

БАЛАКИРЕВА О. И., ПЯТКИН И. В., ВАКАЕВА С. С., СЕМЕНОВ А. В.

О СИНТЕЗЕ АНАЛОГА РЕСВЕРАТРОЛА С ОСТОВОМ ТРАНС-СТИЛЬБАЗОЛА

Аннотация. Разработан метод синтеза производного транс-стильбазола – синтетического аналога природного фитоалексина ресвератрола. Синтезированное соединение является потенциальной основой для создания новых высокоэффективных цитопротекторов антиоксидантного типа действия.

Ключевые слова: синтетические аналоги ресвератрола, транс-стильбазол, антиоксиданты.

BALAKIREVA O. I., PYATKIN I. V., VAKAEVA S. S., SEMENOV A. V.

SYNTHESIS OF RESVERATROL ANALOGUE WITH TRANS-STILBAZOL SKELETON

Abstract. The method for the synthesis of trans-stilbazol derivative – a synthetic analogue of natural phytoalexin resveratrol has been developed. The synthesized compound is a potential basis for the creation of new high efficient cytoprotectors with antioxidant action type.

Keywords: synthetic analogues of resveratrol, trans-stilbazol, antioxidants.

Ресвератрол [(*E*)-5-(4-гидроксистерил)бензол-1,3-диол] – природный фитоалексин, выделяемый некоторыми растениями в качестве защитной реакции против бактерий и грибов. В последнее время значительно возрос интерес к исследованию механизмов воздействия этого соединения на биохимические процессы, протекающие в организме животных и человека. Было установлено, что ресвератрол не только обладает прямым антиоксидантным эффектом, но и способен специфично взаимодействовать с рядом белков-мишеней, что открывает перспективы для создания на его основе препаратов рецепторного типа действия [1]. Однако широкий спектр терапевтических эффектов натурального ресвератрола не всегда может быть в полной мере реализован на практике в связи с его небольшой растворимостью в воде (0,03 г/л) при физиологических значениях рН. Кроме того, слишком большое разнообразие физиологических эффектов, проявляемых веществом, создает существенные проблемы для создания на его основе лекарственного препарата, т.к. у последнего неминуемо будут проявляться побочные эффекты. В связи с этим важной задачей является поиск синтетических аналогов ресвератрола, обладающих большей аффинностью к конкретным ферментным и рецепторным структурам, непосредственно участвующим в биохимических процессах, ассоциированных с конкретной патологией и имеющих улучшенные фармакокинетические характеристики по сравнению с природным прототипом.

Настоящая работа посвящена синтезу аналога ресвератрола основанному на известной стратегии биоизостерной замены бензольного кольца пиридиновым фрагментом. В рамках

концепции "me too drug" разработки лекарственных препаратов именно процессы замены фрагмента $=\text{CH}-$ на $=\text{N}-$ или $-\text{CH}=\text{CH}-$ на $-\text{S}-$ в ароматических системах признаны одними из самых успешных вариантов классических изостерных перемещений [2]. Предлагаемая модификация структуры, с одной стороны, за счет возможности образования четвертичных аммонийных солей приведет к увеличению гидрофильности и, как следствие, биодоступность соединения. С другой стороны, введение дополнительного акцептора водородных связей (пиридинового атома азота), безусловно, должно повлиять на изменение характера связывания молекулы с белками-мишенями. В ряду возможных изомерных структур мы ограничились производным, содержащим гидроксильную группу в положении 3 пиридинового фрагмента, поскольку именно такое взаиморасположение, согласно теоретическим расчетам [3], обеспечивает максимальную антиоксидантную активность аналога.

В качестве наиболее вероятной «стратегической» связи в синтезе остова транс-стильбазола следует рассматривать двойную углерод-углеродную связь, создание которой в данном случае может быть осуществлено с использованием достаточно широкого набора известных методов. В частности, анализ литературных данных показал, что для образования данной связи многими авторами предлагается реакция взаимодействия α -пиколина с ароматическими альдегидами в различных условиях [4–6]. Однако проведенные нами исследования показали неэффективность данных подходов при синтезе целевого соединения (1) связанную, по нашему мнению, с невысокой реакционной способностью исходного метилпиридина (2) в качестве метиленовой компоненты, обусловленной снижением (по сравнению с незамещенным α -пиколином) кислотности группы CH_2 из-за влияния донорного заместителя в положении 5 пиридинового кольца. Альтернативными способами получения соединения (1) могли бы стать процессы, основанные на реакциях Виттига или Виттига-Хорнера, которые с успехом применяется для синтеза ресвератрола и его производных [7]. Однако ключевым субстратом в этих процессах является труднодоступный 5-метоксипиридин-2-карбальдегид. В результате, в качестве наиболее удобного метода синтеза соединения (1) предлагается путь, представленный на схеме 1, включающий промежуточное формирование спирта (3) и его последующую дегидратацию. Процесс получения соединения (3) заключался в металлизировании пиколина (2) бутиллитием в ТГФ при температуре $-20\text{ }^\circ\text{C}$ в инертной атмосфере [8] с последующим введением промежуточно образующегося литийорганического соединения в реакцию с анисовым альдегидом. Последующая дегидратация соединения (3) может быть осуществлена посредством стандартных методов, основанных на использовании полифосфорной кислоты, концентрированной соляной кислоты в метаноле, серной кислоты или гидросульфата калия в

бензоле. Тем не менее, нами было установлено, что дегидратация спирта (3) при нагревании с полифосфорной и серной кислотой не происходит, а при кипячении с концентрированной соляной кислотой в метаноле происходит образование простого метилового эфира по гидроксильной группе субстрата. Результативным оказался метод дегидратации с использованием системы триметилхлорсилан/ $ZnCl_2$ в ТГФ, предложенной в работе [9]:

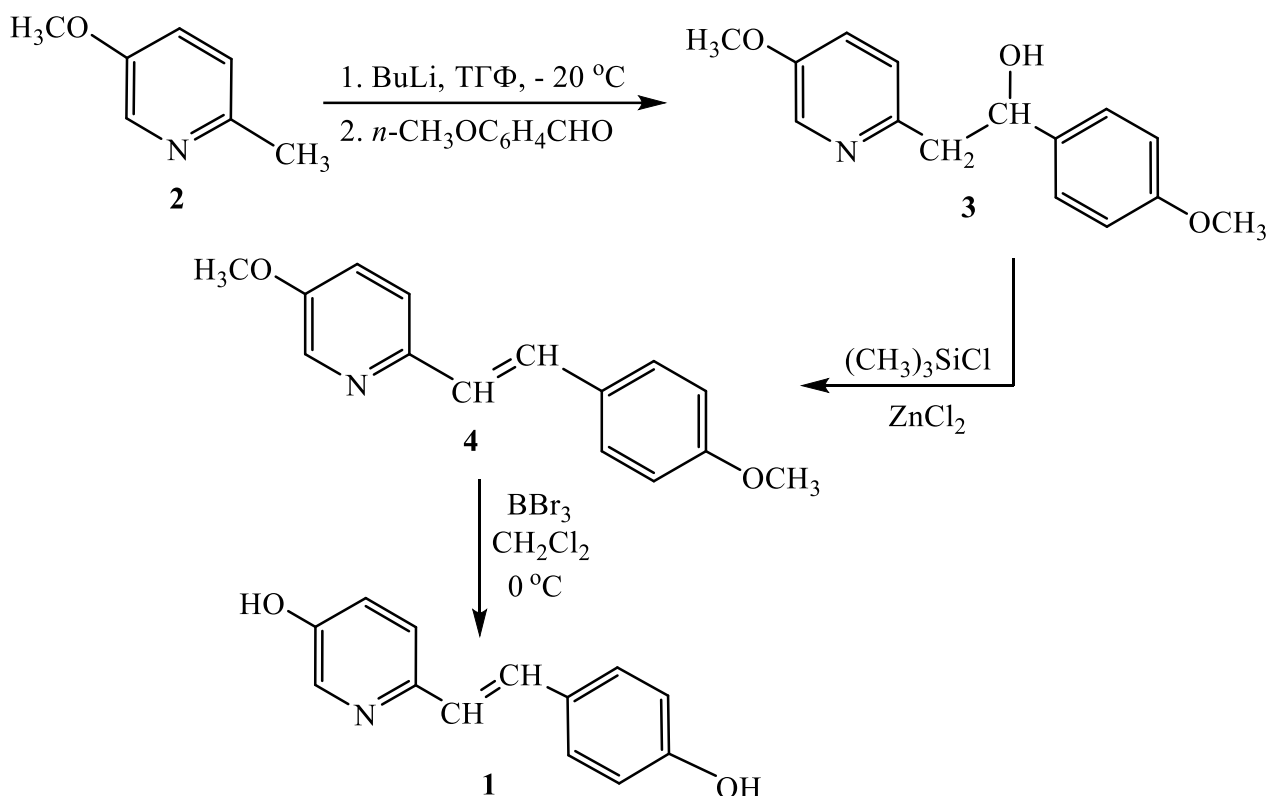


Рис. 1. Схема, отражающая получение 5-гидрокси-2-[(*E*)-2-(4-гидроксифинил)винил]пиридина.

Заключительной стадией синтеза аналога ресвератрола – стильбазола (1) является реакция деметоксилирования соединения (4) посредством бромид бора в хлористом метиле в инертной атмосфере [10].

Таким образом, в результате проведенного нами исследования разработан удобный способ получения 5-гидрокси-2-[(*E*)-2-(4-гидроксифинил)винил]пиридина (1) – аналога ресвератрола, который может служить основой для создания эффективных лекарственных препаратов антиоксидантного типа действия.

Экспериментальная часть. ИК спектры регистрировали на приборе "ИнфраЛЮМ ФТ-02" в таблетках KBr; спектры ЯМР ¹H и ¹³C – на приборе "Bruker AMX 400" (400 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт – ГМДС.

Получение 1-(4-метоксифенил)-2-(5-метоксипиридин-2-ил)этанола (3). К раствору 1,5 г 2-метил-5-метоксипиридина (2) в 60 мл сухого ТГФ в инертной атмосфере аргона при

перемешивании и охлаждении до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ прибавляли по каплям 20 мл 1 М раствора бутиллития в гексане. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 15 мин, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. К реакционной смеси, охлажденной до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, по каплям добавляли 1,63 мл 4-метокибензальдегида в 3 мл сухого ТГФ. Перемешивали при этой температуре в течение 10 мин, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали до рН 7,0–7,5 постепенным добавлением 10%-го раствора соляной кислоты. Экстрагировали этилацетатом, сушили MgSO_4 . После удаления растворителя твердый остаток кристаллизовали из водного этанола. Получили соединение (3) в виде бесцветных кристаллов с выходом 68%. Т. пл. $132 - 134\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (ν , cm^{-1}): 3209, 2955, 2936, 1612, 1512, 1496, 1304, 1269, 1242, 1053, 833. ЯМР ^1H (δ , м.д.): 3,02 д (2H); 3,78 с (3H); 3,83 с (3H); 5,05 кв (8,7; 3,7 Гц, 1 H); 5,42 с (OH); 6,86 д (8,2 Гц, 2H); 7,00 д (8,7 Гц, 1H); 7,12 кв (1H); 7,31 д (8,7 Гц, 2H); 8,20 д (2,7 Hz, 1H). ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 44,98; 55,36; 55,73; 73,31; 113,73; 121,83; 124,07; 127,13; 135,95; 136,49; 151,83; 154,44; 158,86.

Получение соединения (4). Смесь 0,25 г спирта (3) 0,22 г триметилхлорсилана и 0,2 г безводного ZnCl_2 в 5 мл сухого ТГФ перемешивали при нагревании до $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ в инертной атмосфере аргона в течение 8 ч. К охлажденной реакционной смеси прибавляли 20 мл диэтилового эфира и 6 мл насыщенного раствора NH_4Cl . Нейтрализовали до нейтральной среды аммиаком, и водный слой экстрагировали эфиром. Объединенные органические вытяжки сушили MgSO_4 . Удаляли растворитель, а твердый остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле. Получили соединение (4) в виде бледно-желтых кристаллов с выходом 84 %. Т. пл. $112 - 114\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (ν , cm^{-1}): 2955, 2932., 1604, 1562, 1512, 1477, 1442, 1396, 1269, 1250, 829. ЯМР ^1H (δ , м.д.): 3,80 с (3H); 3,84 с (3H); 6,88 д (8,7 Гц, 2H); 6,99 д (16,0 Гц, 1H); 7,15 д (8,5 Гц, 1H); 7,30 д (8,7 Гц, 1H); 7,38 д (16,0 Гц, 1H); 7,47 д (8,7 Гц, 2H); 8,27 д (3,2 Гц, 1H). ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 55,41; 55,76; 114,22; 121,06; 122,08; 125,37; 128,17; 129,81; 130,22; 137,34; 148,92; 154,51; 159,60.

Получение 5-гидрокси-2-[(E)-2-(4-гидроксифинил)-винил]-пиридина (1). К раствору 0,12 г соединения (4) в 8 мл сухого хлористого метилена в инертной атмосфере аргона при перемешивании и охлаждении до $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ по каплям прибавляли 1,4 мл 1 М раствора VBr_3 в хлористом метилене. Перемешивали при этой температуре в течение 15 мин, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще 1 ч. После этого выдерживали реакционную смесь в течение 2 ч при температуре $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Растворитель удаляли, остаток разбавляли водой и нейтрализовывали 10%-м раствором аммиака до нейтральной среды. Экстрагировали этилацетатом и сушили MgSO_4 . После удаления растворителя получали соединение (1) в

виде желтоватого масла с выходом 63%. ЯМР ^1H (δ , м.д): 6,74 д (2 H); 6,95 д (1 H); 7,17 кв (1H); 7,31 д (2H); 7,37 д (1H); 7,39 д (2H); 8,08 д (2H); 9,61с (1H); 10,04 с (1H).

ЛИТЕРАТУРА

1. Baur J. A., Sinclair D. A. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2006. – Vol. 5, Issue 6. – P. 493–506.
2. *The Practice of Medicinal Chemistry (Third Edition)* / Edited by: Camille Georges Wermuth. – Oxford: Elsevier, 2008.
3. Семенов А. В., Петров П. С., Вакаева С. С. и др. Теоретическая оценка антиоксидантной активности гидроксипроизводных транс-стильбазола – структурных аналогов ресвератрола // *Материалы XVIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство»*, 11–15 апреля 2011 г. – М.: ЗАО РИЦ «Человек и лекарство», 2011. – С. 632.
4. Williams J., Adel R., Carlson J. A Comparison of Methods for the Preparation of 2- and 4-Styrylpyridines // *J. Org. Chem.* – 1963. – Vol. 28. – P. 387–390.
5. Bhowmik P. K., Nedeltchev A. K., Han H. Synthesis optical and thermal properties of conjugated, bispyridyl and tetrapyridyl compounds by Knoevenagel reaction // *Tetrahedron Letters* – 2007. – Vol. 48. – P. 5383–5387.
6. Chiang M., Hartung W. H. Synthesis of some Stilbazole Derivatives // *J. Org. Chem.* – 1945. – Vol. 10, № 1. – P. 21–25.
7. Sprouse D. The synthesis of resveratrol [Электронный ресурс] // *Nature Proceedings.* – 2010. – Режим доступа: <http://precedings.nature.com/documents/4685/version/1/files/npre20104685-1.pdf>.
8. Ihle N. C., Krause A. E. Preparation of 4-Alkyl-2-[N-(tert-butoxycarbonyl)amino]pyridines by Alkylation, Nucleophilic Addition, and Acylation of 2-[N-(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-picoline // *J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 49. – P. 467–470.
9. Peng Z., Ma F., Zhu L., Xie X., Zhang Z. Lewis Acid Promoted Carbon-Carbon Double-Bond Formation via Organozinc Reagents and Carbonyl Compounds // *J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 74. – P. 6855–6858.
10. Belluta F., Fontana G., Bo L., Carenini N., Ciommarelli Ch., Zunono F. Design, synthesis and anticancer activities of hybrid compounds: Identification of novel proapoptotic agents // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 18. – P. 3543–3550.