

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»

На правах рукописи



Сидорова Мария Александровна

Использование химических превращений алкалоида фаскаплизина для получения некоторых его производных, а также оценка их биологической активности

1.4.3 – Органическая химия (химические науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

г. Владивосток – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»

Научный руководитель:

Жидков Максим Евгеньевич
кандидат химических наук, доцент

Официальные оппоненты:

Газизов Альмир Сабирович
доктор химических наук,
Институт органической и физической химии им.
А. Е. Арбузова РАН, г. Казань
ведущий научный сотрудник Лаборатории
элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика

Сабуцкий Юрий Евгеньевич
кандидат химических наук,
Тихоокеанский институт биоорганической химии
им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, г. Владивосток
старший научный сотрудник Лаборатории
органического синтеза природных соединений

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт металлоорганической
химии им. Г. А. Разуваева РАН, г. Нижний
Новгород

Защита диссертации состоится «24» июня 2025 года в 10 часов на заседании Диссертационного совета 24.1.213.01 при Тихоокеанском институте биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН по адресу: 690022, г. Владивосток, проспект 100-лет Владивостоку, 159, ТИБОХ ДВО РАН. Факс: (423) 231-40-50, e-mail: dissovet@piboc.dvo.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Тихоокеанского института биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН (г. Владивосток, проспект 100-лет Владивостоку, 159, ТИБОХ ДВО РАН, www.piboc.dvo.ru).

Автореферат разослан «___» _____ 2025

Ученый секретарь

диссертационного совета,
кандидат биологических наук



Чингизова Е.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

На сегодняшний день злокачественные новообразования являются одной из основных причин смертности в России и в мире. Наряду с ними все большую озабоченность вызывают инфекционные заболевания, ассоциированные с болезнетворными бактериями, устойчивыми к современным антибиотикам. Основные трудности при использовании препаратов для лечения данных патологий заключаются в том, что наряду с лечебным эффектом наблюдаются такие побочные проявления, как интоксикация организма, аллергические реакции и возникновение резистентности ввиду высокой адаптационной способности микроорганизмов и опухолей. Поэтому поиск новых соединений, обладающих противобактериальной и противоопухолевой активностью, является важной задачей.

В последнее время природные соединения, выделенные из организмов, обитающих в Мировом океане, все чаще рассматриваются в качестве перспективных соединений для создания новых лекарственных препаратов. Среди широкого спектра вторичных метаболитов морского происхождения, известных на сегодняшний день, особое место занимает группа фаскаплизиновых алкалоидов, в основе структуры которых лежит пентациклическая система пиридо[1,2-*a*:3,4-*b'*]дииндола. Наиболее изученным представителем этой серии природных соединений является красный пигмент фаскаплизин, впервые выделенный из губки *Fascaplysinopsis* sp. в 1988 году. Это соединение проявляет широкий спектр биологической активности, что определяет огромный потенциал фаскаплизина и родственных соединений в качестве перспективных объектов для исследований.

При этом, как показали испытания, сам фаскаплизин обладает достаточно высокой токсичностью, что ограничивает его применение в качестве лекарственного средства. В то же время другие представители алкалоидов, родственных фаскаплизину, ввиду их меньшей доступности до сих пор остаются практически неизученными. Таким образом, актуальность разработки путей синтеза и изучения биологического действия как производных фаскаплизина, обладающих сходной или большей активностью, но меньшей токсичностью, так и других представителей группы фаскаплизиновых алкалоидов не вызывает сомнений.

Степень разработанности темы

Красный пигмент морских губок и асцидий фаскаплизин известен уже более 35 лет. В литературе описано большое количество различных способов его синтеза. Это позволило широко изучить биологическую активность данного алкалоида, включая механизмы действия. Достаточно высокая токсичность фаскаплизина ограничивает сферу применения этого соединения, что определяет потребность создания на его основе веществ, обладающих лучшими терапевтическими индексами. Что касается производных фаскаплизина, то некоторые из них не только не уступают в биологическом действии, но и превосходят родоначальный алкалоид. В случае родственных соединений, таких как гомофаскаплизины В и С, в литературе представлено лишь несколько синтезов, включающих труднодоступные исходные соединения и достаточно большое число стадий.

Всё это указывает на перспективность поиска оптимальных методов синтеза родственных фаскаплизину соединений, обладающих улучшенными свойствами (характеристиками).

Цель и задачи работы

Целью работы является получение перспективных биологически активных производных алкалоида морского происхождения фаскаплизина и родственных ему соединений.

Для достижения поставленной цели предстояло решить следующие задачи:

1. Разработать метод конверсии фаскаплизина в гомофаскаплизины В и С на основе реакции восстановительного ацилирования.
2. Исследовать возможность получения в рамках разработанного метода производных алкалоидов гомофаскаплизина В и гомофаскаплизина С, содержащих различные заместители в базовой структуре.
3. Расширить серию известных производных фаскаплизина, содержащих заместители в положении 9, – перспективных противобактериальных агентов – путем получения 9-иодфаскаплизина и его арилзамещенных аналогов.
4. Изучить противоопухолевую и антибактериальную активность полученных производных фаскаплизиновых алкалоидов в условиях *in vitro*.
5. Провести испытания целевой активности наиболее перспективных соединений в условиях *in vivo* и определить их токсикологические параметры.

Научная новизна

Изучена реакция восстановительного ацилирования, позволившая разработать эффективные методы получения двух классов природных соединений: гомофаскаплизинов В и С. Впервые синтезированы алкалоиды 3-бромгомофаскаплизины В и В-1. Для производного фаскаплизина, содержащего фенильный заместитель в положении 9 базовой молекулы, показано мощное антибактериальное действие в отношении бактерий, устойчивых к современным антибактериальным препаратам.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 142 страницах, состоит из Введения, Обзора литературы, Обсуждения результатов, Экспериментальной части, Выводов, Списка литературы и Приложений. Текст содержит 82 рисунка, 11 таблиц и 95 литературных источников.

Практическая и теоретическая ценность работы

Простые подходы к синтезу двух групп фаскаплизиновых алкалоидов, разработанные исходя из алкалоида фаскаплизина, обеспечили возможность проведения испытаний их биологического действия, а также установления зависимости между их строением и биоактивностью. Кроме того, в ходе работы была выявлена высокая активность 12,13-дигидро-9-фенил-13-оксопиридо[1,2-*a*:3,4-*b'*]дииндол-5-иум хлорида в отношении резистентных болезнетворных бактерий, что открывает перспективу создания на его основе новых антибактериальных лекарственных препаратов и в полной

мере соответствует Направлению 3 Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации (Указ Президента Российской Федерации от 28.02.2024 № 145).

Методология и методы исследования

При выполнении данных исследований использованы различные методы органического синтеза. Для выделения и очистки полученных соединений применялись классические методы экстракции, тонкослойной и колоночной хроматографии. Для установления строения синтезированных веществ использовали методы спектроскопии ЯМР, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, ВЭЖХ-МС. Для оценки противобактериальной активности использовали микрометод серийных разведений в отношении широкой панели штаммов болезнетворных бактерий. Для оценки цитотоксической активности соединений *in vitro* применяли МТТ-тест. Эксперименты *in vivo* проводили на модели стафилококкового сепсиса у мышей (противобактериальная активность) и модели карциномы Эрлиха у мышей (противоопухолевая активность).

Положения, выносимые на защиту

1. Разработан метод одностадийной конверсии фаскаплизина в гомофаскаплизины В и В-1, а также 3-бромфаскаплизина в 3-бромгомофаскаплизины В и В-1 путем их взаимодействия с диметиловым и диэтиловым эфирами щавелевой кислоты при 200 °С.
2. Показана возможность одностадийной конверсии гомофаскаплизина В в гомофаскаплизин С.
3. Цитотоксическое действие гомофаскаплизина С в отношении культур опухолевых клеток простаты человека DU145 и LNCaP многократно превосходит аналогичный показатель для культур неопухолевых клеток PNT2 и HEK-293.
4. Разработана последовательность реакций, включающая йодирование 1-(2'-хлорбензоил)-β-карболина, кросс-сочетание с арилборными кислотами и последующую кватернизацию, позволяющая внедрение арильного заместителя в положение 9 фаскаплизина.
5. Введение фенильного заместителя в положение 9 фаскаплизина приводит к многократному росту его противомикробной активности *in vitro* в отношении широкого ряда грамположительных бактерий, в том числе антибиотикорезистентных. На модели острого сепсиса *in vivo* фаскаплизин и данное производное проявили сопоставимую активность.
6. 9-Фенилзамещенное производное фаскаплизина в дозе 5 мг/кг тормозит рост солидной аденокарциномы Эрлиха *in vivo* на 31% по сравнению с контролем. Значение ЛД₅₀ данного соединения составило 25 мг/кг, что позволяет отнести его к умеренно токсичным веществам.

Личный вклад автора

Цели и задачи работы были определены совместно с научным руководителем. Автор принимал активное участие в подборе литературного материала и проведении экспериментальной работы, включая выделение и очистку продуктов реакции, а также интерпретации полученных результатов.

Апробация работы и публикации

Материалы диссертации опубликованы в семи работах: в трех статьях в журналах, рекомендованных ВАК РФ и входящих в базы данных Scopus и Web of Science, а также в четырех тезисах докладов на Российских и Международных конференциях.

Основные результаты диссертационной работы были представлены на: Региональной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых учёных по естественным наукам (Владивосток, 2016), Международной научной конференции «Актуальные вопросы развития образования и науки в АТР» (Владивосток, 2018), VIII Международном симпозиуме "Химия и химическое образование" (Владивосток, 2021 г.), 5-ой Российской конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021» (Волгоград, 2022).

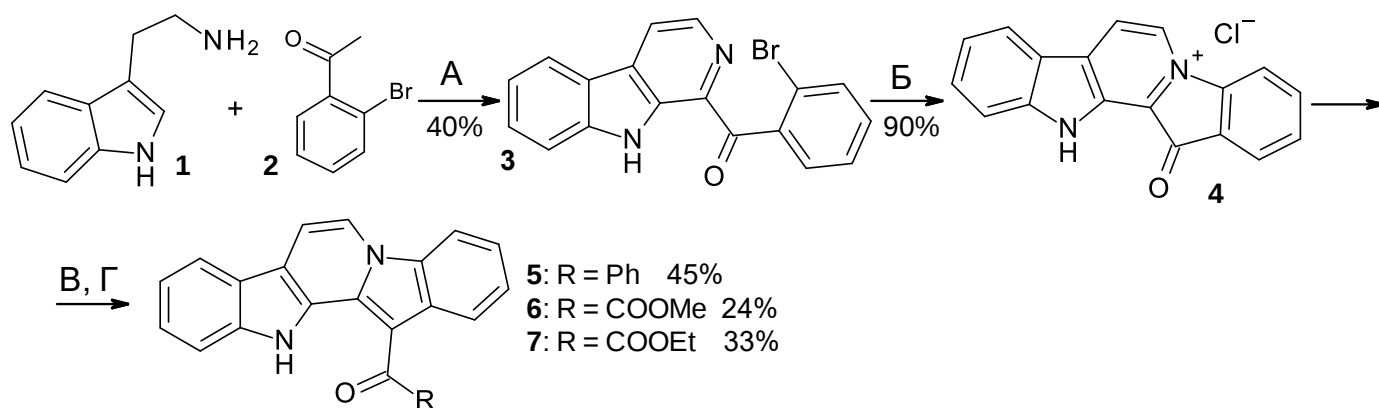
Благодарности

Автор выражает глубокую признательность своему научному руководителю к.х.н. Жидкову М.Е. за руководство и бесценную помощь в работе, коллегам м.н.с. Смирновой П.А., м.н.с. Тряпкину О.А., вед.инж. Чарыковой Е.Г., зав.лаб. департамента химии и материалов Рузавиной О.П. за поддержку и помощь в работе. Автор также благодарит сотрудников Научно-исследовательского института по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе д.х.н. Щехотихина А.Е. и к.х.н. Деженкову Л.Г. за исследование антибактериальной активности синтезированных соединений, сотрудников Тихоокеанского института биоорганической химии имени Г.Б. Елякова д.б.н. Попова А.М., к.б.н. Стышову О.Н., к.б.н. Климович А.А. за изучение противоопухолевого действия 9-фенилзамещенного производного фаскаплизина в условиях *in vivo*, сотрудников департамента химии и материалов вед. инж. Савченко В.Г. и вед. инж. Лесовского А.Ю. за снятие ЯМР и ИК спектров, а также д.х.н. Новикова В.Л. за критическую оценку и ценные замечания по оформлению рукописи. Отдельную признательность автор выражает близким за поддержку и помощь на всем пути обучения и подготовке к защите: Сидорову А.Н., Попову А.Н., Пак М.А., Славенскую А.И.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1 Взаимодействие фаскаплизина и его производных с эфирами щавелевой кислоты

Заделом для проведения данной работы послужили результаты изучения реакции электрофильного бензоилирования фаскаплизина бензоилхлоридом. Исходный фаскаплизин был наработан исходя из триптамина (1) и 2-бромацетофенона (2) по известному методу с небольшими изменениями и дополнениями с последующей высокотемпературной кватернизацией промежуточного β -карболина 3 (рисунок 1, А, Б). Кипячение смеси фаскаплизина (4) с бензоилхлоридом без катализаторов неожиданно привело к образованию нового соединения, которому на основании анализа спектральных данных была присвоена структура 5 (рисунок 1, В). Именно структурное сходство соединения 5 с гомофаскаплизинами В (6) и В-1 (7) явилось отправной точкой для изучения взаимодействия фаскаплизина в найденных условиях с диметиловым и диэтиловым эфирами щавелевой кислоты.



Условия и реагенты: (А) I₂, ДМСО, 110 °С, 5 ч; (Б) 1) 200 °С, 15 мин, 2) HCl; (В) PhCOCl, 197 °С, 30 мин; (Г) (CO-OMe)₂ или (CO-OEt)₂, 200 °С, 1-1.5 ч.

Рисунок 1 – Схема синтеза соединения 5, гомофаскаплизинов В (6) и В-1 (7) из фаскаплизина

На первом этапе исследуемую реакцию проводили в избытке соответствующих эфиров без растворителя при кипячении. При этом ожидаемый продукт был получен при использовании диэтилового эфира щавелевой кислоты. В случае диметилосалата, имеющего меньшую температуру кипения, целевое соединение не образовывалось. Попытка проведения реакции в герметизируемом сосуде под избыточным давлением в избытке соответствующих эфиров при температуре 200 °С привела к образованию гомофаскаплизинов В и В-1 (рисунок 1, Г).

Структуру полученных продуктов установили методами спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C. Далее в качестве примера приведены соответствующие спектры гомофаскаплизина В. Спектральные характеристики его гомолога представлены в Приложении Б диссертации. В спектре ЯМР ¹³C соединения 6 присутствуют сигналы 21-ного атома углерода (рисунок 2). Среди них отнесение возможно только для сигналов атомов углерода карбонильной (177.8 м.д.), сложноэфирной (167.6 м.д.) и метильной (53.0 м.д.) групп. Остальные сигналы наблюдаются в области резонанса ароматических атомов углерода. Их отнесение возможно осуществить лишь при использовании методов двумерной спектроскопии ЯМР.

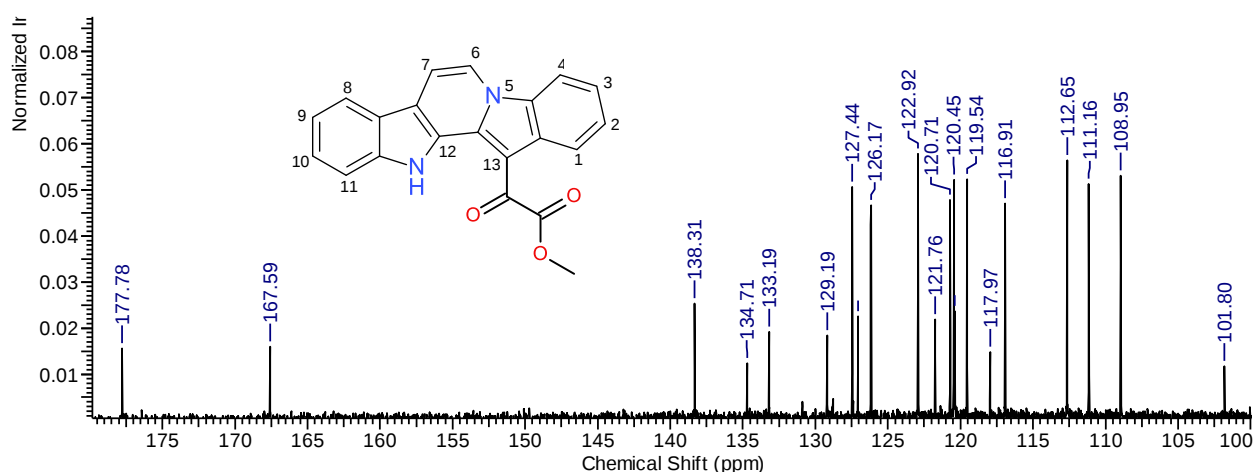


Рисунок 2 – Спектр ЯМР ¹³C соединения 6

В спектре ЯМР ¹H данного соединения (рисунок 3) общая интегральная интенсивность сигналов соответствует 14-ти протонам. Уширенный синглет при 12.53 м.д. соответствует сигналу

протона NH-группы. Сигнал протонов метильной группы находится в сильном поле при 4.13 м.д. Два дублета с интенсивностью по 1H каждый при 8.41 и 7.81 м.д. соответствуют сигналам протонов Н-6 и Н-7 (сигнал Н-6 сдвинут в более слабое поле из-за электроноакцепторного влияния атома азота). Для остальных четырех триплетов и четырех дублетов отнесение сигналов без привлечения методов двумерной спектроскопии ЯМР также невозможно.

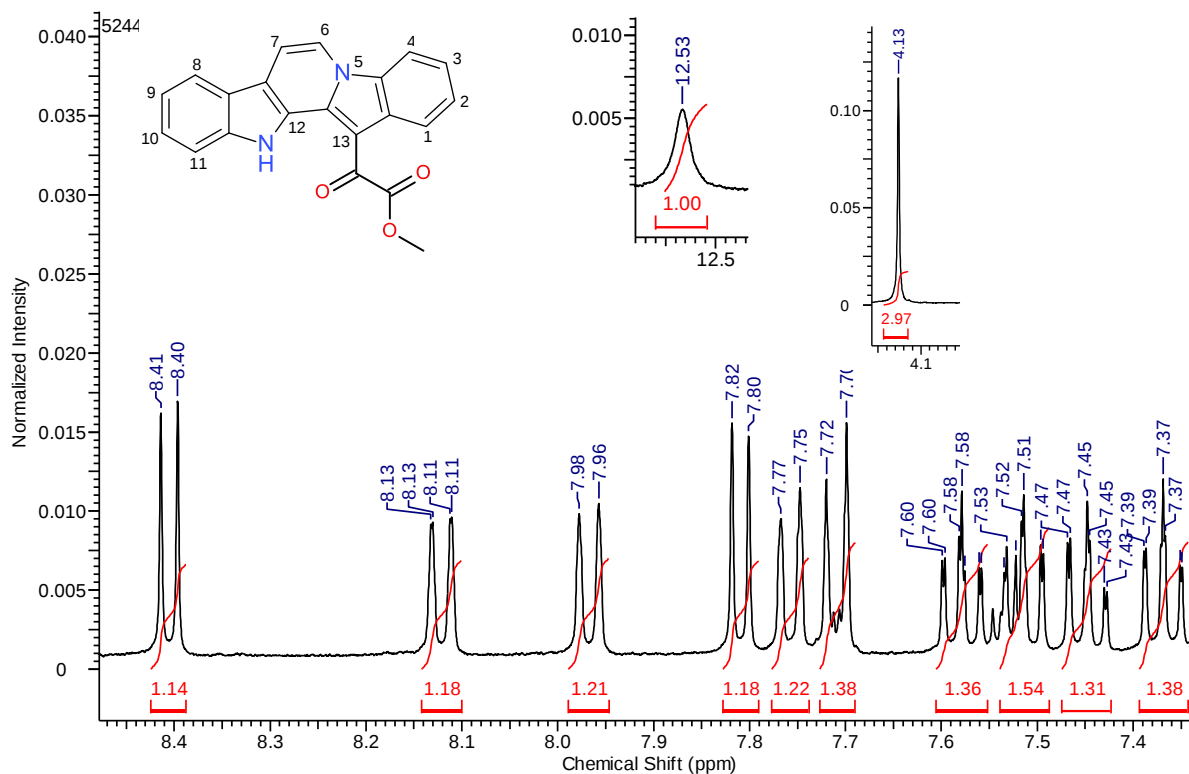


Рисунок 3 – Спектр ЯМР ^1H соединения **6**

Подтверждение структуры полученного продукта было осуществлено путем сопоставления данных его спектров ЯМР ^1H и ^{13}C с известными из литературы аналогичными данными природного гомофаскаплизина В (**6**), полученными в одном и том же растворителе. Аналогичным образом была доказана тождественность полученного синтетически и выделенного из продуцента гомофаскаплизина В-1 (**7**).

Основываясь на полученных результатах, можно предположить механизм новой, нехарактерной для фаскаплизина реакции восстановительного ацилирования (рисунок 4). Отдельные стадии реакции, вероятно, включают последовательное восстановление двух структурных фрагментов в соединении **4**: пиридиниевого катиона (интермедиат **8**) и кетогруппы (интермедиат **9**) с последующей дегидратацией и образованием в качестве промежуточного продукта незамещенной 12H-пиридо[1,2-*a*:3,4-*b'*]дииндольной гетероциклической системы (**10**). В качестве восстановителя в данных условиях, скорее всего, выступают соответствующие эфиры щавелевой кислоты, присутствующие в реакционной смеси в значительном избытке. Дальнейшее электрофильное ацилирование индольного фрагмента в положение 13 рассматриваемой системы приводит к целевому продукту.

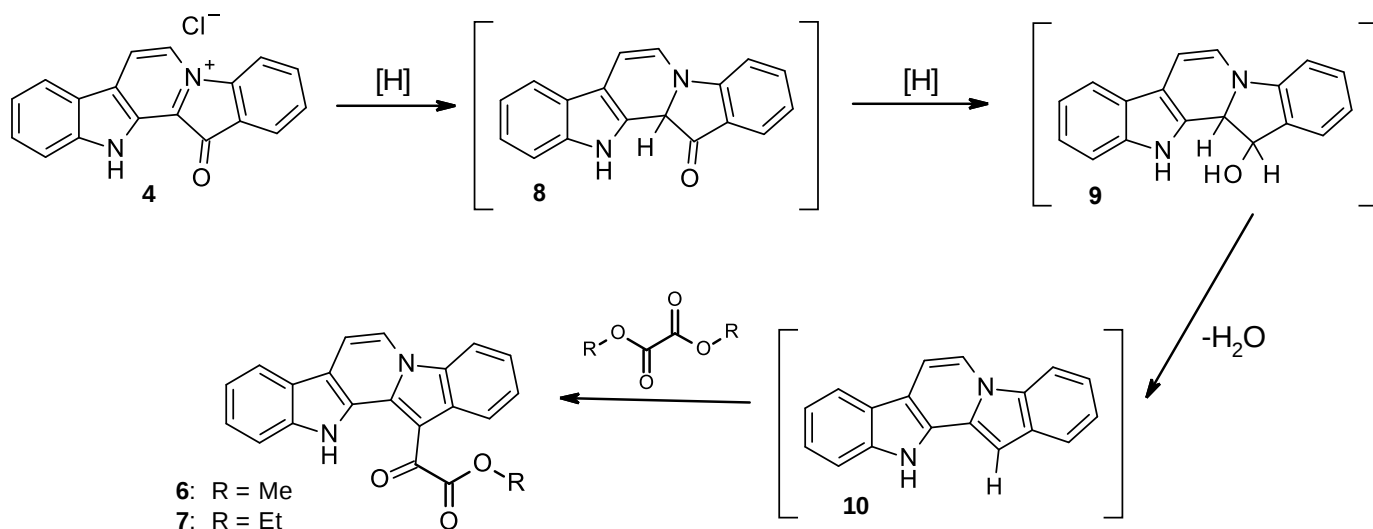


Рисунок 4 – Предполагаемый механизм реакции восстановительного ацилирования фаскаплизина (4)

Относительно низкие выходы гомофаскаплизинов **6** и **7** в данной реакции явились основанием для продолжения исследований по оптимизации условий ее проведения.

1.1 Оптимизация условий проведения реакции фаскаплизина с диметилowym и диэтиловым эфирами щавелевой кислоты

Для решения данной задачи были использованы два подхода: применение микроволнового излучения для активации реакции и ее проведение в присутствии восстанавливающих агентов.

При использовании микроволнового синтеза наряду с основным продуктом реакции **6** был получен неизвестный продукт оранжевого цвета, для установления структуры которого были использованы спектроскопия ЯМР ¹H, ¹³C и хромато-масс-спектрометрия. Отсутствие сигнала протона NH-группы в спектре ЯМР ¹H, а также данные спектра ЯМР ¹³C указывают на то, что в использованных условиях наряду с основной реакцией протекает процесс метилирования по атому азота, а полученному продукту соответствует структура метил-2-оксо-2-(12-метил-12H-пиридо[1,2-*a*:3,4-*b'*]дииндол-13-ил)ацетата (**11**) (рисунок 5).

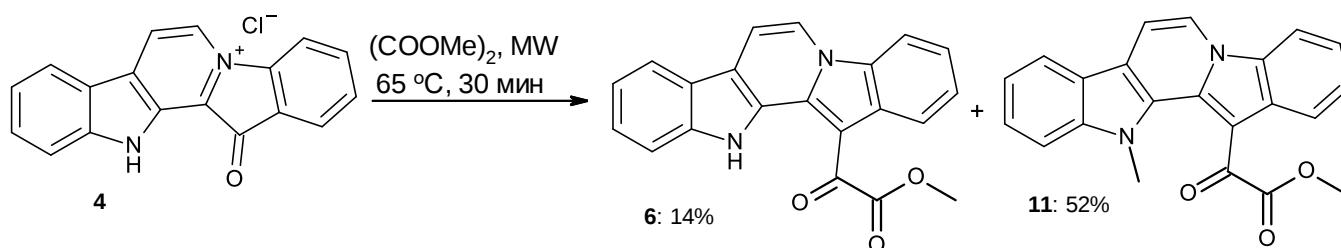


Рисунок 5 – Схема взаимодействия фаскаплизина (4) с диметил-оксалатом при MW облучении

Примечательно, что в случае замены диметил-оксалата на избыток диэтилового эфира щавелевой кислоты при облучении в описанных выше условиях реакция не происходит. Возможно, это связано с меньшей реакционной способностью диэтилового эфира в использованных условиях по сравнению с диметилowym эфиром щавелевой кислоты.

В качестве восстановителей были использованы следующие соединения: NaBH₄; Na₂S₂O₃; Na₂SO₃; FeSO₄ · 7H₂O; KI; LiAlH₄; H₂, Pd/C; N₂H₄, Ni(Re); 1,4-гидрохинон. Реакции проводили в присутствии диметилowego эфира щавелевой кислоты и 10-кратного избытка восстановителя в

герметизируемом сосуде при 200 °С в течение 0.5 ч. Среди изученного набора восстановителей только гидрохинон (далее ГХ) имеет неионную структуру, что позволило провести реакцию с ним под действием микроволнового излучения.

В рамках проведенных экспериментов значимые результаты были получены при использовании тиосульфата натрия и ГХ. В случае использования ГХ реакция протекала в течении 30 мин при 50 °С (100 Вт), а выход гомофаскаплизина В удалось увеличить до 52%. При проведении исследуемой реакции в присутствии тиосульфата натрия были получены два продукта: гомофаскаплизин В (6) с выходом 30 % и ранее неизвестное соединение. Сопоставление спектров ЯМР ^1H и ^{13}C данного соединения со спектрами гомофаскаплизина В (6) позволило предположить, что наряду с целевым гомофаскаплизином В происходит образование метил-12*H*-пиридо[1,2-*a*:3,4-*b'*]дииндол-13-карбоксилата (12) – продукта формального декарбонилирования гомофаскаплизина В – с выходом 22 % (рисунок 6).

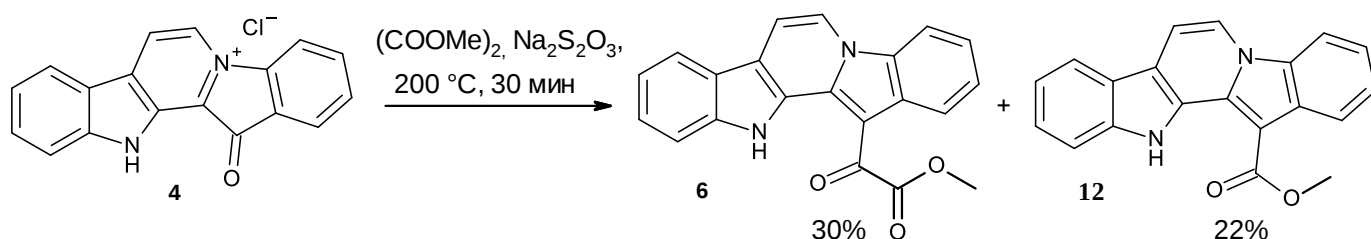


Рисунок 6 – Взаимодействие фаскаплизина (4) с диметилосалатом в присутствии тиосульфата натрия

1.2 Синтез 3-бромгомофаскаплизинов В и В-1

На следующем этапе исследования с целью расширения границ применения разработанного метода была предпринята попытка осуществить в найденных условиях из 3-бромфаскаплизина (14) и соответствующих эфиров щавелевой кислоты первые синтезы алкалоидов 3-бромгомофаскаплизинов В и В-1 - природных производных гомофаскаплизинов В и В-1.

Для ее реализации необходимо было получить 3-бромфаскаплизин, используемый в качестве исходного соединения. Данное соединение было наработано из триптамина (1) и 2,4-дибромацетона (2а) через промежуточный β-карболин 13 по методу, который ранее использовался в синтезе незамещенного фаскаплизина (рисунок 7).

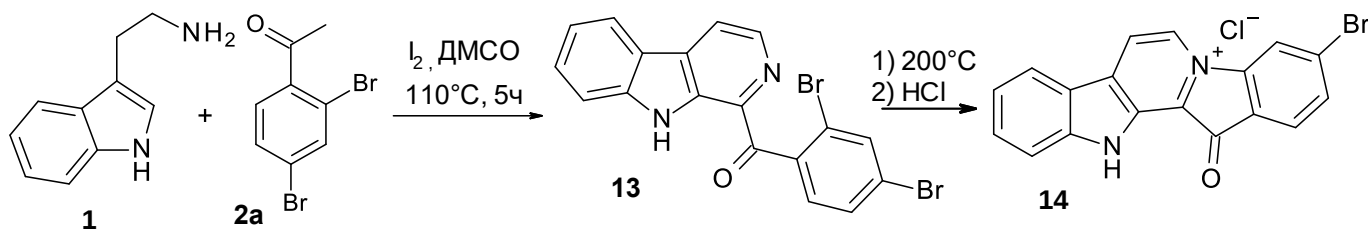


Рисунок 7 – Схема синтеза 3-бромфаскаплизина (14) из триптамина (1) и 2,4-дибромацетона (2а)

Для получения 3-бромгомофаскаплизинов В (15) и В-1 (16) из 3-бромфаскаплизина (14) были использованы условия, отработанные ранее для синтеза гомофаскаплизинов В и В-1. Реакцию проводили в избытке соответствующих эфиров в присутствии гидрохинона в герметизированном

реакционном сосуде при температуре 200 °С в течение 30 мин. При этом в обоих случаях наблюдалось образование новых продуктов, строение которых не удалось установить из-за их неустойчивости.

Поскольку с использованием ГХ целевые продукты не образуются, дальнейшие исследования проводили без участия восстановителя. Было обнаружено, что реакция 3-бромфаскаплизина (**14**) с избытком диметилксалата под действием микроволнового излучения даже при низкой температуре приводит к образованию смеси ожидаемого продукта **15** и гомофаскаплизина В (**6**) в соизмеримых количествах (рисунок 8). Как видно, в данных условиях процесс восстановительного ацилирования сопровождается дегалогенированием пиридоиндольной структуры.

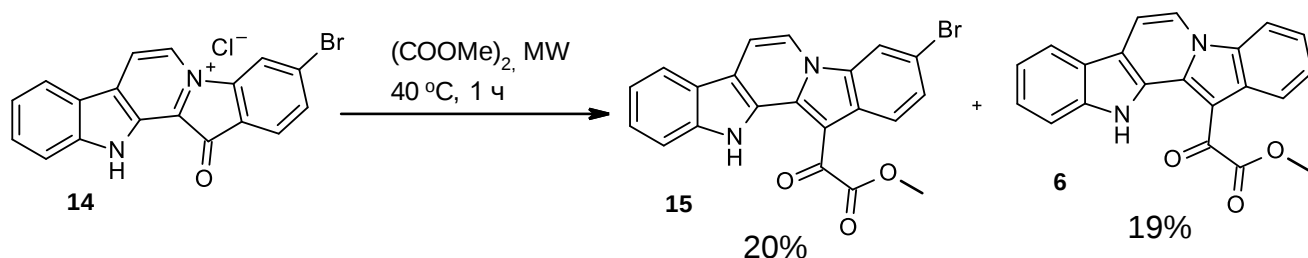


Рисунок 8 – Схема взаимодействия 3-бромфаскаплизина (**14**) с диметилксалатом

При проведении реакции с диэтилксалатом в аналогичных условиях соединение **16** образуется лишь в следовых количествах. Исходя из этого, реакции проводили при нагревании до 200 °С в избытке соответствующего сложного эфира в инертной атмосфере в течение 2 ч (рисунок 9). В результате были получены продукты **15** и **16** с выходами 24 и 23 % соответственно. Строение полученных соединений было доказано на основании анализа данных масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР.

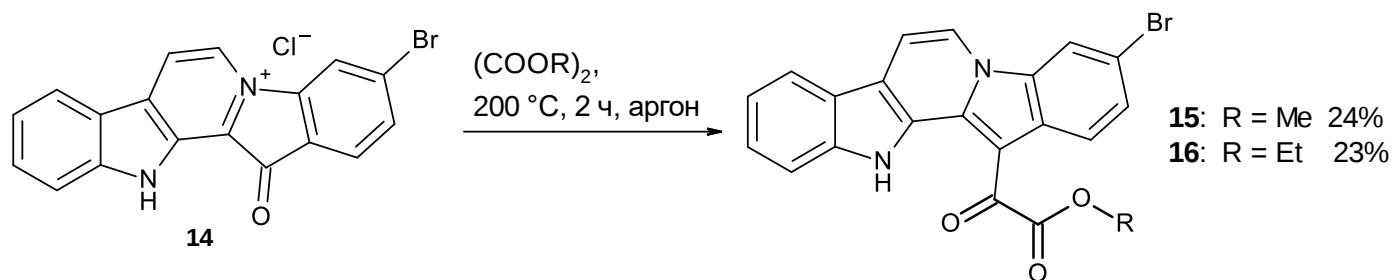


Рисунок 9 – Схема взаимодействия 3-бромфаскаплизина (**14**) с диметилowym и диэтиловым эфирами щавелевой кислоты

Результаты предварительных испытаний *in vitro* показали, что гомофаскаплизин В и 3-бромгомофаскаплизин В-1 индуцируют гибель опухолевых клеток глиомы С6. Через 48 ч наблюдения доля живых клеток в среде, содержащей соединения **6** и **16**, составляла 84.0 и 84.5% (1.0 мкМ), 68.2 и 69.3% (1.5 мкМ) соответственно. Результаты действия фаскаплизина в аналогичных условиях составили 77.7 (1.0 мкМ) и 67.4% (1.5 мкМ).

1.3 Синтез гомофаскаплизина С

Доступность гомофаскаплизина В позволила получить алкалоид гомофаскаплизин С (**17**) гидролизом с последующим декарбоксилированием сложноэфирной группы соединения **6** действием на него раствора щелочи при комнатной температуре в течение двух суток (рисунок 10). Для

подтверждения структуры спектральные характеристики полученного продукта сравнили с известными из литературы спектральными данными гомофаскаплизина С.

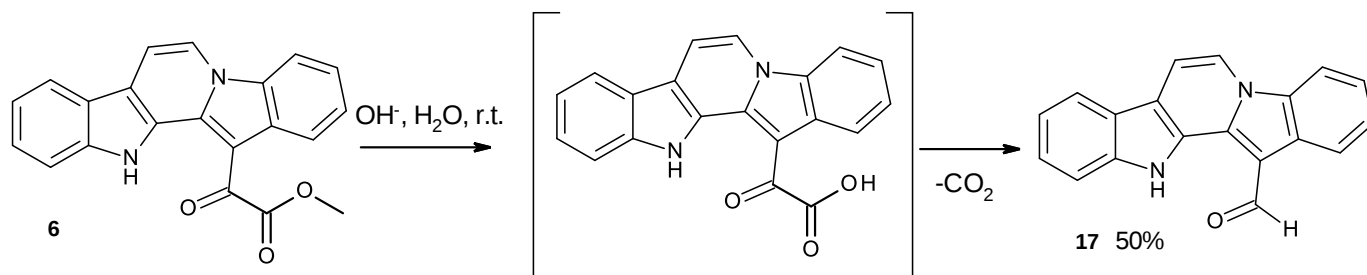


Рисунок 10 – Схема синтеза гомофаскаплизина С (17)

Предварительные испытания полученного гомофаскаплизина С в отношении некоторых линий опухолевых клеток рака простаты человека, а также неопухолевых клеток *in vitro* выявили наличие значительной селективности его действия по отношению к опухолевым клеткам (таблица 1).

Таблица 1 – Сравнительная оценка цитотоксического действия фаскаплизина и гомофаскаплизина С

Культура клеток простаты человека		IC ₅₀ , μM	
опухолевая	неопухолевая	фаскаплизин	гомофаскаплизин С
линия DU145		0.7984	6.38
линия LNCaP		0.4088	10.60
	линия PNT2	0.4566	>50
	линия HEK293	0.4576	>50

1.4 Исследования в области синтеза производных гомофаскаплизина В

Представленные выше результаты испытаний цитотоксической активности в условиях *in vitro* показали перспективность дальнейшего изучения производных данной группы алкалоидов. Поэтому была поставлена задача получения серии производных гомофаскаплизинов В и С исходя из соответствующим образом замещенных фаскаплизинов. С этой целью была синтезирована серия ранее известных производных фаскаплизина, которая включала 6-метил-, 6-фенил-, 9-бром-, 2-бромфаскаплизины, а также 9-иодфаскаплизин в количествах, необходимых для проведения дальнейших исследований.

6-Метилфаскаплизин (18) и 6-фенилфаскаплизин (19) получили по методу Zhu и соавт. с использованием α-метилтриптамина (20а) и α-фенилтриптамина (20б) через промежуточные β-карболины 21а-б (рисунок 11).

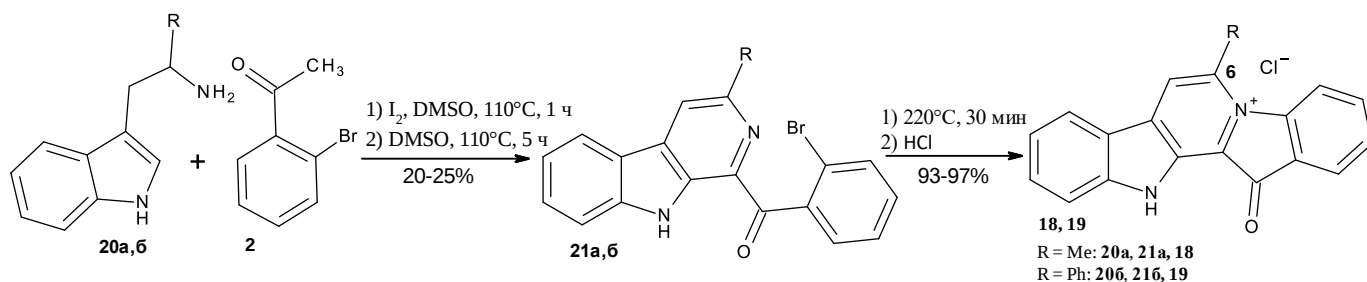


Рисунок 11 – Схема синтеза 6-метил- и 6-фенилфаскаплизинов (18-19)

Далее прямым бромированием и йодированием 1-(2'-бромбензоил)- β -карболина (**3**) с последующей конверсией промежуточных продуктов **22** и **23** были получены 9-бромфаскаплизин (**24**) и 9-йодфаскаплизин (**25**) с выходами 58-85% (рисунок 12).

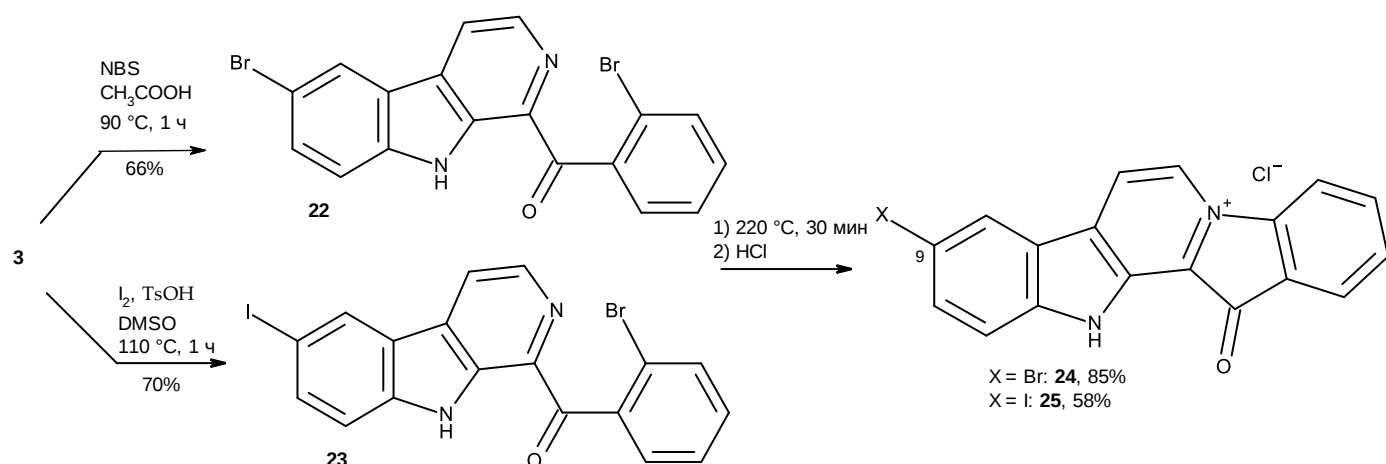


Рисунок 12 – Схема синтеза 9-бромфаскаплизина (**24**) и 9-йодфаскаплизина (**25**)

Мультикомпонентная реакция между незамещенным триптамином и 2,5-дибромацетофеноном (**26**) с последующей высокотемпературной кватернизацией промежуточного β -карболина **26** позволила получить 2-бромфаскаплизин (**27**) (рисунок 13).

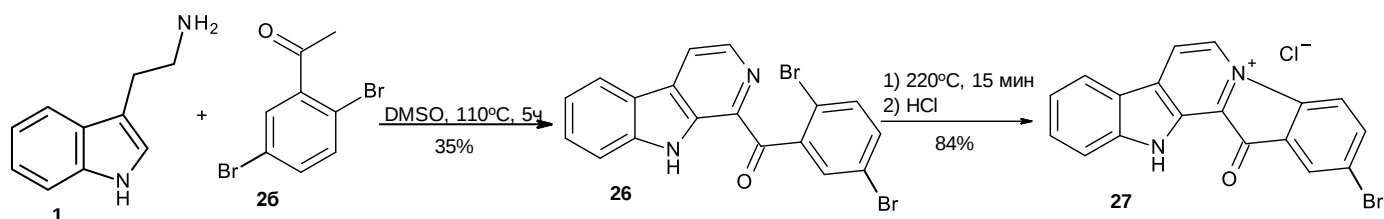


Рисунок 13 – Схема синтеза 2-бромфаскаплизина (**27**)

Синтезированные производные фаскаплизина **18**, **19**, **24**, **25** и **27** были введены в реакцию восстановительного ацилирования, в результате чего было обнаружено, что в использованных условиях целевые производные гомофаскаплизинов В и В-1 не образуются.

2 Получение и изучение биологической активности некоторых производных фаскаплизина по положению 9

2.1 Прямое йодирование фаскаплизина в различных условиях

Поскольку в настоящее время наиболее перспективными для практического применения считаются производные фаскаплизина по положению 9, представляло интерес изучить возможность прямого йодирования фаскаплизина по этому положению. Введение йода по С-9 открывает широкие возможности для проведения разнообразных реакций кросс-сочетания, катализируемых нуль-валентным палладием, с перспективой получения новых биологически активных арилпроизводных фаскаплизина. Важно отметить, что прямое йодирование в бензольное ядро обычно провести не удастся. Чаще для этих целей используют обходной путь, основанный на разложении солей фенилдиазония. Вместе с тем, в литературе описаны примеры подобных превращений.

В рамках данного исследования реакция прямого йодирования фаскаплизина была изучена при нагревании, а также под действием микроволнового излучения в растворе в ДМСО (рисунок 14). Реакцию йодирования проводили в герметизируемом сосуде. В результате было показано, что реакция не происходит вплоть до температуры реакционной смеси 85-90 °С, а при ее достижении наблюдается резкий рост давления в реакционном сосуде и последующее аварийное отключение прибора. Анализ состава образующихся при этом смесей выявил наличие в основном исходного фаскаплизина и лишь незначительные количества целевого продукта **25**, что заставило нас отказаться от дальнейших попыток проведения исследуемой реакции в герметизированном сосуде.

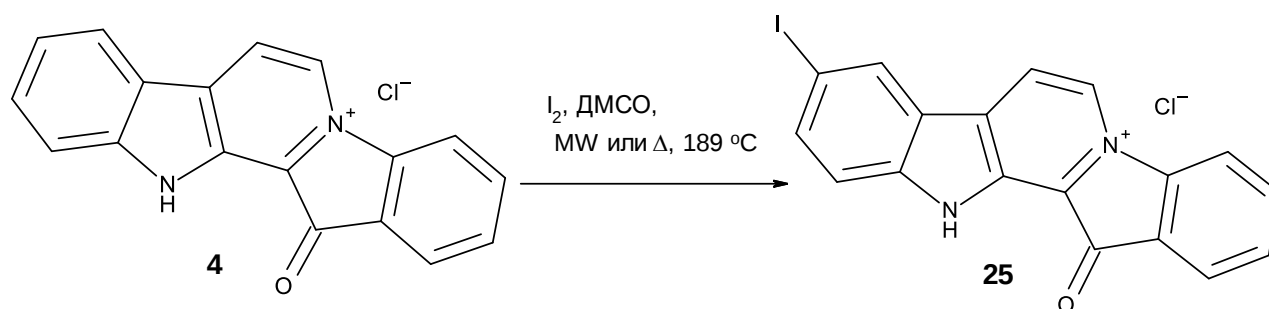


Рисунок 14 – Прямое йодирование фаскаплизина (**4**)

При проведении реакции в открытом сосуде в колбе с обратным холодильником при мощности излучения 45-50 Вт наблюдается равномерное кипение реакционной смеси и также образуется смесь соединений **4** и **25**, но уже в примерно равном соотношении. Попытки варьирования температурного режима, продолжительности облучения и соотношения реагентов, к сожалению, не позволили довести реакцию до конца.

Аналогично был изучен процесс йодирования при нагревании фаскаплизина в растворе в ДМСО. При этом образование целевого продукта наблюдается только при кипячении смеси, но реакция при этом все равно не доходит до конца. При увеличении времени ее проведения с 2-х до 4-х ч содержание продукта постепенно увеличивается, но одновременно с этим реакционная смесь частично осмолается. Поскольку целевое соединение в изученных условиях присутствует в смеси с исходным соединением, разделение которой требует применения препаративной ВЭЖХ, было принято решение получить 9-йодфаскаплизин (**25**), инвертировав стадии синтеза, а именно, сначала осуществить введение атома йода в положение 6 1-(2'-бромбензоил)-β-карболина, а затем провести термическую кватернизацию полученного продукта в пиридодиндольную систему.

2.2 Получение 1-(2'-бромбензоил)-6-йод-β-карболина и его кватернизация в производное **25**

1-(2-Бромбензоил)-β-карболин (**3**) был введен в реакцию йодирования в виде соли с *n*-толуолсульфоновой кислотой в условиях, ранее использованных для йодирования фаскаплизина. Реакция протекала в течение 1 ч с образованием целевого продукта **28** с выходом 70 % (рисунок 15).

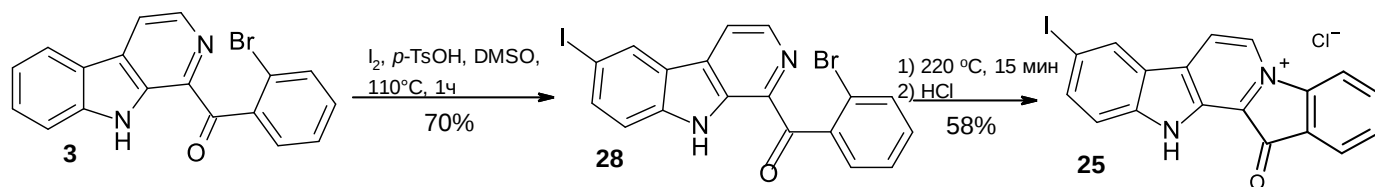


Рисунок 15 – Схема синтеза 9-йодфаскаплизина (**25**)

В результате было выделено индивидуальное соединение **28**, структуру которого установили методами ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C . Наличие в спектре полученного продукта **28** спиновой системы типа ABX свидетельствует о внедрении атома йода в положение 6 β-карболина **3**. Таким образом, на основании спектральных данных можно утверждать, что полученному продукту соответствует структура 1-(2'-бромбензоил)-6-йод-β-карболина. Далее полученный β-карболин **28** был подвергнут высокотемпературной кватернизации в целевой 9-йодфаскаплизин в обычно применяемых для этого условиях. Выход целевого соединения составил 58%.

2.3 Замещение атома йода в 1-(2'-бромбензоил)-6-йод-β-карболине в реакции палладий-катализируемого кросс-сочетания

Наличие атома йода в положении 6 соединения **28** теоретически позволяет провести реакцию кросс-сочетания по Сузуки и получить промежуточный 1-(2'-бромбензоил)-6-фенил-β-карболин (**29**), который при дальнейшей циклизации может привести к образованию ранее неизвестного производного фаскаплизина, содержащего фенильный заместитель в положении 9. В случае успеха соединение **28** может быть использовано для получения широкого набора производных фаскаплизина по циклу А путем применения всего разнообразия реакций палладий-катализируемого кросс-сочетания.

Реакцию проводили путем нагревания реакционной смеси при 110 °C в толуоле в течение 7 ч. По данным ТСХ в результате была получена смесь соединений: исходного 1-(2'-бромбензоил)-6-йод-β-карболина, а также двух продуктов реакции, предположительно моно- и дизамещения. Полученный 1-(2'-бромбензоил)-6-фенил-β-карболин (**29**) после выделения далее конвертировали в 9-фенилфаскаплизин (**30**) с выходом 77% (рисунок 16). Для подтверждения структуры соединений **29** и **30** использовали методы ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C .

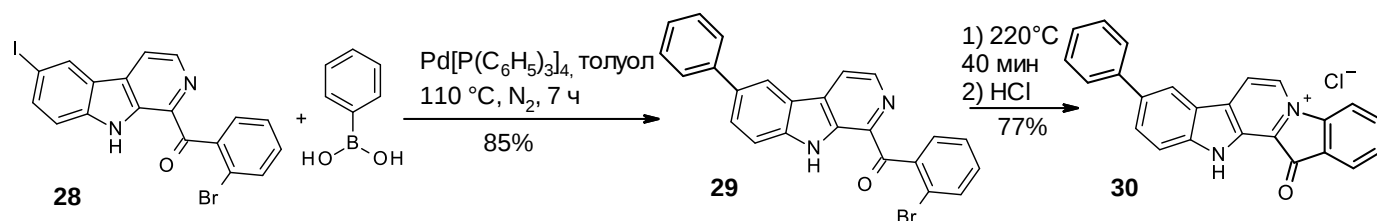


Рисунок 16 – Схема синтеза 9-фенилфаскаплизина (**30**)

Поскольку в рамках отработанной схемы синтеза 9-фенилфаскаплизина на стадии проведения реакции кросс-сочетания образуется смесь продуктов, что снижает выход соединения **29** (85 %) для дальнейшей конверсии в соответствующий фаскаплизин, а также осложняет его выделение, было

принято решение заменить атом брома в бензоильном фрагменте предшествующего β -карболина на атом хлора, поскольку последний не вступает в реакцию Сузуки. Замена в схеме синтеза соединения **3** на его хлорсодержащий аналог **3a** позволила исключить на ключевой стадии кросс-сочетания образование побочного продукта дизамещения и сделать ее более селективной (рисунок 17). В то же время на финальной стадии высокотемпературной циклизации в рамках стандартно применяемых условий имело место частичное разложение промежуточного β -карболина **32**, снижая выход целевого продукта до 20-30%. Отработка последней стадии синтеза потребовала значительных усилий, но в итоге выход продукта **30** удалось довести до 54% за счет использования силикагеля в качестве носителя при проведении кватернизации.

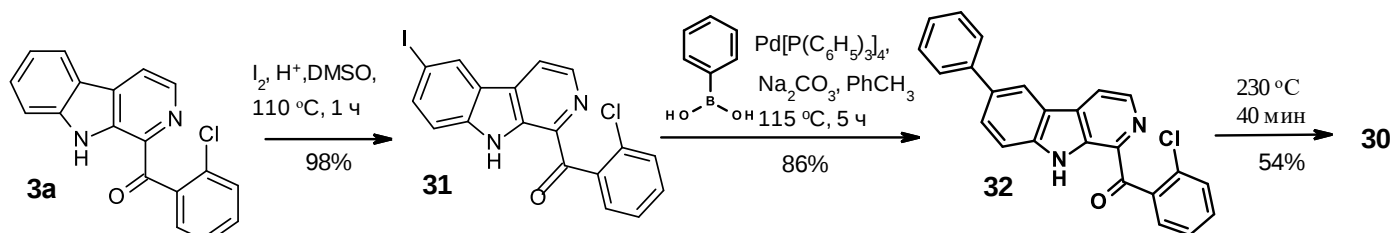


Рисунок 17 – Модифицированная схема синтеза 9-фенилфаскаплизина (**30**)

2.4 Сравнительное изучение биологической активности фаскаплизина и его производных в условиях *in vitro*

Для незамещенного фаскаплизина и его производных **24**, **25** и **30** были изучены цитотоксическая активность и селективность действия на культурах ряда опухолевых клеток простаты человека и неопухолевых клеток *in vitro*. Выявлено, что 9-йодфаскаплизин (**25**) по сравнению с фаскаплизином (**4**) демонстрирует более высокие, а 9-фенилфаскаплизин (**30**) менее высокие показатели цитотоксической активности. При этом 9-бромфаскаплизин (**24**) проявляет несколько лучшие показатели селективности действия по сравнению с фаскаплизином (таблица 2).

Таблица 2 – Изучение цитотоксической активности и селективности действия фаскаплизина и его производных *in vitro*

Культура	Линия	IC ₅₀ , мкмоль/л			
		4	24	25	30
Опухолевые клетки	PC-3	0.77	2.78	3.67	1.95
	22Rv1	0.24	1.07	0.55	0.31
	DU145	0.80	2.24	0.32	0.66
	LNCaP	0.41	1.41	0.17	0.57
	VCaP	0.58	2.56	2.22	1.27
Неопухолевые клетки	MRC-9	0.89	15.54	0.92	4.25
	PNT2	0.46	2.45	0.15	0.76
	RWPE-1	0.50	1.54	0.14	1.50
	HEK293	0.46	2.54	0.81	1.94
Индекс селективности		1.03	2.74	0.36	1.47

Параллельно была изучена противомикробная активность фаскаплизина (**4**) и его производных **25** и **30** на широкой панели патогенных бактерий в условиях *in vitro*. Грамположительные бактерии были представлены четырьмя штаммами *Staphylococcus aureus* (включая два штамма, устойчивых к метициллину — MRSA), *Bacillus cereus*, штаммом *Staphylococcus epidermidis*, четырьмя штаммами *Enterococcus* spp. (включая два штамма, устойчивых к ванкомицину — VRE) и *Mycobacterium smegmatis*. Грамотрицательные бактерии были представлены *Escherichia coli*. В качестве положительного контроля для антибактериального скрининга использовались ванкомицин и рифампицин. Результаты исследования приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Противомикробная активность фаскаплизина и его производных **25** и **30** *in vitro*

Тест-микроорганизмы	Минимальная ингибирующая концентрация (МИК ₅₀) мкг/мл				
	4	25	30	Рифампицин	Ванкомицин
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	1.0	0.125	0.03	0.018	0.5
<i>B.cereus</i> ATCC 10702	0.125	0.06	0.03	0.25	1.0
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	8.0	0.25	0.25	-	2.0
<i>E. faecium</i> 132	1.0	4.0	4.0	-	0.5
<i>E. faecium</i> 130	1.0	4.0	2.0	-	>32
<i>E.faecalis</i> 583 (VanR)	>8.0	0.5	0.25	-	32.0
MRSA 88 (MRSA)	1.0	0.06	0.015	-	0.5
MRSA PE3R	0.5	0.125	0.03	-	1.0
<i>S. epidermidis</i> 2001 MR	0.0075	0.00375	0.00375	-	1.0
<i>S. aureus</i> 21555	0.03	0.0075	0.03	-	2.0
<i>Mycobacterium smegmatis</i> ATCC ATCC 607	0.03	0.25	0.25	0.03	-
<i>E. coli</i> ATCC 25922	8.0	>8.0	8.0	8.0	-

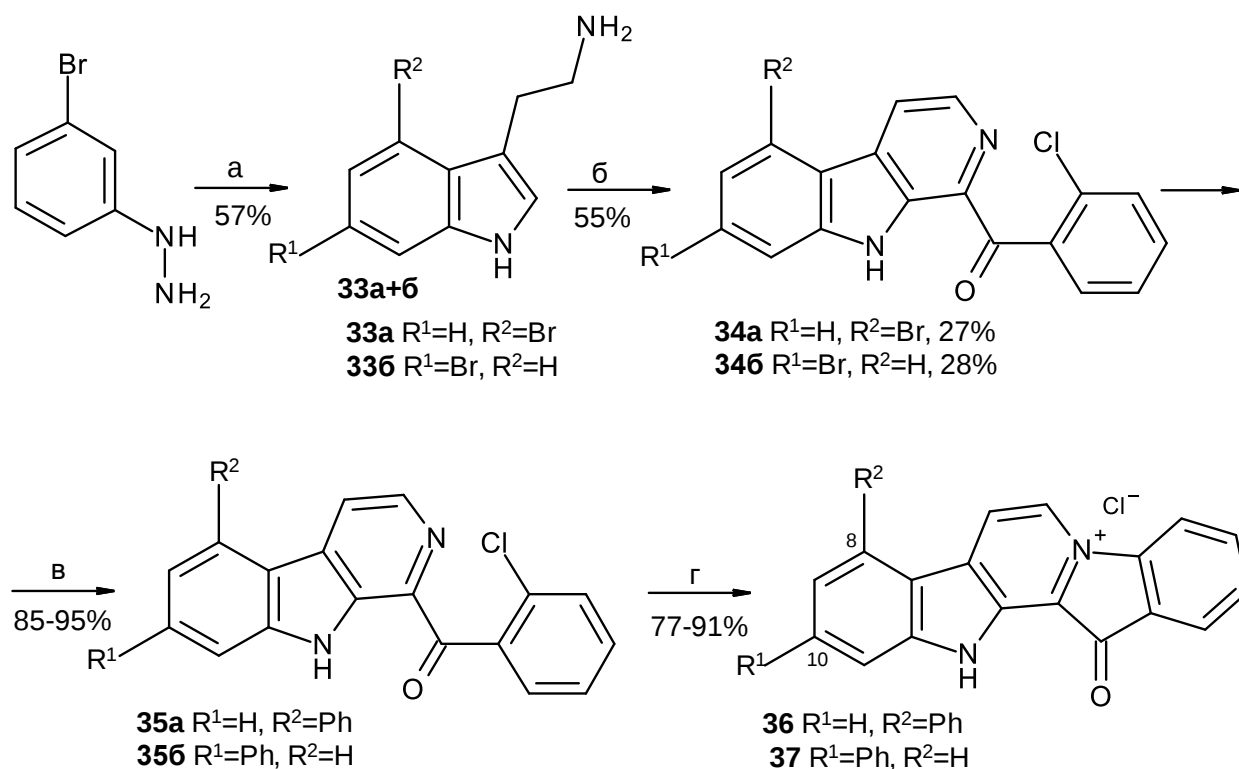
Данные таблицы 3 свидетельствуют, что незамещенный фаскаплизин обладает высокой антимикробной активностью против большинства изученных грамположительных бактерий в диапазоне МИК от 0.0075 мкг/мл против *S. epidermidis* до 1 мкг/мл против *E. faecium*. Однако оба штамма *E. faecalis* и грамотрицательные *E. coli* не были восприимчивы к соединению **4** (МИК $\geq$ 8 мкг/мл). Введение в положение 9 фаскаплизина фенильного фрагмента привело к радикальному изменению эффективности и характера противобактериальной активности базовой молекулы. Повышение активности 9-фенилфаскаплизина по сравнению с фаскаплизином в отношении большинства штаммов, восприимчивых к соединению **4**, составило от двух до 66 раз. Помимо этого, была выявлена высокая активность **30** в отношении *E. faecalis*, устойчивых к незамещенному алкалоиду. В то же время некоторое снижение активности соединения **30** наблюдалось в отношении *E. faecium* и *M. smegmatis*. Никаких изменений в антимикробной активности по сравнению с фаскаплизином не наблюдалось для грамотрицательных бактерий *E. coli*.

2.5 Получение и изучение противомикробной активности некоторых изомеров и аналогов 9-фенилфаскаплизина

Для того чтобы оценить целесообразность введения заместителей в другие положения в цикле А фаскаплизина, были синтезированы изомеры 9-фенилфаскаплизина по соседним положениям 8 и 10. Помимо этого, серия целевых соединений была расширена получением дополнительных производных по С-9, содержащих фрагменты 1-нафтил-, 2-нафтил- и *n*-дифенил, для последующего изучения зависимости между их строением и проявляемыми противомикробными свойствами.

2.5.1 Получение изомеров 9-фенилфаскаплизина: 8-фенилфаскаплизина и 10-фенилфаскаплизина

Для получения изомеров 9-фенилфаскаплизина по положениям 8 и 10 на первом этапе по методу Гранберга была получена смесь бромтриптаминов **33a** и **33b** путем взаимодействия *m*-бромфенилгидразина с 4-бромбутаналем. Смесь **33a** и **33b** далее была введена в реакцию каскадной циклизации с молекулярным йодом и коммерчески доступным 2-хлорацетофеноном. Продукты данной реакции **34a** и **34b** были разделены методом ВЭЖХ и затем введены в реакцию кросс-сочетания с фенилборной кислотой с последующей высокотемпературной кватернизацией промежуточных β -карболинов **35a** и **35b** в целевые производные фаскаплизина **36** и **37** (рисунок 18).



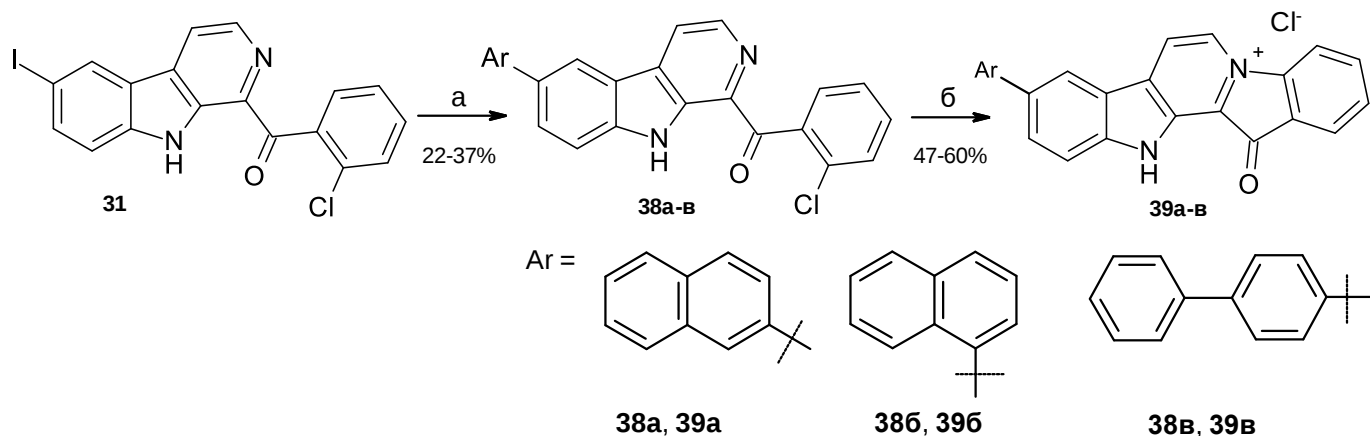
Условия и реагенты: (а) 4-бромбутаналь, EtOH, H₂O, 150 °С, 1 ч; (б) 2-хлорацетофенон, I₂, ДМСО, 110 °С, 1 ч, триптамины **33a-б**, ДМСО, 110 °С, 4 ч; (в) PhB(OH)₂, толуол, 2М водн. Na₂CO₃, Pd[PPh₃]₄, N₂, 90 °С, 7 ч; (г) SiO₂, 220 °С, 40 мин, HCl (водн).

Рисунок 18 – Схема синтеза фенилфаскаплизинов **36** и **37**

2.5.2 Получение расширенной серии 9-арилзамещенных производных фаскаплизина

Также для расширения серии 9-арилпроизводных фаскаплизина была проведена реакция кросс-сочетания 6-йод-1-(2-хлорбензоил)- β -карболина с тремя арилборными кислотами в толуоле при 75 °С в течение 7 ч (рисунок 19). Промежуточные β -карболины **38a-в** были выделены и далее конвертированы в целевые производные фаскаплизина **39a-в** по методике, ранее использованной для

синтеза 9-фенилфаскаплизина. Для установления структуры полученных соединений использовали методы масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C .



Условия и реагенты: (а) Ar-B(OH)_2 , $\text{Pd(PPh}_3)_4$, Ph-CH_3 , 90 °С, 7 ч; (б) SiO_2 , 230 °С, 40 мин

Рисунок 19 – Схема синтеза производных фаскаплизина **39a-в**

2.5.3 Изучение противомикробной активности изомеров 9-фенилфаскаплизина и его аналогов в условиях *in vitro*

В ходе дальнейших исследований для соединений **36**, **37**, **39a-в** была проведена сравнительная оценка противомикробной активности с 9-фенилфаскаплизином в отношении ранее представленной серии микроорганизмов в условиях *in vitro*. Результаты испытаний представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Сравнение противомикробной активности производных фаскаплизина **30**, **36**, **37**, **39a-в** *in vitro*

Тест-микроорганизмы	Минимальная ингибирующая концентрация (МИК ₅₀) мкг/мл					
	30	37	36	39a	39b	39c
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0.03	0.125	0.125	0.06	0.06	0.25
<i>B.cereus</i> ATCC 10702	0.03	0.125	2.0	0.5	0.25	1.0
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	0.25	0.25	16.0	0.5	0.125	0.25
<i>E. faecium</i> 132	4.0	8.0	8.0	16.0	0.5	0.25
<i>E. faecium</i> 130	2.0	16.0	8.0	8.0	0.5	0.25
<i>E.faecalis</i> 583 (VanR)	0.25	0.13	16.0	1.0	0.25	0.25
MRSA 88 (MRSA)	0.015	0.125	0.5	0.125	0.06	0.5
MRSA PE3R	0.03	0.06	0.5	0.06	0.06	0.25
<i>S. epidermidis</i> 2001 MR	0.00375	0.03	0.0075	0.015	0.015	0.03
<i>S. aureus</i> 21555	0.03	0.03	0.25	0.06	0.06	0.06
<i>Mycobacterium smegmatis</i> ATCC ATCC 607	0.25	1.0	2.0	8.0	0.5	16.0
<i>E. coli</i> ATCC 25922	8.0	>16.0	>16.0	>16.0	8.0	>16.0

Как следует из данных, приведенных в таблице 4, среди полученных соединений 9-фенилфаскаплизин проявил наилучшие показатели противомикробной активности, что определило выбор данного соединения для проведения дальнейших исследований в условиях *in vivo*. Для этого

целевой 9-фенилфаскаплизин был наработан в необходимых количествах и дополнительно очищен методом препаративной ВЭЖХ, что позволило обеспечить испытание его противомикробной и противоопухолевой активности в условиях *in vivo*, а также провести ряд токсикологических исследований.

2.6 Исследование острой и подострой токсичности 9-фенилфаскаплизина на мышах по методу Кербера

Было проведено исследование острой и подострой токсичности 9-фенилфаскаплизина (**30**) на белых аутбредных мышах-самках линии ICR (CD-1), используя метод Кербера. Изучаемый препарат вводили в дозах от 10 до 40 мг/кг внутрибрюшинно однократно в объеме 0.2 мл. Также в объеме 0.2 мл вводили внутрибрюшинно водный 20%-ный раствор этанола (контроль растворителя). Летальность оценивали при наблюдении за животными в течение 14 суток и выражали в процентах (%) по отношению к общему числу животных в группе. Рассчитанные значения ЛД₁₀ и ЛД₅₀ для 9-фенилфаскаплизина (**30**) составили 12 мг/кг и 25 мг/кг (доверительные интервалы 21.5–28.0 мг/кг) соответственно. Как было показано ранее, ЛД₅₀ незамещенного фаскаплизина при внутривенном введении мышам составляет 38 мг/кг. Полученные данные позволяют отнести соединение **30** к умеренно токсичным.

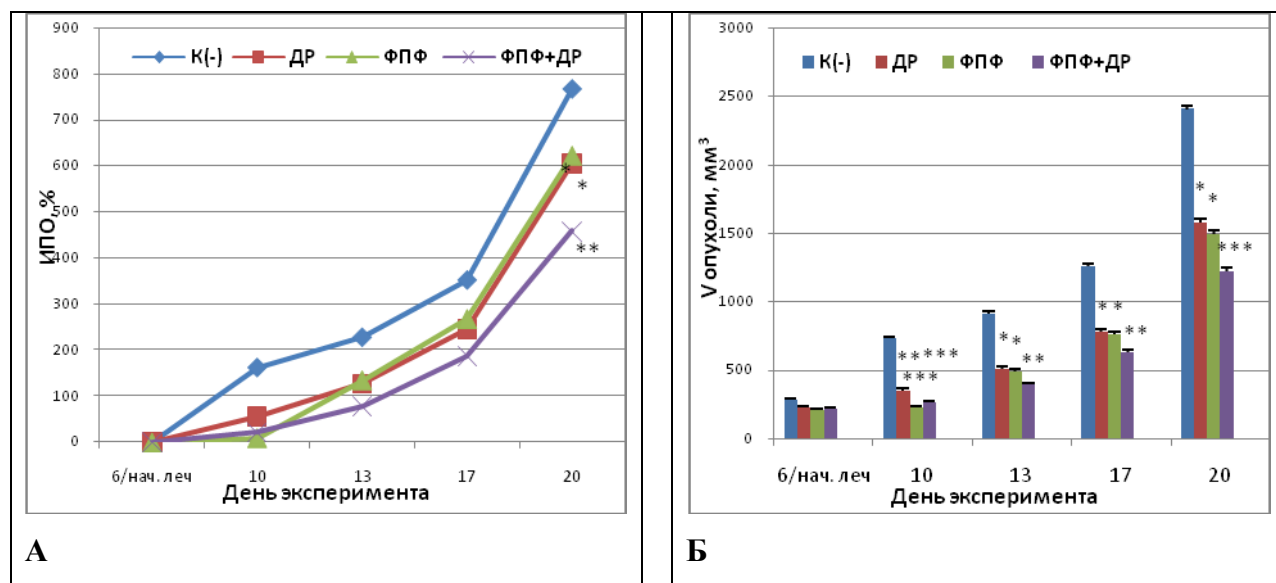
2.7 Исследование противоопухолевой активности 9-фенилфаскаплизина *in vivo*

Далее на основании полученных данных на моделях асцитной и солидной форм мышинной карциномы Эрлиха была проведена оценка противоопухолевой активности 9-фенилфаскаплизина в сравнении с незамещенным фаскаплизином *in vivo*. Испытуемые вещества вводили животным внутрибрюшинно в объеме 0.5 мл ежедневно пять раз, начиная со следующего дня после инокуляции опухоли, соединение **30** вводили в 20%-ном водном растворе этанола. Доксорубицин (ДР) использовался в качестве положительного контроля, а также совместно с соединением **30** для комбинированного лечения. Для оценки противоопухолевой активности суточную дозу исследуемых веществ использовали следующим образом: монотерапия доксорубицином — 0.25 мг/кг (референтный препарат — положительный контроль); монотерапия соединением **30** в трех дозах — 5.0 мг/кг, 2.5 мг/кг и 1.25 мг/кг; комбинированное лечение **30** с доксорубицином — 1.25 мг/кг и 0.25 мг/кг соответственно.

Результаты данного исследования выявили высокую противоопухолевую активность соединения **30** в дозе 5 мг/кг. Выживаемость в группе на 62-й день после инокуляции опухоли (время окончания эксперимента) составила 80%, а увеличение продолжительности жизни (УПЖ) — 262.5%. Данный противоопухолевый эффект был близок к препарату сравнения ДР в дозе 0.25 мг/кг, что привело к 100% выживаемости и увеличению продолжительности жизни на 284.8%. Противоопухолевый эффект **30** имеет положительную зависимость от дозы. Так, при дозе 2.5 мг/кг 9-фенилфаскаплизина выживаемость в группе составила 30 %, а УПЖ 98 %. В дозе 1.25 мг/кг **30** не оказал существенного влияния на увеличение продолжительности жизни или выживаемости животных. Совместное воздействие 9-фенилфаскаплизина в дозе 1.25 мг/кг с доксорубицином в дозе

0.25 мг/кг не оказывало синергического эффекта. По данным литературы, незамещенный фаскаплизин в дозах от 5 мг/кг до 20 мг/кг применительно к данной экспериментальной модели достоверно не увеличивал продолжительность жизни экспериментальных животных.

Соединение **30** в ходе лечения значительно ингибировало скорость роста карциномы Эрлиха, инокулированной подкожно. Так, в группе лечения объем опухоли на последний день лечения был в три раза меньше, чем в контрольной (-) группе, а значение ИПО составило всего 9% (рисунок 20). Однако после окончания курса лечения в этой группе наблюдалось выраженное усиление роста опухоли. Начиная с 13-го дня эксперимента соединение **30** оказывало противоопухолевый эффект, сопоставимый с доксорубицином: способствовало снижению скорости роста и массы опухоли примерно в 1.5 раза и тормозило рост опухоли на 30%.



ИПО – индекс прироста опухоли (А) и изменение объёма опухоли (Б). К(-) – контрольная группа животных (нелеченые), ДР – группа животных, леченных доксорубицином в дозе 0.25 мг/кг, ФПФ – производное фаскаплизина **30** в дозе 5 мг/кг, ФПФ+ДР – производное фаскаплизина **30** в дозе 2.5 мг/кг в сочетании с доксорубицином в дозе 0.25 мг/кг. Результаты представлены, как среднее $\pm$ SEM (n=10), $p \leq 0.05^*$, $p \leq 0.01^{**}$, $p \leq 0.001^{***}$, в сравнении с группой К (-) (тест Стьюдента)

Рисунок 20 – Динамика роста солидной опухоли Эрлиха

2.8 Исследование противомикробной активности 9-фенилфаскаплизина *in vivo*

На завершающем этапе была проведена оценка антибактериальной эффективности 9-фенилфаскаплизина в сравнении с незамещенным фаскаплизином и антибиотиком ванкомицином с использованием модели мышинного стафилококкового сепсиса при однократном внутривенном введении. Результаты исследования представлены на рисунке 21. Соединение **30** было менее водорастворимым, чем фаскаплизин (**4**), что затрудняло его тестирование *in vivo*. Однако добавление 10–20% этанола или ПЭГ600 в качестве солюбилизующих агентов значительно улучшило растворимость исследуемого соединения в воде. В данном эксперименте гибель животных в группах лечения отмечалась до 22-го дня (рисунок 21А, В), тогда как наблюдение за животными проводилось в течение 28 дней, после чего все мыши были подвергнуты эвтаназии.

Результаты данного исследования показали, что выживаемость мышей, инфицированных *S. aureus*, увеличивалась после однократного внутривенного введения 9-фенилфаскаплизина,

фаскаплизина и ванкомицина дозозависимым образом. На основании данных о выживаемости животных были рассчитаны значения эффективной дозы ($ЭД_{50}$) тестируемых препаратов. Значение $ЭД_{50}$ 9-фенилфаскаплизина было почти в девять раз ниже, чем у ванкомицина. В то же время значение $ЭД_{50}$ для соединения **30** оказалось неожиданно близким к аналогичному показателю соединения **4**, что контрастирует с результатами, полученными для *S. aureus in vitro*, где производное **30** было примерно на два порядка активнее незамещенного фаскаплизина. В обоих случаях 100%-ной выживаемости подопытных животных достигнуто не было. Как и в случае противоопухолевой активности, полученные результаты можно объяснить двумя вероятными причинами. Во-первых, более высокая липофильность 9-фенилфаскаплизина ($LogP = 2.0$) по сравнению с фаскаплизином ($LogP = 0.28$) может способствовать его связыванию с альбуминами или приводить к более выраженному распределению в липофильных органах и тканях испытываемых животных. Во-вторых, данное соединение может подвергаться более быстрому метаболизму, что приводит к снижению концентрации активного соединения в кровотоке и, как следствие, к снижению терапевтического эффекта.

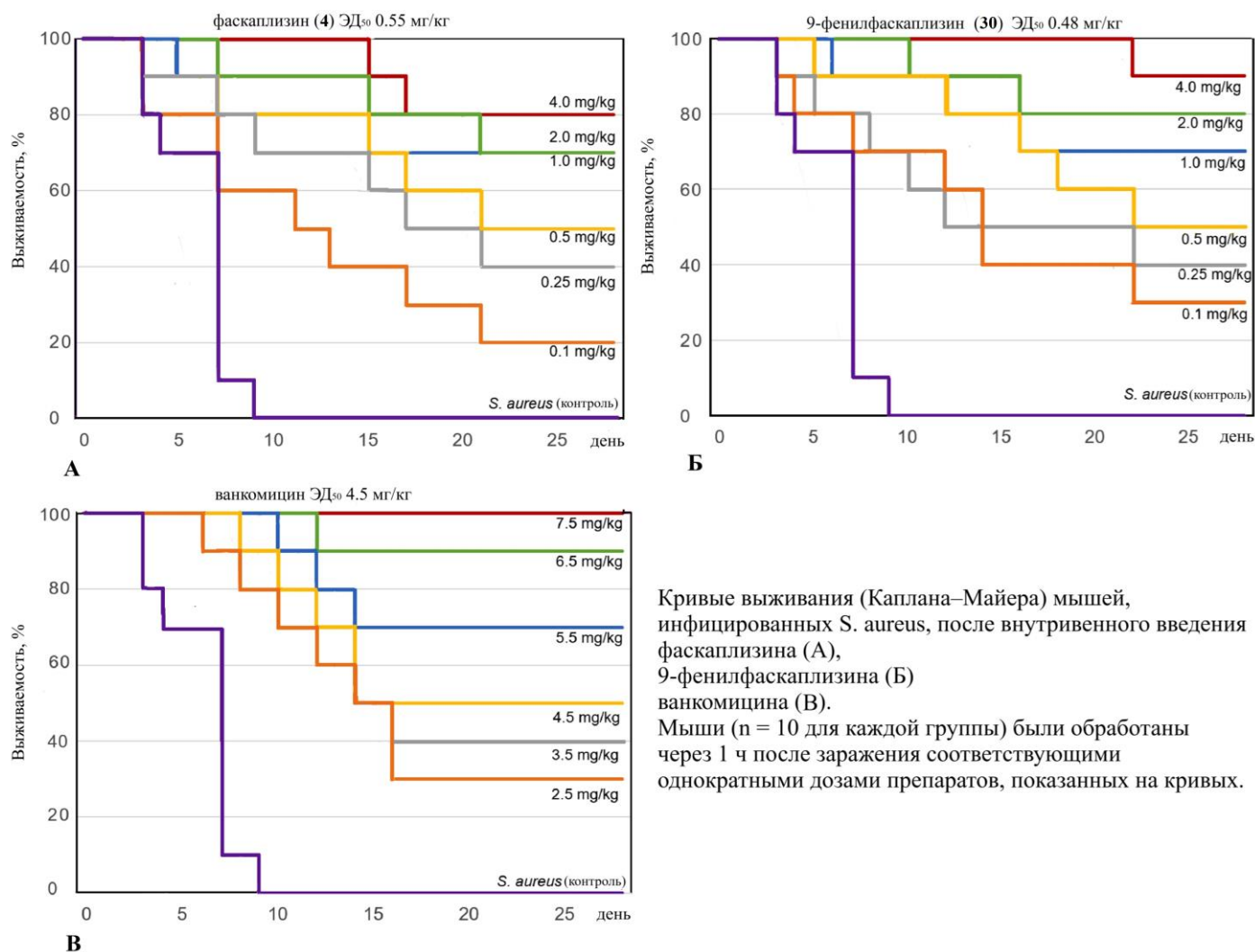


Рисунок 21 – Противомикробная активность 9-фенилфаскаплизина, фаскаплизина и ванкомицина на модели стафилококкового сепсиса

Выводы

1. Взаимодействие алкалоида фаскаплизина с диметиловым и диэтиловым эфирами щавелевой кислоты при 200 °С приводит к образованию алкалоидов гомофаскаплизинов В и В-1.
2. В аналогичных условиях исходя из 3-бромфаскаплизина были впервые получены алкалоиды 3-бромгомофаскаплизины В и В-1. Применение данной реакции к 6-метилфаскаплизину, 6-фенилфаскаплизину, 2-бромфаскаплизину, 9-бромфаскаплизину, 9-йодфаскаплизину не приводит к образованию соответствующих производных гомофаскаплизина В.
3. Показана возможность одностадийной конверсии гомофаскаплизина В в алкалоид гомофаскаплизин С, цитотоксическое действие которого в отношении культур опухолевых клеток простаты человека DU145 и LNCaP многократно превосходит аналогичный показатель для культур неопухолевых клеток PNT2 и HEK-293.
4. Разработана схема синтеза 9-арилзамещенных производных фаскаплизина, включающая йодирование 1-(2'-хлорбензоил)- β -карболина в положение 6, введение полученного продукта в реакцию Сузуки с арилборными кислотами и последующую кватернизацию арилированных полупродуктов.
5. Введение в положение 9 фаскаплизина фенильного фрагмента приводит к получению соединения с исключительно высокой противомикробной активностью *in vitro* в отношении грамположительных бактерий, в том числе резистентных к клинически применяемым антибиотикам, однако *in vivo* его активность сопоставима с активностью родоначального алкалоида.
6. На модели солидной аденокарциномы Эрлиха *in vivo* показано, что 9-фенилфаскаплизин в дозе 5.0 мг/кг тормозит рост опухоли на 31% по сравнению с контролем. Значение ЛД₅₀ для данного соединения составило 25 мг/кг, что позволяет отнести его к умеренно токсичным веществам.

Список публикаций

Статьи:

1. M. E. Zhidkov, M. A. Sidorova, I. A. Lyakhova. One-step transformation of the marine alkaloid fascaplysin into homofascaplysins B and B-1. The first syntheses of 3-bromohomofascaplysin B and 3-bromohomofascaplysin B-1 // Tetrahedron Lett.-2018.- V. 59.- No.14.- P. 1417-1420. doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.02.070.
2. M. E. Zhidkov, M. Kaune, A. V. Kantemirov, P. A. Smirnova, P. V. Spirin, M. A. Sidorova, S. A. Stadnik, E. Y. Shyrokov, D. N. Kaluzhny, O. A. Tryapkin, T. Busenbender, J. Hauschild, T. Rohlfing, V. S. Prassolov, C. Bokemeyer, M. Graefen, G. von Amsberg, S. A. Dyshlovoy. Study of structure-activity relationships of the marine alkaloid fascaplysin and its derivatives as potent anticancer agents // Mar.Drugs.-2022.-V.20.-No.3.-P.185. doi.org/10.3390/md20030185.
3. M. E. Zhidkov, M. A. Sidorova, P. A. Smirnova, O. A. Tryapkin, A. V. Kachanov, A. V. Kantemirov, L. G. Dezhenkova, N. E. Grammatikova, E. B. Isakova, A. E. Shchekotikhin, M. A. Pak, O. N. Styshova, A. A. Klimovich, A. M. Popov. Comparative evaluation of the antibacterial and antitumor

Тезисы докладов

1. М. А. Сидорова. Изучение реакции прямого йодирования в ароматическую систему для получения йодзамещенного производного алкалоида фаскаплизина // В сборнике: Материалы Региональной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых учёных по естественным наукам. Министерство образования и науки Российской Федерации; Дальневосточный федеральный университет, Школа естественных наук. 2016. С. 477-479.
2. М. А. Сидорова, А. В. Кантемиров, В. А. Каминский, М. Е. Жидков. Изучение влияния восстановителей на протекание реакции восстановительного ацилирования фаскаплизина // В сборнике: Актуальные вопросы развития образования и науки в АТР. Международная научная конференция: сборник материалов. Электронный ресурс. 2018. С. 41-42.
3. М. А. Сидорова, М. Е. Жидков, А. М. Попов, О. Н. Стышова, А.Н. Климович. Изучение токсического действия 9- фенилфаскаплизина // В сборнике: Химия и химическое образование. Сборник материалов. ФГАОУ ВО ДВФУ. 2021. С. 44-45.
4. М. А. Сидорова, С. А. Дышловой, М. Е. Жидков. Изучение влияния природы заместителя на биоактивность и селективность некоторых производных алкалоида фаскаплизина // В сборнике: MedChem-Russia 2021. Материалы 5-ой Российской конференции по медицинской химии с международным участием. Волгоград, 2021. С. 309.