

НЕСИММЕТРИЧНО ЗАМЕЩЕННЫЕ ДИФЕНИЛОВЫЕ ЭФИРЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРЕДШЕСТВЕННИКИ СИНТЕТИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-4

В.А. Катаева, К.С. Станкевич

Научные руководители: профессор, д. х. н. В.Д. Филимонов
Национальный исследовательский Томский политехнический университет
E-mail: vak38@tpu.ru

IL-4 известен как плейотропный (многофункциональный) цитокин, т.к. он взаимодействует с различными типами клеток [1]. С одной стороны, IL-4 связан с неблагоприятными процессами в организме человека. В частности, он является главным цитокином, участвующем в Th2-опосредованном клеточном иммунном ответе, связанным с аллергией и астмой [2]. Выработка IL-4 раковыми клетками стимулирует расширение ассоциированных с опухолью макрофагов, которые тесно связаны с ростом опухоли и метастазированием [1]. С другой стороны, макрофаги фенотипа M2, генерирующиеся в присутствии IL-4, участвуют в противовоспалительном ответе и заживлении ран. Управляемое высвобождение IL-4 из поверхности биоматериала может помочь избежать фиброз и отторжение имплантатов [3, 4]. Кроме того, IL-4 показал усовершенствование функционального восстановления и долгосрочные результаты после инсульта [5]. Таким образом, создание малых синтетических аналогов IL-4 открывает перспективу для терапии целого ряда заболеваний. В результате *in silico* дизайна подобных аналогов нами были найдены соединения-лиды, эффективно взаимодействующие с ключевыми аминокислотами на поверхности α -субъединицы IL-4 (согласно проведенным расчетам). Было показано, что одним из перспективных для функционализации скаффолдов является несимметрично замещенный дифениловый эфир.

Целью данной работы является получение предшественников синтетических аналогов IL-4 с общим скаффолдом – дифениловым эфиром. Для разработки подходов к получению несимметрично-замещенного дифенилового эфира использовали симметричное ядро – *p*-дитолиловый эфир, которое может быть подвергнуто радикальному монобромированию с последующей ступенчатой функционализацией. Радикальное монобромирование проводили в безводном хлороформе при комнатной температуре под действием УФ излучения (рис. 1). В подобных условиях получается целевой продукт – 4-бромометил-4'-метилдифениловый эфир – с высоким выходом (86%) [6].

Доказательство структуры полученного продукта было проведено с помощью ЯМР: спектры ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C снимали на приборе Bruker AVANCE III HD (Швейцария) с рабочей частотой 400 МГц, внутренний стандарт – ГМДС.

4-бромометил-4'-метилдифениловый эфир: ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, J, Гц): 2.37 с (3H, CH_3), 4.53 с (2H, CH_2), 6.92 д (2H, 9 Гц, H-2, H-6, *p*-толил), 7.19 д (2H, 8 Гц, H-3, H-5, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$), 7.36 д (2H, 8 Гц, H-2, H-6, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$), 7.44 д (2H, 9 Гц, H-3, H-5, *p*-толил); ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm): 20.69 (CH_3), 33.21 (CH_2), 117.35 (H-2, H-6, *p*-толил), 119.56 (H-2, H-6, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$), 130.37 (H-3, H-5, *p*-толил), 130.57 (H-3, H-5, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$), 132.95 (CCH_3), 133.49 (CCH_2Br), 155.30 (OC, *p*-толил), 158.19 (OC, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$).

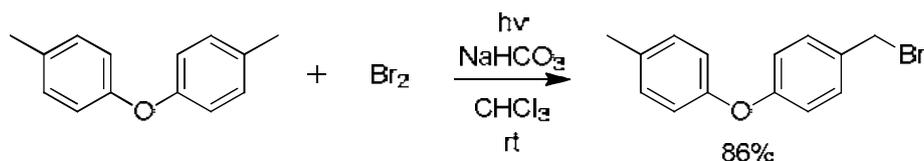


Рис. 1. Синтез 4-бромометил-4'-метилдифениловый эфира

На следующем этапе (рис. 2) полученное монобромпроизводное использовали для алкилирования гуанидина [7]. Реакцию проводили в кипящем метаноле в присутствии основания Et_3N . Целевой продукт – 1-(4-(*p*-толилокси)бензил)гуанидин был зафиксирован с помощью ЯМР, а так же ИК спектроскопии. По сравнению с ИК спектром исходного соединения в ИК спектре продукта были зафиксированы полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям связи N-H первичной амино группы (3349 см^{-1}) и валентные колебания связи $\text{C}=\text{N}$ (1658 см^{-1}).

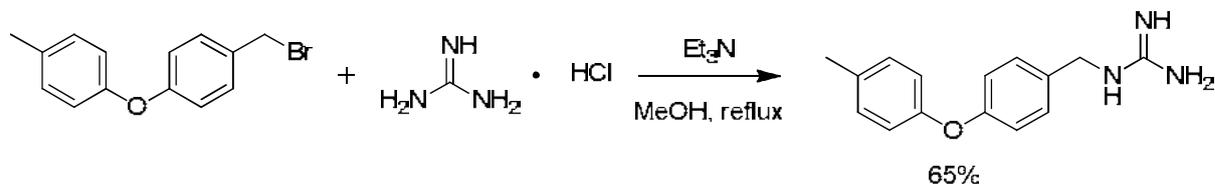


Рис. 2. Синтез 1-(4-(*p*-толилокси)бензил)гуанидина

В дальнейшем планируется разработать метод введения карбоксил содержащего фрагмента (в том числе аминокислот) и предложить способ пошаговой сборки несимметричного продукта.

*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, No. 1. – P. 89–116.
2. Fahy J. V. Type 2 inflammation in asthma--present in most, absent in many // *Nat. Rev. Immunol.* – 2015. – Vol. 15, No. 1. – P. 57–65.
3. Spiller K.L. 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.
4. Paul W.E. History of interleukin-4 // *Cytokine*. – 2015. – Vol. 75, No. 1. – P. 3–7.
5. Liu X. et al. Interleukin-4 is essential for microglia/macrophage M2 polarization and long-term recovery after cerebral ischemia // *Stroke*. – 2016. – Vol. 47, No. 2. – P. 498–504.
6. Venkatachalapathy C., Pitchumani K. Selectivity in bromination of alkylbenzenes in the presence of montmorillonite clay // *Tetrahedron*. – 1997. – Vol. 53, No. 7. – P. 2581–2584.
7. Larinova I. et al. Guanidine alkylation // *Russ. J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 42, No. 5. – P. 766–767.