

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

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ДИТИОАЦЕТАЛЕЙ КОНФОРМАЦИОННО-ОГРАНИЧЕННЫХ α -АЦИЛ- β -АМИНОВИНИЛКЕТОНОВ РЯДА 8-АЗАСТЕРОИДОВ

Изучено взаимодействие α -ацил- β -аминовинилкетонров ряда 8-азастероидов с этандитиолом. Осуществление и направление реакции определяются структурными и стерическими факторами. В приложении к производным 8-азастероидов *D*-гоморяда реакция обратима и как следствие дитиоацетальные производные этого ряда легко гидролизуются в кислых и щелочных условиях. Десульфуризация над никелем Ренея 17-дитиоацетального производного 8-азагона-12,17-диона протекает с одновременным дегидрированием цикла С и приводит к 17-дезоксо-9,11-дегидропроизводному, а десульфуризация 12-дитиоацетала 8-аза-*D*-гомогона-12,17а-диона приводит к 12-дезоксопроизводному. При взаимодействии 12-дитиоацетала 8-аза-*D*-гомогона-17а-она с гидроксиламином получено 12-оксиминопроизводное, являющееся результатом необычной реакции по положению спиросоотнесения дитиоланового цикла с 8-азастероидным ядром.

Исследования в области гетероциклических аналогов стероидов, значительное место в ряду которых занимают 8-азастероиды, являются предметом пристального внимания многих специалистов [1—3]. Несмотря на то что соединения такого рода в природе не обнаружены, интерес к ним обусловлен проявляемой ими биологической активностью, например противовоспалительной, иммуностропной и др. [4—7]. Существенным является и тот факт, что соединения этого класса, как правило, лишены гормональных эффектов — важнейшего атрибута физиологического действия стероидных гормонов и их синтетических аналогов [8].

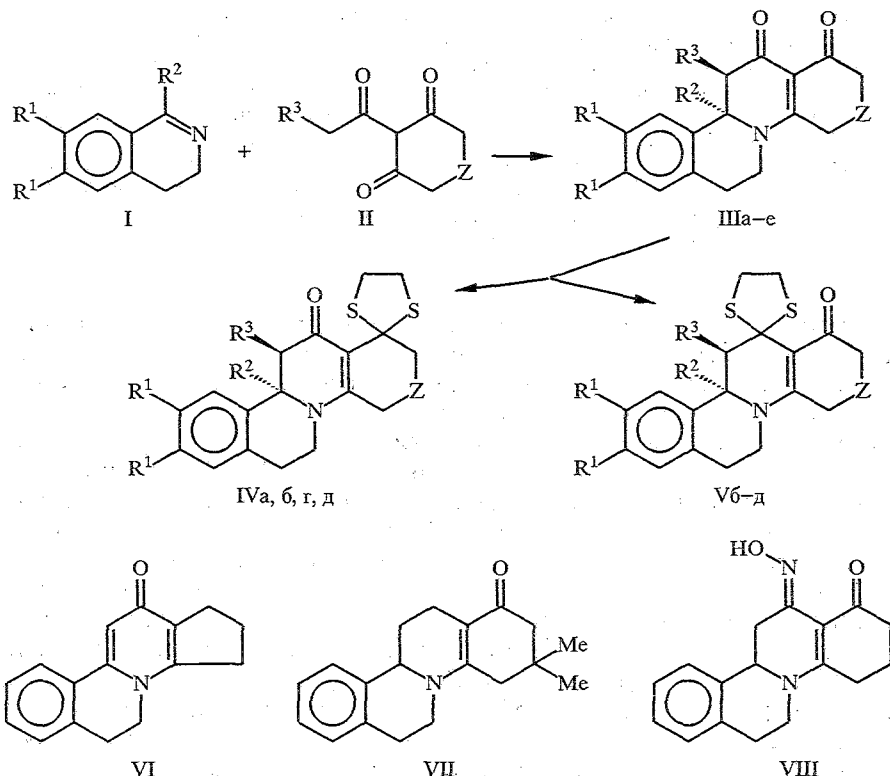
Наиболее простым и эффективным подходом к соединениям этого ряда является реакция аннелирования циклических оснований Шиффа, например 3,4-дигидроизохинолинов I 2-ацилциклоалкан-1,3-дионами II, позволяющая в одну стадию сформировать ABCD-тетрациклический 8-азастероидный скелет III [3, 9]. Следует особо отметить, что реакция аннелирования осуществляется с исключительной высокой регио- и стереоселективностью [10, 11]. В рамках этого метода к настоящему времени получен широкий ряд названных соединений, изучены некоторые их физико-химические [10—13] и биологические [5—7] свойства. Дальнейшее развитие исследований видится в целенаправленных скелетных и функциональных трансформациях.

Ключевым структурным элементом соединений рассматриваемого ряда является $N_{(8)}-C_{(14)}=C_{(13)}(-C_{(12)}=O)-C_{(17,17a)}=O$ α -ацил- β -аминовинилкарбонильный (ААВК) фрагмент, свойства которого еще недостаточно изучены. Тем не менее, имеющиеся данные [3, 9—16] позволяют предположить, что наиболее перспективным направлением функциональных трансформаций указанного фрагмента являются нуклеофильные реакции по карбонильным группам ААВК фрагмента.

Известно [17—20], что 1,2- и 1,3-димеркаптаны широко применяются в синтезе дитиоацетальных производных при трансформациях карбонильных соединений. Ранее [19, 20] дитиолановые производные были успешно использованы в трансформациях 12-кето- и 12,17-дикето-8-аза-16-окса-стероидов. В то же время попытки получения дитиолановых производных в ряду 12,17а-дикето-8-аза-17-окса-*D*-гомогонанов оказались безуспешными [20]. В предварительном сообщении [21] нами было показано, что

взаимодействие 8-аза-*D*-гомогона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17а-диона (IIIб) с этандитиолом приводит к смеси региомерных дитиолановых производных IVб и Vб.

С целью изучения возможности трансформации ААВК фрагмента 8-азастероидов IIIа—е и поиска на их основе новых биологически активных веществ нами изучено взаимодействие последних с этандитиолом. С другой стороны, представлялось интересным осуществить экспериментальную проверку высказанных ранее: а) эмпирического правила конфигураций сопряжения [14], согласно которому в ряду АВВК и родственных им кросс-сочлененных донорно-акцепторных соединений реализуется только одна из двух теоретически возможных конфигураций сопряжения; б) положения об электронной таутомерии таких систем, определенного как «мезомерная таутомерия» [15, 16].



IIIа—г,е, IVа,б,г, Vб—г $R^1 = H$; III, IV, Vд $R^1 = OMe$; IIIа—в,д,е, IVа,б,д, Vв $R^2 = H$;
 III, IV, Vг $R^2 = Me$; IIIа—г, IVа,б,г, Vб—г $R^3 = H$; III, IV, Vд $R^3 = Me$; IIIе $R^3 = Et$;
 IIIа, IVа $Z = -$; III, IV, Vб,г,д, $Z = CH_2$; IIIв,е, Vв $Z = CMe_2$

В качестве исходных нами использованы ранее описанные 8-азагонан (IIIа) [9] и 8-аза-*D*-гомогонаны IIIб—е [9, 11, 22, 23]. Применение известных методов синтеза дитиолановых производных [17—20] к 8-азастероидам IIIа—е не дало желаемого результата, что, вероятно, обусловлено, с одной стороны, неустойчивостью последних к действию сильных протонодонорных кислот при повышенных температурах, а с другой — тем, что при катализе кислотами Льюиса (эфират трехфтористого бора) координация последних осуществляется по атому азота, что исключает активацию карбонильных групп. В то же время нами обнаружено, что осуществление реакции в трифторуксусной кислоте при $\sim 20^\circ C$ позволяет получить дитиоацетали IVа,б,г,д и Vб—д. Следует обратить внимание на тот факт, что из 8-азагонана (IIIа) образуется исключительно 17-дитиолановое

производное IVa, а из 8-аза-*D*-гомогонана с *гем*-диметильной группировкой при C₍₁₆₎ (IIIв) — только 12-дитиолановое производное Vв. Из 8-аза-*D*-гомогонанов IIIб,г,д были получены производные как IVб,г,д, так и Vб,г,д, а из 8-аза-*D*-гомогонана IIIе образования каких-либо дитиолановых производных, даже при выдерживании реакционной смеси в течение 30 дней, отмечено не было. Такой результат указывает на определяющую роль структурных и стерических факторов в осуществлении и направлении реакции. Особо следует отметить, что, за исключением 8-азагонана (IIIа), претерпевающего полную конверсию в производное IVa, ни в одном из изученных примеров не удалось довести реакцию до полного расходования исходного соединения, т. е. в данном случае, в отличие от описанных ранее [19, 20], реакция имеет равновесный характер, а производные IVб—д и Vб—д неустойчивы и могут гидролизиться в исходные.

Структура полученных соединений подтверждена данными физико-химического анализа и некоторыми превращениями. Так, в ИК спектрах тиокеталей IVa,б,г,д присутствуют полосы поглощения, характерные для валентных колебаний *цис-s-транс* β-аминовинилкарбонильного N₍₈₎—C₍₁₄₎ = C₍₁₃₎—C₍₁₂₎ = O (ABK) фрагмента при 1565 см⁻¹ для IVa и 1527...1518 см⁻¹ для IVб,г,д [24], в то время как для тиокеталей Vб—д наблюдаются полосы, характерные для валентных колебаний *транс-s-транс* ABK N₍₈₎—C₍₁₄₎ = C₍₁₃₎—C_(17a) = O фрагмента при 1550...1524 см⁻¹ [24]. Высокочастотный сдвиг полосы поглощения для соединения IVa по сравнению с соединениями IVб,г,д, вероятно, обусловлен структурными различиями — шестичленные циклы D у соединений IVб,г,д и пятичленный цикл D у соединения IVa.

Не менее характерный вид имеют и электронные спектры поглощения. Так, дитиолановые производные Vб—д характеризуются интенсивной полосой поглощения при 307...310 нм, производные IVa,б,г,д — интенсивной полосой при 325...331 нм, что хорошо согласуется с данными электронных спектров соответствующих 8-азастероидов и имеющих *цис-s-транс* и *транс-s-транс* ABK фрагменты [25].

В масс-спектрах тиоацеталей IVa,б,г,д и Vб—д наблюдаются пики молекулярных ионов, а также интенсивные пики ионов [M + 2], характерные для серусодержащих органических соединений [26].

В спектрах ПМР дитиоацеталей IVa,б,г,д и Vб—д наряду с резонансными сигналами протонов 8-азастероидного скелета присутствуют резонансные сигналы протонов метиленовых групп дитиоланового цикла (табл. 1, 2).

Десульфуризация дитиоацетала IVa над никелем Ренея в условиях метода [20, 27] вместо ожидаемого *цис-s-транс* β-аминовинилкетона дала, согласно данным спектральных исследований и сравнения констант, γ-пиридоновое производное VI, полученное ранее [28] в результате двухстадийной процедуры дегидрирование—ионное гидрирование 8-азагона-12,17-диона. Объяснением столь неожиданного результата — дегидрирование над никелем Ренея — может служить пониженная стабильность *цис-s-цис* ABK фрагмента с аннелированным пятичленным циклом D. Десульфуризация дитиоацетала Vв привела к описанному ранее [28] *транс-s-транс* β-аминовинилкетону VII.

Высказанное предположение о возможности гидролитического расщепления полученных дитиоацеталей экспериментально подтверждено гидролизом дитиоацеталей IVб,д и Vв,д в исходные 8-аза-*D*-гомогона-12,17a-дионы IIIб,в,д, равноэффективно осуществляемым как при кислотном, так и щелочном катализе. Этот результат, вероятно, является следствием стереоэлектронных факторов, обусловленных геминальной карбонильной группой. С другой стороны, данные по гидролизу дитиоацеталей дают основания предположить, что атака нуклеофильных агентов, вопреки общим представлениям, в данном случае должна направляться не по карбонильной группе, а по месту спиросочленения

Характеристики 8-азастероидных производных IVа,б,г,д, Vб—д, VIII

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}$, °C (с разл.)	ИК спектр* (KBr, ν , cm^{-1})	УФ спектр (этанол, λ_{max} нм, lg ϵ)	Выход, %
IVа	C ₁₈ H ₁₉ NOS ₂	239,5...241,5	1633 с, 1609 сл, 1587 ср, 1565 очс, 1495 сл, 1478 ср, 1422 сл, 1356 ср, 1289 ср, 1197 ср, 752 ср	325 (4,12)	81,8
IVб	C ₁₉ H ₂₁ NOS ₂	232...234	1635 с, 1521 очс, 1496 ср, 1289 ср, 1260 сл, 1187 ср, 767 ср, 755 ср	210 (4,11), 329 (4,06)	56,5
IVг	C ₂₀ H ₂₃ NOS ₂	229...231,5	1641 с, 1615 пл, 1527 очс, 1496 ср, 1447 ср, 1430 пл, 1325 сл, 1295 сл, 1180 ср, 1165 сл, 1047 ср, 1042 сл, 775 ср	331 (4,01)	47,5
IVд	C ₂₂ H ₂₇ NO ₃ S ₂	188...190	1642 с, 1620 сл, 1518 очс, 1455 ср, 1370 сл, 1330 сл, 1262 с, 1221 ср, 1126 сл, 1019 сл	202,7 (4,82), 228,5 (4,29), 326,8 (4,21), 389,7 (3,86)	43,1
Vб	C ₁₉ H ₂₁ NOS ₂	199...200,5	1627 ср, 1528 очс, 1498 ср, 1435 ср, 1417 ср, 1308 ср, 1287 ср, 1198 ср, 778 ср	200 (4,25), 309 (4,40)	39,6
Vв	C ₂₁ H ₂₅ NOS ₂	182...183,5* ²	1645 ср, 1550 с, 1530 пл, 1412 ср, 1321 ср, 1280 ср, 774 ср, 748 ср	310 (4,41)	65,0
Vг	C ₂₀ H ₂₃ NOS ₂	208...212* ²	1624 ср, 1524 очс, 1492 сл, 1440 ср, 1424 ср, 1370 сл, 1335 ср, 1312 сл, 1197 ср, 1165 сл, 780 сл	237 (3,55), 308 (4,34)	33,5
Vд	C ₂₂ H ₂₇ NO ₃ S ₂	212...214* ²	1634 с, 1610 сл, 1530 очс, 1512 очс, 1435 с, 1420 ср, 1336 с, 1307 с, 1264 с, 1251 с, 1220 с, 1204 ср, 1190 с, 1129 с, 1095 сл, 1020 сл, 1006 сл, 860 сл, 772 ср	235 (3,66), 307 (4,09)	31,1
VIII	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂	190...191	3215 очс, 1630 с, 1515 очс, 1492 с, 1418 с, 1362 с, 1342 с, 1320 ср, 1288 сл, 1225 сл, 1190 с, 1165 ср, 1065 ср, 1020 ср, 934 с, 764 ср	207 (4,45), 263 (4,31), 319 (4,38)	92,9

* Относительные интенсивности поглощения и вид сигнала: очс — 95...75%, с — 75...55%, ср — 55...35%, сл — 35...15%, пл — плечо.

*² Без разложения.

дитиоланового цикла с 8-азастероидным ядром. Это предположение было подтверждено взаимодействием дитиоацетата Vб с гидросиламином, в результате которого синтезировано 17а-кето-12-оксиминопроизводное VIII.

Таким образом, полученные результаты показывают, что при применении 8-азагонана IIIа и 8-аза-D-гомогонана IIIв реакция осуществляется исключительно региоизбирательно и приводит к 17- и 12-дитиоацетатам IVа и Vв соответственно. В случае стерически затрудненного 8-аза-D-гомогонана IIIе реакция не идет, а с 8-аза-D-гомогонанами IIIб,г,д она осуществляется как по C₍₁₂₎, так и по C_(17а) карбонильным группам с некоторым преобладанием C_(17а) дитиоацетальных региомеров (табл. 1). Эти результаты ставят под сомнение вывод о реализации в ряду 8-азастероидных ААВК соединений той или иной предпочтительной конфигурации сопряжения [14] и, пусть косвенно, указывают на эквивалентный характер

карбонильных групп ААВК фрагмента, согласующийся с положением об электронной таутомерии таких систем [15, 16]. Полученные дитиоацетальные производные IVб,г,д и Vб—д малоустойчивы и могут быть легко гидролизваны в исходные либо превращены в другие (например, оксиминопроизводные) в результате взаимодействия с нуклеофильными агентами. С другой стороны, десульфуризация полученных дитиоацеталей представляет достаточно удобный подход к соответствующим дезоксопроизводным VI и VII. Повышенная лабильность и как следствие связанная с ней реакционная способность дитиоацетальных производных ряда

Т а б л и ц а 2

Спектры ПМР соединений IVа,б,г,д, Vб—д, VIII в CDCl₃

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J, Гц)
IVа	2,50 (1H, т, C ₍₁₁₎ H _B ; 16,0), 2,61...2,90 (6H, м, C ₍₁₁₎ H _A , C ₍₁₅₎ H ₂ , C ₍₆₎ H _e , C ₍₁₆₎ H ₂), 3,10 (1H, д. д. д, C ₍₆₎ H _a ; 15,0, 11,0, 4,5), 3,22...3,40 (3H, м, C ₍₇₎ H _a , CH ₂ S), 3,67...3,88 (3H, м, C ₍₇₎ H _e , CH ₂ S), 4,82 (1H, д. д, C ₍₉₎ H _X ; 16,0, 4,5), 7,12...7,28 (4H, м, C ₍₁₎ ...C ₍₄₎ H аром.)
IVб	1,85...2,06 (2H, м, C ₍₁₆₎ H ₂), 2,10...2,19 (1H, м, C ₍₁₇₎ H), 2,26...2,46 (2H, м, C ₍₁₅₎ H, C ₍₁₇₎ H), 2,49 (1H, т, C ₍₁₁₎ H _B ; 16,0), 2,54...3,17 (4H, м, C ₍₆₎ H _a , C ₍₆₎ H _e , C ₍₁₅₎ H), 2,73 (1H, д. д, C ₍₁₁₎ H _A ; 4,0, 16,0), 3,23...3,46 (2H, м, CH ₂ S), 3,62...3,75 и 3,96...4,16 (3H, м, C ₍₇₎ H _e , CH ₂ S), 4,69 (1H, д. д, C ₍₉₎ H _X ; 4,0, 16,0), 7,08...7,32 (4H, м, C ₍₁₎ ...C ₍₄₎ H аром.)
IVг	1,65 (3H, с, C ₍₉₎ CH ₃), 1,99 (3H, м, C ₍₁₆₎ H ₂ , C ₍₁₇₎ H), 2,34 (2H, м, C ₍₁₅₎ H, C ₍₁₇₎ H), 2,45 (1H, м, C ₍₁₅₎ H), 2,60 (1H, д, C ₍₁₁₎ H _B ; 16,0), 2,70 (1H, д, C ₍₁₁₎ H _A ; 16,0), 2,86 (1H, д. к. д, C ₍₆₎ H _e ; 4,0, 12,0, 14,0), 3,08 (1H, д. т. д, C ₍₆₎ H _a ; 4,0, 12,0, 12,0), 3,36 (3H, м, C ₍₇₎ H _a , CH ₂), 3,64 (1H, м, CH ₂ S), 4,04 (2H, м, C ₍₇₎ H _e , CH ₂ S), 7,10...7,30 (4H, м, C ₍₁₎ ...C ₍₄₎ H аром.)
IVд	0,71 (3H, д, C ₍₁₁₎ CH ₃ ; 7,5), 1,96...2,16 (2H, м, C ₍₁₆₎ H ₂), 2,32 (2H, м, C ₍₁₇₎ H ₂), 2,50 (1H, д. д. д. д, C ₍₁₁₎ H; 3,5, 7,5, 7,5, 7,5), 2,64 (2H, м, C ₍₁₅₎ H ₂), 2,72 (1H, т, C ₍₆₎ H _e ; 3,0, 3,0, 12,0), 2,95 (1H, д. д. д, C ₍₆₎ H _a ; 12,0, 12,0, 3,0), 3,09 (1H, д. д. д, C ₍₇₎ H _a ; 3,0, 12,0, 12,0), 3,23...3,46 (2H, м, CH ₂ S), 3,68 (1H, м, CH ₂ S), 3,84 (3H, с, OCH ₃), 3,88 (3H, с, OCH ₃), 4,06 (2H, м, C ₍₇₎ H _e , CH ₂ S), 4,74 (1H, д, C ₍₉₎ H; 3,5), 6,55 (1H, с, аром.), 6,63 (1H, с, H аром.)
Vб	1,98 (2H, м, C ₍₁₆₎ H ₂), 2,16...2,54 (3H, м, C ₍₁₅₎ H, C ₍₁₇₎ H ₂), 2,44 (1H, д. д, C ₍₁₁₎ H _B ; 11,0, 14,0), 2,65 (1H, т. т, C ₍₁₅₎ H; 4,0, 4,0, 16,0), 2,79 (1H, д. д, C ₍₁₁₎ H _A ; 2,5, 14,0), 2,81 (1H, т. т, C ₍₆₎ H _e ; 4,0, 11,0, 11,0), 2,99 (1H, д. д. д, C ₍₆₎ H _a ; 4,0, 11,0, 11,0), 3,20 (1H, д. д, C ₍₇₎ H _a ; 12,0, 11,0, 4,0), 3,34...3,51 (2H, м, CH ₂ S), 3,65 (1H, м, CH ₂ S), 4,05 (1H, т. т, C ₍₇₎ H _e ; 4,0, 4,0, 12,0), 4,16 (1H, м, CH ₂ S), 4,71 (1H, д. д, C ₍₉₎ H _X ; 2,5, 11,0), 7,12...7,35 (4H, м, C ₍₁₎ ...C ₍₄₎ H аром.)
Vв	1,06 (3H, с, C ₍₁₆₎ CH ₃), 1,10 (3H, с, C ₍₁₆₎ CH ₃), 2,24 (2H, с, C ₍₁₇₎ CH ₂), 2,38 (2H, с, C ₍₁₅₎ CH ₂), 2,41 (1H, д. д, C ₍₁₁₎ H _B ; 9,0, 11,0), 2,79 (1H, д. д, C ₍₁₁₎ H _A ; 2,0, 11,0), 2,81 (1H, т. т, C ₍₆₎ H _e ; 2,5, 2,5, 12,0), 2,99 (1H, д. д, C ₍₆₎ H _a ; 2,5, 12,0, 12,0), 3,19 (1H, д. д. д, C ₍₇₎ H _a ; 2,5, 12,0, 12,0), 3,32...3,52 (2H, м, CH ₂ S), 3,61 (1H, м, CH ₂ S), 4,04 (1H, т. т, C ₍₇₎ H _e ; 2,5, 2,5, 12,0), 4,15 (1H, м, CH ₂ S), 4,68 (1H, д. д, C ₍₉₎ H _X ; 2,0, 9,0), 7,11...7,32 (4H, м, C ₍₁₎ ...C ₍₄₎ H аром.)
Vг	1,72 (3H, с, C ₍₉₎ CH ₃), 1,99 (2H, м, C ₍₁₆₎ H ₂), 2,40 (4H, м, C ₍₁₅₎ H ₂ , C ₍₁₇₎ H ₂), 2,64 (1H, д, C ₍₁₁₎ H _B ; 14,5), 2,78 (1H, т. т, C ₍₆₎ H _e ; 4,5, 4,5, 16,0), 2,98 (1H, д, C ₍₁₁₎ H _A ; 14,5), 2,99 (1H, д. т. д, C ₍₆₎ H _a ; 4,5, 12,0, 16,0), 3,06 (1H, д. д. д, C ₍₇₎ H _a ; 4,5, 12,0, 12,0), 3,30...3,52 (3H, м, CH ₂ S), 3,96 (1H, м, CH ₂ S), 4,10 (1H, т. т, C ₍₇₎ H _e ; 4,5, 4,5, 12,0), 7,07...7,30 (4H, м, C ₍₁₎ ...C ₍₄₎ H аром.)
Vд	0,88 (3H, д, C ₍₁₁₎ CH ₃ ; 6,5), 1,96 (2H, м, C ₍₁₆₎ H ₂), 2,32 (1H, д. д. д. д, C ₍₁₁₎ H; 1,5, 6,5, 6,5, 6,5), 2,35...2,52 (4H, м, C ₍₁₅₎ H ₂ , C ₍₁₇₎ H ₂), 2,67 (1H, т. т, C ₍₆₎ H _e ; 2,5, 2,5, 16,0), 2,90 (1H, д. т. д, C ₍₆₎ H _a ; 2,5, 12,0, 16,0), 3,10 (1H, д. д. д, C ₍₇₎ H _a ; 2,5, 12,0, 12,0), 3,35...3,45 (2H, м, CH ₂ S), 3,60 (1H, м, CH ₂ S), 3,88 (3H, с, OCH ₃), 3,90 (3H, с, OCH ₃), 4,12 (1H, т. т, C ₍₇₎ H _e ; 2,5, 2,5, 12,0), 4,26 (1H, м, CH ₂ S), 4,98 (1H, д, C ₍₉₎ H; 1,5), 6,61 (1H, с, CH аром.), 6,66 (1H, с, CH аром.)
VIII	1,96...2,05 (2H, м, C ₍₁₆₎ H ₂), 2,32 (2H, м, C ₍₁₇₎ H ₂), 2,38 (1H, д. д, C ₍₁₁₎ H _B ; 12,0, 16,0), 2,60 (2H, м, C ₍₁₅₎ H ₂), 2,90 (1H, т. т, C ₍₆₎ H _e ; 4,0, 4,0, 15,5), 3,05 (1H, д. т. д, C ₍₆₎ H _a ; 4,0, 12,0, 15,5), 3,35 (1H, д. д. д, C ₍₇₎ H _a ; 4,0, 12,0, 14,0), 4,07 (1H, д. д, C ₍₁₁₎ H _A ; 4,5, 16,0), 4,5, 12,0), 4,12 (1H, т. т, C ₍₇₎ H _e ; 4,0, 4,0, 14,0), 4,61 (1H, д. д, C ₍₉₎ H _X ; 4,5, 12,0), 7,13...7,37 (1H, м, C ₍₁₎ ...C ₍₄₎ H аром.)

8-аза-*D*-гомогонана, безусловно, связана с влиянием соседней карбонильной группы, указывая на специфический характер этих производных.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных производных осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент хлороформ—метанол, 19 : 1, проявление в УФ свете или параами йода. Разделение продуктов реакций осуществляли хроматографически на силикагеле. Температуры плавления определяли на нагревательном блоке Воегис. ИК спектры получены на приборе UR-20 в таблетках с КВг. Электронные спектры сняты на спектрометре Spesord UV-vis в растворах этанола, спектры ПМР — на приборе Bruker AC-200 (200 МГц) в CDCl₃ с ТМС в качестве внутреннего стандарта, цифровое разрешение 0,5 Гц. Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре MAT-311 Varian, энергия ионизирующих электронов 70 эВ.

Выходы, температуры плавления, данные ИК, УФ, ПМР спектроскопии и масс-спектрометрии полученных соединений приведены в таблицах 1, 2.

17-Спиро-2'-*(1',3'*-дитиолан)-8-азагона-1,3,5(10),13-тетраен-12-он (IVа, C₁₈H₁₉NOS₂). Смесь 1,52 г (6 ммоль) 8-азагонана (Ша) [9] и 0,6 мл (7 ммоль) этандитиола в 2 мл трифторуксусной кислоты осторожно нагревают до гомогенизации и оставляют при ~20 °С на 10 дней. Затем реакционную смесь гасят поташом, экстрагируют хлороформом. Экстракты упаривают, остаток кристаллизуют из смеси хлороформ—гексан, 1 : 2, и получают 1,35 г (81,8%) дитиоацетата IVа в виде белых кристаллов.

17а-Спиро-2'-*(1',3'*-дитиолан)-8-аза-*D*-гомогона- 1,3,5(10),13-тетраен-12-он (IVб, C₁₉H₂₁NOS₂), 12-спиро-2'-*(1',3'*-дитиолан)-8-аза-*D*-гомогона-1,3,5(10),13-тетраен-17а-он (Vб, C₁₉H₂₁NOS₂). Смесь 1,34 г (5 ммоль) 8-аза-*D*-гомогонана Шб [9] и 0,5 мл (6 ммоль) этандитиола нагревают до гомогенизации и оставляют при ~20 °С на 7 дней. Затем реакционную смесь упаривают, остаток растворяют в хлороформе и обрабатывают твердым бикарбонатом натрия. Полученный фильтрат хроматографируют на силикагеле 5/40μ, элюируя хлороформом. Собирают три фракции элюатов. Кристаллизацией остатка первой фракции из смеси хлороформа с гексаном (1 : 3) получают 0,97 г (56,5%) дитиоацетата IVб в виде бледно-зеленых кристаллов. Кристаллизацией остатка второй фракции из смеси хлороформа с эфиром и гексаном (1 : 1 : 2) получают 0,68 г (39,6%) дитиоацетата Vб в виде бледно-желтых кристаллов. Упаривание третьей фракции дало 40 мг (3%) исходного 8-аза-*D*-гомогонана Шб.

16,16-Диметил-12-спиро-2'-*(1',3'*-дитиолан)-8-аза-*D*-гомогона- 1,3,5(10),13-тетраен-17а-он (Vв, C₂₁H₂₅NOS₂). Смесь 1,48 г (5 ммоль) 8-аза-*D*-гомогонана Шв [9] и 1 мл этандитиола в 2,5 мл трифторуксусной кислоты выдерживают при ~20 °С 5 дней. Затем избыток этандитиола и кислоту упаривают при пониженном давлении. Остаток растворяют в хлороформе, обрабатывают твердым поташом, фильтруют. Фильтрат упаривают, остаток хроматографируют на силикагеле 40/60μ. Собирают две фракции элюатов. Кристаллизацией остатка первой фракции из смеси эфира с гексаном (1 : 1) получают 1,21 г (65,0%) дитиоацетата Vв в виде бледно-желтых кристаллов. Из второй фракции после упаривания получают 0,49 г (33%) исходного 8-аза-*D*-гомогонана Шв.

9-Метил-17а-спиро-2'-*(1',3'*-дитиолан)-8-аза-*D*-гомогона-1,3,5(10),13-тетраен-12-он (IVг, C₂₀H₂₃NOS₂), 9-метил-12-спиро-2'-*(1',3'*-дитиолан)-8-аза-*D*-гомогона- 1,3,5(10),13-тетраен-17а-он (Vг, C₂₀H₂₃NOS₂). Смесь 1,41 г (5 ммоль) 8-аза-*D*-гомогонана Шг [23] и 0,55 мл (6 ммоль) этандитиола в 1,5 мл трифторуксусной кислоты нагревают до гомогенизации и оставляют при ~20 °С на 6 дней. Затем реакционную смесь гасят поташом, экстрагируют эфиром, упаривают. Остаток хроматографируют на силикагеле 40/100μ, элюируя хлороформом. Собирают 4 фракции элюатов. Первую фракцию, содержащую избыток этандитиола, отбрасывают. Кристаллизацией остатка второй фракции из смеси эфира с гексаном (1 : 1) получают 0,85 г (47,5%) дитиолонового производного IVг в виде бледно-зеленых кристаллов. Кристаллизацией остатка третьей фракции из смеси хлороформа с гексаном (1 : 2) получают 0,6 г (33,5%) дитиоацетата Vг в виде бледно-желтых кристаллов. Упариванием четвертой фракции и кристаллизацией остатка из смеси спирта с эфиром получают 0,27 г (19,1%) не вступившего в реакцию 8-аза-*D*-гомогонана Шг.

11-Метил-2,3-диметокси-17а-спиро-2'-*(1',3'*-дитиолан)-8-аза-*D*-гомогона-1,3,5(10),13-тетраен-12-он (IVд, C₂₂H₂₇NO₃S₂), 11-метил-2,3-диметокси-12-спиро-2'-*(1',3'*-дитиолан)-8-аза-*D*-гомогона-1,3,5(10),13-тетраен-17а-он (Vд, C₂₂H₂₇NO₃S₂). Смесь 1,71 г (5 ммоль) 8-аза-

D-гомогонана Шд [11] и 0,5 мл (6 ммоль) этандитиола в 1,5 мл трифторуксусной кислоты оставляют при ~20 °С и периодическом встряхивании на 6 дней. Спустя сутки реакционная смесь становится гомогенной. Затем реакционную смесь упаривают при пониженном давлении, остаток растворяют в хлороформе и последовательно промывают водой, 5% раствором NaHCO₃, водой, сушат над сульфатом натрия и упаривают. Остаток хроматографируют на силикагеле 40/100М, элюируя смесью хлороформа с гексаном (2 : 1). Собирают три фракции элюатов. Кристаллизацией остатка первой фракции из смеси эфира с гексаном получают 0,9 г (43,1%) дитиоацетала IVд в виде бледно-зеленых кристаллов. Кристаллизацией остатка второй фракции из смеси хлороформа с гексаном (1 : 1) получают 0,65 г (31,1%) дитиоацетала Vд в виде бледно-розовых кристаллов. Из остатка третьей фракции возвращено 0,4 г (23,4%) исходного 8-аза-*D*-гомогонана Шд.

Кислотный гидролиз дитиоацеталей. Общая методика. К раствору дитиоацетала в 10 мл 90% водного этанола добавляют 3...5 капель концентрированной соляной кислоты и оставляют при ~20 °С на 12...24 ч. Затем к реакционной смеси добавляют 1...2 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, упаривают, водный остаток экстрагируют хлороформом. Упариванием экстракта и кристаллизацией остатка из смеси спирта с эфиром получают 8-азастероидные 12,17а-дикетоны.

Из 0,34 г (1 ммоль) дитиоацетала IVб получают 0,22 г (81%) дикетона Шб, идентичного с заведомым образцом [9].

Из 0,21 г (0,5 ммоль) дитиоацетала Vд получают 0,15 г (88%) дикетона Шд, идентичного с заведомым образцом [11].

Щелочной гидролиз дитиоацеталей. Общая методика. К раствору дитиоацетала в 10 мл 90% водного метанола добавляют 1...2 капли 40% раствора гидроксида натрия и оставляют при ~20 °С на 7...12 ч. Затем реакционную смесь упаривают, разбавляют 5% раствором хлористого аммония и экстрагируют хлороформом. Упариванием экстрактов и кристаллизацией остатка из смеси спирта с эфиром получают 8-азастероидные 12,17а-дикетоны.

Из 0,21 г (0,5 ммоль) дитиоацетала IVд получают 0,16 г (94%) дикетона Шд, идентичного с заведомым образцом [11].

Из 0,15 г (0,4 ммоль) дитиоацетала Vв получают 0,11 г (92%) дикетона Шв, идентичного с заведомым образцом [9].

Десульфуризация дитиоацетальных производных IVа и Vв. К раствору 0,33 г (1 ммоль) дитиоацетала IVа в 20 мл метанола добавляют 5 г никеля Ренея и кипятят 1 ч. Затем горячий раствор фильтруют, катализатор промывают 10 мл горячего метанола. Объединенные фильтраты упаривают, остаток кристаллизуют из смеси хлороформа с гексаном (1 : 5) и получают 0,21 г (88,6%) γ -пиридона VI в виде белых кристаллов. $T_{пл}$ 249...252 °С. Лит. $T_{пл}$ 250...252 °С [28].

К раствору 0,5 г (1,3 ммоль) дитиоацетала Vв в 20 мл метанола добавляют 5 г никеля Ренея и кипятят 2 ч. Затем катализатор отфильтровывают и промывают горячим метанолом. Объединенные фильтраты упаривают, остаток кристаллизуют из смеси этилацетата с гексаном (1 : 3) и получают 0,35 г (95,9%) β -аминовинилкетона VII. $T_{пл}$ 131...133 °С. Лит. $T_{пл}$ 128...130 °С [28].

12-Оксимино-8-аза-*D*-гомогона-1,3,5(10),13-тетраен-17а-он (VIII, C₁₇H₁₈N₂O₂). К раствору 0,52 г (1,5 ммоль) дитиоацетала Vб в 10 мл метанола добавляют раствор, полученный из 0,12 г (1,7 ммоль) гидрохлорида гидроксилamina и 3,4 мл 0,5 М раствора метилата натрия в 10 мл метанола. Смесь кипятят 1,5 ч, затем упаривают, остаток растворяют в хлороформе, раствор промывают водой, высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и упаривают. Кристаллизацией остатка из этанола получают 0,39 г (92,9%) оксима VIII в виде белых кристаллов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Akhrem A. A., Titov Yu. A.* Total Steroid Synthesis. — New York; London: Plenum Press, 1970. — 362 p.
2. *Blickenstaff R. T., Chosh A. C., Wolff C. C.* Total Synthesis of Steroids. — New York; London: Acad. Press, 1974. — 328 p.
3. *Лахвич Ф. А., Лус Л. Г., Ахрем А. А.* // Успехи химии. — 1984. — Т. 53. — С. 1014.
4. *Brown R. E., Lustgarten D. M., Stanaback R. J.* // J. Med. Chem. — 1964. — Vol. 7. — P. 232.
5. *Ахрем А. А., Кузьмицкий Б. Б., Лахвич Ф. А., Хрипач В. А., Журавков Ю. Л.* // Химия и биология иммунорегуляторов. — Рига: Зинатне, 1985. — С. 265.
6. *Кузьмицкий Б. Б., Дадьков И. Г., Журавков Ю. Л., Конопля Н. А., Шафранская Г. А., Гулякевич О. В., Пшеничный В. Н., Хрипач В. А.* // Весті АН БССР. Сер. біял. навук. — 1987. — № 1. — С. 79.

7. Конопля Н. А., Гулякевич О. В., Михальчук А. Л., Кузьмицкий Б. Б. // *Весті АН Беларусі. Сер. хім. навук.* — 1994. — № 3. — С. 91.
8. Хефтман Е. Биохимия стероидов. — М.: Мир, 1972. — 175 с.
9. Ахрем А. А., Моисеенков А. М., Криворучко В. А., Лахвич Ф. А., Поселенов А. И. // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* — 1972. — № 9. — С. 2078.
10. Михальчук А. Л., Гулякевич О. В., Зенюк А. А., Корчик А. В., Лис Л. Г., Хрипач В. А., Ухова Л. И., Ахрем А. А. // *ДАН.* — 1991. — Т. 317. — С. 1397.
11. Михальчук А. Л., Гулякевич О. В., Рубинов Д. Б., Ахрем А. А. // *ХГС.* — 1993. — № 3. — С. 374.
12. Пишеничный В. Н., Гулякевич О. В., Борисов Е. В., Хрипач В. А. // *ЖОрХ.* — 1987. — Т. 23. — С. 1765.
13. Пишеничный В. Н., Гулякевич О. В., Борисов Е. В., Хрипач В. А. // *ЖОрХ.* — 1989. — Т. 25. — С. 115.
14. Курбако В. З. // *ДАН БССР.* — 1990. — Т. 34. — С. 716.
15. Михальчук А. Л., Веренич А. И., Ахрем А. А. // Тез. докл. V Всесоюз. конф. по химии азот-содержащих гетероцикл. соединений. — Черноголовка, 1991. — Ч. 1. — С. 20.
16. Михальчук А. Л., Веренич А. И., Гулякевич О. В., Ахрем А. А. // *ДАН.* — 1992. — Т. 323. — С. 82.
17. *Protective Groups in Organic Chemistry* / Ed. by Omic J. F. W. — New York; London: Plenum Press, 1973. — 391 p.
18. *Steroid Reactions* / Ed. by Carl Djerassi. — Holden-Day, Inc.: San Francisco, 1963. — P. 22.
19. Пишеничный В. Н., Голубь Н. И., Литвиновская Р. П., Ахрем А. А. // *Весті АН БССР. Сер. хім. навук.* — 1984. — № 4. — С. 96.
20. Ахрем А. А., Лахвич Ф. А., Лис Л. Г., Кузьмицкий Б. Б., Мизуло Н. А., Горбачева И. А. // *ЖОрХ.* — 1985. — Т. 21. — С. 1348.
21. Михальчук А. Л., Гулякевич О. В., Ахрем А. А. // *ЖОрХ.* — 1992. — Т. 28. — С. 1771.
22. Михальчук А. Л., Гулякевич О. В., Ахрем А. А. // *ХГС.* — 1993. — № 9. — С. 1239.
23. Михальчук А. Л., Гулякевич О. В., Ахрем А. А. // *ХГС.* — 1993. — № 1. — С. 86.
24. Гарбуз Н. И., Курбако В. З., Лахвич Ф. А., Лис Л. Г. // *Ж. природ. соед.* — 1980. — Т. 23. — С. 467.
25. Джонстон Р. Руководство по масс-спектрометрии для химиков-органиков. — М.: Мир, 1975. — С. 78.
26. Курбако В. З., Гарбуз Н. И., Лахвич Ф. А., Лис Л. Г., Шпаковский А. Г. // *Ж. природ. соед.* — 1981. — Т. 35. — С. 851.
27. *Sondheim F., Rosental D.* // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1958. — Vol. 80. — P. 3995.
28. Ахрем А. А., Лахвич Ф. А., Лис Л. Г., Сагайдак С. У., Гарбуз Н. И., Курбако В. З. // *ЖОрХ.* — 1981. — Т. 17. — С. 1527.