

УДК 547.024, 547.422.4

**ПОВЫШЕНИЕ ВОДОРАСТВОРИМОСТИ АЛКИЛИРОВАННЫХ ВЕРДАЗИЛЬНЫХ
РАДИКАЛОВ ЗА СЧЕТ ВВЕДЕНИЯ ФРАГМЕНТОВ ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ**

Е.С. Ковальская, Д.Е. Воткина

Научный руководитель: доцент, к.х.н. П.В. Петунин

Национальный исследовательский Томский политехнический университет,

Россия, г. Томск, пр. Ленина, 30, 634050

E-mail: esk42@tpu.ru

**INCREASING THE WATER SOLUBILITY OF ALKYLATED VERDAZYL RADICALS BY
FUNCTIONALIZING WITH POLYETHYLENE GLYCOL FRAGMENTS**

E.S. Kovalskaya, D.E. Votkina

Scientific Supervisor: associate professor, PhD P.V. Petunin

Tomsk Polytechnic University, Russia, Tomsk, Lenin str., 30, 634050

E-mail: esk42@tpu.ru

***Abstract.** Alkylated verdazyl radicals can be considered as new and promising agents for photodynamic therapy. Their main limitation is their extremely low water solubility that is important for further biological investigations. To solve this problem, we decided to functionalize the molecule with polyethylene glycol fragment. In this work, we synthesized two pegylated alkylated verdazyl radicals which have higher water solubility, and proposed two routes for the synthesis of such molecules. The obtained result opens up new perspectives for the development of oxygen-independent photodynamic therapy.*

Введение. В настоящее время проблема онкологических заболеваний стоит крайне остро: рак считается одной из основных причин смерти в большинстве стран и является серьезным препятствием на пути увеличения глобальной продолжительности жизни [1]. Ввиду этого, создание и улучшение способов лечения опухолевых заболеваний остается важной и актуальной задачей. В качестве многообещающего альтернативного неинвазивного метода современная онкология предлагает фотодинамическую терапию (ФДТ), основанную на введении в организм пациента фотоактивных соединений, их накоплении в опухолевых тканях и последующей активации светом видимой области с образованием активных форм кислорода, которые приводят к гибели злокачественных клеток [2]. ФДТ характеризуется рядом преимуществ и успешно применяется для лечения рака, однако существует ряд ограничений, в том числе – низкая эффективность при пониженном содержании кислорода. Одной из стратегий создания кислородонезависимой ФДТ является использование в качестве сенсibilizаторов органических соединений с лабильными связями, которые непосредственно станут источниками активных радикалов [3, 4].

В нашей научной группе проводятся исследования возможности применения в качестве фотосенсibilizаторов алкилированных вердазильных радикалов (**AlkVz**). При облучении светом **AlkVz** происходит гомолиз связи C-N с образованием вердазильного и алкильного радикалов [5]. Основной проблемой применения полученных ранее соединений оказалась крайне низкая водорастворимость для

их последующего использования в качестве агентов ФДТ. Для ее решения нами предложено ввести в структуру молекулы фрагмент полиэтиленгликоля. Таким образом, целью работы является разработка схемы синтеза водорастворимых пегилированных алкилвердазилов **1, 2**.

Экспериментальная часть. Синтез алкилированных вердазилов и введение в их структуру фрагмента полиэтиленгликоля осуществлялся в соответствии с разработанной нами схемой (рисунок 1). Было реализовано два различных подхода к проведению синтеза: в первом случае было решено сначала получить пегилированный сложный эфир алкильного фрагмента **6**, затем провести реакцию радикального присоединения с переносом атомов с образованием конечного алкилвердазила **1**. Альтернативный путь синтеза подразумевает получение алкилвердазила **11** с последующим введением полиэтиленгликольного фрагмента в его структуру.

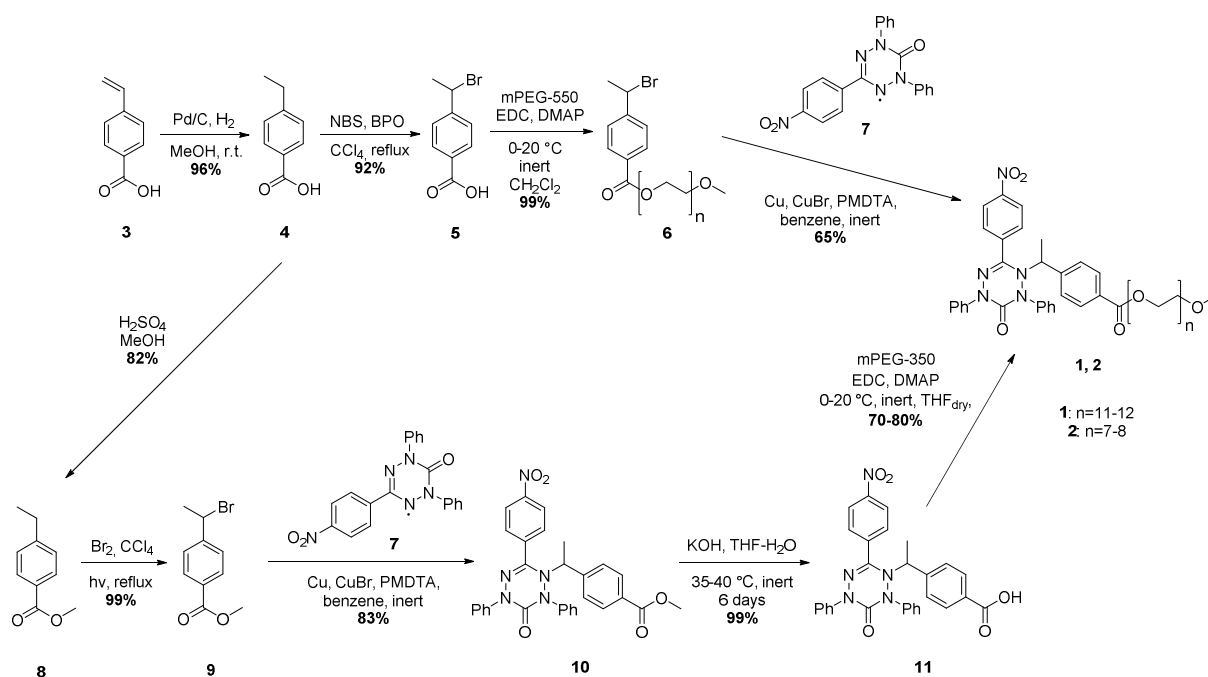


Рис. 1. Схема синтеза пегилированных алкилвердазилов

Результаты. В ходе работы были успешно синтезированы с высоким выходом и выделены пегилированные алкилвердализы **1, 2**.

В качестве исходного реагента была выбрана 4-винилбензойная кислота **3**, которая была каталитически восстановлена на первой стадии исследования. Далее было предложено два возможных пути проведения синтеза. В первом случае было проведено радикальное бромирование 4-этилбензойной кислоты **4** N-бромсукцинимидом. Далее соединение **5** вовлекалось в реакцию этерификации по Стеглиху монометилловым эфиром полиэтиленгликоля ($M_w = 550$ г/моль). Успешного проведения синтеза добились при замене стандартно используемого в такой реакции дициклогексилкарбодиимида (DCC) в качестве связующего реагента на 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDC). Затем было проведено алкилирование NO_2 -содержащего 6-оксовердазильного радикала **7** полученным эфиром **6**. Наличие нитрогруппы в структуре радикала **7** обусловлено необходимостью увеличения максимума поглощения получаемых веществ выше 400 нм, поскольку применение УФ-облучения способствует появлению трудностей при использовании потенциального препарата в клинической практике и может быть опасным для пациентов. Алкилвердазил **1** был синтезирован и выделен с выходом 65%.

Для осуществления синтеза по второму пути была проведена этерификация 4-этилбензойной кислоты **4** метанолом, с последующим бромированием полученного эфира **8**. Затем соединение **9** использовалось в качестве алкилирующего агента для NO₂-содержащего 6-оксовердазильного радикала **7**. Для пегилирования алкилвердазила **10** проводился гидролиз сложноэфирной группы с последующей этерификацией по Стеглиху монометилловым эфиром полиэтиленгликоля (M_w = 350 г/моль). Алкилвердазил **2** был синтезирован и выделен с выходом 70-80%.

Образцы соединений **1** и **2** были направлены на дальнейшие исследования цитотоксичности.

Заключение. В ходе исследования было достигнуто повышение водорастворимости алкилированных вердазильных радикалов посредством введения фрагментов полиэтиленгликоля в их структуру. Были успешно синтезированы два пегилированных алкилвердазила и предложены два различных пути их синтеза. Это расширяет возможности дальнейших исследований применения данных соединений в качестве фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии, что открывает новые перспективы ее развития как кислороднезависимого метода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sung H. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2021. – V. 71. – №. 3. – P. 209-249.
2. Sai D. L. et al. Tailoring photosensitive ROS for advanced photodynamic therapy // *Experimental & Molecular Medicine*. – 2021. – V. 53. – №. 4. – P. 495-504.
3. Dolmans D. E., Fukumura D., Jain R. K. Photodynamic therapy for cancer // *Nature reviews cancer*. – 2003. – V. 3. – №. 5. – P. 380-387.
4. Larue L. et al. Design of a targeting and oxygen-independent platform to improve photodynamic therapy: A proof of concept // *ACS Applied Bio Materials*. – 2021. – V. 4. – №. 2. – P. 1330-1339.
5. Votkina D. E. et al. Alkylverdazyls as a Source of Alkyl Radicals for Light-Triggered Cancer Cell Death // *Molecular pharmaceutics*. – 2021. – V. 19. – №. 1. – P. 354-357.