

УДК 547.412.2:612.45

## СИНТЕЗ И АДРЕНОКОРТИКОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЭНАНТИОМЕРОВ 1-(2'-ХЛОРОФЕНИЛ)-1-(4'-ХЛОРОФЕНИЛ)-2,2-ДИХЛОРЕТАНА

А.В.Симуров

Государственное учреждение «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комиссаренко АМН Украины»  
04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 69. E-mail: alsimur@gmail.com

*Ключевые слова: энантиомеры; хлодитан; адренокортиколитическая активность*

**Разработан метод синтеза энантиомеров 1-(2'-хлорфенил)-1-(4'-хлорфенил)-2,2-дихлорэтана и изучена их адренокортиколитическая активность.**

**SYNTHESIS AND ADRENOCORTICAL ACTIVITY OF ENANTIOMERS OF 1-(2'-CHLOROPHENYL)-1-(4'-CHLOROPHENYL)-2,2-DICHLOROETHANE**

**O.V.Simurov**

**The method of synthesis of enantiomers of 1-(2'-chlorophenyl)-1-(4'-chlorophenyl)-2,2-dichloroethane has been developed and their adrenocortical activity has been studied.**

**СИНТЕЗ І АДРЕНОКОРТИКОЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ ЕНАНТІОМЕРІВ 1-(2'-ХЛОРОФЕНІЛ)-1-(4'-ХЛОРОФЕНІЛ)-2,2-ДИХЛОРЕТАНУ**

**О.В.Сімуров**

**Розроблено метод синтезу енантіомерів 1-(2'-хлорофеніл)-1-(4'-хлорофеніл)-2,2-дихлоретану та вивчена їх адренокортиколітична активність.**

В последнее десятилетие внимание многих исследователей привлечено к синтезу веществ, способных направлено воздействовать на отдельные железы внутренней секреции. Особую актуальность приобретают соединения, обладающие способностью тормозить гормонообразование в эндокринных железах. Угнетение той или иной эндокринной железы с помощью антигормональных средств без хирургического вмешательства или ионизирующей радиации является ценным методом терапии ряда заболеваний, которые возникают вследствие избыточной продукции гормонов.

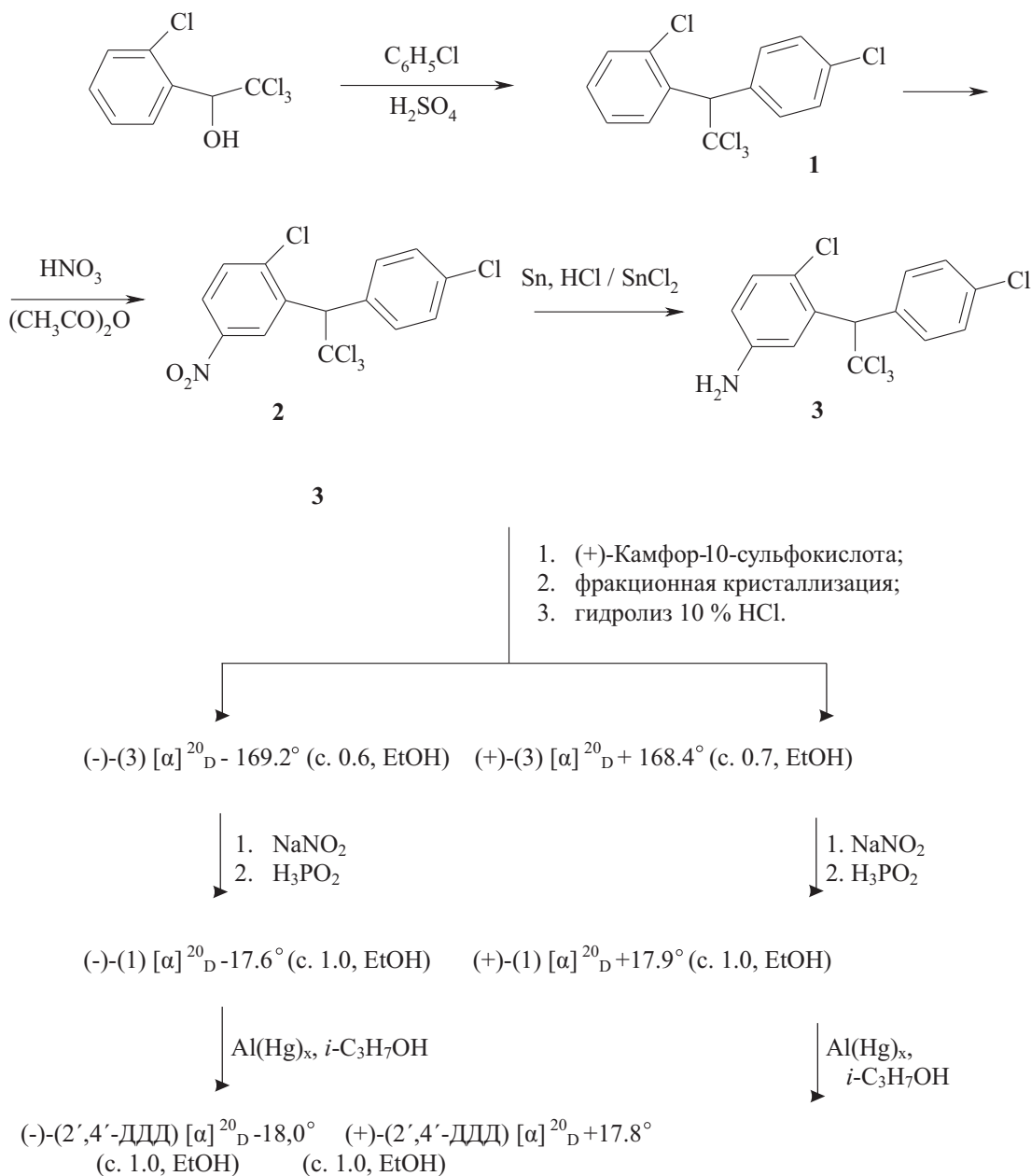
Применение ингибиторов позволяет выключить деятельность желез внутренней секреции, что дает возможность создать в эксперименте модели различных форм эндокринной патологии, адекватные болезням человека. Эти модели очень удобны при изучении этиологии и патогенеза ряда заболеваний, а также для испытаний новых способов их лечения. Поэтому усилия исследователей сосредоточены на поисках блокаторов как в ряду синтетических аналогов гормонов, не лишенных специфической активности в периферических органах-мишенях, так и среди соединений, не имеющих сходства с гормонами.

В настоящее время имеется ряд веществ, при помощи которых удастся успешно ингибировать гормонообразование. Например, в щитовидной железе – мерказолил, пропилтиоурацил, перхлорат калия; годанотропную функцию гипофиза подавляет даназол; инсулярный аппарат поджелудочной железы блокирует аллоксан, стептозотоцин и др. [1].

Вместе с тем до недавнего времени не были известны соединения, блокирующие функцию коры надпочечных желез и пригодные для экспериментальных и клинических целей. Исследования, проведенные в ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комиссаренко АМН Украины» (г. Киев), показали, что эффективным ингибитором биосинтеза и секреции кортикостероидов является 1-(2'-хлорфенил)-1-(4'-хлорфенил)-2,2-дихлорэтан (2',4'-ДДД, хлодитан) [2-5].

Применение последнего в клинической практике открыло возможность консервативного лечения болезни Иценко-Кушинга, иноперабельных гормональноактивных опухолей коры надпочечников (кортикостером). Его можно использовать также в качестве профилактического средства после удаления кортикостером при отсутствии видимых метастазов и сохранении высокого уровня глюкокортикоидов в организме [6-8]. С учетом того, что применяемый в медицинской практике хлодитан является рацемическим соединением, значительный интерес представляет разделение его на оптические изомеры и исследование их адренокортиколитической активности.

Для получения энантиомеров 2',4'-ДДД в качестве исходного продукта использовали 1-(2'-хлор-



Схема

фенил)1-(4'-хлорфенил)-2,2,2-трихлорэтан (2',4'-ДДТ), в молекулу которого необходимо было ввести такую функциональную группу, которая могла бы взаимодействовать с оптически активными реагентами. Наиболее подходящей для этих целей оказалась аминогруппа. На схеме представлена последовательность реакций, приводящих к оптическим изомерам 2',4'-ДДД.

Взаимодействием о-хлорфенилтрихлорэтаном с хлорбензолом в присутствии концентрированной серной кислоты получен 2',4'-ДДТ (1), нитрование которого дымящей азотной кислотой в среде уксусного ангидрида дает мононитропроизводное 2',4'-ДДТ (2). Восстановлением последнего синтезируют аминопроизводное 2',4'-ДДТ (3) – исходный компонент для синтеза оптических изомеров.

Адренокортиколитическую активность полученного 2',4'-ДДД и его энантиомеров изучали на собаках самцах. Испытуемое вещество вводилось в дозе 10-25 мг/кг веса на протяжении 7-14 дней. Функциональное состояние надпочечников определяли по уровню гидрокортизона в плазме крови в покое, а также через 2 ч после внутривенного введения 20 Ед. адренокортикотропного гормона (АКТГ). Концентрацию гидрокортизона определяли флуориметрическим методом [10].

Как видно из таблицы, наиболее высокой адренокортиколитической активностью обладает левовращающий изомер (-)(2',4'-ДДД). Уже после семидневного срока введения препарата собакам в дозе 10 мг/кг биосинтез гидрокортизона прекращается и реакция надпочечников на стимуляцию АКТГ отсутствует. Рацемат 2',4'-ДДД

Адренкортиколитическая активность 2',4'-ДДД и его оптических изомеров

Соединение	Доза, мг/кг	Содержание гидрокортизона, мкг			
		до введения препарата		после введения препарата	
		базальный уровень	через 2 ч после стимуляции АКГГ	базальный уровень	через 2 ч после стимуляции АКГГ
2',4'-ДДД	25	5,8	12,4	0,3	0
(-)(2',4'-ДДД)	10	5,3	11,7	0	0
(+)(2',4'-ДДД)	25	5,8	12,9	3,7	3,9

оказывал аналогичное действие в дозе 25 мг/кг. Для правовращающего изомера (+)(2',4'-ДДД) в дозе 25 мг/кг не наблюдалось подобного действия.

Высокая адренолитическая активность (-)(2',4'-ДДД) связана с его повышенной липофильностью и накоплением в коре надпочечных желез, увеличением цитотоксичности, следствием которой является повреждение микросом, плазмолеммы адренкортикоцитов и мембран митохондрий, на которых фиксированы ферменты стероидогенеза.

#### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  получены на приборе Varian VXR-300 (рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт – ТМС).

**1-(2'-Хлорфенил)-1-(4'-хлорфенил)-2,2,2-трихлорэтан 1.** К смеси 0,5 Моль 1-(2'-хлорфенил)-2,2,2-трихлорэтанола и 1 Моль хлорбензола при перемешивании и охлаждении ледяной водой добавляют 460 мл 98-100%-ной серной кислоты в течение 2 ч с такой скоростью, чтобы температура не поднималась выше 15°C. Реакционную смесь перемешивают 24 ч при 10-15°C и выливают на 1 кг толченого льда. Органический слой отделяют, а водный экстрагируют эфиром (3×50 мл). Эфирные вытяжки и органический слой объединяют, промывают водой до нейтральной реакции по универсальному индикатору и сушат сульфатом натрия. Эфир отгоняют, остаток кристаллизуют из метанола. Выход составляет 62%. Т.пл. – 74-75°C (73-74°C [9]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$  м.д.: 5,79 с (1H); 7,17-8,08 м (8H, Ar). Найдено, %: Cl – 49,98.  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{Cl}_5$ . Вычислено, %: Cl – 50,07.

**1-(5'-Нитро-2'-хлорфенил)-1-(4'-хлорфенил)-2,2,2-трихлорэтан 2.** Смесь 0,1 Моль соединения 1, 350 мл четыреххлористого углерода и 1 мл концентрированной серной кислоты прибавляют к раствору 80 мл 90%-ной азотной кислоты в 350 мл уксусного ангидрида, охлажденного до 0°C (~2 ч). Затем реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 4 ч и выливают в 2,5 л ледяной воды. Раствор ней-

трализуют 350 мл 40%-ного гидроксида натрия. Органический слой отделяют, водный экстрагируют эфиром (3×60 мл), объединяют органический слой и эфирные вытяжки, сушат сульфатом натрия, отгоняют растворитель. Остаток хроматографируют на окиси алюминия II степени активности по Брокману (элюент смесь эфира и гексана, 1:4). После отгонки растворителей дважды кристаллизуют из этанола. Выход – 47%. Т.пл. – 139-140°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$  м.д.: 5,78 с (1H), 7,26-8,19 (7H, Ar). Найдено, %: Cl – 44,24.  $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{Cl}_5\text{NO}_2$ . Вычислено, %: Cl – 50,07.

**1-(5'-Амино-2'-хлорфенил)-1-(4'-хлорфенил)-2,2,2-трихлорэтан 3.** Смесь 0,04 Моль соединения 2, 16 г порошкообразного олова и 60 мл спирта кипятят 10 мин, затем по каплям при перемешивании прибавляют 80 мл концентрированной соляной кислоты и кипятят 1 ч. Отгоняют спирт, к остатку прибавляют 600 мл воды, 500 мл хлороформа и 160 мл 40%-ного гидроксида натрия. Хлороформ отгоняют, соединение 3 экстрагируют эфиром (3×100 мл), сушат сульфатом натрия, отгоняют эфир, остаток кристаллизуют из низкокипящего петролейного эфира. Выход – 78%. Т.пл. – 110-112°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$  м.д.: 3,69 с (2H,  $\text{NH}_2$ ); 5,78 с (1H, CH); 7,05-7,65 м (7H, Ar). Найдено, %: Cl – 47,82; N – 3,82.  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_5\text{N}$ . Вычислено, %: Cl – 47,97; N – 3,79.

**(-) и (+) 1-(2'-Хлорфенил)-1-(4'-хлорфенил)-2,2,2-трихлорэтан 1.** Смешивают по 0,5 Моль соединения 3 и (+)-камфор-10-сульфоокислоты, прибавляют 100 мл ацетонитрила и кипятят 3 ч. Упаривают ацетонитрил до появления осадка, добавляют 150 мл ацетонитрила и кипятят 3 ч (операцию повторяют трижды). Получают соли (-)-(3)·(+)-камфор-10-сульфоокислоты, выход – 12%. Т.пл. – 299-301°C (розл.) и (+)-(3)·(+)-камфор-10-сульфоокислоты. Выход – 9%. Т.пл. – 289-290°C (розл.). Соль (-)-(3)·(+)-камфор-10-сульфоокислоты (10 г), растворяют в минимальном количестве кипящего этанола, охлаждают, добавляют 30 мл 10%-ной соляной кислоты, нагревают до 70°C и выдерживают при этой температуре 30 мин, охлаждают, подщелачивают раствором углекисло-

го натрия, экстрагируют эфиром (3×50 мл), сушат сульфатом натрия, отгоняют эфир, в остатке получают (-)-(3)  $[\alpha]^{20}_D - 169,2^\circ$  (с. 0,6, EtOH). Аналогично получают (+)-(3)  $[\alpha]^{20}_D + 168,4^\circ$  (с. 0,7, EtOH).

Смесь 200 мл 12 н серной кислоты и 400 мл ледяной уксусной кислоты нагревают до 70°C и прибавляют небольшими порциями к 7 г (-)-(3). Реакционную смесь охлаждают до 0°C и прибавляют 1,9 г азотнокислого натрия в 10 мл воды и перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Затем прибавляют 337 мл гипофосфорной кислоты и выдерживают в холодильнике в течение трех суток, прибавляют при перемешивании 700 мл воды и 620 мл 40%-ного раствора гидроксида натрия, экстрагируют пентаном (3×50 мл), упаривают растворитель, остаток пропускают через колонку с окисью алюминия II степени активности по Брокману (элюент – низкокипящий петролейный эфир), получают 5,9 г (91%)(-)-(1)  $[\alpha]^{20}_D - 17,6^\circ$  (с.

1,0, EtOH). Т. пл. – 74-75°C. Аналогично получают (+)-(1)  $[\alpha]^{20}_D + 17,9^\circ$  (с. 1,0, EtOH). Т. пл. – 73-75°C.

**(-)(2',4'-ДДД) и (+)(2',4'-ДДД).** Смесь 0,3 Моль (-)-(1), 30 г амальгамы алюминия и 750 мл 90%-ного изопропилового спирта кипятят до исчезновения амальгамы алюминия (6 ч). Полученную массу центрифугируют, спиртовой раствор сливают, а к оставшейся массе добавляют 100 мл воды и экстрагируют эфиром (4×50 мл), эфирный раствор сушат сульфатом натрия, отгоняют эфир и спирт, остаток кристаллизуют из гексана. Выход (-)-(2',4'-ДДД) – 54%. Т. пл. – 74,5-75,5°C  $[\alpha]^{20}_D - 18,0^\circ$  (с. 1,0, EtOH). Аналогично получают (+)-(2',4'-ДДД). Выход – 48%. Т. пл. – 74-75°C  $[\alpha]^{20}_D + 17,8^\circ$  (с. 1,0, EtOH).

### Выводы

Осуществлен синтез и изучена адренокортиколитическая активность энантиомеров 1-(2'-хлорфенил)-1-(4'-хлорфенил)-2,2-дихлорэтана.

### Литература

1. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. – Изд. 15-е. – М.: Новая волна, 2005. – 1206 с.
2. Комиссаренко В.П., Резников А.Г. *Ингибиторы функции коры надпочечных желез*. – К.: Здоров'я, 1972. – С. 374.
3. Бальон Я.Г., Олейник Б.В., Резников А.Г. *Физиологически активные вещества*. – К.: Наукова думка, 1975. – Вып. 7. – С. 37-39.
4. Бальон Я.Г., Шульман М.Д. *Механизм действия гормонов*. – К., 1975. – С. 10-11.
5. Комиссаренко В.П., Резников А.Г., Комиссаренко И.В. и др. // *Хим.-фарм. журн.* – 1977. – Т. 11, №9. – С. 146-150.
6. Комиссаренко И.В., Рыбаков С.И., Кваченюк А.М. // *Онкол.* – 2004. – Т. 6, №1. – С. 45-47.
7. Кваченюк А.М. // *Лікарська справа*. – 2004. – №8. – С. 64-67.
8. Kwachenyuk A. // *Endocrinol. polska*. – 2007. – Vol. 58, №3. – P. 263-264.
9. А.с. 360335 (СССР) *Способ получения 2,4'-ДДТ* / В.Г.Овчинников, М.А.Вакарчук, Т.В.Есипов. – Опубл.: Б.И. – 1972, №36. – С. 65.
10. Moor P., Steeno O., Raskin M., Hendrix A. // *Acta endocrinol. (Kbh)*. – 1960. – Vol. 33. – P. 297-307.

Надійшла до редакції 02.06.2009 р.