

CZU: 54.057:615.281.934

СИНТЕЗ СПИРООКСИНДОЛОВ С АНТИВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

СУКМАН Наталия

Институт Химии, Республика Молдова

Комратский Государственный Университет, Республика Молдова

natalia_sucman@yahoo.com

Rezumat. În această lucrare sunt prezentate unele rezultate privind obținerea spiro-[ciclopropan-oxindolilor] optic activi și studierea activității lor anti-HIV. În urma testării a mai multor metode de sinteză, au fost propuse condițiile reacției, care au permis obținerea compușilor țintă cu enantioselectivitatea mai mult de 95% ee. Pentru unii derivați s-a efectuat și separarea diastereoselectivă a enantiomerilor. A fost studiată capacitatea de inhibare a enzimelor Hiv, care sunt responsabile pentru replicarea virusului, de către compușii sintetizați. A fost demonstrate, că substanțele-hit sunt active la concentrații comparabile cu concentrațiile medicamentelor utilizate la tratarea HIV.

Cuvinte cheie: sinteză, spiro[ciclopropan-oxinol], citotoxicitate, activitatea antiretrovirală.

SYNTHESIS OF SPIROOXINDOLES WITH ANTIVIRAL ACTIVITY

Abstract. This paper presents the results of obtaining optically active spiro- [cyclopropane-oxindoles] and studying their anti-HIV activity. Following the testing of many synthesis methods, conditions have been proposed that have allowed to obtain the target compounds with enantioselectivity more than 95% ee. Diastereoselective separation of enantiomers was also performed for some derivatives. The ability of synthesized compounds to inhibit HIV enzymes that are responsible for the replication of the virus has been studied and it has been shown that the hit substances are active at concentrations comparable to the concentrations of drugs used to treat HIV.

Keywords: synthesis, spiro[cyclopropane-oxinol], cytotoxicity, antiretroviral activity.

Введение

Уникальные структурные характеристики спирооксиндолов в совокупности с различной биологической активностью делают их привлекательными соединениями для органического синтеза. Согласно большому количеству публикаций, такие спиросоединения обладают широким спектром биологических активностей, среди которых также упоминается анти-ВИЧ активность [1,2]. Эта способность проявляется при концентрациях близких к концентрациям используемых в настоящее время в терапии ВИЧ препаратов ($EC_{50} = 50$ nM). При этом тестирование проводилось на рацемических смесях. Принимая во внимание тот факт, что часто биологической активностью обладает только один энантиомер, можно предположить, что использование энантиомерно чистых производных позволит понизить концентрацию активного вещества вдвое, и как следствие уменьшить токсичность препарата. Целью

данной работы было подобрать условия для получения оптически активных спироциклопропаноксидолов и изучить их анти-Вич активность.

Обсуждение результатов

Известно, что основные методы построения спиро[оксидол-циклопропанового] фрагмента основаны на циклопропанировании, катализируемом переходным металлом, с использованием диазооксидолов с подходящим алкеновым реагентом [1,3], либо на добавлении карбеноидных частиц к ненасыщенным оксидолам [1,2,4]. Обе стратегии приводят к различной степени диастереоселективности, но не обеспечивают энантиоселективности. Основная проблема в синтезе соединений **1** состоит в том, чтобы обеспечить строгий контроль при формировании трех смежных стереоцентров, которые теоретически могут давать до восьми стереоизомеров (четыре диастереомерные пары энантиомеров). С этой целью был осуществлен поиск условий для проведения энантиоселективного синтеза спиро[оксидол-циклопропанов].

В реакции циклоприсоединения по Михаэлю между олефинами **2** и 2-хлорацетоуксусным эфиром в качестве катализаторов использовались различные соединения основного характера. Так при использовании K_2CO_3 в растворе CH_2Cl_2 при комнатной температуре реакция проходила за 30 мин с образованием диастереомеров **1** с общим выходом 71% (схема).

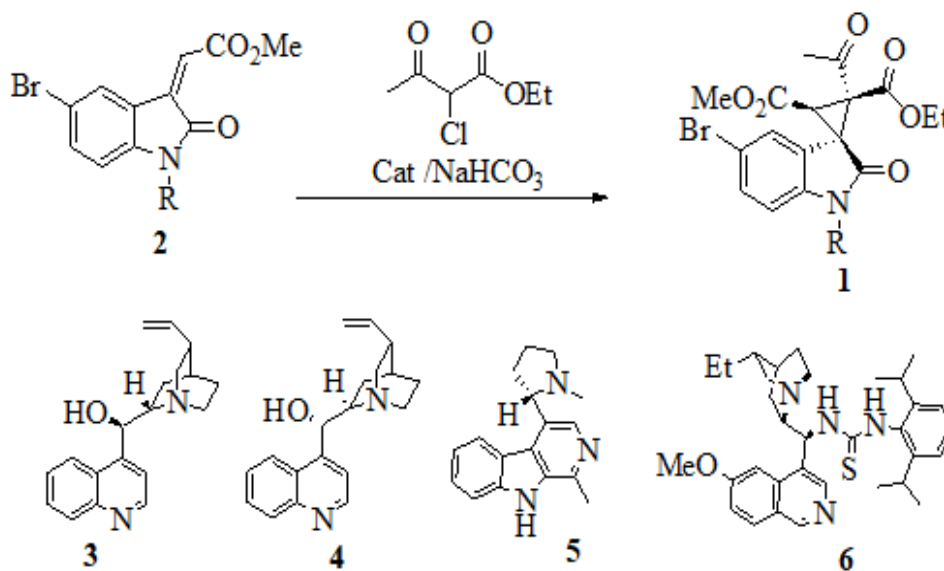


Рис. 1. Схема получения соединений **1**

Использование Et₃N и DABCO направляло реакцию в сторону образования смеси побочных продуктов, из которой не удалось выделить необходимые спироциклопропаны. В реакциях, катализируемых алкалоидами цинхонином **3** и цинхонином **4**, полная конверсия реагентов достигалась за 15-25 мин, а целевые продукты **1** образовывались с общим выходом 80-95% и энантиоселективностью до 26%. Далее исследовали влияние пониженной температуры (от -76 до -60°C) на ход реакции циклопропанирования, катализируемой алкалоидами **3**, **4** и бревиколлином **5**. Установлено, что при пониженной температуре бревиколлин не катализирует реакцию, тогда как при комнатной температуре продукты реакции представляют собой рацематы. Наибольший выход соединений **1** (83%) при энантиоселективности 19-56%*ee* достигался в случае цинхонидина, тогда как при использовании цинхонина выход не превышал 78% при энантиоселективности 15-39%*ee*.

Самая высокая энантио- и диастереоселективность циклопропанирования оксиндола **2** (97% и 98% *ee* соответственно) имела место в присутствии тиомочевины **6** в случае N-Вос-замещенного олефина.

Было показано, что производные спиро[оксиндол- циклопропанов] наряду со способностью ингибировать обратную транскриптазу вируса также подавляют и действие другого фермента - интегразы при относительно низкой цитотоксичности.

Выводы

В результате данной работы был синтезирован ряд спиро[оксиндол-циклопропанов] различными методами, подобраны условия для проведения реакций энантио- и диастереоселективного спиро-циклопропанирования алкилиденоксиндолов с образованием трех асимметричных центров. Структура катализаторов была оптимизирована для обеспечения высокой стереоселективности, при использовании которых циклопропанирование алкилиденоксиндолов с этил-2-хлорацетоацетатом дает только один из восьми возможных стереоизомеров. Для некоторых производных в рацемической форме проведено диастереоселективное разделение, а, также, изучена анти-ВИЧ активность полученных соединений.

Работа выполнена при финансовой поддержке НАИР Республики Молдова в рамках проекта № 0.80009.5007.17.

Библиография

1. JIANG, T.; KUHEN, K.L.; WOLFF, K.; YIN, H.; BIEZA, K.; CALDWELL, J.; BURSULAYA, B.; WUB, T. Y.-H.; HE, Y. Design, synthesis and biological evaluations of novel oxindoles as HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Part I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 2105–2108.
2. JIANG, T.; KUHEN, K.L.; WOLFF, K.; YIN, H.; BIEZA, K.; CALDWELL, J.; BURSULAYA, B.; TUNTLAND, T.; ZHANG, K.; KARANEWSKY, D.; Y. He. HE, Y. Design, synthesis and biological evaluations of novel oxindoles as HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Part II. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 2109–2112.
3. KUMARI, G.; NUTAN, N.; MODI, M.; GUPTA, S. K. SINGH, R. Rhodium(II) acetate-catalyzed stereoselective synthesis, SAR and anti-HIV activity of novel oxindoles bearing cyclopropane ring. *Eur. J. Med.Chem.* 2011, 46, 1181 –1188.
4. IVASHKIN, P. ; COUVE-BONNAIRE, S. ; JUBAULT, P.; PANNECOUCKE X. *Org.Lett.* 2012, 14, 2270 –2273.