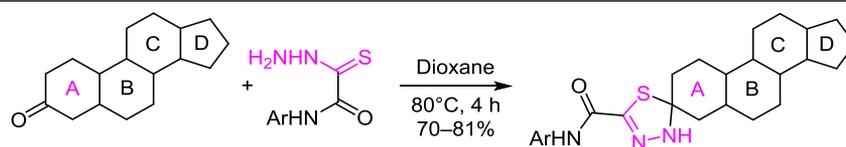


3-Спироандростензамещенные 1,3,4-тиадиазолины

Александр В. Комков¹, Леонид Г. Менчиков¹, Андрей С. Дмитренко¹,
Наталья Г. Колотыркина¹, Игорь В. Заварзин^{1*}

¹ Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия; e-mail: zavi@ioc.ac.ru

Поступило 16.04.2024
Принято после доработки 23.04.2024



Разработан метод синтеза 1,3,4-тиадиазиоловых спиро-стероидов по циклу А реакцией стероидных 3-кетонс с тиогидразидами оксаминовои кислоты. Показано, что при наличии в исходном стероиде кетогруппы как в цикле А, так и в цикле D реакция идет только по кетогруппе цикла А. Получен ряд новых стероидных 3-спироандростензамещенных 1,3,4-тиадиазиолов, которые можно легко ацетилировать по группе NH тиадиазола.

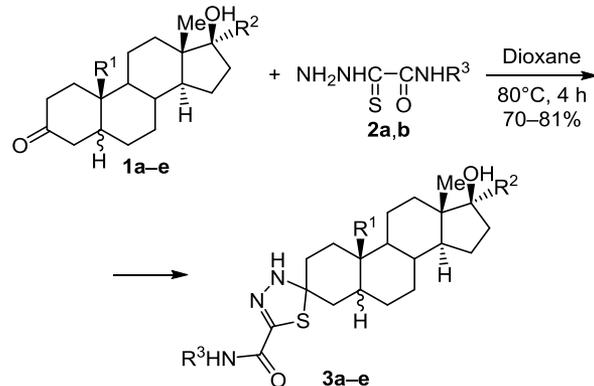
Ключевые слова: андростен, спиро-1,3,4-тиадиазиолоны, стероидные 3-кетоны, тиогидразиды оксаминовои кислоты.

Гетероциклические стероиды сочетают в себе свойства как стероидов, так и гетероциклов.^{1–3} Повышенный интерес представляют стероиды, спиро-соединенные с гетероциклами, среди которых есть соединения, обладающие рядом необычных свойств, в частности уникальной противовирусной активностью.^{3,4} Одними из наиболее изученных гетероциклических стероидов являются производные по циклу А стероида.^{5–8} Такие соединения имеют широкий спектр биологической активности. Поэтому расширение круга гетероциклов, спиро-соединенных со стероидами, является актуальным. В частности, заслуживают внимания 1,3,4-тиадиазола, которые находят широкое применение в качестве физиологически активных веществ разностороннего действия.^{9–16}

Недавно нами был разработан синтетический подход к нестероидным спиро-1,3,4-тиадиазолам гетероциклизацией тиогидразидов оксаминовои кислоты с циклическими кетонами.¹⁷ В настоящей работе эту реакцию мы использовали для синтеза 3-спироандростензамещенных 1,3,4-тиадиазиолов из доступных стероидных 3-кетонс.

Оказалось, что взаимодействие стереочистых стероидных 3-кетонс **1a–e** с тиогидразидами оксаминовои кислоты **2a,b** приводит к образованию стероидных спиро-тиадиазиолов **3a–e** с выходами 70–81% (на выделенный продукт, схема 1). Реакция протекает аналогично реакции шестичленных циклических нестероидных кетонс,¹⁷ при этом первоначально образующиеся ациклические гидразоны в условиях этой

Схема 1. Взаимодействие стероидных 3-кетонс **1a–e** с тиогидразидами оксаминовои кислоты **2a,b**

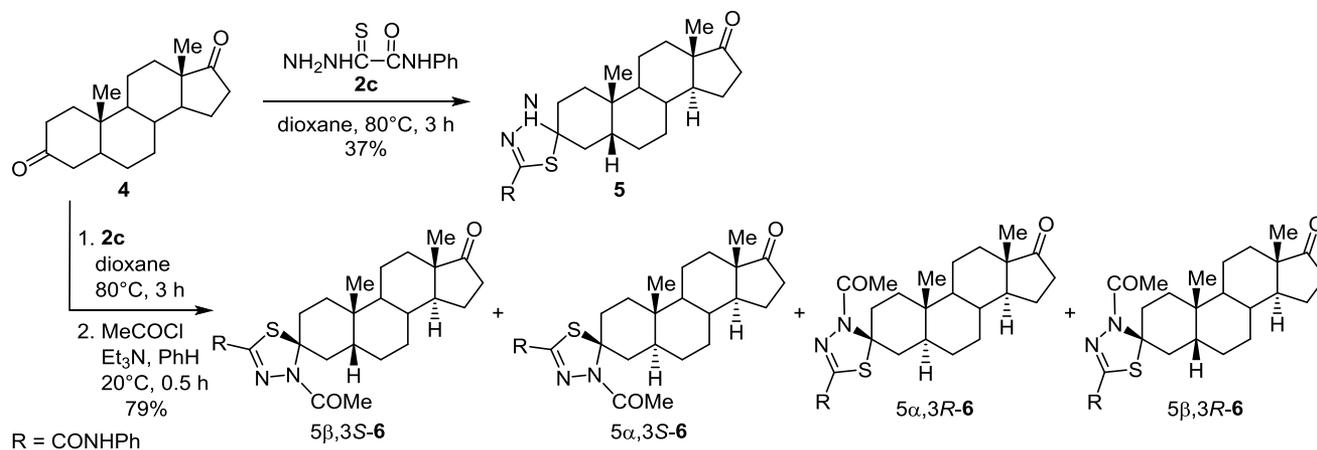


- 1 a** 5 β , R¹ = R² = Me; **b** 5 α , R¹ = R² = Me
c 5 α , R¹ = Me, R² = H; **d** 5 β , R¹ = R² = H; **e** 5 α , R¹ = R² = H
2 a R³ = 4-F₃CC₆H₄, **b** R³ = 4-MeOC₆H₄
3 a 5 β , R¹ = R² = Me, R³ = 4-F₃CC₆H₄
b 5 α , R¹ = R² = Me, R³ = 4-F₃CC₆H₄
c 5 α , R¹ = Me, R² = H, R³ = 4-MeOC₆H₄
d 5 β , R¹ = R² = H, R³ = 4-MeOC₆H₄
e 5 α , R¹ = R² = H, R³ = 4-MeOC₆H₄

реакции далее полностью циклизуются в 1,3,4-тиадиазола даже в отсутствие ацилирующих агентов.

Полученные производные 3'*H*-спиро[андростан-3,2'-1,3,4-тиадиазола] **3a–e** являются твердыми веществами белого цвета и, как в случае шестичленных нестероидных соединений, в растворах ДМСО-*d*₆ и CDCl₃ существуют исключительно в циклической спиро-

Схема 2. Превращения андростан-3,17-диона (4)



форме в виде двух изомеров по спироатому С-3 со значительным преобладанием одного из изомеров (содержание минорного изомера составляет 11–22%). Сигнал узлового спироатомы С-3 в спектрах ЯМР ¹³С соединений **3a–e** наблюдается при 87.4–89.2 м. д. В спектрах ЯМР ¹Н, записанных в ДМСО-*d*₆, сигнал протона тиадиазолиновой группы NH наблюдается при 8.40–8.64 м. д. (основной изомер) и 8.68–9.08 м. д. (минорный изомер), сигнал протона группы NHCO фиксируется при 9.88–10.42 м. д., а в спектрах ЯМР ¹Н, записанных в CDCl₃, сигнал протона тиадиазолиновой группы NH наблюдается при 6.04 м. д. (основной изомер) и 6.63 м. д. (минорный изомер), а сигнал протона группы NHCO фиксируется при 8.49 м. д. Для спектров ЯМР ¹³С соединений **3**, имеющих 5β-конфигурацию атома водорода, по сравнению со спектрами стероидов с 5α-конфигурацией, характерным является значительно более слабopольное значение химического сдвига атома углерода 19-CH₃ (23.0 м. д. в спектре соединения **3a** и 11.7 м. д. в спектрах соединений **3b,c**). В случае 19-норстероидов **3** различить соединения с 5β- и с 5α-конфигурацией протона можно также по спектру ЯМР ¹Н. Так, в спектре ЯМР ¹Н соединения **3d** с 5β-конфигурацией наблюдается характерный триплет (дублет дублетов с *J* = 13.5 Гц) аксиального протона 4-CH₂ при 2.09 м. д., а в спектре соединения **3e** с 5α-конфигурацией вместо триплета наблюдается дублет (*J* = 13.1 Гц) протона 4-CH₂ при 2.03 м. д., а более слабopольным является дублет дублетов (¹*J* = 13.2, ²*J* = 2.2 Гц) протона 2-CH₂ при 2.16 м. д. Изомеры соединений **3** в растворах находятся в равновесии с нециклической гидразоновой формой, которая присутствует в следовых количествах (в спектрах ЯМР ¹Н остаточные сигналы протонов групп NHCO и NHCS можно заметить при большом увеличении).

Еще один стероид – андростан-3,17-дион (**4**), содержащий кетогруппу как в цикле А, так и в цикле D, в тех же условиях в реакции с тиогидразидом *N*-фенил-оксаминоновой кислоты **2c** взаимодействует исключительно по кетогруппе цикла А, что приводит к образованию стероидного спироthиадиазолина **5** (схема 2). При этом в реакцию вводился стероид **4** в виде смеси

5β- и 5α-изомеров (соотношение 7:3), а в результате удалось выделить стереочистый 5β-спироthиадиазолин **5** с выходом 37%. Это, вероятно, связано с пониженной растворимостью в PhH соединения **5** по сравнению с 5α-аналогом. Как и в предыдущем случае, соединение **5** представляет собой смесь стереоизомеров по узловому спироатому (содержание минорного изомера – 16%). В спектре ЯМР ¹³С спиростероида **5** наблюдаются сигнал атома 19-CH₃ при 23.0 м. д., характерный для 5β-конфигурации, сигнал узлового спироатомы при 88.8 м. д. и сигнал углерода кетогруппы в положении С-17 при 219.6 м. д.

Отсутствие продуктов взаимодействия по циклу D стероида, по-видимому, связано с низкой реакционной способностью циклопентанового фрагмента, по сравнению с его шестичленным гомологом, что было нами обнаружено для нестероидных циклоалканонов.¹⁷

Полученные стероидные 1,3,4-тиадиазолины, благодаря наличию свободной группы NH, при определенных условиях в растворах могут существовать в виде нескольких форм (кольчато-цепная таутомерия), что ранее было нами установлено для нестероидных 1,3,4-тиадиазолинов.¹⁷ Для изучения биологической активности и потенциального применения в материаловедении используют стабильные формы, в первую очередь ацилпроизводные тиадиазолинов.

Оказалось, что продукты реакции андростан-3,17-диона (**4**) и тиогидразида **2c** могут быть легко ацетилированы по тиадиазолиновой группе NH ацетилхлоридом. В результате была получена смесь *N*-ацетилированных стероидных спироthиадиазолинов **6** (выход 79%, схема 2), из которой индивидуальные изомеры удалось выделить при помощи препаративной ТСХ. Последовательность хроматографической подвижности изомеров следующая: 5β,3R-6 > 5α,3R-6 > 5α,3S-6 > 5β,3S-6 (в системе CHCl₃–MeOH, 100:1).

В спектрах ЯМР ¹³С всех изомерных соединений **6** наблюдался сигнал углерода кетогруппы в положении С-17 при 220.6–221.2 м. д., сигнал узлового спироатомы – при 85.4–90.5 м. д., сигнал углерода группы 19-CH₃ в спектрах 5β,3S- и 5β,3R-изомеров наблюдался соответственно при 23.0 и 22.2 м. д., а в спектрах 5α,3R- и

5 α ,3*S*-изомеров – соответственно при 11.8 и 13.5 м. д. В спектрах ЯМР ^1H изомеров 5 β ,3*S*-6, 5 α ,3*S*-6, по сравнению со спектрами изомеров 5 α ,3*R*-6, 5 β ,3*R*-6 и неацетилованного продукта **5**, имеется значительный слабополюсный сдвиг сигнала аксиального протона 4-CH₂, вызванный анизотропным эффектом карбонильной группы ацетилового фрагмента (триплет при 3.56 м. д. ($J = 13.5$ Гц) в спектре изомера 5 β ,3*S*-6, триплет при 3.08 м. д. ($J = 13.0$ Гц) в спектре изомера 5 α ,3*S*-6, мультиплет при 2.33–2.41 м. д. в спектре изомера 5 β ,3*R*-6, мультиплет при 2.37–2.41 м. д. в спектре изомера 5 α ,3*R*-6, триплет при 2.24 м. д. ($J = 12.0$ Гц) в спектре соединения **5**).

Таким образом, нами впервые получены 1,3,4-тиадиазолиновые спиростероиды по циклу А реакцией стероидных 3-кетонатов с тиогидразидами оксаминовой кислоты. Показано, что при наличии в исходном стероиде кетогруппы как в цикле А, так и в цикле D, реакция идет только по кетогруппе цикла А. Полученные соединения в растворах существуют исключительно в циклической спироформе и могут быть легко ацетилированы по группе NH тиадиазола.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрометре Bruker Alpha в таблетках с KBr. Спектры ЯМР ^1H , ^{19}F , ^{13}C , ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC, COSY зарегистрированы на приборах Bruker AV-600 (600, 565, 151 МГц) и Bruker AM-300 (300 и 282 МГц). Внутренний стандарт – сигналы ДМСО- d_6 (2.50 и 39.5 м. д. для ядер ^1H и ^{13}C соответственно) и CDCl₃ (7.27 и 77.0 м. д. для ядер ^1H и ^{13}C соответственно). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C сделано на основании данных двумерных спектров ЯМР. Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на масс-спектрометре Bruker MicroTOF, ионизация электрораспылением с использованием Q-TOF-детектирования. Температуры плавления определены на приборе Кофлера и не исправлены. ТСХ-анализ проведен с использованием пластин Silicagel 60 F₂₅₄. Хроматограммы визуализированы с помощью УФ лампы (254 нм). Колоночная хроматография проведена на силикагеле 60 (0.063–0.200 мм, Merck).

Все реакции проведены с использованием свежеперегнанных растворителей. Коммерческие реагенты использованы без дополнительной очистки.

Для номенклатуры производных стероидов использованы окончательные правила номенклатуры стероидов, опубликованные Объединенной комиссией по биохимической номенклатуре IUPAC.^{18,19}

Получение соединений 3а–е (общая методика). Смесь 0.2 ммоль соответствующего стероидного 3-кетона (61 мг соединения **1a,b**, 58 мг соединения **1c**, 55 мг соединения **1d,e**) и 0.18 ммоль соответствующего тиогидразида (47 мг соединения **2a**, 41 мг соединения **2b**) в 5 мл диоксана перемешивают в течение 4 ч на водяной бане при 80°C, диоксан удаляют при пониженном давлении, остаток или перекристаллизовывают из PhH, или растворяют в PhH и высаживают петролевым эфиром.

Получают соединения **3а–е** в виде смеси изомеров по асимметрическому спироцентру (по атому С-3 стероидной молекулы) со значительным преобладанием одного из изомеров.

17 β -Гидрокси-17 α -метил-N-[4-(трифторметил)фенил]-3'H-спиро[5 β -андростан-3,2'-[1,3,4]гиадиазол]-5'-карбоксамид (3a**)**, смесь 3*R*- и 3*S*-изомеров (содержание минорного изомера по спектру ЯМР ^1H в ДМСО- d_6 – 11%). После удаления диоксана остаток растворяют в 4 мл PhH и высаживают 16 мл петролейного эфира. Выход 72 мг (73%), белое твердое вещество, т.пл. 142–143°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3386 (NH), 1677 (CO), 1617, 1600, 1531, 1324 (CF₃). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): (в скобках указаны характерные сигналы минорного изомера) 0.73 (3H, с, 18-CH₃); 0.93 (0.97) (3H, с, 19-CH₃); 0.93–0.98 (1H, м, 7-CH₂); 1.04–1.26 (6H, м, 14-CH, 1,6,11,12,15-CH₂); 1.08 (3H, с, CH₃); 1.27–1.32 (1H, м, 9-CH); 1.39–1.55 (7H, м, 5,8-CH, 7,11,12,15,16-CH₂); 1.72–1.90 (6H, м, 1,2,4,16-CH₂); 2.25 (1H, т, $J = 13.5$, 4-CH₂); 4.06 (1H, с, OH); 7.65 (2H, д, $J = 8.7$, C₆H₄); 7.95 (2H, д, $J = 8.7$, C₆H₄); 8.64 (9.08) (1H, с, NH); 10.42 (1H, с, NHCO). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): (в скобках указаны сигналы минорного изомера) 0.85 (3H, с, 18-CH₃); 0.95–1.02 (1H, м, 7-CH₂); 1.00 (1.02) (3H, с, 19-CH₃); 1.24 (3H, с, CH₃); 1.20–2.30 (21H, м, CH₂ и CH стероидные); 6.04 (6.63) (1H, с, NH); 7.60 (д, $J = 8.5$, C₆H₄); 7.71 (д, $J = 8.5$, C₆H₄); 8.49 (1H, с, NHCO). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): (в скобках указаны характерные сигналы минорного изомера) 14.1 (18-CH₃); 20.2 (11-CH₂); 23.0 (22.3) (19-CH₃); 23.0 (15-CH₂); 26.0 (CH₃); 26.1 (7-CH₂); 26.3 (6-CH₂); 31.6 (12-CH₂); 33.7 (2-CH₂); 34.5 (C-10); 34.7 (1-CH₂); 36.1 (8-CH); 38.4 (16-CH₂); 39.5 (4-CH₂); 40.1 (9-CH); 41.5 (5-CH); 45.3 (C-13); 50.5 (14-CH); 79.7 (C-17); 89.2 (C-3); 119.9 (3'',5''-CH); 123.6 (к, $J_{\text{CF}} = 31.7$, C-4''); 124.2 (к, $J_{\text{CF}} = 124.2$, CF₃); 125.8 (2'',6''-CH); 137.2 (C-5''); 142.1 (C-1''); 158.9 (CO). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: –61.1. Найдено, m/z : 550.2706 [M+H]⁺. C₂₉H₃₉F₃N₃O₂S. Вычислено, m/z : 550.2710.

17 β -Гидрокси-17 α -метил-N-[4-(трифторметил)фенил]-3'H-спиро[5 α -андростан-3,2'-[1,3,4]гиадиазол]-5'-карбоксамид (3b**)**, смесь 3*R*- и 3*S*-изомеров (содержание минорного изомера по спектру ЯМР ^1H в ДМСО- d_6 – 18%). После удаления диоксана остаток растворяют в 3 мл PhH и высаживают 6 мл петролейного эфира. Выход 75 мг (76%), белое твердое вещество, т.пл. 222–224°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3272 (NH), 1663 (CO), 1604, 1535, 1323 (CF₃). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): (в скобках указаны характерные сигналы минорного изомера) 0.60–0.66 (1H, м, 9-CH); 0.73 (3H, с, 18-CH₃); 0.81 (0.79) (3H, с, 19-CH₃); 0.83–0.90 (1H, м, 12-CH₂); 1.00–1.07 (1H, м, 1-CH₂); 1.08 (3H, с, CH₃); 1.11–1.28 (7H, м, 6,7,11,15-CH₂, 5,14-CH); 1.32–1.54 (5H, м, 11,12,15,16-CH₂, 8-CH); 1.60–1.65 (1H, м, 6-CH₂); 1.69–1.81 (4H, м, 1,4,16-CH₂); 1.88 (1H, т, $J = 14.2$, 2-CH₂); 2.02 (1H, д, $J = 14.2$, 2-CH₂); 4.03 (1H, с, OH); 7.65 (2H, д, $J = 8.7$, C₆H₄); 7.95 (2H, д, $J = 8.7$, C₆H₄); 8.65 (8.98) (1H, с, NH); 10.42 (10.38) (1H, с, NHCO). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 11.7 (19-CH₃); 14.2

(18-CH₃); 20.4 (11-CH₂); 23.0 (15-CH₂); 26.1 (CH₃); 27.8 (7-CH₂); 31.2 (6-CH₂); 31.3 (12-CH₂); 34.9 (2-CH₂); 35.4 (C-10); 35.8 (8-CH); 36.1 (1-CH₂); 38.3 (16-CH₂); 41.3 (4-CH₂); 44.5 (5-CH); 45.2 (C-13); 50.1 (14-CH); 53.5 (9-CH); 79.7 (C-17); 88.4 (C-3); 119.9 (3",5"-CH); 123.4 (к, $J_{CF} = 31.7$, C-4"); 124.2 (к, $J_{CF} = 268.8$, CF₃); 125.8 (2",6"-CH); 137.3 (C-5"); 142.1 (C-1"); 158.9 (CO). Спектр ЯМР ¹⁹F (565 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: -60.4. Найдено, *m/z*: 550.2704 [M+H]⁺. C₂₉H₃₉F₃N₃O₂S. Вычислено, *m/z*: 550.2710.

17β-Гидрокси-N-(4-метоксифенил)-3H'-спиро-[5α-андростан-3,2'-[1,3,4]тиадиазол]-5'-карбоксамид (3с), смесь 3*R*- и 3*S*-изомеров (содержание минорного изомера по спектру ЯМР ¹H в ДМСО-*d*₆ – 16%). После удаления диоксана к остатку добавляют 10 мл PhH, нагревают до кипения, охлаждают до 20°C, отфильтровывают. Выход 63 мг (70%), белое твердое вещество, т. пл. 191–193°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3387 (NH), 1664 (CO), 1597, 1527, 1511. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): (в скобках указаны характерные сигналы минорного изомера) 0.60–0.66 (1H, м, 9-CH); 0.62 (3H, с, 18-CH₃); 0.80 (3H, с, 19-CH₃); 0.80–1.04 (4H, м, 14-CH, 1,6,12-CH₂); 1.10–1.35 (7H, м, 5,8-CH, 7,11,15,16-CH₂); 1.45–1.53 (2H, м, 11,15-CH₂); 1.60–1.65 (1H, м, 6-CH₂); 1.70–1.88 (5H, м, 2,4,12,16-CH₂); 2.02 (1H, д, *J* = 14.2, 2-CH₂); 3.42 (1H, т, *J* = 8.0, 17-CH); 3.72 (3H, с, OCH₃); 4.42 (1H, с, 17-OH); 6.87 (2H, д, *J* = 8.2, C₆H₄); 7.61 (2H, д, *J* = 8.2, C₆H₄); 8.43 (8.80) (1H, с, NH); 9.92 (9.88) (1H, с, NHCO). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 11.3 (18-CH₃); 11.7 (19-CH₃); 20.3 (11-CH₂); 23.1 (15-CH₂); 27.8 (7-CH₂); 29.8 (16-CH₂); 31.0 (6-CH₂); 34.8 (2-CH₂); 35.1 (8-CH); 35.5 (C-10); 36.2 (1-CH₂); 36.5 (12-CH₂); 41.2 (4-CH₂); 42.6 (C-13); 44.6 (5-CH); 50.4 (14-CH); 53.7 (9-CH); 55.1 (OCH₃); 80.0 (17-CH); 88.0 (C-3); 113.7 (3",5"-CH); 121.7 (2",6"-CH); 131.5 (C-1"); 138.3 (C-5"); 155.5 (C-4"); 158.0 (CO). Найдено, *m/z*: 498.2773 [M+H]⁺. C₂₈H₄₀N₃O₃S. Вычислено, *m/z*: 498.2785.

17β-Гидрокси-N-(4-метоксифенил)-3H'-спиро[19-нор-5β-андростан-3,2'-[1,3,4]тиадиазол]-5'-карбоксамид (3д), смесь 3*R*- и 3*S*-изомеров (содержание минорного изомера по спектру ЯМР ¹H в ДМСО-*d*₆ – 15%). После удаления диоксана, остаток перекристаллизовывают из 10 мл PhH. Выход 63 мг (72%), белое твердое вещество, т. пл. 243–244°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3358 (NH), 1664 (CO), 1619, 1601, 1534, 1514. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): (в скобках указаны характерные сигналы минорного изомера) 0.64 (3H, с, 18-CH₃); 0.90–1.07 (5H, м, 10,14-CH, 1,7,12-CH₂); 1.11–1.17 (2H, м, 9-CH, 15-CH₂); 1.28–1.51 (6H, м, 8-CH, 1,6,7,15,16-CH₂); 1.57–1.81 (6H, м, 5-CH, 2,4,6,11,12-CH₂); 1.82–1.93 (3H, м, 2,11,16-CH₂); 2.09 (1H, т, *J* = 13.5, 4-CH₂); 3.44 (1H, т, д, *J* = 8.0, $J_{H,OH} = 3.0$, 17-CH); 3.71 (3H, с, OCH₃); 4.42 (1H, с, 17-OH); 6.87 (2H, д, *J* = 9.0, C₆H₄); 7.60 (2H, д, *J* = 9.0, C₆H₄); 8.40 (8.85) (1H, с, NH); 9.92 (9.86) (1H, с, NHCO). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 11.2 (18-CH₃); 22.9 (15-CH₂); 25.0 (11-CH₂); 25.5 (7-CH₂); 25.7 (1-CH₂); 29.9 (16-CH₂); 30.6 (6-CH₂); 32.8 (2-CH₂); 35.3 (5-CH); 36.8 (12-CH₂); 38.1 (9-CH); 39.8 (8-CH); 39.8 (4-CH₂); 41.2 (10-CH); 42.8 (C-13); 49.8

(14-CH); 55.1 (OCH₃); 80.2 (17-CH); 88.7 (C-3); 113.7 (3",5"-CH); 121.6 (2",6"-CH); 131.5 (C-1"); 138.4 (C-5"); 155.5 (C-4"); 158.0 (CO). Найдено, *m/z*: 484.2620 [M+H]⁺. C₂₇H₃₈N₃O₃S. Вычислено, *m/z*: 484.2628.

17β-Гидрокси-N-(4-метоксифенил)-3H'-спиро[19-нор-5α-андростан-3,2'-[1,3,4]тиадиазол]-5'-карбоксамид (3е), смесь 3*R*- и 3*S*-изомеров (содержание минорного изомера по спектру ЯМР ¹H в ДМСО-*d*₆ – 22%). После удаления диоксана остаток растворяют в 4 мл PhH и высаживают 4 мл петролейного эфира. Выход 70 мг (81%), белое твердое вещество, т. пл. 182–184°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3358 (NH), 1663 (CO), 1597, 1529, 1511. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): (в скобках указаны характерные сигналы минорного изомера) 0.59 (1H, к, д, *J* = 13.8, *J* = 3.8, 9-CH); 0.64 (3H, с, 18-CH₃); 0.75 (1H, к, д, *J* = 13.9, *J* = 3.9, 10-CH); 0.82–0.99 (4H, м, 14-CH, 1,7,12-CH₂); 1.00–1.09 (4H, м, 6,11-CH₂, 5,8-CH); 1.10–1.18 (1H, м, 15-CH₂); 1.29–1.36 (1H, м, 16-CH₂); 1.42–1.50 (2H, м, 4,15-CH₂); 1.56–1.61 (2H, м, 6,7-CH₂); 1.63 (1H, т, д, *J* = 13.3, *J* = 3.9, 2-CH₂); 1.67–1.74 (2H, м, 11,12-CH₂); 1.79–1.86 (1H, м, 16-CH₂); 1.94 (1H, д, д, ¹*J* = 13.6, ²*J* = 3.1, 1-CH₂); 2.03 (2.11) (1H, д, *J* = 13.1, 4-CH₂); 2.16 (2.24) (1H, д, д, ¹*J* = 13.2, ²*J* = 2.2, 2-CH₂); 3.45 (1H, т, *J* = 8.0, 17-CH); 3.72 (3H, с, OCH₃); 4.40 (1H, с, 17-OH); 6.87 (2H, д, *J* = 9.0, C₆H₄); 7.60 (2H, д, *J* = 9.0, C₆H₄); 8.46 (8.68) (1H, с, NH); 9.88 (9.84) (1H, с, NHCO). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 11.2 (18-CH₃); 22.9 (15-CH₂); 25.1 (11-CH₂); 27.7 (1-CH₂); 29.9 (16-CH₂); 30.0 (7-CH₂); 32.7 (6-CH₂); 36.5 (12-CH₂); 38.8 (2-CH₂); 40.8 (5,8-CH); 42.7 (C-13); 45.6 (10-CH); 45.9 (4-CH₂); 47.5 (9-CH); 49.6 (14-CH); 55.2 (OCH₃); 80.1 (17-CH); 87.4 (C-3); 113.7 (3",5"-CH); 121.7 (2",6"-CH); 131.5 (C-1"); 138.2 (C-5"); 155.5 (C-4"); 158.0 (CO). Найдено, *m/z*: 484.2622 [M+H]⁺. C₂₇H₃₈N₃O₃S. Вычислено, *m/z*: 484.2628.

17-Оксо-N-фенил-3H'-спиро[5β-андростан-3,2'-[1,3,4]тиадиазол]-5'-карбоксамид (5), смесь 3*R*- и 3*S*-изомеров (содержание минорного изомера по спектру ЯМР ¹H – 16%). К смеси 86 мг (0.3 ммоль) 5β- и 5α-изомеров (соотношение 7:3) андростан-3,17-диона (4) добавляют 3 мг (0.27 ммоль) тиогидрида *N*-фенилоксиаминовой кислоты 2с в 5 мл сухого диоксана. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч на водяной бане при 80°C, диоксан удаляют при пониженном давлении, остаток промывают 3 мл PhH. Выход 46 мг (37%), белое твердое вещество, т. пл. 263–265°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3392 (NH), 3324 (NH), 1731 (CO), 1672 (CON), 1597, 1526. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): (в скобках указаны характерные сигналы минорного изомера) 0.79 (3H, с, 18-CH₃); 0.95 (3H, с, 19-CH₃); 1.02–1.10 (2H, м, 1,7-CH₂); 1.12–1.17 (1H, м, 12-CH₂); 1.20–1.30 (3H, м, 14-CH, 6,11-CH₂); 1.38 (1H, т, *J* = 12.0, 9-CH); 1.43–1.52 (3H, м, 5-CH, 11,15-CH₂); 1.53–1.62 (2H, м, 8-CH, 7-CH₂); 1.68 (1H, д, *J* = 16.0, 12-CH₂); 1.74–1.83 (3H, м, 1,2,4-CH₂); 1.84–1.90 (3H, м, 2,6,15-CH₂); 2.01 (1H, д, т, *J* = 12.0, *J* = 6.0, 16-CH₂); 2.24 (1H, т, *J* = 12.0, 4-CH₂); 2.40 (1H, д, д, ¹*J* = 12.0, ²*J* = 6.0, 16-CH₂); 7.05 (1H, т, *J* = 7.9, H-4 Ph); 7.28 (2H, т, *J* = 7.9, H-3,5 Ph); 7.69 (2H, д, *J* = 7.9, H-2,6 Ph); 8.46 (8.92) (1H, с, NH); 10.01 (9.92)

(1H, с, NHCO). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 13.4 (18-CH₃); 19.8 (11-CH₂); 21.3 (15-CH₂); 23.0 (19-CH₃); 25.1 (7-CH₂); 26.0 (6-CH₂); 31.6 (12-CH₂); 33.7 (2-CH₂); 34.6 (8-CH); 34.7 (1-CH₂, C-10); 35.3 (16-CH₂); 39.8 (4-CH₂); 40.1 (9-CH); 41.5 (5-CH); 47.1 (C-13); 51.0 (14-CH); 88.8 (C-3); 120.0 (C-2,6 Ph); 123.5 (C-4 Ph); 128.5 (C-3,5 Ph); 138.0 (C-5'); 138.3 (C-1 Ph); 158.3 (CON); 219.6 (C-17). Найдено, m/z : 466.2517 [M+H]⁺. C₂₇H₃₆N₃O₂S. Вычислено, m/z : 466.2523.

3'-Ацетил-17-оксо-N-фенил-3H'-спиро[андростан-3,2'-[1,3,4]тиадиазол]-5'-карбоксамид (6), смесь изомеров 5 β ,3R-6, 5 α ,3R-6, 5 β ,3R-6 и 5 α ,3S-6. К смеси 127 мг (0.44 ммоль) 5 β - и 5 α -изомеров (соотношение 7:3) андростан-3,17-диона (4) добавляют 87 мг (0.44 ммоль) тиогидразида N-фенилоксиминовой кислоты 2с и 6 мл сухого диоксана. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч на водяной бане при 80°C, диоксан удаляют при пониженном давлении, к остатку добавляют 10 мл PhH, 0.094 мл (1.32 ммоль) MeCOCl и 0.22 мл (1.58 ммоль) Et₃N. Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 30 мин, добавляют 10 мл H₂O и 10 мл PhH, встряхивают, органический слой отделяют, сушат Na₂SO₄, растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток в CHCl₃ наносят на колонку с SiO₂. Элюируют смесью CHCl₃-MeOH, 300:1; 150:1; 100:1. Растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток закристаллизовывают 3 мл петролейного эфира и получают 177 мг (79%) белого твердого вещества в виде смеси изомеров 5 β ,3R-6, 5 α ,3R-6, 5 α ,3S-6 и 5 β ,3S-6. Эту смесь разделяют при помощи препаративной ТСХ на пластине фирмы Merck в системе CHCl₃-MeOH, 300:1 (3 прогона пластины). Последовательность хроматографической подвижности в системе: 5 β ,3R-6 > 5 α ,3R-6 > 5 α ,3S-6 > 5 β ,3S-6. В результате получают индивидуальные изомеры (примеси других изомеров 8–17%).

5 β ,3S-Изомер. Чистота 84%, т. пл. 145–147°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3401 (NH), 1737 (CO), 1684 (CON), 1600, 1576, 1535, 1499. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 0.87 (3H, с, 18-CH₃); 1.02 (3H, с, 19-CH₃); 1.13–1.22 (2H, м, 1,7-CH₂); 1.25–1.68 (10H, м, 5,8,9,14-CH, 6,7,11,12,15-CH₂); 1.77 (1H, д, $J = 13.5$, т, $J = 2.5$, 4-CH₂); 1.85 (1H, д, т, $J = 13.5$, $J = 2.5$, 12-CH₂); 1.87–1.99 (4H, м, 1,2,6,15-CH₂); 2.09 (1H, д, д, $^1J = 16.0$, $^2J = 6.0$, 16-CH₂); 2.40 (3H, с, NCOCH₃); 2.45 (1H, д, д, $^1J = 16.0$, $^2J = 6.0$, 16-CH₂); 3.10 (1H, т, д, $J = 13.5$, $J = 4.0$, 2-CH₂); 3.56 (1H, т, $J = 13.5$, 4-CH₂); 7.18 (1H, т, $J = 7.9$, H-4 Ph); 7.38 (2H, т, $J = 7.9$, H-3,5 Ph); 7.60 (2H, д, $J = 7.9$, H-2,6 Ph); 8.27 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 13.9 (18-CH₃); 20.4 (11-CH₂); 21.8 (15-CH₂); 23.0 (19-CH₃); 24.8 (COCH₃); 25.4 (7-CH₂); 26.5 (6-CH₂); 31.6 (12-CH₂); 31.7 (2-CH₂); 34.9 (C-10); 35.2 (8-CH); 35.6 (1-CH₂); 36.0 (16-CH₂); 37.0 (4-CH₂); 41.0 (5-CH); 42.2 (9-CH); 47.8 (C-13); 51.3 (14-CH); 91.8 (C-3); 119.9 (C-2,6 Ph); 125.1 (C-4 Ph); 129.2 (C-3,5 Ph); 136.5 (C-1 Ph); 146.4 (C-5'); 156.4 (CONPh); 170.9 (NCOCH₃); 221.0 (C-17). Найдено, m/z : 508.2613 [M+H]⁺. C₂₉H₃₈N₃O₃S. Вычислено, m/z : 508.2628.

5 α ,3R-Изомер. Чистота 92%, т. пл. 175–178°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3286 (NH), 1736 (CO), 1687, 1671

(CON), 1600, 1572, 1540, 1500. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 0.78 (1H, т, д, $J = 11.5$, $J = 3.5$, 9-CH); 0.88 (3H, с, 18-CH₃); 0.98 (3H, с, 19-CH₃); 0.99–1.06 (1H, м, 6-CH₂); 1.14 (1H, т, д, $J = 10.2$, $J = 3.8$, 1-CH₂); 1.22–1.38 (6H, м, 5,14-CH, 7,11,12-CH₂); 1.49–1.70 (3H, м, 11,15-CH₂, 8-CH); 1.81–1.88 (4H, м, 1,4,6,12-CH₂); 1.92–1.98 (1H, м, 15-CH₂); 2.02–2.08 (1H, м, 2-CH₂); 2.11 (1H, т, $J = 8.7$, 16-CH₂); 2.40 (3H, с, NCOCH₃); 2.45 (1H, д, д, $^1J = 19.3$, $^2J = 8.7$, 16-CH₂); 3.08 (1H, т, $J = 13.0$, 4-CH₂); 3.19 (1H, т, д, $J = 13.7$, $J = 4.3$, 2-CH₂); 7.18 (1H, т, $J = 7.9$, H-4 Ph); 7.38 (2H, т, $J = 7.9$, H-3,5 Ph); 7.60 (2H, д, $J = 7.9$, H-2,6 Ph); 8.27 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 11.8 (19-CH₃); 13.4 (18-CH₃); 20.4 (11-CH₂); 21.3 (15-CH₂); 24.5 (NCOCH₃); 27.5 (7-CH₂); 30.1 (6-CH₂); 31.0 (12-CH₂); 32.4 (2-CH₂); 34.5 (8-CH); 35.4 (16-CH₂); 36.3 (1-CH₂, C-10); 38.7 (4-CH₂); 45.1 (5-CH); 47.3 (13-C); 51.1 (14-CH); 53.3 (9-CH); 90.5 (C-3); 119.4 (C-2,6 Ph); 124.7 (C-4 Ph); 128.8 (C-3,5 Ph); 136.0 (C-1 Ph); 145.9 (C-5'); 156.0 (CONPh); 170.4 (NCOCH₃); 220.6 (C-17). Найдено, m/z : 508.2617 [M+H]⁺. C₂₉H₃₈N₃O₃S. Вычислено, m/z : 508.2628.

5 β ,3R-Изомер. Чистота 91%, т. пл. 168–170°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3399 (NH), 1737 (CO), 1685 (CON), 1600, 1572, 1536, 1499. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 0.88 (3H, с, 18-CH₃); 0.88–0.94 (1H, м, 9-CH); 0.94–1.02 (1H, м, 7-CH₂); 1.06 (3H, с, 19-CH₃); 1.27–1.34 (3H, м, 14-CH, 1,12-CH₂); 1.40–1.65 (7H, м, 1,6,7,11,15-CH₂, 8-CH); 1.78–1.87 (3H, м, 2,6,12-CH₂); 1.93–1.98 (1H, м, 15-CH₂); 2.08 (1H, д, т, $J = 19.4$, $J = 9.5$, 16-CH₂); 2.33–2.41 (3H, м, 5-CH, 4-CH₂); 2.39 (3H, с, NCOCH₃); 2.45 (1H, д, д, $^1J = 19.4$, $^2J = 8.7$, 16-CH₂); 2.70 (1H, т, д, $J = 13.7$, $J = 3.0$, 2-CH₂); 7.18 (1H, т, $J = 7.9$, H-4 Ph); 7.38 (2H, т, $J = 7.9$, H-3,5 Ph); 7.60 (2H, д, $J = 7.9$, H-2,6 Ph); 8.27 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 13.8 (18-CH₃); 20.9 (11-CH₂); 21.7 (15-CH₂); 22.2 (19-CH₃); 24.5 (NCOCH₃); 25.7 (7-CH₂); 25.9 (6-CH₂); 31.7 (12-CH₂); 32.4 (2-CH₂); 34.0 (C-10); 35.3 (8-CH); 35.4 (1-CH₂); 35.9 (16-CH₂); 37.4 (5-CH); 41.0 (4-CH₂); 47.8 (C-13); 49.2 (9-CH); 51.2 (14-CH); 88.2 (C-3); 119.9 (C-2,6 Ph); 125.1 (C-4 Ph); 129.2 (C-3,5 Ph); 136.5 (C-1 Ph); 146.0 (C-5'); 156.4 (CONPh); 170.3 (NCOCH₃); 221.0 (C-17). Найдено, m/z : 508.2618 [M+H]⁺. C₂₉H₃₈N₃O₃S. Вычислено, m/z : 508.2628.

5 α ,3S-Изомер. Чистота 83%, т. пл. 108–110°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3325 (NH), 1736 (CO), 1684 (CON), 1600, 1573, 1536, 1499. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 0.86 (3H, с, 19-CH₃); 0.88 (3H, с, 18-CH₃); 0.90–0.96 (1H, м, 9-CH); 1.06 (1H, к, д, $J = 12.3$, $J = 4.1$, 6-CH₂); 1.15–1.38 (5H, м, 14-CH, 7,11,12-CH₂); 1.48–1.70 (3H, м, 1,11,15-CH₂); 1.77–1.86 (2H, м, 6,12-CH₂); 1.90–2.02 (4H, м, 4,15-CH₂, 5,8-CH); 2.05–2.14 (2H, м, 2,16-CH₂); 2.37–2.41 (1H, м, 4-CH₂); 2.42 (3H, с, NCOCH₃); 2.45 (1H, д, д, $^1J = 19.2$, $^2J = 8.5$, 16-CH₂); 2.68 (1H, т, д, $J = 20.2$, $J = 8.8$, 2-CH₂); 7.18 (1H, т, $J = 7.9$, H-4 Ph); 7.38 (2H, т, $J = 7.9$, H-3,5 Ph); 7.60 (2H, д, $J = 7.9$, H-2,6 Ph); 8.27 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 13.5 (19-CH₃); 13.8 (18-CH₃); 20.4 (11-CH₂); 21.7 (15-CH₂); 27.6 (7-CH₂); 30.3 (6-CH₂); 31.5 (12-CH₂); 34.2 (2-CH₂); 35.2 (1-CH₂, 8-CH, C-10); 35.8

(16-CH₂); 41.5 (5-CH); 44.7 (4-CH₂); 47.8 (C-13); 51.4 (14-CH); 54.1 (9-CH); 85.4 (C-3); 119.9 (C-2,6 Ph); 125.1 (C-4 Ph); 129.2 (C-3,5 Ph); 136.5 (C-1 Ph); 146.5 (5'-C); 156.4 (CONPh); 170.4 (NCOCH₃); 221.20 (C-17). Найдено, *m/z*: 508.2616 [M+H]⁺. C₂₉H₃₈N₃O₃S. Вычислено, *m/z*: 508.2628.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁹F и масс-спектры высокого разрешения синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Список литературы

1. Farhan, A. M.; Alshamusi, Q. K.; Jebur, M. H. *J. Phys.: Conf. Ser.* **2021**, 1853, 012057.
2. Elattar, K. M.; El-Mekabaty, A. *J. Heterocycl. Chem.* **2021**, 58, 389.
3. Malykh, A. G.; Pavlov, A. R.; Komkov, A. V.; Volkova, Y. A.; Menchikov, L. G.; Zavarzin, I. V. *Mendeleev Commun.* **2021**, 31, 667.
4. Verma, D.; Thompson, J.; Swaminathan, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2016**, 113, 3609.
5. Zhang, B.-L.; Zhang, E.; Pang, L.-P.; Song, L.-X.; Li, Y.-F.; Yu, B.; Liu, H.-M. *Steroids* **2013**, 78, 1200.
6. Ke, S. *Mini-Rev. Med. Chem.*, **2018**, 18, 745.
7. Vorontsova, S. K.; Scherbakov, A. M.; Minyaev, M. E.; Menchikov, L. G.; Zavarzin, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2024**, 60, 205.
8. Sukhanova, A. A.; Present, M. A.; Fakhrutdinov, A. N.; Zavarzin, I. V. *Russ. Chem. Bull.* **2023**, 72, 1855.
9. Li, Y.; Geng, J.; Liu, Y.; Yu, S.; Zhao, G. *ChemMedChem* **2013**, 8, 27.
10. Hu, Y.; Li, C.-Y.; Wang, X.-M.; Yang, Y.-H.; Zhu, H.-L. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 5572.
11. Jain, A. K.; Sharma, S.; Vaidya, A.; Ravichandran, V.; Agrawal, R. K. *Chem. Biol. Drug Des.* **2013**, 81, 557.
12. Matysiak, J. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2015**, 15, 762.
13. Anthwal, T.; Nain, S. *Front. Chem.* **2021**, 9, 671212.
14. Atmaram, U. A.; Roopan, S. M. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2022**, 106, 3489.
15. Anthwal, T.; Paliwal, S.; Nain, S. *Chemistry* **2022**, 4, 1654.
16. Bala, M.; Piplani, P.; Ankalg, A.; Jain, A.; Chandel, L. *Med. Chem.* **2023**, 19, 730.
17. Komkov, A. V.; Menchikov, L. G.; Dmitrenok, A. S.; Kolotyorkina, N. G.; Zavarzin, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2024**, 60, 183.
18. Moss, G. P. *Pure Appl. Chem.* **1989**, 61, 1783.
19. IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature (JCBN) *Eur. J. Biochem.* **1989**, 186, 429.