

ФИО соискателя Варакутин Александр Евгеньевич

Название диссертации *Синтез противоопухолевых препаратов и антиоксидантов из природных метаболитов семейства зонтичных*

Шифр специальности – 1.4.3 – Органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета 24.1.092.01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

E-Mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института <http://zioc.ru/>

09 сентября 2024 года

Дата приема к защите

18 сентября 2024 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК <https://vak.minobrnauki.gov.ru>

19 сентября 2024 года

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского  
Российской академии наук (ИОХ РАН)



*на правах рукописи*

**ВАРАКУТИН АЛЕКСАНДР ЕВГЕНЬЕВИЧ**

**СИНТЕЗ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ  
ПРЕПАРАТОВ И АНТИОКСИДАНТОВ  
ИЗ ПРИРОДНЫХ МЕТАБОЛИТОВ СЕМЕЙСТВА ЗОНТИЧНЫХ**

1.4.3 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Москва 2024

Работа выполнена в лаборатории медицинской химии №17  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии  
наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ	<b>Семенов Виктор Владимирович</b> доктор химических наук, заведующий Лаборатории медицинской химии №17 ИОХ РАН
ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ	<b>Кудрявцев Константин Викторович</b> доктор химических наук, ведущий научный сотрудник научного отделения лечения травм и их последствий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации. <b>Каретников Георгий Леонидович</b> кандидат химических наук, младший научный сотрудник кафедры органической химии Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова
ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ	Институт Химии Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук»

Защита диссертации состоится 20 ноября 2024 г. в 11:00 часов на заседании  
Диссертационного совета 24.1.092.01 в Федеральном государственном  
бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д.  
Зелинского РАН по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института органической  
химии им. Н.Д. Зелинского РАН и на официальном сайте Института  
<http://zioc.ru>

Автореферат разослан 13 октября 2024 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим  
направлять по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47, ученому  
секретарю Диссертационного совета ИОХ РАН.

Ученый секретарь

Диссертационного совета  
24.1.092.01 ИОХ РАН

Г.А. Газиева

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

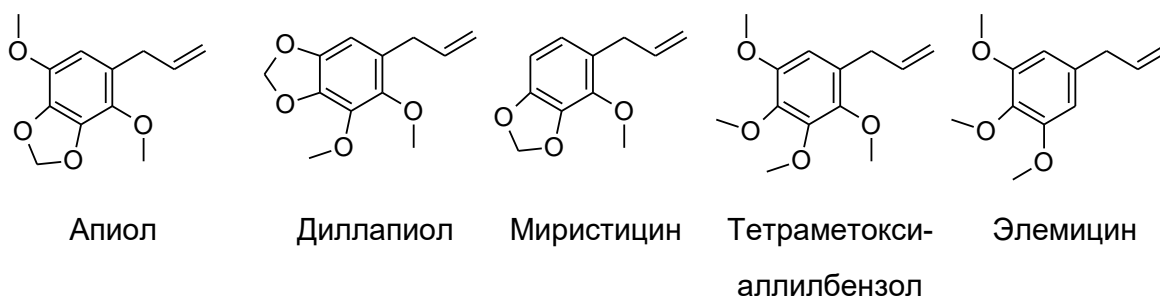
**Актуальность проблемы.** Природные соединения и их производные составляют практически 80% всех противораковых препаратов, зарегистрированных с 1981 по 2020 годы.

Важным подходом к созданию новых лекарств является модификация природных цитостатиков, содержащих полиметоксифенильный фрагмент. Антипролиферативное действие подобных молекул, как правило, основано на ингибировании полимеризации белка тубулина, являющегося мономером для микротрубочек. В интенсивно делящихся опухолевых клетках нарушение динамики и/или структуры микротрубочек митотического веретена при действии веществ, селективно связывающихся с тубулином, приводит к неспособности клеток завершить деление. В аналогах природных полиметоксисодержащих молекул, таких как колхицин, комбретастин А4, подофиллотоксин и др., количество и расположение алкоксигрупп влияет на их антимитотическую активность. Производные, содержащие метоксиметилendiоксифенильный фрагмент (далее – миристициновый фрагмент), часто оказываются более активными.

Помимо антипролиферативной активности у подобных молекул также обнаружены и другие полезные свойства. Быстрое ферментативное расщепление метилendiоксигруппы в живых организмах приводит к образованию катехолового фрагмента, что влияет на цитотоксичность, антибактериальную активность, а также молекулы приобретают сильную антиоксидантную активность. Антиоксиданты способны за счет связывания активных форм кислорода снижать риск возникновения мутаций в клетке и, таким образом, служить профилактикой опухолеобразования.

**Цель работы.** Задачей исследования является разработка методов синтеза перспективных противоопухолевых препаратов и антиоксидантных соединений из промышленных метаболитов семян семейства зонтичных – полиалкоксилированных аллилбензолов (Рисунок 1), а также выявление перспективных молекул для предклинических исследований.

**Рисунок 1.** Аллилбензолы, выделенные из экстрактов семян петрушки и укропа.



Значительное место посвящено разработке методов синтеза и исследованию химических свойств аналогов природных соединений, модифицированных диоксолановым кольцом. Предстояло изучить влияние диоксолановой группы на биологическую активность молекул в разных классах соединений и провести анализ зависимости «структура-свойство» на модели зародышей морского ежа и раковых клетках человека.

**Новизна и практическая значимость работы.** На основе промышленных эфирных масел из семян петрушки и укропа разработаны эффективные способы получения полиалкоксизамещенных аналогов природных соединений с диоксолановым кольцом.

По результатам тестирования на зародышах морских ежей и опухолевых клетках человека выявлены противораковые структуры в различных классах соединений: дибензиламинах, халконах, арилдигидробензоиндазолах, а также полиалкоксиалкилбензолах, модифицированных линкерами различной длины с трифенилфосфониевым фрагментом. Обнаружено несколько перспективных ингибиторов полимеризации микротрубочек, нарушающих деление раковых клеток человека в наномольной концентрации.

Разработаны способы получения полиалкоксизамещенных 1-арилбутановых кислот, 1-тетралонов и нафтохинонов, являющихся аналогами или полупродуктами для синтеза малодоступных природных антиоксидантов, находящихся в растениях и морских организмах.

С использованием блочных высокопористых пенокерамических палладиевых катализаторов отработаны эффективные методы гидрирования

полиалкоксизамещенных аллилбензолов, бензальдегидов, оксимов, оснований Шиффа.

**Публикации.** По результатам диссертационного исследования опубликовано 7 научных работ в научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, и 2 тезисов докладов.

**Апробация работы.** Результаты диссертационной работы были представлены на III Международной школе молодых ученых, «Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации» (Москва, 2023 г.) и XIII Международной научной конференции, «Химия и технология растительных веществ» (Сыктывкар, 2024 г.).

**Структура и объем работы.** Материал диссертации изложен на 150 странице и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Библиографический список состоит из 192 наименований.

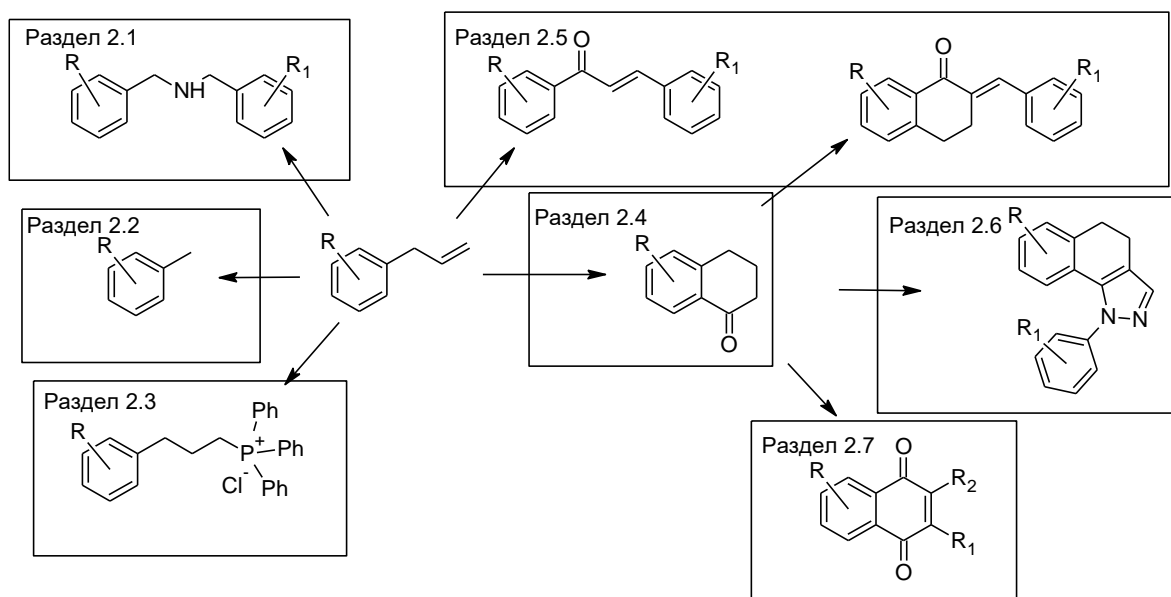
**Личный вклад соискателя** состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по тематике исследования, выполнению описанных в диссертации химических экспериментов, выделению и очистке образующихся соединений. Соискатель принимал участие в установлении строения полученных соединений с помощью физико-химических и спектральных методов анализа, обрабатывал и интерпретировал полученные биологические результаты. Диссертант выполнял подготовку публикаций по выполненным исследованиям и осуществлял апробацию работ на конференциях.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Выполненную работу можно разделить на несколько этапов (Схема 1):

- 2.1. Синтез полиалкоксидибензиламинов – аналогов природных комбретастинов и хелеритрина, исследование их антипролиферативных свойств;
- 2.2. Гидрирование метилendioксиполиметоксиаллилбензолов и -бензальдегидов как метод получения природных противоопухолевых структур и полупродуктов синтеза коэнзимов Q<sub>0</sub>;
- 2.3. Модификация аллилбензолов трифенилфосфониевым фрагментом, и исследование влияния трифенилфосфониевого фрагмента на антипролиферативные свойства соединений;
- 2.4. Синтез метилendioксиполиалкокситетралонов – исходных блоков для синтеза антиоксидантов и цитотоксичных аналогов природных соединений;
- 2.5. Синтез и исследование цитотоксических свойств халконов;
- 2.6. Синтез полиалкоксиарилдигидробензоиндазолов и исследование их антипролиферативной активности;
- 2.7. Синтез метилendioксиполиалкоксинафтохинонов – исходных блоков для получения природных антиоксидантов и их аналогов.

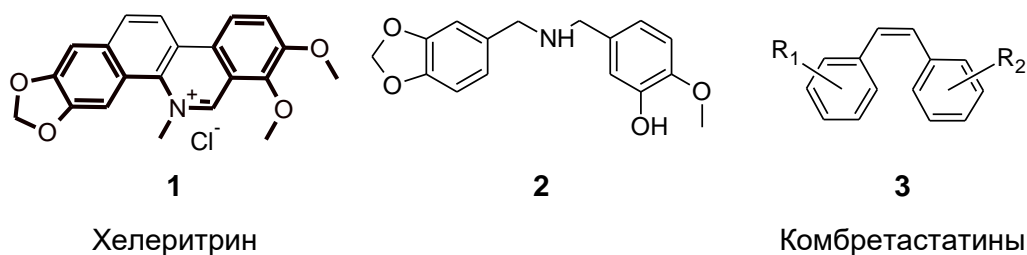
**Схема 1.** Общий план содержания работы



## 1. Дибензиламины

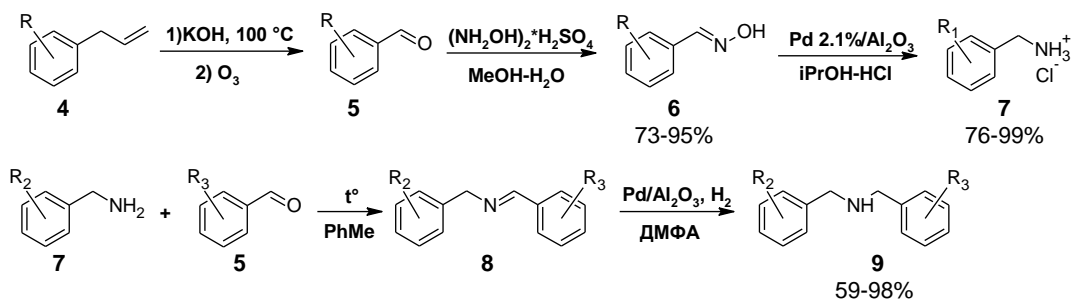
Дибензиламины типа **2** (ДБА) являются упрощенными фрагментами алкалоида хелеритрина **1** и обладают противоопухолевым действием. ДБА можно рассматривать и как аналоги природных антимиотиков комбретастинов **3** (Рисунок 2) с трехатомным связующим звеном между бензольными кольцами.

**Рисунок 2.** Сравнение строения хелеритрина, комбретастинов и дибензиламинов.

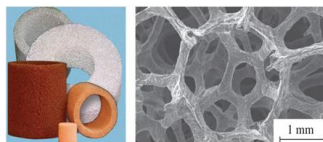


Исходные полиалкоксииллилбензолы **4** выделены ректификацией из CO<sub>2</sub>-экстрактов семян петрушки и укропа.

**Схема 2.** Синтез бензил- и дибензиламинов.



- R<sub>1</sub>**
- a: 3,4-OCH<sub>2</sub>O-
  - b: 2,5-(OMe)<sub>2</sub>-3,4-OCH<sub>2</sub>O-
  - c: 3-OMe-3,4-OCH<sub>2</sub>O-
  - d: 2,3-(OMe)<sub>2</sub>-4,5-OCH<sub>2</sub>O-
  - e: 3,4-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-
  - f: 4-OMe-
  - g: 3,4,5-(OMe)<sub>3</sub>-
  - h: 3-OH-4-OMe-



Блочный ячеистый катализатор

- | <b>R<sub>2</sub></b>                      | <b>R<sub>3</sub></b>                   |
|---|--|
| a: 3,4-OCH <sub>2</sub> O                 | 3-OEt                                  |
| b: 3,4-OCH <sub>2</sub> O                 | 3-OEt-4-OMe                            |
| c: 3,4-OCH <sub>2</sub> O                 | 3-OMe-4-OEt                            |
| d: 3,4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | 3,4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O |
| e: 3,4-OCH <sub>2</sub> O                 | 3-Br-4-OMe-5-OEt                       |
| f: 3,4,5-(OMe) <sub>3</sub>               | 4-OMe                                  |
| g: 3,4,5-(OMe) <sub>3</sub>               | 3-OH-4-OMe                             |

Полиалкоксииллилбензолы **4** изомеризовали в пропенилбензолы, озонировали с получением альдегидов **5**, которые превращали в оксимы **6** и гидрировали до бензиламинов **7**. (Схема 2). ДБА **9** получены путем конденсации бензиламинов и бензальдегидов с последующим гидрированием.



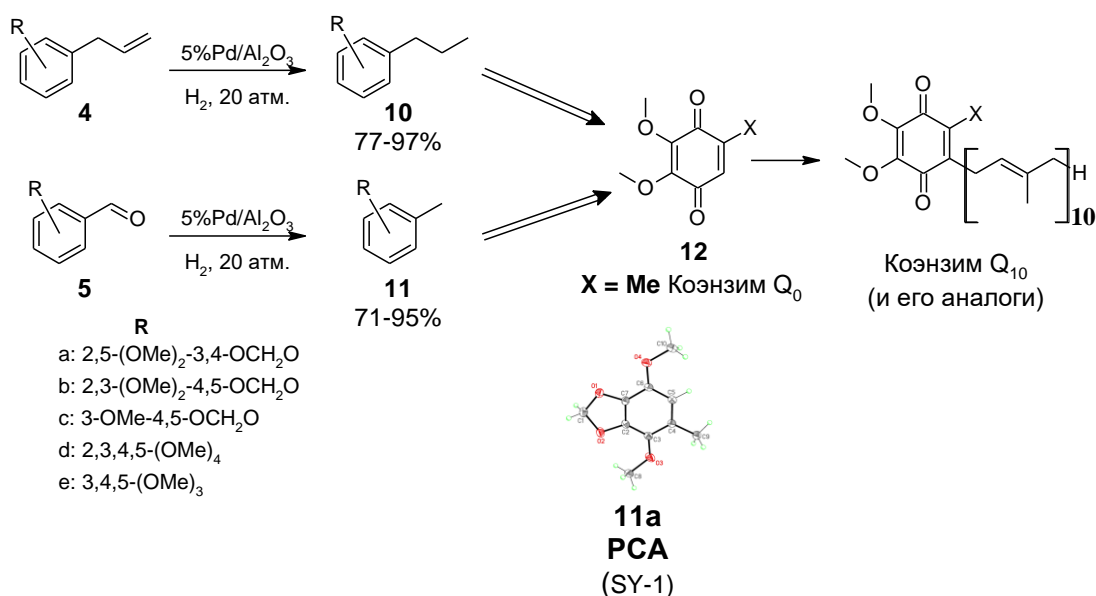
Стадии гидрирования оксимов **6** и оснований Шиффа **8** отработаны на высокопористых керамических блочных палладиевых катализаторах. Основным их преимуществом является возможность многократной регенерации Pd-катализатора в реакторе и удаление реакционной смеси без фильтрующих устройств.

На модели зародышей морского ежа *Paracentrotus lividus* обнаружена способность ДБА угнетать деление клеток при концентрациях 1-4 мкмоль·л<sup>-1</sup>. По антипролиферативным свойствам дибензиламины оказались менее активны, чем СА-4 (0.002 мкмоль·л<sup>-1</sup>), тем не менее, они представляют интерес для поиска новых противоопухолевых лекарственных средств в этом классе.

## 2. Алкилполиалкоксибензолы

С помощью реакции гидрирования на блочных катализаторах из природных аллилбензолов синтезированы простые синтез-блоки **10** и **11** для получения коэнзима Q<sub>0</sub> и его аналогов с метокси-, метилendioкси- и алкилзаместителями в кольце (Схема 3). Семейство коэнзимов Q<sub>n</sub> в организмах млекопитающих и растений являются частью митохондриальной дыхательной цепи.

**Схема 3.** Полупродукты для синтеза аналогов коэнзима Q<sub>0</sub> из природных аллилполиалкоксибензолов.

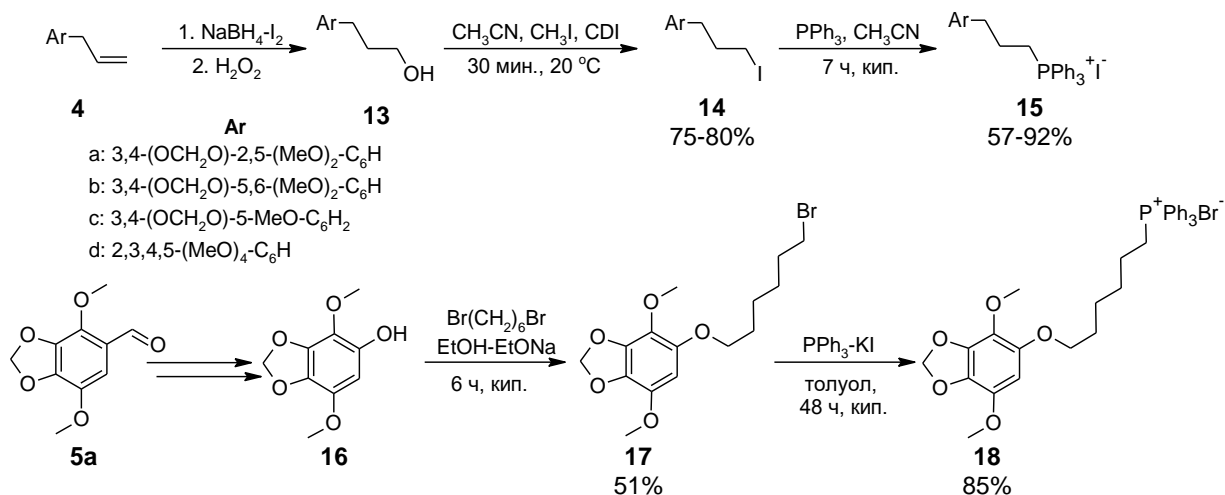


Производное апиола **11a** (SY-1) наряду с коэнзимом Q<sub>o</sub> **12** являются главными действующими компонентами противоопухолевого гриба *Antrodia camphorata*, широко применяемого в китайской традиционной медицине.

### 3. Трифенилфосфониевые производные алкилполиалкоксибензолов

Известно, что при модификации цитостатиков трифенилфосфониевым фрагментом (TRP) их противораковая активность и селективность к опухолевым клеткам возрастает. Нами синтезированы TRP-модифицированные полиалкоксиаллилбензолы с трехатомным **15** и с семиатомным линкером **18** (Схема 4).

Схема 4. Синтез TRP-производных алкилбензолов.



Исследования антипролиферативной активности полученных соединений на модели зародышей морских ежей и цитотоксичности на 9 линиях раковых клеток показали (Таблица 1), что TRP-замещенные аналоги **15** оказались на несколько порядков активнее по сравнению с исходными производными **4** и **10**. Диоксолансодержащие производные оказались наиболее активны против клеток НСТ-116, РС-3 и Т-47D. TRP-производное апиола **18**, содержащее семиатомный линкер, на большинстве клеток оказалось менее активно, чем соответствующее производное **15a** с трехатомным линкером, хотя на двух линиях А549 и РС-3 цитотоксичность **18** выше.

**Таблица 1.** Биологическая активность алкилполиалкоксибензолов и их трифенилфосфониевых производных.

Вещество	R	Ингибирование роста раковых клеток, GI <sub>50</sub> , мкмоль·л <sup>-1</sup> <sup>a</sup>							ЕС <sup>6</sup> , мкмоль ·л <sup>-1</sup>
		A549	HCT-116	A375	SK-OV-3	PC-3	DU-145	T-47D	
<b>4a</b>	2,5-(OMe) <sub>2</sub> -3,4-OCH <sub>2</sub> O	>250	112	167	>250	>250	>250	90.2	>8
<b>4b</b>	2,3-(OMe) <sub>2</sub> -4,5-OCH <sub>2</sub> O	>250	193	109	>250	>250	>250	116	ND
<b>4c</b>	3-OMe-4,5-OCH <sub>2</sub> O	>250	113	116	>250	>250	>250	100	ND
<b>4d</b>	3,4,5,6-(OMe) <sub>4</sub>	>250	>250	>250	>250	>250	>250	13.3	ND
<b>10a</b>	2,5-(OMe) <sub>2</sub> -3,4-OCH <sub>2</sub> O	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>8
<b>10b</b>	2,3-(OMe) <sub>2</sub> -4,5-OCH <sub>2</sub> O	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>8
<b>10c</b>	3-OMe-4,5-OCH <sub>2</sub> O	12.8	32.9	>250	>250	3.51	>250	12.5	ND

<b>10d</b>	3,4,5,6-(OMe) <sub>4</sub>	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>8
<b>11a</b>	2,5-(OMe) <sub>2</sub> -3,4-OCH <sub>2</sub> O	>250	>250	>250	>250	>250	>250	70.7	>80
<b>11b</b>	2,3-(OMe) <sub>2</sub> -4,5-OCH <sub>2</sub> O	>250	>250	>250	>250	>250	>250	80.5	>80
<b>11c</b>	3-OMe-4,5-OCH <sub>2</sub> O	>250	>250	>250	>250	>250	>250	113	>8
<b>11d</b>	3,4,5,6-(OMe) <sub>4</sub>	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>100
<b>13a</b>	2,5-(OMe) <sub>2</sub> -3,4-OCH <sub>2</sub> O	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>4
<b>13b</b>	2,3-(OMe) <sub>2</sub> -4,5-OCH <sub>2</sub> O	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>4
<b>13c</b>	3-OMe-4,5-OCH <sub>2</sub> O	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>4
<b>13d</b>	3,4,5,6-(OMe) <sub>4</sub>	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>4
<b>15a</b>	2,5-(OMe) <sub>2</sub> -3,4-OCH <sub>2</sub> O	3.00	0.263	0.627	2.42	0.552	2.86	0.089	>4
<b>15b</b>	2,3-(OMe) <sub>2</sub> -4,5-OCH <sub>2</sub> O	4.64	0.229	0.491	6.62	0.555	3.26	0.107	>4
<b>15c</b>	3-OMe-4,5-OCH <sub>2</sub> O	12.2	0.331	1.08	11.0	0.41	5.12	0.01	>4
<b>15d</b>	3,4,5,6-(OMe) <sub>4</sub>	17.9	0.218	2.35	21.6	3.88	8.13	0.50	>4
<b>18</b>		0.463	1.95	1.93	24.6	0.258	20.8	0.421	4

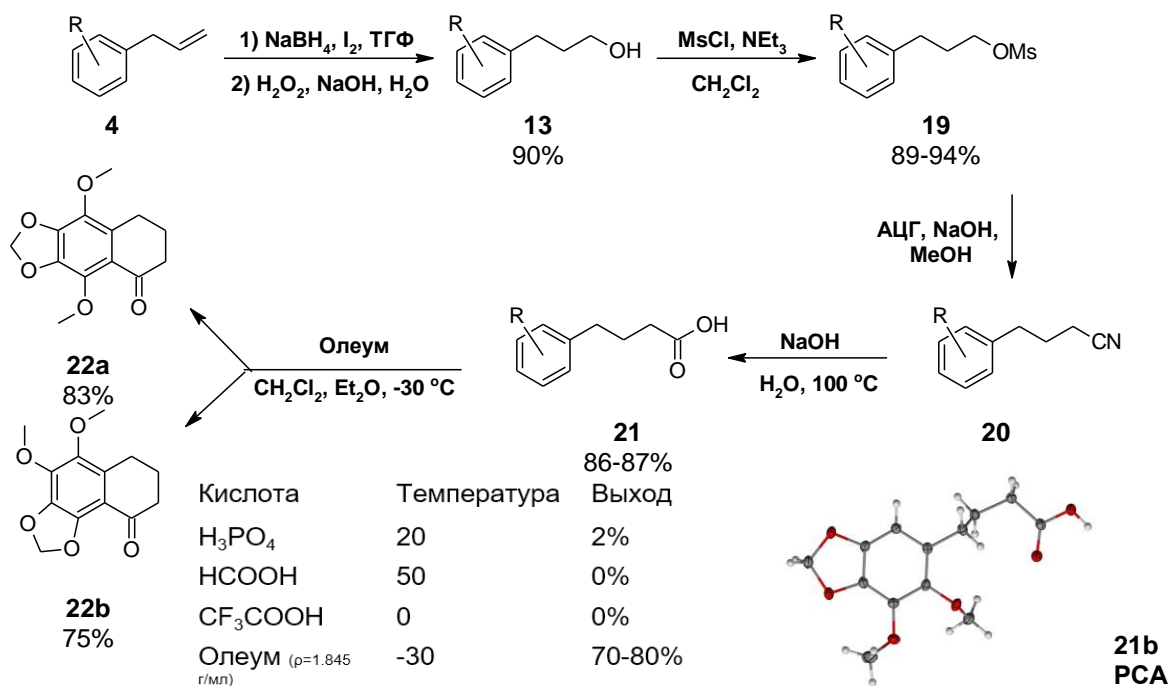
*a* A549 –рак легких; HCT-116 – рак толстой кишки; A375 – меланома; SK-OV-3 – рак яичников; PC-3 – рак предстательной железы; DU-145 – рак простаты; T-47D – рак молочной железы. *б* На модели зародышей морских ежей.

Таким образом, показано, что модификация природных полиалкоксибензолов трифенилфосфониевым фрагментом с линкерами различной длины является удобным и простым способом конструирования новых противоопухолевых молекул на основе полиалкоксибензолов.

#### 4. Полиалкокситетралоны

Тетралоны представляют интерес в качестве синтез-блоков для ряда биологически активных классов соединений, а также сами обладают противораковой активностью. Синтез полиалкокситетралонов проводили в 5 стадий. Вначале путем гидроборирования-окисления аллилбензолов **4** получены соответствующие 3-тетраалкоксифенил-1-пропанола **13**, далее их превращали в мезилированные пропанола **19**, которые использовали на следующей стадии без очистки. Промежуточные нитрилы **20** без очистки превращали в бутановую кислоту **21**. В итоге совмещения стадий цианирования и гидролиза «in one pot» кислоты **21** синтезированы с выходом 77-86% из мезилата **19**.

Схема 5. Синтез полиалкокситетралонов.



Циклизацию кислот **21a,b** в тетралоны **22a,b** проводили при низких температурах с использованием смеси серной кислоты и пентаоксида фосфора. Использование в качестве растворителя смеси диэтилового эфира и хлористого метилена позволяло растворить как субстрат, так и олеум, в результате чего реакцию проводили в гомогенной среде (Схема 5).

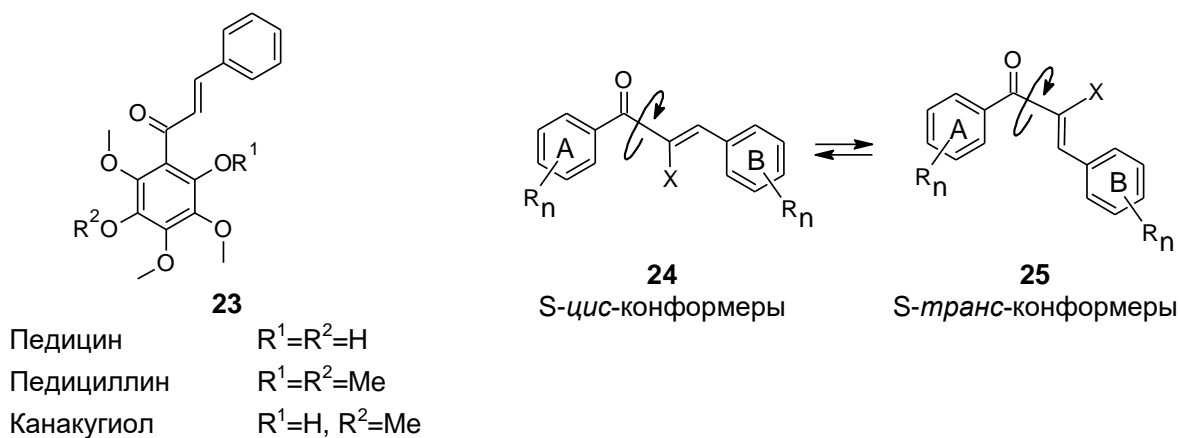
Таким образом, был разработан удобный синтез полиалкоксизамещенных тетралонов из аллилбензолов, которые были в дальнейшем использованы для синтеза нескольких классов соединений.

## 5. Халконы и бензилидентетралоны

Природные халконы типа **23** с четырьмя и пятью алкоксигруппами в одном кольце обладают способностью угнетать рост опухолевых клеток по механизму ингибирования полимеризации тубулина, однако они редко встречаются в организмах (Рисунок 3).

В веществах-антимитотиках, принадлежащих к разным структурным классам, замена двух метоксигрупп на метилендиоксифрагмент усиливает их активность, но для халконов таких данных нет. Поэтому важно было синтезировать и исследовать противоопухолевые свойства их аналогов с метилендиоксиметоксифрагментами.

**Рисунок 3.** Конформация халконов.

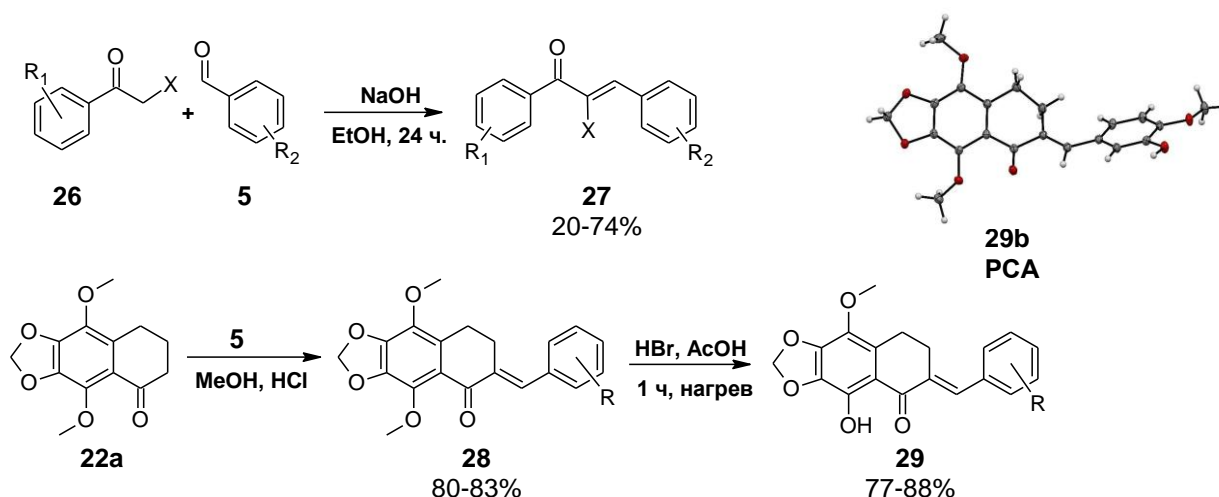


Биологическая активность халконов во многом определяется их пространственной конфигурацией, а именно, соотношением *S*-*цис*- **24** и *S*-*транс*- **25** конформеров относительно одинарной связи и соотношением

*цис/транс*-изомеров относительно двойной связи (Рисунок 3). *S*-*Цис*-конформеры более устойчивы, но *S-транс*-конформеры более активны. Модификация этиленового фрагмента в положение X делает *S-транс*-конформеры более стабильными, что повышает биологическую активность.

Полиалкоксихалконы **27** получены из альдегидов и кетонов по стандартному методу в щелочной среде в условиях конденсации Кляйзена-Шмидта (Схема 6). *Транс*-конфигурация **27** относительно двойной связи подтверждается характерной константой КССВ (15-16 Гц) для двух *транс*-протонов при двойной связи в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H в области 7.0-7.5 м.д.

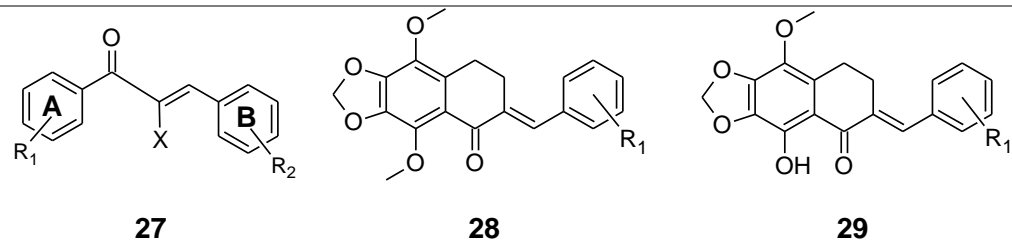
**Схема 6.** Синтез полиалкоксихалконов и бензилидентетралонов.



Халконы **28** с закрепленной *S*-*цис*-конформацией на основе апиола получены в кислой среде из бензальдегидов **5** и тетралона **22a** (Схема 6). Деметилирование халконов двумя эквивалентами HBr в уксусной кислоте приводило к образованию продуктов *орто*-деметилирования **29**.

Биологическую активность полиалкоксихалконов и бензилидентетралонов исследовали *in vivo* на зародышах морского ежа и *in vitro* на культивируемых опухолевых клетках человека (Таблица 2). На примере производных апиола **27e** и **27f** показано, что введение в β-положение при двойной связи метильного заместителя, закрепляющего *S-транс*-конформацию, приводит к резкому повышению активности халконов. Закрепленные тетралоновые производные халконов **28** с апиольным фрагментом в кольце А обладали умеренной активностью независимо от структуры кольца В.

**Таблица 2.** Действие халконов и бензилидентетраолонов на зародыши морского ежа *Paracentrotus lividus* и опухолевые клетки человека<sup>a</sup>.



Соединение				Зародыши морского ежа, ЕС <sub>50</sub> , мкмоль·л <sup>-1</sup>			Угнетение роста опухолевых клеток человека, IC <sub>50</sub> , мкмоль·л <sup>-1</sup>				
Вещество	R1	R2	X	нарушение дробления	остановка дробления	спиннинг зародышей	SK-OV-3	PC-3	HC T-116	A375	A549
							<b>27a</b>	3,4-OCH <sub>2</sub> O	2,5-(OMe) <sub>2</sub> -3,4-OCH <sub>2</sub> O	H	0.5
<b>27b</b>	3,4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	2,5-(OMe) <sub>2</sub> -3,4-OCH <sub>2</sub> O	H	0.2	2 <sup>d</sup>	>5	>250	>250	91.33	10.66	60.44
<b>27c</b>	4-OMe	3-OMe-4,5-OCH <sub>2</sub> O	H	0.5	2 <sup>d</sup>	>5	35.27	77.39	24.82	13.21	62.34
<b>27d</b>	3,4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	3-OMe-4,5-OCH <sub>2</sub> O	H	0.1	0.5	4	>250	>250	40.49	14.66	52.02
<b>27e</b>	2,5-(OMe) <sub>2</sub> -3,4-OCH <sub>2</sub> O	4-OMe	Me	0.5	2 <sup>d</sup>	>5	16.19	21.34	22.49	8.97	88.96
<b>27f</b>	2,5-(OMe) <sub>2</sub> -3,4-OCH <sub>2</sub> O	4-OMe	H	1	4	>4	27.17	36.49	36.49	7.65	49.56



<b>27g</b>	3-OMe-4,5-OCH <sub>2</sub> O	4-OMe	Me	0.002	0.02	0.1	0.021	0.033	0.017	0.040	0.036
<b>28a</b>	4-OMe	-	-	1	4	>4	ND	ND	ND	ND	ND
<b>28b</b>	3-OH-4-OMe	-	-	1	>4	>4	77.33	>250	>250	>250	ND
<b>28c</b>	3-OMe-4-OH	-	-	1	4 <sup>d</sup>	>4	63.91	>250	>250	102.9	ND
<b>28d</b>	3,4,5-(OMe) <sub>3</sub>	-	-	0.5	2	>4	23.56	45.42	23.25	21.4	38.20
<b>28e</b>	2,4,5-(OMe) <sub>3</sub>	-	-	1	2	>4	>250	157.4	>250	97.81	30.25
<b>29a</b>	4-OMe	-	-	ND	ND	ND	>250	108.1	>250	196.7	ND
<b>29b</b>	3-OH-4-OMe	-	-	2	>4	>4	80.15	83.88	>250	91.44	ND
<b>29c</b>	3-OMe-4-OH	-	-	1	4	>4	ND	ND	ND	ND	ND
<b>29d</b>	3,4,5-(OMe) <sub>3</sub>	-	-	2	>4	>4	ND	ND	ND	ND	ND
<b>29e</b>	2,4,5-(OMe) <sub>3</sub>	-	-	0.5	4	>4	116.9	83.30	88.73	92.16	98.62
<b>CA4P<sup>e</sup></b>	-	-	-	0.005	0.01	1	0.03	0.04	0.01	0.02	0.03

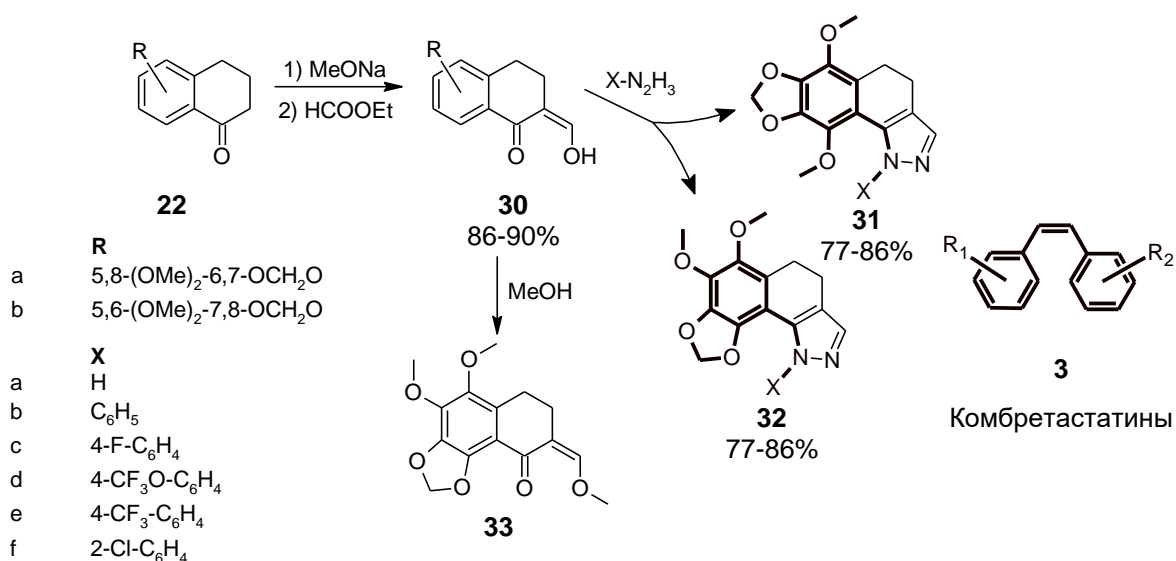
*a* SK-OV-3 – аденокарцинома яичников; PC-3 – рак простаты; HCT-116 – аденокарцинома толстой кишки; A375 – меланома; A549 – рак легкого. *b* Значения ЕС – пороговой концентрации, вызывающей эффект, оставались неизменными в повторных экспериментах. *c* Приведена концентрация вещества, при которой происходит угнетение роста опухолевых клеток на 50% (IC50) в мкмоль·л<sup>-1</sup>. *d* При полной остановке дробления формировались бугорчатые клетки, характерные для дестабилизаторов микротрубочек. *e* Положительный контроль.

Самым эффективным антимиотиком оказался  $\alpha$ -метил-замещенный халкон **27f**, несколько превышающий по токсичности стандарт фосфат комбретастина А-4 (СА4Р). Важно отметить его доступность по сырью: он синтезирован из дешевого анисового альдегида и промышленно доступного метаболита семян отечественной петрушки сорта Астра (миристицина), содержание которого в эфирном масле достигает 40%.

## 6. Арилдигидробензоиндазолы

Арилдигидробензоиндазолы могут рассматриваться как аналоги комбретастина СА4 с закрепленной *цис*-конфигурацией. Синтез полиалкоксиметилендиоксилированных арилдигидробензо[*g*]индазолов **31** и **32** осуществлен на основе тетралонов **22** (Схема 7).

**Схема 7.** Синтез полиалкоксилированных арилдигидробензо[*g*]индазолов.

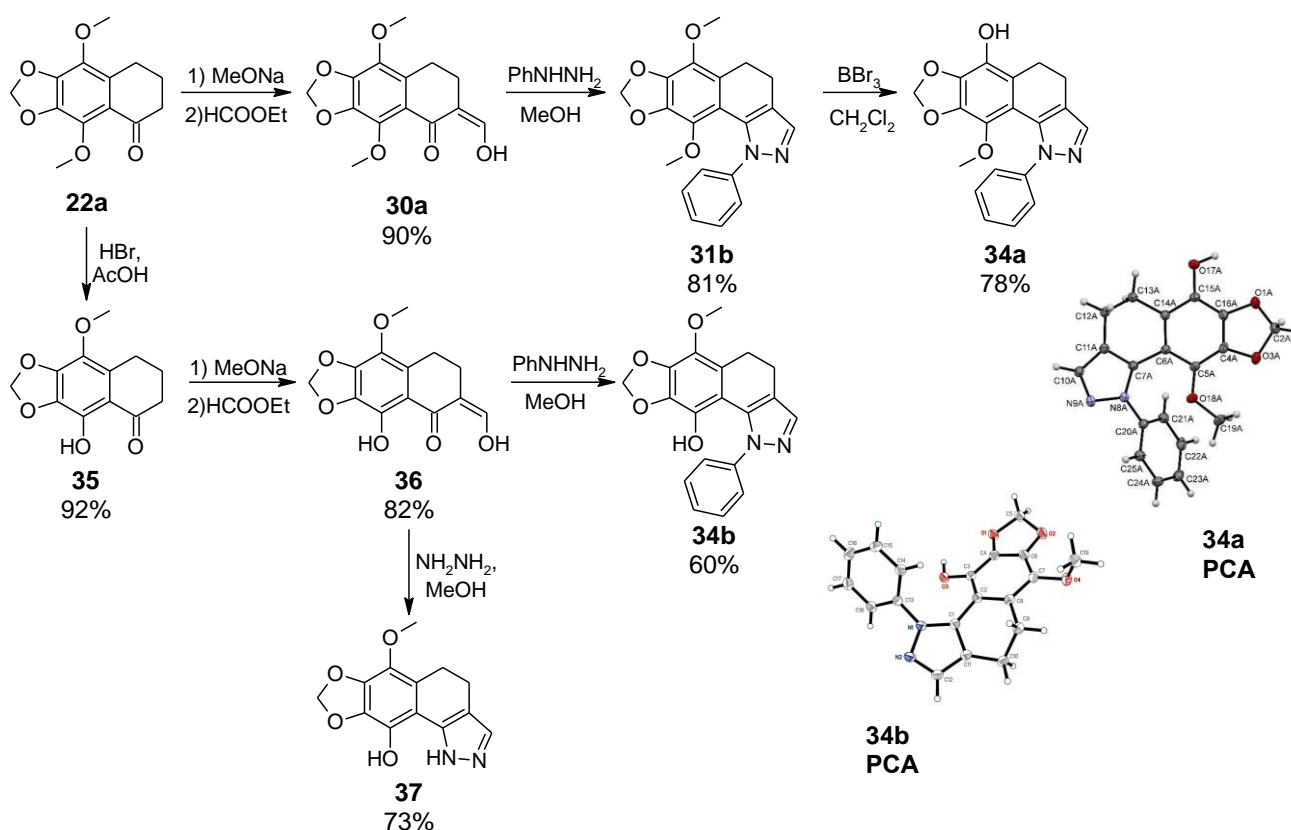


Поскольку комбретастин А1 содержит гидроксигруппы, представляло интерес синтезировать бензоиндазолы с ОН-группами. Известно, что деметилирование протекает легко в первую очередь именно орто-метоксигруппы под действием трибромида бора или бромоводородной кислоты.

Неожиданно в случае индазола **31b** селективно гидролизовалась дальняя от пиразольного цикла С4-метоксигруппа. В исходном тетралоне **22a**

селективно деметилируется орто-метоксигруппа с образованием гидрокситетралона **35**. Последующее формилирование и конденсация с фенилгидразином приводит к получению другого гидрокси-изомера **34b** (Схема 8).

**Схема 8.** Селективное деметилирование арилдигидробензоиндазолов.

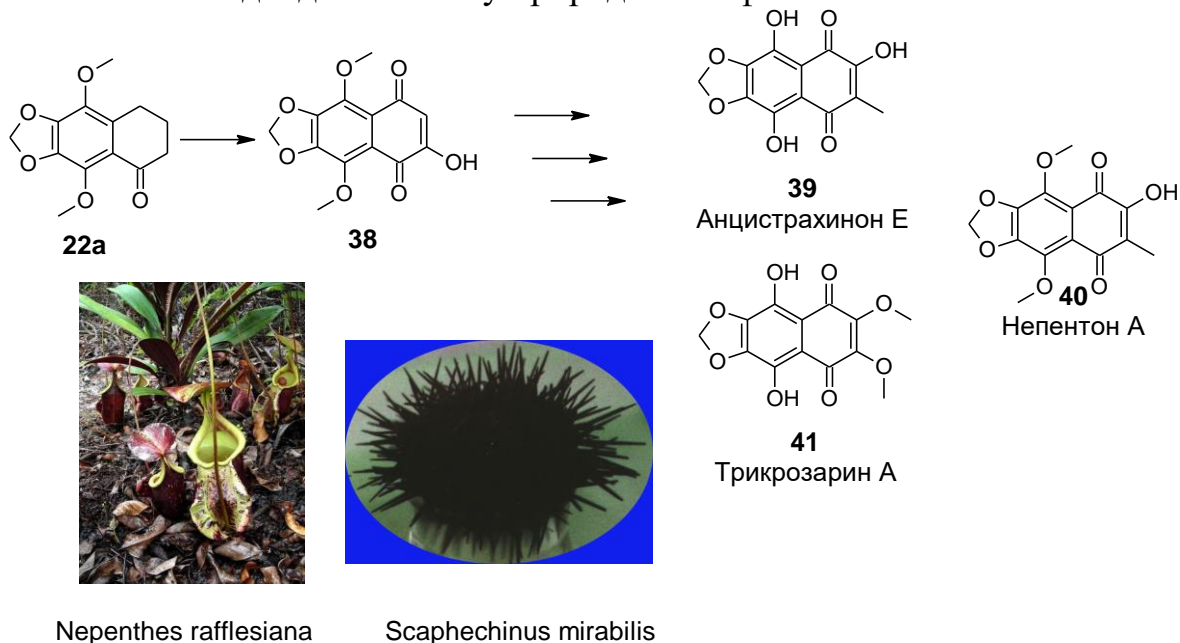


Большинство полученных соединений не вызывали остановку дробления морских ежей. Лишь деметилированный индазол **37** вызывал выраженные аномалии развития и смерти эмбрионов.

## 7. Полиалкоксинафтохиноны

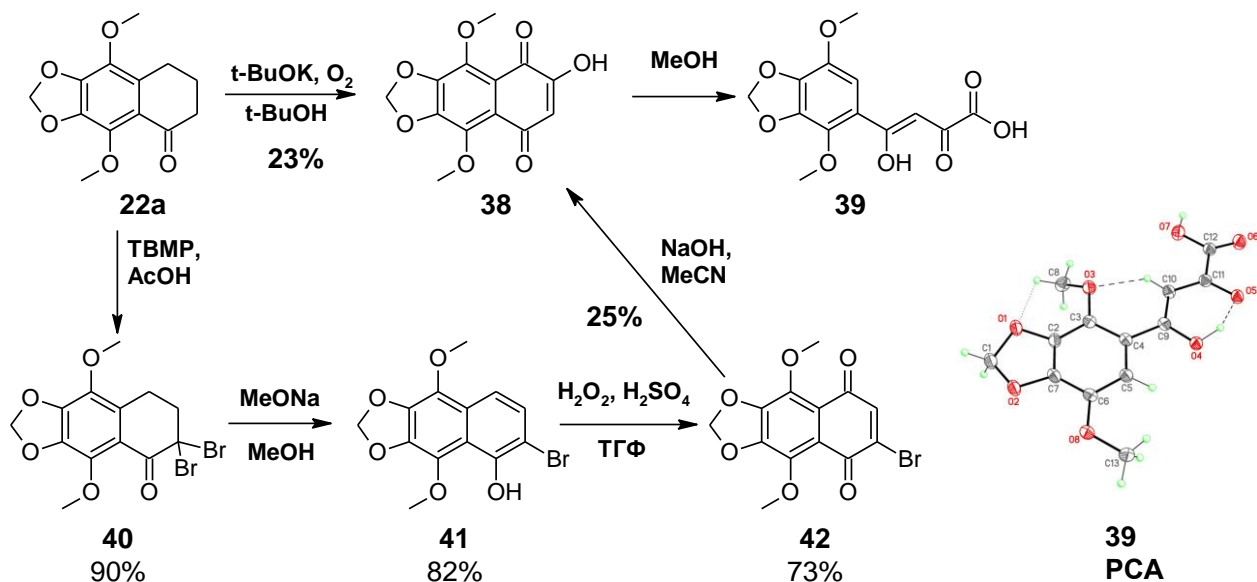
Широко распространенные в природе полигидрокси- и полиалкокси-1,4-нафтохиноны, например, **39-40** (в растении *Nepenthes rafflesiana*) и **41** (в иглах морского ежа *Scaphechinus mirabilis*) (Схема 9), представляют интерес для медицины благодаря разнообразной биологической активности. Удобным исходным сырьем для получения диоксолановых нафтохинонов могут служить полиалкокситетралоны **22a** (Схема 9).

**Схема 9.** Подходы к синтезу природных нафтохинонов.



Известный в литературе подход к 2-гидрокси нафтохинонам путем барботирования кислорода в раствор тетралона в трет-бутиловом спирте в присутствии трет-бутоксидка калия в нашем случае дает низкий выход (23%) полиметоксинафтохинона **38**, возможно, из-за его нестабильности.

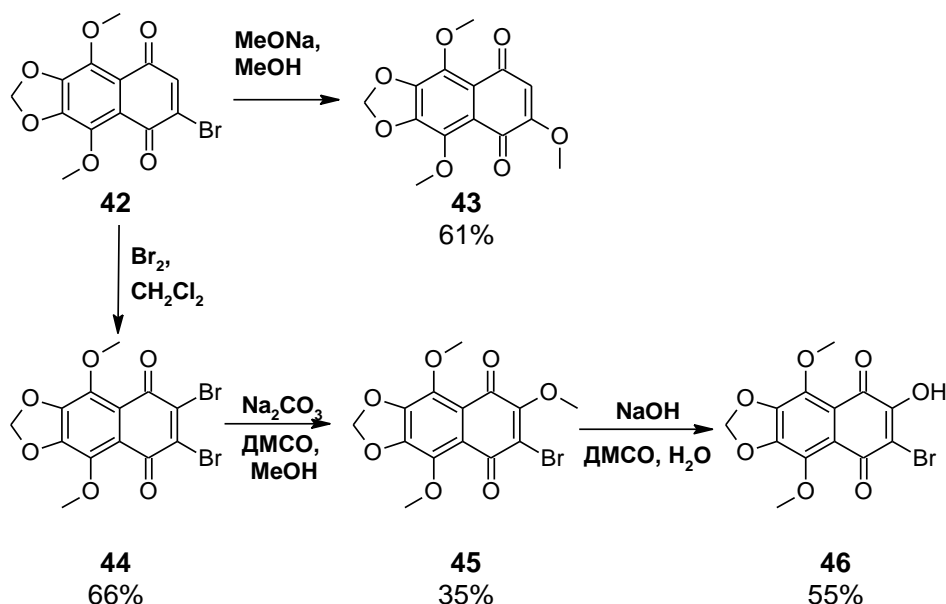
**Схема 10.** Синтез 2-гидрокси нафтохинона.



При медленном испарении раствора **38** в метаноле при комнатной температуре происходит раскрытие хинонового кольца с образованием диоксубутановой кислоты **39**, что подтверждено данными РСА.

Нами разработан альтернативный подход к синтезу диоксоланонафтохинонов путем бромирования тетралона **22a** N-метилпирролидонгидротрибромидом с образованием дибромтетралона **40**. Далее в результате дегидробромирования и изомеризации в одну стадию получен соответствующий бромнафтол **41**, который окисляется до бромнафтохинона **42** (Схема 10). Он оказался удобным синтоном для получения самых разнообразных полиалкоксизамещенных бром- и дибромнафтохинонов **43-46** с диоксолановым кольцом, представляющих интерес для синтеза природных антиоксидантов класса полиметокси(гидрокси)-нафтохинонов (Схема 11).

**Схема 11.** Функционализированные полиалкоксинафтохиноны.



Полученные хиноны могут быть полезными исходными блоками для получения природных антиоксидантов и их аналогов класса полиметокси- и гидроксиметилендиоксинафтохинонов.

## ВЫВОДЫ

1. Разработан эффективный способ синтеза полиалкоксibenзил- и дибензиламинов методом гидрирования оксимов и оснований Шиффа на блочных палладиевых катализаторах. Выявленные антипролиферативные свойства дибензиламинов, являющихся фрагментами биологически активных и природных молекул (алкалоида хелеритрина и комбретастатинов), представляют интерес для поиска новых противоопухолевых лекарственных средств этого ряда.
2. Разработан технологичный способ превращения доступных растительных аллилполиалкоксibenзолов путем гидрирования на блочных палладиевых катализаторах в метил- и пропилополиалкоксиметоксибензолы - ценные полупродукты для синтеза аналогов коэнзима Q<sub>10</sub>.
3. Разработан простой способ получения природных полиалкоксийалкилбензолов, модифицированных линкерами различной длины с трифенилфосфониевым фрагментом. В результате исследования их биологической активности на моделях раковых клеток человека и зародышей морских ежей выявлены высокоактивные структуры.
4. Синтезированы полиалкоксийалконы с *S-цис*- и *S-транс*-конформацией, проявляющие антипролиферативную активность по механизму дестабилизации микротрубочек на модели зародышей морского ежа. На основе главного метаболита семян петрушки сорта Астра (миристицина) получен высокоэффективный  $\alpha$ -метил-замещенный халкон, подавляющий рост опухолевых клеток человека в наномолярной концентрации на уровне комбретастатина-A4.
5. Разработан эффективный метод превращения растительных аллилполиалкоксibenзолов в полиметоксилированные арилдигидробензо[g]индазолы с диоксолановым циклом, аналоги комбретастатина A4. В результате их селективного деметилирования

получены индазолы с различным положением ОН-группы. Исследования систематической токсичности на модели зародышей морских ежей выявили отсутствие тубулинозависимой антимитотической активности арилдигидробензо[g]индазолов при системной токсичности соединения, содержащего группу ОН и 1-незамещенное пиразольное кольцо.

6. Изучены способы превращения растительных аллилполиалкоксибензолов в 1-арилбутановые кислоты и 1-тетралоны, на основе которых получены ценные полиметоксилированные нафтохиноны, являющиеся аналогами или полупродуктами для синтеза малодоступных природных соединений.

7. Оработаны эффективные методы гидрирования бензальдегидов, аллилбензолов, оксимов, оснований Шиффа на блочных высокопористых пенокерамических палладиевых катализаторах, что позволяет быстро извлекать реакционную смесь без применения фильтрующих устройств и многократно регенерировать Pd-катализатор непосредственно в реакторе.

## ПЕРЕЧЕНЬ ПУБЛИКАЦИЙ ПО ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЕ

1. Игнатов, А.В., Варакутин, А.Е., Соловьева, И.Н., Семенова, М.Н., Семенов, В.В. Эффективное гидрирование бензальдоксимов и оснований Шиффа на высокопористых керамических блочных палладиевых катализаторах, Известия академии наук. Серия химическая, 2018, 67(8), 1394–1400.
2. Semenova M., Demchuk D., Tsyganov D., Varakutin A., Kyselev A., Semenov V. Sea Urchin Embryo Model As a Reliable in Vivo Phenotypic Screen to Characterize Selective Antimitotic Molecules. Comparative evaluation of Combretapyrazoles, -isoxazoles, -1,2,3-triazoles, and -pyrroles as Tubulin-Binding Agents, ACS Combinatorial Science, 2018, 20(12), 700–721.
3. Varakutin A., Muravsky E., Shinkarev Yu., Khrustalev V., Semenov V. Hydrogenation of plant polyalkoxybenzene derivatives: convenient access to coenzyme Q<sub>0</sub> analogues, MendeleevCommunications, 2020, 30(5), 599–601.
4. Tsyganov D., Samet A., Silyanova E., Varakutin A., Semenova M., Semenov V. Synthesis and Antiproliferative Activity of Triphenylphosphonium Derivatives of Natural Allylpolyalkoxybenzenes, ACS Omega, 2022, 7(4), 3369–3383.
5. Varakutin A., Shinkarev Yu., Muravsky E., Semenova M., Semenov V. Synthesis of tetraalkoxyaryldihydrobenzo[g]indazoles from metabolites of dill and parsley seeds essential oil, Tetrahedron, 2023, 137, 133365.
6. Варакутин, А.Е., Муравский, Е.А., Цыганов, Д.В., Семенова, М.Н., Семенов, В.В. Синтез халконов с метилендиоксиполиметокси фрагментами на основе растительных метаболитов и их антипролиферативные свойства, Известия академии наук. Серия химическая, 2023, 72(7), 1632–1647.
7. Varakutin A., Muravsky E., Khrustalev V., Samet A., Semenov V. Synthesis of Polyalkoxymethylenedioxy-1,4-naphthoquinones from Parsley Seed Metabolite, Current Organic Chemistry, 2024, 28(1), 40–45.
8. Семенов В.В., Демчук Д.В., Цыганов Д.В., Адаева О.И., Варакутин А.Е., Муравский Е.А., Самет А.В. XIII Международная научная конференция, «Химия и технология растительных веществ», Сыктывкар, 28 мая – 1 июня 2024 года, Сборник тезисов, стр.167.
9. Варакутин, А.Е., Шинкарев И. Ю. III Международная школа молодых ученых, «Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации», Москва, 15-19 мая 2023 года. Сборник тезисов, стр. 90.