**Синтез пролекарственного препарата на основе колхифолина и гистидина**

***Романов К.А.***

*Студент, 4 курс бакалавриата*

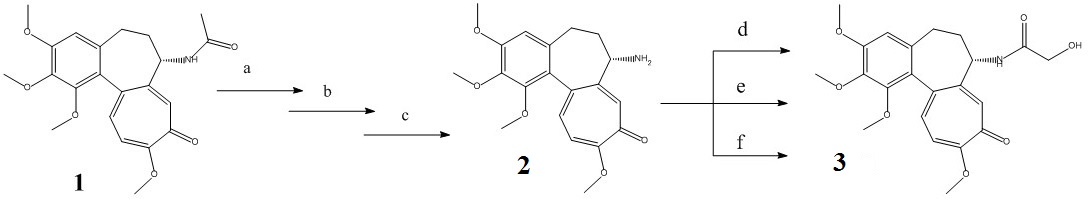
*Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского,*

*Нижний Новгород, Россия*

*E-mail: romanovgod@yandex.ru*

Конъюгат колхицина и L-гистидина может проявлять противоопухолевую активность с более высоким терапевтическим индексом по сравнению с колхицином.

Синтез целевого продукта включает стадию получения колхифолина по известной методике [1]:

****Схема 1. a. Boc2O, TEA, DMAP, MeCN – **62%** d. HO-CH2-C(O)OH, DIC or DCC, TEA, NHS, DCM – **25%**

b. MeONa, MeOH – **73%** e. CF3C(O)O-CH2-C(O)-Cl, Py, DCM – **15%**

c. TFA, DCM – **99%** f. HO-CH2-C(O)OH, 2,4,6-трихлорбензоилхлорид, TEA, DMAP, DCM – **42%**

Были использованы другие механизмы амидирования, включая модификацию гликолевой кислоты до трифторацетилгликолилхлорида (Схема 1, e) [2]; а также нуклеофильное замещение в гликолевой кислоте с использованием 2,4,6-трихлорбензоилхлорида (Схема 1, f). Последняя показала наилучший результат. Все полученные по реакциям a-f вещества выделены в чистом виде методом колоночной хроматографии, чистота доказана ЯМР-спектроскопией.

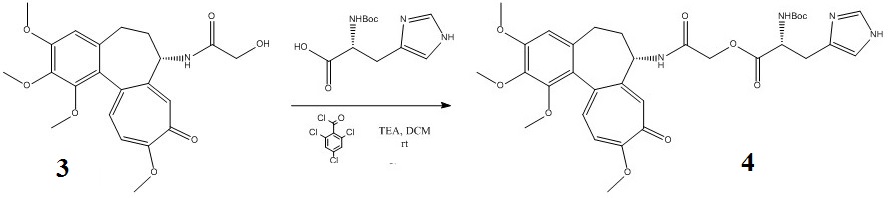
Этерификацию колхифолина **3** коммерчески доступным Nα-*трет*-бутоксикарбонил-L-гистидином (Boc-His-OH) проводили по схеме:

Схема 2.

Выход конъюгата **4**, полученного по данной методике, составил 44%.

**Литература**

1. Bart J. Crielaard, Steffen van der Wal, Huong Thu Le, Aloïs T.L.Bode, Twan Lammers, Wim E. Hennink, Raymond M. Schiffeleres, Marsel H.A.M. Fens, Gert Storm/ European Journal of Pharmaceutical Sciences **45**, 2012, 429-435.
2. Maria A. Iorio, Marisa Molinari et Arnold Brossi. Can. J. Chem. **59**, 1981, 283.