

Р. Н. Маликова (м.н.с.)¹, К. А. Валиуллина (магистрант)², Л. Ф. Зайнуллина (к.х.н., м.н.с.)³,
И. М. Сахаутдинов (к.х.н., с.н.с., доц.)¹, Ю. В. Вахитова (д.х.н., проф., чл.-корр. РАН,
зав. лаб.)³, М. С. Юнусов (д.х.н., проф., акад. РАН)¹

ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ 2,3-АЛЛЕНОАТОВ ИЗ α -АЛАНИНА

¹ Уфимский Институт химии УФИЦ РАН, лаборатория биоорганической химии и катализа,
450054, г. Уфа, пр. Октября, 71; e-mail: ioh039@mail.ru

² Башкирский государственный университет, кафедра физической химии и химической экологии
450076, Уфа, ул. Заки Валиди, 32; тел. (347) 2299721, e-mail: kadriyav@yandex.ru

³ Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН,
лаборатория молекулярной фармакологии и иммунологии
450054, г. Уфа, пр. Октября, 71; тел. (347) 2356088, e-mail: juvv73@gmail.com

R. N. Malikova¹, K. A. Valiullina², L. F. Zainullina²,
I. M. Sakhautdinov¹, Yu. V. Vakhitova², M. S. Yunusov¹

CYTOTOXIC ACTIVITY OF FUNCTIONALIZED 2,3-ALLENOATES FROM α -ALANINE

¹ Ufa Institute of Chemistry of RAS
69, Prospekt Oktyabrya Str., 69, 450054, Ufa, Russia; e-mail: ioh039@mail.ru

² Bashkir State University
32, Zaki Validi Str., 450074, Ufa, Russia; ph. (347) 2299721, e-mail: kadriyav@yandex.ru

³ Institute of Biochemistry and Genetics of RAS
71, Prospekt Oktyabrya Str., 71, 450054, Ufa, Russia; ph. (347) 2356088, e-mail: juvv73@gmail.com

Выявлена и описана выраженная цитотоксическая активность в отношении клеток опухолевого происхождения Jurkat и HepG2 функционализованных 2,3-алленоатов на основе N-замещенного α -аланина, синтезированных по ранее описанным методикам. Цитотоксические свойства соединений определяли *in vitro* с помощью МТТ-метода в 96-луночных планшетах. Установлено, что наиболее выраженное действие в отношении клеток опухолевого происхождения проявил алленоат с малеопимаримидным фрагментом.

Ключевые слова: аллен; α -аланин; 2,3-диеноаты; N-замещенные аминокислоты; цитотоксическая активность.

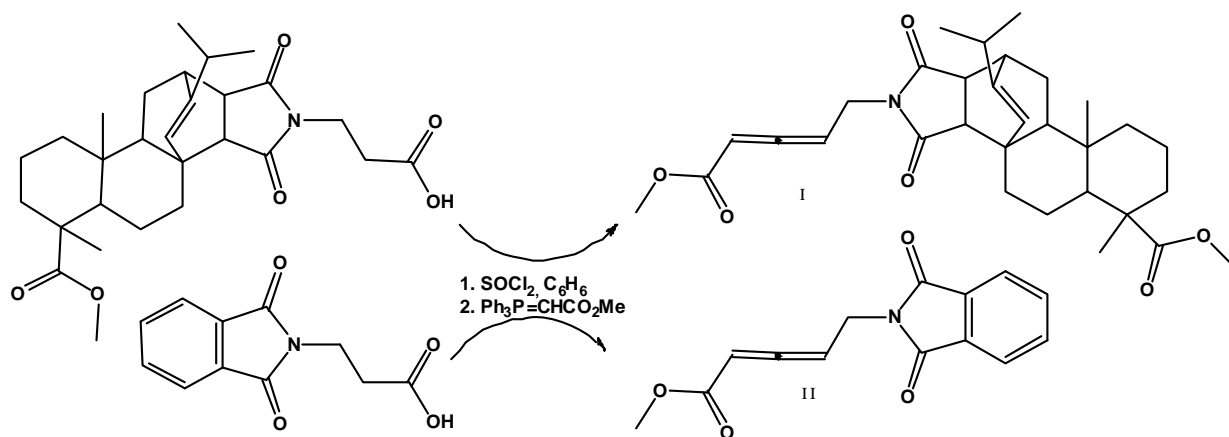
Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта Российского Фонда Фундаментальных Исследований Конкурс №18-53-41004 Узб_т. Исследования выполнены с использованием оборудования ЦКП «Химия» (УФИХ РАН) и «Биомика» (Отделение биохимических методов исследований и нанобиотехнологии РЦКП «Агидель», Уфа) и УНУ «КОДИНК».

A pronounced cytotoxic activity against tumor-derived Jurkat and HepG2 cells has been identified and described functionalized 2,3-allenoates based on N-substituted α -alanine, synthesized according to previously described methods. The cytotoxic properties of the compounds were determined *in vitro* using the MTT method in 96-well plates. It was established that the most pronounced effect on the cells of tumor origin was shown by an allenate with a maleopimarimide fragment.

Key words: allene; α -alanine; cytotoxic activity; 2,3-dienoates; N-substituted amino acids.

This work was done with the financial support of the Grant of the Russian Foundation for Basic Research, Competition No. 18-53-41004 Uzb_t. The studies were performed using the equipment of the Center for Collective Use «Khimiya» (UICR RAS) and «Biomika» (Department of Biochemical Research and Nanobiotechnology of the RSCP «Agidel», Ufa) and «Kodink» UNU.

Дата поступления 01.10.18



Схема

В последние годы было предпринято множество попыток дальнейшей «настройки» биологических и фармакологических свойств известных активных соединений путем введения алленового фрагмента в существующий остов молекулы (стероиды, простагландины, аминокислоты, нуклеозиды) ¹⁻⁴. Для выявления зависимости структура-активность в данной работе синтезированы алленоаты, содержащие фталиимидный фрагмент, который входит в состав известного противоракового препарата талидомид и в группу соединений с выраженной противораковой активностью N-фталил-4-бензосульфонамиды ⁵, а также малеопимаримидный фрагмент, проявляющий различную биологическую активность, в том числе противоопухолевую ^{6, 7}.

Малеопимаримид- и фталиимидсодержащие 2,3-алленоаты синтезированы по ранее известной методике по Виттигу ⁸⁻¹⁰ на основе N-замещенного α -аланина ^{9, 11} (схема).

Полученные алленоаты **1**, **2** были *in vitro* исследованы на цитотоксическое действие в отношении эмбриональных клеток почки человека (HEK293), клеток карциномы печени человека (Hep G2) и клеток лимфобластной лейкемии (Jurkat) **1**, причем наибольшую чувствительность к данным соединениям проявляют клетки лимфобластной лейкемии Jurkat (табл. 1).

Литература

1. Krause N., Hoffmann-Roeder A. Modern allene chemistry.— Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2004.— Pp.997-1039.
2. Hoffmann-Roder A. and Krause N. Synthesis and properties of allenic natural products and pharmaceuticals // *Angew. Chem. Int. Ed.*— 2004.— V.43.— Pp.1196-1216.
3. Wang S., Mao W., She Z., et al. Synthesis and biological evaluation of 12 allenic aromatic ethers

Цитотоксические свойства соединений определяли *in vitro* с помощью МТТ-метода в 96-луночных планшетах 12. Данные, полученные в трех независимых экспериментах, выражали в виде среднего значения трех измерений для каждой концентрации \pm стандартная ошибка среднего, по отношению к значениям контроля (0.1% ДМСО), принятого за 100%.

Таблица 1

Цитотоксическая активность алленоатов *in vitro*

Соединение	IC ₅₀ , мкМ		
	HEK293	Jurkat	HepG2
1	14.3 \pm 0.8	4.4 \pm 1.2 ^a (p=0.0327)	8.1 \pm 3.2
2	18.6 \pm 2.1	5.5 \pm 0.8 ^a (p=0.0002)	22.9 \pm 0.2 ^b (p=0.0139)

Примечания: ^{a, b} — различия значений IC₅₀ в клетках Jurkat^a и HepG2^b относительно значений IC₅₀ в клетках HEK293 статистически достоверны (однофакторный парный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим тестом Тьюки).

Как видно из таблицы, оба алленоата проявляют цитотоксическую активность. Меньшую цитотоксическую активность проявляет аллен с фталиимидным фрагментом **2**. Большую активность не только в отношении клеток Jurkat, но и HepG2 проявляет соединение **1**, что делает алленоаты с дитерпеновым фрагментом более перспективными для исследований в этой области.

References

1. Krause N., Hoffmann-Roeder A. [Modern allene chemistry]. Weinheim, Germany, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2004, pp.997-1039.
2. Hoffmann-Roder A., Krause N. [Synthesis and properties of allenic natural products and pharmaceuticals]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, vol.43, pp.1196-1216.
3. Wang S., Mao W., She Z., et al. [Synthesis and biological evaluation of 12 allenic aromatic

- // Bioorg. Med. Chem. Lett.— 2007.— V.17.— Pp.2785-2788.
- Ban H. S., Onagi S., Uno M., et al. Allene as an Alternative Functional Group for Drug Design: Effect of C-C Multiple Bonds Conjugated with Quinazolines on the Inhibition of EGFR Tyrosine Kinase // Chem.Med.Chem.— 2008.— V.3.— Pp.1094-1103.
 - Kumar A., Kumar N., Roy P., Sondhi S. M., Sharma A. Microwave assisted synthesis of benzenesulfonohydrazide and benzenesulfonamide cyclic imide hybrid molecules and their evaluation for anticancer activity // Med. Chem. Res.— 2015.— V.24.— Pp.3760-3771.
 - Yao G., Ye M., Huang R., Li Y., Zhu Y., Pan Y., Liao Z.-X., Wang H. Synthesis and antitumor activity evaluation of maleopimaric acid N-aryl imide atropisomers // Bioorg. Med. Chem. Lett.— 2016.— V.23.— Pp.6755-6758.
 - Yao G., Ye M., Zhu Y., Liao Zh., Wang H. Synthesis and Pharmacological Evaluation of Maleopimaric N-arylimides: Identification of Novel Proapoptotic Agents // Anti-Cancer Agents Med. Chem.— 2016.— V.16(6).— Pp.755-762.
 - Сахаутдинов И. М., Батыршин И. Р., Фатыхов А. А. и др. Молекулярная структура метил 4-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)метил]-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата and метил 4-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)метил]-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата // Журнал структурной химии.— 2013.— Т.54. №2.— С.331-335.
 - Sakhautdinov I. M., Gumerov A. M., Batyrshin I. R., et al. Synthesis of Pyrazoles Based on Functionalized Allenates // Heterocycles.— 2014.— V.89(3).— Pp.641-651.
 - Сахаутдинов И. М., Гумеров А. М., Гибадуллина Г. Г. и др. Синтез 2,3-диеноата на основе метилового эфира малеопимаровой кислоты // Химия природных соединений.— 2015.— Т.51.— С.332.
 - Malikova R. N., Sakhautdinov I. M., Abdullin M. F., Mukhametyanova A. F., Yunusov M. S. Synthesis of new derivatives of 1,2,3-triazoles from 2,3-dienoates based on methyl ester of maleopimaric acid // Chem. Nat. Compd.— 2017.— V.53(2).— Pp.341-344.
 - Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays // J. Immunol. Meth.— 1983.— V.65(1-2).— Pp.55-63.
 - ethers] // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007, vol.17, pp.2785-2788.
 - Ban H. S., Onagi S., Uno M., et al. [Allene as an Alternative Functional Group for Drug Design: Effect of C-C Multiple Bonds Conjugated with Quinazolines on the Inhibition of EGFR Tyrosine Kinase]. *Chem.Med.Chem.*, 2008, vol.3, pp.1094-1103.
 - Kumar A., Kumar N., Roy P., Sondhi S. M., Sharma A. [Microwave assisted synthesis of benzenesulfonohydrazide and benzenesulfonamide cyclic imide hybrid molecules and their evaluation for anticancer activity]. *Med. Chem. Res.*, 2015, vol.24, pp.3760-3771.
 - Yao G., Ye M., Huang R., Li Y., Zhu Y., Pan Y., Liao Z.-X., Wang H. [Synthesis and antitumor activity evaluation of maleopimaric acid N-aryl imide atropisomers]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2016, vol.23, pp.6755-6758.
 - Yao G., Ye M., Zhu Y., Liao Zh., Wang H. [Synthesis and Pharmacological Evaluation of Maleopimaric N-arylimides: Identification of Novel Proapoptotic Agents]. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, 2016, vol.16(6), pp.755-762.
 - Sakhautdinov I. M., Batyrshin I. R., Fatykhov A. A. et al. [Molecular structures of methyl 4-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]-1-methyl-1H-pyrazol-5-carboxylate and methyl 4-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]-1-methyl-1H-pyrazol-3-carboxylate]. *J. Struct. Chem.*, 2013, vol.54(2), pp.383-387.
 - Sakhautdinov I. M., Gumerov A. M., Batyrshin I. R., et al. [Synthesis of Pyrazoles Based on Functionalized Allenates]. *Heterocycles*, 2014, vol.89(3), pp.641-651.
 - Sakhautdinov I. M., Gumerov A. M., Gibadullina G.G. et al. *Sintez 2,3-diyenoata na osnove metilovogo efira maleopimarovoy kisloty* [Synthesis of 2,3-dienoate based on methyl maleopimarate]. *Khimiya prirodnykh soyedinenii* [Chemistry of natural compounds], 2015, vol.51. pp.332.
 - Malikova R. N., Sakhautdinov I. M., Abdullin M. F., Mukhametyanova A. F., Yunusov M. S. [Synthesis of new derivatives of 1,2,3-triazoles from 2,3-dienoates based on methyl ester of maleopimaric acid]. *Chemistry of natural compounds*, 2017, vol.53(2), pp.341-344.
 - Mosmann T. [Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays]. *J. Immunol. Meth.*, 1983, vol.65(1-2), pp.55-63.