



УДК 542.91 : 547.92

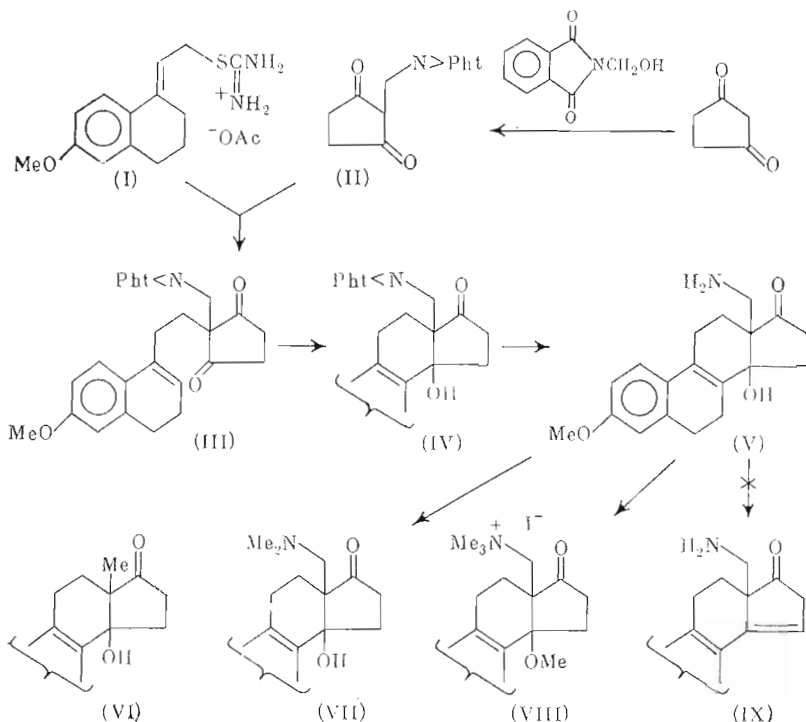
**СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ 3-МЕТОКСИ-18-АМИНОЭСТРАТЕТРАЕН-  
1,3,5(10),8-ОЛ-14β-ОНА-17***Левченко Н. К., Свиридова А. П., Сегаль Г. М.,  
Торгов И. В.**Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина  
Академии наук СССР, Москва*

Изучены способы синтеза 3-метокси-18-аминоэстратетраен-1,3,5(10),8-ол-14β-она-17 и осуществлен синтез эстранов с оксазепиновым кольцом в качестве апалогов стероидного алкалоида батрахотоксина.

Недавно мы осуществили синтез 18-амино-*D*-гомостероидов, родственных стероидным алкалоидам, обладающим мощным кардиотоническим, диуретическим и гипотензивным действием [1]. Целью данной работы явился синтез 18-аминосоединений с нормальным стероидным скелетом.

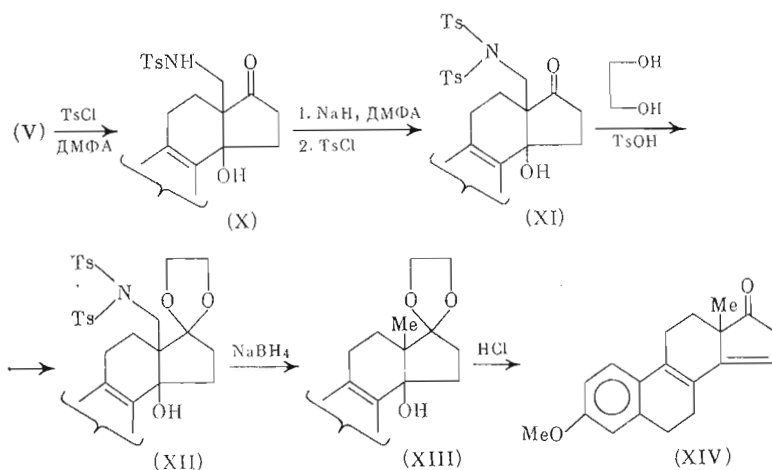
Отсутствие достаточных количеств исходного циклопентандиона-1,3 побудило нас воспроизвести несколько способов его синтеза. Оказалось, что наиболее удобным из них является метод циклизации доступного этилового эфира левулиновой кислоты под влиянием сильных оснований [2]. Подобно тому как это наблюдалось в случае дигидрофрезорцина [1], циклопентандион-1,3 при конденсации с *N*-метилолфталимидом превратился в 2-(фталимидометил)циклопентандион-1,3 (II), который при нагревании с тиурониевой солью (I) [3] в изопропанол с выходом до 50% дал соответствующий секодикетон (III). На 8(9)-положение двойной связи в молекуле полученного соединения (III) указывает наличие в его УФ-спектре максимума поглощения при 278 нм, характерного для стирольного хромофора с эндоциклической двойной связью [3, 4]. При действии соляной кислоты в среде органических растворителей или муравьиной кислоты (в условиях, оптимальных для циклизации соответствующих 8,14-секо-*D*-гомостероидов) на секодикетон (III) образовывались сложные смеси соединений, из которых нам не удалось выделить индивидуальные продукты. Однако при обработке секостероида (III) хлорной кислотой в метаноле при комнатной температуре циклизация протекала довольно легко, и кетол (IV) был получен с выходом до 70%.

При гидразинолизе кетола (IV) с хорошим выходом был выделен ключевой аминокетол (V), обладающий сильной внутримолекулярной водородной связью (ИК-спектр). При попытках его дегидратации (действием HCl в метаноле) вместо соответствующего бисдегидростероида (IX) образовалась смесь соединений, в которой согласно данным УФ-спектра ( $\lambda_{\text{макс}}$  208, 230, 238, 246, 252, 260 (плечо), 280, 309 и 320 нм) содержалась значительная доля веществ с ароматизованной системой колец АВ, характерной для производных эквиленина [5]. Метилирование аминокетола (V) по Валлаху [6] привело к соответствующему диметиламинкетолу

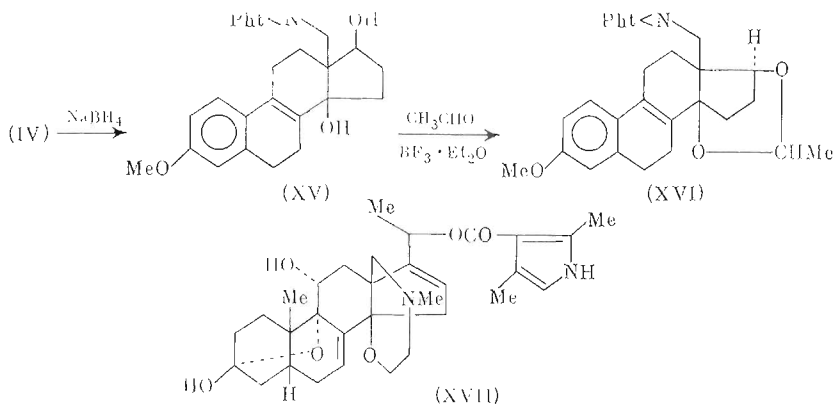


(VII), а при его метилировании иодистым метилом в присутствии поташа образовался иодметилат 14-метоксипроизводного (VIII). Так как в таких условиях метилирования дезаминосоединения (VI) вообще не происходит, эти данные указывают на пространственную близость функциональных групп в положениях 13 и 14 стероидного ядра и, следовательно, на *cis*-сочленение колец *C* и *D* в соединениях (IV) и (V).

Строение аминокетотола (V) было доказано сведением его по описанному методу [7, 8] к известным эстрогенам, полученным ранее в нашей лаборатории. Обработкой тозилхлоридом аминокетол (V) был переведен в тозиламид (X), который при действии гидрида натрия и второго моля тозилхлорида удалось превратить в соответствующий бистозиламид (XI), а затем в этиленкеталь (XII). При восстановлении боргидридом натрия последний был дезаминирован в кеталь (XIII), легко дегидратировавшийся при кислотном гидролизе с образованием известного бисдегидрокетона (XIV) [9].

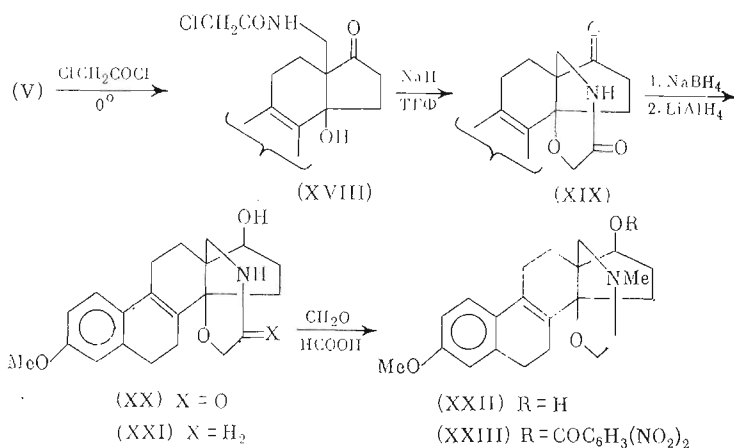


Кетон (IV), имеющий по соседству с карбонильной группой объемистую фталидимометиленовую группировку, при восстановлении боргидридом натрия или  $Bu_4NBH_4$  стереоспецифично превратился в  $17\beta$ -оксипроизводное (XV);  $\beta$ -ориентация вновь образовавшегося гидроксила была подтверждена образованием ацетала (XVI).



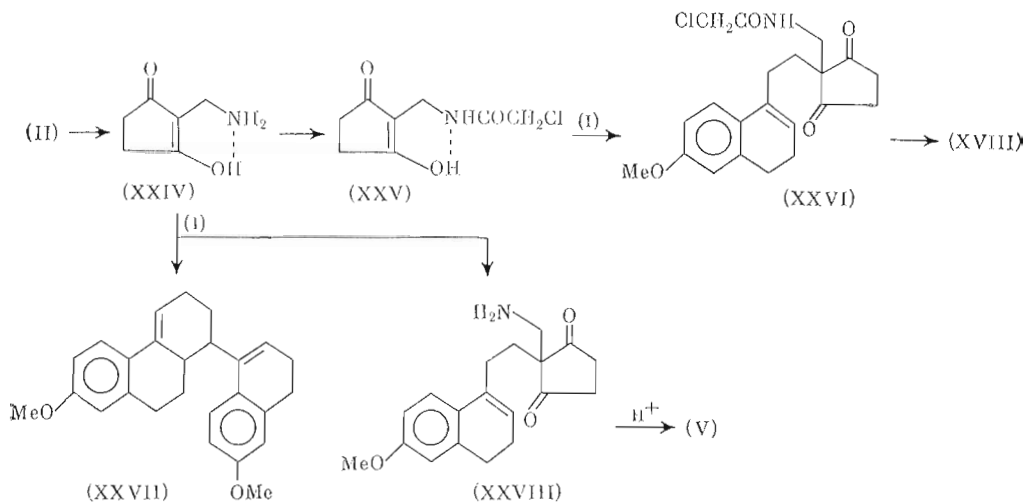
Разработанный метод синтеза *цис*-13-аминометилен-14-оксистероидов типа аминокетола (V) открывает возможность получения гетероциклических стероидов, содержащих дополнительный цикл, конденсированный со стероидным ядром в положениях 13 и 14. Среди такого рода соединений большой интерес представляет батрахотоксин (XVII), обладающий оксазепиновым циклом и являющийся наиболее мощным из известных в настоящее время кардиотоников [10]. Поэтому мы предприняли далее синтез соединений ряда эстрадиола, содержащих оксазепиновое кольцо.

Действие хлорацетилхлорида на аминокетол (V) привело к хлорацетамиду (XVIII), который при обработке гидридом натрия в тетрагидрофуране циклизовался до оксазепинона (XIX). Последний при восстановлении боргидридом натрия гладко образовал  $17\beta$ -оксипроизводное (XX), восстановленное далее алюмогидридом лития в оксазепин (XXI). Метилированием оксазепина (XXI) по Вилламу удалось синтезировать его *N*-метилпроизводное (XXII), охарактеризованное в виде 3,5-динитробензоата (XXIII).



Хлорацетамид (XVIII) был синтезирован и другим путем. Фталидодпроизводное (II) гидразинолизом было превращено в 2-(аминометилен)-циклопентадиион-1,3 (XXIV), легко образовавший соответствующий хлорацетамид (XXV). Конденсацией последнего с тиурониевой солью (I)

получен секостероид (XXVI), давший при кислотной циклизации оксиамид (XVIII).



Непосредственная конденсация аминокетона (XXIV) с тиурониевой солью (I) осложняется образованием ряда побочных продуктов. Так, кроме секостероида (XXVIII) с выходом  $\sim 30\%$ , были выделены известный димер (XXVII) [11], а также аминокетол (V). Последний, как оказалось, образуется в процессе хроматографического разделения смеси секостероида (XXVIII) и димера (XXVII) на колонке с силикагелем, причем его выход зависит от длительности контакта секостероида (XXVIII) с адсорбентом и после семидневной выдержки может быть доведен до  $30\%$ .

### Экспериментальная часть

ИК-спектры измерены на приборе UR-10, УФ-спектры — на спектрофотометре Spesord UV VIS в этаноле, спектры  $^1\text{H}$ -ЯМР — на спектрометре XL-100 (Varian) в дейтерохлороформе (если не указано особо), в качестве внутреннего стандарта использовали тетраметилсилан; с — синглет, д — дублет, т — триплет, м — мультиплет. Масс-спектры получены на приборе MX-1309 при ионизирующем напряжении 70 эВ.

2-(Фталидимометил)циклопентандион-1,3 (II). К охлажденному до  $0^\circ$  раствору 1,56 г циклопентандиона-1,3 [2] в 13,3 мл конц. серной кислоты прибавили порциями по 50 мг при энергичном перемешивании 2,71 г мелкорастертого N-метилфталимида. Перемешивание продолжали 72 ч, реакционную смесь вылили на лед, выпавший осадок отфильтровали, промыли водой до нейтральной реакции и высушили. Получили 1,3 г (35%) фталимидопроизводного (III) с т. пл.  $184\text{--}185^\circ$  (из метанола); ИК (KBr,  $\nu_{\text{макс}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3400—3300 (ОН), 1780, 1720, 1710, 1680 (группы CO), 1620, 1570, 1470, 1410, 1220, 1180; УФ,  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм ( $\epsilon$ ): 212 (20500), 228 (16000), 238 (11200), 295 (4500);  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\delta$ , м.д.): 1,5 м, 2,16 с, 3,42 с, 5,16 с, 7,7—7,98 м; масс-спектр,  $m/e$ : 257 ( $M^+$ , 40%), 229 ( $M^+ - \text{CO}$ , 100%), 173 (31%), 160 ( $\text{C}_9\text{H}_6\text{NO}_2^+$ , 88%), 132 ( $\text{C}_7\text{H}_4\text{O}_2^+$ , 57%), 130 (51%), 104 ( $\text{C}_7\text{H}_4\text{O}^+$ , 80%), 103 (95%), 97 (5%), 76 (78%), 75 (86%), 56 (10%).

Найдено, %: С 65,13; Н 4,37.  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ . Вычислено, %: С 65,36; Н 4,31.

Секостероид (III). Раствор 8,0 г 2-(фталидимометил)циклопентандиона-1,3 (II) и 8 г тиурониевой соли (I) в 500 мл 50% водного изопропанола кипятили 3 ч, реакционную смесь упарили до половины объема и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промыли раствором NaCl, 10%

NaHCO<sub>3</sub>, снова насыщенным раствором NaCl и после обычной обработки экстракта получили 6 г (50%) секостероида (III) с т. пл. 145—147° (из метанола); ИК (KBr,  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>): 1770, 1740, 1720, 1695 (группы CO), 1611, 1500, 1469, 1431, 1412, 1395, 1350, 1343, 1290, 1210, 1195, 1170, 950, 740, 720; УФ,  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм ( $\epsilon$ ): 212 (20 000), 228 (18 000), 238 (14 500), 278 (6000), 295 (8500); <sup>1</sup>H-ЯМР ( $\delta$ , м.д.): 2,30 и 2,75 (4H, м, CO—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 3,78 (3H, с, CH<sub>3</sub>O), 3,81 (2H, д, CH<sub>2</sub>N), 5,66 (1 H, д, =CH), 6,01—7,19 (7H, м, Ar-H); масс-спектр,  $m/e$ : 443 ( $M^+$ , 13%), 425 ( $M^+$  — H<sub>2</sub>O, 15%), 415 ( $M^+$  — CO, 10%), 401 ( $M^+$  — COCH<sub>2</sub>, 11%), 387 ( $M^+$  — COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 20%), 290 (23%), 275 (5%), 249 (26%), 187 (56%), 173 (16%), 161 (22%), 160 (100%), 159 (33%), 148 (5%), 132 (40%), 130 (25%), 123 (6%), 104 (92%), 103 (6%), 97 (3%), 76 (96%), 75 (15%), 56 (3%).

*Циклизация секостероида (III)*. К раствору 4,5 г секостероида (III) в 150 мл метанола прибавили 15 мл 57% HClO<sub>4</sub>, выдерживали 24 ч, прибавили 450 мл хлороформа, раствор промыли насыщенным раствором NaCl и после обычной обработки выделили 3,5 г (70%) кетола (IV) с т. пл. 134—137° (из метанола). ИК (после сушки в глубоком вакууме, KBr,  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>): 3500—3400 (OH), 1771, 1735, 1726, 1719 (группы CO), 1655, 1610, 1575, 1500, 1439, 1398, 1327, 1263, 1110, 1055, 955, 720; УФ,  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм ( $\epsilon$ ): 212 (22 000), 228 (16 000), 238 (12 500), 278 (12 000); <sup>1</sup>H-ЯМР ( $\delta$ , м.д.): 2,16 (1H, с, OH), 3,75 (2 H, д, CH<sub>2</sub>N), 3,80 (3H, с, CH<sub>3</sub>O), 6,40, —6,86 (4H, м, Ar-H), 7,6—8,0 (3H, м, Ar-H); масс-спектр,  $m/e$ : 443 ( $M^+$ , 5%), 425 ( $M^+$  — H<sub>2</sub>O, 10%), 415 ( $M^+$  — CO, 11%), 387 ( $M^+$  — 56, 42%); 370 (85%), 297 (8%), 283 ( $M^+$  — 160, 7%), 187 (70%), 174 (42%), 161 (74%), 160 (100%), 159 (46%), 146 (60%), 132 (42%), 130 (60%). Вещество при растирании с пентаном дает сольват состава C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>·4C<sub>5</sub>H<sub>12</sub> (найденно, %: N 2,02; вычислено, %: N 1,91).

*Гидразинолиз кетола (IV)*. Раствор 3 г кетола (IV) в 400 мл метанола кипятили 3 ч с 20 мл 85% гидразингидрата. Раствор упарили в вакууме, прибавили 100 мл 10% HCl и кипятили 3 ч. После упаривания и подщелачивания (KOH) экстрагировали этилацетатом 1,4 г (70%) аминокетола (V) с т. пл. 158—160° (из эфира — метанола, 1 : 1); ИК (KBr,  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>): 3500—3100 (OH и NH<sub>2</sub>), 1720 (CO), 1662, 1610, 1500, 1460, 1475, 1310, 1255, 1160, 1121, 1043, 999, 830; УФ,  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм ( $\epsilon$ ): 208 (20 000), 278 (8500); <sup>1</sup>H-ЯМР ( $\delta$ , м.д.): 1,85 (2H, NH<sub>2</sub>), 2,54 (2H, м, CH<sub>2</sub>CO), 3,64 (2H, м, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 3,91 (3H, с, CH<sub>3</sub>O), 6,46—6,87 (3H, м, Ar-H); масс-спектр,  $m/e$ : 313 ( $M^+$ , 63%), 296 ( $M^+$  — NH<sub>2</sub>, 69%), 295 ( $M^+$  — H<sub>2</sub>O, 59%), 285 ( $M^+$  — CO, 50%), 283 ( $M^+$  — CH = NH, 63%), 271 ( $M^+$  — COCH<sub>2</sub>, 38%), 257 ( $M^+$  — COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 100%).

Хлоргидрат кетола (V) имеет т. пл. 230—237° (из эфира — метанола, 1 : 1).

*Метилирование аминокетола (V) по Валаху*. Смесь 600 мг аминокетола (V), 2,4 мл 40% раствора CH<sub>2</sub>O и 2,4 мл 100% муравьиной кислоты кипятили в течение 20 ч, к охлажденной реакционной смеси прибавили NaCl и нейтрализовали содой. Экстракцией этилацетатом выделили 252 мг (42%) маслообразного диметиламинокетона (VII), который очистили перколюрованием через нейтральную окись алюминия в этилацетате. ИК (пленка,  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>): 3431 (OH), 1731 (CO), 1647, 1470, 1420, 1378, 1280, 1125, 1062, 980; УФ,  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм ( $\epsilon$ ): 213 (18 500), 277 (7800). Масс-спектр,  $m/e$ : 341 ( $M^+$ , 39%), 323 ( $M^+$  — H<sub>2</sub>O, 24%), 308 ( $M^+$  — H<sub>2</sub>O — CH<sub>3</sub>, 28%), 293 ( $M^+$  — H<sub>2</sub>O — 2CH<sub>3</sub>, 31%), 283 ( $M^+$  — Me<sub>2</sub>N = CH<sub>2</sub>, 45%), 265 (283 — H<sub>2</sub>O, 40%), 255 (283 — CO, 100%), 241 (283 — 42, 45%), 227 (283 — 56, 51%).

Диметиламинокетол (VII) дает крайне гигроскопичный хлоргидрат, который не имеет определенной температуры плавления.

*Метилирование аминокетола (V) иодистым метилом*. 42 мг аминокетола (V) смешали с 3 мл иодистого метила и 20 мг поташа. Смесь оставили на 48 ч. После упаривания в вакууме продукт экстрагировали

этилацетатом и из экстракта выделили 25 мг (30%) иодметилата (VIII) с т. пл. 155—157° (из смеси эфира с метанолом, 1 : 1); ИК (паста с вазелиновым маслом,  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>): 2859 (CH<sub>3</sub>O), 1739 (CO), 1670, 1610, 1500; УФ,  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм ( $\epsilon$ ): 212 (18 600), 276 (8900); <sup>1</sup>H-ЯМР ( $\delta$ , м.д.): 3,82 (3H, с) и 3,90 (3H, с) (две группы CH<sub>3</sub>O); масс-спектр,  $m/e$ : 370 (30%), 355 (368 — 15, 5%), 340 (368—2 × 15, 16%), 303 (100%), 269 (7%), 252 (80%), 243 (33%), 221 (69%).

*Тозиламид (X)*. К раствору 200 мг аминокетола (V) в 10 мл 15% водного диметилформамида прибавили 200 мг *n*-толуолсульфохлорида при pH 3,0. Через 15 мин pH раствора довели до 8,0 прибавлением 25% NaOH. Снова прибавили 100 мг *n*-толуолсульфохлорида и через 15 мин 25% NaOH до pH 8,0. Затем реакционную смесь перемешивали 1,5 ч, подкислили конц. HCl до pH 3,0, выпавший осадок отфильтровали и отбросили. Маточный раствор охлаждали в ледяной бане, при этом выпал осадок (202 мг) тозиламида (X), т. пл. 232—235° (из метанола); ИК (паста с вазелиновым маслом,  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>): 3290—3210 (OH), 3030—3080 (NH), 2875 (OCH<sub>3</sub>), 1725 (CO), 1680, 1645, 1553.

*Бистозиламид (XI)*. К раствору 150 мг тозиламида (X) в 8 мл сухого диметилформамида прибавили 40 мг NaN. По окончании выделения водорода при перемешивании прилили 11 мл диметилформамида до полного растворения соли и через 30 мин добавили 40 мг *n*-толуолсульфохлорида. Перемешивание продолжили еще 1 ч, реакционную смесь вылили на лед и экстракцией этилацетатом выделили 198 мг маслообразного бистозиламида (XI), который при стоянии постепенно закристаллизовался, т. пл. 70—75° (из петролейного эфира); ИК (пленка,  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>): 3461 (OH), 1730 (CO), 1673 (амид), 1508, 1443, 1410, 1392, 1260, 1160, 1100, 1070, 765.

*Кеталь (XII)*. К раствору 250 мг бистозиламида (XI) в 30 мл бензола прибавили 0,5 мл сухого этиленгликоля и 1 мг *n*-толуолсульфокислоты. Раствор кипятили 3 ч с азеотропной отгонкой воды. После обычной обработки получили 200 мг (80%) этиленкеталья (XII) в виде масла, который использовали для следующей стадии без дальнейшей очистки; ИК (пленка,  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>): 3470 (OH), 1671 (амид), 1510, 1441, 1393, 1340, 1260, 1163, 1103, 1070, 668.

*Восстановительное дезаминирование кеталья (XII)*. Раствор 200 мг кеталья (XII) в 4 мл гексаметанола кипятили с 0,5 г боргидрида натрия в течение 3 ч, затем после охлаждения до комнатной температуры прибавили 6 мл эфира и 10 мл воды. Многократной экстракцией эфиром и обычной обработкой экстракта получили масло, которое перколировали через слой окиси алюминия (3 г) в растворе эфира. Выделили 10 мг соединения (XIII), которое при стоянии закристаллизовалось, т. пл. 92—93° (петролейный эфир — метанол); ИК (пленка,  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>): 3450 (OH), 1670, 1490, 1465, 1200, 1101, 1070, 980, 752; УФ,  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм ( $\epsilon$ ): 208 (20 200), 278 (11 200),  $M$  332 (масс-спектрометрически).

*Гидролиз кеталья (XIII)*. К раствору 0,1 г кеталья (XIII) в 10 мл диоксана прибавили 2 мл конц. HCl и смесь кипятили 3 ч. После обычной обработки получили масло, которое перколировали через окись алюминия (2 г) в растворе эфира. Выделили 80 мг бисдегидрокетона (XIV), т. пл. 107—110° (из метанола), идентичного по данным ИК- и УФ-спектров с заведомым образцом; ср. [9].

*Восстановление кетона (IV)*. а) Смесь 100 мг кетона (IV), 150 мг NaBH<sub>4</sub> и 30 мл абс. этанола оставили на 12 ч при комнатной температуре. После обычной обработки выделили 80 мг (80%) 17 $\beta$ -оксипроизводного (XV) с т. пл. 108—110° (из метанола — эфира); ИК (паста с вазелиновым маслом,  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>): 3410, 1770, 1720, 1675, 1510; УФ,  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм ( $\epsilon$ ): 210 (22 000), 238 (12 400), 228 (16 700), 280 (13 000); <sup>1</sup>H-ЯМР ( $\delta$ , м.д.): 3,88 (3H, с, CH<sub>3</sub>O), 3,95 (2H, д, CH<sub>2</sub>N), 6,3—6,80 и 7,08—7,6 (7H, м, Ar-H); масс-спектр,  $m/e$ : 445 ( $M^+$ , 42%), 427 ( $M^+$  — H<sub>2</sub>O, 16%), 387 ( $M^+$  — 58, 100%), 299 ( $M^+$  —

146,37%), 285 ( $M^+ - 160$ , 41%), 241 (387—146, 63%), 227 (387—160, 58%).

б) Раствор 0,1 г кетона (IV) в 10 мл хлористого метилена перемешивали в присутствии 50 мг  $Vu_4NBH_4$  в течение 12 ч при комнатной температуре, затем разбавили этилацетатом, нейтрализовали разбавленной HCl, промыли водой и после обычной обработки получили 78 мг (78%) 17 $\beta$ -оксипроизводного (XV) с т. пл. 108—110°, полностью идентичного описанному выше образцу.

*Ацеталь (XVI)*. К 45 мг 17 $\beta$ -оксипроизводного (XV) прибавили 2 мл ацетальдегида и две капли  $Et_2O \cdot BF_3$ . Смесь перемешивали при комнатной температуре 1 ч, затем прибавили поташ и 15 мл хлороформа, осадок отфильтровали, а раствор перколюровали через окись алюминия (для хроматографии, нейтральная, активность II) и упарили в вакууме. Получили 25 мг ацетала (XVI) с т. пл. 205—208° (из ацетона — петролейного эфира); ИК (паста с вазелиновым маслом,  $\nu_{\max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 1778, 1729, 1690, 1510;  $^1H$ -ЯМР ( $\delta$ , м.д.): 3,75 (3H, с,  $CH_3O$ ), 3,87 (2H, д,  $CH_2N$ ), 4,42 (1H, м, 17 $\alpha$ -H, 1H, м), 4,98 (1 H, к,  $J$  5 Гц, OCH ( $CH_3$ )); масс-спектр,  $m/e$ : 471 ( $M^+$ , 11%), 428 ( $M^+ - COCH_3$ , 22%), 411 ( $M^+ - 60$ , 8%), 370 (31%), 356 (73%), 187 (100%), 174 (30%), 171 (79%), 161 (36%), 160 (94%), 159 (52%).

*Хлорацетамид (XVIII)*. К раствору 350 мг аминокетона (V) в 50 мл хлороформа прибавили 500 мг MgO, затем при 0° и энергичном перемешивании прибавляли по каплям в течение 5 ч 1,7 мл хлорацетилхлорида. Перемешивание продолжали 12 ч, после этого разбавили хлороформом (до объема 1,0 л), промыли 10%  $NaHCO_3$ , раствором NaCl, водой и после обычной обработки получили 200 мг (60%) хлорацетамида (XVIII) в виде бесцветного масла, очищенного ТСХ на силикагеле в системе бензол — ацетон (5 : 1); ИК (пленка,  $\nu_{\max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3100—3600 (OH и NH), 1730 (CO), 1660 (амид), 1510, 1460, 1408, 1390, 1375, 1243, 1171, 1110, 1045, 989, 795; УФ,  $\lambda_{\max}$ , нм ( $\epsilon$ ): 208 (14 500), 278 (8700), масс-спектр,  $m/e$ : 390 ( $M^+$ , 8%), 372 ( $M^+ - H_2O$ , 11%), 354 ( $M^+ - HCl$ , 16%), 318 (100%), 317 (100%), 312 ( $M^+ - ClCH_2CO$ , 12%), 283 ( $M^+ - ClCH_2CO^+NH = CH_2 - H$ , 61%), 271 (48%), 256 (72%), 106 ( $ClCH_2CO^+NH = CH_2$ , 96%).

*Оксазепинон (XIX)*. К раствору 120 мг хлорацетамида (XVIII) в 250 мл сухого ТГФ в токе аргона при перемешивании прибавили 250 мг NaN, перемешивание продолжили 3 ч, а затем кипятили 12 ч. Смесь разбавили 5 мл воды, разделили слои и водный слой экстрагировали этилацетатом. После обычной обработки экстракта и перколюрования на окиси алюминия (в растворе этилацетата) получили 100 мг (80%) оксазепинона (XIX) в виде желтого масла, очищенного ТСХ на силикагеле (бензол — ацетон, 5 : 1); ИК (пленка,  $\nu_{\max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3300 (NH), 1748 (лактам), 1730 (CO), 1610, 1505, 1465, 1378, 1248, 1190, 1112, 1042, 992, 935, 810; УФ,  $\lambda_{\max}$ , нм ( $\epsilon$ ): 208 (20 600), 278 (8200); масс-спектр,  $m/e$ : 353 ( $M^+$ , 100%), 325 ( $M^+ - CO$ , 93%), 306 (76%), 297 (14%), 296 (14%), 222 (57%).

*Восстановление оксазепинона (XIX)*. К охлажденному до 0° раствору 50 мг оксазепинона (XIX) в 10 мл этанола прибавляли при перемешивании порциями 100 мг боргидрида натрия. Затем перемешивали 8 ч и после обычной обработки выделили 35 мг 17 $\beta$ -оксипроизводного (XX), очищенного перколюванием в растворе этилацетата через окись алюминия и ТСХ на силикагеле в системе бензол — ацетон (5 : 1); ИК (пленка,  $\nu_{\max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3100—3600 (OH и NH), 1745 (лактам), 1610, 1508, 1463, 1377, 1263, 1197, 1136, 1080, 1041, 990, 943, 863; УФ,  $\lambda_{\max}$ , нм ( $\epsilon$ ): 208 (18600), 279 (8200); масс-спектр,  $m/e$ : 355 ( $M^+$ , 65%), 337 ( $M^+ - H_2O$ , 15%), 306 (70%), 296 (10%), 222 (75%), 187 (100%).

*Оксазепин (XXI)*. К раствору 30 мг соединения (XX) в 10 мл сухого ТГФ прибавили (под аргоном) порциями 100 мг алюмогидрида лития и кипятили 10 ч. После обычной обработки выделили 25 мг оксазепина (XXI)

в виде масла, очищенного ТСХ на силикагеле в системе бензол — ацетон (5 : 1); ИК (пленка,  $\nu_{\text{макс}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3120—3600 (ОН и NH), 1650, 1606, 1500, 1465, 1380, 1253, 1129, 1090, 1040, 845, 724; УФ,  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм ( $\epsilon$ ): 208 (19000), 278 (8000); масс-спектр,  $m/e$ : 341 ( $M^+$ , 5%), 323 ( $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ , 2%), 292 ( $M^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_2 = \overset{+}{\text{O}}\text{H}$ , 6%), 279 ( $M^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_2\overset{+}{\text{N}}\text{H} = \text{CH}_2 - \text{H}$ , 63%), 265 ( $279 - \text{CH}_2$ , 74%), 222 (100%), 187 (51%).

*Метилирование оксазепина (XXI) по Валаху.* 25 мг оксазепина (XXI) кипятили 10—12 ч с 0,1 мл 40% формалина и 0,1 мл 100% HCOOH. После охлаждения прибавили этилацетат и обычной обработкой выделили в виде масла 20 мг N-метилпроизводного (XXII), очищенного ТСХ на силикагеле в системе бензол — ацетон (5 : 1); ИК (пленка,  $\nu_{\text{макс}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3400(ОН), 1653, 1448, 1379, 1350, 1170, 1149, 1132, 1095, 1052, 951, 952; УФ,  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм ( $\epsilon$ ): 210 (19 000), 278 (8500); масс-спектр,  $m/e$ : 355 ( $M^+$ , 100%), 340 ( $M^+ - \text{CH}_3$ , 4%), 337 ( $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ , 8%), 325 ( $M^+ - \text{CH}_2 = \overset{+}{\text{N}}\text{H}_2$ , 50%), 311 ( $M^+ - \text{CH}_3\overset{+}{\text{N}}\text{H} = \text{CH}_2$ , 7%), 297 (10%), 296 (12%).

3,5-Динитробензоат (XXIII) имеет т. пл. 134—135° (из эфира); ИК (паста с вазелиновым маслом,  $\nu_{\text{макс}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 1725 и 1250 (COOR), 1620, 1540, 1090, 1080, 1055, 990, 830, 732; УФ,  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм ( $\epsilon$ ): 212 (25000), 280 (11500);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$ , м.д.): 3,75 (3H, с, ОСН<sub>3</sub>), 3,46 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 4,21 (2H, м, ОСН<sub>2</sub>), 4,74 (1H, м, 17 $\alpha$ -H), 7,43—8,35 (6H, Ar-H); масс-спектр,  $m/e$ : 354 (100%), 339 (354 — 15, 12%), 337 (354 — 17, 14%); 325 (354—1—28, 86%), 308 (354 — 46, 10%), 306 (18%), 297 [354 —  $\cdot\text{CH}_2\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3) = \text{CH}_2$  (57), 22%], 296 (20%), 280 (337 — 57, 20%), 266 (27%), 197 [(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CO<sup>+</sup>, 18%].

2-(Аминометил)циклопентандион-1,3 (XXIV). Раствор 3,0 г 2-(фталимидометил)циклопентандион-1,3 (II) в 250 мл метанола кипятили 10 ч с 6 мл 85% гидразингидрата, раствор упарили в вакууме и остаток кипятили 2 ч с 25 мл 10% HCl. Смесь фильтровали, фильтрат упарили в вакууме, прибавили при охлаждении до 0° твердый KOH и выдержали 0,5 ч. Многократной экстракцией этилацетатом выделили 1,8 г (90%) аминокетона (XXIV) с т. пл. 54—56° (из эфира — метанола, 1 : 1). Вещество нестабильно и при проведении элементного анализа не дает воспроизводимых результатов. ИК (паста с вазелиновым маслом,  $\nu_{\text{макс}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3320 и 3150 (ОН и NH), 1670, 1623, 1530, 1163, 1018, 995, 909, 768; масс-спектр,  $m/e$ : 127 ( $M^+$ , 1%), 126 ( $M^+ - 1,2\%$ ), 111 ( $M^+ - \text{NH}_2$ , 1%), 99 ( $M^+ - \text{CO}$ , 18%), 98 ( $M^+ - \text{CO} - \text{H}$ , 7%), 71 ( $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH} = \text{CO}^+$ , 70%), 56 (3%), 55 (100%), 43 (14%), 42 (8%), 28 (21%).

*Хлорацетамид (XXV).* К раствору 1,5 г аминокетона (XXIV) в 900 мл хлороформа прибавили 3,0 г CaO и при перемешивании и охлаждении до 0° по каплям (за 5 ч) 18 мл свежеприготовленного хлорацетилхлорида. Перемешивание продолжали в течение 15 ч. После обработки как при получении соединения (XVIII) выделили 624 мг хлорацетамида (XXV) в виде масла, которое не кристаллизуется при длительном стоянии; ИК (пленка,  $\nu_{\text{макс}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3200—3600, (ОН енольной формы), 3130 (NH), 1730, 1670, 1610, 1575, 1505, 1468, 1369, 1341, 1269, 1192, 1110, 1051, 910, 860, 805, 759.

*Секостероид (XXVI).* Раствор 1,2 г хлорацетамида (XXV) и 1,7 г тиуро-ниевой соли (I) в 300 мл 50% изопропилового спирта кипятили 9 ч, затем прибавили 5 мл уксусной кислоты и кипячение продолжили в течение 6 ч. Смесь разбавили этилацетатом и промыли насыщенным раствором NaCl, раствором соды и водой. После обычной обработки выделили 1,5 г (64%) секостероида (XXVI) с т. пл. 68—70° (из метанола); ИК (KBr,  $\nu_{\text{макс}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3230 (NH), 1730, 1660, 1610, 1571, 1380, 1321, 1308, 1280, 1266, 1161, 1043, 875, 820; УФ,  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм ( $\epsilon$ ): 209 (18500), 272 (12600), 295 (6000); масс-спектр,  $m/e$ : 389 ( $M^+$ , 100%), 371 ( $M^+ - 18$ , 17%), 359 ( $M^+ - 30$ , 47%), 331 ( $M^+ - 30 - 28$ , 27%), 317 (15%), 202 ( $M^+ - 187$ , 29%), 187 (50%), 174 (202 — 28, 22%), 173 (25%), 161 (72%), 159 (36%).



*Циклизация секостероида (XXVI).* К раствору 1,0 г секостероида (XXVI) в 150 мл метанола прибавили 5 мл 57%  $\text{HClO}_4$  и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение суток. После обработки как при получении соединения (IV) выделили 600 мг (60%) хлорацетамида (XVIII), полностью идентичного по данным ИК-, УФ- и масс-спектров описанному выше образцу.

*Секостероид (XXVIII).* Конденсацией 0,1 г аминокетона (XXIV) с 0,1 г тиурониевой соли (I) в условиях, описанных выше, была получена смесь соединений, из которой при хроматографии на силикагеле петролейным эфиром элюировали 20 мг известного димера (XXVII) с т. пл. 168—170° (ср. [3,11]) и смесью бензол — гексан (3 : 1) вымыли 80 мг секостероида (XXVIII) с т. пл. 92—93° (из метанола); ИК (паста с вазелиновым маслом,  $\nu_{\text{макс}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3300—3540 ( $\text{NH}_2$ ), 1710, 1665, 1623, 1609, 1578, 1508, 1255, 1151, 1123, 1048, 942, 853, 829, 759; УФ,  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм ( $\epsilon$ ): 210 (18 600), 276 (10500), 295 (7000);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$ , м.д.): 2,16—2,98 (6H, м,  $\text{CH}_2\text{N}$  и  $\text{COCH}_2$ ), 3,81 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ), 5,94 (1H, м, = CH), 6,56—6,90 (3H, Ar-H); масс-спектр,  $m/e$ : 313 ( $M^+$ , 12%), 285 ( $M^+$  — CO, 12%), 283 ( $M^+$  —  $\cdot\text{CH}_2 = \overset{+}{\text{N}}\text{H}_2$ , 11%), 187 (53%), 173 (33%), 161 (100%), 159 (49%), 127 (33%), 126 ( $M^+$  — 187, 22%). С помощью бензола вымыли 40 мг аминокетона (V), т. пл. 158—160°, полностью идентичного описанному выше образцу.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Геворкян К. А., Сегаль Г. М., Торгов И. В. (1978) Биорган. химия, 4, 1520—1528.
2. Sraga J., Hrnčiar P. (1975) Z. Chem., № 5, 189—190.
3. Kuo C. H., Taub D., Wendler N. J. (1968) J. Org. Chem. 33, 3127—3132.
4. Zakharychev A. V., Ananchenko S. N., Torgov I. V. (1964) Tetrahedron Lett., 171—174.
5. Геворкян К. А., Сегаль Г. М., Торгов И. В. (1974) Изв. АН СССР. Сер. хим., 2845—2847.
6. Clarke T., Cillespie B., Weisshaus Z. (1933) J. Amer. Chem. Soc., 55, 4571—4587.
7. Christopher P. J. De, Adamek J., Klein S. A., Lyon G. D., Baumgarten R. J. (1975) J. Org. Chem., 40, 3288—3291.
8. Hutchins R. O., Cistone F., Goldsmith B., Neuman P. (1975) J. Org. Chem., 40, 2018—2020.
9. Захарычев А. В., Аванченко С. Н., Торгов И. В. (1963) Изв. АН СССР. Сер. хим., 2056—2057.
10. Tokuyama T., Daly I., Witkop B. (1969) J. Amer. Chem. Soc., 91, 3931—3938.
11. Торгов И. В., Назаров И. Н. (1959) Ж. общ. химии, 29, 787—793.

Поступила в редакцию  
28.III.1978

После доработки  
12.VI.1978

#### SYNTHESIS AND REACTIONS OF 3-METHOXY-18-AMINO-OESTRA-1,3,5(10),8-TETRAENE-14 $\beta$ -OL-17-ONE

LEVCHENKO N. K., SVIRIDOVA A. P., SEGAL G. M., TORGOV I. V.

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

Starting from 2-(phthalimidomethylene)cyclopentan-1,3-dione the estrone derivatives were synthesized which have additional oxazepinic ring condensed with the steroid skeleton in positions 13 and 14. The synthetic approaches to compounds of this kind were investigated and shown to be promising for preparing the analogs of naturally occurring steroid alkaloids.