

**С(6)-АЦИЛОКСИМЕРКАПТОАЗАГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ
ПРОИЗВОДНЫЕ ПРИРОДНОГО ФЕОСФЕРИДА А
С (6) -ACYLOXYMERCAPTOAZAHETEROCYCLIC DERIVATIVES
OF NATURAL PHAEOSPHERIDE A**

Лукина Д.С.², Захаренкова С.А.¹, Абзианидзе В.В.¹, Кузнецов В.А.¹, Тришин Ю.Г.²

Lukina D.S.², Zakharenkova S.A.¹, Abzianidze V.V.¹, Kuznetsov V.A.¹, Trishin Yu.G.²

¹ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, 188663, Россия, Ленинградская область,

Всеволожский район, г.п. Кузьмолловский, ст. Капитолово, корп. №93

e-mail: sofya.zakharenkova@gmail.com

²Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и
дизайна, 198095, Россия, Санкт-Петербург, ул. Ивана Черных, дом 4

¹Research Institute of hygiene, occupational pathology and human ecology of the FMBA of
Russia, St.Petersburg, Russian Federation

188663, Leningrad region, Vsevolozhsky district, Kuzmolovo, Capitolovo station, build. №93.

²Saint Petersburg State University of industrial technologies and design,

198095, Russian Federation, Saint Petersburg, Ivana Chernyh st., 4.

Резюме. Работа посвящена синтезу новых С(6)-ацилоксимеркаптоазагетероциклических производных природного феосферид А с предполагаемой противораковой активностью, с последующим исследованием биологической активности на раковых клеточных линиях.

Ключевые слова: органический синтез, природный феосферид А, меркаптоазагетероциклы, противоопухолевая активность

Abstract. The work is devoted to the synthesis of new С (6) -acyloxymercaptoazaheterocyclic derivatives of natural phaeosphaeride A with a following anticancer activity with a study of the biological activity on cancer cell lines.

Key words: organic synthesis, natural phaeosphaeride A, mercaptoazaheterocycles, antitumor activity

Природные соединения являются богатым источником ценных биологических агентов для медицины. В настоящее время более 30 соединений природного происхождения находятся на разных этапах клинических исследований для лечения различных заболеваний, в том числе рака.

Одним из таких природных соединений является феосферид А (РРА), который в 2006 году Кларди с коллегами [1] впервые выделили из эндофитного гриба, FA39

(*Phaeosphaeria avenaria*). В 2010 году во Всероссийском институте защиты растений (ВИЗР) феосферид А был выделен из твёрдой культуры гриба *Phoma sp. N 19*. Он показал высокую цитотоксическую активность [2], поэтому его химическая модификация вызывает интерес. Ранее [3] нашей исследовательской группой было доказано, что производные по

вторичной гидроксильной группе при атоме С-6 гетероцикла имеют более высокую цитотоксичность в сравнении с природным РРА. Так, например, полученное хлорацетильное производное показало, что оно активнее исходного РРА на клеточной линии А549 [4]. Реакция ацилирования по вторичной гидроксильной группе РРА с использованием хлорацетил хлорида дает хороший выход. Исходя из этого, хлорацетильное производное было принято за исходное соединение для дальнейшей химической модификации.

Нами были получены ряд С(6) – производных РРА (рисунок 1), в которых к гидроксилу при атоме С(6) через соответствующий хлорацетил хлорид присоединены различные меркаптоазагетероциклы **1-7**.

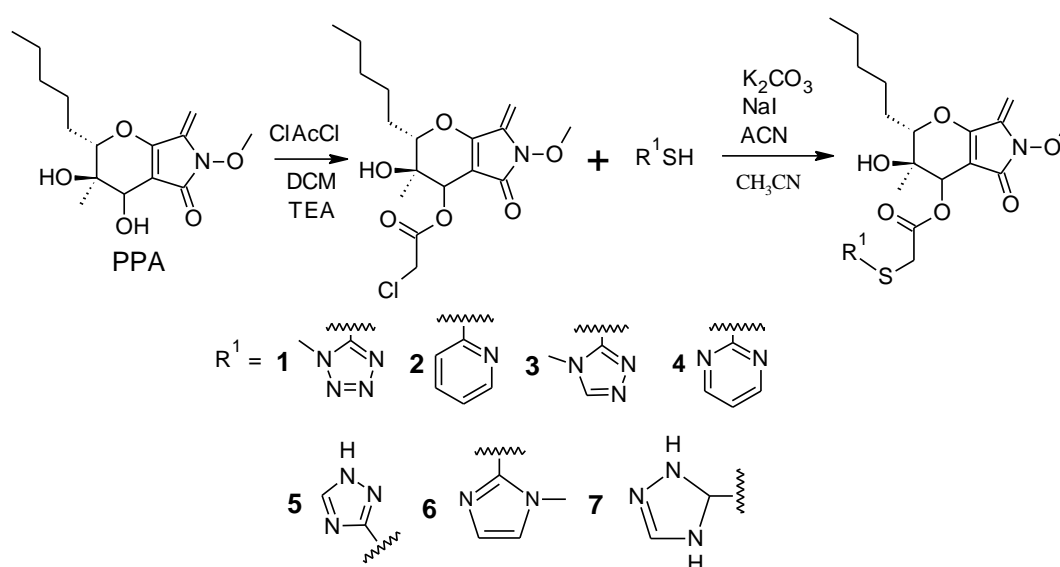


Рисунок 1. С(6)-ацилоксимеркаптоазагетероциклические производные природного феоферид А.

В данном исследовании в качестве продуктов замещения использовались различные меркаптоазагетероциклы, так как было показано [5], что они увеличивают биологическую активность природных соединений. Также, в нашей предыдущей работе [6] были получены меркаптобензотиазольное производное РРА и соединение AV-6, которые проявили более высокую активность из тестируемых соединений. Меркаптобензотиазольное производное РРА в 2 раза активнее на клетках NCI-H929 и во много раз более активное на клетках А549, чем контрольное

вещество, этопозид. Соединение AV-6 проявило высокую активность на 6 клеточных линиях, поэтому оно было исследовано на острую токсичность при внутрибрюшинном введении на мышах. Значение LD₅₀ превышает 200 мг/кг, в то время как этопозид - LD₅₀ 64 мг/кг. Полученное значение соответствует 3-му классу опасности (умеренно опасные вещества).

Синтезированные вещества в настоящее время проходят испытания на биологическую активность.

Литература

1. K. Maloney et al, *Org. Lett.* 2006, 8(18), 4067 – 4070.
2. Abzianidze, V. V., et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2015, 25, 5566–5569.
3. Abzianidze, V. V., et al, *Mendeleev Comm.* 2017, 27(5), 490–492.
4. Abzianidze, V. V., et al, *Mendeleev Comm.* 2017, 27(1), 82-84.
5. Sokolova S. A., et al, *Chem. Heterocyclic Comp.* 2017, 53(3), 371–377.
6. Abzianidze, V. V., et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2018, 29(1), 59-61.