



УДК 547.91 : 547.92

ПРИМЕНЕНИЕ КИСЛОТЫ МЕЛЬДРУМА В СИНТЕЗЕ
НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ БИОРЕГУЛЯТОРОВ

II. СИНТЕЗ АЦИЛАЦЕТАТОВ ОКСИСТЕРОИДОВ

Селецкий В. М., Сегаль Г. М., Торгов И. В.

*Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина
Академии наук СССР, Москва*

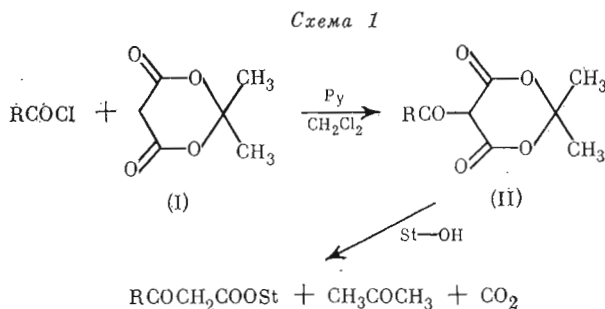
Осуществлен синтез ацилацетатов оксистероидов, представляющий интерес для получения аналогов высокоактивных гормональных препаратов пролонгированного действия, стероидных гаптенов, а также для проведения аффинной хроматографии стероидных рецепторов. Метод является мягким и может быть использован для этерификации оксисоединений с лабильной ОН-группой.

Этерификация природных и модифицированных стероидных соединений имеет важное значение при получении высокоактивных препаратов пролонгированного действия. В медицинской практике широко используются капронаты и энантаты тестостерона, 17 α -оксипрогестерона и др. [1]. Сложные эфиры 17 α -оксипрогестерона применяются как оральные гестагены для лечения некоторых расстройств в период беременности [2]. Ряд сложных эфиров гидрокортизона (по ОН-группам при С17 и С21) проявляет высокий противовоспалительный эффект, превышающий действие вальерата бетаметазона [3]. Стероидные эфиры нашли применение и как инструменты для выделения стероидспецифичных рецепторов методом аффинной хроматографии [4], как гаптены для иммунологических исследований [5], как субстраты или ингибиторы для изучения механизма действия ферментов [6].

Тем не менее часто получение сложных эфиров стероидов связано со значительными экспериментальными трудностями, особенно если речь идет о соединениях с лабильной или пространственно затрудненной ОН-группой.

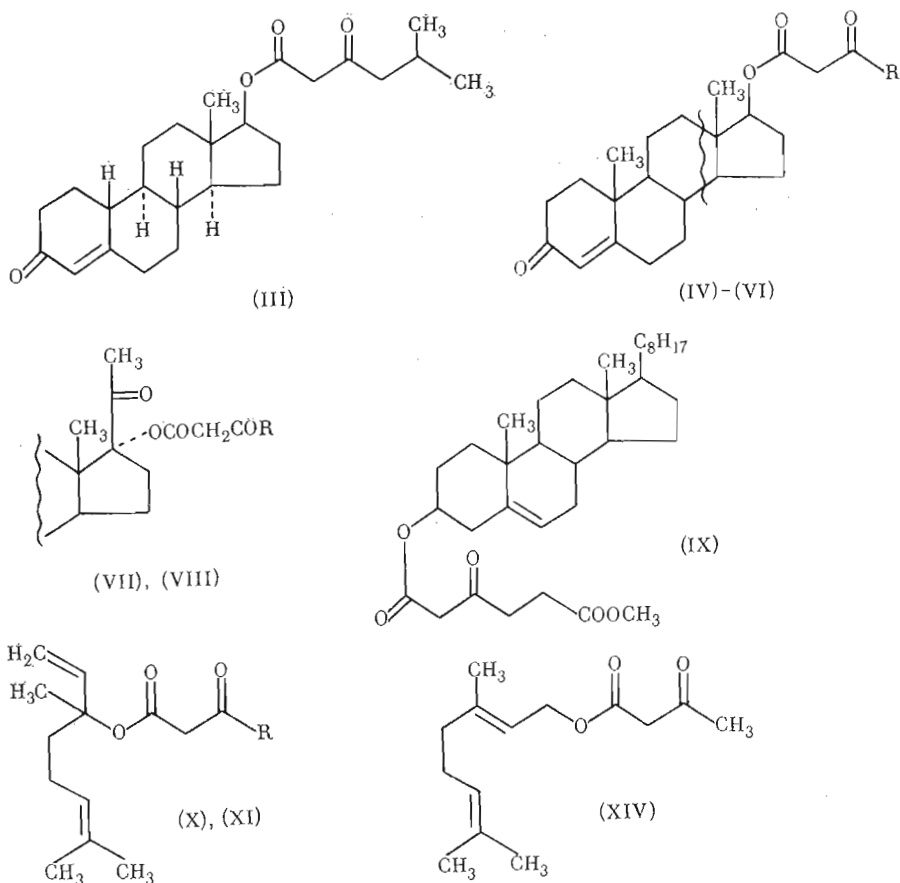
Как показано в настоящей сообщении, различные стероиды, а также другие природные оксисоединения могут быть легко превращены в соответствующие сложные эфиры 3-кетокислот. Такие сложные эфиры могут представлять самостоятельный интерес и, кроме того, содержат в своей структуре активные метиленовые группировки, что дает дополнительные возможности для синтеза.

В качестве ацилирующих агентов нами избраны доступные 5-ацил-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионы (II), легко получаемые при взаимодействии кислоты Мельдрума (I) с хлорангидридами или бромангидридами кислот. Синтез сложных эфиров протекает согласно схеме 1:



где St — остаток стероидной молекулы.

В табл. 1 суммированы данные по синтезу сложных эфиров такого рода, причем в ряде случаев выходы продуктов были весьма высоки. Строение полученных эфиров приведено на схеме 2.



- (IV) R = *iso*-C₃H₇; (V) R = CH₂CH₂COOCH₃;
 (VI) R = *iso*-C₄H₉; (VII) R = *iso*-C₄H₉;
 (VIII) R = CH₂CH₂COOCH₃; (X) R = CH₃; (XI) R = C₂H₅.

Указанная реакция этерификации для первичных и вторичных спиртов легко протекает при простом кипячении эквимольных количеств соответствующего оксисоединения и ацилпроизводного (II) в среде инертного растворителя. Третичные спирты в этих условиях не вступают в реакцию, однако прибавление каталитических количеств основания (например, триэтиламина) позволяет получать из них сложные эфиры с высокими выходами. Таким образом, образование эфиров протекает в мягких условиях, и реакция может быть применена для соединений с лабильной OH-группой.

Так, в случае взаимодействия линалоола (XIII) с 5-ацетил-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионом (II, R = CH₃) в присутствии каталитических количеств триэтиламина с выходом до 86% удается получать соответствующий ацетоацетат (X), легко вступающий в реакцию Кэррола [7] с образованием геранилацетона — ключевого продукта в синтезе многих терпенов, в том числе ювенильных гормонов насекомых и их аналогов.

Легко реагирует линалоол (XIII) и с 5-пропионилацетатом (II, R = C₂H₅), образуя пропионилацетат линалоола (XI, R = C₂H₅). В обоих случаях реакция идет без аллильной перегруппировки, что подтверждено реакцией соединения (II, R = CH₃) с гераниолом, приводящей к ацетоацетату гераниола (XIV), отличному от соединения (X, R = CH₃).

Таким образом, ацилпроизводные кислоты Мельдрума могут быть с успехом использованы для этерификации вместо дикетена и его труднодоступных гомологов.

Условия этерификации и продукты реакции

Исходное соединение	R	Время реакции, ч	Катализатор *	Продукт	Выход, %	t. пл., °С, или t. кип., °С/мм рт. ст.
19-Нортестостерон	<i>изо</i> -C ₄ H ₉	1,5	—	(III)	40	94–95 (гептан)
Тестостерон	<i>изо</i> -C ₃ H ₇	2,5	—	(IV)	42	87–88,5 (гептан)
»	CH ₃ OCOCH ₂ CH ₂	2,5	—	(V)	93	76–77 (гептан)
»	<i>изо</i> -C ₄ H ₉	2,5	—	(VI)	38	83–84 (гептан – эфир)
17 α -Гидроксипрогестерон	<i>изо</i> -C ₄ H ₉	0,75	0,1 мл Et ₃ N	(VII)	70	222–224 (гексан)
»	CH ₃ OCOCH ₂ CH ₂	2	0,1 мл Et ₃ N	(VIII)	80	215–216 (гептан)
Холестерин	CH ₃ OCOCH ₂ CH ₂	1,5	—	(IX)	71	68–69 (ацетон – гексан)
Линалоол	CH ₃	1,5	0,1 мл Et ₃ N	(X)	86	101–102/0,1, n_D^{20} 1,4625 (ср. [8])
»	C ₂ H ₅	1,5	0,1 мл Et ₃ N	(XI)	89	116–118/0,1, n_D^{20} 1,4625 (ср. [8])
Гераниол	CH ₃	1,5	—	(XIV)	95	98–101/0,1, n_D^{20} 1,4590 (ср. [9])

* В расчете на 1 ммоль исходного соединения.

Экспериментальная часть

Контроль за ходом этерификации осуществляли с помощью тонкослойной хроматографии на пластинках силуфол UV₂₅₄ (ЧССР) в системе хлороформ – эфир (5 : 1). Хроматографирование и перколирование проводили на колонках, заполненных силикагелем L 40/100 мкм (Chemapol, ЧССР) в системе хлороформ – эфир, 5 : 1. Масс-спектры сняты на масс-спектрометре LKB-9000, ИК-спектры – на спектрометре UR-20 (ГДР).

Синтез 5-ацил-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионон. К раствору 1 ммоль 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионона (I) [10] и 2 ммоль абс. пиридина в 10 мл сухого хлористого метилена, охлажденному до 0° С, прибавляли по каплям при перемешивании раствор 1,1 ммоль соответствующего хлорангидрида в 5 мл хлористого метилена. Смесь оставляли при 0° С на 1 ч, а затем на 1 ч при комнатной температуре. Реакционную массу промывали в делительной воронке холодным 5% раствором соляной кислоты и водой для удаления пиридина. Органический слой сушили над прокаленным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток очищали от смолообразных продуктов растиранием с эфиром. Эфирный экстракт фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный остаток (частично или полностью кристаллический) 5-ацил-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионона использовали для этерификации без дополнительной очистки.

Ацилирование. К раствору 1 ммоль оксисоединения в 20 мл бензола прибавляли 1,8 ммоль 5-ацил-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионона и смесь кипятили с обратным холодильником, контролируя течение реакции по ТСХ. По окончании реакции раствор хроматографировали на колонке с силикагелем. Продукт элюировали смесью хлороформ – эфир (5 : 1) и очищали кристаллизацией или перегонкой. При получении соединений (VII), (VIII), (X) и (XI) в качестве катализатора применяли триэтиламин (0,1 мл/ммоль исходного соединения). Данные ИК- и масс-спектров полученных соединений приведены в табл. 2.

Физико-химические данные для полученных соединений

Соединение	ИК-спектр (ν , см ⁻¹)*	Массе-спектр, m/z (относительная интенсивность, %)
(III)	1790, 1750, 1680, 1210	400 (M^+ , 20), 385 ($[M-CH_3]^+$, 9), 358 ($[M-CH_2CO]^+$, 12), 343 ($[M-CH_2CO-CH_3]^+$, 8), 315 ($[M-изо-C_4H_9CO]^+$, 21), 273 ($[M-боковая цепь]^+$, 100)
(IV)	1740, 1710, 1680, 1620, 1280	400 (M^+ , 37), 387 ($[M-CH_3]^+$, 12), 360 ($[M-COSCH_2]^+$, 55), 345 ($[M-CH_2CO-CH_3]^+$, 10), 329 ($[M-изо-C_3H_7CO]^+$, 12), 287 ($[M-боковая цепь]^+$, 100)
(V)	1740, 1700, 1670, 1610, 1250	444 (M^+ , 24), 429 ($[M-CH_3]^+$, 5), 402 ($[M-COSCH_2]^+$, 61), 413 ($[M-OCH_3]^+$, 38), 387 ($[M-COSCH_2-CH_3]^+$, 17), 385 ($[M-COOSCH_3]^+$, 36), 329 ($[M-COSCH_2COOSCH_3]^+$, 18), 287 ($[M-боковая цепь]^+$, 100)
(VI)	1740, 1704, 1680, 1620, 1240	414 (M^+ , 45), 399 ($[M-CH_3]^+$, 17), 372 ($[M-COSCH_2]^+$, 60), 357 ($[M-COSCH_2-CH_3]^+$, 5), 329 ($[M-изо-C_4H_9CO]^+$, 10), 287 ($[M-боковая цепь]^+$, 100)
(VII)	1750, 1685, 1670, 1602, 1260	456 (M^+ , 13), 441 ($[M-CH_3]^+$, 100), 426 ($[M-2CH_3]^+$, 20), 413 ($[M-C_3H_7$ или $CH_3CO]^+$, 2), 371 ($[M-C_4H_9CO]^+$, 4), 363 (5), 353 (6), 339 ($[M-COSCH_2COC_4H_9]^+$, (5), 321 (10), 279 (14)
(VIII)	1725, 1710, 1650, 1610, 1250	486 (M^+ , 17), 471 ($[M-CH_3]^+$, 41), 455 ($[M-OCH_3]^+$, 100), 427 ($[M-COOSCH_3]^+$, 61), 412 ($[M-COOSCH_3-CH_3]^+$, 43), 371 (20), 363 (10), 339 (9), 321 (11), 279 (16)
(IX)	1750, 1730, 1710, 1640, 1270	M^+ отсутствует. 483 ($[M-COOSCH_3]^+$, 8), 468 ($[M-COOSCH_3-CH_3]^+$, 15), 441, ($[M-COSCH_2COOSCH_3]^+$, 80), 385 (100), 371 (25)
(X)	1736, 1717, 1640	236 (M^+ , 30), 221 ($[M-CH_3]^+$, 15), 194 ($[M-COSCH_2]^+$, 90), 179 ($[M-COSCH_2-CH_3]^+$, 100), 165 ($[M-C_5H_9]^+$, 70)
(XI)	1730, 1720, 1635	250 (M^+ , 45), 235 ($[M-CH_3]^+$, 20), 208 ($[M-COSCH_2]^+$, 100), 193 ($[M-COSCH_2-CH_3]^+$, 85), 179 ($[M-C_5H_9]^+$, 65)
(XIV)	1728, 1710, 1640	236 (M^+ , 100), 221 ($[M-CH_3]^+$, 8), 194 ($[M-COSCH_2]^+$, 60), 179 ($[M-COSCH_2-CH_3]^+$, 51), 165 ($[M-C_5H_9]^+$, 61)

* В пасте с вазелиновым маслом.

1. Ringold H. J., Rosenkranz C. (Syntex), 1961, D.A.S. 1097986; C. A. 1961, v. 55, 27427g.
2. Wiechert R. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 1980, B. 362, № 2, S. 367-377.
3. Sota K., Mitsukuchi M., Nakagami J., Tachi Y., Sawada J., Otomo S., Ohzeki M. Yakugaku Zasshi, 1982, v. 102, № 4, p. 365-370.
4. Hosoda H., Saito K., Ito Y., Yokohama H., Ishii K., Nambara T. Chem. Pharm. Bull., 1982, v. 30, № 6, p. 2110-2118.
5. Hosoda H., Miyairi S., Kobayashi N., Nambara T. Chem. Pharm. Bull., 1982, v. 30, № 6, p. 2127-2132.
6. Tarpanov V., Milenkov B., Boshkova M., Vlahov J., Vlahov R., Snatzke G. IIth IUPAC Symposium on Chemistry of Natural Products, «Symposium papers», 1981, v. 3, p. 198.
7. Hoffman W., Pasedach N., Pommer H. J. Liebigs Ann. Chem., 1969, B. 729, № 4, S. 52-56.
8. Mori K., Stalla-Bourdillon B., Onki M., Matsui M., Bowers W. S. Tetrahedron, 1969, v. 25, № 6, p. 1667-1674.
9. Andrews D., Kimel W., Propper R. Патент США, 1970, № 3513176.
10. Физер Л., Физер М. Реагенты для органического синтеза. М.: Мир, 1970, т. II, с. 217-218.

Поступила в редакцию
27.V.1983

USE OF MELDRUM'S ACID IN THE SYNTHESIS OF LOW MOLECULAR WEIGHT BIOREGULATORS. II. SYNTHESIS OF HYDROXYSTEROID ACYLACETATES

SELETSKY B. M., SEGAL G. M., TORGOV I. V.

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

The synthesis of hydroxysteroid acylacetates has been performed. These compounds are promising in view of preparing the analogues of highly active hormone preparations of prolonged action, steroid haptens, and also for sorbents aimed at affinity chromatography of steroid receptors. The proposed mild method may be utilized for esterification of the hydroxy compounds having a labile OH-group.