

МОДИФИКАЦИЯ СЕСКВИТЕРПЕНОВЫХ ЛАКТОНОВ – АЛАНТОЛАКТОНА И ДЕГИДРОКОСТУСЛАКТОНА – МЕТОДОМ КЛИК-ХИМИИ И ОЦЕНКА ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПОЛУЧЕННЫХ КОНЬЮГАТОВ

© 2022 г. О. И. Артюшин^а, Е. В. Шарова^а, Н. С. Николаева^б, Ю. Р. Александрова^б,
А. В. Семаков^б, М. Е. Неганова^{а,б}, В. К. Брель^{а,*}

^а *Институт элементоорганических соединений имени А. Н. Несмеянова Российской академии наук,
ул. Вавилова 28, Москва, 119991 Россия*

^б *Институт физиологически активных веществ Российской академии наук, Черноголовка, 142432 Россия
e-mail: v_brel@mail.ru

Поступило в редакцию 15 марта 2022 г.

После доработки 18 апреля 2022 г.

Принято к печати 21 апреля 2022 г.

Разработан способ модификации сесквитерпеновых лактонов с использованием методологии клик-химии. Получена серия конъюгатов алантолактона и дегидрокостуслактона с алкоксизамещенными бензилазидами и проведена оценка их цитотоксического профиля по отношению к опухолевым клеткам линий A549, SH-SY5Y, Hep-2 и HeLa. Показано, что наиболее высокую цитотоксическую активность проявляют производные, содержащие в своей структуре фрагменты дегидрокостуслактона.

Ключевые слова: сесквитерпеновые лактоны, алантолактон, дегидрокостуслактон, клик-химия, циклоприсоединение, азида, ацетилены, цитотоксичность

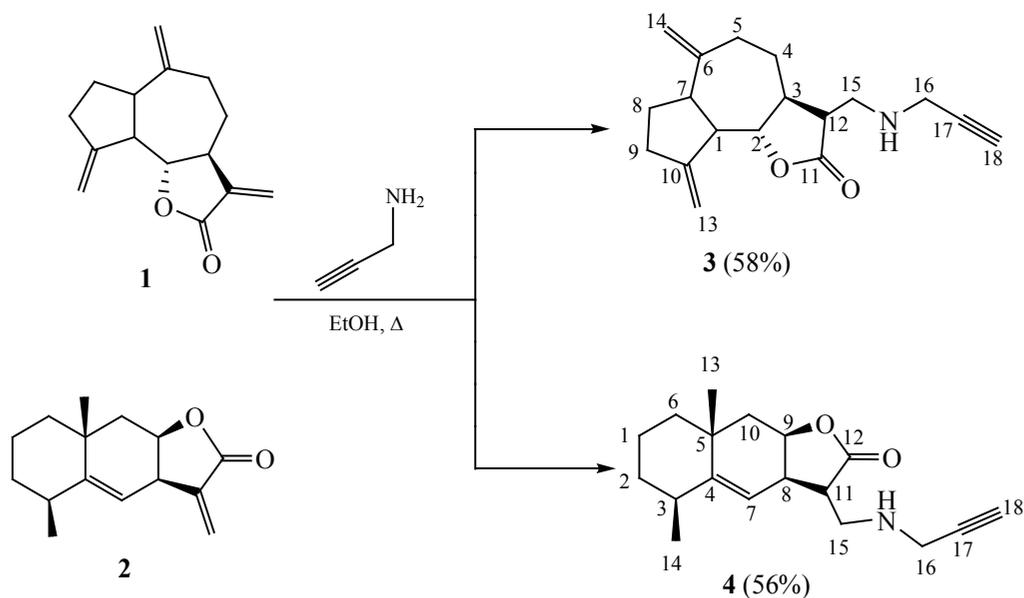
DOI: 10.31857/S0044460X22060075, **EDN:** CMOGCM

Продукты природного происхождения рассматриваются в качестве ценного возобновляемого сырья для разработки перспективных терапевтических средств [1–6], а создание лекарств из природных источников, особенно из растений, долгое время было основой лечения различных заболеваний человека, включая онкологические патологии. В последние годы наблюдается возросший интерес к сесквитерпеновым лактонам в связи с их противоопухолевым действием на различные линии опухолевых клеток [7–9]. Биологическое действие сесквитерпеновых лактонов реализуется путем индукции апоптоза, в результате их влияния на образование активных форм кислорода, приводящее к окислительным повреждениям в клетке и

запуску митохондриально-зависимого пути апоптоза [9]. Цитотоксический эффект, как правило, характерен для лактонов, имеющих в своем составе сопряженную двойную связь в лактонном кольце, что облегчает реакции нуклеофильного присоединения. Поскольку в живой клетке присутствуют различные молекулы с нуклеофильными группами, то именно они и являются мишенями для действия сесквитерпеновых лактонов. В связи с этим различными научными группами активно исследуются пути структурной модификации таких молекул и проводятся биологические исследования различных производных.

В настоящей работе нами сообщается о синтезе производных сесквитерпеновых лактонов – дегидро-

Схема 1.



костуслактона **1** и алантолактона **2** – и тестировании их цитотоксической активности на различных линиях опухолевых клеток. Выбор объектов исследования неслучаен, поскольку алантолактон **2** является одним из активно исследуемых сесквитерпеновых лактонов эвдесманового типа с широким спектром биологической активности, включая и противоопухолевое действие на неопластические клетки [10]. Кроме того, для дегидрокостуслактона **1** и некоторых его производных также обнаружена достаточно высокая цитостатическая активность [11, 12].

В качестве основной методологии при проведении структурной модификации выбранных лактонов нами был выбран подход, основанный на использовании реакции циклоприсоединения органических азидов к производным ацетилена. Данный прием клик-химии широко используется в последние годы [13–15] благодаря простоте реализации и практически количественному выходу целевых соединений. Кроме того, следует отметить, что образующийся в результате клик-реакций триазольный спейсер – это нечто большее, чем просто пассивный линкер. Он существенно облегчает связывание с биологическими мишенями благодаря водородным связям, а также значительно повышает растворимость и дипольные взаимодействия [16].

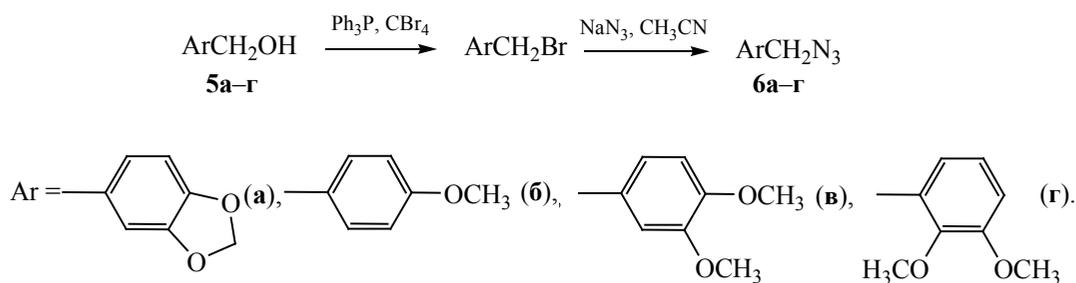
Недавно была опубликована работа, в которой продемонстрировано успешное применение реакции клик-химии применительно к дегидрокостуслактону **1** [17]. Авторами была синтезирована серия 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазольных конъюгатов на основе дегидрокостуслактона обладающих умеренной цитотоксичностью.

Поскольку метод клик-химии предполагает использование двух синтетических блоков – ацетиленового и азидного, в качестве ацетиленовых блоков нами предложено использовать продукты нуклеофильного присоединения пропаргиламина к лактонам **1** и **2**. Реакцию проводили в кипящем этиловом спирте в течение 8 ч (схема 1).

Оба пропаргиллированных лактона **3** и **4**, представляющие собой смесь диастереоизомеров, которые были выделены колоночной хроматографией с выходами 58 и 56% соответственно, представляют собой вязкие масла, строение которых было установлено комплексом спектральных методов (ЯМР ¹H, ¹³C, ИК спектроскопии и масс-спектрометрии), а состав – данными элементного анализа.

Наиболее вескими аргументами, подтверждающими структуру соединений **3** и **4**, является наличие в спектрах ЯМР ¹H триплетных сигналов в области 2.25 м. д с характерной константой

Схема 2.



спин-спинового взаимодействия $^4J_{\text{HH}}$ 2.4 Гц, а также наличие в спектрах ЯМР ^{13}C двух сигналов атомов углерода *sp*-гибридизации в области 70–80 м. д. Дополнительным подтверждением строения соединений **3** и **4** являются данные ИК спектроскопии: наличие слабых полос поглощения в области 2100 см^{-1} .

В качестве второго, азидного блока, было предложено использовать замещенные бензилазиды **6a–г**, которые были получены в две стадии по описанным методикам [18–20] с использованием в качестве исходных соединений бензиловых спиртов **5a–г** (схема 2). В индивидуальном виде азиды **6a–г** были выделены с помощью колоночной хроматографии. Физико-химические характеристики и спектральные данные для соединений **6a–г** полностью соответствуют литературным данным [18–20].

Взаимодействие ацетиленов **3** и **4** с азидами **6a–г** проводили в стандартных условиях клик-химии (схема 3). Ход реакции контролировали с помощью тонкослойной хроматографии.

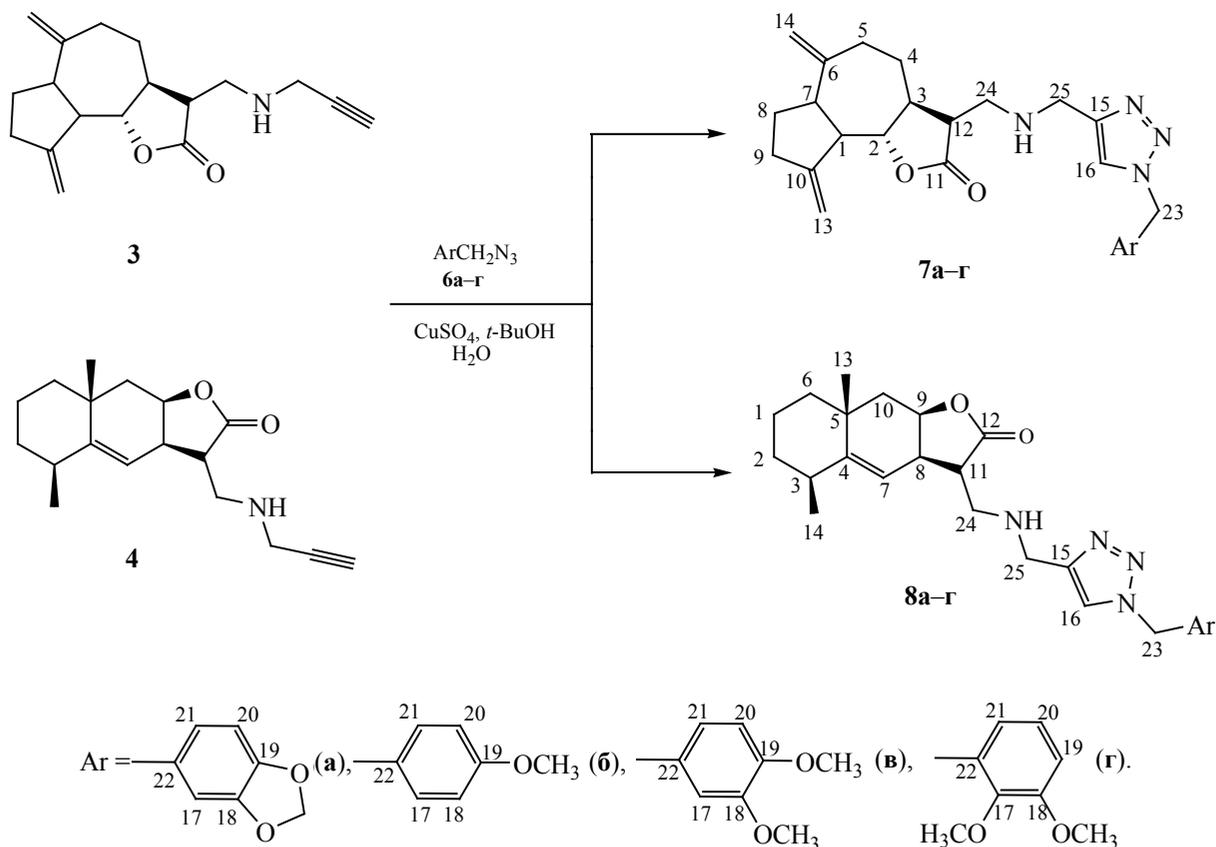
Целевые продукты, представляющие собой смеси диастереоизомеров, – вязкие желтые масла, которые были выделены колоночной хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси $\text{CHCl}_3\text{–EtOH}$ (100:0.5→100:10). Их строение доказано спектральными методами (ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК спектроскопия и масс-спектрометрия), а состав – аналитическими данными.

Образование триазольного цикла сопровождается исчезновением во всех спектрах продуктов сигналов группы $\text{C}\equiv\text{CH}$ и появлением новых сигналов, однозначно свидетельствующих о наличии

такого цикла. Так, в спектрах ЯМР ^1H соединений **7**, **8** присутствует характерный слабополюный синглетный сигнал при 7.39–7.54 м. д. протона C^{16}H , в спектрах ЯМР ^{13}C присутствуют сигналы углеродов триазольного цикла C^{16} и C^{15} при 120 и 140 м. д. Кроме этого, в спектрах соединений **7**, **8** присутствуют все сигналы, относящиеся к исходным ацетиленовой и азидной компонентам, не затронутые образованием нового цикла.

Поскольку основной целью исследования биологической активности синтезированных производных сесквитерпеновых лактонов было изучение их противоопухолевого действия, было необходимо определить их цитотоксический профиль, так как одним из ключевых свойств потенциальных антинеопластических средств для лечения онкопатологий является наличие цитотоксичности по отношению к опухолевым клеткам. Действие новых производных сесквитерпеновых лактонов на выживаемость клеточных культур определяли по величине IC_{50} в отношении ряда опухолевых клеток линий A549, SH-SY5Y, Hep-2 и HeLa. Жизнеспособность была исследована с помощью МТТ-теста. Как видно из табл. 1, наиболее выраженным токсическим действием по отношению ко всем культурам клеток обладает соединение **7б**, о чем свидетельствуют значения IC_{50} цитотоксического эффекта, не превышающие 26 мкМ. В свою очередь для соединений **7а** и **7в** была выявлена аналогичная активность на клетках линий HeLa и SH-SY5Y, но без выраженного влияния на жизнеспособность клеток Hep-2 и A549. Для производных **8a–в** не было обнаружено цитотоксического эффекта ни на одной из клеточных линий в выбранном диапазоне концентраций. Стоит отме-

Схема 3.



тить, что все соединения, кроме производного **7б**, не оказали действия на линию Hep-2.

Суммируя данные табл. 1, можно сделать вывод, что наиболее высокую цитотоксическую активность проявляют производные **7а-в**, содержащие в своей структуре фрагмент дигидрокостуслакто-

на – натурального сесквитерпенового лактона, полученного из различных лекарственных растений, таких как *Inula helenium L.* и *Saussurea lappa* [21]. В исследованиях других авторов показано, что дегидрокостуслактон обладает противоопухолевыми свойствами, связанными с пониженной активно-

Таблица 1. Цитотоксичность производных сесквитерпеновых лактонов в отношении линий опухолевых клеток

№	IC ₅₀ , мкМ.			
	Hep-2	Hela	A549	SH-SY5Y
7а	>100	18±0.32	>100	19.31±0.57
7б	26.28±0.38	16.60±0.59	25.20±3.44	16.14±0.46
7в	82.16±1.15	26.40±2.39	>100	21.83±0.02
7г	>100	79.59±0.33	>100	89.47±2.57
8а	>100	88.86±0.21	95.93±1.50	71.78±2.00
8б	>100	72.79±0.07	70.33±1.17	60.38±0.39
8в	>100	89.35±0.40	91.22±1.54	56.08±1.06
8г	>100	88.22±1.27	>100	>100

стью NF- κ B [22], способен индуцировать как внутренний, так и внешний сигнальные пути апоптоза посредством активации каспаз 9 [23] и 8 соответственно, а также активирует эффекторную каспазу 3 [24], приводя к фрагментации ДНК.

Таким образом, используя методологию клик-химии нами был получен ряд ранее не описанных конъюгатов алантолактона и дегидрокостуслактона с ароматическими алкоксипроизводными. Установлено, что наибольший цитотоксический эффект по отношению к опухолевым клеткам линий A549, SH-SY5Y, Hep-2 и HeLa показали производные дегидрокостуслактона.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Органические растворители марки ХЧ обезживали и очищали по стандартным методикам. Дейтерированный растворитель CDCl_3 фирмы «Acros» использовали без дополнительной очистки.

Спектры ЯМР ^1H и $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ регистрировали на приборе Bruker AV-400 в растворах CDCl_3 при использовании сигнала остаточных протонов дейтерированного растворителя в качестве внутреннего эталона (^1H , ^{13}C). Спектры ЯМР ^{13}C регистрировали в режиме JMODECHO, сигналы атомов углерода с четным и нечетным числом протонов имеют противоположную полярность. ИК спектры записывали на ИК Фурье-спектрометре Magna-IR 750 Nicolet (тонкий слой). Контроль за прохождением реакций осуществляли методом ТСХ на пластинах Alumina TLC Plates w/UV254. Хроматографическую очистку веществ проводили на силикагеле Macherey-Nagel (MN Kieselgel 60, 70–230 меш). Элементный анализ полученных соединений проводили в Лаборатории микроанализа Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН. Анализ методом жидкостной хроматографии–масс-спектрометрии (LC-MS) проводили на приборе Shimadzu LCMS-2020 (Япония) с использованием ионизации электрораспылением (ESI). В качестве подвижной фазы использовали ацетонитрил класса ВЭЖХ.

Алантолактон и дегидрокостуслактон были выделены из растительных субстратов по ранее описанным методикам [25, 26].

Общая методика пропаргилирования дегидрокостуслактона **1** и алантолактона **2**.

Пропаргилирование лактонов **1** и **2** было осуществлено в соответствии с ранее описанной процедурой [27]. Раствор лактона **1** или **2** (0.5 ммоль) в EtOH (5.0 мл) перемешивали с пропаргиламином (55 мг, 1 ммоль) при кипении растворителя в течение 8 ч. Реакционную массу охлаждали, растворитель удаляли в вакууме, остаток очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле, элюент – петролейный эфир–AcOEt (3:1→1:1). После удаления растворителя остаток сушили в вакууме (0.1 мм рт. ст.)

6,9-Диметилен-3-[(проп-2-иниламино)метил]декагидрозулено[4,5-*b*]фуран-2(9*bH*)-он (3). Выход 82 мг (58%), смесь диастереоизомеров, бесцветное масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 650, 895, 999, 1112, 1129, 1176, 1207, 1320, 1337, 1442, 1460, 1641, 1766 (C=O), 2856, 2926, 3290. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.15–1.80 м и 1.37–1.25 м (6H, СН-терпеновый цикл), 2.25 т (1H, C^{18}H , $^4J_{\text{HH}}$ 2.4 Гц), 2.60–2.40 м и 2.35–2.25 м (5H, СН-терпеновый цикл), 3.05–2.80 м (4H, $\text{C}^{15}\text{H}_2 + \text{C}^{12}\text{H} + \text{C}^{13}\text{H}$), 3.46 д (2H, C^{16}H_2 , $^4J_{\text{HH}}$ 2.4 Гц), 3.97 т (1H, C^2H , $^3J_{\text{HH}}$ 9.2 Гц), 4.78 с (1H, $\text{C}^{14}\text{H}_\text{B}$), 4.88 с (1H, $\text{C}^{14}\text{H}_\text{A}$), 5.05 д (1H, $\text{C}^{13}\text{H}_\text{B}$, $^4J_{\text{HH}}$ 1.6 Гц), 5.18 д (1H, $\text{C}^{13}\text{H}_\text{A}$, $^4J_{\text{HH}}$ 1.6, $\text{C}^{13}\text{H}_\text{A}$). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3), δ_C , м. д.: 30.00 (C^8H_2), 32.35 (C^4H_2), 32.38 (C^5H_2), 37.45 (C^9H_2), 38.41 (C^{15}H_2), 44.95 (C^3H), 46.42 (C^{16}H_2), 46.84 (C^7H), 47.19 (C^1H), 51.66 (C^{12}H), 71.69 (C^{18}H), 81.33 (C^{17}), 85.63 (C^2H), 109.00 (C^{14}H_2), 111.76 (C^{13}H_2), 149.64 (C^6), 151.51 (C^{10}), 177.45 ($\text{C}^{11}=\text{O}$). Масс-спектр (LC-MS ESI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 286.000 (7.66) [$M + \text{H}$] $^+$, 593.150 (2.60) [$2M + \text{Na}$] $^+$. Найдено, %: C 75.51; H 8.13; N 4.73. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 75.76; H 8.12; N 4.91.

(5*S*,8*aR*)-5,8*a*-Диметил-3-(проп-2-иниламино)метил-3,3*a*,6,7,8,8*a*,9,9*a*-октагидронафто[2,3-*b*]фуран-2(5*H*)-он (4). Выход 80 мг (56%), смесь диастереоизомеров, бесцветное масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 668, 895, 947, 971, 1000, 1038, 1120, 1150, 1181, 1210, 1326, 1338, 1376, 1458, 1687, 1759 (C=O), 2868, 2928, 3289, 3307. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.22 с (3H, C^{13}H_3), 1.11 д (3H, C^{14}H_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 2.12–2.04 м, 1.83–1.80 м и 1.61–1.40 м (9H, СН-терпеновый цикл), 2.24 т (1H, C^{18}H , $^4J_{\text{HH}}$ 3.8 Гц), 3.14–2.98 м, 2.85–2.81 м и 2.49–

2.46 м (5H, C¹⁵H₂ + СН-терпеновый цикл), 3.47 д (2H, C¹⁶H₂, ⁴J_{HH} 3.8 Гц), 4.76–4.74 м (1H, C⁹H), 5.18 д (1H, C⁷H, ³J_{HH} 3.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (CDCl₃), δ_C, м. д.: 16.62 (C¹H₂), 22.71 (C¹³H₃), 28.45 (C¹⁴H₃), 32.62 (C²H₂), 32.79 (C⁶H₂), 37.43 (C¹⁰H₂), 38.18 (C⁸H), 38.24 (C³H), 41.96 (C⁵), 42.50 (C¹⁵H₂), 45.28 (C¹⁶H₂), 45.46 (C¹¹H), 71.63 (C¹⁸H), 77.20 (C⁹H), 81.37 (C¹⁷), 114.81 (C⁷H), 150.87 (C⁴), 177.56 (C¹²=O). Масс-спектр (LC-MS ESI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 288.050 (7.75) [*M* + *H*]⁺. Найдено, %: С 67.90; Н 7.01; N 4.42. 2C₁₈H₂₅NO₂·CH₂Cl₂. Вычислено, %: С 67.36; Н 7.94; N 4.25.

Общая методика синтеза триазолов 7а–г и 8а–г. Смесь ацетилен 3 или 4 (0.5 ммоль), *t*-BuOH (5 мл), H₂O (2мл), CuSO₄·5H₂O (5 мол%) перемешивали 10 мин, затем добавляли последовательно аскорбат натрия (~20 мг) и соответствующий азид **6** (0.5 ммоль) при перемешивании. Полученную смесь перемешивали 24 ч. По завершении реакции растворитель удаляли в вакууме и к остатку добавляли CH₂Cl₂ (10 мл). Органический слой отделяли, CH₂Cl₂ удаляли в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – CHCl₃–EtOH, 100:0.5→100:10). После удаления растворителя остаток выдерживали в вакууме (0.1 мм рт. ст.) в течение 5 ч.

3-({[1-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-илметил)-1H-1,2,3-триазол-4ил]метиламино}метил)-6,9-диметилендекагидроазулено[4,5-*b*]фуран-2(9*bH*)-он (7а). Выход 81%, смесь диастереоизомеров, желтое масло. ИК спектр, ν, см⁻¹: 515, 683, 775, 896, 927, 997, 1038, 1177, 1210, 1249, 1336, 1337, 1447, 1492, 1504, 1641, 1765 (C=O), 2857, 3080. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.25–1.37 м, 1.80–2.10 м, 2.19–2.28 м, 2.40–2.55 м, 2.79–2.97 м (14H, СН-терпеновый цикл + C²⁴H₂), 3.92 с (2H, C²⁵H₂), 3.95 т (1H, C²H, ³J_{HH} 8.0), 4.76 уш. с, 4.86 уш. с, 5.03 уш. с и 5.16 уш. с (4H, C¹⁴H₂ + C¹³H₂), 5.40 с (2H, C²³H₂), 5.96 с (2H, OCH₂O), 6.75 с (1H, C¹⁷H), 6.79 уш. с (2H, C²¹H + C²⁰H), 7.45 с (1H, C¹⁶H). Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (CDCl₃), δ_C, м. д.: 29.98 (C⁴H₂), 32.37 (C⁹H₂ + C⁸H₂), 37.40 (C⁵H₂), 44.64 (C¹²H), 44.93 (C²⁵H₂), 46.80 (C¹H), 46.83 (C²⁴H₂), 47.00 (C⁷H), 51.64 (C³H), 53.80 (C²³H₂), 85.66 (C²H), 101.23 (OCH₂O), 108.41 (C¹⁷H), 108.93 (C¹⁴H₂), 111.73 (C¹³H₂), 121.39 (C²¹H), 121.81 (C²⁰H), 128.09 (C²²), 146.52 (C¹⁵), 147.85 (C⁶), 148.10 (C¹⁰), 149.60 (C¹⁹), 151.53 (C¹⁸), 177.63 (C¹¹=O). Масс-спектр (LC-MS

ESI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 463.050 (10.28) [*M* + *H*]⁺, 485.100 (79.00) [*M* + *Na*]⁺. Найдено, %: С 61.07; Н 5.81; N 10.27. 1.25C₂₆H₃₀N₄O₄·CH₂Cl₂. Вычислено, %: С 60.68; Н 6.00; N 10.56.

3-({[1-(4-Метоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-4ил]метиламино}метил)-6,9-диметилендекагидроазулено[4,5-*b*]фуран-2(9*bH*)-он (7б). Выход 78%, смесь диастереоизомеров, желтое масло. ИК спектр, ν, см⁻¹: 514, 666, 755, 895, 998, 1033, 1125, 1178, 1210, 1250, 1335, 1441, 1462, 1515, 1613, 1641, 1766 (C=O), 2855, 2932, 3080. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.24–1.34 м, 1.82–2.05 м, 2.17–2.24 м, 2.34–2.51 м, 2.75–2.94 м (14H, СН-терпеновый цикл + C²⁴H₂), 3.78 с и 3.88 с (5H, C²⁵H₂ + OCH₃), 3.92 т (1H, C²H, ³J_{HH} 8.0 Гц), 4.74 уш. с, 4.84 уш. с, 5.01 уш. с, 5.15 уш. с (4H, C¹⁴H₂ + C¹³H₂), 5.42 с (2H, C²³H₂), 6.87 д (2H, C¹⁷H + C²¹H, ³J_{HH} 8.0 Гц), 7.21 д (2H, C¹⁸H + C²⁰H, ³J_{HH} 8.0 Гц), 7.39 с (1H, C¹⁶H). Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (CDCl₃), δ_C, м. д.: 29.91 (C⁴H₂), 32.38 (C⁹H₂ + C⁸H₂), 37.37 (C⁵H₂), 44.66 (C²⁵H₂), 44.80 (C¹H), 46.72 (C¹²H), 46.79 (C²⁴H₂), 47.05 (C⁷H), 51.58 (C³H), 53.40 (C²³H₂), 55.08 (OCH₃), 85.54 (C²H), 108.83 (C¹⁴H₂), 111.63 (C¹³H₂), 114.18 (C¹⁷H + C²¹H), 121.17 (C¹⁶H), 126.43 (C²²), 129.44 (C¹⁸H + C²⁰H), 146.63 (C¹⁵), 149.55 (C⁶), 151.50 (C¹⁰), 159.61 (C¹⁹), 177.56 (C¹¹=O). Масс-спектр (LC-MS ESI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 449.150 (11.82) [*M* + *H*]⁺, 471.050 (72.46) [*M* + *Na*]⁺, 919.250 (100.00) [2*M* + *Na*]⁺. Найдено, %: С 64.46; Н 6.51; N 11.29. 1.75C₂₆H₃₂N₄O₃·CH₂Cl₂. Вычислено, %: С 64.20; Н 6.72; N 11.27.

3-({[1-(3,4-Диметоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-4ил]метиламино}метил)-6,9-диметилендекагидроазулено[4,5-*b*]фуран-2(9*bH*)-он (7в). Выход 80%, смесь диастереоизомеров, желтое масло. ИК спектр, ν, см⁻¹: 555, 666, 753, 894, 998, 1026, 1048, 1142, 1160, 1240, 1263, 1336, 1441, 1464, 1517, 1594, 1641, 1764 (C=O), 2853, 2931, 3080. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.21–1.37 м, 1.80–2.05 м, 2.19–2.27 м, 2.38–2.55 м, 2.76–2.96 м (14H, СН-терпеновый цикл + C²⁴H₂), 3.85 с и 3.88 с (6H, OCH₃), 3.93 с (2H, C²⁵H₂), 3.95 т (1H, C²H, ³J_{HH} 8.0 Гц), 4.77 уш. с, 4.87 уш. с, 5.03 уш. с, 5.16 уш. с (4H, C¹⁴H₂ + C¹³H₂), 5.44 с (2H, C²³H₂), 6.81–6.88 м (3H, C²¹H + C²⁰H + C¹⁷H), 7.45 с (1H, C¹⁶H). Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (CDCl₃), δ_C, м. д.: 30.00 (C⁴H₂), 32.36 (C⁹H₂ + C⁸H₂), 37.38 (C⁵H₂), 44.67 (C²⁵H₂), 44.98 (C³H), 46.87 (C²⁴H₂), 47.02 (C¹H), 51.68 (C⁷H),

53.92 (C²³H₂), 55.82 и 55.79 (OCH₃), 85.66 (C²H), 108.98 (C¹⁴H₂), 111.08 (C²⁰H), 111.12 (C²¹H), 111.79 (C¹³H₂), 120.74 (C¹⁷H), 121.42 (C¹⁶H), 126.85 (C²²), 146.50 (C⁶), 149.27 (C¹⁰), 149.58 (C¹⁹), 151.52 (C¹⁸), 177.64 (C¹¹=O). Масс-спектр (LC-MS ESI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 479.150 (13.64) [*M* + H]⁺, 501.100 (68.57) [*M* + Na]⁺, 979.300 (100.00) [2*M* + Na]⁺. Найдено, %: C 61.67; H 6.66; N 10.02. 1.25C₂₇H₃₄N₄O₄·CH₂Cl₂. Вычислено, %: C 61.09; H 6.57; N 10.25.

3-({[1-(2,3-Диметоксибензил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]метиламино}метил)-6,9-диметилендекагидроазулено[4,5-*b*]фуран-2(9*bH*)-он (7*г*). Выход 82%, смесь диастереоизомеров, желтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 502, 667, 754, 894, 1002, 1048, 1076, 1176, 1227, 1272, 1433, 1485, 1589, 1641, 1699, 1766 (C=O), 2854, 2934, 3081. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 1.27–1.33 м, 1.92–2.05 м, 2.44–2.52 м, 2.80–2.95 м (14H, СН-терпеновый цикл + C²⁴H₂), 3.84 с и 3.88 с (6H, OCH₃), 3.93 с (2H, C²⁵H₂), 3.95 т (1H, C²H, ³*J*_{HH} 8.0 Гц), 4.77 уш. с, 4.87 уш. с, 5.05 уш. с, 5.18 уш. с (4H, C¹⁴H₂ + C¹³H₂), 5.54 уш. с (3H, C²³H₂ + NH), 6.83 д (1H, C¹⁹H, ³*J*_{HH} 8.0 Гц), 6.93 д (1H, C²¹H, ³*J*_{HH} 8.0 Гц), 7.04 т (1H, C²⁰H, ³*J*_{HH} 8.0 Гц), 7.54 с (1H, C¹⁶H). Спектр ЯМР ¹³C {¹H} (CDCl₃), δ _C, м. д.: 30.00 (C⁴H₂), 31.43 (C⁸H₂), 32.37 (C⁹H₂), 37.39 (C⁵H₂), 44.36 (C²⁵H₂), 45.09 (C¹²H), 46.66 (C²⁴H₂), 46.83 (C⁷H), 48.86 (C²³H₂), 51.66 (C³H), 55.66 и 60.75 (2 OCH₃); 85.82 (C²H), 108.99 (C¹⁴H₂), 111.80 (C¹³H₂), 113.02 (C¹⁹H), 121.51 (C²⁰H), 122.48 (C¹⁶H), 124.32 (C²¹H), 128.14 (C²²), 145.07 (C¹⁵), 146.86 (C⁶), 149.59 (C¹⁰), 151.52 (C¹⁷), 151.73 (C¹⁸), 177.58 (C¹¹=O). Масс-спектр (LC-MS ESI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 479.100 (13.38) [*M* + H]⁺, 501.100 (92.53) [*M* + Na]⁺, 979.300 (100.00) [2*M* + Na]⁺. Найдено, %: C 57.37; H 6.24; N 9.02. C₂₇H₃₄N₄O₄·1.4·CH₂Cl₂. Вычислено, %: C 57.09; H 6.21; N 9.38.

(5*S*,8*aR*)-3-({[1-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-илметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]метиламино}метил)-5,8*a*-диметил-3,3*a*,6,7,8,8*a*,9,9*a*-октагидронафто[2,3-*b*]фуран-2(5*H*)-он (8*a*). Выход 78%, смесь диастереоизомеров, желтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 518, 669, 775, 811, 927, 1120, 1039, 1149, 1181, 1216, 1249, 1339, 1376, 1447, 1492, 1504, 1758 (C=O), 2929, 3139. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 1.08 д (3H, C¹⁴H₃, ³*J*_{HH} 8.0 Гц), 1.12 с (3H, C¹³H₃), 1.07–1.12 м, 1.39–1.59 м, 1.74–1.85 м, 2.05–2.10 м, 2.35–2.50 м, 2.75–2.85 м, 2.95–3.05 м,

3.09–3.11 м (14H, C²⁴H₂ + СН-терпеновый цикл), 3.98 д (1H, C²⁵H_B, ²*J*_{HH} 12.0 Гц), 3.94 д (1H, C²⁵H_A, ²*J*_{HH} 12.0 Гц), 4.71–4.73 м (1H, C⁹H), 5.10 д (1H, C⁷H, ³*J*_{HH} 4.0 Гц), 5.39 с (2H, C²³H₂), 5.96 с (2H, OCH₂O), 6.74 с (1H, C²⁰H), 6.78 уш. с (2H, C¹⁷H + C²¹H), 7.42 с (1H, C¹⁶H). Спектр ЯМР ¹³C {¹H} (CDCl₃), δ _C, м. д.: 16.62 (C¹H₂), 22.72 (C¹⁴H₃), 28.45 (C¹³H₃), 32.61 (C²H₂), 32.78 (C⁶H₂), 37.41 (C⁸H), 38.17 (C³H), 41.97 (C²⁵H₂), 42.47 (C¹⁰H₂), 44.59 (C²⁴H₂), 45.49 (C¹¹H), 45.73 (C²³H₂), 53.76 (C⁵), 77.21 (C⁹H), 101.20 (OCH₂O), 108.37 (C²¹H), 108.41 (C²⁰H), 114.73 (C⁷H), 121.27 (C¹⁶H), 121.80 (C¹⁷H), 128.01 (C²²), 147.82 (C¹⁵), 148.07 (C⁴), 146.56 и 150.87 (C¹⁸ + C¹⁹), 177.67 (C¹²=O). Масс-спектр (LC-MS ESI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 465.100 (15.06) [*M* + H]⁺, 487.100 (100.00) [*M* + Na]⁺, 951.250 (96.51) [2*M* + Na]⁺. Найдено, %: C 60.78; H 6.38; N 10.76. 1.3C₂₆H₃₂N₄O₄·CH₂Cl₂. Вычислено, %: C 60.82; H 6.39; N 10.61.

(5*S*,8*aR*)-3-({[1-(4-Метоксибензил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]метиламино}метил)-5,8*a*-диметил-3,3*a*,6,7,8,8*a*,9,9*a*-октагидронафто[2,3-*b*]фуран-2(5*H*)-он (8*b*). Выход 80%, смесь диастереоизомеров, желтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 516, 554, 636, 669, 703, 786, 824, 896, 972, 1000, 1036, 1126, 1149, 1179, 1213, 1250, 1326, 1376, 1442, 1464, 1515, 1586, 1613, 1649, 1760 (C=O), 2868, 2929, 3137. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 1.07 д (3H, C¹⁴H₃, ³*J*_{HH} 8.0 Гц), 1.08–1.12 м (1H, СН-терпеновый цикл), 1.20 с (3H, C¹³H₃), 1.35–1.85 м, 2.05–2.20 м, 2.40–2.45 м, 2.77–3.15 м (10H, СН-терпеновый цикл), 3.79 с (3H, OCH₃), 3.90 уш. с (1H, NH), 3.92 д. т (1H, C⁹H, ³*J*_{HH} 12.0, C⁹H), 4.73–5.10 уш. с (2H, C²⁵H_A + C²⁵H_B), 5.43 уш. с (2H, C²³H₂), 6.88 д (2H, C¹⁷H + C²¹H, ³*J*_{HH} 8.0 Гц), 7.22 д (2H, C¹⁸H + C²⁰H, ³*J*_{HH} 8.0 Гц), 7.40 с (1H, C¹⁶H). Спектр ЯМР ¹³C {¹H} (CDCl₃), δ _C, м. д.: 16.22 (C¹H₂), 22.73 (C¹⁴H₃), 28.45 (C¹³H₃), 32.62 (C²H₂), 32.79 (C⁶H₂), 37.40 (C⁸H), 38.17 (C³H), 41.97 (C²⁵H₂), 42.47 (C¹⁰H₂), 44.56 (C²⁴H₂), 45.45 (C¹¹H), 45.68 (C²³H₂), 53.47 (C⁵), 55.12 (OCH₃), 77.22 (C⁹H), 114.24 (C¹⁷H + C²¹H), 114.71 (C⁷H), 121.30 (C¹⁶H), 126.39 (C²²), 129.50 (C¹⁸H + C²⁰H), 146.35 (C¹⁵), 150.88 (C⁴), 159.68 (C¹⁹), 177.65 (C¹²=O). Масс-спектр (LC-MS ESI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 451.150 (14.29) [*M* + H]⁺, 473.100 (93.93) [*M* + Na]⁺, 923.350 (100.00) [2*M* + Na]⁺. Найдено, %: C 63.64; H 6.59; N 10.91. 1.5C₂₆H₃₄N₄O₃·CH₂Cl₂. Вычислено, %: C 63.15; H 7.02; N 11.05.

(5S,8aR)-3-({[1-(3,4-Диметоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метиламино}метил)-5,8a-диметил-3,3a,6,7,8,8a,9,9a-октагидронафто[2,3-b]-фуран-2(5H)-он (8в). Выход 82%, смесь диастереоизомеров, желтое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 556, 636, 667, 755, 860, 877, 970, 1027, 1143, 1160, 1180, 1241, 1264, 1325, 1376, 1422, 1442, 1465, 1518, 1594, 1608, 1758 (C=O), 2868, 2930, 3138. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.07 д (3H, C^{14}H_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 1.09–1.13 м (1H, СН-терпеновый цикл), 1.20 с (3H, C^{13}H_3), 1.40–1.85 м, 2.06–2.11 м, 2.35–2.50 м, 2.75–3.15 м (10H, СН-терпеновый цикл), 3.84 с и 3.87 с (6H, OCH_3), 3.93 д. т (1H, C^9H , $^3J_{\text{HH}}$ 12.0 Гц), 4.74 уш. с и 5.11 уш. с (2H, $\text{C}^{25}\text{H}_\text{A} + \text{C}^{25}\text{H}_\text{B}$), 5.43 уш. с (2H, C^{23}H_2), 6.80–6.90 м (2H, $\text{C}^{21}\text{H} + \text{C}^{17}\text{H}$), 7.43 с (1H, C^{16}H). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3), δ_C , м. д.: 16.63 (C^1H_2), 22.74 (C^{14}H_3), 28.47 (C^{13}H_3), 32.64 (C^2H_2), 32.81 (C^6H_2), 37.45 (C^8H), 38.21 (C^3H), 41.99 (C^{25}H_2), 42.49 (C^{10}H_2), 44.58 (C^{24}H_2), 45.44 (C^{11}H), 45.72 (C^{23}H_2), 53.88 (C^5), 55.76 и 55.78 (2 OCH_3), 77.27 (C^9H), 111.09 (C^7H), 114.69 (C^{20}H), 120.72 (C^{21}H), 121.40 (C^{16}H), 126.75 (C^{22}), 146.37 (C^4), 149.24 (C^{19}), 150.98 (C^{18}), 177.72 ($\text{C}^{12}=\text{O}$). Масс-спектр (LC-MS ESI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 481.200 (13.80) [$M + \text{H}$] $^+$, 503.150 (87.79) [$M + \text{Na}$] $^+$, 983.350 (100.00) [$2M + \text{Na}$] $^+$. Найдено, %: С 60.28; Н 7.09; N 9.69. $1.25\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$. Вычислено, %: С 60.87; Н 6.91; N 10.21.

(5S,8aR)-3-({[1-(2,3-Диметоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метиламино}метил)-5,8a-диметил-3,3a,6,7,8,8a,9,9a-октагидронафто[2,3-b]-фуран-2(5H)-он (8г). Выход 85%, смесь диастереоизомеров, желтое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 636, 337, 754, 896, 1003, 1048, 1077, 1125, 1149, 1178, 1228, 1273, 1325, 1377, 1432, 1465, 1486, 1589, 1695, 1760 (C=O), 2868, 2930, 3142. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.08–1.7 м, 2.05–2.12 м, 2.35–2.46 м (18H, СН-терпеновый цикл), 2.82–3.13 м (3H, $\text{C}^8\text{H} + \text{C}^{24}\text{H}_2$), 3.85 с, 3.88 с (6H, OCH_3), 4.75 уш. с и 5.13 уш. с (2H, $\text{C}^{25}\text{H}_\text{A} + \text{C}^{25}\text{H}_\text{B}$), 5.54 уш. с (3H, $\text{C}^7\text{H} + \text{C}^{23}\text{H}_2$), 6.83 д (1H, C^{21}H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 6.93 д (1H, C^{19}H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.05 т (1H, C^{20}H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.54 с (1H, C^{16}H). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3), δ_C , м. д.: 14.40 (C^{14}H_3), 16.69 (C^1H_2), 22.79 (C^{13}H_3), 28.51 (C^3H), 32.70 (C^{25}H_2), 32.85 (C^{10}H_2), 37.46 (C^8H), 38.23 (C^{11}H), 42.06 (C^{24}H_2), 42.56 (C^{23}H_2), 48.85 (C^5), 55.66.74 и 60.74 (2 OCH_3), 77.29 (C^9H), 113.06 (C^{19}H), 114.75 (C^7H), 121.46 (C^{16}H), 121.56

(C^{20}H), 124.31 (C^{21}H), 128.15 (C^{22}), 146.95 (C^4), 150.99 (C^{17}), 152.60 (C^{18}), 177.62 ($\text{C}^{12}=\text{O}$). Масс-спектр LC-MS (ESI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 481.100 (37.73) [$M + \text{H}$] $^+$, 503.100 (100.00) [$M + \text{Na}$] $^+$, 983.250 (81.94) [$2M + \text{Na}$] $^+$. Найдено, %: С 55.36; Н 6.18; N 9.39. $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 1.6\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Вычислено, %: С 55.72; Н 6.41; N 9.09.

Исследование цитотоксического профиля производных сесквитерпеновых лактонов.

Культивирование клеток. Культуры клеток опухолевых линий A549 (легочная аденокарцинома), SH-SY5Y (нейробластома), Нер-2 (эпидермоидная карцинома гортани), HeLa (карцинома шейки матки) предоставлены Лабораторией генетики опухолевых клеток Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина и Институтом цитологии РАН. Клетки выращивали в среде DMEM (Gibco, Великобритания), содержащей фетальную бычью сыворотку (10% по объему) (ThermoFisher Scientific, Великобритания), L-глутамин (2 мМ.) (Gibco, Великобритания) и пенициллин-стрептомицин (1% по объему) (ПанЭко, Россия) при 37°C в увлажненной атмосфере CO_2 (5%). При достижении 80% конfluenceности клетки пассировали с использованием 0.25%-ного раствора трипсин-ЭДТА (ПанЭко, Россия).

Анализ выживаемости клеток. Жизнеспособность клеток определяли с помощью МТТ-теста [27]. Метод основан на восстановлении МТТ [3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолийбромид] митохондриальными дегидрогеназами живых клеток до кристаллов нерастворимого формазана, таким образом, количество образовавшегося формазана отражает жизнеспособность клеток. Каждую клеточную линию высевали в 96-луночные планшеты (1×10^4 клеток/лунку) и культивировали в течение 24 ч при 37°C в атмосфере CO_2 (5%). Инкубацию с веществами в выбранных концентрациях (0.1, 1, 10, 30, 100 мкМ.) проводили в течение 24 ч, затем в каждую лунку добавляли раствор МТТ (5 мг/мл в 0.9%-ном NaCl), клетки инкубировали 2 ч при 37°C. После удаления питательной среды в каждую лунку добавляли диметилсульфоксид для растворения формазана. Используя планшетный анализатор Victor 3 (PerkinElmer) определяли оптическую плотность при 530 нм за вычетом измеренного фонового поглощения при 620 нм. Значение концентрации,

вызывающее 50% ингибирование роста клеточной популяции (IC₅₀), определяли по кривым доза–реакция с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 9.0.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Артюшин Олег Иванович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6333-5973>

Шарова Елена Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5428-596X>

Николаева Наталья Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4111-638X>

Александрова Юлия Романовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5370-3370>

Семаков Алексей Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6434-8976>

Неганова Маргарита Евгеньевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9346-5920>

Брель Валерий Кузьмич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4695-3251>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Элементный анализ и регистрация спектров ЯМР, ИК и масс-спектров проведены при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации с использованием научного оборудования Центра исследования строения молекул Института элементоорганических соединений РАН. Оценка цитотоксической активности проведена с использованием оборудования Центра коллективного пользования Института физиологически активных веществ РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

В.К. Брель является членом редколлегии Журнала общей химии. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Du L., Robles A.J., King J.B., Powell D.R., Miller A.N., Mooberry S.L., Cichewicz R.H. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014. Vol. 53. P. 804. doi 10.1002/anie.201306549
2. Bauer A., Brönstrup M. // *Nat. Prod. Rep.* 2014. Vol. 31. P. 35. doi 10.1039/c3np70058e
3. Brown D.G., Lister T., May-Dracka T.L. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014. Vol. 24. P.413. doi 10.1016/j.bmcl.2013.12.059
4. Scheepstra M., Nieto L., Hirsch A.K.H., Fuchs S., Leysen S., Lam C.V., Panhuis L., Boeckel C.A.A., Wienk H., Boelens R., Ottmann C., Milroy L.-G., Brunsveld L. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014. Vol. 53. P. 6443. doi 10.1002/anie.201403773
5. Hattum H., Waldmann H. // *Am. Chem. Soc.* 2014. Vol. 136. P. 11853. doi 10.1021/ja505861d
6. Harvey A.L., Edrada-Ebel R., Quinn R.J. // *Nature Rev. Drug Discov.* 2015. Vol. 14. P. 111. doi 10.1038/nrd4510
7. Xu Y.-Z., Gu X.-Y., Peng S.-J., Fang J.-G., Zhang Y.-M., Huang D.-J., Chen J.-J., Gao K. // *Eur. J. Med. Chem.* 2015. Vol. 94. P. 284. doi 10.1016/j.ejmech.2015.03.001
8. Babaei G., Aliarab A., Abroon S., Rasmi Y., Aziz S.G.-G. // *Biomed. Pharmacother.* 2018. Vol. 106. P. 239. doi 10.1016/j.biopha.2018.06.131
9. Zhang S., Won Y.-K., Ong C.-N., Shen H.M. // *Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents.* 2005. Vol. 5. P. 239. doi 10.2174/1568011053765976
10. Rasul A., Khan M., Ali M., Li J., Li X. // *Hindawi Publ. Corp. Sci. World J.* 2013. Article ID 248532. doi 10.1155/2013/248532
11. Kretschmer N., Rinner B., Stuenkel N., Kaltenecker H., Wolf E., Kunert O., Boechzelt H., Leithner A., Bauer R., Lohberger B. // *Planta Med.* 2012. Vol. 78. P. 1749. doi 10.1055/s-0032-1315385
12. Sun C.-M., Syu W.-J., Don M.-J., Lu J.-J., Lee G.-H. // *J. Nat. Prod.* 2003. Vol. 66. P. 1175. doi 10.1021/np030147e
13. Kolb H.C., Finn M.G., Sharpless K.B. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001. Vol. 40. P. 2004. doi 10.1002/1522-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5
14. Artyushin O.I., Sharova E.V., Vinogradova N.M., Genkina G.K., Moiseeva A.A., Klemenkova Z.V., Orshanskaya I.R., Shtro A.A., Kadyrova R.A., Zrubayev V.V., Yarovaya O.I., Salakhutdinov N.F., Brel V.K. // *Biorg. Med. Chem. Lett.* 2017. Vol. 27. N 10. P. 2181. doi 10.1016/j.bmcl.2017.03.051
15. Artyushin O.I., Moiseeva A.A., Zarubaev V.V., Slita A.V., Galochkina A.V., Muryleva A.A., Borisevich S.S., Yarovaya O.I., Salakhutdinov N.F., Brel V.K. // *Chem. Biodiversity.* 2019. Vol. 16. e1900340. doi 10.1002/cbdv.201900340
16. Zhang Q., Lu Y., Ding Y., Zhai J., Ji Q., Ma Q., Yang M., Fan H., Long J., Tong Z., Shi Y., Jia Y., Han B. // *J. Med. Chem.* 2012. Vol. 55. P. 8757.
17. Kumara Ch.P., Devia A., Yadava P.A., Vadaparthi R.R., Shankaraiah G., Sowjanya P., Jain N., Babua K.S. // *J. Asian Nat. Prod. Res.* 2016. Vol. 18. N 11, P. 1063. doi 10.1080/10286020.2016.1193012

18. *Schaefer M., Hanik N., Kilbinger A.F.M.* // *Macromolecules*. 2012. Vol. 45. N 17. P. 6807. doi 10.1021/MA301061Z
19. *Maddani M., Prabhu K.R.* // *Tetrahedron Lett.* 2008. Vol. 49. N 29-30. P. 4526. doi 10.1016/J.TETLET.2008.05.047
20. *Lakshman M.K., Singh M.K., Kumar M., Chamala R.R., Yedulla V.R., Wagner D., Leung E., Yang L., Matin A., Ahmad S.* // *Beilstein J. Org. Chem.* 2014. Vol. 10. P. 1919. doi 10.3762/bjoc.10.200
21. *Lin X., Peng Z., Su C.* // *Int. J. Mol. Sci.* 2015. Vol. 16. P. 10888. doi 10.3390/ijms160510888
22. *Nie Y., Wang Z., Chai G., Xiong Y., Li B., Zhang H., Xin R., Qian X., Tang Z., Wu J., Zhao P.* // *Molecules*. 2019. Vol. 24. N 8. P. 1510. doi 10.3390/molecules24081510
23. *Woo J.-H., Ahn J.-H., Jang D.S., Choi J.-H.* // *Am. J. Chin. Med.* 2019. Vol. 47. N 6. P. 1289. doi 10.1142/S0192415X19500666
24. *Li Q., Wang Z., Xie Y., Hu H.* // *Biomed. Pharmacother.* 2020. Vol. 125. P. 109955. doi 10.1016/j.biopha.2020.109955
25. *Семаков А., Клочков С.* // *Хим. раст. сырья.* 2020. 3. С. 145. doi 10.14258/jcrpm.2020034681
26. *Семаков А.В., Аникина Л.В., Клочков С.Г.* // *Био-орг. хим.* 2021. Т. 47. № 4. С. 513. doi 10.31857/S0132342321040187; *Semakov A.V., Anikina L.V., Klochkov S.G.* // *Russ J Bioorg Chem.* 2021. Vol. 47. P. 906. doi 10.1134/S106816202104018X
27. *Matsuda H., Kageura T., Inoue Y., Morikawa T., Yoshikawa M.* // *Tetrahedron*. 2000. Vol. 56. N 39. P. 7763. doi 10.1016/S0040-4020(00)00696-7
28. *Präbst K., Engelhardt H., Ringgeler S., Hübner H.* In: *Cell Viability Assays. Methods in Molecular Biology / Eds D.F. Gilbert, O. Friedrich.* New York: Humana Press, 2017. Vol. 1601. P. 1. doi 10.1007/978-1-4939-6960-9_1

Modification of Sesquiterpene Lactones – Dehydrocostus Lactone and Alantolactone – by Click Chemistry Method. Cytotoxic Activity of the Obtained Conjugates

O. I. Artyushin^a, E. V. Sharova^a, N. S. Nikolaeva^b, Yu. R. Aleksandrova^b,
A. V. Semakov^b, M. E. Neganova^{a,b}, and V. K. Brel^{a,*}

^a *Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia*

^b *Institute of Physiologically Active Substances, Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, 142432 Russia*

*e-mail: v_brel@mail.ru

Received March 15, 2022; revised April 18, 2022; accepted April 21, 2022

A method for modifying sesquiterpene lactones using the click chemistry methodology has been developed. A series of conjugates of alantolactone and dehydrocostus lactone with alkoxy substituted benzylazides was obtained and their cytotoxic profile with respect to tumor cells of the A549, SH-SY5Y, Hep-2 and HeLa lines was evaluated. It has been shown that derivatives containing dehydrocostus lactone motif in their structure exhibit the highest cytotoxic activity.

Keywords: sesquiterpene lactones, alantolactone, dehydrocostus lactone, click chemistry, cycloaddition, azides, acetylenes, cytotoxicity