

УДК 615.357:577.175.443/.444

В. П. МАРТИНОВИЧ, Я. М. КАТОК, Н. А. ФИЛЬЧЕНКОВ, О. В. СВИРИДОВ
СОПРЯЖЕННЫЕ СИНТЕЗЫ L-ТИРОКСИНА И L-ТРИЙОДТИРОНИНА

Институт биоорганической химии НАН Беларуси

(Поступила в редакцию 13.11.2002)

Гормоны щитовидной железы L-тироксин (3,3',5'-тетрайод-L-тиронин; L-α-амино-β-[3,5-дйод-4-(3',5'-дйод-4'-оксифеноксифенил)пропионовая кислота) и трийодтиронин (3,3',5'-трийод-L-тиронин; L-α-амино-β-[3,5-дйод-4-(3'-йод-4'-оксифеноксифенил)пропионовая кислота) (общепринятые обозначения — T₄ и T₃) принадлежат к числу важнейших природных биорегуляторов и находят широкое применение при лечении заболеваний, связанных с функциональными расстройствами щитовидной железы, в онкологии, кардиологии, а также как компоненты систем для иммуноанализа, которые используются в клинической лабораторной диагностике.

Целью настоящего исследования являлась экспериментальная проверка известных методов синтеза тиреоидных гормонов (ТГ) [1–4], которые могут быть базовыми для синтеза обоих гормонов; разработка на основе отобранных схем технологии лабораторно-промышленного синтеза тироксина и трийодтиронина.

Несмотря на минимальные отличия в структуре двух гормонов, получить синтетический трийодтиронин труднее, чем тироксин. По-видимому, это связано с асимметрией внешнего, удаленного от аминокислотной боковой цепи, кольца T₃, которая является причиной меньшей стабильности промежуточных соединений при создании диэфирной связи Ag—O—Ag' — ключевой стадии синтеза ТГ. Некоторые схемы синтеза ТГ предполагают использование нейодированных синтонов для построения внешнего кольца. В их числе классический метод Хэмса, Чалмерса и др. [1], подход с использованием солей йодония в качестве арилирующих агентов [5,6], а также недавно предложенный метод арирования этилового эфира N-ацетил, 3,5-дйод-L-тирозина 4-оксифенилборной кислотой [4]. Получаемый согласно этим методам 3,5-L-дйодтиронин (T₂) может быть предшественником или T₄, или T₃ в зависимости от числа атомов йода, вводимых во внешнее кольцо тиронинового остова на последней синтетической стадии.

По методу Мельцнера и Станабека [2], в котором диариловая структура образуется при окислительной конденсации 4-окси-3,5-дйодфенилпиридиноградной кислоты и L-тирозина, для создания внешнего кольца используется только дйодированное производное оксокислоты. Эти авторы указывают на безуспешную попытку применения нейодированной фенилпиридиноградной кислоты. В предложенном Саламончиком и др. [3] методе синтеза ТГ, в котором в качестве арилирующих агентов используются йодированные или нейодированные спирозпоксихиноны, были получены следующие выходы йодтиронинов на последней стадии: T₄ — 96%, T₃ — 74%, а T₂ — 15%.

Для синтеза аналогов ТГ широкое применение находит использование солей йодония в качестве арилирующих агентов [7–10], реже применяют и другие методы образования замещенных диариловых эфиров — окислительную конденсацию замещенных фенолов с промежуточным образованием феноксильных радикалов и эфиров хинола [11,12], конденсацию по Ульману [13], нуклеофильное замещение [14, 15]. Для крупномасштабного промышленного получения T₄ и T₃ эти методы, как правило, не используются.

Мы исследовали наиболее рациональные схемы синтеза [11–14], экспериментально оценили их препаративные возможности и перспективы применения в сопряженных синтезах T₄ и T₃, а также усовершенствовали отдельные технологические стадии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали общие лабораторные реактивы и растворители с чистотой не ниже ч. д. а. производства российских и белорусских предприятий, L-тирозин (чистота 99%) производства Экспериментального завода медпрепаратов ИБХ НАН Украины, п-метоксифенол, п-толуолсульфохлорид, анизол, п-бензальдегид, п-оксибензиловый спирт — «Sigma».

Температуры плавления соединений определены в открытых капиллярах и приведены без исправления. Упаривание растворов проводили на ротационном вакуумном испарителе при остаточном давлении 10—15 мм рт. ст. и температуре до 40 °С.

Для тонкослойной хроматографии использовали пластинки фирмы «Riedel-de-Haen» «Silica gel 60 F 254» и следующие системы растворителей: хлороформ-метанол 4:1 (А), изо-пропанол-5% аммиак 3:1 (Б), н-бутанол-уксусная кислота-вода 4:1:1 (В). Вещества обнаруживали с помощью УФ-детекции или обработкой пластинок 0,5%-ным раствором нингидрина в 95%-ном этаноле с последующей сушкой при 90 °С в течение 5 мин. В качестве эталонных образцов производных тиронина использовали препараты фирмы «Sigma»: L-тироксин, номер по каталогу Т 2376, L-трийодтиронин (Т2877) и 3,5-дийод-L-тиронин (D 0629).

Удельное вращение синтезированных соединений измеряли на спектрополяриметре J—20 (Jasco, Япония). Инфракрасные спектры поглощения синтезированных соединений (~5 мг препарата в 800 мг КВг) области от 3600 до 900 см⁻¹ снимали в спектрометре UR-20 (Carl Zeiss). Для получения спектров УФ-поглощения препаратов, растворенных в 0,1 М NaOH, в области 250—350 нм и измерения молярных коэффициентов экстинкции использовали прибор Specord N 40 (Carl Zeiss).

N-ацетил-O-(п-метоксифенил)-3,5-динитро-L-тирозина этиловый эфир (I). В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, помещали 2,39 г (7,0 ммоль) этилового эфира N-ацетил-3,5 динитро-L-тирозина [1], 1,33 г (7,0 ммоль) п-толуолсульфохлорида, 18 мл пиридина. Полученный раствор темно-красного цвета перемешивали при 70—80 °С в течение 15 мин, затем прибавляли 2,17 г (17,5 ммоль) п-метоксифенола, перемешивали при этой же температуре 5 мин. Реакционную колбу переносили в колбонагреватель и нагревали раствор в течение 75 мин, поддерживая умеренную степень кипения реакционной смеси. После окончания реакции упаривали пиридин, остаток (темно-красное масло) растворяли в 50 мл хлороформа. Полученный раствор промывали последовательно 2 н. HCl (2×20 мл), водой (2×20 мл), 10% NaOH (2×20 мл) водой (10 мл). Хлороформный раствор сушили над Na₂SO₄, растворитель упаривали, остаток — коричневое масло — разбавляли эфиром. Выпавшие желтые кристаллы отделяли фильтрованием, промывали эфиром, сушили в вакуум-эксикаторе над КОН. Выход замещенного динитротиронина I 2,63 г (84%), Т пл. 108—109 °С, $[\alpha]_D^{20}$ —9,5° (с 1,0, диоксан). R_f 0,79 (А), 0,71 (Б).

Лит.[1]: Т пл. 109—110 °С, $[\alpha]_D^{23}$ —8,2° (с 0,98, диоксан).

N-ацетил-O-(п-метоксифенил)-3,5-диамино-L-тирозина этиловый эфир (II). 7,90 г (35,0 ммоль) SnCl₂·H₂O растворяли при нагревании до 60 °С в 11 мл концентрированной соляной кислоты. Полученный мутно-белый раствор добавляли по частям при перемешивании к раствору 2,24 г (5,0 ммоль) соединения I в 40 мл метанола. Реакционную смесь перемешивали 60 мин (контроль ТСХ) до полного исчезновения исходного продукта, при этом она из прозрачной становилась мутновато-желтой. На ротационном испарителе упаривали метанол, к остатку прибавляли 12 мл уксусной кислоты, образовавшийся осадок отделяли центрифугированием, раствор диамина II использовали в следующей стадии синтеза без выделения продукта.

N-ацетил-O-(п-метоксифенил)-3,5-дийод-L-тирозина этиловый эфир (III). 1. Приготовление раствора нитрозилсерной кислоты. Смесь 13 мл уксусной кислоты и 32,5 мл концентрированной серной кислоты нагревали на водяной бане до 65 °С и при перемешивании небольшими порциями прибавляли 1,53 г NaNO₂ до полного его растворения. После прибавления всего NaNO₂ реакционную смесь перемешивали еще 5—10 мин при этой же температуре и охлаждали. Получили прозрачный густой однородный раствор.

2. Реакция diazотирования. Раствор нитрозилсерной кислоты охлаждали до 5—10 °С и при перемешивании магнитной мешалкой приливали раствор диаминодиэфира II, поддерживая температуру реакционной смеси 5—10 °С. Перемешивание продолжали 30 мин при 5—10 °С и 20 мин при комнатной температуре. Полученный раствор соли тетразония использовали для получения дийодпроизводного тиронина III.

3. Йодирование соли тетразония. Смесь 6,35 г (2,5 ммоль) I₂, 5,08 г (2,7 ммоль) NaI, 70 мл воды перемешивали до полного растворения йода. Затем добавляли 0,90 г мочевины и 70 мл

хлороформа. Полученный раствор быстро приливали к раствору соли тетразония. Наблюдали разогрев реакционной смеси, окрашивание ее в фиолетовый цвет и выделение пузырьков газа. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин, затем переносили в делительную воронку, разделяли водный и хлороформный слои. Водный слой экстрагировали хлороформом, хлороформные растворы объединяли и промывали 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (2×50 мл), водой (2×50 мл), 10% NaHCO_3 (2×50 мл), водой (2×50 мл). После сушки над Na_2SO_4 хлороформ упаривали, остаток — коричневое масло — закристаллизовывали в эфире. Выход замещенного дийодтиронина III 1,61 г (53%). Т. пл. 139—141°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +31^\circ$ (с 1,0, диоксан). R_f 0,64 (А), 0,62 (Б).

Лит. [1]: Т. пл. 143—144 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +30,8^\circ$ (с 6,0, диоксан).

3,5-дийод-L-тиронин (IV). 1,34 г (2,2 ммоль) соединения III растворяли в смеси 9,0 мл 57% HI , 12 мл уксусной кислоты и 1,0 мл 50% H_3PO_2 . Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 4 ч, поддерживая умеренную степень кипения, затем охлаждали до комнатной температуры и выливали в стакан с ледяной крошкой (40 г). Полученный раствор нейтрализовали 10% NaOH до pH 3—4. Выпавшие рыхлые кристаллы отделяли фильтрованием, промывали многократно водой, сушили в эксикаторе над P_2O_5 .

Выход IV 0,68 г (77%). Т. пл. 250°C (разл.) $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +25^\circ$ (с 1,0, 1 М HCl -этанол 1:2). R_f 0,54 (Б), 0,67 (В).

Лит. [16]: Т. пл. 254 °С (разл.) $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +25,2^\circ$ (с 5, 1 М HCl -этанол 1:2).

3, 3',5-трийод-L-тиронин (V). 0,74 г (1,4 ммоль) соединения IV растворяли в смеси 20 мл 10 н. NH_3 и 20 мл метанола и при перемешивании на магнитной мешалке прикапывали из капельной воронки 2,10 мл 1 н. I_2 в 2,5 н. KI , медленно, по мере обесцвечивания каждой капли. После окончания йодирования на роторном испарителе упаривали метанол и частично аммиак, остаток переносили в мерный цилиндр, доводили объем водой до 40 мл. Разбавленный раствор переносили в стакан, нагревали на водяной бане до 50—60 °С и по каплям прибавляли уксусную кислоту до pH 6—7. Наблюдали выпадение рыхлого осадка светло-серого цвета, который отфильтровывали и промывали водой. Влажный осадок растворяли в 20 мл 0,1 М NaOH и полученный раствор с pH~12,5 титровали 1 М HCl до pH 10,0. Выпавший небольшой осадок (T_4) отделяли центрифугированием при 3000 г в течение 5 мин. К надосадочной жидкости по каплям прибавляли 1 М HCl до pH 7,5 и центрифугировали суспензию в тех же условиях. Осадок растворяли в 0,1 М NaOH (pH~12,5), титровали 1,0 М HCl до pH 7,3, центрифугировали образовавшуюся суспензию в тех же условиях, промывали осадок 20 мл 0,05 М натрий-фосфатного буфера (pH 7,3) путем суспендирования и центрифугирования. Осадок промывали 20 мл холодной (0—4 °С) дистиллированной воды путем суспендирования и центрифугирования и высушивали в вакууме из замороженного состояния. Выход T_3 в виде белого или сероватого порошка составил 0,55 г (84%). Т. пл. 226—230 °С (разл.) $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +23,5^\circ$ (с 1,0, 1 М HCl -этанол 1:2). R_f 0,49 (Б), 0,61 (В). $\lambda_{\text{max}} = 320$ нм (раствор в 0,1 М NaOH).

Лит. [17]: Т. пл. 236—237 °С (разл.) $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +23,5^\circ$ (с 5, 1 М HCl -этанол 1:2). $\lambda_{\text{max}} = 320$ нм (раствор в 0,1 М NaOH).

L-тироксин (3,3',5,5'-тетрайод-L-тиронин) (VI). В трехгорлую колбу, снабженную электродами pH-метра, газоприводной трубкой, капельной воронкой и магнитной мешалкой, вносили 0,65 г (1,5 ммоль) дийодтирозина II, а затем последовательно прибавляли 15 мл 0,1 н. NaOH , 40 мл 0,2 М боратного буфера (pH 7,6), все перемешивали до получения однородного раствора, затем добавляли несколько капель 0,5 н. HCl до установления pH 7,4. К полученному мутноватому раствору добавляли около 0,05 г персульфата аммония и 0,05 мл тетраметилендиамина. Тут же начинали пропускать кислород и при интенсивном перемешивании прибавлять по каплям раствор 0,65 г (1,5 ммоль) оксокислоты III в 20 мл ацетона. Прибавление соединения III и пропускание кислорода осуществляли в течение 1 ч, затем смесь перемешивали 15 мин. В ходе реакции поддерживали pH на уровне 7,4 прибавлением по каплям 0,1 н. NaOH . Выпавший осадок отфильтровывали и промывали на фильтре тремя порциями воды по 3 мл. Влажный осадок растворяли в 20 мл 0,1 М NaOH и полученный раствор с pH~12,5 титровали 1 М HCl до pH 7,0. Выпавший осадок отделяли центрифугированием при 3000 г в течение 5 мин. Влажный осадок суспендировали в 20 мл 0,05 М натрий-фосфатного буфера (pH 7,0) и центрифугировали суспензию в тех же условиях. Осадок растворяли в 0,1 М NaOH (pH~12,5), титровали 1,0 М HCl до pH 7,3, центрифугировали образовавшуюся суспензию в тех же условиях, промывали осадок 20 мл 0,05 М натрий-

фосфатного буфера (рН 7,3) путем суспендирования и центрифугирования. Для удаления солей промывали осадок 20 мл холодной (0—4 °С) дистиллированной воды. Осадок белого цвета высушивали в вакууме из замороженного состояния. Выход 0,55 г (47%).

Т. пл. 231—233 °С (разл.) $[\alpha]_D^{20} +17^\circ$ (с 1,0, 1 М НСl-этанол 1:2). R_f 0,44 (Б), 0,47 (В). $\lambda_{\max} = 325$ нм (раствор в 0,1 М NaOH).

Лит. [17]: Т. пл. 236 °С (разл.) $[\alpha]_D^{25} +15^\circ$ (с 5, 1 М НСl-этанол 1:2). $\lambda_{\max} = 325$ нм (раствор в 0,1 М NaOH).

3,5-дйод-L-тиронин (IV) (получение дейодированием L-тироксина VI). 0,46 г (0,6 ммоль) соединения VI помещали в круглодонную колбу из прочного стекла, прибавляли 4 мл 57% HI, 6 мл (1,6 ммоль) CH_3COOH и 0,6 мл 50% H_3PO_2 , колбу закрывали тefлоновой пробкой и выдерживали в сушильном шкафу при 125 ± 2 °С в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционный раствор выливали в стакан с ледяной крошкой (40 г). Полученный раствор нейтрализовали 10% NaOH до рН 3—4. Выпавшие рыхлые кристаллы отделяли фильтрованием, промывали многократно водой, сушили в эксикаторе над P_2O_5 .

Выход IV 0,305 г (97%). Т. пл. 250 °С (разл.) $[\alpha]_D^{20} + 25^\circ$ (с 1,0, 1 М НСl-этанол 1:2). R_f 0,49 (Б), 0,61 (В).

Лит. [16]: Т. пл. 254 °С (разл.) $[\alpha]_D^{25} +25,2^\circ$ (с 5, 1 М НСl-этанол 1:2).

N-ацетил-O-(п-метоксифенил)-3,5-дйод-L-тирозина этиловый эфир (III) (метод с использованием п-метоксифенилборной кислоты). В круглодонную колбу помещали 1,06 г (2,0 ммоль) этилового эфира N-ацетил-,3,5-дйод-L-тирозина [18], 0,61 г (8,0 ммоль) п-метоксифенилборной кислоты [19], 3,0 г измельченных и прокаленных молекулярных сит 4A, 30 мл хлористого метилена, 0,18 г (2,0 ммоль) ацетата меди, 1,38 мл (10,0 ммоль) триэтиламина и 0,91 мл (10,0 ммоль) пиридина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, затем осадок отделили фильтрованием, фильтрат промыли последовательно 9%-ной лимонной кислотой (4×6 мл), водой (6 мл), 6% NaHCO_3 (3(6 мл), водой (2(6 мл). Промытый раствор сушили Na_2SO_4 , растворитель упаривали в вакууме, остаток — коричневое масло — закристаллизовали под эфиром. Образовавшийся осадок отделили фильтрованием и переосадили дважды из этилацетата гексаном. Выход замещенного дйодтиронина III 0,69 г (57%). Т. пл. 138—140 °С, $[\alpha]_D^{20} +30^\circ$ (с 1,0, диоксан). R_f 0,64 (А), 0,62 (Б).

Лит. [1]: Т. пл. 143—144 °С, $[\alpha]_D^{23} +30,8^\circ$ (с 6,0, диоксан).

L-трийодтиронин (V) (метод с использованием йодэпоксихинона). В 2,4 мл 0,2 М боратного буфера с рН 8,1 растворили 0,052 г (0,12 ммоль) дйодтирозина и к полученному раствору прибавили 0,030 г (0,15 ммоль) йодэпоксихинона [3] в 0,6 мл ДМФ. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч, затем добавили 0,24 мл 1 N NaOH и 7 мл н-бутанола, в делительной воронке раделили слои, бутанольный раствор промыли 0, 2 М боратным буфером с рН 7,4 (32 мл). Растворитель упарили на роторном испарителе, остаток растворили в 5 мл 0,1 н. NaOH и для очистки растворенного трийодтиронина использовали рН-зависимое переосаждение согласно методике синтеза L-трийодтиронина (V).

Выход T₃ 0,051 г (65%). Т. пл. 226—229 °С (разл.) $[\alpha]_D^{20} +24,5^\circ$ (с 1,0, 1 М НСl-этанол 1:2). R_f 0,49 (Б), 0,61 (В). $\lambda_{\max} = 320$ нм (раствор в 0,1 М NaOH).

Лит. [17]: Т. пл. 236—237 °С (разл.) $[\alpha]_D^{24} +23,5^\circ$ (с 5, 1 М НСl-этанол 1:2). $\lambda_{\max} = 320$ нм (раствор в 0,1 М NaOH).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Восьмистадийная схема синтеза ТГ, в которой на начальных стадиях используются производные 3,5-L-динитротирозина, разработана в середине прошлого века, но и в настоящее время не потеряла своего значения как в промышленных синтезах, так и в научных экспериментах при получении новых аналогов T₄ и T₃ [7,8,15]. Введение электроноакцепторных нитрогрупп облегчает активацию фенольного гидроксила и образование эфира толуолсульфонокислоты в качестве промежуточного соединения, который при арилировании моноэфиром гидрохинона образует производное динитротиронина. Мы провели экспериментальную проверку данной схемы, внесли ряд изменений и усовершенствований в отдельные синтетические стадии.

Основной синтон данной схемы, этиловый эфир N-ацетилдинитротирозина, был получен в результате трехстадийного синтеза (рис. 1) по ранее разработанным методикам [1], включающим нитрование азотной кислотой растворенного в концентрированной серной кислоте тирозина, ацетилирование динитротирозина уксусным ангидридом и этерификацию N-ацетил-

тирозина этанолом в среде безводных растворителей в присутствии каталитических количеств п-толуолсульфокислоты. Вносимые изменения касались длительности протекания реакций, используемых растворителей. Так, замена хлороформа на стадии этирификации N-ацетилдинитротирозина растворителями с удельным весом меньше 1,0 позволяет упростить процесс отделения образующейся в ходе реакции воды.

В ключевой синтетической стадии получения замещенного дифенилового эфира I из Ac-Tyr(NO₂)₂-OEt и п-метоксифенола (рис. 1) активация фенольного гидроксила защищенного динитротирозина происходит при обработке п-толуолсульфохлоридом в безводном пиридине, через промежуточное образование тозилата N-Ас, O-Ts-Tyr(NO₂)₂-OEt, который не выделяется как индивидуальное соединение, а взаимодействует с п-метоксифенолом, образуя дифениловый эфир.

Наши эксперименты показали, что использование для получения тозилата N-Ас, O-Ts-Tyr(NO₂)₂-OEt более низких по сравнению с указанными в методике [1] температур, перемешивание реакционной смеси и уменьшение концентрации реакционных растворов приводит к увеличению выхода целевого дифенилового эфира до 85—90%. Это вещество выделяется хроматографически однородным и не требует дополнительных очисток после перевода продуктов реакции в хлороформный раствор, из которого серией кислотных и щелочных промывок удаляют избыток 4-метоксифенола, п-толуолсульфокислоту и побочные соединения. Физико-химические характеристики полученного этилового эфира N-ацетил-, 4-(п-метоксифенокси)-, 3,5-динитрофенилаланина соответствуют литературным данным [1].

Целью дальнейших химических процессов является замена нитрогрупп на атомы йода. Для восстановления нитрогрупп до аминогрупп при получении йодированных производных тиронина обычно используют гидрирование над палладиевыми катализаторами [1,7]. Наши исследования показали, что при использовании водорода и палладиевых катализаторов нестабильный диамин II легко окисляется при выделении, образуются темноокрашенные соединения, неоднородные по данным ТСХ. В результате поиска альтернативных методов мы выбрали SnCl₂ в качестве восстановителя, который в мягких условиях за 45—70 мин восстанавливает замещенный динитротиронин I с образованием диамина II без образования побочных соединений.

Для упрощения технологии синтеза ТГ стадии 5—7 схемы (рис. 1) были объединены в один технологический процесс. Диамин II и диазопроизводное тиронина как индивидуальные соединения не выделялись, а вводились в реакцию в виде растворов. Присутствие в реакционной смеси суспензии солей олова, образующихся на стадии 6, не препятствует образованию солей диазона и последующей замене диазогрупп на атомы йода по реакции Зандмейера. Выход замещенного дийодтиронина на объединенных стадиях 5—7 составлял 55—68%.

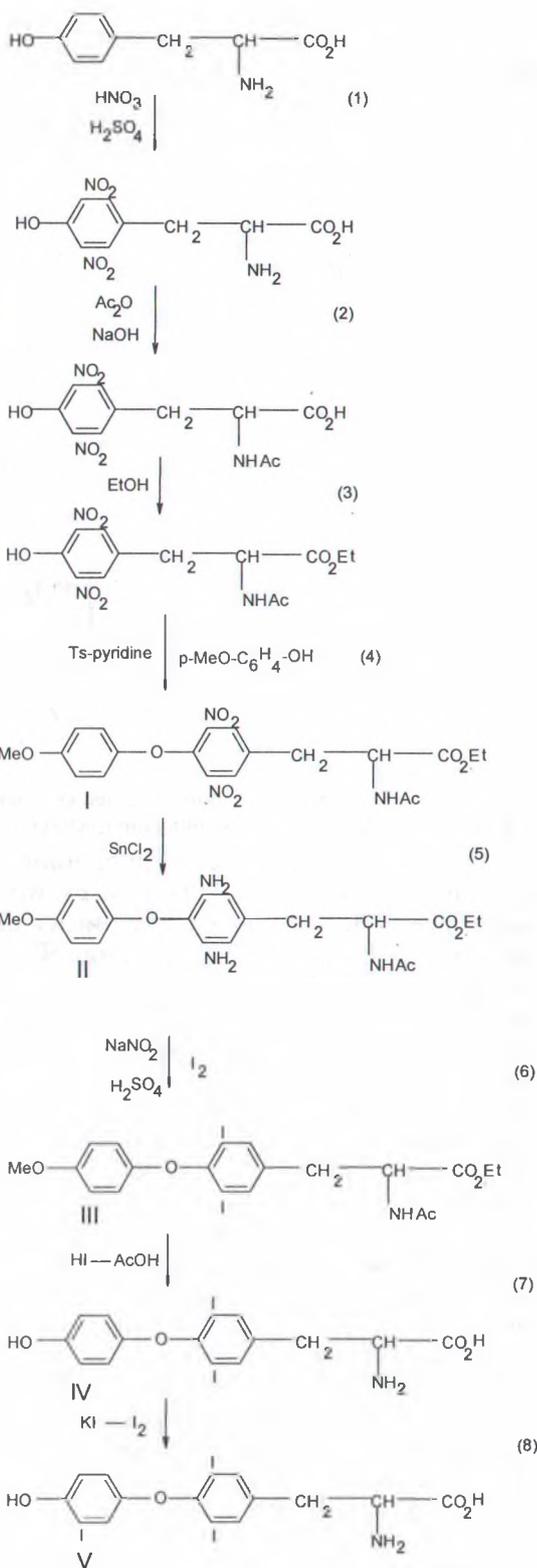


Рис. 1. Схема синтеза L-трийодтиронина с использованием замещенного динитро-L-тирозина (в скобках приведены номера стадий синтеза)

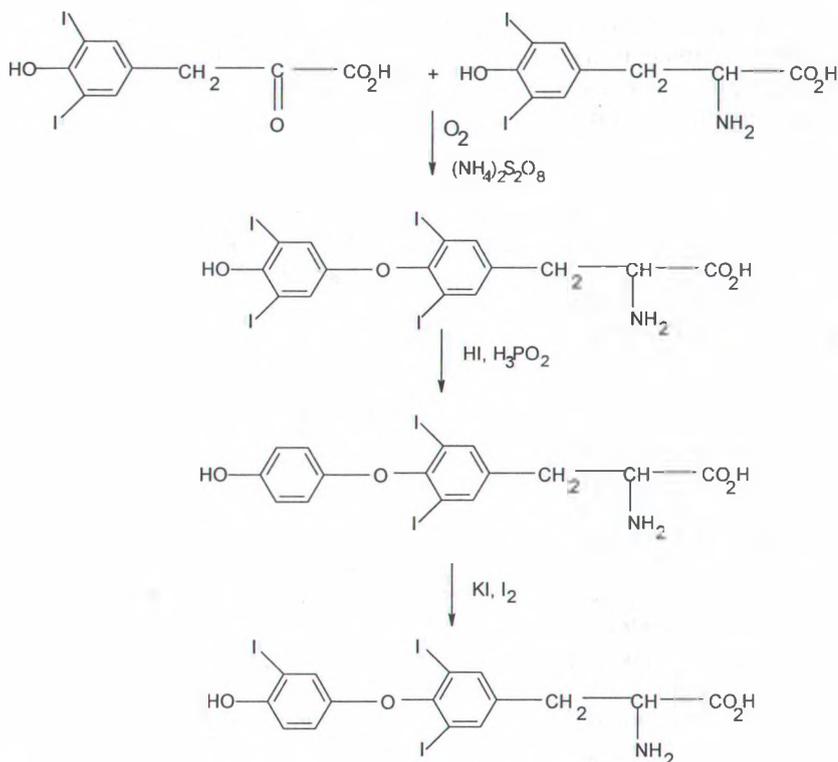


Рис. 2. Синтез тиреоидных гормонов с использованием окислительной конденсации 4-окси-,3,5-дйодфенилпировиноградной кислоты и 3,5-дйодтирозина

получить T_4 в результате пятистадийного синтеза. В предыдущей работе [20] мы усовершенствовали отдельные стадии этой схемы [20]. С целью адаптации схемы для синтеза T_3 мы ввели две дополнительные стадии: избирательное деблокирование внешнего кольца T_4 с образованием T_2 и монойодирование T_2 с образованием T_3 . Отщепление двух атомов йода в положениях 3', 5' тиронинового остова мы проводили обработкой T_4 раствором HI в уксусной кислоте в присутствии H_3PO_2 [21] при 125 °C в герметично закрытом сосуде или кипячением реакционной смеси с обратным холодильником. Эта стадия проходит с количественным выходом, характеристики выделенного T_2 совпадают с приведенными в литературе [16]. Монойодирование T_2 проводилось классическими методами с использованием в качестве йодирующего агента водного раствора I_2 -KI [22]. Очистка с помощью дифференциального pH-зависимого переосаждения позволила удалить небольшие количества T_4 и T_2 , находившиеся в качестве примеси в синтезированном соединении.

Высокие выходы соединений на стадиях избирательного дейодирования и монойодирования, небольшая стоимость используе-

Отщепление защитных групп, блокировавших фенольный гидроксил внешнего кольца, амино- и карбоксильную группы, проводили в одну стадию при кипячении тризамещенного дйодтиронина в смеси йодистоводородной и уксусной кислот (стадия 7). Добавление 50%-ной гипофосфористой кислоты к количеству ~10% по объему от используемой HI для восстановления образующегося в ходе реакции йода позволило выделить чистый дйодтиронин в виде вещества белого цвета с характеристиками, полностью соответствующими литературным данным [16].

Схема с использованием окислительной конденсации дйодфенилпировиноградной кислоты и дйодтирозина [2] (рис. 2) позволяет

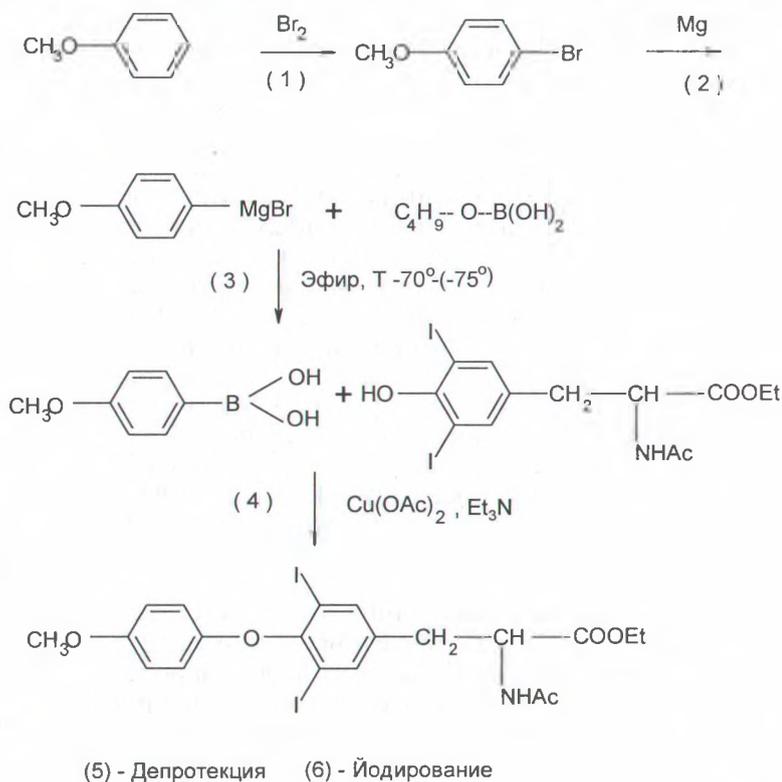


Рис. 3. Схема синтеза ТГ с использованием 4-метоксифенилборной кислоты

мых на этих стадиях реагентов делает экономически выгодным получение Т₃ из Т₄. Из этих двух ТГ последний примерно в два раза дешевле.

Проведенная нами экспериментальная проверка показала, что получение спироэпоксифенинонов [3] и 4-оксифенилборной кислоты [4] сопряжено с целым рядом осложнений, трудно преодолимых при разработке базовых схем синтеза ТГ. В случае 4-оксифенилборной кислоты (рис. 3) к ним следует отнести многостадийность, необходимость использования низких температур (-75 °С), абсолютных растворителей, а также

резкий неприятный запах этого вещества. Реакция образования замещенного диарилового эфира протекает при использовании избытка органических оснований и катализатора — ацетата меди — в присутствии кислорода воздуха. В наших экспериментах выход замещенного дийодтиронина составлял на стадии конденсации 45—60%.

Выход спироэпоксифенинонов на стадии окисления оксипропиловых спиртов с образованием эпоксидных циклов не превышает 20—38% по литературным данным [3, 23]. Наша экспериментальная проверка показала, что их реальный выход 7—15%. Чтобы использовать эти соединения для синтеза больших количеств ТГ, нужны дополнительные исследования и усовершенствования. Следует отметить, однако, что спироэпоксифениноны являются хорошими арилирующими агентами при получении замещенных дифениловых эфиров — производных тиронина. Конденсация их с дийодтирозином (рис. 4) протекает в мягких условиях: при комнатной температуре, в водном растворе, при pH 7,8—8,2. Выход Т₄ на стадии конденсации был близок к литературному и составил ~90%.

Таким образом, две [1,2] из четырех исследованных схем синтеза ТГ могут быть предложены для промышленного освоения. Заводские технологии сопряженных синтезов Т₄ и Т₃ могут включать модифицированные в данной работе стадии моно- или дийодирования Т₂ или же полного дейодирования внешнего кольца Т₄ и последующего моноидирования образовавшегося Т₂.

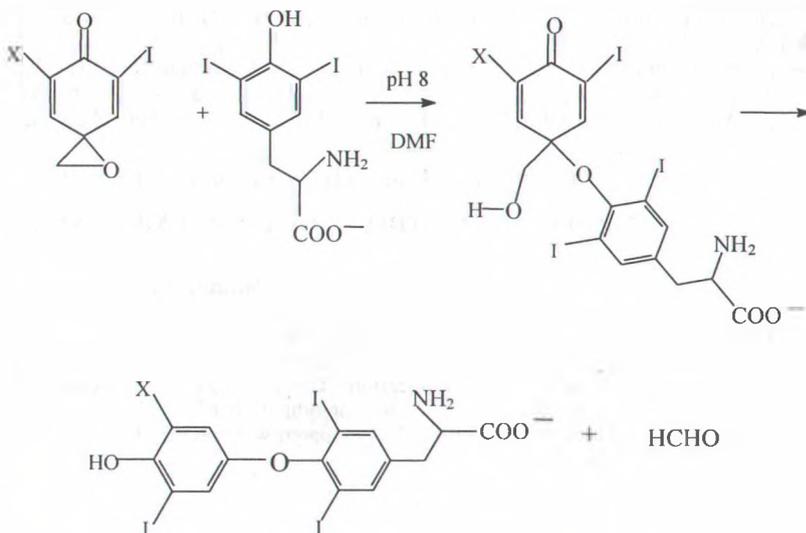


Рис. 4. Синтез ТГ с использованием йодпроизводных спироэпоксифенинона (X = H или I при получении Т₃ или Т₄ соответственно)

Литература

- Chalmers J. R., Dickson G. T., Elks J., Hems B. A. // *J. Chem. Soc.* 1949. N 12. P. 3424—3433.
- Meltzer R. I., Stanaback R. J. // *J. Org. Chem.* 1961. Vol. 26. P. 1977—1979.
- Salamonczyk G. M., Oza V. B., Sih C. J. // *Tetrahedron Lett.* 1997. Vol. 38. P. 6965—6968.
- Evans D. A., Katz J. L., West T. R. // *Tetrahedron Lett.* 1998. Vol. 39, N 21. P. 2937—2940.
- Патент 1064529, 1960. ФРГ.
- Hillman G. // *Z. Naturforsch.* 1956. Vol. 11b. P. 419—420.
- Blank B., Pfeiffer F. R., Greenberg C. M., Kerwin J. F. // *J. Med. Chem.* 1963. Vol. 6. P. 554—560.
- Leeson P. D., Emmlett J. C. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1988. P. 3085—3096.
- Hickley D. M. B., Leeson P. D., Novelli R. et al. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1988. P. 3103—3111.
- Yokoyama N., Walker G. N., Main A. J. et al. // *J. Med. Chem.* 1995. Vol. 38. P. 695—707.
- Hickley D. M. B., Leeson P. D., Carter S. D. et al. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1988. P. 3097—3101.
- Hutinec A., Ziogas A., Rieker A. // *Amino Acids.* 1996. Vol. 11. P. 345—366.
- Wright J., Jorgensen E. // *J. Org. Chem.* Vol. 33. P. 1245—1246.
- Nevill G. A., Noir G. Y. // *Can. J. Chem.* 1969. Vol. 47. P. 277—2795.
- Bell N. V., Bowman W. R., Coe P. F. et al. // *Can. J. Chem.* 1997. Vol. 75. P. 873—883.
- Nahm H., Siedel W. // *Chem. Ber.* 1963. Bd. 96. S. 1—9.
- Досон Р., Эллиот Д., Эллиот У., Джонс К. *Справочник биохимика*. М.: Мир. 1991. С. 24, 33.
- Barnes H., Borrows E. T., Elks J. et al. // *J. Chem. Soc.* 1950. N 10. P. 2824—2833.
- Bean F. R., Johnson J. R. // *J. Am. Chem. Soc.* 1932. Vol. 54. P. 4415—4419.

20. Мартинович В. П., Фильченков Н. В., Свиридов О. В. // Весті НАН Беларусі. 2003. № 1. С. 53—60.
21. Sorimashi K., Cahnmann H. J. // *Endocrinology*. 1977. Vol. 101. P. 1276—1280.
22. Gross J., Pitt-Rivers R. // *Biochem. J.* 1953. Vol. 53. P. 645—650.
23. Alder E., Holmberg K., Ryrfors L.-O. // *Acta chem. Scand.* 1974. B 28. P. 883—887.

MARTINOVICH V. M., KATOK YA. M., FILCHENKOV N. A., SVIRIDOV O. V.

CONJUGATED SYNTHESSES OF L-THYROXINE AND L-TRIIODOTHYRONINE

Summary

Four schemes of thyroid hormone synthesis, which are the most rational ones from a technological point of view and common for 3,3,5,5-tetraiodo-L-thyronine (thyroxine) and 3,3,5-triiodo-L-thyronine, have been studied. Two of them were proposed as bases for an industrial application. These schemes may include the stages of mono- or diiodination of 3,5-diiodo-L-thyronine or, alternatively, complete deiodination of the outer ring of thyroxine and its subsequent monoiodination. L-thyroxine and L-triiodothyronine thus prepared were identical to native hormones by physico-chemical properties.