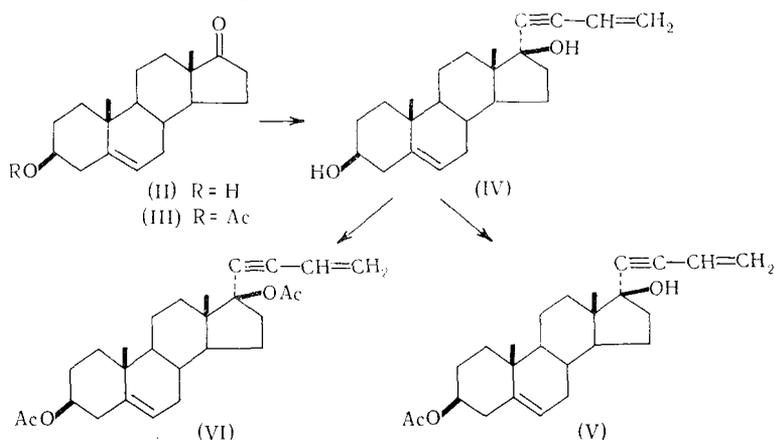


Академик АН БССР А. А. АХРЕМ, А. В. КАМЕРНИЦКИЙ, О. М. КУЛЯБКО,
В. И. ПАСТУХОВА, Э. А. РУДЗИТ

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
17 α -(БУТИНЕНИЛ-1',3')- Δ^4 -АНДРОСТЕНОЛ-17 β -ОНА-3

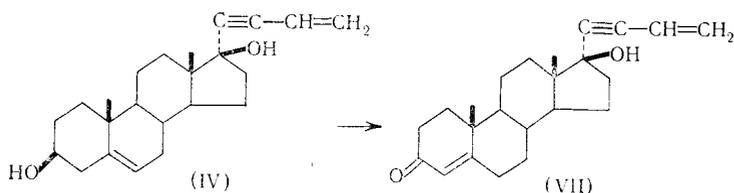
В продолжение наших работ (¹) по изучению стероидных соединений с трансформированной боковой цепью нами осуществлен синтез 17 α -(бутиненил-1',3')- Δ^4 -андростенол-17 β -она-3 (I) — аналога широко известного препарата прегнина (этинилтестостерона), обладающего высокой гестагенной активностью. Интерес к синтезу такого аналога усиливался также сообщением (^{2, 3}) о наличии высокой активности, хотя и другого порядка, у 17 α -бутадиинилтестостерона. Ключевой стадией синтеза явилась конденсация исходного дегидроэпиандростерона (II) или его 3-ацетата (III) с винилацетиленом. Несмотря на кажущееся сходство последнего с ацетиленом и диацетиленом, реакция винилацетилена с 17-кетонами потребовала для своего проведения несколько иных условий, чем принятые для этих реагентов (²⁻⁴). Это связано с трудностями одновременного удержания в растворенном состоянии обоих компонентов реакции — винилацетиленда натрия и стероида. Наиболее удачным оказалось получение винилацетиленда натрия в жидком аммиаке, с последующей заменой этого растворителя на тетрагидрофуран (ТГФ) и последующей конденсацией при 0° (³). В этих условиях выход желаемого винилацетиленового диола (IV) достигает 90%. Аналогично проводилась реакция и с 3-ацетатом 17-кетона (III).



Ацетилирование соединения IV в обычных условиях приводит к его 3-ацетату (V), а в более жестких — к 3,17-диацетату (VI).

Уже упомянутое наличие у соединений с 17 α -ненасыщенной этинильной или бутадиинильной боковой цепью высокой биологической (гестагенной, контрацептивной, антигормональной) активности (²⁻⁴) позволяло ожидать определенной активности и у стероидных соединений с винилацетиленовой боковой цепью. Для создания необходимой для проявления гормональной активности Δ^4 -3-кетогруппировки винилацетиленовый диол (IV) был окислен по методу Оппенауэра с использованием в качестве акцептора протонов циклогексанона. Полученный с хорошим выходом

17 α -(бутиненил-1',3')- Δ^4 -андростенол-17 β -он-3 (VII) был подвергнут биологическим испытаниям на гестагенную активность*. Гестагенная активность оценивалась по степени вызываемого препаратом разрастания слизистой матки инфантильных кроликов, подготовленных введением эстрогена (⁶⁻⁸). В качестве стандартного вещества использовали прогестерон, в качестве эстрогена — фолликулин.



Испытания на биологическую активность показали, что 17 α -(бутиненил-1',3')- Δ^4 -андростенол-17 β -он-3 в больших дозах при подкожном введении проявляет высокую гестагенную активность, резко снижающуюся при уменьшении дозы.

Температуры плавления определены на блоке Кофлера. Все $[\alpha]_D$, кроме отмеченных, измерены в CHCl_3 , и.к. спектры сняты на приборе UR-10 в KBr, у.-ф. спектры на регистрирующем спектрофотометре SP-700 в этаноле. Спектры п.м.р. снимались на приборе DA-60-1L с использованием гексаметилдисилоксана в качестве внутреннего стандарта. Масс-спектры снимались на приборе MX 1303 с вводом вещества в ионный источник при понижающем напряжении 30 в. Для тонкослойной хроматографии использовался силикагель с гипсом на микропластинках в системах эфир — гексан и проявлением парааминоа и опрыскиванием раствором ванилина в H_2SO_4 .

17 α -(Бутиненил-1',3')- Δ^5 -андростендиол-3 β ,17 β (IV). В трехгорлой колбе конденсировали при -70° 120 мл NH_3 , пропущенного через KOH, добавили при перемешивании кристаллик $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ и 1 г Na и оставили на ночь в сухом льду, а затем при -35° добавили раствор 6 г сухого винилацетилена в 6 мл ТГФ. Смесь перемешивали в течение 3 час. при -35° , затем 1 час при -20° , добавили 100 мл безводного ТГФ и упарили NH_3 . К раствору винилацетиленида при 0° прикапывали раствор 3 г дегидроэпиандростерона (II) в 100 мл ТГФ, перемешивали смесь еще 1 час при 0° , оставили на 16—20 час. при 20° , затем перемешивали еще 5 час., добавили 2 г NH_4Cl , перемешивали 15 мин., разбавили водой и экстрагировали эфиром. После отгонки эфира и растирания остатка с эфир-гексаном получено 3,2 г диола (IV), выход 90%, т. пл. $145-147^\circ$ (из эфира); $[\alpha]_D^{22} -128^\circ$ (C 0,98); и.к. спектр (ν , cm^{-1}): 3350, 3095, 3030, 2295, 2205, 1610; у.-ф. спектр (λ_{max} , м μ): 225 (ϵ 10396), 238 (ϵ 9153); спектр п.м.р. (δ , м.д.): 0,8 (18- CH_3), 0,95 (19- CH_3), 3,4 (17-OH), 3,63 (3-H), 5,26 (6-H) и группа неразрешенных мультиплетов с центрами при 5,43, 5,6, 5,73.

При конденсации 0,5 г 3-ацетата (III) с винилацетиленидом натрия в условиях, аналогичных описанным выше, получена смесь веществ, при хроматографировании которой на SiO_2 в системе эфир — гексан (1 : 1) выделено 276 мг диола (IV), т. пл. $143-145^\circ$; 15 мг 3-ацетата диола (V), т. пл. $136-138^\circ$; 65 мг 17-кетона (II), т. пл. $150-151^\circ$.

3-Ацетат 17 α -(бутиненил-1',3')- Δ^5 -андростендиола-3 β ,17 β (V). К раствору 1 г диола (IV) в 6 мл пиридина добавили 3 мл $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ и смесь оставили на ночь при 20° , после чего обработали обычным образом. Получен 1 г 3-ацетата диола (V), т. пл. $138-140^\circ$ (из гексана); $[\alpha]_D^{21} -126^\circ$ (C 1,02); и.к. спектр (ν , cm^{-1}): 3400, 3095, 3030, 2295, 2205, 1730, 1670, 1610, 1250; спектр п.м.р. (δ , м.д.): 0,8 (18- CH_3), 0,96

* Испытания проводились в лаборатории экспериментальной терапии отдела Всесоюзного научно-исследовательского химико-фармацевтического института в пос. Купавна.

(19-CH₃), 1,96 (3-Ac), 4,5 (3-H); 5,26 (6-H) и группа неразрешенных мультиплетов с центрами при 5,43, 5,63, 5,78; молекулярный вес 382 (масс-спектрометрически).

Найдено %: С 78,26; Н 8,91
C₂₅H₃₁O₃. Вычислено %: С 78,49; Н 8,95

3,17-Диацетат 17 α - (бутиенил-1',3')- Δ^5 -андростендиола-3 β ,17 β (VI). К раствору 0,3 г 3-ацетата (V) в 6 мл пиридина добавили 3 мл (CH₃CO)₂O и смесь кипятили 3 часа, после чего вылили в 200 мл воды, выпавший осадок отфильтровали и хроматографировали на SiO₂ в системе эфир — гексан (1 : 1), причем выделено 0,12 г 3,17-диацетата диола (VI), т. пл. 128—129° (из спирта); $[\alpha]_D^{22}$ —128° (С 1,40); и-к. спектр (ν , см⁻¹): 3100, 3030, 1735, 1670, 1610, 1250.

Найдено %: С 76,60; Н 8,82
C₂₇H₃₆O₄. Вычислено %: С 76,38; Н 8,54

17 α - (Бутиенил-1',3')- Δ^4 -андростенол-17 β -он-3 (VII). От раствора 2 г диола (IV) в 140 мл бензводного толуола и 25 мл циклогексанона отогнали 20 мл растворителя и добавили раствор 2 г изопронилаата алюминия в 140 мл безводного толуола. Смесь кипятили 5 час., добавили 300 мл CH₃COOH, толуольный слой отделили, промыли раствором NaHCO₃ и перегнали с водяным паром. Остаток экстрагировали эфиром и экстракт упарили. Получено 1,92 г остатка, из которого путем хроматографирования на SiO₂ в системе эфир — гексан (2 : 1) выделено 1,2 г Δ^4 -3-кетона (VII), выход 60%, т. пл. 136—139° (из эфира); $[\alpha]_D^{24}$ +6,6° (С 1,05); и-к. спектр (ν , см⁻¹): 3430, 3100, 3015, 2290, 2210, 1670, 1620; у-ф. спектр (λ_{max} , м μ): 238 (ϵ 22800); спектр п.м.р. (δ , м.д.): 0,8 (18-CH₃); 1,13 (19-CH₃) и четыре мультиплета с центрами при 5,21; 5,38; 5,55; 5,71.

Найдено %: С 81,57; Н 8,86
C₂₅H₃₀O₂. Вычислено %: С 81,66; Н 8,93

Гестагенная активность. Определялась на инфантильных кроликах (600—800 г), подготовленных введением фолликулина (6⁻⁸). Испытуемые препараты растворяли в этаноле или ацетоне и смешивали с абрикосовым маслом в нужных пропорциях так, чтобы разовая доза вещества содержалась в 0,5 мл. Этанол или ацетон отгоняли из масляного раствора под вакуумом при 40°.

Испытуемые препараты или прогестерон вводили в дозах 4,0 и 0,4 мг в день в течение 5 дней (соответственно 20,0 и 2,0 мг на пятидневный курс). В каждой группе использовали трех кроликов. Реакцию считали положительной, если она имела место, по крайней мере, у двух животных из трех.

Кроликов забивали через 24 часа после последней инъекции. Матку извлекали, освобождали от жира и брали кусочек размером 1—0,5 см, который фиксировали в формалине. Срезы толщиной 10—12 μ готовили на замораживающем микротоме, окрашивали гематоксилином и эозином и микроскопировали при увеличении в 100 раз. Изменение слизистой матки оценивали по степени разветвления выростов последней. Оказалось, что Δ^4 -3-кетон (VII) при подкожном введении оказывает в дозе 4,0 мг сильное гестагенное действие, сравнимое с прогестероном, однако в дозе 0,4 мг эффект его резко снижается.

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского
Академии наук СССР
Москва

Поступило
29 VI 1971

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

¹ А. А. Ахрем, А. В. Камерницкий, И. Г. Решетова, Авт. свид. СССР, № 304254, Бюлл. изобр., № 17 (1971). ² P. Feather, V. Petrov, Brit. Pat., № 1 108 758, 1968; Chem. Abstr., 69, 87349 (1968). ³ P. Feather, V. Petrov, Brit. Pat. № 1 081 494, 1967; Chem. Abstr., 67, 100331 (1967). ⁴ J. N. Gardner, O. Gnoj et al., Steroids, 4, 802 (1964). ⁵ А. А. Ахрем, А. В. Камерницкий, В. И. Пастухова, Авт. свид. СССР № 320486; Бюлл. изобр. № 34 (1971). ⁶ G. W. Corner, Transact. of the Edinburgh Obstertical Soc., 1937, p. 61. ⁷ С. П. Летчина, Пробл. зоотехники и эксп. эндокринол., 11, 383 (1935). ⁸ Я. М. Кабан, Практикум по эндокринологии, М., 1968, стр. 45.