

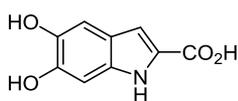
Биологическая активность и синтез 5,6-дигидроксииндол-2-карбоновой кислоты – биосинтетического предшественника меланинов (микрообзор)

Михаил А. Барабанов^{1*}, Георгий С. Мартьянов¹, Александр В. Пестов^{1,2}

¹ Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. Софьи Ковалевской, 22/20, Екатеринбург 620108, Россия; e-mail: flimsey@mail.ru

² Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
ул. Мира, 28, Екатеринбург 620078, Россия; e-mail: pestov@ios.uran.ru

Поступило 22.11.2020
Принято 5.02.2021



В микрообзоре рассмотрены биологическая активность и способы получения природных пигментов меланинов и их биосинтетического предшественника – 5,6-дигидроксииндол-2-карбоновой кислоты. Приводятся ключевые методы синтеза 5,6-дигидроксииндол-2-карбоновой кислоты, описанные за последние 8 лет (2012–2020 гг.).



Михаил Александрович Барабанов родился в 1980 г. в Свердловске, Россия. В 2007 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук, выполненную под руководством д. х. н., профессора В. Я. Сосновских. В настоящее время является научным сотрудником лаборатории органических материалов Института органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН. Область научных интересов: синтез и биологическая активность геропротекторов и эндогенных метаболитов.



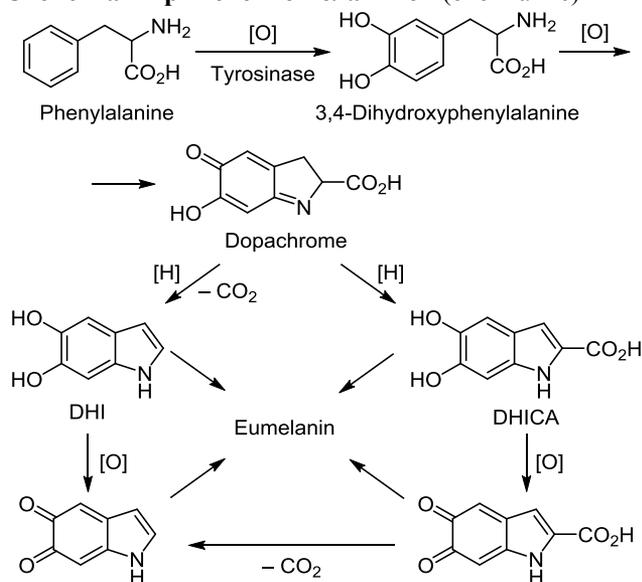
Георгий Сергеевич Мартьянов родился в 1998 г. в Богдановиче, Россия. В 2020 г. окончил химический факультет Уральского федерального университета им. первого Президента России Б. Н. Ельцина. В настоящее время является инженером-исследователем лаборатории органических материалов Института органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН. Область научных интересов: синтез лекарственных средств и химия природных веществ.



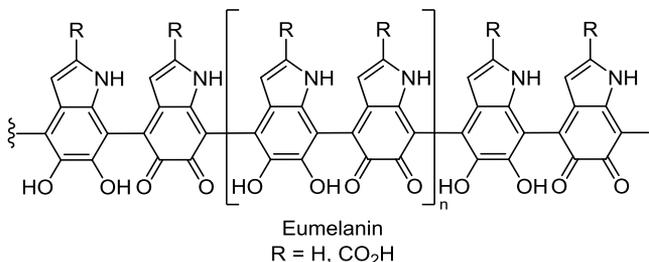
Александр Викторович Пестов родился в 1981 г. в Свердловске, Россия. В 2007 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук, в 2011 г. получил звание доцента. В настоящее время является старшим научным сотрудником лаборатории органических материалов Института органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН. Область научных интересов: синтез и свойства хелатирующих лигандов на основе функциональных производных аминокислот и аминоспиртов.

Свойства и применение меланинов

Известно, что содержащиеся в организме человека природные пигменты – меланины – способны защищать живые ткани от УФ излучения.¹ На основе растительных меланинов созданы и запатентованы средства, обладающие противовирусной активностью в отношении вирусов гриппа, вируса простого герпеса 2-го типа, ВИЧ-1 и вируса осповакцины,² а ранее в СССР были разработаны меланинсодержащие иммуномодуляторы, например Бефунгин, для борьбы с онкологическими заболеваниями, в том числе у пациентов с раком IV стадии.³ По сравнению с известными лекарственными препаратами, природные меланины в качестве терапевтических средств обладают рядом преимуществ: широким спектром действия, разнообразной полезной биологической активностью, низкой токсичностью, однако у них есть и ряд недостатков. В первую очередь сложный процесс выделения, а также ограниченная растворимость в H₂O самих пигментов и, как следствие, низкая биодоступность. Поскольку меланины являются карбоксисодержащими биополимерами, их необходимо переводить в анионную форму, которая лучше растворяется в H₂O. Возникают сложности также и с очисткой природных меланинов. В живых организмах они присутствуют в виде комплексов с белками, от которых их необходимо отделять. Процесс тщательной очистки требует диализа с использованием большого количества деионизированной H₂O, что увеличивает себестоимость конечного продукта.⁴ В свою очередь, биосинтез меланина у млекопитающих начинается с фенилаланина, поступающего в организм с пищей, и представляет собой последовательные стадии окисления с участием ферментов и эндогенной H₂O₂.

Свойства и применение меланинов (окончание)

На последних стадиях биосинтеза меланинов присутствуют 5,6-дигидроксииндол (DHI) и 5,6-дигидроксииндол-2-карбоновая кислота (DHICA), окислительное сочетание которых и приводит к природному эумеланину.¹

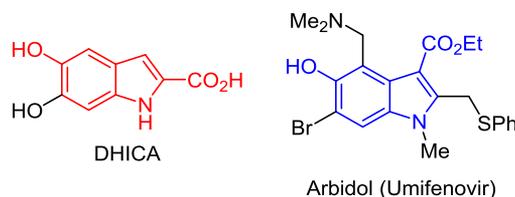


В настоящее время внимание исследователей привлекают природные предшественники – небольшие молекулы, из которых организм строит свою активную меланиновую защиту, например DHICA.

Биологическая активность DHICA

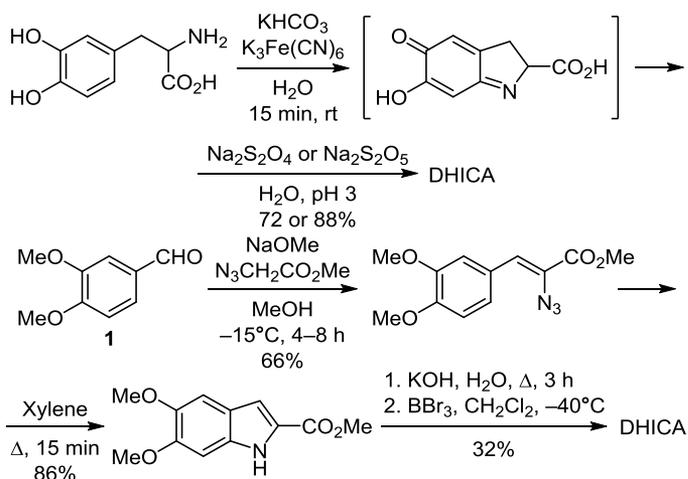
Вследствие низкого молекулярного веса и небольшого размера молекул, эндогенные предшественники меланина обладают преимуществами применения в качестве лекарственных средств по сравнению с конечными биополимерами. В первую очередь предшественники меланина отличаются лучшим проникновением в ткани и, как следствие, обладают более ярко выраженной защитной функцией. Работы по исследованию биологических свойств предшественников меланина и их аналогов начались сравнительно недавно, и вскоре было обнаружено обезболивающее действие DHICA на мышцах.⁵ Подобно меланину, DHICA обладает цитотоксичным действием, в частности на опухолевые клетки линии МТ-4.⁶ Эспозито и сотр. подтвердили ранее обнаруженную⁷ способность DHICA ингибировать как РНК-зависимую ДНК-полимеразу, так и интегразу ВИЧ-1.⁸ В целом биологическое действие DHICA оказалось схожим с действием меланина и проявляется при ее введении в организм в меньших

количествах, чем необходимые для такого же эффекта количества меланинов. Однако пока непонятно, это связано с собственной активностью DHICA или с тем, что при попадании в клетку она далее превращается в меланин, который и оказывает соответствующее действие. Из известных лекарственных средств ближайшим структурным аналогом DHICA является противовирусный препарат Арбидол, который содержит фрагмент гидроксииндолкарбоновой кислоты, проявляет широкий спектр противовирусной активности и используется в комплексной терапии для лечения коронавируса SARS-CoV-2.⁹

**Методы синтеза DHICA**

Традиционным методом синтеза DHICA является окисление 3,4-дигидроксифенилаланина. В качестве окислителя используют гексацианоферраты и другие соединения, при этом промежуточно образующийся допачром превращают в DHICA под действием Na₂S₂O₄¹⁰ или Na₂S₂O₅.¹¹

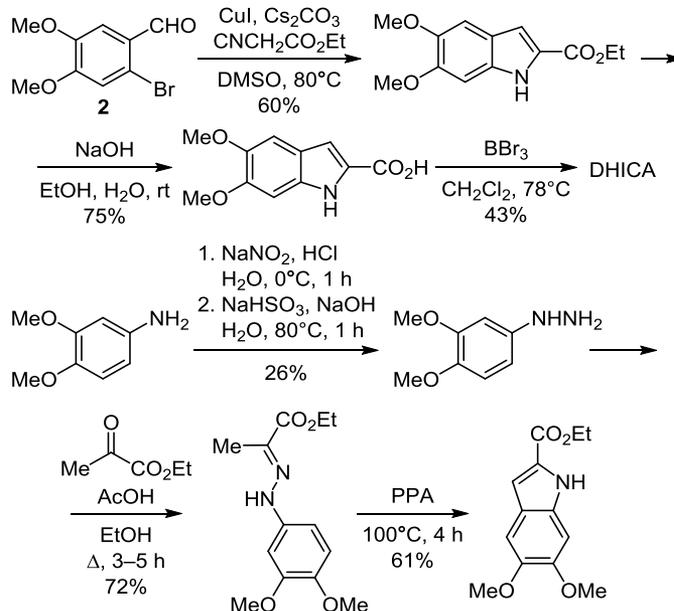
Другой способ получения DHICA представляет собой четырехстадийный метод, включающий синтез индолов по Хеметсбергеру–Книгтелло.¹² На первой стадии осуществляют конденсацию вератрового альдегида (1) с метилазидоацетатом. Последующей термической генерацией нитрена, его циклизацией в эфир индолкарбоновой кислоты и дальнейшим гидролизом получают метилированную по фенольным гидроксилам DHICA. Защитные метильные группы удаляют с помощью BBr₃.¹³



Методы синтеза DHICA (окончание)

Авторы работы¹⁴ для синтеза DHICA используют путь, включающий катализируемое CuI сочетание 2-бром-4,5-диметоксибензальдегида (**2**) с этилизоцианоацетатом с последующей циклизацией, приводящее к эфиру 5,6-диметоксииндол-2-карбоновой кислоты, дальнейший гидролиз сложноэфирной группы и деметилирование с применением BBr₃.

Для получения ключевого интермедиата в синтезе DHICA – 5,6-диметоксииндол-2-карбоновой кислоты – применяют классический метод синтеза индолов по Фишеру через эфир [(3,4-диметоксифенил)гидразон]-пировиноградной кислоты с дальнейшей перегруппировкой в этиловый эфир индол-2-карбоновой кислоты нагреванием в полифосфорной кислоте.¹²

**Выводы**

Таким образом, указанные способы получения DHICA являются многостадийными, что делает актуальным развитие новых подходов к синтезу

DHICA с целью повышения доступности химического сырья для создания новых лекарственных препаратов.

Список литературы

- Solano, F. *New J. Sci.* **2014**, 1.
- Теплякова, Т. В.; Пучкова, Л. И.; Косогова, Т. А.; Булычев, Л. Е.; Шишкина, Л. Н.; Мазуркова, Н. А.; Гашникова, Н. М.; Балахнин, С. М.; Кабанов, А. С.; Казачинская, Е. И.; Афонина, В. С. Патент РФ 2480227.
- Змитрович, И. В.; Денисова, Н. П.; Баландайкин, М. Э.; Белова, Н. В.; Бондарцева, М. А.; Переведенцева, Л. Г.; Перельгин, В. В.; Яковлев, Г. П. *Формулы фармации* **2020**, 2, 84.
- Огарков, Б. Н.; Огаркова, Г. Р.; Самусенок, Л. В. *Лекарственные грибы из экосистем Южного Байкала; Время странствий: Иркутск*, 2012.
- Ducki, S.; Bennis, K.; Eschaliere, A.; Buserrolles, J.; Lesage, F.; Rodriguez, N.; Vivier, D. US Patent 10214476.
- Sechi, M.; Casu, F.; Campesi, I.; Fiori, S.; Mariani, A. *Molecules* **2006**, 11, 968.
- Yu, S.; Zhao, G. *Curr. Med. Chem.* **2012**, 19, 5536.
- Esposito, F.; Sechi, M.; Pala, N.; Sanna, A.; Koneru, P. C.; Kvaratskhelia, M.; Naesens, L.; Corona, A.; Grandi, N.; di Santo, R.; D'Amore, V. M.; Di Leva, F. S.; Novellino, E.; Cosconati, S.; Tramontano, E. *Antiviral Res.* **2020**, 174, 104671.
- Rabby, Md. I. I. *J. Pharm. Pharm. Sci.* **2020**, 23, 58.
- Nakagawa, S.; Tachrim, Z. P.; Kurokawa, N.; Ohashi, F.; Sakihama, Y.; Suzuki, T.; Hashidoko, Y.; Hashimoto, M. *Molecules* **2018**, 23, 1943.
- Li, Z.; Wang, T.; Zhu, F.; Wang, Z.; Li, Y. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, 31, 783.
- Shen, Q.-K.; Deng, H.; Wang, S.-B.; Tian, Y.-S., Quan, Z.-S. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 173, 15.
- Huang, Z.; Kwon, O.; Huang, H.; Fadli, A.; Marat, X.; Moreau, M.; Lumb, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 11963.
- Deng, H.; Fang, Y. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, 3, 550.