

## Синтез и доказване на 1,2-епоксидокозан. Теоретично прогнозиране и практическо тестване на противовирусната му активност

Владислав Йотов, Момчил Йотов, Димчо Димов, Нейко Стоянов

**Synthesis and proof of 1,2-epoxydokozan. Theoretical prediction and practical testing of its antiviral activity:** *Despite advances in medical science in treating bacterial infections the number of medicines with proven antiviral activity so far is very limited. The purpose of this work is to develop a drug with principally new mechanism of action in viral infections.*

**Key words:** *Bacterial infection, Antiviral activity, Herpes simplex.*

### ВЪВЕДЕНИЕ

Известно е, че по голямата част от вирусите при бозайниците принадлежи към класа на т. нар. липотропни вируси, т. е. те съдържат в интактната си частица голямо количество липиди. За тези вируси е характерно, че те проникват в неинфектираната клетка или чрез т. нар. процес на пенетрация, при което вирусът се обвива с част от клетъчната мембрана (напр. грип), или чрез процес на прехвърляне от клетка в клетка през т. нар. цитоплазматични мостчета, т. е. тесни каналчета от клетъчна мембрана, изпълнени с цитоплазма (херпес симплекс).

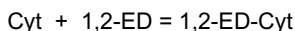
Принципът на новата група препарати е, че те са силно липофилни, концентрират се във клетъчните мембрани и едновременно с това съдържат електрофилна група, която е в състояние да алкилира нуклеиновата киселина на вируса и по този начин, да го направи неспособен да се размножава. Тези препарати съкратено могат да се нарекат МЗА (мембранно-асоциирани алкилиращи агенти). При липотропните вируси е характерно също, че при напускане на вече унищожената клетка, те също влизат в контакт с мембраната и, като под действие на МЗА, губят инфекциозността си. Но при това те запазват повърхностните си антигени и предизвикват имунния отговор на макроорганизма, и играят ролята на автоваксина.

Могат да се синтезират най-различни представители на МЗА, но в тази работа ние докладваме за един сравнително прост от тях, а именно 1,2-епоксидокозан. Ако се вкара структурата му в програма „OASIS“ на ЛМХ към БТУ–Бургас, се установява, че той има  $Kow = 9,50$ . В същото време линоленовата киселина има  $Kow = 7,30$ , т. е. МЗА и двойният липиден слой на клетъчната мембрана имат близки свойства и препаратът се концентрира в мембраната. По-нататък показваме, че епоксигрупата е достатъчно активна, за да алкилира базите на нуклеиновите киселини. Трябва да се има предвид, че тъй като хроматинът на еукариотната клетка е защитен от хистоните, препаратът не вреди на клетката.

### ИЗЛОЖЕНИЕ

За синтез на 1,2-епоксидокозан изхождахме от 1-бромодокозан. При това първата реакция е дехидробромиране до олефин с много силна база в безводни условия (литиев диизопропиламид), като базата поради стеричната си запреченост не може да се присъедини на мястото на брома. Втората реакция е епоксидиране по Прилежаев с перкиселина (m-хлорпербензоена киселина). След пречистване разтворителят се изпарява под вакуум и продуктът кристализира из ацетонитрил.

Нека разгледаме реакцията на цитозин с 1,2-епоксидокозан по аминогрупата на цитозина. Тя би изглеждала по следния начин:



Ако се вкарат тези структури в програма „OASIS“ и се изчислят топлините на

образуване, се установява, че за цитозина топлината е 28,06 kJ/mol, за 1,2-епоксидокозана е 145,08 kJ/mol, а за продукта на реакцията е 171,70 kJ/mol, т. е. ако се пренебрегне ентропийният фактор, реакцията ще протече изцяло в права посока.

Доказването на епокси групата извършихме чрез тънкослойна хроматография. За целта накапахме 0,02 g от продукта върху квадратна плака в левия долен ъгъл, след което развихме с подвижна фаза хептан : диетилов етер = 3 : 1. След изсушаване плаката престоя в камера над концентриран амоняк 24 часа и се разви в перпендикулярна посока със същата система. Продуктът се визуализира в йодна камера. Оказа се, че освен малък остатък по диагонала на плаката ( $R_f = 0,6$ ), основният продукт във втората посока е с  $R_f = 0,05$ , което означава, че епоксигрупата е реагирала с амоняка.

### МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Използвани са материали на фирмите Fluka, Merck, Aldrich.

Чистотата на синтезирания препарат беше проверена чрез тънкослойна хроматография върху плаки Kieselgel 60 F<sub>254</sub> 0,2mm Merck.

За развиване на хроматограмата беше използвана елуентна система хептан : диетилов етер = 3 : 1

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА ЧАСТ

Към 7,8 g (0,02 mol) 1-бромодокозан се прибавят 30 ml (1,8 mol) литиев диизопропиламид в смес от етилбензен-хептан-тетраhydroфуран (0,054 mol) и на колбата се поставя обратен хладник с тръбичка с натриева основа за поглъщане на влагата и въглеродния диоксид. Сместа се кипи 10 часа, след което се охлажда и се прибавят 100 ml метилхлорид. Разтворът се промива петкратно с по 100 ml вода, след което на порции при охлаждане на водна баня се прибавят 5 g 70% m-хлорпербензоена киселина (0,021 mol). Разтворът престоява 24 часа, след което се промива с разтвор на 3 g NaHCO<sub>3</sub> в 100 ml вода (2 пъти). Разтворът се изпарява под вакуум до масло, прибавят се 150 ml ацетонитрил и се бърка до кристализиране на продукта. Кристалите се филтруват и промиват с 3 x 5 ml ацетонитрил, след което се сушат. Добив 6,2 g (95,1%).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Беше приготвен 2% разтвор на 1,2-епоксидокозан във вазелин, който се приложи при доброволци с лабиален херпес в различни стадии на развитие при намазване на лезиите на всеки два часа. При лица с продромален стадий на развитие херпесът изобщо не се развива. При лица с начален стадий на развитие (1 – 2 дена) още в първите часове се наблюдава изчезване на болковия синдром, побеляване на язвите (хемотаксис на левкоцити) и преминаване на лезиите за още 1 – 2 дена. При херпеси в по-късен стадий прилагането на препарата е ненужно. Изследванията при доброволци продължават.

### ЛИТЕРАТУРА

[1] Дяков С., Н. Чижов, С. Сидоренко, Современные антибиотики и противовирусные препараты, Минск – Беларусь, 1988

[2] Химическая энциклопедия – Большая российская энциклопедия, М., 1998

[3] Програма "OASIS" ЛМХ, БТУ – Бургас

### За контакти:

Ас. Владислав Йотов, Катедра "Биотехнологии и Хранителни технологии", Русенски университет "Ангел Кънчев" - Филиал - Разград. тел.: 084/660826, e-mail: Vlado.Yotov@abv.bg.

**Докладът е рецензиран.**