

М. В. Будникова, А. Л. Михальчук, Д. Б. Рубинов

**12(*E*)-ЭТОКСИМИНОПРОИЗВОДНЫЕ  
8-АЗА-16-ТИАГОНА-12,17-ДИОНОВ – СИНТЕЗ И СВОЙСТВА**

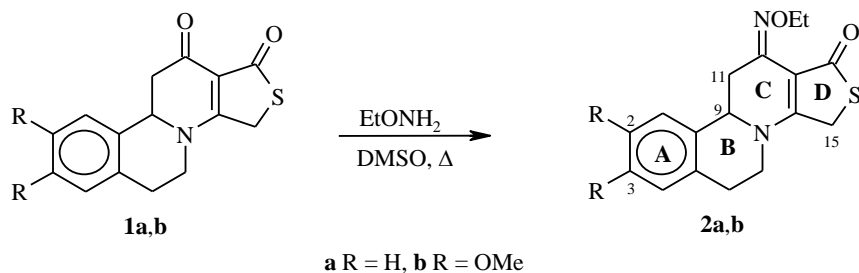
Взаимодействием 8-аза-16-тиагона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17-дионов с этоксиамином в диметилсульфоксиде получены соответствующие 12(*E*)-этоксиминопроизводные и изучены их физико-химические свойства.

**Ключевые слова:** 8-аза-16-тиагона-12,17-дионы, гетеростероиды, 12(*E*)-этоксимино-8-аза-16-тиагона-17-оны, 12(*E*)-этоксимино-1Н-тиено[3',4':5,6]пиридо[2,1-*a*]изохинолин-1-оны.

8-Азастероиды, их *D*-гомоаналоги и гетероаналоги с атомами кислорода, азота, серы в положении 16(17) тетрациклического 8-азастероидного скелета проявляют ценные биологические свойства [1–4] и потому являются объектами пристального внимания в рамках разработки новых фармакологических агентов для регуляции биологических функций и управления биохимическим гомеостазом человека и сельскохозяйственных животных. Особое место в этом ряду занимают 8-аза-16-тиагона-12,17-дионы [5, 6] благодаря биофорным свойствам, связанным с наличием атомов азота и серы [7, 8]. Однако указанные азатиастероиды исключительно трудно растворимы, что существенно ограничивает возможности их химических модификаций и биоскрининга. Поэтому очень важно, по возможности сохраняя структурную основу этих соединений, осуществить трансформации, повышающие их растворимость. Известно [3, 9], что замена 12-карбонильной группы в 8-азагона-12,17-*D*-гомодионах на имино- или гидроксиминофункцию в целом не меняет биохимических свойств молекулы, а в отдельных случаях даже усиливает их. С другой стороны, такие производные, как правило, лучше растворимы по сравнению со своими диоксопредшественниками. Учитывая изложенное, представлялось интересным получить имино- или гидроксиминопроизводные 8-аза-16-тиагона-12,17-дионов для исследования их химических и биологических свойств.

Первые попытки получения гидроксиминопроизводных 8-аза-16-тиагона-12,17-дионов в условиях, использованных в трансформациях 8-аза-16-оксагона-12,17-дионов [9], оказались неудачными [6, 10]. В ходе дальнейших исследований в этом направлении было установлено, что 8-аза-16-тиагона-12,17-дионы **1a,b** хорошо растворяются в ДМСО при температуре 80–100 °С и остаются химически стабильными при выдерживании в этих условиях в течение длительного времени. Этот факт был использован нами для синтеза этоксиминопроизводных **2a,b**.

Конденсации 8-аза-16-тиагона-12,17-дионов **1a,b** с этоксиамином осуществляли выдерживанием нагретых до 80–100 °С растворов реагентов в ДМСО, контролируя ход процесса с помощью метода ТСХ. После завершения реакции (полное расходование субстратов **1a,b**) реакционные смеси разбавляли водой и выделившиеся вещества отфильтровывали. После обычной обработки сырых продуктов получали аналитические образцы 12(*E*)-этоксииминопроизводных **2a,b**.



В описанных условиях взаимодействия субстратов **1a,b** с этоксиамином теоретически можно было ожидать образования наряду с целевыми продуктами **2a,b** также и пиридо[2,1-*a*]изохинолиновых производных **3** или 17-этоксииминопроизводных **4**. Эти соединения могли образоваться в результате атаки нуклеофильного этоксиамиона по электрофильной тиолактонной группе C<sub>(17)</sub>=O. С другой стороны, весьма вероятным было образование 12-этоксииминопроизводных **2a,b** в виде смеси *E*-(*анти*)- и *Z*-(*син*)-стереоизомеров. Однако, согласно данным ТСХ контроля за ходом реакций и результатам спектральных исследований соединений **2a,b**, какие-либо другие продукты взаимодействия субстратов **1a,b** с этоксиамином не образуются.



Состав и строение продуктов **2a,b** согласуются с результатами элементного анализа и данными физико-химических исследований. В ИК спектрах 12-этоксииминопроизводных **2a,b**, в целом подтверждающих их строение, наблюдается ряд специфических особенностей, объяснить которые без дополнительных спектральных исследований затруднительно. Так, в спектре производного **2a** в области 1700–1600 см<sup>-1</sup> имеются две интенсивные (85%) полосы поглощения (ПП) при 1680 и 1610 см<sup>-1</sup> и одна ПП средней интенсивности (55%) при 1650 см<sup>-1</sup>, а производное **2b** в этой области характеризуется одной интенсивной (85%) ПП при 1652 см<sup>-1</sup> и двумя полосами средней интенсивности (60–70%) при 1695 и 1620 см<sup>-1</sup>.

Все эти полосы уширены и асимметричны, что указывает на их составной характер. При этом если высокочастотные колебания области спектра 1695 и 1685  $\text{см}^{-1}$  с высокой степенью достоверности можно отнести к колебаниям связи C=O, то отнесение полос, лежащих при более низких частотах, к колебаниям связей C=N и C=C затруднительно. Примечательно, что для производного **2b** в области 1500–1400  $\text{см}^{-1}$  наблюдается одна интенсивная уширенная и асимметричная ПП при  $\sim 1470 \text{ см}^{-1}$ , в то время как для производного **2a** в этой области присутствуют две ПП средней интенсивности при 1488 и 1460  $\text{см}^{-1}$ , обусловленные колебаниями связей C=C ароматического цикла **A** [10].

В спектрах электронного поглощения производных **2a,b**, как и в исходных **1a,b** [5, 6], наблюдаются две широкие интенсивные ПП при  $\sim 320$  и  $\sim 280$  нм, что, в общем, свидетельствует о незначительных различиях в электронном строении этих соединений. В тоже время для производного **2b** в УФ спектре наблюдается очень широкая (340–480 нм) ПП малой интенсивности с максимумом при  $\sim 410$  нм, которую можно приписать  $n \rightarrow \pi^*$ -электронным переходам [11].

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  этоксииминопроизводных **2a,b** присутствуют сигналы всех протонов приписанных им структур. Так, в области 4.50–4.70 м. д. имеется сигнал протона 9-Н, являющегося X-частью АВХ-спиновой системы  $\text{C}_{(9)}\text{HC}_{(11)}\text{H}_2$ . В области 3.95–4.06 м. д. находятся сигналы протонов звена  $\text{C}_{(15)}\text{H}_2$ , проявляющиеся в виде сильно связанной АВ-спиновой системы [12]. В отличие от спектров ЯМР  $^1\text{H}$  исходных соединений **1a,b** [5, 6], спектры производных **2a,b** содержат характеристичные сигналы этильной группы в виде трехпротонного триплета ( $\sim 1.30$  м. д.) и двухпротонного квартета ( $\sim 4.18$  м. д.). Для производного **2b**, имеющего в цикле **A** заместители 2- и 3-ОМе, в спектре присутствуют отвечающие им два трехпротонных синглета, а также смещенные в область сильного поля синглетные сигналы 1-Н и 4-Н. Важно отметить, что в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  не обнаружено резонансных сигналов, отвечающих Z-(*син*)-конфигурации группы OEt 12-этоксииминозаместителя. Свидетельством в пользу E-конфигурации этоксигруппы может служить положение резонансных сигналов АВХ-спиновой системы протонов при атомах  $\text{C}_{(9)}$ ,  $\text{C}_{(11)}$ . Так, в отличие от соединений **1a,b** [5, 6], у их производных **2a,b** сигналы указанных протонов смещены в область сильного поля  $\text{C}_{(9)}\text{H}_X$  и  $\text{C}_{(11)}\text{H}_A$  примерно на 160 и 180 Гц,  $\text{C}_{(11)}\text{H}_B$  – на 80 Гц. Такое смещение невозможно объяснить только изменением электроотрицательности при замене атома кислорода на этоксииминогруппу, но оно становится вполне объяснимым при учете анизотропного влияния этоксизаместителя с E-конфигурацией.

В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  производных **2a,b** присутствует соответствующее их структурам количество и тип резонансных сигналов ядер  $^{13}\text{C}$ . В частности, в области до 20 м. д. расположены сигналы метильных групп этоксииминозаместителей, а в области 190–200 м. д. – сигналы атомов  $^{13}\text{C}_{(17)}$ -тиолактонных карбонильных групп. Резонансные сигналы атомов  $^{13}\text{C}_{(12)}$ -азометинового фрагмента проявляются при  $\sim 167$  м. д., а сигналы атомов  $^{13}\text{C}$  винильного фрагмента  $\text{C}_{(13)}=\text{C}_{(14)}$  – при  $\sim 104$  и  $\sim 148$  м. д. соответственно. Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  также подтверждают приписанную

производным **2a,b** *E*-конфигурацию этоксииминогруппы: сигналы атомов  $^{13}\text{C}_{(9)}$  и  $^{13}\text{C}_{(11)}$  смещены на  $\sim 4$  и  $\sim 10$  м. д., соответственно, в область сильного поля относительно соответствующих сигналов производных **1a,b** [5, 6].

Следует отметить, что синтезированные соединения **2a,b** значительно лучше растворимы и значительно более легкоплавки по сравнению с их 12,17-диоксопредшественниками. Так, соединение **2a** плавится при температуре на  $\sim 100^\circ$ , а соединение **2b** на  $70^\circ\text{C}$  ниже, чем их синтетические предшественники **1a,b** [5, 6].

Таким образом, полученные этоксииминопроизводные 8-аза-16-тиагона-12,17-дионон **2a,b** потенциально более удобны для проведения дальнейших химических превращений и биологических испытаний, а разработанный метод позволяет получать и другие гидроксимино- и алкоксииминопроизводные 8-аза-16-тиагона-12,17-дионон типа **1**. Важно отметить, что образование этоксииминопроизводных **2a,b** исключительно в виде *E*-изомеров указывает на большое значение кулоновских взаимодействий в стереохимии подобных иминосоединений.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использованные в работе 8-аза-16-тиагона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17-дионон **1a,b** получены аннелированием соответствующих 3,4-дигидроизохинолинон 3-ацетилтиотроновой кислотой по известным методикам [5, 6]. Контроль за ходом реакций и чистотой продуктов осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент хлороформ–метанол, 9:1. Температуры плавления определены на нагревательном блоке Voetius. ИК спектры получены на приборе UR-20 в таблетках KBr. УФ спектры сняты на спектрофотометре Specord M-400 в этаноле. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  получены на радиоспектрометре Bruker AC-200 ( $^1\text{H}$  – 200 и  $^{13}\text{C}$  – 50 МГц) в растворах  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт ТМС.

*рац*-**12(E)**-Этоксиимино-8-аза-16-тиагона-1,3,5(10),13-тетраен-17-он (**2a**). К раствору 0.27 г (1 ммоль) 8-аза-16-тиагона-12,17-дионон **1a** в 30 мл диметилсульфоксида прибавляют 0.11 мл (1.5 ммоль) этоксиаминон и полученную смесь выдерживают при  $80^\circ\text{C}$  в течение 24 ч. Затем к реакционной массе каждые 24 ч прибавляют дополнительно по 0.07 мл (1 ммоль) этилоксиаминон и выдерживают ее при указанной температуре до полного израсходования исходного азатиастероида. Общее время реакции составляет 80 ч, а количество использованного этоксиаминон 0.32 мл (4.5 ммоль). По завершении реакции целевой продукт высаживают из реакционной смеси водой, отфильтровывают, растворяют в хлороформе. Полученный раствор сушат над сульфатом натрия, затем упаривают досуха, а остаток перекристаллизовывают из этилацетата. Получают 0.26 г этоксииминопроизводного **2a** в виде светло-желтых кристаллов. Выход 82%, т. пл.  $199\text{--}203^\circ\text{C}$  (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3080–2830, 1680, 1650, 1610, 1565, 1488, 1460, 1415, 1380, 1357, 1340, 1295, 1215, 1125, 1056, 1020, 943, 900, 875, 847, 772, 760, 685. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $\epsilon$ ): 273.6 (13150), 316.8 (17900);  $\lambda_{\text{min}}$ , нм ( $\epsilon$ ): 233 (8040), 292.1 (9625). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.28 (3H, т,  $J_{1,2} = 7.0$ ,  $\text{CH}_3$ ); 2.16 (1H, д. д,  $J_1 = 13.0$ ,  $J_2 = 16.0$ , 11- $\text{H}_B$ ); 2.81 (1H, т. т,  $J_1 = 16.0$ ,  $J_{2,3} = 3.0$ , 6- $\text{H}_C$ ); 3.11 (1H, д. т. д,  $J_1 = 3.0$ ,  $J_2 = 12.0$ ,  $J_3 = 16.0$ , 6- $\text{H}_A$ ); 3.42 (1H, д. д,  $J_1 = 3.0$ ,  $J_2 = 12.0$ ,  $J_3 = 16.0$ , 7- $\text{H}_D$ ); 3.86 (1H, д. д,  $J_1 = 3.0$ ,  $J_2 = 16.0$ , 11- $\text{H}_A$ ); 3.95 (1H, т. т,  $J_{1,2} = 3.0$ ,  $J_3 = 16.0$ , 7- $\text{H}_C$ ); 3.98 (1H, д,  $J = 17.0$ , 15- $\text{H}_B$ ); 4.10 (1H, д,  $J = 17.0$ , 15- $\text{H}_A$ ); 4.22 (2H, к,  $J_{1,2,3} = 7.0$ ,  $\text{NOCH}_2$ ); 4.64 (1H, д. д,  $J_1 = 3.0$ ,  $J_2 = 13.0$ , 9- $\text{H}_X$ ); 7.17–7.42 (4H, м, 1-, 2-, 3-, 4- $\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 15.323 ( $\text{CH}_3$ ); 30.071 ( $\text{C}_{(6)}$ ); 30.464 ( $\text{C}_{(11)}$ ); 31.683 ( $\text{C}_{(15)}$ ); 44.363 ( $\text{C}_{(7)}$ ); 56.750 ( $\text{C}_{(9)}$ ); 70.257 ( $\text{NOCH}_2$ ); 104.653 ( $\text{C}_{(13)}$ ); 126.788 (CH); 127.843 (CH); 127.963 (CH); 129.434 (CH); 133.976 ( $\text{C}_{(10)}$ ); 135.053 ( $\text{C}_{(5)}$ ); 147.287 ( $\text{C}_{(14)}$ ); 167.437 ( $\text{C}_{(12)}$ ); 195.218 ( $\text{C}_{(17)}$ ). Найдено, %: С 65.00, 64.79; Н 5.89, 5.73, N 9.03, 8.84; S 10.02, 10.01.  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 64.95, Н 5.77, N 8.91, S 10.20. М 314.40.

**рац-2,3-Диметокси-12(E)-этоксимино-8-аза-16-тиагона-1,3,5(10),13-тетраен-17-он (2b).** Аналогично синтезу соединения **2a** из 0.33 г (1 ммоль) 8-аза-16-тиагона-12,17-диона **1b** получают 0.26 г этоксиминопроизводного **2b** в виде светло-желтых кристаллов. Выход 70%, т. пл. 245–250 °С (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3100–2830, 1695, 1652, 1620, 1525, 1480–1455, 1398, 1358, 1320, 1282, 1234, 1225, 1140, 1062, 1050, 954, 936, 887, 861, 796. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $\epsilon$ ): 210.5 (25735), 290 (23730), 317.3 (28760), 410 (1765);  $\lambda_{\text{min}}$ , нм ( $\epsilon$ ): 201.8 (25285), 253.2 (12745), 298.7 (20915), 368.2 (1400). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.30 (3H, т,  $J_{1,2} = 7.5$ , CH<sub>3</sub>); 2.17 (1H, д. д,  $J_1 = 13.0$ ,  $J_2 = 16.5$ , 11-H<sub>B</sub>); 2.82 (1H, т. т,  $J_{1,2} = 3.0$ ,  $J_3 = 15.5$ , 6-H<sub>c</sub>); 3.06 (1H, д. т. д,  $J_1 = 4.0$ ,  $J_2 = 15.5$ ,  $J_3 = 17.0$ , 6-H<sub>a</sub>); 3.39 (1H, д. д. д,  $J_1 = 4.0$ ,  $J_{2,3} = 17.0$ , 7-H<sub>a</sub>); 3.78 (1H, д. д,  $J_1 = 4.0$ ,  $J_2 = 16.5$ , 11-H<sub>A</sub>); 3.88 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.92 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.96 (1H, т. т,  $J_{1,2} = 4.0$ ,  $J_3 = 17.0$ , 7-H<sub>c</sub>); 3.98 (1H, д,  $J = 17.5$ , 15-H<sub>B</sub>); 4.06 (1H, д,  $J = 17.5$ , 15-H<sub>A</sub>); 4.14 (2H, к,  $J_{1,2,3} = 7.5$ , NOCH<sub>2</sub>); 4.58 (1H, д. д,  $J_1 = 4.0$ ,  $J_2 = 13.0$ , 9-H<sub>X</sub>); 6.66 (1H, с, 4-H); 6.74 (1H, с, 1-H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 14.734 (CH<sub>3</sub>); 29.363 (C<sub>(6)</sub>); 30.002 (C<sub>(11)</sub>); 31.269 (C<sub>(15)</sub>); 43.902 (C<sub>(7)</sub>); 55.991 (C<sub>(9)</sub>); 55.991 (OCH<sub>3</sub>); 56.298 (OCH<sub>3</sub>); 69.587 (NOCH<sub>2</sub>); 103.972 (C<sub>(13)</sub>); 109.004 (C<sub>(4)</sub>); 111.402 (C<sub>(1)</sub>); 125.683 (C<sub>(10)</sub>); 126.235 (C<sub>(5)</sub>); 143.314 (C<sub>(2)</sub>); 146.762 (C<sub>(3)</sub>); 148.314 (C<sub>(14)</sub>); 166.963 (C<sub>(12)</sub>); 198.495 (C<sub>(17)</sub>). Найдено, %: С 60.78, 60.75; Н 6.03, 5.98; N 7.34, 7.41; S 8.51, 8.43. С<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 60.94; Н 5.92; N 7.48; S 8.56. М 374.46.

*Авторы выражают искреннюю благодарность академику Афанасию Андреевичу Ахрему за внимание к проводимым исследованиям и полезные замечания при обсуждении экспериментальных данных и теоретических изысканий.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. А. Ахрем, Б. Б. Кузьмицкий, Ф. А. Лахвич, В. А. Хрипач, Ю. Л. Журавков, *Химия и биология иммунорегуляторов*, Зинатне, Рига, 1985, с. 265.
2. Н. А. Конопля, О. В. Гулякевич, А. Л. Михальчук, Б. Б. Кузьмицкий, *Весті АН Беларусі, Сер. хім. навук*, № 3, 91 (1994).
3. Г. С. Любин, И. Г. Дадьков, О. В. Гулякевич, Б. Б. Кузьмицкий, *Весті АН БССР, Сер. хім. навук*, № 2, 93 (1990).
4. А. А. Ахрем, Ф. А. Лахвич, Л. Г. Лис, Б. Б. Кузьмицкий, *Весті АН БССР, Сер. хім. навук*, № 6, 81 (1982).
5. M. V. Budnikova, L. G. Lis, D. V. Rubinov, A. L. Mikhalchuk, *Mendeleev Commun.*, 208 (1999).
6. М. В. Будникова, Д. В. Рубинов, А. Л. Михальчук, *ХГС*, 107 (2003).
7. *Общая органическая химия (азотсодержащие гетероциклы)*, под ред. Н. К. Кочеткова, Химия, Москва, **8**, 1985, с. 196, 255, 286.
8. Э. Р. Уждавини, *Токсикология органических соединений серы*, Зинатне, Рига, 1986, 195 с.
9. А. А. Ахрем, Ф. А. Лахвич, Л. Г. Лис, В. Н. Пшеничный, *ЖОрХ*, **15**, 1396 (1979).
10. А. Кросс, *Введение в практическую инфракрасную спектроскопию*, пер. с англ. Ю. А. Пентина, Наука, Москва, 1961, с. 111.
11. О. В. Свердлова, *Электронные спектры в органической химии*, Химия, Ленинград, 1973, 248 с.
12. Р. Байбл, *Интерпретация спектров ядерного магнитного резонанса*, Атомиздат, Москва, 1969, 224 с.

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

*Поступило в редакцию 13.06.2001*