

## СИНТЕЗ НЕСИММЕТРИЧНО ЗАМЕЩЕННЫХ ДИФЕНИЛАМИНОВ В КАЧЕСТВЕ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ СИНТЕТИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-4

*Д.М. Сваровская, К.С. Станкевич*

Научные руководители: профессор, д. х. н. А.И. Хлебников; профессор, д. х. н. В.Д. Филимонов  
Национальный исследовательский Томский политехнический университет  
E-mail: da-56789@mail.ru

Интерлейкин-4 (IL4) является многофункциональным цитокином, секретируемым Th2-клетками, тучными клетками, эозинофилами и др. [1]. IL4 играет ключевую роль в формировании Th2-опосредованного аллергического иммунного ответа. На молекулярном уровне он способствует развитию таких болезней как артрит, атопический дерматит и др. [2]. С другой стороны, IL4 обладает сильным противовоспалительным эффектом за счет своей способности изменять фенотип макрофагов – ключевых клеток иммунной системы [3–4]. Таким образом, возможно управлять реакциями иммунной системы человека за счет как ингибирования, так и направленного стимулирования секреции IL4. На данный момент разрабатываются аналоги IL4 белковой природы, однако они требуют специальных условий хранения и имеют высокую стоимость. По сравнению с ними малые синтетические аналоги IL4 могут храниться в обычных условиях длительное время, являются более дешевыми и доступными для массового производства. Поэтому дизайн и синтез подобных аналогов является актуальной задачей. Нами был проведен рациональный *de novo* дизайн малых синтетических аналогов IL4, и выявлены соединения-кандидаты, имеющие энергию связывания с ключевым сайтом рецептора, близкую к теоретическому минимуму. Структуры молекул разрабатывались с позиции доступности синтонов и простоты проведения синтеза. Было обнаружено, что одним из перспективных для функционализации скаффолдов является дифениламин.

Целью данной работы было получение несимметрично замещенных дифениламинов в качестве предшественников синтетических аналогов IL4.

Нами была разработана схема синтеза ранее неизвестного соединения – 2,2'-динитро – 4,4'-диформил-N-аллилдифениламина, который является общим предшественником для ряда соединений-кандидатов с дифениламиновым скаффолдом (рис. 1).

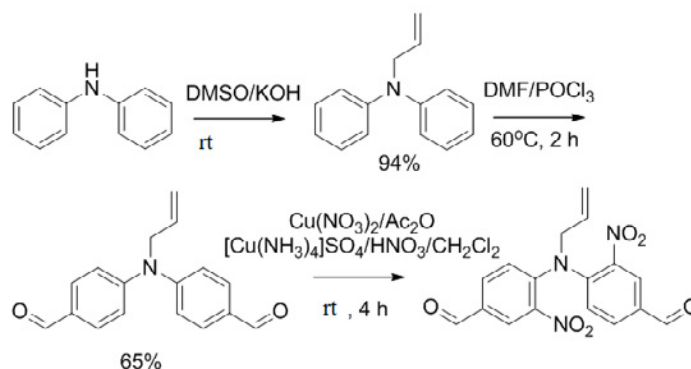


Рис. 1

Аллильный заместитель вводился на первой стадии в качестве защитной группы перед последующим формилированием по Вильсмейеру–Хааку. Аллирование бромистым аллилом проводилось в суперосновной среде ДМСО-КОН согласно методу, описанному в работе [5]. Использованный метод позволяет проводить реакцию в мягких условиях с высоким выходом продукта (94%) (Спектры ЯМР <sup>1</sup>H снимали на приборе Bruker AV300 (Швейцария) с рабочей частотой 300 МГц, внутренний стандарт – ГМДС ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J, Гц): 4.35–4.45 м (2H, N-CH<sub>2</sub>), 5.15–5.36 м (2H, =CH<sub>2</sub>), 5.89–6.04 м (1H, CH), 6.9–7.4 м (10H, Ph)).

Для формилирования использовали реагент Вильсмейера–Хаака – ДМФА-РОСl<sub>3</sub>. При температуре 60 °С в течение 2 ч был получен ранее неизвестный 4,4'-диформил-N-аллилдифениламин (Спектры ЯМР <sup>1</sup>H снимали на приборе Bruker AV300 (Швейцария) с рабочей частотой 300 МГц, внутренний стандарт – ГМДС. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J, Гц): 4.47–4.54 м (2H, N-CH<sub>2</sub>), 5.18–5.28 м (2H, =CH<sub>2</sub>), 5.83–5.97 м (1H, CH), 7.19 д (4H, J 7 Гц, H-2, H-2'), 7.78 д (4H, J 7 Гц, H-3, H-3'), 9.85 с (2H, CHO)) с умеренным выходом (65%) [6]. Это соединение обуславливает возможность дальнейшей несимметричной функционализации, например, путем монооксимирования и последующего восстановления. Согласно расчетам, лиганд-рецепторное взаимодействие является весьма эффективным, если в соединении присутствуют аминогруппы в орто-положении по отношению к центральному атому азота. Для нитрования 4,4'-диформил-N-аллилдифениламина были использованы различные нитрующие системы: HNO<sub>3</sub>/HSO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub>/Ac<sub>2</sub>O, Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>/Ac<sub>2</sub>O [7], [Cu(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>]SO<sub>4</sub>/HNO<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> [8]. Нитрование проводили при охлаждении и интенсивном перемешивании. Было обнаружено, что нитрование в присутствии концентрированной азотной кислоты (HNO<sub>3</sub>/HSO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub>/Ac<sub>2</sub>O) без растворителя приводит к

осмолению продукта. В более мягких условиях нами был зафиксирован 2,2'-динитро – 4,4'-диформил-N-аллилдифениламин.

В дальнейшем планируется получение несимметричного-промежуточного соединения путем монооксимирования-восстановления с дальнейшей функционализацией и снятием аллильной защиты.

*Исследование выполнено при поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 16-33-00528 мол\_а.*

#### **Список литературы**

1. May R.D., Fung M. Strategies targeting the IL-4/IL-13 axes in disease // Cytokine. – 2015. – Vol. 75. – P. 89–116. – doi: 10.1016/j.cyto.2015.05.018.
2. Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many // Nat. Rev. Immunol. – 2014. – Vol. 15. – P. 57–65. – doi: 10.1038/nri3786.
3. Sridharan R., Cameron A.R., Kelly D.J. et al. Biomaterial based modulation of macrophage polarization: a review and suggested design principles // Mater. Today. – 2015. – Vol. 18. – P. 313–325. – doi: 10.1016/j.mattod.2015.01.019.
4. Spiller K.L., Nassiri S., Witherel C.E. et al. Sequential delivery of immunomodulatory cytokines to facilitate the M1-to-M2 transition of macrophages and enhance vascularization of bone scaffolds // Biomaterials. – 2015. – Vol. 37. – P. 194–207. – doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.10.017.
5. Ахмеджанов Р.Р., Набока О.И., Шилов В.В. и др. Спектральное исследование комплексов микросомального цитохрома р-450 печени с производными имидазола, бензотриазола, феноксазина и дифениламина // Химико-фармацевтический журнал. – 2000. – Т. 34, № 1. – С. 38–42.
6. Vishnumurthy K.A. New diphenylamine-based donor–acceptor-type conjugated polymers as potential photonic materials // Reactive & Functional Polymers. – 2011. – No. 71. – P. 1119–1128.
7. Ling-Yan Chen, Tao Liu, Xiaokun Zhou, Zhihua Sun. A practical approach for regioselective mono-nitration of phenols under mild conditions // ARKAT-USA. – 2014. – P. 64–71.
8. Amina A.S., Kumar Y.A., Arifuddin M. et al. Mild and efficient nitration of aromatic compounds mediated by transition-metal complexes // Synthetic Communications. – 2011. – Vol. 41, Issue 19. – P. 2946–2951.