

РАДИОХИМИЯ

УДК 546.110.23:557.15/17

**ХЛОРИСТЫЙ КОБАЛЬТ – ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЙ
КАТАЛИЗАТОР АЦИЛИРОВАНИЯ [³H]-ХОЛЕСТЕРИНА ВЫСОКОЙ
УДЕЛЬНОЙ РАДИОАКТИВНОСТИ**

С.Е. Ткаченко, Т.П. Трофимова, В.М. Федосеев

(кафедра радиохимии)

Разработан удобный метод ацилирования [³H]-холестерина высокой удельной радиоактивности (>30 Ки/ммоль), основанный на применении в качестве катализатора хлористого кобальта. Количественно получены сложные эфиры холестерина, содержащие радиоизотопную метку только в холестериновой части молекулы. В отсутствие катализатора процесс ацилирования ультрамикроколичеств холестерина хлорангидридами или ангидридами кислот не идет. Использование других традиционных катализаторов ацилирования (триэтиламин, диметиламинопиридин, кислоты Льюиса и т.д.) дает низкие выходы эфиров холестерина и затрудняет их выделение.

Многочисленные эксперименты по выяснению механизмов биосинтеза холестерина и его метаболизма продемонстрировали широкие возможности использования меченых соединений и стимулировали разработку методов синтеза меченого холестерина и его производных. В то же время все более детальное изучение жизненно важных путей трансформации холестерина сформулировало и новые задачи радиохимического синтеза, в частности разработку методов получения сложных эфиров меченого холестерина, содержащих радиоактивную метку только в холестериновой части молекулы.

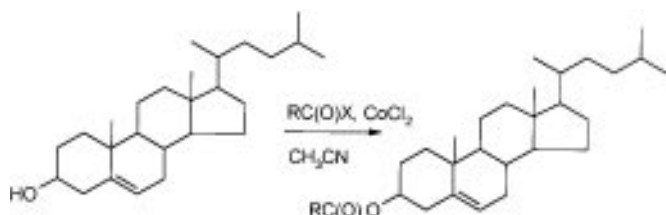
Целью настоящей работы явилась разработка удобного метода этерификации меченого тритием холестерина высокой удельной радиоактивности. Современные методы гетерофазного изотопного обмена [1] в принципе позволяют вводить тритиевую метку непосредственно в эфиры холестерина и при этом получать меченые вещества высокой удельной радиоактивности. Однако изотопный обмен в этом случае протекает неселективно, т.е. метка достаточно равномерно входит как в холестериновую, так и в кислотную части эфиров. Поэтому в настоящей работе было изучено ацилирование меченого тритием холестерина (>30 Ки/ммоль) в различных условиях и при действии разнообразных ацилирующих агентов. Использование метода тонкослойной радиохроматографии позволило определять радиохимический выход и чистоту получаемых эфиров.

Обычно ацилирование холестерина простыми ацилгалогенидами не представляет особой сложности, хотя усложнение структуры ацилирующего агента приводит к поиску оригинальных путей получения эфиров холестерина [2]. Однако в настоящей работе было обнаружено, что широко распространенные методики этерификации холестерина оказались непригодными в случае радиохимического синтеза его эфиров, когда в реакцию вводятся ультрамикроколичества меченого холестерина (менее 10⁻¹⁰ моль). По всей видимости, высоколипофильный холестерин в ультрамикроколичествах способен образовывать автоассоциаты, трудно разрушаемые под действием обычных катализаторов реакции ацилирования. В качестве ацилирующих агентов в реакцию вводили хлорангидриды или ангидриды карбоновых кислот.

Как показано в таблице, при использовании в качестве катализатора триэтиламина выход сложных эфиров не превышал 10% даже в случае ацетилхлорида. Введение в реакцию сильно основного катализатора (4-диметиламинопиридина (ДМАП)) несколько увеличивало выход эфиров, однако при этом было зарегистрировано образование побочных меченых веществ.

Несколько более высоким выход эфиров оказался при использовании в качестве катализатора хлористого цинка (по аналогии с [3]) или фосфата алюминия (по аналогии с [4]), однако и в этих случаях холестерин практически не ацилировался стеа-

рилхлоридом и аналогичными хлорангидридами «длинных» кислот.



В настоящей работе показано, что оптимальным методом этерификации меченого холестерина является его ацилирование в присутствии хлористого кобальта, высокая эффективность которого в качестве катализатора подобных процессов была обнаружена десять лет назад [5]. В настоящей работе в качестве ацилирующих агентов в присутствии CoCl_2 одинаково успешно использовали как ангидриды, так и хлорангидриды карбоновых кислот. Реакцию проводили в ацетонитриле в атмосфере азота при комнатной температуре (в хлороформе и бензоле наблюдались несколько более низкие выходы). Ацилирующий агент и безводный хлористый кобальт применяли в стехиометрическом соотношении, однако по отношению к меченому холестерину использовали 100-кратный избыток реагентов.

Экспериментальная часть

В работе использовали коммерчески доступный холестерин, меченный тритием фирмы *Amersham* (удельная радиоактивность > 30 Ки/ммоль) без дополнительной очистки. Для оптимизации методов ацилирования меченый холестерин разбавляли холодным в 1000 раз. Контроль за чистотой препарата, а также анализ реакционных смесей осуществляли радиохроматографически на пластинках «Силуфол». В качестве хроматографических систем использовали циклогексан – этилацетат (3:2) и гексан – этилацетат (9:1). Измерение радиоактивности участков тонкослойных хроматограмм, соответствующих холестерину и его эфирам, проводили на жидкостном сцинтилляционном β -счетчике «Mark-3» в режиме счета гетерогенных образцов. Стандартные образцы немеченых эфиров холестерина были получены обычным методом [2]. Синтез эфиров холестерина высокой удельной радиоактивности проводили, как указано выше, исходя из неразбавленного препарата. Меченые эфиры после концентрирования реакционной смеси в вакууме выделяли хроматографически на силикагеле.

Ацилирование меченого тритием холестерина в CH_3CN при 20°C

R	X	Катализатор	Время, ч	Выход эфира, %
CH_3	Cl	Et_3N	12	5
CH_3	Cl	Et_3N	24	7
CH_3	Cl	$\text{Et}_3\text{N} + \text{ДМАП}$	24	40
CH_3	Cl	ДМАП	24	48
CH_3	Cl	ZnCl_2	12	64
CH_3	Cl	AlPO_4	12	55
CH_3	Cl	CoCl_2	12	>95
CH_3	$\text{CH}_3\text{C(O)O}$	CoCl_2	12	>95
C_2H_5	Cl	CoCl_2	12	>95
C_2H_5	Cl	Et_3N	24	5
<i>n</i> - C_3H_7	Cl	CoCl_2	20	>95
<i>n</i> - C_3H_7	<i>n</i> - $\text{C}_3\text{H}_7\text{C(O)O}$	CoCl_2	20	>95
<i>n</i> - C_3H_7	Cl	$\text{Et}_3\text{N} + \text{ДМАП}$	24	20
<i>n</i> - C_3H_7	Cl	ZnCl_2	24	35
<i>n</i> - $\text{C}_{15}\text{H}_{31}$	Cl	CoCl_2	24	80
<i>n</i> - $\text{C}_{15}\text{H}_{31}$	Cl	CoCl_2	48	85
<i>n</i> - $\text{C}_{15}\text{H}_{31}$	Cl	$\text{Et}_3\text{N} + \text{ДМАП}$	48	2
<i>n</i> - $\text{C}_{17}\text{H}_{35}$	Cl	CoCl_2	24	70
<i>n</i> - $\text{C}_{17}\text{H}_{35}$	Cl	CoCl_2	48	80
<i>n</i> - $\text{C}_{17}\text{H}_{35}$	Cl	ZnCl_2	48	5
<i>n</i> - $\text{C}_{17}\text{H}_{35}$	Cl	$\text{Et}_3\text{N} + \text{ДМАП}$	48	2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зайцев Д.А., Золотарев Ю.А., Мясоедов Н.Ф. //ДАН СССР. 1990. **313**. С. 619.
2. Prabhudesai A.V. //Lipids. 1977. **12**. P. 242.
3. Kim S., Lee W.J. //J.Korean Chem.Soc. 1984. **5**. P. 187.
4. Costa A., Riego J.M. //Canadian J. Chem. 1987. **65**. P. 2327.
5. Ahmad S., Iqbal J. //J.Chem.Soc. Chem.Comm. 1987. P. 114.