

УДК: 547.865.1

БЕНЗО[А]ФЕНАЗИН-5-ОЛ: СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Надточий Вадим Валерьевич¹, Алтоби Акил Махди Кетаб¹, Глебов Никита Сергеевич¹, Никонов Игорь Леонидович^{1,2,3}, Зырянов Григорий Васильевич^{1,2}

¹Кафедра органической и биомолекулярной химии

Химико-технологический институт ФГАОУ ВО «Уральский Федеральный Университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»

²Институт органического синтеза УрО РАН им. И.Я. Постовского

³ФГБОУ ВО «Уральский государственный лесотехнический университет»

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Производные феназина представляют интерес в медицинской химии и фармакологии как перспективные препараты для антибиотикотерапии особенно в свете нарастающей антибиотикорезистентности у патогенных микроорганизмов. **Цель исследования** – апробация и сравнение различных синтетических методологий для получения производных феназина, в частности бензо[а]феназин-5-ола, а также прогноз биоактивности данного соединения. **Материал и методы.** Изучены подходы к получению бензо[а]феназин-5-ола: традиционные методы с использованием растворителя, а также механохимические методы «зеленой химии». Спрогнозирована биологическая активность соединения методами молекулярного докинга и машинного обучения. **Результаты.** Целевое соединение синтезировано с помощью указанных выше подходов; его строение подтверждено инструментальными методами; получены данные о его биоактивности в отношении ряда мишеней методами компьютерного моделирования. **Выводы.** В сравнении с растворными методиками, применение механосинтеза для получения производных феназина имеет ряд преимуществ, таких как экологичность, удобство и простота проведения синтеза и очистки продукта, однако, и требует определенной оптимизации с целью повышения его выхода.

Ключевые слова: феназины, медицинская химия, антибактериальная терапия, антибиотикорезистентность, органический синтез, механосинтез, циклизация.

BENZO[A]PHENAZINE-5-OL: SYNTHETIC APPROACHES AND PREDICTION OF BIOLOGICAL ACTIVITY

Nadtochiy Vadim Valeryevich¹, Altobee Aqeel Mahdi Ketab¹, Glebov Nikita Sergeevich¹, Nikonov Igor Leonidovich^{1,2,3}, Zyryanov Grigory Vasilyevich^{1,2}

¹The Department of Organic and Biomolecular Chemistry

Institute of Chemical Technology of the Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin

²Institute of Organic Synthesis of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences named after I.Ya. Postovsky

³Ural State Forest Engineering University

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Phenazine derivatives are of interest in medicinal chemistry and pharmacology as promising drugs for antibiotic therapy, especially in light of increasing antibiotic resistance in pathogenic microorganisms. **The aim of the study** is to test and compare various synthetic methodologies for the production of phenazine derivatives, in particular benzo[a]phenazin-5-ol, as well as to predict the bioactivity of this compound. **Material and methods.** We studied approaches to the production of benzo[a]phenazin-5-ol: traditional methods using a solvent, as well as mechanochemical methods of «green chemistry». We also predicted the biological activity of the compound using molecular docking and machine learning methods. **Results.** The target compound was synthesized using the above approaches and its structure was confirmed by instrumental methods; We also obtained data on its bioactivity towards a number of targets using computer modeling methods. **Conclusion.** In comparison with solution methods, the use of mechanosynthesis for the production of phenazine derivatives has a number of advantages, such as environmental friendliness, convenience and ease of synthesis and purification of the product, however, it requires certain optimization in order to increase its yield.

Keywords: phenazines, medical chemistry, antibacterial therapy, antibiotic resistance, organic synthesis, mechanosynthesis, cyclization.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем современной медицины является растущая антибиотикорезистентность патогенных микроорганизмов, например, таких как MRSA

(метициллин-резистентный золотистый стафилококк). В свете данной проблемы получение новых антибактериальных препаратов является крайне необходимой задачей. Так, производные феназина на сегодняшний день представляют особый интерес в качестве перспективных антибактериальных и противогрибковых агентов, а также веществ с выраженной противоопухолевой активностью. Как сообщалось ранее, антимикробная активность феназинов обоснована связыванием железа, необходимого для роста микроорганизмов и образованием металлохелатного комплекса [1-3].

Среди синтетических методик, используемых в современном органическом синтезе, следует отметить не только традиционные подходы с использованием растворителей [1,3], но и механохимический синтез, относящийся к так называемым «зеленым методам». Сущность данной методологии заключается в получении целевых соединений путем механического измельчения без использования растворителей или при их крайне малых количествах путем истирания в ступке или в шаровой мельнице [4].

Цель исследования - апробация и сравнение традиционных растворных синтетических методик и механохимических подходов к получению производных феназина на примере синтеза бензо[а]феназин-5-ола, а также прогноз биологической активности данного соединения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Бензо[а]феназин-5-ол **1** был получен в соответствии с описанными ниже синтетическими методиками путём конденсации нафтохинона **2** и *o*-фенилендиамина **3** в присутствии катализаторов: ацетата меди (II) или хлорида меди (II) в растворе уксусной кислоты при комнатной температуре (rt) в течении 1.5 ч или механическом истирании с добавлением двух капель уксусной кислоты в течении 30 мин. Для взятия навесок исходных соединений и катализаторов использовались аналитические весы AND HR-202, при проведении реакций в растворе смеси перемешивались на магнитной мешалке IKA RH basic 2 с последующей отгонкой растворителей при пониженном давлении на ротационном испарителе Buchi R-300. Выходы продукта **1** в реакциях в растворе, а также при механохимическом истирании составили до 58% и до 37 % соответственно (Рис. 1). Структуры полученных соединений были подтверждены с помощью инструментальных методов, таких как ^1H ЯМР-спектроскопия (спектроскопия протонного магнитного резонанса), масс-спектрометрия и элементный анализ. В частности, во всех случаях в спектрах ^1H ЯМР присутствуют характерный сигнал протона гидроксигруппы, а также соответствующие сигналы ароматических протонов бензофеназинового цикла.

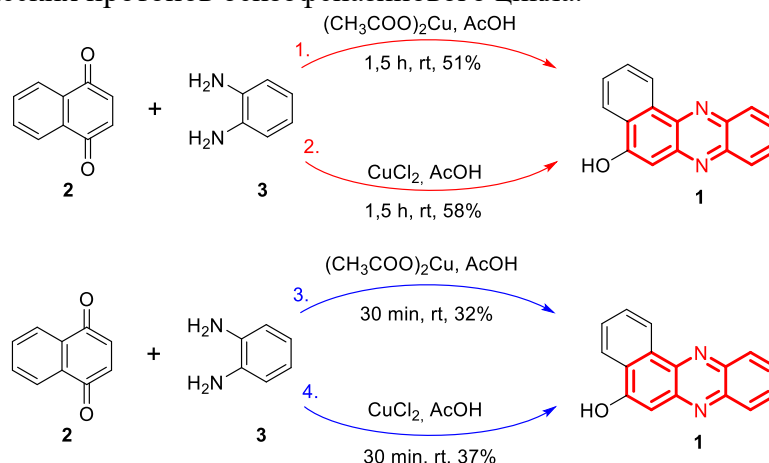


Рис.1. Синтез бензо[а]феназин-5-ола **1**

Прогнозирование и моделирование биологической активности полученного соединения производилось методами молекулярного докинга и машинного обучения с использованием программного обеспечения ArgusLab 4.0.1.

Работа выполнена при поддержке проекта РНФ (Российского научного фонда) 24-23-00516.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе работы бензо[а]феназин-5-ол **1** был синтезирован посредством следующих методик: с использованием большого количества растворителя (уксусной кислоты) по описанному методу [5], а также механохимических подходов с добавлением двух капель уксусной кислоты и сокращением времени реакции в 3 раза, опробованных впервые. В первом случае выходы продукта **1** достигают 58%, что согласуется с опубликованными ранее данными. Однако, при проведении реакции посредством механохимического истирания выходы целевого соединения **1** оказались ниже (до 37%), из чего следует необходимость оптимизации данного метода.

Результаты молекулярного докинга соединения **1** показали, что исследуемая структура проявляет активность выше нативного лиганда в отношении мишеней CDK2 (циклинзависимая киназа 2), CDK6 (циклинзависимая киназа 6), VEGFR2 (рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2), FGFR1 (рецептор фактора роста фибробластов 1), FGFR4 (Рецептор фактора роста фибробластов 4) со значениями свободной энергии связывания $\Delta G = -10,45; -10,83; -9,91; -9,97; -9,43$ и $-12,61$ ккал/моль соответственно.

В свою очередь, прогнозирование биологических свойств бензо[а]феназин-5-ола **1** при помощи машинного обучения показало следующие результаты: для регрессионной модели в отношении мишеней CDK2, CDK4 (циклинзависимая киназа 4), EGFR (рецептор эпидермального фактора роста), FGFR, VEGFR наблюдается сходимость прогнозируемой активности классификационным методом со значениями концентрации полумаксимального ингибирования $IC_{50} = 570,47; 563,66; 972,55; 532,98$ и $326,13$ нм соответственно. По результатам регрессионной модели на мишень *Staphylococcus aureus* наблюдается показатель $3659,80$ нм.

ОБСУЖДЕНИЕ

Структуры полученного соединения **1** во всех случаях были подтверждены с помощью инструментальных методов, таких как 1H ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия и элементный анализ. Необходимо отметить, что выходы целевого бензо[а]феназин-5-ола **1** при механохимическом измельчении оказались ниже в сравнении с растворными методиками, однако, механохимический подход к получению бензо[а]феназин-5-ола **1** продемонстрировал следующие преимущества: сокращения времени реакции в 3 раза, экономичность (использование крайне малых количеств растворителя), и как следствие, экологичность и простота проведения синтеза. Однако дальнейшее применение данной методики требует её оптимизации с целью повышения выхода целевого продукта **1** до значений, сопоставимых с выходами при использовании традиционных методов.

Полученные результаты, прогнозируемые методами молекулярного докинга и машинного обучения, являются многообещающими в перспективе противоопухолевой и антистафилококковой терапии и требуют дальнейших лабораторных исследований биологических свойств бензо[а]феназин-5-ола *in vitro*.

ВЫВОДЫ

1. Механохимический метод получения бензо[а]феназин-5-ола проявил себя как простой, удобный и экологичный метод с использованием крайне малого количества растворителя, однако, требует оптимизации для повышения выхода целевого продукта.

2. Бензо[а]феназин-5-ол по результатам проведенных молекулярного докинга и машинного обучения продемонстрировал многообещающие ингибирующие возможности в отношении вышеуказанных белков, ответственных за прогрессирование и инвазию опухолей, а также в отношении мишени *Staphylococcus aureus*, как перспективного антистафилококкового агента.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Design, synthesis and biological evaluation of a halogenated phenazine-erythromycin conjugate prodrug for antibacterial applications / H. Yang, K. Liu, S. Jin, R. W. Huigens III // Organic and Biomolecular Chemistry. – 2021. – Vol. 19, № 7. – P. 1483 – 1487.
2. The Pseudomonas secretory product pyocyanin inhibits catalase activity in human lung epithelial cells / Y. Q. O'Malley, K. J. Reszka, G. T Rasmussen [et al.] // American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology. – 2003. – Vol. 285, № 5. – P. 1077-1086.

3. Synthesis, antiproliferative activity and molecular docking studies of novel Benzo[a]pyrano-[2,3-c]phenazine derivatives / P. Nagaraju, P. N. Reddy, P. Padmaja, V. G. Ugale // Chemical Data Collections. – 2020. – Vol. 30. – Article № 100541.
4. Mechanochemistry: New Tools to Navigate the Uncharted Territory of «Impossible» Reactions / F. Cuccu, L. De Luca, F. Delogu [et al.] // ChemSusChem. – 2022. – Vol. 15, № 17. – Article № e202200362.
5. A Mild and Simple Method for the Synthesis of Substituted Phenazines / H. Kour, S. Paul, P. P. Singh, R. Gupta // Synlett. – 2014. – Vol. 25, № 4. – P. 495-500.

Сведения об авторах

В.В. Надточий* - аспирант кафедры органической и биомолекулярной химии УрФУ

А.М.К. Алтоби - аспирант кафедры органической и биомолекулярной химии УрФУ

Н.С. Глебов – студент магистратуры кафедры органической и биомолекулярной химии УрФУ

И.Л. Никонов – кандидат химических наук, научный сотрудник

Г.В. Зырянов – доктор химических наук, профессор Российской Академии Наук

Information about the authors

V.V. Nadtochiy* - postgraduate student of the Department of Organic and Biomolecular Chemistry of UrFU

A.M.K. Altobee - postgraduate student of the Department of Organic and Biomolecular Chemistry of UrFU

N.S. Glebov – M.S. student of the Department of Organic and Biomolecular Chemistry of UrFU

I.L. Nikonov – Candidate of Sciences (Chemistry), researcher

G.V. Zyryanov – Doctor of Sciences (Chemistry), Professor Russian Academy of Sciences

* **Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

nadtochiy-99@mail.ru

УДК: 615.462

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ НОВОГО СПЛАВА НИКЕЛИДА ТИТАНА С СЕРЕБРОМ

Плетнева Ольга Олеговна, Польшгалова Дарья Максимовна, Добринская Мария Николаевна
Кафедра фармакологии и клинической фармакологии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Имплантаты из никелида титана активно используются для замещения обширных костных дефектов в нейрохирургии, торакальной хирургии, детской травматологии, имплантологии. Дальнейшая разработка технологий на основе сплава никелида титана позволит существенно улучшить оказание хирургической помощи пациентам с разноплановой патологией, а также достигнуть существенного медицинского, социального и экономического эффекта. **Цель исследования** - определить общетоксическое действие инновационных материалов на основе никелида титана с добавлением серебра на организм экспериментальных животных. **Материал и методы.** Острая системная токсичность исследовалась на белых беспородных мышах. Надосадочную жидкость на неводной основе вводили внутривентриально, в объеме 50мл/кг. Исследования раздражающих свойств образцов методом конъюнктивальной пробы проведены на 4 кроликах породы Шиншилла. **Результаты.** При оценке состояния лабораторных животных после проведения теста по определению острой системной токсичности и раздражающих свойств методом конъюнктивальной пробы гибели животных и неблагоприятных клинических признаков не было зарегистрировано ни в одной группе животных за все время наблюдения. **Выводы.** Новые материалы на основе никелида титана с добавлением серебра не обладают острой системной токсичностью и не оказывают местно-раздражающего действия на организм экспериментальных животных.

Ключевые слова: никелид титана, серебро, крысы, токсичность

DETERMINATION OF THE TOXICOLOGICAL PROFILE OF TITANIUM NICKELIDE AND SILVER ALLOY

Pletneva Olga Olegovna, Polygalova Daria Maksimovna, Dobrinskaya Maria Nikolaevna
Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology

Ural State Medical University

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Implants made of titanium nickelide are actively used to replace large bone defects in neurosurgery, thoracic surgery, pediatric traumatology, and implantology. Further development of technologies based on titanium nickelide alloy will significantly improve the provision of surgical care in patients with diverse pathologies, as well as achieve significant medical, social and economic benefits. **The aim of the study** is to determine the general toxic effect of innovative materials based on titanium nickelide with the addition of silver on the organism of experimental animals.