]).

2-(Фталимидометилен)дигидрорезорцин (IIIб). К раствору 11,2 г дигидрорезорцина в 100 мл конц. серной кислоты при 0° прибавили малыми порциями 17,7 г *N*-оксиметиленфталимида. Смесь оставили на 3 сут при комнатной температуре, а затем вылили в ледяную воду. Осадок отфильтровали, промыли водой, высушили (23 г) и затем экстрагировали 300 мл кипящего спирта. Из экстракта после охлаждения выпало 20 г фталимидного производного (IIIб), т. пл. 196—196,5° (с разложением) (ср. [7]).

Секоамиды (IV) и (V). Раствор 1 г тиурониевой соли (II) [2] и 1,2 г 2-(бензамидометилен)дигидрорезорцина (IIIa) в 26 мл 50% водного изопропанола кипятили 8,5 ч, разбавили водой и этилацетатом экстрагировали 2,02 г аморфного продукта, который хроматографировали на колонке с силикагелем. Смесью гексан — эфир (1 : 1) и эфиром вымыли 50 г секоамида (V), т. пл. 145—146° (из эфира); ИК (ν , см⁻¹): 3450 (NH), 1720, 1690 (C=O), 1660, 1580 (NHCO), 1610, 1510 (ароматич. система); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 234 (lg ϵ 3,9), 264 нм (lg ϵ 3,2). Найдено, %: С 75,41; Н 6,67; N 3,20. C₂₇H₂₉NO₄. Вычислено, %: С 75,15; Н 6,77; N 3,25.

При элюировании этилацетатом выделили 600 мг (41%) секоамида (IV), т. пл. 174—175° (из эфира); ИК (ν , см⁻¹): 3462 (NH), 1720 и 1690 (C=O), 1660 и 1580 (NHCO), 1625, 1610, 1510 (ароматич. система); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 220 (lg ϵ 4,15), 276 нм (lg ϵ 3,75); масс-спектр: 431 (*M*⁺, 8%), 413 (*M*⁺ — H₂O, 47%), 403 (*M*⁺ — CO, 6%), 310 (55%), 187 (79%), 174 (60%), 161 (100%), 159 (99%), 297 (*M*⁺ — боковая цепь, 17%); ЯМР (δ , м. д.): 2,30 (4H, м, CH₂CO), 3,75 (3H, с, CH₃O), 6,18 (1H, м, 8-H), 6,82 (1H, д, NH), 7,2—7,6 м (3H, Ar-H). Найдено, %: С 75,58; Н 6,72; N 3,11. C₂₇H₂₉NO₄. Вычислено, %: С 75,15; Н 6,77; N 3,25.

При обработке секоамида (V) ледяной уксусной кислотой (20°, 12 ч) он превращается в изомер (IV), т. пл. 173—174°.

Циклизация секоамидов (IV) и (V). а) Действием HCl. Раствор 0,23 г секоамида (IV), (V) или их смеси в 10 мл диоксана и 2 мл 0,1 н. раствора газообразного HCl в диоксане перемешивали в атмосфере аргона в течение

12 сут, прибавляя порциями еще 8,5 мл 0,1 н. раствора HCl в диоксане. После удаления растворителя в вакууме и обычной обработки выделили 0,22 г масла, которое разделяли ТСХ на силикагеле в этилацетате. Из зоны с R_f 0,31 выделили 50 мг оксиамида (VI), т. пл. 119—122° (из эфира); ИК (ν , см^{-1}): 3370 (широкая полоса, группы OH и NH), 1710 (C=O), 1650 и 1580 (NHCO), 1610 и 1505 (ароматич. система); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 234 (lg ϵ 4,6), 263 нм (lg ϵ 3,82); масс-спектр: 431 (M^+ , 25%), 413 ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$, 100%), 310 ($M^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{CONH}_2$, 60%), 361 (20%), 296 ($M^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{CONH}^+\text{CH}_2$, 35%), 284 (92%), 278 (296—18, 50%); ЯМР (δ , м.д.): 2,26 (2H, д, 17- H_2), 3,80 (3H, с, CH_3O), 5,4 (1H, т, олефиновый H-атом), 6,80 (1H, с, NH), 7,1—7,4 (3H, м, Ar-H). Найдено, %: C 75,32; H 6,78; N 3,23. $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 75,15; H 6,77; N 3,25.

Из зоны с R_f 0,65 выделили 120 мг аморфного продукта (VIб), который был очищен повторным хроматографированием в тех же условиях; ИК (ν , см^{-1}): 3380 (широкая полоса), 1725, 1650, 1610, 1580, 1510; УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 233 (lg ϵ 4,3), 263 нм (lg ϵ 3,7); масс-спектр: 431 (M^+ , 10%), 413 ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$, 30%), 361 (12%), 310 (70%), 296 (100%), 284 (70%), 278 (58%); ЯМР (δ , м.д.): 2,10 (2H, д, 17- H_2), 3,80 (3H, с, CH_3O), 5,38 (1H, т, олефиновый H-атом), 6,73 (NH), 7,2—7,4 (3H, м, Ar-H).

б) Действием муравьиной кислоты. Раствор 100 г секоамида (IV) или (V) в 5 мл 85% муравьиной кислоты кипятят 1,5 ч, вылили в ледяную воду, выпавший осадок фильтровали, промыли водой и высушили. Получили 90 мг оксазина (IX), т. пл. 141—143° (из метанола); ИК (ν , см^{-1}): 3420, 3080 (группы OH и NH), 1650, 1610 и 1510 (ароматич. система); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 262 нм (lg ϵ 3,6); масс-спектр: 413 (M^+ , 50%), 395 ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$, 45%), 361 (10%), 280 ($M^+ - 133$, 100%), 262 ($M^+ - 133 - 18$, 75%), 133 (43%); ЯМР (δ , м.д.): 3,68 (3H, с, CH_3O), 5,20 (1H, м, олефиновый H-атом), 5,7 (1H, м, олефиновый H-атом), 7,1—7,4 (3H, м, Ar-H). Найдено, %: C 78,12; H 6,34. $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 78,42; H 6,58.

Восстановление оксазина (IX). Раствор 80 мг оксазина (IX) в 20 мл тетрагидрофурана кипятят 18 ч с 20 мг алюмогидрида лития. Полученный после обычной обработки продукт реакции растворили в эфире, экстрагировали разбавленной соляной кислотой (1 : 1) и водный слой обработали NaOH. Реэкстракцией эфиром выделили 18 мг маслообразного продукта (X), который не удалось закристаллизовать. ИК (ν , см^{-1}): 3310 (широкая полоса, группы OH и NH), 1720 (C=O), 1610, 1508 (ароматич. система); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 270 нм (lg ϵ 3,4); масс-спектр: 417 (M^+ , 12%), 399 ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$, 50%), 347 (100%).

Соединение (X) при обработке хлористым бензоилом в условиях реакции Шоттен — Баумана дает бензоильное производное с т. пл. 148—152° (из эфира — этилацетата); M 521 (масс-спектрометрически); ИК (ν , см^{-1}): 3340 (OH), 1718 (C=O), 1658 и 1580 (CONH), 1615 и 1510 (ароматич. система); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 273 нм (lg ϵ 4,1).

Наряду с веществом (X) из смеси продуктов восстановления оксазина (IX) выделили 58 мг масла (смесь веществ по данным ТСХ), не растворяющегося в разбавленной соляной кислоте. Эта смесь далее не изучалась.

Гидролиз оксазина (IX). а) Действием едкого кали. 26 мг оксазина (IX) кипятят под аргоном с 10 мг KOH в 20 мл метанола в течение 10 ч. После обычной обработки выделили 12 мг крайне неустойчивого аморфного амина (VII); M 327 (масс-спектрометрически); ИК (ν , см^{-1}): 3380, 1708, 1655, 1608, 1520. При попытке снять УФ-спектр этого соединения в спирте были получены неопределенные результаты (наличие широких полос поглощения).

При обработке соединения (VII) хлористым бензоилом в щелочной среде удалось получить кристаллическое бензоильное производное (VIII) с т. пл. 143—144,5° (из метанола); M 431 (масс-спектрометрически); ИК (ν , см^{-1}): 3340, 1712, 1652, 1611, 1580, 1506; УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 272 нм (lg ϵ 3,6).

б) Действием соляной кислоты. Раствор 40 мг оксазина (IX) в 5 мл диоксиана и 0,5 мл 18% соляной кислоты кипятили 5 ч, прибавили 0,3 мл разбавленной соляной кислоты и кипячение продолжали 22 ч. После обычной обработки получили 23 мг маслообразного соединения (VIII), идентичного по ТСХ, ИК- и УФ-спектрам полученному выше образцу.

Получение секостероида (XI). Смесь 0,26 г тиурониевой соли (II), 0,27 г 2-(фталимидометилен)дигидрорезорцина (IIIб) и 10 мл 50%-ного водного изопропанола нагревали при 80° в течение 30—40 мин. Выпавший после охлаждения продукт отфильтровали, промыли тем же растворителем и высушили. Получили 400 мг секостероида (XI), образующего сольваты при кристаллизации из эфира или метанола: т. пл. 152—153° (из эфира), 115—117° (из метанола); последний образец при повторной кристаллизации из эфира дает сольват с т. пл. 152—154°. После сушки над P₂O₅ при 0,1 мм и 80° получен несольватированный секостероид (XI). Найдено, %: С 73,79; Н 5,87. С₂₈H₂₇NO₅. Вычислено, %: С 73,50; Н 5,95.

Из маточных растворов выделили дополнительно 10 мг вещества (XI); общий выход 90%; ИК (ν, см⁻¹): 1769, 1710, 1695 (группы С=О), 1616, 1508 (ароматич. система); УФ: λ_{макс} 222 (lg ε 3,6), 268 нм (lg ε 3,3); масс-спектр: 457 (M⁺, 77%), 439 (M⁺ — H₂O, 2%), 401 (M⁺ — СОСН₂СН₂, 7%), 310 (M⁺ — остаток фталимида, 45%), 297 (M⁺ — боковая цепь, 69%), 187 (100%), 174 (91%), 161 (90%), 160 (94%), 159 (83%); ЯМР (δ, м.д.): 3,72 (3Н, с, СН₃О), 3,98 (2Н, с, СН₂Н), 5,48 (1Н, м, олефиновый Н-атом), 6,4—7,4 (3Н, Аг-Н).

Циклизация секостероида (XI). Раствор 1 г секостероида (XI) в 25 мг 85% муравьиной кислоты нагревали 15—20 мин при 80—90°. После обычной обработки выделили 730 мг (83%) тетрациклического соединения (XII), т. пл. 210—212° (из метанола); ИК (ν, см⁻¹): 1780, 1713 (С=О), 1610 и 1500 (ароматич. система); УФ: λ_{макс} 223 (lg ε 3,15), 312 нм (lg ε 3,3); масс-спектр: 439 (M⁺, 100%), 293 (M⁺ — 146, 10%), 279 (M⁺ — 160, 90%); ЯМР (δ, м.д.): 3,80 (3Н, с, СН₃О), 3,92 (2Н, с, СН₂Н), 6,15 (1Н, м, олефиновый Н-атом), 6,7—7,35 (3Н, Аг-Н). Найдено, %: С 76,35; Н 5,98; N 3,09. С₂₈H₂₅NO₄. Вычислено, %: С 76,52; Н 5,73; N 3,19.

Из маточного раствора высаживанием водой выделили 220 мг 2-(фталимидометилен)дигидрорезорцина (IIIб) с т. пл. 205—207° (из метанола), идентичного во всех отношениях (ИК-, УФ-, масс-спектры и элементный анализ) полученному выше образцу.

Гидрирование соединения (XII). При гидрировании 250 мг соединения (XII) над 10% Pd/СаСО₃ в 15 мл тетрагидрофурана (поглощение 1 моль H₂) получено 243 мг дигидропродукта (XIII) с т. пл. 197—198° (из метанола). ИК (ν, см⁻¹): 1779, 1712 (группы С=О), 1609 и 1501 (ароматич. система); УФ: λ_{макс} 220 (lg ε 3,79), 280 нм (lg ε 3,3); масс-спектр: 441 (M⁺, 100%), 413 (M⁺ — СО, 7%), 371 (M⁺ — 70, 6%), 295 (M⁺ — 146, 10%), 282 (M⁺ — 160, 97%), 264 (282—18, 81%), 260 (73%); ЯМР (δ, м.д.): 3,8 (3Н, с, СН₃О), 4,06 (2Н, с, СН₂Н), 6,7—7,45 (3Н, Аг-Н). Найдено, %: С 75,98; Н 5,89; N 3,00. С₂₈H₂₇NO₄. Вычислено, %: С 76,17; Н 6,16; N 3,17.

Восстановление соединения (XII) боргидридом натрия. К раствору 200 мг боргидрида натрия в 10 мл метанола, охлажденного до —35°, при перемешивании в течение 20 мин прибавили раствор 500 мг соединения (XII) в 10 мл хлороформа. Смесь перемешивали при той же температуре 40 мин, затем растворитель удалили в вакууме, остаток растворили в хлороформе и пропустили через колонку с силикагелем. Получили 485 мг смеси спиртов (XIV) и (XV). Эту смесь подвергли препаративной ТСХ на незакрепленном слое силикагеля в системе бензол — эфир (2:1). Из зоны с R_f 0,36 выделили 250 мг спирта (XIV), т. пл. 173—175° (из метанола); ИК (ν, см⁻¹): 3250 (широкая полоса, группы ОН и NH), 1660 и 1570 (СОNH), 1610 и 1500 (ароматич. система); УФ: λ_{макс} 238 (lg ε 3,6), 308 (lg ε 3,8), 320 нм (lg ε 3,4); масс-спектр: 459 (M⁺, 5%), 441 (M⁺ — H₂O, 15%), 423 (M⁺ — 2H₂O, 5%), 295 (M⁺ — H₂O — 146, 65%), 281 (M⁺ — H₂O —

160, 10%), 277 (295—18, 20%), 263 (281—18, 100%). Найдено, %: С 73,00; Н 6,21; N 2,99. $C_{28}H_{29}NO_5$. Вычислено, %: С 73,18; Н 6,36; N 3,05.

Из зоны с R_f 0,42 выделили 120 мг изомерного спирта (XV), т. пл. 207—209° (из метанола); ИК (ν , cm^{-1}): 3300 (широкая полоса, группы OH и NH), 1662 и 1567 (CONH), 1600 и 1503 (ароматич. система); УФ: λ_{max} 232 ($lg \epsilon$ 3,47), 308 ($lg \epsilon$ 3,61), 320 нм ($lg \epsilon$ 3,56); масс-спектр: пик M^+ отсутствует, 441 ($M^+ - H_2O$, 23%), 423 ($M^+ - 2H_2O$, 65%), 295 (68%), 281 (15%), 277 (35%), 263 (100%). Найдено, %: С 73,23; Н 6,31; N 3,25. $C_{28}H_{29}NO_5$. Вычислено, %: С 73,18; Н 6,36; N 3,05.

Ацетилирование соединения (XIV). Раствор 50 мг соединения (XIV) в 5 мл пиридина и 0,3 мл уксусного ангидрида выдержали 20 ч при 20° и после обычной обработки получили 36 мг ацетата (XVII), т. пл. 85—86° (из метанола); M 483 (масс-спектрометрически); ИК (ν , cm^{-1}): 1780, 1720, 1680 (группы C=O), 1612 и 1500 (ароматич. система); ЯМР (δ , м.д.): 2,04 (3H, с, CH_3COO), 3,80 (3H, с, CH_3O), 3,92 (2H, с, CH_2N), 5,47 (1H, м, олефиновый H-атом), 6,8—7,34 (3H, м, Ar-H).

Ацетилирование соединения (XV) проведено аналогично. Из 25 мг соединения (XV) получили 21 мг вещества (XVIII), т. пл. 142—144° (из метанола); ИК (ν , cm^{-1}): 1735, 1660, 1580, 1610, 1503; ЯМР (δ , м.д.): 2,05 (3H, с, CH_3COO), 2,08 (3H, с, CH_3COO), 3,78 (3H, с, CH_3O), 3,65 (2H, д, CH_2NHCO), 5,38 (1H, м, олефиновый H-атом), 6,7—7,4 (3H, м, Ar-H).

Восстановление соединения (XIII) боргидридом натрия. К раствору 100 мг боргидрида натрия в 5 мл метанола при охлаждении до -45° при перемешивании в течение 15 мин прибавили 0,2 г соединения (XIII) в 13 мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре 3 ч и после обычной обработки получили 180 мг оксикислоты (XVI), т. пл. 180—181° (из метанола); ИК (ν , cm^{-1}): 3330 (OH), 3170 (NH), 1667 и 1578 (NHCO), 1610 и 1508 (ароматич. система); УФ: λ_{max} 220 ($lg \epsilon$ 3,49), 274 нм ($lg \epsilon$ 3,6); масс-спектр: 461 (M^+ , 15%), 443 ($M^+ - 18$, 67%), 425 ($M^+ - 2H_2O$, 45%), 312 ($M^+ - 149$, 89%), 283 (67%), 265 (43%), 284 (100%). Найдено, %: С 72,93; Н 6,57. $C_{28}H_{31}NO_5$. Вычислено, %: С 72,86; Н 6,77.

При хроматографировании на силикагеле или при обработке силикагелем (20°, 12 ч) в хлороформе соединение (XVI) легко теряет молекулу воды и количественно переходит во фталимидное производное (XXI), т. пл. 193—194° (из метанола); ИК (паста с вазелиновым маслом, ν , cm^{-1}): 3540 (OH), 1780, 1700 (группы C=O во фталимидном цикле), 1610 и 1507 (ароматич. система); УФ: λ_{max} 228 ($lg \epsilon$ 3,7), 274 нм ($lg \epsilon$ 3,6); масс-спектр: 443 (M^+ , 100%), 425 ($M^+ - H_2O$, 58%), 372 ($M^+ - 71$, 28%), 297 ($M^+ - 146$, 13%), 283 ($M^+ - 160$, 40%), 279 (60%), 265 (95%). Найдено, %: С 75,56; Н 6,78. $C_{28}H_{29}NO_4$. Вычислено, %: С 75,82; Н 6,59.

При ацетилировании соединений (XVI) или (XXI) уксусным ангидридом в пиридине (20°, 12 ч) образуется один и тот же ацетат (XXII), т. пл. 217—219° (из метанола); M 485 (масс-спектрометрически); ИК (ν , cm^{-1}): 1775, 1720, 1705 (группы C=O), 1614 и 1505 (ароматич. система); масс-спектр: 485 (M^+ , 100%), 425 ($M^+ - AcOH$, 95%), 326 ($M^+ - 159$, 5%), 279 (12%), 265 (99%), 160 (75%); ЯМР (δ , м.д.): 2,04 (3H, с, CH_3COO), 3,80 (3H, с, CH_3O), 4,00 (2H, с, CH_2N), 4,68 (1H, дд, J_3 и 11 Гц, 17 α -H), 6,7—7,4 (3H, м, Ar-H).

Гидразинолиз соединений (XVI) и (XXI). К раствору 50 мг соединения (XVI) или (XXI) в 5 мл метанола прибавили 4 капли гидразингидрата и смесь кипятили 6 ч. Растворитель удалили в вакууме, остаток подкислили 5 мл 10% HCl и нагревали 40 мин при 100°. Осадок гидролиза фталевой кислоты удалили фильтрованием. Подщелачиванием фильтрата твердым KOH при охлаждении и многократной экстракцией эфиром выделили маслообразный амин (XIX); M 313 (масс-спектрометрически); ИК (пленка вещества, ν , cm^{-1}): 3200—3500 (широкая полоса, группы OH и NH_2), 1610

и 1505 (ароматич. система); масс-спектр: 313 (M^+ , 30%), 296 ($M^+ - NH_3$, 80%), 295 ($M^+ - H_2O$, 18%), 265 (100%).

При обработке амина (XIX) фенилизотиоцианатом в спирте образуется кристаллическое производное (XX) с т. пл. 180—185° (из спирта).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ananchenko S. N., Limanov V. Ye., Leonov V. N., Rzhelnikov V. N., Torgov I. V. (1962) *Tetrahedron*, **18**, 1355—1367.
2. Кuo С. Н., Taub D., Wendler N. L. (1968) *J. Org. Chem.*, **33**, 3127—3132.
3. Садовская В. Л., Вульфсон Н. С., Зарецкий В. И. (1967) *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1240—1249.
4. Аль Сафар Н., Захарьев А. В., Ананченко С. Н., Торгов И. В. (1968) *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2326—2332.
5. Шредер Э., Любке К. (1967) *Пептиды*, т. 1, с. 35, «Мир», М.
6. Hellman H., Aichinger G., Wiedemann H.-P. (1959) *J. Liebigs Ann. Chem.*, **623**, 35—46.
7. Sunthankar S. V., Menon C. S., Telang D. V. (1971) *Indian J. Chem.*, **9**, 786—788.

Поступила в редакцию
28.III.1978

SYNTHESIS OF 18-AMINO-D-HOMOESTRANES

GEVORKYAN K. A., SEGAL G. M., TORGOV I. V.

M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of the USSR, Moscow

With the purpose of searching for active analogs of steroid alkaloids the synthesis of 18-amino-D-homoestrane has been performed. As starting materials 2-(benzamido-methylene)- or 2-(phthalimidomethylene)-dihydroresorcinols were used, which were easily condensed with 6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthylideneethylisothiuronium acetate to give the respective secosteroids. Subsequent acid-mediated cyclization resulted in 18-amino-D-homosteroids which afforded the desired compounds upon hydrazinolysis.