УДК 547.66+547.915

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2019.4.7

СИНТЕЗ 3N-ПРОИЗВОДНЫХ 5-(ГЕКСА-1,4-ДИЕН-3-ИЛ)-4,4-ДИМЕТОКСИ-2,3,5-ТРИХЛОРЦИКЛОПЕНТ-2-ЕН-1-ОНА, ОБЛАДАЮЩИХ АНТИВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

© В. А. Егоров¹, Ф. А. Гималова^{1*}, Э. М. Миннибаева²¹Уфимский институт химии УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450054 г. Уфа, пр. Октября, 69.

²Башкирский государственный университет

Россия, Республика Башкортостан, 450014 г. Уфа, ул. Мингажева, 100.

*Email: fangim@anrb.ru

Взаимодействием 5-(гекса-1,4-диен-3-ил)-4,4-диметокси-2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1-она, синтезированного из 5,5-диметокситетрахлорциклопентадиена и натриевого алкоголята гекса-2,4-диенола, со вторичными аминами – диэтиламино и морфолином – получены новые 3N-производные: 5-((E)-гекса-1,4-диен-3-ил)-4,4-диметокси-2,5-дихлор-3-диэтиламино- и 5-((E)-гекса-1,4-диен-3-ил)-4,4-диметокси-2,5-дихлор-3-морфолиноциклопент-2-ен-1-оны. Эти соединения показали высокую антивирусную активность в отношении вируса H1N1 (вируса «свиного» гриппа; антивирусная активность полученных соединений исследована в лаборатории химиотерапии вирусных инфекций ФГБУ Научно-исследовательского института гриппа им. А. А. Смородинцева Минздрава России).

Ключевые слова: трихлорциклопентеноны, 5-(гекса-1,4-диен-3-ил)-4,4-диметокси-2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1-он, гекса-2,4-диенол, 3N-производные, синтез, антивирусная активность.

«Сезонный грипп» является серьезной проблемой здравоохранения, затрагивающей миллионы людей во всем мире. Несмотря на значительный прогресс в выяснении молекулярных механизмов и клеточной биологии вирусов, грипп продолжает оставаться наиболее серьезным респираторным заболеванием с возможными рецидивами вплоть до летального исхода [1–5]. Кроме того, лечение вирусных заболеваний, в т.ч. гриппа, осложняется появлением резистентности штаммов вирусов к применяемым на практике лекарствам [6–9]. В связи с этим поиск новых соединений, обладающих антивирусной активностью, и создание на их основе эффективных лекарственных препаратов остается актуальной задачей [10–14].

Предпосылками для постановки данной работы явилось то, что синтезированные из хлорциклопентенонов соединения (1) и (2) обладали антивирусными свойствами [15–17]. Например, для производного 1 была обнаружена высокая активность в отношении вируса табачной мозаики [15], соедине-

ние 2 показало высокую активность в отношении к вирусу H₁N₁ [17–18].

Рис. 1. Соединения, показавшие антивирусную активность.

В качестве исходного в данной работе был выбран трихлорциклопентенон (4) с диеновым фрагментом в боковой цепи, синтезированный реакцией 5,5-диметокситетрахлорциклопентадиена (3) с натрий-производным гекса-2,4-диенола (5). Последний получали восстановлением метилового эфира сорбиновой кислоты LiAlH₄ в эфире (схема 1).

Схема 1

Схема 2

Таблица

Противовирусная активность соединений **6** и **7** в отношении вируса гриппа А / Калифорния/07/09 (H1N1) в культуре клеток MDCK

Соединение	Шифр	CTD50 (цитотоксическая доза)	EC50 (эффективная доза)	SI (индекс селективности)
6	V-29	180	6.8	26
7	V-18.3	>330	4.9	67

Введение N-содержащего заместителя в С(3)-положение диена **4** протекало гладко в стандартных условиях N-кетовинилирования хлорциклопентенонов [19–21]. Так, взаимодействие соединения **4** с Et₂NH или морфолином в метаноле привело после хроматографической очистки к получению с умеренным выходом кристаллических продуктов (**6**) и (**7**) соответственно.

Полученные N-содержащие производные **6** и **7** были испытаны в отношении вируса гриппа А / Калифорния/07/09 (H1N1) в культуре клеток MDCK (табл.).

Таким образом, на основе трихлорциклопентенона **4** были получены новые 3N-производные, показавшие высокую антивирусную активность.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на спектрофотометрах UR-20 и Specord-80 в тонком слое или вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре Bruker AM-300 (300.13 МГц для ¹H и 75.47 МГц для ¹³C) в CDCl₃, внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определяли на століке Бютиуса. Хроматограммы ТСХ получали на пластинках «Сорбфил» (Россия) обнаружением веществ с помощью щелочного раствора перманганата калия. Продукты синтеза выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле марки L 100/200 (Россия) в расчете 30–60 г на 1 г вещества, в качестве элюентов использовали свежеперегнанные растворители.

5-((E)-Гекса-1,4-диен-3-ил)-4,4-диметокси-2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1-он (4). К перемешиваемому раствору алкоголята, полученного из 1.1 г (11.3 ммоль) 2,4-гексадиен-1-ола **5** и 0.14 г (5.83 ммоль) NaN, в 5 мл безводного ДМСО добавляли по каплям раствор 1.0 г (0.38 ммоль) диена **3** в 3 мл ДМСО. Реакционную смесь перемешивали 10–12 ч при комнатной температуре, затем добавляли 3

мл H₂O, экстрагировали CHCl₃ (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали раствором NaCl, сушили MgSO₄, упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ и получили 0.62 г (50%) соединения **4**. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.66 д (3H, J 4.7 Гц, CH₃), 3.34 с (1H, C³H), 3.43 с (3H, OCH₃) и 3.58 с (3H, OCH₃), 5.11 м (2H, =CH₂), 5.48 м (1H, =CH), 5.69–5.81 м (2H, CH=CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 17.99 (CH₃), 52.57 и 52.66 (2OCH₃), 59.94 (C³), 79.72 (C⁵), 102.56 (C⁴), 117.69 (=CH₂), 127.17 и 130.09 (C⁴, C⁵), 135.66 (C²), 135.14 (C²), 157.56 (C³), 188.79 (C=O).

5-((E)-Гекса-1,4-диен-3-ил)-4,4-диметокси-2,5-дихлор-3-диэтиламино-циклопент-2-ен-1-он (6). К перемешиваемому раствору 0.28 г (0.31 ммоль) соединения **4** в 5 мл MeOH добавляли по каплям раствор 0.36 мл (1.22 ммоль) диэтиламина в 5 мл MeOH. Реакционную смесь перемешивали ~5 ч при 40°C до израсходования исходного (контроль по ТСХ). Затем охлаждали, MeOH упаривали, к остатку добавляли 3 мл H₂O и экстрагировали CHCl₃ (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали раствором NaCl, сушили MgSO₄, упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке с SiO₂ (элюент – EtOAc-петрол. эфир, 1:10), получали 0.18 г (48%) соединения **6** в виде белых кристаллов, т. пл. 127.5–129 °С. ИК спектр (ν, см⁻¹): 2727, 1689, 1582, 1465, 1378, 1282, 1251, 1229, 1191, 1086, 1030, 996, 970, 914, 879, 830, 787, 719. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.24 т (6H, J 7.0 Гц, CH₃-амина), 1.67 д (3H, J 5.1 Гц, CH₃), 3.17 с (3H, OCH₃) и 3.52 с (3H, OCH₃), 3.28 м (2H, NCH₂) и 3.54 м (2H, NCH₂), 3.33 с (1H, CH), 5.00 м (2H, =CH₂), 5.45 м (1H, =CH), 5.57–5.71 м (2H, CH=CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 17.93 (CH₃), 51.45 и 53.22 (2OCH₃), 56.05 (C³), 78.05 (C⁵), 102.74 (C⁴), 104.72 (C²), 116.22 (=CH₂), 128.16 и 128.42 (C⁴, C⁵), 136.96 (C²), 158.75 (C³), 188.08 (C=O).

5-((E)-Гекса-1,4-диен-3-ил)-4,4-диметокси-2,5-дихлор-3-морфолино-циклопент-2-ен-1-он (7). Получили аналогично **6** из 0.3 г (0.92 ммоль) соединения **4** и 0.16 г (1.84 ммоль) морфолина. Выход 52%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 107–108⁰С, ИК спектр (ν , см⁻¹): 2726, 1696, 1608, 1586, 1459, 1377, 1299, 1252, 1089, 1026, 980, 961, 887, 826, 718. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.67 д (3HCH₃, J 6.2 Гц), 3.17 с (3H) и 3.53 с (3H, OCH₃), 3.29 т (1H, CH, J 8.3 Гц), 3.70 м (4H, NCH₂), 3.81 м (2H) и 3.90 м (2H, OCH₂-морфолина), 5.01 м и 5.07 м (2H, =CH₂), 5.48 д.к (1H, =CH, J 6.2 Гц и J 15.25 Гц), 5.57–5.70 м (2H, CH=CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 17.85 (CH₃), 49.17 (NCH₂), 51.72 и 53.29 (OCH₃), 55.87 (C³H), 67.07 (OCH₂-морфолина), 78.44 (C⁵), 104.27 (C⁴), 104.36 (C²), 116.27 (=CH₂), 127.93 и 128.57 (C^{4'}, C^{5'}), 136.84 (C^{2'}), 158.98 (C³), 186.23 (C=O).

Работа выполнена по теме №АААА-А17-117011910032-4 госзадания.

Физико-химические анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН.

Авторы выражают благодарность к.б.н. В. В. Зарубаеву (НИИ гриппа, г. Санкт-Петербург) за исследование антивирусных свойств соединений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Monto A. S., Iacuzio I. A., La Montagne J. R. Pandemic influenza-confronting a reemergent threat // J. Infect. Dis. 1997. Vol. 176. Pp. 51–56.
2. Schmidt A. C. Antiviral therapy for influenza: a clinical and economic comparative review // Drugs. 2004. Vol. 64. Pp. 2031–2046.
3. Service R. F. Researchers Seek New Weapon Against the Flu // Science. 1997. Vol. 275. Pp. 756–757.
4. Lui K., Kendal A. P. Impact of influenza epidemics on mortality in the United States from October 1972 to May 1985 // Am J. Public Health. 1987. Vol. 77. Pp. 712–716.
5. Glezen W. P. Serious morbidity associated with influenza epidemics // Epidemiol. Rev. 1982. Vol. 4. Pp. 25–44.
6. Moscona A. Oseltamivir resistance disabling our influenza defenses // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. Pp. 2633–2636.
7. Gubareva L. V., Kaiser L., Matrosovich M. N., Soo-Hoo Y., Hayden F. G. Selection of influenza virus mutants in experimentally infected volunteers treated with oseltamivir // J. Infect. Dis. 2001. Vol. 183. Pp. 523–531.
8. Dharan N. J., Gubareva L. V., Meyer J. J., Okomo-Adhiambo M., McClinton R. C., Marshall S. A., St George K., Epperson S., Brammer L., Klimov A. I., Bresee J. S., Fry A. M. Infections with oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) virus in the United States // J. Am. Med. Assoc. 2009. Vol. 301. Pp. 1034–1041.
9. Moscona A. Global transmission of oseltamivir-resistant influenza // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. Pp. 953–956.
10. Das K., Aramini J. M., Ma L. C., Krug R. M., Arnold E. Structures of influenza A proteins and insights into antiviral drug targets // Nat. Struct. Mol. Biol. 2010. Vol. 17. Pp. 530–538.
11. Schmidt A. C. Antiviral therapy for influenza: a clinical and economic comparative review // Drugs. 2004. Vol. 64. Pp. 2031–2046.
12. Duque M. D., Valverde E., Barniol M., Guardiola S., Rey M., Vázquez S. Inhibitors of the M2 Channel of Influenza A Virus. In: Recent Advances in Pharmaceutical Sciences // Muñoz-Torrero D., Ed.; Transworld Research Network: Kerala, India. 2011. Pp. 35–64.
13. Cooper N. J., Sutton A. J., Abrams K. R., Wailoo A., Turner D., Nicholson K. G. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials // BMJ. 2003. Vol. 326. Pp. 1235–1261.
14. Yen H. L., Hoffmann E., Taylor G., Scholtissek C., Monto A. S., Webster R. G., Govorkova E. A. Importance of neuraminidase active-site residues to the neuraminidase inhibitor resistance of influenza viruses // J. Virol. 2006. Vol. 80. Pp. 8787–8795.
15. Патент 2144767 (Россия). Ингибитор вируса табачной мозаики на листьях табака / Гилязетдинов Ш. Я., Юсупова З. Ф., Саитова М. Ю., Зарудий Ф. С., Ахметвалеев Р. Р., Мифтахов М. С., Акбутина Ф. А., Торосян С. А. Оpubл. 27.01.2000. // Бюл. изобр. 2000. №3. 2 с.
16. Патент 2145166 (Россия). Ингибитор вируса табачной мозаики на листьях табака / Мифтахов М. С., Гилязетдинов Ш. Я., Юсупова З. Ф., Рожнова Н. А., Саитова М. Ю., Ахметвалеев Р. Р., Акбутина Ф. А., Торосян С. А. Оpubл. 10.02.2000. // Бюл. изобр. 2000. №4. 2 с.
17. Патент 2599792 (Россия). Противовирусное средство и способ его получения / Гималова Ф. А., Егоров В. А., Мифтахов М. С., Еримбетов К. Т., Подгородниченко В. К. // Бюлл. изобр. 2016. №29.
18. Гималова Ф. А., Егоров В. А., Торосян С. А., Мифтахов М. С. Реакция 5-аллил-4,4-диметокси-2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1-она с аминокислотами // Журн. орг. химии. 2007. Т. 43. №7. С. 987–989.
19. Ахметвалеев Р. Р., Акбутина Ф. А., Иванова Н. А., Мифтахов М. С. Новые хлорированные цикlopентеноны из гексахлорциклопентадиена: получение, химические свойства и использование в направленном синтезе // Изв. АН. Сер. хим. 2001. №9. С. 1417–1435.
20. Исмаилов С. А. Гексахлорциклопентадиен в синтезе цикlopентанонидов: автореф. дисс. ... д-ра хим. наук. Уфа, 1992. 42 с.
21. Толстикова Г. А., Исмаилов С. А., Прищепова Е. В., Мифтахов М. С. Простаноиды. Ч. 47. Реакции α -кетовинилирования с участием 2,3,5-трихлор-4,4-диметокси-5-аллил-2-циклопентенона // Журн. орг. химии. 1991. Т. 27. №11. С. 2334–2340.

Поступила в редакцию 31.07.2019 г.

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2019.4.7

SYNTHESIS OF 3N-DERIVATIVES OF 5-((E)-HEXA-1,4-DIENE-3-YL)-4,4-DIMETHOXY-2,3,5-TRICHLOROCYCLOPENT-2-EN-1-ONE, HAVING ANTIVIRAL ACTIVITY

© V. A. Egorov¹, F. A. Gimalova^{1*}, E. M. Minnibaeva²

¹*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of RAS
69 Oktyabrya Avenue, 450054 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.*

²*Bashkir State University
100 Mingazhev Street, 450014 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.*

*Email: fangim@anrb.ru

By interaction of 5-(hexa-1,4-dien-3-yl)-4,4-dimethoxy-2,3,5-trichlorocyclopenta-2-en-1-one synthesized from 5,5-dimethoxytetrachlorocyclopentadiene and the sodium alkoxide of hexa-2,4-dienol with secondary amines (diethylamine and morpholine) new 3N-derivatives: 5-((E)-hexa-1,4-dien-3-yl)-4,4-dimethoxy-2,5-dichloro-3-diethylamino- and 5-((E)-hexa-1,4-dien-3-yl)-4,4-dimethoxy-2,5-dichloro-3-morpholinocyclopent-2-en-1-ones were obtained. These compounds demonstrated high antiviral activity against the H1N1 virus (swine flu virus). The antiviral activity of these compounds was studied by Ph.D. V. V. Zarubayev, the head of chemotherapy laboratory of viral infections of Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation, (St. Petersburg).

Keywords: trichlorocyclopentenone, 5-(hexa-1,4-dien-3-yl)-4,4-dimethoxy-2,3,5-trichlorocyclopent-2-en-1-one, hexa-2,4-dienol, 3N-derivatives, synthesis, antiviral activity.

Published in Russian. Do not hesitate to contact us at bulletin_bsu@mail.ru if you need translation of the article.

REFERENCES

1. Monto A. S., Iacuzio I. A., La Montagne J. R. J. Infect. Dis. 1997. Vol. 176. Pp. 51–56.
2. Schmidt A. C. Drugs. 2004. Vol. 64. Pp. 2031–2046.
3. Service R. F. Science. 1997. Vol. 275. Pp. 756–757.
4. Lui K., Kendal A. P. Am J. Public Health. 1987. Vol. 77. Pp. 712–716.
5. Glezen W. P. Epidemiol. Rev. 1982. Vol. 4. Pp. 25–44.
6. Moscona A. N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. Pp. 2633–2636.
7. Gubareva L. V., Kaiser L., Matrosovich M. N., Soo-Hoo Y., Hayden F. G. J. Infect. Dis. 2001. Vol. 183. Pp. 523–531.
8. Dharan N. J., Gubareva L. V., Meyer J. J. J. Am. Med. Assoc. 2009. Vol. 301. Pp. 1034–1041.
9. Moscona A. N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. Pp. 953–956.
10. Das K., Aramini J. M., Ma L. C., Krug R. M., Arnold E. Nat. Struct. Mol. Biol. 2010. Vol. 17. Pp. 530–538.
11. Schmidt A. C. Drugs. 2004. Vol. 64. Pp. 2031–2046.
12. Duque M. D., Valverde E., Barniol M., Guardiola S., Rey M., Vázquez S. Muñoz-Torrero D., Ed.; Transworld Research Network: Kerala, India. 2011. Pp. 35–64.
13. Cooper N. J., Sutton A. J., Abrams K. R., Wailoo A., Turner D., Nicholson K. G. BMJ. 2003. Vol. 326. Pp. 1235–1261.
14. Yen H. L., Hoffmann E., Taylor G., Scholtissek C., Monto A. S., Webster R. G., Govorkova E. A. J. Virol. 2006. Vol. 80. Pp. 8787–8795.
15. Patent 2144767 (Rossiya). Inhibitor virusa tabachnoi mozaiki na list'yakh tabaka / Gilyazetdinov Sh. Ya., Yusupova Z. F., Saitova M. Yu., Zarudii F. S., Akhmetvaleev R. R., Miftakhov M. S., Akbutina F. A., Torosyan S. A. Opubl. 27.01.2000. Byul. izobr. 2000. No. 3.
16. Patent 2145166 (Rossiya). Inhibitor virusa tabachnoi mozaiki na list'yakh tabaka / Miftakhov M. S. Byul. izobr. 2000. No. 4.
17. Patent 2599792 (Rossiya). Protivovirusnoe sredstvo i sposob ego polucheniya / Gimalova F. A., Egorov V. A., Miftakhov M. S., Erimbetov K. T. Byull. izobr. 2016. No. 29.
18. Gimalova F. A., Egorov V. A., Torosyan S. A., Miftakhov M. S. Zhurn. org. khimii. 2007. Vol. 43. No. 7. Pp. 987–989.
19. Akhmetvaleev R. R., Akbutina F. A., Ivanova N. A., Miftakhov M. S. Izv. AN. Ser. khim. 2001. No. 9. Pp. 1417–1435.
20. Ismailov S. A. Geksahlorotsiklopentadien v sinteze tsiklopentanoidov: avtoref. diss. ... d-ra khim. nauk. Ufa, 1992.
21. Tolstikov G. A., Ismailov S. A., Prishchepova E. V., Miftakhov M. S. Prostanoidy. Pt. 47. Reaktsii α -ketovinilirovaniya s uchastiem 2,3,5-trikhlor-4,4-dimetoksi-5-allil-2-tsiklopentenona. Zhurn. org. khimii. 1991. Vol. 27. No. 11. Pp. 2334–2340.

Received 31.07.2019.