

М. В. Будникова, Д. Б. Рубинов, П. В. Курман^а, А. Л. Михальчук

ИОННОЕ ГИДРИРОВАНИЕ 8-АЗА-16-ТИАГОНА-1,3,5(10),13-ТЕТРАЕН-12,17-ДИОНОВ: СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 8-АЗА-16-ТИАГОНА-1,3,5(10),13-ТЕТРАЕН-17-ОНОВ

Ионным гидрированием 8-аза-16-тиагона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17-дионов осуществлено региоселективное восстановление карбонильной группы аминovinилкетотиолактонной группировки с образованием 8-аза-16-тиагона-1,3,5(10),13-тетраен-17-онов.

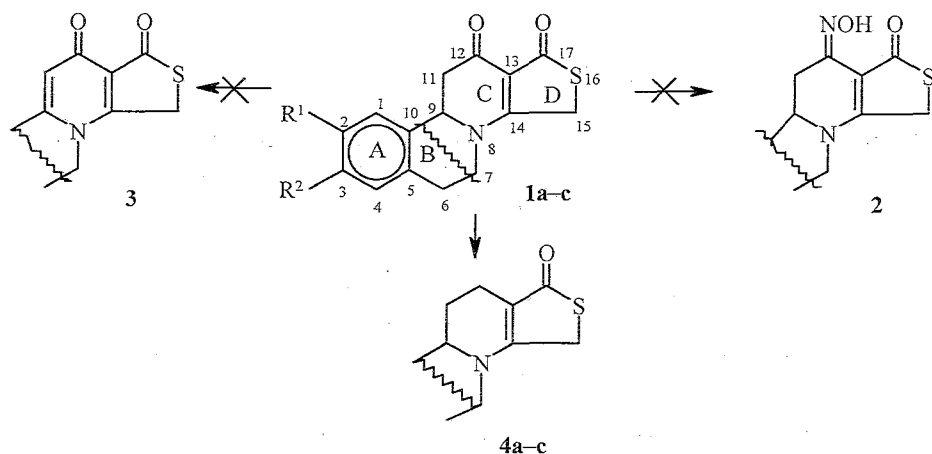
Ключевые слова: 8-аза-16-тиагонаны, бензо[*a*]тиено[*f*]хинолизины, ионное гидрирование.

Гетероциклические аналоги стероидов, в частности, аза-, окса- и тиа-аналоги, представляют интерес для изучения взаимосвязи структура – функция в ряду стероидов и имеют важное практическое значение для разработки новых фармакологических агентов регуляции и поддержания биохимического гомеостаза человека и животных [1–3]. Ранее мы сообщали об аннелировании 3,4-дигидроизохинолинов 3-ацитлиотетраоновыми кислотами, приводящем к 8-аза-16-тиагона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17-дионам (бензо[*a*]тиено[*f*]хинолизинам) [4, 5], перспективным в качестве иммуномодулирующих средств [6, 7].

Продолжая исследования синтеза и изучение свойств гетероциклических аналогов стероидов, мы посчитали интересным осуществить некоторые превращения фармакофорной аминovinилкетотиолактонной группировки 8-аза-16-тиастероидов с целью получения производных, недоступных в рамках прямого синтеза, и анализа влияния таких превращений на физико-химические свойства и биологические функции соединений этого ряда. При этом имелись в виду результаты биоскрининга [6, 8] соединений, полученных при модификации аминovinилдикарбонильной, аминovinилкетолактонной и аминovinилкетолактонной группировок 8-аза- [9–11], 8-аза-16-окса- [8] и 8,16-диазастероидов [12, 13].

Как отмечалось и ранее [4], 8-аза-16-тиагона-12,17-дионы **1a–c**, несмотря на их изостеричность 8-аза-, 8-аза-16-окса- и 8,16-диазагона-12,17-дионам [3], существенно отличаются от последних. Так, попытки получения оксимов **2** по карбонильной группе в положении 12 8-аза-16-тиагонанов **1** были безуспешны, что можно объяснить весьма низкой растворимостью исследуемых соединений и, как следствие, невозможностью применения к ним общих методов получения оксимов [14]. Проведение же оксимирования в трифторуксусной кислоте привело к образованию исключительно сложных, не поддающихся хроматографическому разделению смесей продуктов. Также не привели к успеху попытки дегидрирования 8-аза-16-тиагонанов **1** с целью введения 9,11-двойной

связи (соединение 3). В частности, оказались безрезультатными реакции с хлоранилом, дихлорциан-*p*-бензохиноном и бромной медью, проведенные по известным методикам [15, 16].



4a-c
1 a R¹ = R² = H, б R¹ = H, R² = OMe, с R¹ = R² = OMe

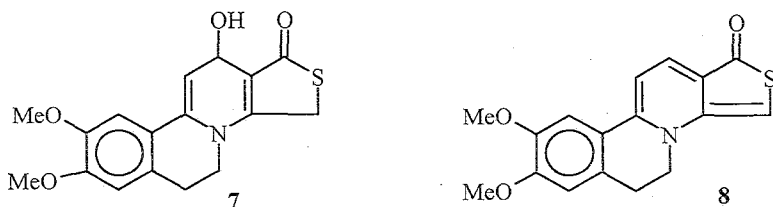
Учитывая это, а также данные по региоспецифическому восстановлению аминovinилдикарбонильной [11], аминovinилкетолактонной [8] и аминovinилкетолактамной [12, 13] группировок методом ионного гидрирования [17], мы предприняли попытку получить 12-дезоксопроизводные 8-аза-16-тиастероидов 4a-c посредством ионного гидрирования аминovinилкетотиолактонной группировки соединений 1a-c.

Гидрогенолиз карбонильной группы в положении 12 соединений 1a-c осуществляли в растворах трифторуксусной кислоты действием триэтилсилана в присутствии эфирата трехфтористого бора или перхлората лития. Использование в качестве катализатора перхлората лития сокращало время реакции и приводило к целевым 12-дезоксопроизводным 4a-c с более высокими выходами. По-видимому, продукты восстановления 4a-c образуют с трехфтористым бором весьма прочные и трудно разлагающиеся комплексы [18], загрязняющие целевые соединения. Использование же в качестве катализатора перхлората лития лишено таких осложнений, вследствие чего упрощается обработка реакционной смеси и повышается выход продукта. Восстановить 8-аза-16-тиагонаны 1a-c до 12-гидроксипроизводных 5 или 6 боргидридом натрия в водном метаноле по аналогии с восстановлением 8-аза-16-оксастероидов [11] нам не удалось.

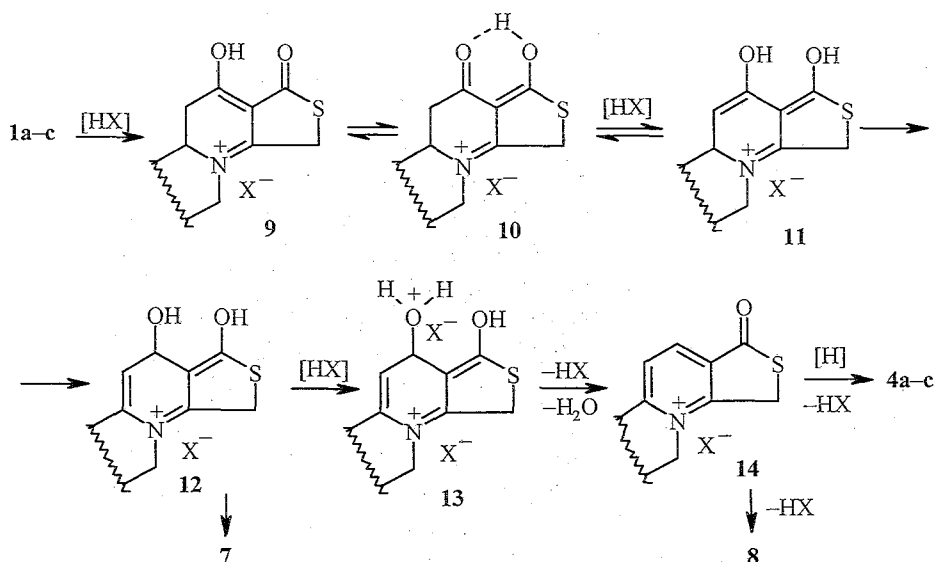
Следует отметить, что механизм восстановления карбонильной группы в положении 12 соединений 1a-c в условиях реакций гидридного перемещения [17], как, впрочем, и других 8-аза-стероидных соединений [8, 11-13], пока не вполне ясен, а сделанные ранее заключения [8] носят гипотетический характер.



Хромато-масс-спектрометрический анализ реакционной смеси и сырого продукта восстановления 8-азастероида **1c** показал, что как в реакционной смеси, так и в сыром продукте, наряду с целевым производным **4c**, присутствуют также побочные (промежуточные) продукты, которым по результатам масс-спектрометрии приписано строение спирта **7** и 12-дезоксопроизводного **8**.



Учитывая эти данные, можно предположить, что в трифторуксусной кислоте ($pK_a = 0.23$) дикарбонильные субстраты **1a-c** протонируются с образованием псевдосолей **9-11**, которые в результате либо внутримолекулярной окислительно-восстановительной перегруппировки, либо межмолекулярного гидридного переноса превращаются в ониевые производные **12**, являющиеся предшественниками спиртов **7**. Далее образующиеся в результате протонирования оксониевые катионы **13** дегидратируются в ониевые производные **14**, являющиеся синтетическими предшественниками производных **8**. С другой стороны, производные **14** гидрируются в процессе гидридного переноса и после удаления кислоты превращаются в целевые 12-дезоксопроизводные **4a-c**.



Продукты ионного гидрирования 8-аза-16-триагонанов **1a-c** – 12-дезоксопроизводные **4a-c** – представляют собой кристаллические вещества, плавящиеся с разложением в интервале 180–210 °С (табл. 1). Аналитические образцы этих веществ получены хроматографированием реакционных смесей на Al_2O_3 (этилацетат–гексан, 6:4) с последующей кристалли-

Физико-химические характеристики соединений 4a–c

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С (разл.)	[M] ⁺	Выход, %
		C	H	N	S			
4a	C ₁₅ H ₁₅ NOS	69.94	5.68	5.26	12.61	187–189	257.36	100*
		70.01	5.87	5.44	12.46			
4b	C ₁₆ H ₁₇ NO ₂ S	66.68	5.82	4.76	10.94	200–203	287.38	95*
		66.87	5.96	4.87	11.16			
4c	C ₁₇ H ₁₉ NO ₃ S	64.19	5.94	4.29	10.31	187–190	317.39	92**
		64.33	6.03	4.41	10.10			

* Получено с использованием LiClO₄.** Получено с использованием BF₃ • Et₂O.

зацией продуктов из смеси этилацетата с гексаном. По данным элементного анализа, синтезированные соединения соответствуют предложенным структурам аминovinилтиолактонов 4a–c.

В ИК спектрах соединений 4a–c (табл. 2) наблюдается весьма характеристичный набор полос поглощения (ПП) в области 1700–1400 см⁻¹, существенно отличающий их от исходных соединений [4, 5]. Так, ПП при ~1670 см⁻¹ обусловлены валентными колебаниями карбонильной группы тиолактонового фрагмента, полосы при ~1600 и ~1580 см⁻¹ – валентными колебаниями связи C₍₁₃₎=C₍₁₄₎ и ароматического цикла А, а полосы при 1470–1430 см⁻¹ – деформационными колебаниями метиленовых групп [19].

УФ спектры 12-дезоксопроизводных 4a–c (табл. 2), в отличие от их синтетических предшественников 1a–c, характеризующихся тремя интенсивными ПП при ~230, ~265 и 304–309 нм [4], показали наличие одной интенсивной ПП при ~310 нм и полосы средней интенсивности при 230–240 нм. Интенсивная длинноволновая ПП, по-видимому, обусловлена π–π*-электронными переходами аминovinилкарбонильного хромофора N₍₈₎–C₍₁₄₎=C₍₁₃₎–C₍₁₇₎=O, а коротковолновая ПП (230–240 нм) – электронными переходами тиолактоновой группировки. Важно отметить, что при дифференцировании спектральных кривых длинноволновая ПП расщепляется на три полосы с максимумами при ~270, ~311 и ~345 нм. Сложный состав длинноволновой ПП можно объяснить либо конформационными эффектами молекулярного остова, изменяющими протяженность системы сопряжения аминovinилтиолактонового хромофора, либо с позиций представлений о "мезомерной таутомерии" [20].

Наиболее информативными и доказательными в структурных отнесениях являются спектры ЯМР ¹H и ¹³C 12-дезоксопроизводных 4a–c (табл. 3). В спектрах ЯМР ¹H этих соединений, в отличие от спектров исходных соединений, в области 2.38 и 1.70 м. д. присутствуют в виде сложных двупротонных мультиплетов резонансные сигналы метиленовых групп в положении 12 и 11 соответственно. Резонансные сигналы метиленового звена в положении 15 наблюдаются при ~3.96 м. д. в виде уширенных двупротонных синглетов, тогда как в спектрах исходных 1a–c сигналы этих метиленовых групп наблюдались примерно при 4.66 м. д. в виде сильносвязанных АВ-спиновых систем (Δδ (H_AH_B) 23 Гц, J ~17.5 Гц).

Резонансные сигналы протонов в положении 9 наблюдаются при ~ 4.51 м. д. в виде пары плохо разрешенных дублетов, обусловленных спин-спиновыми взаимодействиями с протонами метиленового звена при $C_{(11)}$. Структура полученных соединений подтверждается также присутствием в ожидаемых областях спектров ЯМР 1H резонансных сигналов протонов $C_{(6)}$, $C_{(7)}$ этиленового фрагмента, ароматического кольца и метоксизаместителей цикла А.

В спектрах ЯМР ^{13}C 12-дезоксопроизводных **4a-c** присутствует требуемое приписанными структурами количество резонансных сигналов ядер ^{13}C нужного типа. Так, спектры этих производных характеризуются присутствием 5 резонансных сигналов в области 20–45 м. д., отвечающих метиленовым группам. В области слабых полей при 192–194 м. д. имеются резонансные сигналы $C_{(17)}$ тиолактонного карбонила. Сигналы поляризованного винильного фрагмента расположены при ~ 109.7 ($C_{(13)}$) и ~ 178.1 м. д. ($C_{(14)}$), а резонансный сигнал атома $C_{(9)}$ наблюдается при ~ 60.4 м. д. Сигналы атомов углерода ароматического цикла и метоксизаместителей расположены в характерных для них областях спектров при ~ 109 – 160 и ~ 56 м. д. соответственно.

С целью более корректного сравнения спектров ЯМР исходных и полученных соединений и выяснения влияния кислот на спектральные характеристики 12-дезоксопроизводных для соединения **4c** были сняты спектры ЯМР 1H и ^{13}C в растворе CF_3COOD . Очевидно, что в присутствии кислот 8-аза-16-тиагонаны **4a-c** могут протонироваться по трем нуклеофильным центрам аминовинилтиолактонного фрагмента (N, O, S), а в случае соединений **4b,c** – еще и по атомам кислорода метоксигрупп в положении 2 и/или 3. Протонирование по атомам кислорода сопряженных с ароматическим циклом метоксигрупп должно проявляться в слабополюном смещении сигналов атомов углерода ароматического цикла и метоксигрупп. Действительно, в CF_3COOD сигналы атомов углерода ароматического цикла соединения **4c** смещены в область слабых полей на 1.5–2.9 м. д., а сигналы атомов углерода метоксигрупп – ~ 1.5 м. д. относительно химических сдвигов соответствующих атомов углерода этого соединения в $CDCl_3$. При замене $CDCl_3$ на CF_3COOD наиболее значительный слабополюный сдвиг наблюдается для атомов $C_{(14)}$ (11.8), $C_{(15)}$ (5.6), $C_{(7)}$ (5.3), $C_{(13)}$ (4.0) и $C_{(9)}$ (3.8 м. д.), что свидетельствует о реализации в растворе CF_3COOD псевдосолевой структуры **15**. Такое смещение сигнала атома $C_{(14)}$ указывает на преобладающий вклад в резонансную структуру катиона граничной структуры А по сравнению с граничной структурой В. Замена $CDCl_3$ на CF_3COOD практически не влияет на химические сдвиги сигналов тиолактонного атома $C_{(17)}$ и атомов $C_{(6)}$, $C_{(11)}$ и $C_{(12)}$ метиленовых групп. Если отсутствие изменений в химическом сдвиге $C_{(11)}$ метиленовой группы объясняется ее удаленностью от протонируемых *p*,*π*-электронных фрагментов, то стабильность химических сдвигов $C_{(6)}$ и $C_{(12)}$ метиленовых групп, по-видимому, обусловлена незначительными изменениями в результате протонирования в электронном строении связанных с ними атомов $C_{(5)}$ и $C_{(13)}$. Сохранение величины

ИК, УФ и масс-спектры соединений 4а-с

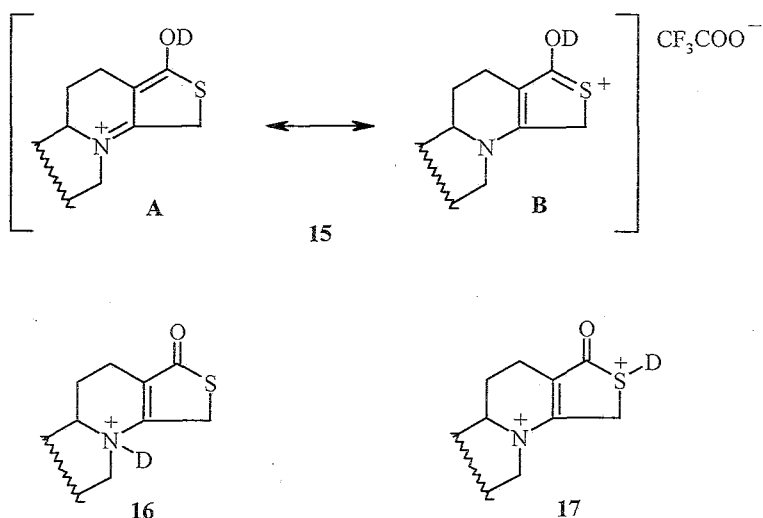
Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	УФ спектр, λ , нм (ϵ)		Масс спектр, m/z (I , %)
		λ_{max}	λ_{min}	
4а	3100–2820, 1672, 1590, 1570, 1470–1435, 1366, 1329, 1286, 1225, 922, 753	239.4 (6 870), 310.0 (17 735)	224.7 (4 855), 267.7 (2 030)	259.20 (5.97); 258.20 (18.62); 257.20 (100.00); 256.20 (36.82); 229.20 (4.93); 228.20 (14.99); 225.20 (7.70); 224.20 (46.27); 214.20 (6.18); 210.20 (4.45); 197.15 (12.17); 196.15 (58.55); 194.15 (13.31); 183.10 (4.02); 182.10 (18.95); 181.10 (5.46); 180.10 (6.48); 168.10 (7.75); 167.10 (8.49); 152.05 (5.78); 141.05 (4.24); 132.10 (10.25); 131.10 (8.11); 130.10 (32.99); 129.10 (11.36); 128.10 (15.58); 127.00 (8.48); 117.10 (12.45); 116.00 (11.91); 115.00 (37.51); 105.05 (6.68); 104.05 (8.56); 103.05 (15.34); 102.05 (6.46); 97.85 (4.02); 96.95 (8.21); 91.05 (15.21); 90.15 (4.70); 89.00 (7.50); 83.60 (9.64); 79.00 (4.07); 78.00 (8.17); 77.00 (20.90); 76.00 (4.49); 65.95 (4.28); 64.95 (12.70); 62.95 (7.78); 53.05 (8.23); 52.05 (5.28); 51.05 (10.82); 44.95 (6.48)
4б	3000–2830, 1672, 1605, 1595, 1518, 1495, 1324, 1290, 1224, 1041, 930, 916, 830	230.9 (15 650), 310.0 (2 3365), 385.0 (3 165)	217.3 (12 720), 263.7 (5 315), 342.8 (985)	289.25 (6.17); 288.25 (20.78); 287.25 (100.00); 286.25 (69.73); 272.20 (4.01); 258.20 (11.14); 256.20 (6.04); 255.30 (4.03); 254.20 (20.51); 244.15 (5.33); 227.20 (15.57); 226.20 (58.80); 224.20 (6.98); 213.20 (6.93); 212.20 (37.36); 211.20 (4.39); 210.20 (5.51); 184.15 (4.40); 182.10 (5.27); 168.10 (4.12); 167.10 (4.00); 162.10 (7.27); 161.10 (7.98); 160.10 (25.96); 159.15 (4.94); 147.05 (6.60); 146.05 (10.46); 145.05 (7.50); 143.85 (6.85); 135.00 (5.04); 134.10 (6.51); 131.00 (6.96); 130.10 (5.24); 129.00 (5.24); 128.00 (8.17); 127.00 (9.64); 118.10 (5.95); 117.10 (16.93); 116.00 (7.53); 115.00 (18.17); 113.70 (4.13); 105.05 (4.60); 104.05 (5.34); 103.05 (13.04); 102.05 (6.41); 96.95 (7.46); 91.05 (18.61); 90.00 (5.41); 89.00 (8.73); 79.00 (4.13); 78.00 (7.39); 77.00 (14.64); 65.95 (4.39); 64.95 (14.06); 53.05 (8.10); 52.05 (4.81); 51.05 (8.28); 44.95 (6.06)
4с	3050–2830, 1660, 1605–1570, 1530, 1475–1450, 1360, 1325, 1291, 1261, 1224, 1211, 1200, 1132, 1100, 1072, 848, 770	234.6 (14 520), 310.4 (25 305)	220.8 (11 350), 263.9 (2 320)	319.20 (6.51); 318.30 (22.31); 317.20 (100.00); 316.20 (78.81); 302.20 (11.56); 288.25 (9.28); 286.25 (13.49); 284.25 (18.10); 274.20 (5.75); 257.30 (12.09); 256.30 (49.43); 242.25 (22.16); 240.15 (7.50); 212.20 (4.01); 207.10 (4.61); 198.15 (4.50); 192.15 (4.44); 191.15 (8.24); 190.15 (17.78); 189.15 (4.27); 177.10 (9.46); 176.10 (10.90); 175.10 (5.50); 174.10 (7.33); 165.10 (7.00); 164.10 (5.33); 158.65 (7.79); 154.05 (4.05); 147.15 (4.86); 146.05 (15.64); 145.05 (4.64); 133.00 (7.49); 131.00 (10.48); 130.00 (4.32); 129.00 (6.27); 127.80 (10.87); 127.10 (11.17); 121.00 (5.74); 120.10 (5.63); 119.00 (5.06); 118.00 (5.67); 117.00 (8.93); 116.10 (6.72); 115.00 (15.48); 112.05 (4.14); 105.05 (7.87); 104.05 (7.40); 103.05 (12.76); 102.05 (5.14); 98.95 (4.10); 96.95 (7.58); 91.05 (15.90); 90.00 (6.16); 89.00 (8.38); 83.70 (4.71); 80.00 (4.17); 79.00 (5.78); 78.00 (8.20); 77.00 (17.99); 76.00 (4.45); 67.10 (4.47); 65.95 (5.24); 65.05 (16.03); 62.95 (6.21); 53.05 (9.41); 52.05 (5.28); 51.05 (8.70); 44.95 (6.46); 44.05 (10.41)

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений 4а-с

Соединение	ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)	ЯМР ^{13}C , δ , м. д.
4а	1.62–1.82 (2H, м, $\text{C}_{(11)}\text{H}_2$); 2.32–2.46 (2H, м, $\text{C}_{(12)}\text{H}_2$); 2.84 (1H, т. т, $J = 15.0$; 3.0; 3.0, $\text{C}_{(6)}\text{H}_b$); 3.04 (1H, д. т. д, $J = 15.0$; 12.5; 5.0, $\text{C}_{(6)}\text{H}_a$); 3.39 (1H, д. д. д, $J = 12.5$; 12.5; 3.0, $\text{C}_{(7)}\text{H}_a$); 3.86 (1H, к. к, $J = 12.5$; 5.0; 3.0, $\text{C}_{(7)}\text{H}_b$); 3.96 (2H, с, $\text{C}_{(15)}\text{H}_2$); 4.55 (1H, д. д, $J = 10.0$; 1.5, $\text{C}_{(9)}\text{H}_a$); 7.10–7.32 (4H, м, $\text{C}_{(1)}\text{H}$, $\text{C}_{(2)}\text{H}$, $\text{C}_{(3)}\text{H}$, $\text{C}_{(4)}\text{H}$)	20.18 ($\text{C}_{(11)}$); 29.66 ($\text{C}_{(12)}$); 29.79 ($\text{C}_{(6)}$); 31.88 ($\text{C}_{(15)}$); 43.62 ($\text{C}_{(7)}$); 57.21 ($\text{C}_{(9)}$); 106.76 ($\text{C}_{(13)}$); 126.12; 126.80; 126.89; 128.78; 133.86; 135.81; 164.08 ($\text{C}_{(14)}$); 192.51 ($\text{C}_{(17)}$)
4б	1.53–1.84 (2H, м, $\text{C}_{(11)}\text{H}_2$); 2.30–2.44 (2H, м, $\text{C}_{(12)}\text{H}_2$); 2.80 (1H, т. т, $J = 15.5$; 3.0; 3.0, $\text{C}_{(6)}\text{H}_b$); 3.00 (1H, д. т. д, $J = 15.5$; 12.0; 4.0, $\text{C}_{(6)}\text{H}_a$); 3.38 (1H, д. д. д, $J = 12.0$; 12.0; 3.0, $\text{C}_{(7)}\text{H}_a$); 3.82 (3H, с, OCH_3); 3.85 (1H, к. к, $J = 12.0$; 4.0; 3.0, $\text{C}_{(7)}\text{H}_b$); 3.96 (2H, с, $\text{C}_{(15)}\text{H}_2$); 4.50 (1H, д. д, $J = 10.0$; 2.0, $\text{C}_{(9)}\text{H}_a$); 6.68 (1H, д, $J = 2.5$, $\text{C}_{(4)}\text{H}$); 6.84 (1H, д. д, $J = 8.5$; 2.5, $\text{C}_{(2)}\text{H}$); 7.18 (1H, д, $J = 8.5$, $\text{C}_{(1)}\text{H}$)	20.69 ($\text{C}_{(11)}$); 30.37 ($\text{C}_{(12)}$); 30.51 ($\text{C}_{(6)}$); 32.50 ($\text{C}_{(15)}$); 44.27 ($\text{C}_{(7)}$); 55.92 (OCH_3); 57.47 ($\text{C}_{(9)}$); 107.47 ($\text{C}_{(13)}$); 113.71; 113.99; 127.83; 128.60; 135.80; 158.84 ($\text{C}_{(3)}$); 164.69 ($\text{C}_{(14)}$); 193.13 ($\text{C}_{(17)}$)
4с	1.58–1.84 (2H, м, $\text{C}_{(11)}\text{H}_2$); 2.31–2.43 (2H, м, $\text{C}_{(12)}\text{H}_2$); 2.73 (1H, т. т, $J = 15.0$; 3.0; 3.0, $\text{C}_{(6)}\text{H}_b$); 2.97 (1H, д. т. д, $J = 15.0$; 12.0; 5.0, $\text{C}_{(6)}\text{H}_a$); 3.34 (1H, д. д. д, $J = 12.0$; 12.0; 3.0, $\text{C}_{(7)}\text{H}_a$); 3.86 (1H, к. к, $J = 15.0$; 5.0; 3.0, $\text{C}_{(7)}\text{H}_b$); 3.88 (6H, с, 2OCH_3); 3.95 (2H, с, $\text{C}_{(15)}\text{H}_2$); 4.48 (1H, д. д, $J = 10.5$; 1.5, $\text{C}_{(9)}\text{H}_a$); 6.63 (1H, с, $\text{C}_{(4)}\text{H}$); 6.72 (1H, с, $\text{C}_{(1)}\text{H}$) [1.88 (1H, д. д. д, $J = 12.0$; 11.0; 11.0; 5.0, $\text{C}_{(11)}\text{H}_a$); 2.50–2.83 (2H, м, $\text{C}_{(11)}\text{H}_b$, $\text{C}_{(12)}\text{H}_a$); 2.94 (1H, т. т, $J = 12.0$; 5.0; 5.0, $\text{C}_{(12)}\text{H}_b$); 3.00 (1H, т. т, $J = 14.0$; 4.0; 4.0, $\text{C}_{(6)}\text{H}_b$); 3.14 (1H, д. д. д, $J = 12.0$; 4.0, 4.0, $\text{C}_{(6)}\text{H}_a$); 3.77 (1H, д. д. д, $J = 12.0$; 12.0; 4.0, $\text{C}_{(7)}\text{H}_a$); 4.00 (6H, с, 2OCH_3); 4.12 (1H, т. т, $J = 12.0$; 12.0; 4.0, $\text{C}_{(7)}\text{H}_b$); 4.54 (2H, с, $\text{C}_{(15)}\text{H}_2$); 4.86 (1H, д. д, $J = 11.0$; 3.0, $\text{C}_{(9)}\text{H}_a$); 6.90 (1H, с, $\text{C}_{(4)}\text{H}$); 6.96 (1H, с, $\text{C}_{(1)}\text{H}$)]*	20.23 ($\text{C}_{(11)}$); 29.23 ($\text{C}_{(12)}$); 30.17 ($\text{C}_{(6)}$); 31.90 ($\text{C}_{(15)}$); 43.78 ($\text{C}_{(7)}$); 55.97 (OCH_3); 56.12 (OCH_3); 57.08 ($\text{C}_{(9)}$); 106.85 ($\text{C}_{(13)}$); 109.13 ($\text{C}_{(4)}$); 111.41 ($\text{C}_{(1)}$); 125.99 ($\text{C}_{(10)}$); 127.65 ($\text{C}_{(5)}$); 147.94 ($\text{C}_{(2)}$); 148.12 ($\text{C}_{(3)}$); 164.12 ($\text{C}_{(14)}$); 192.58 ($\text{C}_{(17)}$) [20.78 ($\text{C}_{(11)}$); 29.78 ($\text{C}_{(12)}$); 30.49 ($\text{C}_{(6)}$); 37.50 ($\text{C}_{(15)}$); 49.07 ($\text{C}_{(7)}$); 57.42 (OCH_3); 57.75 (OCH_3); 60.87 ($\text{C}_{(9)}$); 110.79 ($\text{C}_{(13)}$); 112.01 ($\text{C}_{(4)}$); 114.04 ($\text{C}_{(1)}$); 128.38 ($\text{C}_{(10)}$); 129.10 ($\text{C}_{(5)}$); 149.82 ($\text{C}_{(2)}$); 150.05 ($\text{C}_{(3)}$); 175.92 ($\text{C}_{(14)}$); 192.47 ($\text{C}_{(17)}$)]*

* Спектры записаны в CF_3COOD .

химического сдвига тиолактонного атома $C_{(17)}$ при замене апротонного $CDCl_3$ на протонную CF_3COOD не вполне ясно и, по-видимому, связано с отсутствием изменений в электронной плотности на указанном атоме углерода. Можно предположить, что в растворе трифторуксусной кислоты для соединения **4c** наряду с O-протонированной солевой структурой **15** также существуют N- и S-протонированные структуры **16** и **17** соответственно. Однако прямых доказательств их реализации полученные экспериментальные данные не дают.



Таким образом, совокупность данных спектральных исследований соединений **4a–c** подтверждает приписанное им строение и свидетельствует, что в присутствии сильных кислот они протонируются по тиолактонному атому кислорода с образованием псевдосолей **15**.

Следует отметить лабильность полученных производных. Так, продолжительная экспозиция спиртовых растворов 12-дезоксипроизводных на свету (5–10 сут) в присутствии атмосферного кислорода ведет к заметному изменению их УФ спектров и показывает нарушение хроматографической гомогенности образцов. Наиболее важным свойством полученных соединений является их растворимость в хлороформе, этаноле и других растворителях, что существенно облегчает их исследование.

Полученные 12-дезоксипроизводные **4a–c** представляют несомненный интерес, во-первых, как интермедиаты в синтезе труднодоступных известными методами производных бензо[*a*]- и бензо[*a*]тиено[*f*]хинолизинов, во-вторых, как потенциальные биологически активные соединения, перспективные для разработки новых фармакологических средств, и, наконец, как модельные структуры для изучения взаимосвязи структура–биологическая функция в ряду гетероаналогов стероидов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и чистотой продуктов осуществляли методом ТСХ (Silufol UV-254, хлороформ–метанол, 9:1, проявление в УФ свете или парами иода с последующим выжиганием при 250–300 °С) и хромато-масс-спектрометрически на приборе HP 5890/5972 GC/MS (проба 1 мкл ~200 мкг/мл раствора образца в CH_2Cl_2 ; температура испарителя – 280 °С; кварцевая капиллярная колонка HP 5 MS: 30 м × 0.25 мм × 0.2 мкм; неподвижная фаза – 5% PhMe silicone, скорость газа носителя гелия – 0.7–1 мл/мин; температурная программа – 40–300 °С, 6 °С/мин; энергия ионизирующих электронов – 70 эВ). Температуры плавления определяли на нагревательном столике Voetius. ИК спектры снимали на приборе UR-20 в таблетках KBr, УФ спектры – на спектрофотометре Spereord M-400 в этаноле. Дифференцирование УФ спектров проводили с помощью математического аппарата, заложенного в программное обеспечение прибора. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записывали на спектрометре Bruker AC-200 (200 МГц – для ^1H и 50 МГц – для ^{13}C). Химические сдвиги измеряли относительно ТМС (внутренний эталон), точность измерения 0.5 (для ^1H) и 3.0 Гц (для ^{13}C). Режимы и условия записи спектров соответствовали указанным в работе [15]. Спектры ЯМР ^{13}C и $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ регистрировали при помощи программ PGD и GD, входящих в математическое обеспечение прибора.

Общая методика ионного гидрирования. К раствору 0.2 г 8-аза-16-тиагонана **1a**–с в 1.5–2.0 мл трифторуксусной кислоты прибавляют 1.5 мл 6% раствора эфирата трехфтористого бора в трифторуксусной кислоте или несколько кристаллов перхлората лития и 0.50 – 0.75 мл триэтилсилана. Реакционную смесь выдерживают в течение 1 сут при комнатной температуре и добавляют 0.25 мл триэтилсилана. С перхлоратом лития реакция завершается в течение 2 сут, с эфираом трехфтористого бора – в течение 3–4 сут. Затем реакционную смесь упаривают при пониженном давлении, остаток обрабатывают насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагируют хлороформом. Экстракты сушат над Na_2SO_4 , упаривают и хроматографируют на Al_2O_3 , элюируя смесью этилацетат–гексан, 6:4. Элюаты упаривают, остаток кристаллизуют из смеси этилацетат–гексан.

8-Аза-16-тиагона-1,3,5(10),13-тетраен-17-он (4a). С использованием эфирата трехфтористого бора получают 0.17 г (90%) светло-желтых кристаллов с т. пл. 185–188 °С (разл.), а с перхлоратом лития – 0.19 г бесцветных кристаллов.

3-Метокси-8-аза-16-тиагона-1,3,5(10),13-тетраен-17-он (4b). С использованием эфирата трехфтористого бора получают 0.17 г (90%) светло-желтых кристаллов с т. пл. 199–203 °С (разл.), а с перхлоратом лития – 0.18 г сероватых кристаллов.

2,3-Диметокси-8-аза-16-тиагона-1,3,5(10),13-тетраен-17-он (4c). С использованием эфирата трехфтористого бора получают 0.176 г светло-желтых кристаллов, а с перхлоратом лития – 0.17 г (89%) желтых кристаллов с т. пл. 188–191 °С (разл.)

2,3-Диметокси-8-аза-16-тиагона-1,3,5(10),9(11),12,14-гексаен-17-он (8). Масс-спектр, m/z (I , %): 315.20 (6.91) $[\text{M}+2]^+$; 314.20 (21.81) $[\text{M}+1]^+$; 313.20 (100) $[\text{M}]^+$; 298.15 (24.53); 297.15 (7.70); 296.15 (19.50); 284.25 (10.03); 281.25 (7.64); 270.20 (12.34); 269.10 (5.65); 268.20 (13.39); 255.10 (8.68); 254.20 (6.92); 240.05 (5.60); 239.05 (6.07); 227.10 (6.47); 226.15 (13.35); 210.10 (7.27); 209.10 (8.31); 208.10 (10.16); 207.10 (34.94); 198.05 (10.21); 197.05 (6.71); 194.05 (5.50); 191.05 (6.40); 178.10 (7.86); 167.10 (9.01); 166.10 (10.93); 165.10 (8.44); 154.05 (8.60); 153.15 (6.96); 152.05 (5.18); 140.05 (7.56); 139.05 (7.55); 126.90 (8.71); 126.10 (7.68); 115.00 (7.54); 114.00 (5.12); 112.95 (5.62); 105.05 (8.68); 102.95 (5.23); 101.95 (5.71); 95.95 (5.99); 89.00 (9.99); 86.80 (5.77); 83.20 (5.08); 77.00 (10.45); 76.00 (6.63); 75.00 (8.20); 73.00 (8.64); 62.95 (11.79); 50.95 (9.11); 44.95 (7.05); 44.05 (41.08).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Z. W. Morzycki, *Pol. J. Chem.*, **69**, 321 (1995).
2. P. Catsoulacos, D. Catsoulacos, *J. Heterocycl. Chem.*, **30**, 1 (1993).
3. Ф. А. Лахвич, Л. Г. Лис, А. А. Ахрем, *Успехи химии*, **53**, 1014 (1984).
4. M. V. Budnikova, D. B. Rubinov, L. G. Lis, A. L. Mikhal'chuk, *Mendeleev Commun.*, 208 (1999).
5. М. В. Будникова, Д. Б. Рубинов, А. Л. Михальчук, *ХТС*, 1067 (2002).

6. Н. А. Конопля, О. В. Гулякевич, А. Л. Михальчук, Б. Б. Кузьмицкий, *Весті АН БССР. Сер. хім. навук*, № 3, 91 (1994).
7. А. А. Ахрем, Б. Б. Кузьмицкий, Ф. А. Лахвич, В. А. Хрипач, Ю. Л. Журавков, *Химия и биология иммунорегуляторов*, Зинатне, Рига, 1985, 265.
8. А. А. Ахрем, Ф. А. Лахвич, Л. Г. Лис, Б. Б. Кузьмицкий, Н. А. Мизуло, И. А. Горбачева, *ЖОРХ*, **21**, 1348 (1985).
9. О. В. Гулякевич, А. Л. Михальчук, А. А. Ахрем, *ХГС*, 187 (1995).
10. О. В. Гулякевич, А. С. Ляхов, А. Л. Михальчук, *ХГС*, 965 (1996).
11. А. А. Ахрем, Ф. А. Лахвич, Л. Г. Лис, С. У. Сагайдак, Н. И. Гарбуз, В. З. Курбако, *ЖОРХ*, **17**, 1527 (1981).
12. В. Н. Пшеничный, О. Ф. Лахвич, Н. Б. Хрипач, В. А. Хрипач, *ЖОРХ*, **26**, 2382 (1990).
13. В. Н. Пшеничный, Ф. А. Лахвич, В. А. Хрипач, *Весті АН БССР. Сер. хім. навук*, № 5, 70 (1991).
14. А. А. Ахрем, Ф. А. Лахвич, Л. Г. Лис, В. Н. Пшеничный, *ЖОРХ*, **15**, 1396 (1985).
15. А. А. Ахрем, А. М. Мойсеенков, А. И. Поселенов, В. А. Криворучко, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1853 (1973).
16. В. Н. Пшеничный, О. В. Гулякевич, Е. В. Борисов, В. А. Хрипач, *ЖОРХ*, **23**, 1765 (1987).
17. З. Н. Парнес, Д. Н. Курсанов, *Реакции гидридного перемещения в органической химии*, Наука, Москва, 1969.
18. А. В. Топчиев, С. В. Завгородний, Я. М. Паушкин, *Фтористый бор и его соединения как катализаторы в органической химии*, Изд-во АН СССР, Москва, 1956.
19. А. Кросс, *Введение в практическую инфракрасную спектроскопию*, под ред. Ю. А. Пятина, Изд-во иностр. лит., Москва, 1961.
20. А. Л. Михальчук, А. И. Веренич, О. В. Гулякевич, А. А. Ахрем, *ДАН*, **328**, 82 (1992).

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

Поступило в редакцию 10.04.2000

*^аРНТЦ "Экомир" НАН и Минприроды РБ,
Минск 220012, Беларусь*