

ФАРМАКОЛОГИЯ, ТОКСИКОЛОГИЯ

А. А. Озеров, М. С. Новиков, А. И. Луганченко

Волгоградский медицинский научный центр, лаборатория медицинской химии

СИНТЕЗ НОВОГО ПОТЕНЦИАЛЬНОГО АНТИВИРУСНОГО АГЕНТА – (RS)-9-[3-(2-БЕНЗОИЛФЕНОКСИ)-2-ОКСИПРОПИЛ]АДЕНИНА

УДК 547.857

Алкилирование аденина 1-(2-бензоилфенокси)-2,3-эпоксипропаном в безводном ДМФА в присутствии калия карбоната приводит к новому потенциальному антивирусному агенту – (RS)-9-[3-(2-бензоилфенокси)-2-оксипропил]аденину с выходом 29 %.

Ключевые слова: аденин, эпоксид, N-алкилирование, антивирусный агент.

А. А. Ozerov, M. S. Novikov, A. I. Luganchenko

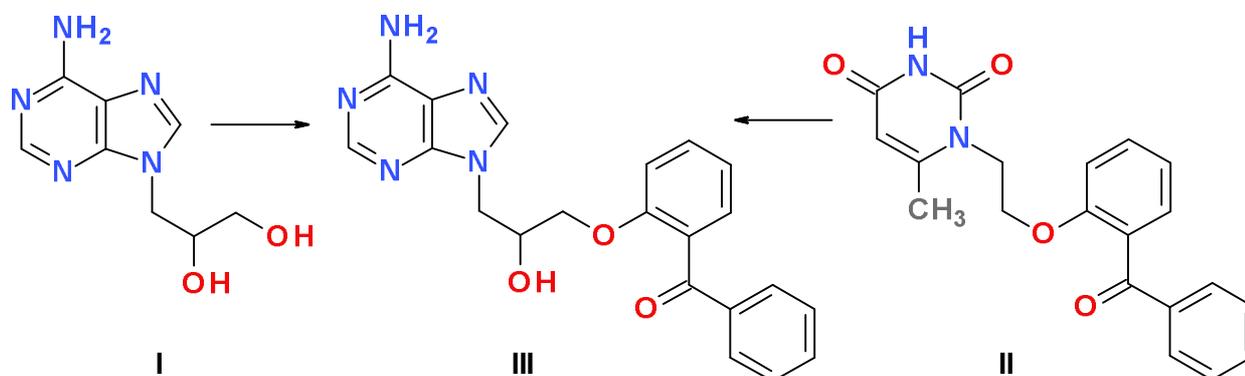
SYNTHESIS OF NOVEL POTENTIAL ANTIVIRAL AGENT – (RS)-9-[3-(2-BENZOYLPHENOXY)-2-HYDROXYPROPYL]ADENINE

The alkylation of adenine with 1-(2-benzoylphenoxy)-2,3-epoxypropane in anhydrous DMF in the presence of potassium carbonate leads to novel potential antiviral agent – (RS)-9-[3-(2-behzoylphenoxy)-2-hydroxypropyl]adenine with a yield of 29 %.

Key words: adenine, epoxide, N-alkylation, antiviral agent.

9-Замещенные производные аденина, содержащие ароматические фрагменты на конце цепи, проявляют разнообразную фармакологическую активность. Среди них выявлены соединения, проявляющие высокую активность *in vitro* в отношении ВИЧ-1 [10] и цитомегаловируса человека [5]. Ряд малотоксичных [1] соединений подобного строения сочетают противо-

вирусное действие с выраженными психотропными свойствами [3, 6]. Среди ациклических нуклеозидных аналогов пуриновой природы широко известен (S)-9-(2,3-диоксипропил)аденин (I) – мощный ингибитор S-аденозилгомоцистеингидролазы, обладающий высокой активностью и широким спектром противовирусного действия [7].



С другой стороны, известны разнообразные пиримидиновые производные бензофенона [8], в частности, 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацил (II) [2], на основе которого в настоящее время ведется разработка отечественного нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ-1 [4]. Одним из эффективных методов структурно-ориентированного дизайна новых фармакологически активных веществ является создание так называемых «химерных» молекул, сочетающих в своем составе критически важные для данного вида активности фрагменты двух или сразу нескольких соединений. В настоящей статье описаны синтез и свойства нового потенциального антивирусного агента – (RS)-9-[3-(2-бензоилфенокси)-2-оксипропил]аденина (III), являющегося структурной комбинацией двух высокоактивных противовирусных веществ I и II.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Синтез, исследование физико-химических свойств и спектральных характеристик нового потенциального антивирусного агента – (RS)-9-[3-(2-бензоилфенокси)-2-оксипропил]аденина.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре «Bruker Avance 600» (600 МГц для ^1H и 150 МГц для ^{13}C) в $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт тетраметилсилан. Интерпретацию спектров осуществляли с помощью лицензионной программы ACD/HNMR Predictor Pro 3.0 (Advanced Chemistry Development, Канада). Температуры плавления измерены в стеклянных капиллярах на приборе Mel-Temp 3.0 (Laboratory Devices Inc., США).

2-Бензоилфенол (IV) был получен по методике [2].

1-(2-Бензоилфенокси)-2,3-эпоксипропан (V). К раствору 15,0 г (76,2 ммоль) 2-бензоилфенола (IV) и 10,0 г (169,6 ммоль) гранулированного калия гидроксида в 100 мл воды добавляют 6,5 мл (83,1 ммоль) эпихлоргидрина и перемешивают при температуре 75–80 °С в течение 20 мин. Охлаждают, выделившееся масло отделяют, промывают водой, растворяют в 50 мл хлороформа, сушат сульфатом натрия, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме и получают 16,2 г (84 %) вязкой оранжево-желтой жидкости, $n_D^{25} = 1,6034$.

(RS)-9-[3-(2-Бензоилфенокси)-2-оксипропил]аденин (III). Суспензию 2,0 г (14,8 ммоль) аденина и 4,0 г (28,9 ммоль) тонко измельченного карбоната калия перемешивают в 50 мл безводного ДМФА при комнатной температуре в течение 1 ч, добавляют р-р 4,5 г (15,9 ммоль) 1-(2-бензоилфенокси)-2,3-эпоксипропана (V), перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч и при температуре 80–85 °С в течение 4 ч. Охлаждают, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме, остаток растирают с 50 мл воды, отделяют, высушивают в вакууме при температуре 80–85 °С, кристаллизуют сначала из 50 мл ацетона, затем из смеси 20 мл этилацетата и 10 мл ДМФА и получают 1,70 г (29 %) светло-желтого кристаллического вещества, Т. пл. 181–183 °С.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3,62–3,98 м (5H, CH_2CHCH_2); 5,35 уш. с (1H, OH); 7,10–7,22 м (2H, арил); 7,18 с (2H, NH_2); 7,37–7,57 м (5H, арил); 7,72–7,78 м (2H, арил); 7,76 с (1H, H^8); 8,11 д (1H, H^2).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 45,77; 66,75; 70,09; 113,03; 118,58; 120,93; 128,53; 128,61; 129,12; 129,18; 132,26; 132,98; 137,71; 141,19; 149,56; 152,23; 155,87; 155,99; 195,89.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Реакция эпоксидных соединений с разнообразными нуклеофильными агентами, в том числе фенолятами, характеризуется высокой чувствительностью к стерическому фактору, в связи с чем взаимодействие 2-бензоилфенола (IV) с эпихлоргидрином в щелочной среде приводит к образованию промежуточного 1-(2-бензоилфенокси)-3-хлор-2-пропанола, который быстро дает не растворимый в воде продукт дегидрохлорирования – 1-(2-бензоилфенокси)-2,3-эпоксипропан (V), отделяющийся в виде масла (схема 1).

Использование арилглицидиловых эфиров в качестве алкилирующих агентов было описано нами ранее [9]. В аналогичных условиях 1-(2-бензоилфенокси)-2,3-эпоксипропан (V) взаимодействует с аденином-основанием в среде безводного ДМФА в присутствии калия карбоната с образованием целевого 9-[3-(2-бензоилфенокси)-2-оксипропил]аденина (III) с выходом 29 % после двукратной перекристаллизации (схема 2).

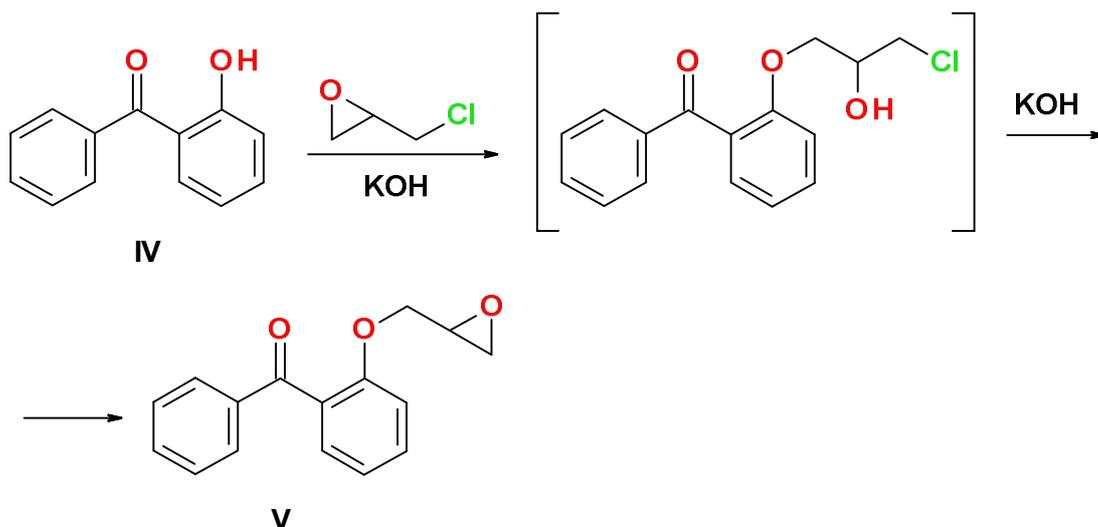


Схема 1. Синтез 1-(2-бензоилфенокси)-2,3-эпоксипропана

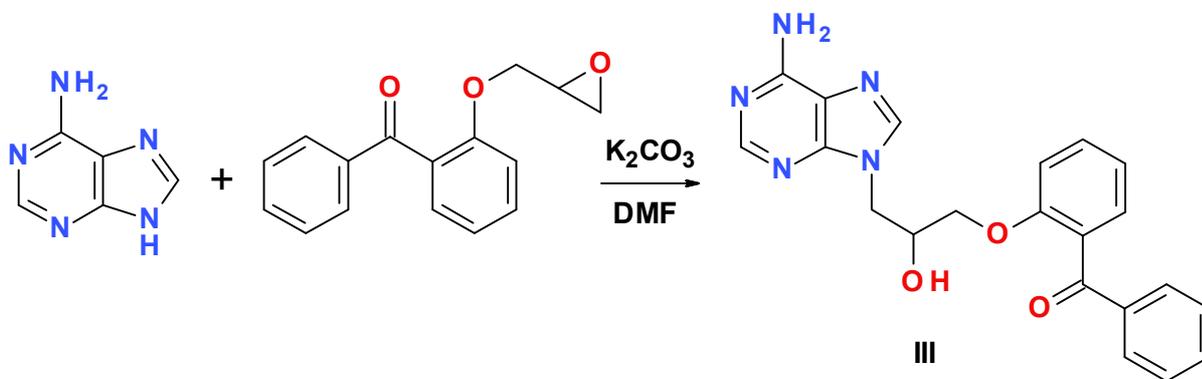


Схема 2. Синтез (RS)-9-[3-(2-бензоилфенокси)-2-оксипропил]-аденина

Поскольку раскрытие оксиранового цикла нуклеофильными агентами не является стереоселективным процессом, целевое соединение III имеет рацемическую RS-конфигурацию.

Тем не менее наличие ароматической аминогруппы в гетероциклическом фрагменте соединения III обеспечивает возможность получения диастереомерных амидов с хиральными карбоновыми кислотами и дальнейшее хроматографическое разделение R- и S-стерео-изомеров. Полученный новый потенциальный противовирусный агент – (RS)-9-[3-(2-бензоилфенокси)-2-оксипропил]аденин (III) представляет собой светложелтое кристаллическое вещество, практически не растворимое в воде, растворимое в полярных органических растворителях – низших алифатических спиртах, ДМФА и ДМСО. Его химическое строение доказано методами ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии. Противовирусные свойства целевого соединения *in vitro* в настоящее время изучаются.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан метод синтеза, исследованы физико-химические свойства и спектральные

характеристики нового потенциального противовирусного агента – (RS)-9-[3-(2-бензоилфенокси)-2-оксипропил]аденина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковалев Д. Г., Бугаева Л. И., Озеров А. А. // Вестник ВолгГМУ. – 2010. – № 4. – С. 15–17.
2. Озеров, А. А. [и др.] // ВМЖ. – 2012. – № 4. – С. 15–18.
3. Озеров А. А. [и др.] // Усп. совр. естествознан. – 2004. – № 8. – С. 59–60.
4. Петров В. И., Озеров А. А., Луганченко А. И. // Пат. России № 2489427. – Опубл. 10.08.2013, Бюлл. № 22.
5. Петров В. И. [и др.] // Фундаментальн. исслед. – 2004. – № 1. – С. 77–78.
6. Петров В. И. [и др.] // Усп. совр. естествознан. – 2004. – № 9. – С. 59–60.
7. De Clercq, E. [et al.] // Science. – 1978. – Vol. 200. – P. 563–565.
8. Novikov M. S. [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2011. – Vol. 19, № 19. – P. 5794–5902.
9. Ozerov A. A., Novikov M. S., Brel A. K. // Chem. Heterocyclic Comp. – 1999. – Vol. 35, № 1. – P. 78–83.
10. Petrov V. I. [et al.] // Chem. Heterocyclic Comp. – 2003. – Vol. 39, № 9. – P. 1218–1226.