Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова Дальневосточного отделения Российской академии наук

На правах рукописи

Гирич Елена Валерьевна

Низкомолекулярные вторичные метаболиты грибов Южно-Китайского моря

1.4.9 – биоорганическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель: к.х.н. Юрченко А. Н.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ4
2 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР10
2.1 Морские микроскопические грибы – продуценты уникальных вторичных
метаболитов
2.2 Южно-Китайское море – перспективный район Мирового океана для поиска
грибов-продуцентов биоактивных соединений13
2.2 Липиды
2.3 Пептиды
2.4 Алкалоиды
2.5 Поликетидные производные
2.6 Терпеноиды
2.7 Меротерпеноиды
2.8 Соединения неустановленного биогенеза
2.9 Заключение
З ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ64
3.1 Скрининг
3.2 Установление строения индивидуальных соединений из <i>Penicillium</i> sp. КММ 4672
3.3 Установление строения индивидуальных соединений из Aspergillus flocculosus
3.4 Установление строения индивидуальных соединений из Aspergillus niveoglaucus
3.4.1 Предполагаемый путь биосинтеза нивеоглауцинов А и В
3.5 Установление строения индивидуальных соединений из Aspergillus terreus
3.6 Биологическая активность выделенных соединений
3.6.1 Биологическая активность метаболитов <i>Penicillium</i> sp. KMM 4672112

3.6.2 Биологическая активность метаболитов Aspergillus niveoglaucus114
3.6.3 Биологическая активность метаболитов Aspergillus flocculosus11
3.6.4 Биологическая активность метаболитов Aspergillus terreus120
4 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ12
4.1 Приборы и оборудование
4.2 Хроматография
4.3 Биологический материал 12.
4.4 Выделение индивидуальных соединений из <i>Penicillium</i> sp. КММ 4672 123
4.5 Выделение индивидуальных соединений из Aspergillus flocculosus 13-
4.6 Выделение индивидуальных соединений из Aspergillus niveoglaucus 14
4.7 Выделение индивидуальных соединений из Aspergillus terreus 14:
4.8 Методы определения биологической активности
4.8.1 Антирадикальная активность
4.8.2 Культуры клеток
4.8.3 Цитотоксическая активность
4.8.5 Анализ влияния соединений на образование колоний раковых
клеток154
4.8.6 Клеточные модели болезни Паркинсона, индуцированные различными
нейротоксинами155
4.8.7 Статистическая обработка данных155
5 ВЫВОДЫ
6 СПИСОК ЦИТИРУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ15°

1 ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Одним из наиболее богатых источников биологически активных соединений с самого начала их поиска являются микроорганизмы, в частности грибы. Наземные экоформы грибов стали источниками нескольких десятков лекарственных средств от пенициллина и других антибиотиков, до ловастатина, первого коммерческого статина, и финголимода, первого перорального препарата для терапии рассеянного склероза, относительно недавно одобренного FDA и EMA. Однако, в настоящее время из грибов обычных наземных экосистем выделяются в основном известные метаболиты. При этом известно, что экстремальные условия обитания побуждают микроскопические грибы продуцировать наиболее необычные соединения. Одним из вариантов экосистем с экстремальными условиями является морская среда. Физические факторы, воздействующие на морские грибы – это высокое содержание ионов натрия, низкие температуры, олиготрофный тип питания, высокое гидростатическое давление – обуславливают способность морских грибов к синтезу необычных по структуре метаболитов, которые часто обладают разнообразной биологической активностью. Так, из морских грибов были выделены уникальные по структуре биологически активные соединения, которые не были обнаружены у наземных экоформ, несмотря на более чем 70-летнюю историю таких исследований. К таким соединениям относятся большое количество хлорсодержащих метаболитов, макролиды и пептиды с высокой антивирусной активностью. Среди морских грибов были найдены продуценты соединений фермент-ингибирующей, противовоспалительной, антифунгальной и антибактериальной активностью, в том числе в отношении лекарственно устойчивых штаммов бактерий.

<u>Цель и задачи исследования.</u> Целью настоящей работы являлось выделение и установление строения вторичных метаболитов факультативных морских грибов, изолированных из различных субстратов, собранных у вьетнамского побережья Южно-Китайского моря, а также определение биологической активности выделенных соединений.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- 1) провести отбор новых перспективных грибов-продуцентов, выделенных из различных субстратов, собранных у вьетнамского побережья Южно-Китайского моря;
- 2) выделить индивидуальные природные соединения из экстрактов изолятов отобранных грибов;
- 3) установить строение новых метаболитов и идентифицировать ранее известные соединения;
 - 4) исследовать биологическую активность выделенных соединений.

Научная новизна и практическая ценность работы. Из экстрактов четырех штаммов морских грибов, выделенных из различных субстратов, собранных в Южно-Китайском море (Penicillium sp. KMM 4672, Aspergillus flocculosus 01NT.1.12.3, A. niveoglaucus 01NT.1.10.4 и A. terreus LM.1.5) в результате хроматографического разделения было выделено 61 индивидуальное соединение различной химической природы. При помощи спектральных методов анализа и химических превращений установлено строение 17 новых соединений: четырех дикетопиперазиновых, эпидитиодикетопиперазиновых трех И одного триптаминового алкалоидов, меросесквитерпеноида, трех поликетидных производных, сесквитерпеноидов, двух трех трипептидных производных. Идентифицированы структуры 44 ранее описанных соединений.

Впервые исследована цитотоксическая активность, влияние на рост колоний опухолевых клеток, а также нейропротекторные свойства на моделях болезни Паркинсона, индуцированной различными нейротоксинами, ряда метаболитов морских грибов.

Практическое значение данного исследования состоит в поиске и выделении новых биоактивных природных низкомолекулярных метаболитов морских грибов.

Положения, выносимые на защиту.

- 1) Морской гриб *Penicillium* sp. КММ 4672 является богатым источником дикетопиперазиновых алкалоидов и поликетидных соединений.
- 2) Морской гриб *Aspergillus niveoglaucus* 01NT.1.10.4 продуцировал новые поликетидные производные нивеоглауцины A и B, а также ряд ранее известных пренилированных индолдикетопиперазиновых алкалоидов, среди которых (+)- и

- (–)-криптоэхинулины В, впервые выделенные из рацематной смеси как индивидуальные соединения.
- 3) Предложена схема биосинтеза новых метаболитов гриба A. niveoglaucus 01NT.1.10.4 из общего предшественника – ауроглауцина.
- 4) Морской гриб *А. terreus* LM.1.5 продуцирует новые циклотрипептидные производные, содержащие фрагмент коричной кислоты, а также является богатым источником бисиндолбензохиноновых алкалоидов.
- 5) Морской гриб *A. flocculosus* 01NT.1.12.3 является источником новых биологически активных дримановых сесквитерпеноидов и их нитробензоильных эфиров, а также тетрациклических меротерпеноидов.

Апробация работы. Материалы работы были представлены на III Всероссийской студенческой конференции с международным участием «Химия и химическое образование XXI века» (г. Санкт- Петербург, 2015 г.), 1st Russian-Vietnamese Workshop on Marine Fungal Metabolites and Their Bioactivities (Нячанг, Вьетнам, 2017 г.), международном симпозиуме 3rd International Symposium on Life Science (г. Владивосток, 2018 г.), Научной конференции, посвященной 55-летию ТИБОХ ДВО РАН и 90-летию со дня рождения его основателя академика Г.Б. Елякова (Владивосток, 2019 г.), международном симпозиуме XVI International Symposium on Marine Natural Products & XI European Conference on Marine Natural Products (г. Пенише, Португалия, 2019 г.) и XVII Всероссийской молодежной онлайн школы-конференции ТИБОХ ДВО РАН «Актуальные проблемы химии и биологии» (г. Владивосток, 2020 г.).

<u>Публикации.</u> По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России.

<u>Личный вклад автора в проведение исследования.</u> Автором был выполнен анализ литературных данных по теме исследования, планирование экспериментов, получена основная часть результатов, подготовлены научные статьи и сделаны доклады на конференциях. На защиту вынесены только те положения и результаты, в получении которых роль автора была определяющей.

<u>Структура и объем диссертации.</u> Диссертация состоит из введения, литературного обзора, посвященного некоторым классам вторичных метаболитов морских грибов, выделенных из различных субстратов Южно-Китайского моря,

обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, включающего 221 цитируемую работу. Работа изложена на 171 странице, содержит 24 таблицы и 47 рисунков.

Автор выражает глубокую признательность своему научному руководителю к.х.н. Юрченко А. Н. Также автор благодарит Сметанину О.Ф. за бесценную помощь в работе, полезные научные консультации и поддержку, д.б.н. Пивкина М.В., к.б.н. Худякову Ю.В., к.б.н. Киричук Н.Н. и сотрудников Нячангского научного института прикладных технологий (г. Нячанг, Вьетнам) Phan Thi Hoai Trinh и Ngo Thi Duy Ngoc за выделение, наращивание и определение исследованных штаммов грибов и исследование антибактериальной активности выделенных соединений, д.х.н. Калиновского А.И. и Расина А.Б. за получение ЯМР-спектров, к.х.н. Попова Р.С. за получение масс-спектров, к.х.н. Журавлеву О.И., к.х.н. Колесникову С.А. и к.х.н. Ляхову Е.Г. за полезные научные консультации, к.ф.-м.н. Глазунова В.П. и Ким Н.Ю. за получение ИК, УФ и КД-спектров, Бердышева Д.В. за полный конформационный анализ выделенных соединений расчетными методами, к.б.н. Юрченко Е.А., к.б.н. Менчинскую Е.С., к.б.н. Пислягина Е.А., к.б.н. Чингизову Е.А., д.б.н. Дышлового С.А. и сотрудников лаборатории экспериментальной онкологии Университетского медицинского центра Гамбург-Эппендорф (г. Гамбург, Германия) Gunhild von Amsberg и Jessica Hauschild за проведение испытаний биологической активности выделенных соединений.

Используемые сокращения:

Хроматография:

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография;

ТСХ – тонкослойная хроматография.

Масс-спектрометрия:

 $HRMALDIMS - \underline{H}igh \ \underline{R}esolution \ \underline{M}atrix-\underline{A}ssisted \ \underline{L}azer-\underline{D}isorbtion/\underline{I}onization \ \underline{M}ass \ \underline{S}$ ресtrometry — масс-спектрометрия с лазерной десорбцией/ионизацией высокого разрешения;

HREIMS — <u>High Resolution Electron Ionization Mass Spectrometry</u> — массспектрометрия с ионизацией электронным ударом высокого разрешения; $EIMS - \underline{E}$ lectron \underline{I} onization \underline{M} ass \underline{S} pectrometry – масс-спектрометрия с ионизацией электронным ударом;

HRESIMS — <u>High Resolution Electrospray Ionization Mass Spectrometry</u> — массспектрометрия высокого разрешения с электро-распылительной ионизацией;

ESIMS — <u>E</u>lectrospray <u>I</u>onization <u>M</u>ass <u>S</u>pectrometry — масс-спектрометрия с электро-распылительной ионизацией.

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса:

д — дублет, дд — дублет дублетов, ддд — дублет дублет дублетов, дт — дублет триплетов, ддт — дублет триплетов; к — квартет, кв — квинтет, т — триплет, тд — триплет дублетов, с — синглет, м — мультиплет, уш. — уширенный;

COSY – Correlated Spectroscopy – корреляционная спектроскопия;

DEPT – <u>Distortionless Enchancement by Polarization Transfer</u> – неискаженное улучшение переносом поляризации;

HMBC — <u>H</u>eteronuclear <u>M</u>ultiple <u>B</u>ond <u>C</u>orrelation — гетероядерная корреляция через несколько связей;

 $HSQC - \underline{H}$ eteronuclear \underline{S} ingle \underline{Q} uantum \underline{C} oherence – гетероядерная одноквантовая когерентность;

NOE – Nuclear Overhauser Effect – ядерный эффект Оверхаузера;

NOESY — <u>N</u>uclear <u>O</u>verhauser <u>E</u>ffect <u>S</u>pectroscopy — двумерная спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера;

ROESY — <u>R</u>otation-frame <u>O</u>verhauser <u>E</u>ffect Spectroscopy — двумерная спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера во вращающейся системе координат.

Другие сокращения:

КД – круговой дихроизм;

РСА – рентгеноструктурный анализ;

ЮКМ – Южно-Китайское море;

DPPH - 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl -2,2-дифенил-1-пикрилгидразил;

L-FDAA — 1-<u>f</u>luoro-2,4-<u>d</u>initrophenyl-5-L-<u>a</u>lanin-<u>a</u>mide — 1-фтор-2,4динитрофенил-5-L-аланинамид;

(R)-MTPA-Cl — (R)- α - \underline{m} ethoxy- α -(\underline{t} riflouromethyl) \underline{p} henyl \underline{a} cetyl chloride — хлорангидрид (R)- α -метокси- α -(трифторметил)фенилуксусной кислоты;

(S)-MTPA-Cl — (S)- α - $\underline{\mathbf{m}}$ ethoxy- α -($\underline{\mathbf{t}}$ riflouromethyl) $\underline{\mathbf{p}}$ henyl $\underline{\mathbf{a}}$ cetyl chloride — хлорангидрид (S)- α -метокси- α -(трифторметил)фенилуксусной кислоты

2 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

2.1 Морские микроскопические грибы – продуценты уникальных вторичных метаболитов

Грибы-микромицеты на протяжении многих десятилетий служат для человечества источником разнообразных биологически активных соединений, применяемых в медицине и биотехнологии [1-2]. Однако, несмотря на интенсивные исследования наземных экоформ грибов, количество новых метаболитов, выделяемых из них, неуклонно снижается [3]. На этом фоне возрастает роль морских грибов, как продуцентов новых соединений. Особые условия морской среды зачастую сильно изменяют метаболизм даже тех видов грибов, которые не являются истинно морскими [1]. Считается, что метаболиты, возможно, действуют как средства адаптации и как химическая защита грибов, конкурирующих за субстрат [4-6].

Как видно из диаграммы, представленной на рисунке 1, количество новых метаболитов, выделяемых ежегодно из морских грибов, постоянно увеличивается, что говорит о стабильно растущем интересе научного сообщества в этой области.

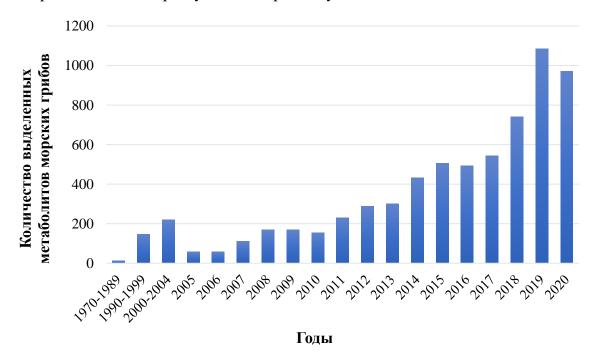


Рисунок 1 — Количество новых соединений, выделенных из морских микроскопических грибов за период с 2010 по 2020 гг. (на основании данных [7-15])

Данные многих исследований показывают, что морские грибы способны продуцировать уникальные по своей структуре и свойствам соединения, не

имеющие аналогов у наземных экоформ [1, 16-17]. Среди морских грибов были найдены продуценты соединений с фермент-ингибирующей, противовоспалительной, антифунгальной и антибактериальной активностью, в том числе в отношении лекарственно-устойчивых штаммов бактерий.

Рисунок 2 — Структуры метаболитов морских грибов, рассматривающиеся в качестве потенциальных противоопухолевых препаратов.

Целый ряд метаболитов различных химических классов из грибов различных морских субстратов рассматриваются в настоящее время в качестве потенциальных противоопухолевых препаратов (рисунок 2) [18-20]. Среди них апралактон А (1) из гриба Curvularia sp., ассоциированного с красной водорослью Acanthophora spicifera [21], лептозин А и сансалвамид (2-3) – ингибиторы топоизомеразы ІІ из грибов Leptosphaeria sp. и Fusarium sp., выделенных из морской травы Halodule wrightii [22], ингибитор пролиферации клеток остеосаркомы человека сесквитерпеноид лигерин (4) из гриба *Penicillium* sp. (морская вода) [23], ингибитор формирования микротрубочек тубулином дикетопиперазин плинабулин (5), синтетическое метаболита гриба Aspergillus производное фенилахистина, CNC-139, sp. ассоциированного с морской водорослью (Фаза III клинических испытаний) [16], сорбициллактон A (6) – антилейкемический поликетид из гриба *Penicillium* chrysogenum, изолированного из субтропической губки Ircinia fasciculata [24] и другие.

Рисунок 3 — Структуры метаболитов морских грибов, рассматриваемые в качестве потенциальных противомикробных препаратов.

К сожалению, ни один метаболит морских грибов после цефалоспорина С не был включен в программу клинических или доклинических испытаний в качестве антибиотика. Тем не менее, в настоящее время из морских грибов выделен целый ряд соединений, обладающих перспективной активностью в отношении лекарственно-устойчивых штаммов бактерий (рисунок 3) [25]. Так, метаболиты гриба Stachybotrys chartarum (коралл Sarcophyton subviride, Южно-Китайское море) добеллановый дитерепеноид стахатранон В (7) и атраноновый дитерпеноид атранон Q (8) проявляли сильную антимикробную активность в отношении метициллинустойчивого штамма грамположительной бактерии Staphylococcus aureus, а также ряда других бактериальных штаммов [26]. Ауроглауциновые поликетиды 9-10 из гриба Eurotium chevalieri (губка Grantia compressa) эффективно подавляли рост фторхинолон-устойчивого Staphylococcus aureus и макролид-устойчивого штамма грамположительной бактерии S. pneumoniae [27]. Нафто-у-пироны пенинафоны A-C (11-13) из мангрового гриба *Penicillium* sp. проявляли антимикробную активность в отношении метициллин-устойчивого Staphylococcus aureus [28]. Циклогексановое (14) и 1,3-диоксановое (15) производные из морского гриба *Trichoderma atroviride* (прибрежный грунт) ингибировали рост мультилекарственно-устойчивого штамма грамотрицательной бактерии Helicobacter pylori [29].

2.2 Южно-Китайское море – перспективный район Мирового океана для поиска грибов-продуцентов биоактивных соединений

Температура воды в ЮКМ колеблется от 23°C в январе до 28°C в мае-июне изза тесной связи с муссонным климатом, часты тайфуны. Соленость прибрежных вод близка к океанической норме и составляет от 32‰ до 34‰. Условия жизни в этих заливах идеальны для большинства тропических морских организмов [30-31]. Более того, коралловые рифы заливов Южно-Китайского моря (ЮКМ) уникальны из-за волнового воздействия и связи с открытым морем, что привело к образованию рифов открытых мысов и островов, а также рифов внутренних заливов и проливов [32]. В частности, коралловые рифы в бухтах Нячанг и Ванфонг считаются очень разнообразными экосистемами с множеством ценных морских микро- и макроорганизмов, производящих различные биологически активные соединения [31, 33].

Теплые воды тропических морей имеют особенно высокий уровень бактериального населения, что является дополнительным фактором конкурентного влияния на морские грибы этого региона [1]. Исследования грибных метаболитов ЮКМ в основном касаются относительно небольшой, китайской части его акватории (побережье острова Хайнань, эстуарии рек, впадающих в Тайваньский пролив и побережье провинции Гуандун) [7]. Микобиота других, более обширных участков ЮКМ (побережья Вьетнама, Таиланда, Филиппин, центральная часть акватории моря) остается практически не изученной. При этом ряд данных, полученных лабораторией химии микробных метаболитов ТИБОХ ДВО РАН, показывают наличие перспективных продуцентов среди грибов данной географической области.

В настоящем обзоре описаны новые метаболиты, выделенные из грибов ЮКМ, за период с 2015 по 2019 года. Все метаболиты разделены на семь классов: липиды, пептиды, алкалоиды, поликетидные производные, терпеноиды, меротерпеноиды и соединения неустановленного биогенеза.

2.2 Липилы

На сегодняшний момент наиболее корректное определение термина «липиды» — это жирные кислоты, их производные, а также сфингозиновые основания и другие соединения, включающие их остатки [34]. За исследуемый период описано лишь несколько случаев выделения липидных производных из морских грибов, собранных в ЮКМ.

Из Aspergillus candidus HDf2, ассоциированного с морским ежом Anthocidaris crassispina (остров Хайнань), были выделены спикулиспоровые кислоты F (16) и G (17). Соединения 16 и 17 проявляли антибактериальную активность против почвенного фитопатогена грамотрицательной бактерии Pseudomonas solanacearum (зона ингибирования — 8.6 и 10.3 мм соответственно) и грамположительной Staphylococcus aureus (зона ингибирования — 12.2 и 7.9 мм соответственно) [35].

Гриб Alternaria NH-F6 Хайнань), (донные остров sp. осадки, картофельно-декстрозном культивированный агаре, источником на стал цереброзидного производного хризогезида F (18). Конфигурация двойных связей была установлена на основании величин констант спин-спинового взаимодействия, а абсолютная конфигурация стереоцентров – путем сравнения экспериментальных химических сдвигов (С-1, С-2, С-3, С-1' и С-2') с литературными значениями [36].

2.3 Пептиды

Пептиды – это соединения, построенные из остатков аминокислот, связанных межу собой пептидными связями. Сюда относятся и депсипептиды, в структуре которых одна или несколько амидных групп заменены на сложноэфирные. Среди

метаболитов морских микроскопических грибов распространены пептиды, построенные из непротеиногенных аминокислотных остатков, а также имеющие разветвленную или циклическую структуру [9].

Два изомерных по С-9 линейных трипептида аспергилламиды С (**19**) и D (**20**) были получены из *Aspergillus terreus* SCSIO 41008 (побережье Сюйвень, Китай). Соединения проявили слабые ингибирующие свойства в отношении тирозинфосфатазы В из *Mycobacterium tuberculosis* (процент ингибирования < 60% при концентрации 50 мкМ) [37].

Aspergillus sp. SCSIO 41501 стал источником трех линейных пептидов, названных аспергиллипептиды Е-G (21–23) и аспергиллипептид D (24). Их структуры были выяснены с помощью спектроскопического анализа, а их абсолютные конфигурации были подтверждены методом Мёрфи. Соединение 21 проявило высокую противовирусную активность в отношении вируса простого герпеса типа 1 (ВПГ-1, ИК50 19.8 мкМ), при этом оно было нетоксично в отношении неопухолевой клеточной линии Vero (клетки почки африканской зеленой мартышки Chlorocebus aethiops) [38]. Аспергиллипептид D (24) проявил противовирусную активность в отношении ВПГ-1 (ИК50 9.5 мкМ), не проявляя при этом токсичности в отношении клеток Vero. Также аспергиллипептид D показал противовирусную активность в отношении ацикловир-устойчивых клинических изолятов ВПГ-1 [38].

HO H₂N N COOH HO H₂N N COOH
$$H_2$$
N O H N COOH H_2 N H_2 N H_3 N H_4 H_5 H_5 H_5 H_6 H_7 H_8 H_8

Циклотетрапептиды сарториглабрамиды A (26) и В (27) были получены из этилацетатного экстракта Neosartorya glabra KUFA 0702 (губка Mycale sp., остров Самаерсам, Таиланд, Сиамский зал.). Относительные конфигурации аминокислотных остатков пептида 26 были подтверждены методом РСА, а абсолютная стереоконфигурация стереоцентров в молекулах соединений 26 и 27 была определена с помощью метода Мёрфи [39].

Центросимметричный циклогексапептид, асперсимметид A (28) был выделен из Aspergillus versicolor (горгонария Carijoa sp., остров Вейджоу, Китай). Данное соединение является первым примером центросимметричного циклогексапептида,

полученного из морского источника. Асперсимметид А проявил слабую цитотоксическую активность в отношении клеточных линий NCI-H292 и A431 в концентрации 10 мкМ [40].

Недавним достижением в области исследований природных соединений с широкими возможностями для идентификации метаболитов стал алгоритм молекулярных сетей на основе MS/MS, поскольку доступность методов LC-MS/MS значительно возросла. Так, X. M. Hou с соавторами в своей статье приводят пример эффективного и успешного сочетания LC-MS/MS-зависимых молекулярных сетей и ^{1}H ЯМР-спектроскопии, идентифицировать которое позволило циклогексадепсипептиды хризогеамиды A-G (29-35) из Penicillium chrysogenum (горгонария Carijoa sp., остров Вэйчжоу, Китай). Соединения 29 и 30 способствуют ангиогенезу у эмбрионов рыбок *Danio rerio* в концентрации 1.0 мкг/мл, при этом не являясь для них токсичными в концентрации 100 мкг/мл. Интересно отметить, что эксперименты по добавлению в питательную среду изотопных меток подтвердили, что 13 C₁-L-Leu был трансформирован в фрагмент 13 C₁-D-Leu, что указывает на то, что D-Leu может образовываться из L-Leu [41].

2.4 Алкалоиды

К этому классу низкомолекулярных соединений относятся азотсодержащие, главным образом, гетероциклические соединения, в биосинтезе которых принимают участие аминокислоты и их производные. Стоит отметить, что к ним также относят азотсодержащие соединения, образующиеся не из аминокислот, а из других соединений [34].

Альтенусин-тиазольные производные альтенусиноиды А (**36**) и В (**37**) и производное бензотиазола 2-(6-гидроксибензотиазол-4-ил)ацетат (**38**) были получены из экстракта *Alternaria* sp. SCSIOS02F49 (губка *Callyspongia* sp., провинция Гуандун, Китай). Соединения **36** и **37** имеют необычный альтенусинтиазольный (6/6/5)-кор, а соединение **38** является первым производным бензотиазола, выделенным из микроскопических грибов [42].

Культивирование одних и тех же микроорганизмов в различных условиях (разные питательные среды, добавление ионов тяжелых металлов, галогенов, различных ферментов в питательные среды, при различном давлении, совместное культивирование И более микроорганизмов) зачастую приводит ДВУХ продуцированию более широкого метаболитного спектра одними и теми же микроогранизмами. Это объясняется несоответствием геномных данных между количеством кластеров фактическим количеством генных И химически охарактеризованных вторичных метаболитов, любым продуцируемым микроорганизмом. Такие генные кластеры принято называть «спящими», что означает невозможность их экспрессии в лабораторных условиях. Поэтому применяются различные методы (как генетические, так и основанные на культивировании) для активации таких кластеров. Принципы, основанные на изменении условий культивирования, получили название «OSMAC» (one strain many compounds – «один штамм – множество соединений») [43-44].

Так, совместное культивирование Aspergillus sclerotiorum и Penicillium citrinum (горгонария Muricella flexuosa, остров Хайнань, Китай) позволило получить четыре соединения, включая новое оксадиазиновое производное склеротиорумин С (39), пиррольное производное 1-(4-бензил-1H-пиррол-3-ил)этанон (40), и комплексы неогидроксиаспергилловой кислоты: алюминийнеогидроксиаспергиллин (41) и ферриногидроксиаспергиллин (42). Склеротиорумин С (39) является первым примером природного 1,2,4-оксадиазин-6-она. Соединение 41 показало

значительную и селективную цитотоксичность в отношении клеток гистиоцитарной лимфомы человека линии U937 (ИК $_{50}$ 4.2 мкМ) и сильную токсичность в отношении креветок *Artemia salina* (ЛК $_{50}$ 6.1 мкМ). При этом комплекс **41** стимулировал рост и образование биопленки *Staphylococcus aureus* [45]. Стоит отметить, что это первое упоминание комплексов ионов металла с неогидроксиаспергилловой кислотой как природных соединений.

Другой способ реализации принципа «OSMAC» применили Ү. Х. Сhen с соавторами, культивируя гриб *Dichotomomyces cejpii* F31-1 (мягкий коралл *Lobophytum crassum*, остров Хайнань, Китай) на среде с добавлением L-триптофана и L-фенилаланина. Среди его метаболитов были обнаружены новые амиды дихотомоции А-D (43–46), а также дикетопиперазиновые производные дихоцеразины А (47) и В (48). Дихотомоций А (43) продемонстрировал умеренную цитотоксичность в отношении клеток рабдомиосаркомы человека линии RD (ИК₅₀ 39.1 мкМ) [46].

Изохинолиновые производные пениазафилоны A–D (**49–52**) были выделены из *Penicillium* sp. ZJ-27 (неидентифицированная водоросль, провинция Гуандун, Китай). Выделенные соединения оценивали на цитотоксическую активность в отношении двух линий опухолевых клеток (рака молочной железы MDA-MB-435 и легочной аденокарценомы человека A549) и антибактериальную активность в

отношении двенадцати патогенных аква-бактерий. Однако, ни одно из них не проявило активности в концентрации до 200 мкМ [47].

Репісівіит sclerotiorum CHNSCLM-0013 (горгонария Melithaea ochracea, остров Вейчжоу, Китай) стал источником изохинолинового производного склерокетида С (53). Соединение показало значительную ингибировало выработку оксида азота (II) в обработанных ЛПС мышиных макрофагах RAW 264.7 (ИК $_{50}$ 2.7 мкМ), при этом соединение проявляло умеренную цитотоксичность в отношении этих же клеток (ИК $_{50}$ 14.8 мкМ) [48].

Бензилпиридиноновые производные аспернигрины С (**54**) и D (**55**) были выделены из *Aspergillus niger* SCSIO Jcsw6F30 (бурая водоросль *Sargassum* sp., остров Вуди, Парасельские острова, ЮКМ). Аспернигрин С (**54**) продемонстрировал сильную ингибирующую активность в отношении ВИЧ-1 SF162 в клетках TZM-bl (стабильная, генетически модифицированная клеточная линия HeLa) с ИК₅₀ 4.7 мкМ [49].

Индольные алкалоиды являются одной из самых распространенных групп грибных метаболитов. Предшественником большинства таких соединений чаще всего является триптофан, но иногда индольные алкалоиды также синтезируются из 3,4-дигидроксифенилаланина (ДОФА), который, в свою очередь, получается из тирозина (рисунок 4) [50]. В процессе биосинтеза эти аминокислоты могут подвергаться пренилированию или галогенированию, к ним могут присоединяться другие аминокислотные остатки или фрагменты соединений других классов.

Рисунок 4 – Структуры аминокислот-предшественников индольных алкалоидов

Pseudallescheria boydii F19-1 (мягкий коралл Lobophytum crassum, остров Хайнань, Китай) стал источником производного циклопиазоновой кислоты псевбойдона E (**56**), а также двух дикетопиперазинов псевбойдонов C (**57**) и D (**58**). Псевбойдон C (**57**) продемонстрировал значительную цитотоксическую активность в отношении клеток Sf9 паразитического червя Spodoptera frugiperda с ИК₅₀ 0.7 мкМ [51].

Другой штамм гриба *Pseudallescheria boydii* F44-1 (мягкий коралл *Sarcophyton* sp., остров Хайнань, Китай) при добавлении в культуральную среду GPY (Glucose-Peptone-Yeast extract medium — глюкозно-пептоново-дрожжевая среда) L-аминокислот (L-триптофана, L-фенилаланина, L-метионина и L-треонина) продуцировал новые бисиндольные алкалоиды псевдоиндолы A (**59**) и B (**60**). Соединения не проявляли цитотоксической активности (ИК $_{50}$ > 200 мкМ) в испытаниях *in vitro* в отношении восьми линий раковых клеток человека (легочной

аденокарценомы человека A549 и GLC82; назофарингеальной карциномы CNE1, CNE2, HONE1 и SUNE1; гепатомной карциномы BEL7402 и SMMC7721) [52].

Новый триптамин (3а*S*,8а*S*)-1-ацетил-1,2,3,3а,8,8а-гексагидропирроло[2,3b] индол-3а-ол (**61**) был выделен из эндофитного гриба *Botryosphaeria ramosa* L29 (лист мангрового дерева *Муорогит bontioides*, полуостров Лейчжоу, Китай). Интересно отметить, что соединение было получено после добавления в питательную среду (2*R*,3*R*)-3,5,7-тригидроксифлаванон-3-ацетата (**62**) — компонента *M. bontioides*, имеющего слабую рост-ингибирующую активность в отношении *B. ramosa*. При этом без добавления ингибитора этот гриб продуцировал ряд изокумариновых производных **184-187**. Такую стратегию получения новых грибных метаболитов авторы назвали «использование ингибирующего стресса компонентами хозяина» [53].

Пенохалазин I (63), соединение с уникальной гексациклической системой 6/5/6/5/6/13 конденсированных колец, а также пенохалазин J (64) были выделены из культуры эндофитного *Penicillium chrysogenum* V11 (мангровое растение *Муорогит bontioides*, полуостров Лейчжоу, Китай). Пенохалазин I (63) является первым примером хаетоглобозинового производного с гексациклической конденсированной кольцевой системой, образованной соединением атомов C-5 и C-2'. Соединение 64 сильно ингибировало рост фитопатогенного гриба *Colletotrichum gloeosporioides* с МИК 25.08 мкМ, что ниже, чем для известного фитофунгицид карбендазима (МИК 65.38 мкМ). Кроме того, соединение 63 проявило выраженную цитотоксичность в отношении клеток рака молочной железы MDA-MB-435 и рака желудка SGC-7901 (ИК₅₀ < 10 мкМ) [54].

Эндофитный *Penicillium oxalicum* EN-201 (мангровое *Rhizophora stylosa*, остров Хайнань, Китай) был источником пренилированного индольного алкалоида пениоксамида A (65) Соединение имеет редкую *анти*-конфигурацию в бицикло[2.2.2]диазаоктановом кольце. Пениоксамид A проявлял токсичность в отношении креветок *Artemia salina* с ЛД₅₀ 5.6 мкМ [55].

Изучение генома гриба *Mucor irregularis* (ранее известного как *Rhizomucor variabilis*) выявило наличие различных генных кластеров для биосинтеза вторичных метаболитов, включая несколько кластеров биосинтеза терпеноидов. В результате исследования химического разнообразия метаболитов эндофитного *M. irregularis* QEN-189, выделенного из свежей внутренней ткани мангрового растения *Rhizophora stylosa* (остров Хайнань, Китай), были обнаружены новые индолдитерпеновые производные ризоварины А-F (66-71). Присутствие редкого ацеталя, связанного с полукеталем (66) или кеталем (67 и 68) в необычной 4,6,6,8,5,6,6,6,6-конденсированной системе индолдитерпеновых колец, делает соединения 66-68 структурно уникальными. Соединения 66 и 67 проявляли цитотоксическую активность в отношении аденокарциномы легких А-549 (ИК₅₀ 11.5 и 6.3 мкМ соответственно) и лейкемии HL-60 (ИК₅₀ 9.6 и 5.0 мкМ соответственно), в то время как соединение 70 было токсичным лишь в отношении клеток А-549 (ИК₅₀ 9.2 мкМ) [56].

Из *Penicillium anthinellum* НК1-6 (ризосфера мангрового дерева, остров Хайнань, Китай) был выделен новый пренилированный индольный алкалоид парахерквамид J (72), а также парахерквамид К (73), ранее известный как синтетическое производное. Выделенные соединения не проявили антибактериальной и топоизомераза-I-ингибирующей активности, а также были не токсичны в отношении креветок *Artemia salina* [57].

Карболиновые алкалоиды аспергилспины A (74) В (75), а также хинолоновые алкалоиды аспергилспины С-Е (76–78) были получены путем хроматографического разделения экстракта *Aspergillus* sp. SCSIO 41501 (горгонария *Melitodes squamata*, остров Хайнань, Китай). Ни одно из выделенных соединений не показало ни цитотоксической (в отношении клеточных линий карциномы человека: HL-60, HepG2 и MCF-7), ни антибактериальной активности (в отношении *Bacillus subtilis* и *Escherichia coli*) [58].

Исследование экстракта Aspergillus versicolor LZD-14-1 (горгонария Pseudopterogorgia sp., ЮКМ, точное место сбора не указано) привело к выделению полициклических хиназолин-индольных алкалоидов верзихиназолинов L-Q (79-84). Верзихиназолин L (79) и верзихиназолин M (80) содержат остатки D-аланина и Lсерина, редко встречающиеся в структурах фумихиназолиновых алкалоидов. В свою очередь верзихиназолин Р (83) имеет необычный каркас со спиро-у-лактоновым фрагментом. Верзихиназолины Р (83) и Q (84) показали значительное ингибирование тиоредоксинредуктазы (TrxR) с ИК₅₀ 13.6 и 12.2 мкМ, что было выше, чем у положительного контроля куркумина (ИК50> 25 мкМ). Слабая цитотоксичность (ИК50> 10мкМ) в отношении клеток легочной аденокарценомы человека A549 и сильное ингибирование TrxR позволяют предположить, что соединения 83 и 84 потенциально могут быть использованы для микросредовой регуляции прогрессирования опухоли и метастазирования [59].

Aspergillus versicolor SCSIO 41016, выделенный из губки Callyspongia sp. (провинция Гуандун, Китай), был источником пиразино-пиримидиновых алкалоидов пиранамидов А-J (85-94). Пиранамиды А-D (85-88) имеют редкий скелет с дигидропиран-пиримидинон-кетопиперазиновыми фрагментами. Пираномид J

(94) проявлял слабую цитотоксическую активность в отношении клеток почечноклеточной аденокарциномы ACHN, почечной карциномы OS-RC-2 и 786-O [60].

Гриб Westerdykella dispersa (грунт, провинция Гуандун, Китай) был источником цитохалазинов, 16α-метиласпохалазина (95)16гидроксиметиласпергиллина PZ**(96)**. Соединения показали умеренную антибактериальную активность в отношении Bacillus subtilis, Micrococcus luteus, Salmonella enterica, Proteus vulgaris, Escherichia coli и Enterobacter aerogenes co значениями МИК в диапазоне от 50 до 100 мкг/мл [61].

14-Гидроксициклопептин (**97**) был получен из глубоководного *Aspergillus* sp. (донные осадки, северная часть ЮКМ). Соединение ингибировало продукцию оксида азота с ИК₅₀ 40.3 мкг/мл в мышиных макрофагах линии RAW 264.7, обработанных липополисахаридом и рекомбинантным интерфероном-γ, и при этом не проявляло цитотоксического эффекта в исследуемом диапазоне доз до 100 мкг/мл [62].

Дикетопиперазиновые алкалоиды — большая группа алкалоидов, образующихся путём циклизации «голова к хвосту» двух α-аминокислот. Эта группа алкалоидов широко распространена среди метаболитов морских микроскопических грибов: более 80% всех новых дикетопиперазиновых алкалоидов выделяются из этих микроорганизмов [63].

Pseudallescheria ellipsoidea F42-3 (мягкий коралл Lobophytum crassum, остров Хайнань, Китай) был источником нерегулярных мостиковых эпимонотиодикетопиперазиновых диастереомеров псевделлонов А (98) и В (99), состоящих из нетипичных остатков 3-индолилглицина и аланина, а так же индольного алкалоида псевделлона С (100) [64].

Зачастую дикетопиперазиновые алкалоиды демонстрируют широкий спектр биологической активности, потому как их структура имеет жесткую основу, имитирующую конформацию пептида И содержащую аминокислоты зафиксированном положении, без нежелательных физических и метаболических свойств пептидов. [65] Так, например, гриб Penicillium adametzioides AS-53 (неидентифицированная губка, остров Хайнань, Китай), культивированный на жидкой картофельно-декстрозной среде, продуцировал дитиодикетопиперазиновые производные адаметизины А (101) и В (102) [66]. Соединение 101 было токсичным в отношении креветок Artemia salina с ЛД₅₀ 4.8 мкМ, а также ингибировало рост микроорганизмов Staphyloccocus aureus, Aeromonas hydrophilia, Vibrio harveyi и V. parahaemolyticus, a также Gaeumannomyces graminis при МИК 8; 8; 32; 8 и 16 мкг/мл соответственно. В то же время соединение 102 проявляло ингибирующую активность лишь в отношении *S. aureus* с МИК 64 мкг/мл. На основании полученных данных авторы предположили, что хлорирование по С-7 является ключевым моментом при проявлении токсической активности. Интересно отметить, что соединения **101** и **102** были одновременно опубликованы другой группой ученых под названиями N-метилпретриходермамид В (**101**) и претриходермамид С (**102**) в качестве метаболитов галофильного *Penicillium* sp. (соленое озеро Вади Эль-Натрун, Египет) [67]. Интересно также, что соединение **101** проявляло токсические свойства в отношении клеток мышиной лимфомы L5178Y с ИК₅₀ 2 мкМ, что сравнимо с положительным контролем кахалаидом F (ИК₅₀ 4.3 мкМ).

$$\begin{array}{c|c}
O & H & OH \\
\hline
\tilde{S} & S & H & OH \\
\hline
OMe & O & H & R
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
O & H & OH \\
\hline
N & N & H & R
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
101 & R = C1
\end{array}$$

101 K=CI 102 R=OH

Дальнейшее изучение этого же штамма Penicillium adametzioides AS-53, культивированного сначала на картофельно-декстрозном агаре, а затем на жидкой картофельно-декстрозной среде, привело к выделению дитиодикетопиперазинового спиро $[\phi ypah-2,7'-пиразино[1,2-b][1,2]$ оксазиновым] алкалоида уникальным скелетом пенициадамитизина А (103) и его высокоокисленного производного пенициадаметизина В (104). Оба соединения проявляли селективную активность в отношении Alternaria brassicae со значениями МИК 4.0 и 32.0 мкг/мл соответственно [68]. Стоит отметить, что пенициадаметизин А – это первый случай выделения природного соединения co спиро[фуран-2,7'-пиразино[1,2b][1,2]оксазиновым] скелетом.

Полиоксигенированное дигидропирано[2,3-*c*]пиррол-4,5-дионовое производное пиранонигрин F (**105**) было выделено из *Penicillium brocae* MA-231 (мангровое *Avicennia marina*, остров Хайнань, Китай), культивированного на жидкой

картофельно-декстрозной среде. Соединение **105** показало значительное ингибирование роста *Staphyloccocus aureus* и аква-бактерий *Vibrio harveyi*, *V. parahaemolyticus*, а также патогенов растений *Alternaria brassicae* и *Colletotrichum gloeosprioides* при МИК 0.5 мкг/мл для каждого штамма [69].

Интересно отметить, что этой же группой авторов описан случай выделения ряда дикетопиперазиновых алкалоидов пенициброказинов А-Е (106–110) из этого же штамма *Penicillium brocae* МА-231 при смене условий культивирования (сначала гриб несколько дней культивировали на картофельно-декстрозном агаре, а затем — на жидкой картофельно-декстрозной среде). Пенициброказин С (96) проявлял антимикробную активность в отношении *Staphylococcus aureus* и *Micrococcus luteus* с МИК 0.25 мкг/мл, что на порядок ниже, чем у положительного контроля хлоромицетина (МИК 2.0 мкг/мл). Кроме того, соединения 107, 109 и 110 проявляли активность против растительного патогена *Gaeumannomyces graminis* со значениями МИК 0.25, 8.0 и 0.25 мкг/мл соответственно, тогда как положительный контроль амфотерицин В имеет значение МИК 16.0 мкг/мл. На основании этих данных авторы пришли к выводу, что двойные связи при С-6 и С-6′ повышает активность против *S. aureus*. Кроме того, большее количество S-метильных групп, а также кетогруппы при С-5 и С-5′ могут усиливать активность соединений в отношении *G. graminis* [70].

110

Из этилацетатного экстракта *Neosartorya glabra* KUFA 0702 (губка *Mycale* sp., остров Самаесам, Сиамский зал., Таиланд), продуцента пептидов **16** и **17**, были получены новые бисиндолдикетопиперазиновые производные феллутанин A (**111**) и 2′S,3′S-эпоксид феллутанина A (**112**) [39].

Совместное культивирование двух штаммов морских грибов Aspergillus sulphureus КММ 4640 (донные осадки, Охотское море) и Isaria felina КММ 4639 (донные осадки, зал. Ванфонг, Вьетнам) позволило получить пять пренилированных индолдикетопиперазиновых алкалоидов: 17-гидроксинотоамид D (113), 17-Оэтилнотоамид М (114), 10-О-ацетилсклеротиамид (115), 10-О-этилсклеротамид (116) и 10-О-этилнотоамид R (117). Структуры 113–117 были определены детальным анализом спектроскопических данных и сравнением с известными родственными соединениями. Соединение 114 демонстрировало способность ингибировать образование колоний клеток рака простаты человека 22Rv1, устойчивых к гормональной терапии, в нецитотоксической концентрации 10 мкМ [71].

2.5 Поликетидные производные

К поликетидам относятся производные ацетатного пути биосинтеза. Это наиболее широко представленный класс природных соединений среди вторичных метаболитов морских грибов.

Из культуры гриба *Pestalotiopsis heterocornis* (губка *Phakellia fusca*, остров Хайнань, Китай) были выделены тетракетидные производные гетерокорнолы A-L (118–129). Гетерокорнолы A-C (118-120) и F-H (123-125) проявили цитотоксичность в отношении четырех линий раковых клеток человека (ВGC-823, Н460, РС-3, SMMC-7721) со значениями ИК₅₀ 15-100 мкМ, а также показали антибактериальную активность в отношении грамположительных бактерии *Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis* при МИК от 25 до 100 мг/мл. Кроме того, гетерокорнолы С (120) и G (124) показали слабую противогрибковую активность в отношении *Candida parapsilosis* и *Cryptococcus neoformans* со значениями МИК 100 мг/мл [72].

Производные известного гептакетида сорбициллина (130) бензофураноновые сорбициллиноиды трихосорбициллины В-І (131-138), 12-гидроксисорбициллин **(139)**, 8,9-дигидро-12-гидроксисорбициллин **(140)**, изотрихосорбициллин E **(141)**, 3метилтрихосорбициллин Н (142), а так же ряд димерных сорбициллиноидов (143-**150**) были получены ИЗ экстракта гриба Trichoderma reesei 4670 (неидентифицированная губка, провинция Гуандун, Китай). Соединение 143 является первым случаем сорбициллиноида, содержащего фрагмент пирролидин-2-Соединения 149 и 150 являются первыми примерами природных бисорбициллиноидов, имеющих бензофуро[2,3-h]хроменовый каркас. Соединения 145-150 проявляли сильную противовоспалительную активность, ингибируя продукцию NO в клетках RAW264.7, обработанных ЛПС, со значениями ИК50 в диапазоне от 0.94 до 38.00 мкМ. Соединения **131–133**, **136**, **138**, **139** и **140** проявляли сильную противовоспалительную активность, ингибируя продукцию оксида азота (II) в клетках мышиных макрофагов RAW264.7, обработанных липополисахаридом, со значениями ИК $_{50}$ в диапазоне от 0.94 до 38.00 мкМ [73].

Из культуры *Aspergillus* sp. SCSIOW3 (донные осадки, северо-западная часть ЮКМ), обработанной комбинацией ингибитора гистондеацетилазы (суберогидроксамовая кислота) и ингибитора ДНК-метилтрансферазы (5-азацитидин), был выделен новый димерный тетракетид диорцин-3-О-α-D-

рибофуранозид (**151**), а также известные метаболиты диорцин (**152**) и кордиол (**153**) Соединения **152** и **153** проявляли значительный биомембранный защитный эффект в клетках эритроцитов. Диорцин (**152**) также показал альгицидную активность против водоросли *Chattonella marina*, образующей цветение воды, ответственной за гибель крупных рыб [74].

Совместное культивирование штамма *Isaria felina* KMM 4639 (побережье Вьетнама) и *Aspergillus sulphureus* KMM 4640 (Охотское море) привело к выделению нового диорцинола J (**154**). Соединение показало заметную цитотоксичность в отношении клеток карциномы Эрлиха (ЭД₅₀ 37.6 мкМ). Выраженная гемолитическая активность соединения **154** (ЭД₅₀ 16.6 мкМ) позволяет предположить, что его цитотоксическая активность в отношении клеток карциномы Эрлиха обусловлена мембранолитическим действием [75].

Из гриба *Sporidesmium circinophorum* KUFA 0043 (губка *Petrosia* sp., остров Самаесам, Таиланд, Сиамский залив) было выделено новое дифенилэфирное производное цирцинофоровая кислота (**155**). Соединение было неактивно в отношении ряда раковых клеток человека (MCF-7, NCI-H460 и A375-C5, для всех $\text{ИК}_{50} > 150 \text{ мкM}$) [76].

Новое фенилэфирное производное 3-гидрокси-5-(3-гидрокси-5-метилфенокси)-4-метоксибензойная кислота (**156**) вместе с известным аналогом 3,4-дигидрокси-5-(3-гидрокси-5-метилфенокси)бензойной кислотой (**157**) были получены из культуры гриба *Aspergillus carneus* (морская вода, г. Санья, Китай). Соединение **157** показало сильную антиоксидантную активность со значением ИК₅₀

19.3 мкМ, которое было близко к положительному контролю, аскорбиновой кислоте ($ИK_{50}$ 15.3 мкМ) [77].

Из экстракта *Aspergillus* sp. OUCMDZ-1583 (неидентифицированная губка, остров Вэст Сэнд, Парасельские острова, ЮКМ) были получены пентакетидные производные аспергоны A-Q (**158–175**) и 6-*O*-деметилмоноцерин (**176**). Соединения **158**, **159**, **162**, **167**, **168** и **171–175** ингибировали α-гликозидазу со значениями ИК₅₀ 2.36, 1.65, 1.30, 2.37, 2.70, 1.36, 1.54, 2.21, 2.26 и 0.03 мкМ соответственно. Также соединение **239** проявляло ингибирующую активность в отношении вируса гриппа A (H1N1) с ИК₅₀ 172.4 мкМ [78].

$$R_1$$
 T_2 T_3 T_4 T_5 T_5 T_5 T_5 T_5 T_5 T_6 T_7 T_7

Aspergillus ochraceus MA-15 (мангровое Bruguiera gymnorrhiza, остров Хайнань, Китай) продуцировал поликетидные производные асперохрины А-С (**176-178**). Асперохрин А (**176**) ингибировал рост патогенных аква-бактерий Aeromonas hydrophilia, Vibrio anguillarum и V. harveyi при МИК 8, 16 и 8 мкг/мл соответственно [79].

Одними из самых распространенных структурных типов поликетидов, свойственных грибам вне зависимости от среды их обитания являются производные бензо[b]- и бензо[c]- α -пиронов. Такие соединения называют соответственно, кумаринами и изокумаринами (рисунок 5) [80].

Рисунок 5 -Структура кумарина (**a**) и изокумарина (**б**)

Реstalotiopsis heterocornis (губка Phakellia fusca остров Вэст Сэнд, Парасельские острова, ЮКМ) продуцировал песталоизокумарины А (179) и В (180). Изокумарины 179 и 180 показали антибактериальную активность против грамположительных бактерий Staphylococcus aureus и Bacillus subtilis со значениями МИК от 25 до 100 мг/мл [81].

Изокумариновые производные пеникофразины В (**181**) и С (**182**) и δ-лактон пеникоффазин А (**183**). продуцировались эндофитным *Penicillium coffeae* MA-314, выделенным из свежей внутренней ткани листа мангрового растения *Laguncularia racemose* (остров Хайнань, Китай). Авторами отмечается, что это первое упоминание в литературе о метаболитах гриба *Penicillium coffeae*. Соединение **183** показало сильную антибактериальную активность в отношении штаммов растительнопатогенных грибов *Fusarium oxysporum* f. sp. *momordicae* nov. f. и *Colletotrichum gloeosporioides* со значениями МИК 5 мкМ [82].

Изокумариновые производные ботриоспироны A-D (**184-187**) были получены при изучении экстракта эндофитного гриба *Botryosphaeria ramosa* L29 (лист мангрового дерева *Myoporum bontioides*, полуостров Лейчжоу, Китай), который упоминался ранее как источник триптаминового производного **61**. Ингибирующая активность соединений **184-186** в отношении растительно-патогенного гриба F.

охуѕрогит была выше, чем у широко используемого сельскохозяйственного фунгицида триадимефона [53].

Культивирование *Aspergillus* sp. 16-5В (мангровое дерево *Sonneratia apetala*, остров Хайнань, Китай) на жидкой середе Чапека привело к получению двух дигидроизокумариновых производных **188** и **189**, выделенных в виде смесей энантиомеров, а также аспергифуранона (**190**). Авторами было показано, что ингибирующая способность соединения **188** в отношении α-глюкозидазы была почти в шесть раз сильнее (ИК₅₀ 90.4 мкМ), чем у положительного контроля акарбозы (ИК₅₀ 553.7 мкМ), а у соединения **190** – в 60 раз сильнее (ИК₅₀ 9.05 мкМ) [83].

Продуцировавший карболиновые (**74** и **75**) и хинолоновые алкалоиды (**76–78**) *Аspergillus* sp. SCSIO 41501 (горгонария *Melitodes squamata*, Санья, остров Хайнань, Китай) стал источником изокумариновых производных аспергиллспинов F (**191**) и G (**192**). Соединения не проявили цитотоксической (в отношении различных клеточных линий карциномы человека (HL60, HepG2 и MCF-7)) и антибактериальной активности (в отношении *Bacillus subtilis* и *Escherichia coli*) в концентрациях до 100 мкМ [84].

Из метанольного экстракта *Neosartorya pseudofischeri* (морская звезда *Acanthaster planci*, остров Хайнань, Китай) были выделены 6,8-дигидрокси-3- ((1*E*,3*E*)-пента-1,3-диен-1-ил)изохроман-1-он (**193**) и 6-гидрокси-8-изопропил-2- нафтоевая кислота (**194**). Соединения показали значительную цитотоксичность в отношении клеток паразитического червя *Spodoptera frugiperda* (линия Sf9) [85].

Дигидроизокумариновые производные пеницисимпины А-С (195–197) были выделены из Penicillium simplicissimum MA-332 (ризосфера мангрового растения Bruguiera sexangula var. rhynchopetala, остров Хайнань, Китай). Соединения 195–197 проявляли токсические свойства в отношении креветок Artemia salina, а также антимикробную активность в отношении нескольких патогенных тест-культур (патогенных бактерий Aeromonas hydrophilia, Escherichia coli, Micrococcus luteus, Pseudomonas aeruginosa, Vibrio alginolyticus, V. harveyi, V. parahaemolyticu и патогенных грибов Colletotrichum gloeosprioides и Phytophthora parasitica var. nicotianae) [86].

Бензодигидроизокумариновое производное пеницитор A (198) вместе с бензопираноновым производным пеницитором В (199) были выделены из *Penicillium* sp. SCS-KFD08 (морской червь *Sipunculus nudus*, остров Хайнань, Китай). Их структуры и абсолютные конфигурации стереоцентров были однозначно установлены комбинацией спектральных данных, метода Мошера, анализа спектров КД и квантово-химических расчетов [87].

Из этилацетатного экстракта *Aspergillus* sp. SCSIO XWS03F03 (неидентифицированная губка, провинция Гуандун, Китай) были выделены бензопироновые производные аспергхромоны А (200) и В (201). Абсолютные конфигурации стереоцентров соединений были установлены с помощью расчетных методов ЭКД [88].

Хромоновые производные артоны А-Е (**202–206**) были выделены из глубоководного гриба *Arthrinium* sp. UJNMF0008 (донные осадки с глубины 3858 м, остров Хайнань, Китай). Соединение **204** проявляло сильные антиоксидантные свойства в тестах с DPPH и ABTS (2,2'-азино-бис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоновая кислота)), с ИК_{50} 16.9 и 18.7 мкМ соответственно. Между тем, ни одно из соединений не проявило антимикробных и противовоспалительных свойств в концентрациях до 50.0 мкМ [89].

Гриб *Neosartorya quadricincta* KUFA 0081 (остров Самаесам, Сиамский зал., Таиланд) стал источником бензопирановых производных **207** и **208**, бензоксепинового производного **209**, бензофурановых производных **210** и **211**, а также хромен-4-оновых производных **212** и **213** и [90].

Penicillium oxalicum HSY05 (донные осадки, остров Хайнань, Китай) стал источником дифенилкетонового производного **214**. Соединение проявляло умеренную ингибирующую активность в отношении топоизомеразы I (ИК₅₀ 50 мкМ) [91].

Два новых бензофеноновых производных пенифенон (215) и метилпенифенон (216) были получены из мангрового эндофитного гриба *Penicillium* sp. ZJ-SY2 (листья мангрового дерева *Sonneratia apetala*, провинция Гуандун, Китай). Пенифенон (215) продемонстрировал сильную иммуносупрессорную активность в отношении ConA-индуцированной (Т-клетки) и ЛПС-индуцированной (В-клетки) пролиферации лимфоцитов селезенки мыши со значениями ИК₅₀ 8.1 и 9.3 мкг/мл соответственно [92].

Из экстракта *Emericella variecolor* (губка *Cinachyrella* sp., остров Вуди, Парасельские острова) был получен 19-*O*-метил-22-метоксипреамиксантон (217), а также ряд димерных ксантоновых производных вариоксиранолов F (218) G (219) и вариоксиранолов А-Е (220–224). Соединение 217 ингибировало накопление липидов в клетках печени HepG2 в концентрации 10 мкМ [93]. Авторы указывают, что соединения 218 и 219 являются первыми примерами метаболитов морских грибов, являющихся простыми эфирами ксантоновых и фенольных производных.

Penicillium erubescens KUFA0220 (губка Neopetrosia sp., остров Самаерсен, Тайланд) был источником димерного ксантонопиронового производного SPF-3059-26 (225). Было показано, что соединение 225 вызывает четырехкратное снижение МИК антибиотика цефотаксима в отношении штамма Escherichia coli, способного продуцировать β-лактамазу расширенного спектра действия. Однако это соединение в два раза увеличивало МИК оксациллина в отношении метициллин-резистентного Staphyllococus aureus [94].

Пиранохиноновые производные или азафилоны педставляют собой окрашенные органические соединения, имеющие в структуре фрагмент окисленного изохромена или изохинолина. Азафилоновые эпимеры перангустолы А (226) и В (227), а также бициклический диол 228 и 1-(3,5-дигидрокси-4-метилфенил)пропан-2-он (229) были получены из культуры гриба *Cladosporium perangustum* FS62, выделенного из морских донных осадков (северная часть ЮКМ). Выделенные соединения не проявили цитотоксической активности против опухолевых

клеточных линий SF-268, MCF-7, NCI-H460 и HepG-2 в концентрации до 100 мкМ [95].

Новое азафилоновое производное пеницилазафилон С (230) вместе с известным аналогом пеницилазафилоном В (231) были получены из *Penicillium sclerotiorum* М-22 (плавающий лист, остров Хайнань, Китай). Оба соединения показали селективную цитотоксичность в отношении клеток меланомы В-16 и клеток рака желудка человека SGC-7901 со значениями ИК₅₀ от 0.07 до 0.72 мкМ, при этом не проявляя значительной токсичности для нормальных эпителиальных клеток молочной железы М10 в той же концентрации. Кроме того, пеницилазафилон С (230) также проявлял сильную антибактериальную активность в отношении *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumonia* и *Escherichia coli* со значениями МИК 0.04–0.15 мкМ, в то время как бактериостатическое действие пеницилазафилона В (231) было слабее [96].

Азафилоновые производные пеницилоны А-D (232–235) были выделены из гриба *Penicillium janthinellum* НК1-6 (ризосфера мангрового растения, остров Хайнань, Китай). Их структуры и абсолютные конфигурации стереоцентров были определены комбинацией методов ЯМР и КД, а также модифицированного метода Мошера и химических превращений. Интересно, что соединения 232 и 233 имели противоположную конфигурацию по С-7 в сравнении с хлорированными аналогами 234 и 235. Гидролиз сложноэфирной связи пеницилонов В (233) и D (235) дал их родительские азафилоны, названные пеницилонами Е (236) и F (237). Пеницилоны В-D (233–235) проявляли сильную активность против метициллин-устойчивых штаммов *Staphylococcus aureus* АТСС 43300 и АТСС 33591 со значениями МИК в диапазоне от 3.13 до 6.25 мкг/мл [97].

Культивирование *Penicillium janthinellum* НК1-6 (ризосфера мангровых, остров Хайнань, Китай) с добавлением NaBr в питательную среду привело к выделению бромированных азафилонов пеницилонов G (238) и Н (239) и трициклических поликетидов пениджантинонов A (240) и В (241). Пеницилон Н (239) показал антибактериальную активность в отношении *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, метициллин-устойчивого штамма *Staphylococcus aureus* (MRSA) и ванкомицин-устойчивого штамма *Enterococcus faecalis* (VREF) со значениями МИК в диапазоне от 3.13 до 12.50 мкг/мл [98].

Полифенольное производное 4,6-диметилкурвулиновая кислота (**242**) и производное цитринина пеницитринол Р (**243**) были получены из *Penicillium griseofulvum* T21-03 (папоротник *Acrostichum aureum*, остров Хайнань, Китай) [99].

Дихлорпроизводное гризеофульвина (+)-5-хлорогризеофульвин (**244**) было выделено из морского гриба *Arthrinium* sp. (горгонария *Anthogorgia caerulea*, ЮКМ, точное место сборки не указано). Соединение показало умеренную токсичность в отношении креветок *Artemia salina* со значением ЛК₅₀ 25 мкг/мл, а также слабую антибактериальную активность в отношении бактерий *Dysenterybacillus* и *Micrococcus luteus* (МИК 100 мкМ) [100].

Хлорированные дифенильные производные (\pm)-песталахлориды Е (**245**) и F (**246**) были выделены из *Pestalotiopsis* ZJ-2009-7-6 (мягкий коралл *Sarcophyton* sp., остров Вуди, Парасельские острова). Оба соединения показали сильные противообрастающие свойства в отношении морских желудей *Balanus balanus* в нетоксичных концентрациях со значениями ЭК₅₀ 1.65 и 0.55 мкг/мл соответственно. Впервые для этого класса метаболитов была обнаружена противообрастающая активность [101].

Астельтоксинами Е (247) и F (248), и хромоновое производное 7-гидрокси-2-(2-гидроксипропил)-5-пентилхромон (249) были продуктами метаболизма *Aspergillus* sp. SCSIO XWS02F40, выделенного из губки *Callyspongia* sp. (провинция Гуандун, Китай). Соединения 247 и 248 показали значительную активность в отношении вируса гриппа H3N2 с ИK_{50} 6.2 и 8.9 мкМ соответственно. Кроме того, астельтоксин Е (247) также проявлял ингибирующую активность в отношении вируса гриппа H1N1 с ИK_{50} 3.5 мкМ [102].

Курвулариновое производное (5S,6S)-дигидроксилазиодиплодин (250) был выделен из *Pseudallescheria ellipsoidea* F42-3, изолированного из мягкого коралла *Lobophytum crassum* (остров Хайнань, Китай) [103].

Микофеноловые кислоты (MPA) представляет собой группу метаболитов, полученных ранее из нескольких видов *Penicillium*, проявляющих сильную биологическую активность. Song X. с соавторами удалось выделить из *Penicillium* sp. SCSIO sof101 (грунт, северная часть ЮКМ) новое производное MPA, названное пеникацид D (251). Соединение проявляло слабую активность в отношении *Escherichia coli* при МИК 64 мкг/мл [104].

Штамм *Penicillium brevicompactum* OUCMDZ-4920 (донные осадки, ЮКМ, точное место сбора не указано), культивированный на обедненной питательными веществам жидкой среде, продуцировал (\pm)-бревиколиды A (**252** и **253**) и В (**254** и **255**). На основе комбинации методов ЯМР, КД и метода Мошера абсолютные конфигурации стереоцентров в этих соединениях были установлены как (2'S,3'R), (2'R,3'S), (2'S,3'S) и (2'R,3'R) соответственно [105].

Астронипирон (**256**) и астронихинон (**257**) были выделены из морского гриба *Astrosphaeriella nypae* BCC 5335 (водяная пальма *Nypa fruticans*, Сиамский зал., Таиланд). Астронипирон является производным α-пирона, соединенным с тетрагидрофурановым фрагментом через дигидропирановое звено, в то время как в астронихиноне α-пироновое кольцо заменено на нафтохинон [106].

Либерталиды A-N (258–271), поликетиды с *транс*-конденсированной декалиновой кольцевой системой, были выделены из гриба *Libertasomyces* sp. (мягкий коралл *Sinularia sandensis*, атолл Пратас, ЮКМ). При проверке иммуномодулирующего действия *in vitro* соединения 259 и 265 значительно индуцировали пролиферацию CD3+ T-клеток, тогда как соединения 262, 266 и 269 значительно увеличивали соотношение CD4+/CD8+ клеток в концентрации 3 мкМ. Предварительный анализ структура-активность выявил решающую роль Δ7 и концевой группы OH в регуляции пролиферации CD3+ T-клеток [107].

Депсиды – это тип полифенольных соединений, состоящих из двух или более моноциклических ароматических единиц, связанных эфирной связью. Депсиды чаще всего встречаются в лишайниках, но также были выделены из высших растений [108]. Единственным примером выделения соединений такого класса из грибов Южно-Китайского моря за описываемый период является исследование продуктов метаболизма *Thielavia* sp. UST030930-004 (Гонконг, Китай). Из этого гриба были выделены новые депсиды тиелавины W-Z (272–275) и тиелавины Z₁-Z₇ (276–282). Соединения 272–274 и 277–282 проявили противообрастающую активность в отношении циприсовидной личинки моллюска *Balanus* (*Amphibalanus*)

amphitrite с ЭК₅₀ в диапазоне от 2.95 до 69.19 мкМ. Ингибирующее действие соединений **272–274** и **278** было обратимым [109].

Салицилоидные производные вакцинолы J–S (**283–292**) были выделены из *Pestalotiopsis vaccinii* (мангровое растение *Kandelia candel*, побережье южного Китая). Вакцинол J (**283**) является первым примером салицилоидных производных, содержащих 2-метилфурановый фрагмент. Вакцинол J (**283**) в испытаниях *in vitro* проявлял антиэнтеровирусную активность (в отношении энтеровируса EV71) с ИК₅₀ 30.7 мкМ, что было значительно ниже положительного контроля рибавирина (ИК₅₀ 177.0 мкМ) [110].

Источник цитохалазинов, 95 и 96, Westerdykella dispersa (донные осадки, Китай) провинция Гуандун, продуцировал также алкенилированные (12R, 13R)-дигидроксиланомицинол тетрагидропирановые производные (293),(12S,13S)-дигидроксиланомицинол (**294**), (12R,13S)-дигидроксиланомицинол (**295**) и (296),(12S, 13R)-дигидроксиланомицинол (12S,13R)-N-ацетилдигидроксиланомицин (297) и (12S,13S)-N-ацетил-дигидроксиланомицин (298). Соединения 293-298 проявляли умеренную противофунгальную активность в отношении нескольких штаммов патогенных грибов (Rhizoctorzia solani, Verticillium dahliae Kleb, Helminthosporium maydis, Botryosphaeria dothidea и Alternaria fragriae) со значениями МИК в диапазоне от 12.5 до 50 мкг/мл, и слабую антибактериальную активность в отношении нескольких бактериальных штаммов (Bacillus cereus, Staphyloccocus aureus, B. megaterium, B. anthracis, Bacterium paratyphosum B, Proteusbacillm vulgaris, Salmonella typhi, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli и Enterobacter aerogenes) с МИК 100 мкг/мл [111].

$$R_1$$

OMe

 R_2
 R_3
 R_2
 R_3
 R_2
 R_3
 R

Репісівій sclerotiorum CHNSCLM-0013 (горгонария Melithaea ochracea, коралловый риф Вейчжоу, Китай), продуцировавший изохинолиновый алкалоид склеркетид С (42), был источником необычного нафтахинонового производного 299, азафилонового производного 300 и α-пирона 301, названных склеркетидами A, B и D соответственно. Все соединения показали значительную ингибирующую

активность в отношении продукции оксида азота (II) в обработанных ЛПС макрофагах RAW 264.7 с ИК₅₀ 3.4, 2.7 и 5.5 мкМ соответственно [48].

Новый антрахинон 7- (γ,γ) -диметилаллилоксимакроспорин (**302**) был получен из культуры эндофитного гриба *Phoma* sp. L28 (корни мангрового дерева *Myoporum bontioides*, полуостров Лейчжоу, Китай). Соединение проявляло слабую антифунгальную активность в отношении *Fusarium graminearum* (МИК 80 мкг/мл) [112].

Эмодацидамиды А-Н (**303–310**), представляющие собой конъюгаты антрахинон-аминокислота, были выделены из *Penicillium* sp. SCSIO sof101 (донные осадки, северная часть ЮКМ). Эмодацидамиды А (**303**), С (**305**), D (**306**) и Е (**307**) ингибировали секрецию интерлейкина-2 из клеток Jurkat со значениями ИК₅₀ 4.1, 5.1, 12.0 и 5.4 мкМ соответственно [113].

OH O OH O OH
$$R_1$$
 OH O OH R_1 OH O OH R_2 OR R_2 OR R_3 OR R_4 OR R_4 OR R_5 OR R_5 OR R_5 OR R_5 OR R_5 OR R_6 OR R_7 OR R_8 OR R_8

Бис-антрахиноновое производное (**311**) было выделено из этилацетатного экстракта *Talaromyces activitatus* KUFA 0207, ассоциированного с губкой *Stylissa flabelliformis* (остров Самаесарн, Сиамский зал., Таиланд) [114].

Пренилированные нафталиновые производные биполяриды А-G (312–318) и биполяролы А-С (319–321) были выделены из Lophiostoma bipolare BCC25910 (неидентифицированное мангровое дерево, Национальный Парк Хат Ванакон, Сиамский зал., Таиланд). Соединения 312, 315 и 318 проявляли умеренную противомикробную активность против В. cereus (МИК 12.5 мкг/мл). Соединения 314 и 321 показали более слабую антимикробную активность против В. cereus (МИК 25 мкг/мл). Соединения 317, 319 и 320 были неактивными против В. cereus при максимальной тестируемой концентрации (25 мкг/мл). Соединение 317 ингибировало эластазу лейкоцитов человека с ИК₅₀ 10.9 мкМ [115].

Источник цереброзида (3) *Alternaria* sp. NH-F6 (глубоководные донные осадки, северная часть ЮКМ) также продуцировал периленхиноны 12β -хлоро- $3,9\alpha,11\beta,13\beta,16$ -пентагидрокси-8,9,10,11,12,13-гексагидро-6(7H)-он (322) и $3,11\alpha,12\beta,13\beta,16$ -пентагидрокси-11,12-дигидроперилен-6(13H)-он (323).

Соединение **323** продемонстрировало высокую степень ингибирования белка BRD4 (бромодомен-4) — 88.1% — в концентрации 10 мкМ. На основании этих данных авторами сделан вывод, что соединение потенциально может обладать противоопухолевыми, противовирусными или противовоспалительными свойствами [36].

Последовательное хроматографическое разделение этилацетатного экстракта *Fusarium solani* (ризосфера мангровых, провинция Фуцзянь, Китай) привело к выделению пяти гептакетидных производных фузарилактонов А-С (**324-326**) и фузаридиовых кислот В (**327**) и С (**328**). β-Лактоны **324** и **325** проявляли сильную рост-ингибирующую активность (ЭД₅₀ 38.14 мкг/мл и 42.26 мкг/мл соответственно) в отношении фитопатогенного гриба *Pestalotiopsis theae* [116].

Дальнейшее изучение этого же штамма F. solani привело к выделению пяти поликетидных производных фузариосолинов A-E (329–333). Фузариосолины A (329) и B (330) являются первыми описанными в литературе природными поликетидами из 21 атома углерода, имеющими редкие β - и γ -лактоновые звенья соответственно. Соединение 329 значительно ингибировало экспрессию гена синтазы HMG-CoA патогеного гриба $Pestalotiopsis\ theae\ [117]$.

2.6 Терпеноиды

Одна из самых больших групп природных низкомолекулярных соединений. Терпеноиды, как и все изопреноиды, построены из пренильных звеньев (или 2-метил-бутил-2-еновых единиц), к ним же относятся продукты их трансформаций [34]. Соединения этого класса занимают второе по распространенности место среди метаболитов морских грибов ЮКМ.

Морской гриб Nectria sp. HLS206 (губка Gelliodes carnosa, ЮКМ, точное продуцировал место не указано) новые монотерпеноидные α-пироны нектриапироны С (334) и D (335), выделенные вместе с их известным биосинтетическим предшественником нектриапироном (336) [118]. Ранее для нектриапирона (336) уже была показана антимикробная активность против золотистого стафилококка (МИК 30 мкг/мл) [119], а также слабая цитотоксическая активность в отношении опухолевых Т-клеток лейкоза и меланомы человека (ИК50 2.27 и 6.97 мкМ соответственно) [120]. Однако в данной работе все соединения были неактивны против шести линий опухолевых клеток человека (HCT116, HepG2, BGC823, NCIH1650, A2780 и A375) с ИК₅₀ 10 мкМ [118].

Дальнейшее изучение штамма *Penicillium* sp. SCS-KFD08 (морской червь *Sipunculus nudus*, остров Хайнань, Китай), источника поликетидов и сесквитерпеноида акулена, привело к выделению монотерпеноидов пеницилларов А-Е (337–341). Пенициллары В (338) и С (339) продемонстрировали слабое

ингибирование ацетилхолинэстеразы в концентрации 50 мг/мл со степенью ингибирования 19.5% и 21.3% соответственно [121].

Эутипеллол А (342), первый норсесквитерпеноид семейства секвикаренов, а также эутипеллол В (343), редкое производное 7-метил-окисленного 2-карена, и 2-(2-гидрокси-4-метилциклогекс-3)-енил)пропановая кислота (344) были выделены из гриба Eutypella scoparia FS46 (донные осадки, северная часть ЮКМ). Соединения 342-344 не проявили антибактериальной активности против Staphylococcus aureus и цитотоксической активности против клеточных линий рака молочной железы МСГ-7, немелкоклеточного рака легких NCI-H460 и глиомы человека SF-268 в концентрациях до 100 мкМ [122]. Стоит отметить, что соединение 344 ранее было известно как синтетическое производное, и впервые опубликовано как природное.

Сесквитерпеновое производное изополизин В (**345**) было выделено из культуры гриба *Pestalotiopsis heterocornis* (губка *Phakellia fusca*, остров Вэст Сэнд, Парасельские острова, ЮКМ), продуцировавшего также изокумариновые производные песталоизокумарины A (**179**) и В (**180**) [81].

Источник эпидитиодикетопиперазиновых алкалоидов адаметизинов A (101) и В (102) *Penicillium adametzioides* AS-53 (неидентифицированная губка, остров Хайнань, Китай) продуцировал также акорановые сесквитерпеноиды адаметакоренолы A (346) и В (347) [66].

Добавление бортезомиба, ингибитора протеасом, в культуральную среду гриба Pestalotiopsis maculans 16F-12 (губка Phakellia fusca, остров Ёнсинь, Китай) привело К выделению четырех новых производных бергамотина (348-351).ксиларитерпеноидов H-KАбсолютные конфигурации ксиларитерпеноидов были определены комбинацией РСА, модифицированного метода Мошера и биогенетических предположений [123].

Продуцировавший поликетидные производные **193** и **194** гриб *Neosartorya pseudofischeri* (морская звезда *Acanthaster planci*, остров Хайнань, Китай) стал источником деацетилсесквитерпена (**350**). Соединение показало значительную цитотоксичность в отношении клеток паразитического червя *Spodoptera frugiperda* (линии Sf9) [85].

Хроматографическое разделение этилацетатного экстракта гриба Truncatella angustata (губка Amphimedon sp., остров Хайнань, Китай) привело к выделению пренилированных циклогексанолов трункатеолов А-N (353-366) [124]. Структуры трункатеолов характеризуются наличием уникальных алкинильных групп. Следует отметить, что ранее соединения, трункатеолам, описывались в качестве метаболитов гриба Isaria (Beauveria) felina, также выделенного в ЮКМ [125-127]. Соединение 365 проявляло сильное ингибирующее действие стадии сборки\высвобождения вириона вируса гриппа А.

 ^{1}H Методом предварительного ЯМР-скрининга отслеживания И диагностических протонных сигналов метильных групп из Chondrostereum sp. (мягкий коралл Sarcophyton tortuosum, остров Хайнань, Китай) были выделены три сесквитерпеноида трихинанового типа хондростерины К-М (367–369) и известный сесквитерпеноид ангидроартроспорон (370). Хондростерин К (367) представляет собой редкий гирсутановый сесквитерпеноид, в котором метильная группа мигрировала из С-2 в С-6, и имеющий двойную связь между С-2 и С-3. Соединения **367-369** показали значительную цитотоксичность (ИК $_{50}$ от 12.03 до 58.83 мкМ) в отношении различных линий раковых клеток (карциномы носоглотки человека CNE1, CNE2, HONE1 и SUNE1, легочной аденокарценомы человека A549 и GLC82 и ВПЧ-связанной эндоцервикальной аденокарциномы HL7702) in vitro [128].

Сесквитерпеноиды гваянового ряда (рисунок 6a) являются широко распространенными метаболитами растений. Существует несколько типов природных соединений, структурно родственных гваянам. Из всех структурных типов наиболее часто встречаются аромадендраны (рисунок 6b). Их находят в растениях, грибах и морских беспозвоночных животных [80].

$$HO$$
 a
 6

Рисунок 6 – Углеродные скелеты гваянов (а) и аромадендранов (б)

Например, источник производного циклопиазоновой кислоты (46) и двух дикетопиперазинов псевбойдонов С и D (102-103) *Pseudallescheria boydii* F19-1 (мягкий коралл *Lobophytum crassum*, остров Хайнань, Китай) также продуцировал аромадендрановые сесквитерпеноиды псевбойдоны A (371) и B (372) [51].

Репісівішт sp. SCS-KFD08 (морской червь Sipunculus nudus, остров Хайнань, Китай), источником поликетидов 198 и 199, продуцировал также сесквитерпеноид акулен Е (373). Абсолютные конфигурации хиральных центров были однозначно установлены комбинацией РСА, метода Мошера, спектроскопии КД и квантовохимическим расчетом спектров ЭКД. Соединение проявляло умеренную ингибирующую активность в отношении аквабактерии Chromobacterium violaceum CV026 и в субингибирующих концентрациях значительно снижало выработку виолацеина в культурах С. violaceum CV026, обработанных N-гексаноил-1-гомосеринлактоном (C6-HSL), [87].

Сесквитерпеноиды аромадендранового типа скедогиины А–F (**374-379**) были получены из культуры *Scedosporium dehoogii* F41-4 (внутренняя ткань губки *Phyllospongia foliascens*, остров Хайнань, Китай) [129].

Другой тип декалиновых сесквитерпеноидов — эремофиланы — биосинтетически образуются из эудесмановых предшественников за счет 1,2-сдвига метильной группы С-15 (рисунок 7). Из-за такой перегруппировки изопреновое правило (циклизация «голова к хвосту») нарушается, таким образом, эремофиланы можно отнести к типу неизопреноидных терпеноидов. Характерной особенностью эремофилановых соединений является *иис*-расположение вицинальных метильных

групп [80]. Соединения такого типа широко распространены среди грибных метаболитов.

$$\frac{15}{3}$$
 $\frac{15}{4}$ $\frac{9}{5}$ $\frac{14}{6}$ $\frac{12}{13}$ $\frac{13}{3}$ $\frac{14}{3}$ $\frac{14}{3}$ $\frac{11}{3}$ $\frac{14}{3}$ $\frac{11}{3}$ $\frac{14}{3}$ $\frac{14}{3}$ $\frac{11}{3}$ $\frac{14}{3}$ $\frac{11}{3}$ $\frac{14}{3}$ $\frac{11}{3}$ $\frac{14}{3}$ $\frac{11}{3}$ $\frac{14}{3}$ $\frac{11}{3}$ $\frac{11}{3}$

Рисунок 7 – Схема образования эремофилановых сесквитерпеноидов

Так, из культуры гриба *Aspergillus* sp. SCSIOW2 (глубоководные донные осадки, 2439 м, северная часть ЮКМ), обработанной комбинацией ингибитора гистондеацетилазы (суберогидроксамовая кислота) и ингибитора ДНК-метилтрансферазы (5-азацитидин), были получены эремофилановые сесквитерпены известный дигидробиполароксин (380) и новые дигидробиполароксины В-D (381–383). Соединения 380–383 не были получены из необработанных культур. Все четыре соединения проявляли умеренное ингибирование NO в обработанных ЛПС и интерфероном-γ клетках мышиных макрофагов без цитотоксического действия в этих концентрациях [130].

Представители другого типа сесквитерпеноидов, иллуданов, асперпены A-C (**384-386**) были выделены из культуры *Aspergillus* sp. SCS-KFD66 (двустворчатый моллюск *Sanguinolaria chinensis*, остров Хайнань, Китай) [131].

Тетранорлабдановые дитерпеноиды асперолиды D (**387**) и E (**388**) были выделены из культуры *Aspergillus wentii* SD-310 (глубоководные донные отложения,

ЮКМ, точное место не указано). Структуры и абсолютные стереоконфигурации хиральных центров асперолидов D-E были определены с помощью PCA. Соединение **388** проявляло цитотоксическую активность против клеточных линий HeLa, MCF-7 и NCI-H446, со значениями ИК₅₀ 10.0, 11.0 и 16.0 мкМ соответственно, тогда как соединение **387** не проявляло активности. Однако асперолид D (**387**) показал умеренную активность в отношении водной бактерии *Edwardsiella tarda* с МИК 16.0 мкг/мл [132].

Атраноны L-P (**389-393**), 22-э*пи*-метилатранон В (**394**) и (1*R*,6*R*,11*R*)-6-гидроксидолабелла-3*E*,7*E*,12-триен-14-он (**395**) — представители класса долабеллавых дитерпеноидов — были выделены из токсигенного гриба *Stachybotrys chartarum* 952 (морская лилия *Himerometra magnipinna*, провинция Гуандун, Китай) [133].

Источник бис-антрахинонового производного (**311**) *Talaromyces activitatus* KUFA 0207, ассоциированный с губкой *Stylissa flabelliformis* (остров Самаерсан, Сиамский зал., Таиланд), продуцировал новый аналог эргостерина таларостерон (**396**). Абсолютная конфигурация стереоцентров в соединении была определена с помощью PCA [114].

2.7 Меротерпеноиды

Существует основных направления вторичного метаболизма: три мевалонатный (по которому образуются изопреноиды), полиацетатный (поликетидные производные) и шикиматный (ароматические соединения). Иногда эти направления пересекаются, давая метаболиты смешанного биогенеза, которые Морские грибы получили название меротерпеноиды [80]. демонстрируют способность продуцировать такие соединения.

Гриб *Aspergillus* sp. ZL0-1b14, ассоциант зеленой водоросли *Enteromorpha* sp., (остров Донгши, Тайваньский пролив), продуцировал трикетидсесквитерпеноиды аспертетраноны A-D (397–400). Соединения не влияли на жизнеспособность обработанных ЛПС мышиных макрофагов RAW264.7 в концентрации до 100 мкМ. При этом аспертетранон A (397) ингибировал продукцию провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-1β на 43% и 42% соответственно, в концентрации 40 мкМ, в то время как аспертетранон D (400) в той же концентрации на 69% и 47% ингибировал продукцию этих же цитокинов [134]. Стоит отметить, что параллельно другая группа авторов описала соединения 397–400 как охрацеопоны A-D в качестве метаболитов арктического штамма *Aspergillus ochraceopetaliformis* SCSIO 05702 [135].

Источник пренилированного индольного алкалоида **51** *Penicillium oxalicum* EN-201 (мангровое *Rhizophora stylosa*, остров Хайнань, Китай) продуцировал декатуриновое производное 18-гидроксидекатурин В (**401**). Структура соединения 409 включает в себя пиридинил-α-пироновый фрагмент, редко встречающийся среди природных соединений. Соединение проявляло токсичность в отношении креветок *Artemia salina* с ЛД₅₀ 2.3 мкМ [55]. Декатурины, по-видимому, образуются из никотиновой кислоты, ацетатных и дитерпеноидных предшественников, что роднит их с пирипиропенами, другой группой грибных меротерпеноидов [136].

Из культуры *Penicillium* sp. SCS-KFD09 (морской червь *Sipunculus nudus*, остров Хайнань, Китай) были получены меротерпеноиды хродриманины K-N (**402–405**) и веррукулиды В2 (**406**) и В3 (**407**). Соединение **407** проявляло слабую антимикробную активность в отношении золотистого стафилококка с МИК 32мкг/мл, а соединения **402** и **405** проявляли слабую антивирусную активность в отношении вируса гриппа A (H1N1) с ИК₅₀ 74 и 58 мкМ соответственно [137].

При более масштабном культивировании этого же штамма *Penicillium* sp. SCS-KFD09 на жидкой среде были получены родственные меротерпеноиды хродриманины O-S (408–412), а также известный хродриманин G (413). Соединения 408 и 411-413 ингибировали протеинтирозинфосфатазу 1В (РТР1В) со значениями ИК₅₀ 71.6, 62.5, 63.1 и 39.6 мкМ соответственно, и не проявляли цитотоксической активности против опухолевых клеток трех линий (легочной аденокарценомы человека A549, HepG2 и Hela) и эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVEC) в концентрации 10 мкМ [138]. Стоит отметить, что соединение 408 представляет собой первый пример необычного трихлорированного меротерпеноида с уникальной геминальной дихлор функциональной группой.

α-Пироновый меротерпеноид 3-эпиаригсугацин Е (**414**) был получен из морского гриба *Penicillium* sp. SK5GW1L (мангровое дерево *Kandelia candel*, Гуанси, Китай). Соединение показало слабое ингибирование ацетилхолинэстеразы с ИК₅₀ 38.23 мкМ, что на три порядка выше, чем у известного родственного меротерпеноида тереулактона С [139].

Источник поликетидных производных **193** и **194** и сесквитерпеноида **350** *Neosartorya pseudofischeri* (морская звезда *Acanthaster planci*, ЮКМ) также продуцировал меротерпеноиды 5-олефинфенилпиропен A **(415)** и 13-дегидроксилпирипиропен A **(416)**. Соединения показали значительную цитотоксичность в отношении клеток Sf9 из паразитического червя *Spodoptera frugiperda* [85].

Новые пирипиропены 13-дегидрокси-1,11-дидеацетилпирипиропен А (**417**) и 1-деацетилпирипиропен А (**418**) были выделены из *Fusarium lateitium* 2016F18-1 (губка *Phyllospongia foliascens*, остров Хайнань, Китай). Была оценена их цитотоксическая активность против раковых клеток человека CNE1, CNE2, HONE1, SUNE1, GLC82 и HL7702 [140].

Биоинформационный анализ кластеров синтетических генов совместно с поиском гена qRT-PCR позволил предположить, что морской гриб Penicillium brasilianum WZXY-m122-9 (неидентифицированная губка, остров Вейджоу, Китай), способен продуцировать меротерпеноиды. Хроматографическое разделение этилацетатного экстракта этого штамма привело к выделению бразилианоидов G-L (419–424), новых меротерпеноидов, образованных из диметилорселлиновой кислоты. Бразилианоид G (419) характеризуется наличием уникального кора с пентациклический системой 6/6/5/5/5, а бразилианоид К (423) содержит редкую для природных соединений пентациклическую систему 7/6/6/6/5. Бразилианоид L (424) показал значительное ингибирование инвазии бактерий Staphylococcus aureus ATCC 29213 и Klebsiella pneumoniae 58AP в клетки-хозяева, что, как предполагается, было опосредовано путем предотвращения полимеризации актина в клетках-хозяевах [141].

2.8 Соединения неустановленного биогенеза

Гриб Trichoderma harzianum HMS-15-3 (губка Petrospongia nigra, ЮКМ, точное место сбора не указано) стал источником четырех пар C_{13} -липидных энантиомеров харзианумолов А-Н (425-432). Антигипергликемические свойства выделенных соединений были протестированы на клетках гепатоцеллюлярной карциномы человека НерG2, но соединения не проявили существенной активности [142]. Несмотря на то, что авторы статьи отнесли харзианумолы к классу липидов, также они относят их к классу поликетидных производных. Исходя из структуры харзианумолов, нельзя сделать однозначный вывод об их биогенезе. С одной стороны, их структуры содержат окисленный фрагмент декарбоксилированной жирной кислоты. Однако, наличие нехарактерных для природных жирных кислот сопряженных двойных связей (в положениях С-9 и С-11) позволяет сделать вывод, что соединения могли образоваться и по ацетатному пути. Но поскольку авторами сделаны эксперименты ПО установлению биосинтетического происхождения этих соединений, приведенные выше предположения остаются лишь догадками.

2.9 Заключение

Таким образом, в данном обзоре представлены некоторые сведения о грибных метаболитах, полученных из грибов Южно-Китайского моря, выделенных из различных субстратов в период с 2015 по 2019 годов.

Из приведенных литературных данных видно, что больше половины всех выделенных метаболитов из грибов ЮКМ относятся к поликетидным производным (рисунок 8). Липиды и производные жирных кислот, а также пептиды выделяются крайне редко.

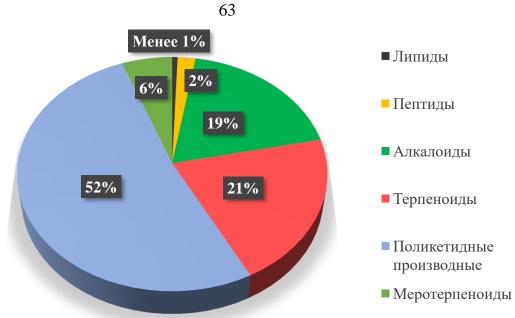


Рисунок 8 – Распределение выделенных метаболитов грибов ЮКМ по классам

Чаще всего работы по изучению морских грибов и их метаболитов ведутся в китайских акваториях Южно-Китайского моря, таких как побережье острова Хайнань, побережье провинции Гуандун и Тайваньский пролив, в то время как большая часть акватории (побережья Вьетнама, Таиланда, Филиппин, центральная часть акватории ЮКМ) изучается мало.

3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

3.1 Скрининг

Для поиска перспективных источников биологически активных соединений был выделен 451 изолят морских микроскопических грибов из различных субстратов вьетнамского побережья ЮКМ. Далее были получены этилацетатные экстракты каждого гриба и протестированы методом ТСХ. На основании полученных данных для дальнейшей работы были выбраны следующие штаммы: *Penicillium* sp. КММ 4672, *Aspergillus niveoglaucus* 01NT.1.10.4, *A. flocculosus* 01NT.1.12.3 и *A. terreus* LM.1.5.

3.2 Установление строения индивидуальных соединений из *Penicillium* sp. КММ 4672

Гриб был выделен с поверхности бурой водоросли *Padina* sp., собранной в заливе Ванфонг, Южно-Китайское море.

Из этилацетатного экстракта гриба Penicillium sp., культивированного на рисовой среде, были получены (рисунок 9) новые дикетопиперазиновые алкалоиды цитриперазины А-D (433-436) [143], новые эпидитиодикетопиперазиновые производные, претриходермамиды D-F (437-439) [144] вместе с двумя известными аналогами N-метилпретриходермамидом В (101) [144] и претриходермамидом С (102) [144], новое оксотриптаминовое производное 6-гидрокси-N-ацетил-βоксотриптамин **(440**) [145], а также другие известные соединения: гидроксисциталон (441) [146], 4-гидрокси-6-дегидроксисциталон (442) [146] и деметилцитреовиранол (443) [146], 6-метилкурвулиновая кислота (444) [147], бензохиноны ансеринон В (445) [147] и (+)-формилансеринон В (446) [147], 3,5-диметил-8-метокси-3,4-дигидро-1Н-изохромен-6-ол (447)[147],хинолинпиролизиновый алкалоид хинолактацид (448) [147], 4-гидрокси-3,6диметил-2-пирон (449) [148], 4-метоксиизохинолин-1(2H)-он (450) [148], N,Nдиэтил-3-метилбензамид (451) [148] и 3-метилорселлиновая кислота (452) [145].

Рисунок 9 – Структуры соединений, выделенных из *Penicillium* sp. КММ 4672

Брутто-формула соединения **433** была определена как $C_{13}H_{16}N_2O_2S_2$ с помощью данных HRESIMS (пик катионированной молекулы [M+Na]⁺ при m/z 319.0551), что соответствовало данным спектра ¹³С ЯМР. Тщательный анализ данных спектров ¹H и ¹³C ЯМР (таблица 1) соединения **433**, а также спектров DEPT и HSQC, показал наличие двух амидных протонов ($\delta_{\rm H}$ 8.97, 8.73), двух S-метильных $(\delta_{\rm C}\ 15.0,\ 13.3,\ \delta_{\rm H}\ 2.21,\ 2.27)$, одной метиленовой ($\delta_{\rm C}\ 42.9,\ \delta_{\rm H}\ 3.50,\ 2.96$), шести олефиновых метиновых ($\delta_{\rm C}$ 130.5, 2C, 127.8, 2C, 126.8, 57.9, $\delta_{\rm H}$ 7.26, 2H, 7.23, 3H, 4.52) групп. Остальные функциональные группы, соответствующие сигналам углерода при $\delta_{\rm C}$ 165.0 (C), 164.4 (C), 135.2 (C) и 65.3 (C) предполагают наличие двух sp^2 -гибридизованного полностью замещенного амидных групп, одного четвертичного sp^3 - гибридизованного атомов углерода.

НМВС-корреляции (рисунок 10) от H-1 ($\delta_{\rm H}$ 8.97) к C-3 ($\delta_{\rm C}$ 57.9) и C-5 ($\delta_{\rm C}$ 164.4), от H-4 ($\delta_{\rm H}$ 8.73) к C-2 ($\delta_{\rm C}$ 165.0) и C-6 ($\delta_{\rm C}$ 65.3), а также от H-3 ($\delta_{\rm H}$ 4.52) к C-2 позволяют установить структуру дикетопиперазинового кольца. Положение S-

метильных групп С-15 ($\delta_{\rm C}$ 13.3) и С-14 ($\delta_{\rm C}$ 15.0) при С-3 и С-6 соответственно, было выявлено взаимными НМВС-корреляциями НС-3/H₃C-14 и НМВС-корреляциями от Н₃-15 к С-6. Группа мультиплетов в протонном спектре при 7.19–7.27 м.д. общей интенсивностью в пять протонов характерна для монозамещенного бензольного кольца, что подтверждается данными спектра ¹³С ЯМР и эксперимента HSQC. НМВС-взаимодействия от H₂-7 ($\delta_{\rm H}$ 2.96, 3.50) к С-5, С-6 и С-8 и от H-9 ($\delta_{\rm H}$ 7.26) и Н-13 ($\delta_{\rm H}$ 7.26) к С-7 ($\delta_{\rm C}$ 42.9) позволяют установить полную структуру соединения **433**.

Рисунок 10 – Структура (a) и основные НМВС-взаимодействия (б) цитриперазина A (433)

Величина КССВ H-3 и H-4 ($^3J=3.4~\Gamma$ ц) и величина химических сдвигов тиометильных групп позволили установить относительную конфигурацию стереоцентров дикетопиперазинового кольца [149].

Сравнение данных ¹Н и ¹³С ЯМР соединения **433** и известного дикетопиперазинового алкалоида фузаперазина А [149] демонстрирует их близкое сходство, за исключением сигналов бензольного фрагмента. Отличие молекулярной массы на 16 единиц между **432** и фузаперазином, а также различие в значении химсдвигов в ароматической части позволяют предположить, что соединение **433** является дегидроксилированным производным фузаперазина А. Соединение **433** было названо цитриперазином А.

Таблица 1 - Данные спектров 1 Н и 13 С ЯМР цитриперазинов А (433) и В (434)

No	433		434		
атома	$\delta_{C,}$ мульт.	$\delta_{ m H}(J$ в Γ ц)	$\delta_{C,}$ мульт.	$\delta_{ m H}$ (J в Γ ц)	
1 (NH)		8.97, c		9.02, c	
2	165.0, C		164.3, C		
3	57.9, CH	4.52, д (3.4)	57.3, CH	5.02, д (1.7)	
4 (NH)		8.73, д (3.4)		8.52, д (1.7)	
5	164.4, C		163.7, C		
6	65.3, C		67.5, C		
7	42.9, CH ₂	3.50, д (13.4)	42.0, CH ₂	3.48, д (13.0)	
		2.96, д (13.4)		2.90, д (13.0)	
8	135.2, C		135.1, C		
9, 13	130.5, CH	7.26, м	130.8, CH	7.18-7.28, м	
10, 12	127.8, CH	7.23, м	127.8, CH	7.18-7.28, м	

11	126.8, CH	7.23, м	126.9, CH	7.18-7.28, м
14	15.0, CH ₃	2.21, c	12.6, CH ₃	2.16, c
15	13.3, CH ₃	2.27, c	9.2, CH ₃	1.13, c

Примечание — Данные 1 Н и 13 С ЯМР получены в ДМСО- d_{6} при 700.13 и 176.04 МГц соответственно.

Абсолютные конфигурации всех стереоцентров известного фузаперазина А ранее были опубликованы как 3S, 6S. Сходство данных ЯМР соединения **433** и фузаперазина A вместе с разницами значений величин оптического вращения ([lpha] $_{D}^{20}$ +47.1 и -110.8 соответственно) позволило предположить конфигурации 3R,6R для цитриперазина А. Это было подтверждено данными КД-спектроскопии и конформационным нестационарной анализом c использованием плотности. Сравнение функционала экспериментального статистически усредненного теоретического спектров КД соединения 433 представлено на рисунке 11.

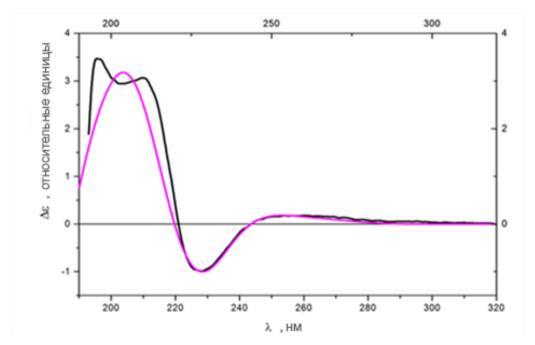


Рисунок 11 — Нормализованные экспериментальный (черный) и расчетный (розовый) спектры КД соединения **433**

НRESIMS соединения **434** содержал пик катионированной молекулы [M+Na]⁺ при m/z 319.0551, что позволило определить его брутто-формулу как $C_{13}H_{16}N_2O_2S_2$, что соответствует пяти степеням ненасыщенности. Анализ спектров ¹H и ¹³C ЯМР (таблица 1) выявил наличие двух S-метильных (δ_H 1.13, δ_C 9.2; δ_H 2.16, δ_C 12.6), одной метиленовой (δ_H 2.90, 3.48, 42.0 δ_C), четырех метиновых (δ_H 5.02, δ_C 57.3; δ_H 7.23, δ_C 126.9; δ_H 7.26, δ_C 127.8; δ_H 7.23, δ_C 130.8) и двух амидных карбонильных групп (δ_C

163.7, 164.3). Оставшиеся сигналы указывают на наличие замещенного ароматического ($\delta_{\rm C}$ 135.1) и четвертичного ($\delta_{\rm C}$ 67.5) атомов углерода.

Рисунок 12 – Структура (a) и основные НМВС-корреляции (б) цитриперазина В (434)

Сравнение спектральных характеристик соединения 434 с цитриперазином А (433) показало их близкое сходство, за исключением сигналов СН-3 ($\delta_{\rm C}$ 57.3, $\delta_{\rm H}$ 5.02) и CH₃-15 ($\delta_{\rm C}$ 9.2, $\delta_{\rm H}$ 1.13) и значительной разницы вицинальных КССВ $^3J_{\rm H3-H4}$ в соединениях 434 (1.7 Γ ц) и 433 (3.4 Γ ц), что, в совокупности с литературными ДЛЯ фузаперазинов Α В [149],позволило предположить данными И стереоизомерность этих соединений по С-3. Таким образом, стереоконфигурации хиральных центров 434 были определены как 3S,6R. Соединение 434 было названо цитриперазином В.

Цитриперазин С (**435**) был выделен как аморфное бесцветное соединение. Брутто-формула соединения **435** была установлена как $C_{19}H_{18}N_2O_5S$ на основании данных HRESIMS (пик катионированной молекулы [M+Na]⁺ при m/z 409.0832) и подтверждена данными ^{13}C ЯМР.

Таблица 2 – Данные спектров ЯМР для цитриперазинов C (435) и D (436)

No॒	435		436		
атома	$\delta_{C,}$ мульт.	$\delta_{ m H}(J$ в Γ ц)	$\delta_{C,}$ мульт.	$\delta_{ m H}$ (J в Γ ц)	
1	165.2, C		167.1, C		
2	66.1, C		81.9, C		
3	43.1, CH ₂	3.54, д (13.5)	44.0, CH ₂	3.41, д (13.1)	
		3.03, д (13.5)		2.91, д (13.1)	
4	134.7, C		134.7, C		
5, 9	130.3, CH	7.20-7.29, м	130.4, CH	7.18-7.28, м	
6, 8	127.9, CH	7.20-7.29, м	127.8, CH	7.18-7.28, м	
7	126.9, CH	7.20-7.29, м	126.6, CH	7.18-7.28, м	
10	13,1, CH ₃	2.32, s			
1'	164.3, C		164.8, C		
2'	90.7, C		90.8, C		
3'	73.5, CH	4.88, d (7.8)	73.0, C	4.97, уш.с	
4'	129.3, C		129.3, C		
5'	115.4, CH	6.65-6.71, м	115.4, CH	6.67, д	
6'	121.6, CH	6.65-6.71, м	121.6, CH	6.70, т	
7'	116.7, CH	6.65-6.71, м	116.7, CH	6.70, д	

8'	141.1, C		141.1, C	
9'	144.5, C		144.5, C	
2-NH		9.32, уш.с		9.13, уш.с
2'-NH		8.18, уш.с		8.00, уш.с
2-OH				
3'-OH		5.51, д (7.8)		5.52, уш.с
8'-OH		9.30, уш.с		

Примечание — Данные 1 Н и 13 С ЯМР получены в ДМСО- d_6 при 500.00 и 125.00 МГц соответственно

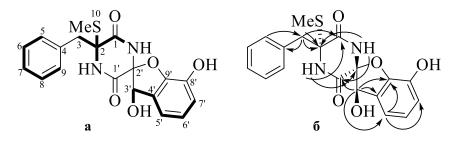


Рисунок 13 – Основные ¹H-¹H COSY (**a**) и основные HMBC взаимодействия (**б**) цитриперазина С (**435**)

Спектры ¹Н и ¹³С ЯМР соединения **435** (таблица 2) содержат сигналы двух амидных протонов ($\delta_{\rm H}$ 9.32, 8.18), протона гидроксигруппы ($\delta_{\rm H}$ 5.50), S-метильной $(\delta_{\rm C} 13.1, \delta_{\rm H} 2.32)$, метиленовой ($\delta_{\rm C} 43.1, \delta_{\rm H} 3.54, 3.03$), оксигенированной метиновой $(\delta_{\rm C} 73.5, \delta_{\rm H} 4.88)$ и двух амидных карбонильных ($\delta_{\rm C} 165.2, 164.3$) групп, а также двух четвертичных sp^3 -гибридизованных атома углерода (δc 90.7, 66.1). Оставшиеся сигналы были отнесены к моно- ($\delta_{\rm C}$ 130.3, 2C, 127.9, 2C, 126.9; $\delta_{\rm H}$ 7.20-7.29, 5Hмультиплет) и тризамещенному бензольным кольцам ($\delta_{\rm C}$ 121.6, 116.7, 115.4; $\delta_{\rm H}$ 6.65-6.71, 3H-мультиплет). HMBC-корреляции (рисунок 13**6**) от H_2 -3 (δ_H 3.54, 3.03) к C-7 $(\delta_{\rm C}\ 126.9)$ и C-5/9, от H-6/8 $(\delta_{\rm H}\ 7.24)$ к C-4 $(\delta_{\rm C}\ 134.7)$ к C-8/6 $(\delta_{\rm C}\ 127.9)$, и от H₃-10 $(\delta_{\rm H}\ 126.9)$ 2.32) к С-2 позволяют определить остаток β-фенилаланина с S-метилом в качестве а-заместителя. Другая часть 2,5-дикетопиперазинового кольца была установлена с помощью анализа HMBC-корреляций от 2-NH ($\delta_{\rm H}$ 9.32) к C-1 ($\delta_{\rm C}$ 165.2) и C-2' ($\delta_{\rm C}$ 90.7) и от 2'-NH ($\delta_{\rm H}$ 8.18) к C-2 ($\delta_{\rm C}$ 66.1) и C-1' ($\delta_{\rm C}$ 164.3). HMBC-корреляции от H-3' $(\delta_{\rm H}$ 4.88) к C-1′, C-2′ $(\delta_{\rm C}$ 90.7), C-4′ $(\delta_{\rm C}$ 129.3), C-5′ $(\delta_{\rm C}$ 115.4) и C-9′ $(\delta_{\rm C}$ 144.5), от 2′-NH к C-3' ($\delta_{\rm C}$ 73.5), от H-5' ($\delta_{\rm H}$ 6.67) к C-3', C-7' ($\delta_{\rm C}$ 116.7) и C-9', вместе с слабопольными химсдвигами атомов C-2', C-6', C-7', C-8' ($\delta_{\rm C}$ 141.1) и C-9' выявили структуру замещенного дигидробензофуранового фрагмента со спиро-соединением с дикетопиперазиновым кольцом при С-2'. Наличие двух гидроксигрупп было

предположено при С-3' и при ароматическом С-8' на основании характерных значений химических сдвигов атомов углерода, связанных с гидроксильными группами. Кроме того, расположение ОН-группы при С-3' было подтверждено 1 Н- 1 Н СОЅУ взаимодействиями (рисунок 13a) между 3'-ОН ($\delta_{\rm H}$ 5.51) и Н-3' и вицинальной КССВ ($^{3}J_{\rm HH}$ 8.0 Γ ц). К сожалению, взаимное перекрытие двух сигналов ароматических протонов в бензофурановой части не позволило точно отнести сигналы ароматических протонов и атомов углерода в положениях С-6', С-7' и С-8'.

Таблица 3 – Данные спектров ЯМР для МТРА-эфиров цитриперазина С (435)

435			(S)-N	ЛТРА-эфир (<i>R</i>)-1		МТРА-эфир	$\Delta_{ ext{S-R}},$	
No॒	¹³ C	DEPT	¹ H (<i>J</i> , Hz)	¹³ C	¹ H (<i>J</i> , Hz)	¹³ C	¹ H (<i>J</i> , Hz)	ppm
атома								
1	165.2	С		164.7		164.9		
2	66.1	С		65.0		65.5		
3	43.1	CH ₂	3.54, д (13.5)	42.1	3.53, д (13.6)	42.3	3.50, д (13.6)	+0.03
			3.03, д (13.5)		3.09, д (13.6)		3.04, д (13.6)	+0.05
4	134.7	C		134.4		134.3		
5	130.3	СН	7.20-7.29, м	130.1	7.27, д (7.8)	130.1	7.17, дд (7.8,	+0.10
							3.5)	
6	127.9	СН	7.20-7.29, м	127.8	7.11, т (7.7)	127.8	7.13, м	-0.02
7	126.9	СН	7.20-7.29, м	126.7	7.02, т (7.6)	126.8	7.13, м	-0.11
8	127.9	CH	7.20-7.29, м	127.8	7.11, т (7.7)	127.8	7.13, м	-0.02
9	130.3	CH	7.20-7.29, м	130.1	7.27, д (7.8)	130.1	7.17, дд (7.8,	+0.10
							3.5)	
10	13.1	CH ₃	2.32, c	13.3	2.19, c	13.1	2.21, c	-0.02
1'	164.3	C		162.9		162.7		
2'	90.7	C		91.6		91.4		
3'	73.5	CH	4.88, д (7.6)	75.9	6.61, c	75.4	6.54, c	+0.07
4'	129.3	C		124.9		124.9		
5'	115.4	CH	6.67, м	124.3	7.30, д (7.9)	122.3	6.98, д (4.8)	+0.32
6'	121.6	CH	6.70, м	122.3	7.06, т (7.8)	124.3	7.23, т (4.7)	-0.17
7'	116.7	CH	6.70, м	124.1	7.21, д 7.9)	123.9	6.98, д (4.8)	+0.23
8'	141.1	C		132.1		132.1		
9'	144.5	C		148.2		148.2		
1-NH			8.18, уш.с		9.03, c		9.49, c	-0.46
1'- NH			9.32, c		9.77, c		9.75, c	+0.02
3'-OH			5.51, д (8.4)					
6'-OH			9.30, уш.с	-		-		

Примечание — Данные 1 Н и 13 С ЯМР получены в ДМСО- d_6 при 500.00 и 125.00 МГц соответственно

Спектр ROESY соединения **435** не содержит каких-либо корреляций, которые можно было бы использовать для установления стереохимии. Тем не менее, была принята попытка применить модифицированный метод Мошера для определения абсолютной конфигурации стереоцентра C-3'. Соединение **435** обработали (*R*)- и (*S*)-МТРА-хлорангидридами, что привело к получению 3',8'-МТРА-диэфиров (таблица

3, рисунок 14). Структура бензофуранового фрагмента была точно установлена анализом КССВ (для (S)-МТРА-эфира) H-5′ (\mathcal{E} 7.30, уш.д, 7.7 Гц), H-6′ (\mathcal{E} 7.06, т, 7.7 Гц) и H-7′ (\mathcal{E} 7.21, д, 7.7 Гц) вместе с HMBC взаимодействиями от H-5′ к C-7′ (\mathcal{E} 124.1), C-9′ (\mathcal{E} 148.2), от H-7′ к C-9′, и от H-6′ к C-4′ (\mathcal{E} 124.9) и C-8′ (\mathcal{E} 132.1). К сожалению, разница химических сдвигов в спектрах ¹Н ЯМР (таблица 3) указывала на неприменимость метода Мошера к данному соединению.

Рисунок 14 – Структура МТРА-эфиров цитриперазина С (435)

Молекулярная формула цитриперазина D (436) была определена $C_{18}H_{16}N_2O_6$ на основании данных HRESIMS (пик депротонированной молекулы [M–H]⁻ при m/z 355.0936) и подтверждена данными ¹³С ЯМР. Общие характеристики спектров ¹Н и ¹³С ЯМР (таблица 2) соединения 436 напоминали таковые у цитриперазина С (435), за исключением отсутствия S-метильного сигнала и различий химических сдвигов при C-2 и его ближайшем окружении (2-NH, C-1 и C-3). HMBC-корреляции от H-3 (δ_H 3.41, 2.91) к C-1 (δ_C 167.1), C-2 (δ_C 81.9), C-4 (δ_C 134.7) и C-5/9 (δ_C 130.4), от 2-NH (δ_H 9.13) к C-1 и C-2′ (δ_C 90.8), и от 2′-NH (δ_H 8.00) к C-2 и C-1′ (δ_C 164.8) (рисунок 156) были идентичны таковым у соединения 435 и позволили предположить, что соединение 436 является 2-гидрокси-2-детиометильного производным цитриперазина С (435).

Рисунок 15 – Основные ¹H-¹H COSY (A) и ключевые HMBC взаимодействия (Б) цитриперазина D (**436**)

Все возможные конформации цитриперазина D (436) были исследованы *in silico*, и полученные результаты были сопоставлены с экспериментальными данными. Полный конформационный анализ всех возможных стереоизомеров

соединения 436 был выполнен с использованием нестационарной теории функционала плотности и последующих расчетов спектров КД для отдельных конформеров.

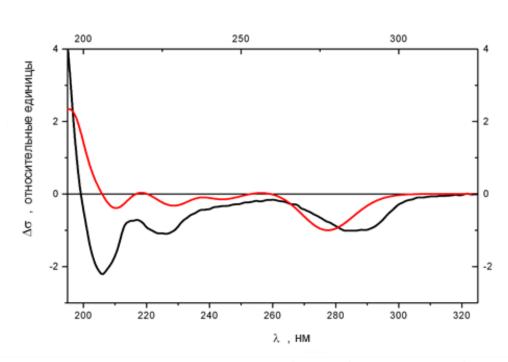


Рисунок 16 – Сравнение экспериментального (черный) и расчетного (красный) КД спектров соединения **436**

Также было выполнено моделирование реальных сольватных оболочек для стереоизомера RRR. В результате была определена конформация молекулы, при которой в коротковолновой части спектра (200 нм < λ <240 нм) расчетные ЭКД спектры (рисунок 16) хорошо накладывались на экспериментальные. Более того, для всех возможных стереоизомеров была рассчитана величина угла удельного оптического вращения ($[\alpha]_D^{20}$). Полученные $[\alpha]_D^{20}$ –85.7 для стереоизомера RRR соответствовали экспериментальным $[\alpha]_D^{20}$ –65.6. Таким образом, полученные данные однозначно подтвердили абсолютные конфигурации 2R2'R3'R для **436**.

Основываясь на аналогичных значениях оптического вращения и данных ЭКД цитриперазинов С ($[\alpha]_D^{20}$ –59.6) и D ($[\alpha]_D^{20}$ –65.6), мы предложили идентичные абсолютные конфигурации для **435** и **436**.

Спектр HRESIMS соединения **437** содержит пик депротонированной молекулы $[M-H]^-$ при m/z 511.0857, соответствующий брутто-формуле $C_{21}H_{24}N_2O_9S_2$, которая хорошо согласуется с данными ¹³С ЯМР. Спектры ¹Н и ¹³С ЯМР (таблица 4) содержат сигналы двух метоксильных групп ($\delta_{\rm C}$ 60.2, 55.6; $\delta_{\rm H}$ 3.78,

3.68), одной N-метильной ($\delta_{\rm C}$ 32.5; $\delta_{\rm H}$ 2.99), одной метиленовой ($\delta_{\rm C}$ 38.4; $\delta_{\rm H}$ 2.33, 2.17) групп, восьми метиновых групп ($\delta_{\rm C}$ 133.8, 127.4, 81.9, 66.9, 66.2, 66.0, 65.8, 41.4; $\delta_{\rm H}$ 5.60, 5.56, 5.26, 4.56, 4.55, 4.12, 4.03, 3.74) и двух sp^3 -гибридизованных четвертичных атомов углерода ($\delta_{\rm C}$ 68.0, 66.9). Остальные функциональные группы, соответствующие углеродным сигналам при $\delta_{\rm C}$ 165.4, 164.2, 153.0, 147.6, 135.9 и 116.3 позволяют предположить наличие двух амидных карбонильных атомов углерода, трех оксигенированных и одного С-замещенного sp^2 -гибридизованного атомов углерода.

Рисунок 17 – Химические структуры индивидуальных соединений **101**, **102** и **437-439**

Таблица 4 — Данные спектров ЯМР (ДМСО- d_6) для претриходермамидов D–F (437-439)

$N_{\underline{0}}$		437	438		439	
атома	$\delta_{ m C,}$	$\delta_{ m H}$ (J в Γ ц)	$\delta_{ ext{C,}}$	$\delta_{ m H}$ (J в Γ ц)	$\delta_{ ext{C,}}$	$\delta_{ m H}$ (J в Γ ц)
	мульт.		мульт.		мульт.	
1	165.4, C		165.5, C		165.4, C	
2	68.0, C		67.7, C		69.1, C	
3	38.4, CH ₂	α: 2.17, д	39.0, CH ₂	α: 2.22, д (15.7)	35.6, CH ₂	α: 1.93, уш.д (15.5)
		(15.3)		β : 2.27, д (15.5)		β: 2.06, дд (15.4,
		β: 2.33, д				1.5)
		(15.3)				
4	66.9, C		67.0, C		67.4, C	
5	133.8, CH	5.56, д (10.1)	131.8,	5.54, дд (10.1,	69.2, CH	3.69, д (5.5)
			CH	2.2)		
6	127.4, CH	5.60, дд (10.0,	129.7,	5.43, дд (10.2,	126.9, CH	5.69, ддд (10.0, 5.1,
		4.4)	CH	2.2)		2.3)
7	65.8, CH	4.03, к (4.5)	72.2, CH	3.96, TT $(7.7, 2.2)$	131.2, CH	5.56, дд (9.9, 2.5)
8	66.2, CH	3.74, ддд (9.4,	71.0, CH	3.56, ддд (10.7,	64.6, CH	4.16, м
		6.6, 4.6)		7.7, 5.7)		
9	81.9, CH	4.12, д (9.4)	83.4, CH	3.83, д (10.7)	83.5, CH	3.97, дд (7.1, 1.5)
1'	164.2, C		164.4, C		163.8, C	
2'	66.0, CH	4.56, д (2.6)	65.7, CH	4.57, д (2.6)	65.4, CH	4.57, д (2.6)
3'	41.4, CH	4.55, д (2.5)	41.5, CH	4.58, д (2.5)	41.0, CH	4.59, д (2.5)
4'	116.3, C		116.3, C		116.3, C	
5'	122.6, CH	7.32, д (8.8)	122.6,	7.32, д (8.8)	122.7, CH	7.35, д (8.8)
			СН			

6'	103.3, CH	6.55, д (8.8)	103.3,	6.55, д (8.8)	103.2, CH	6.54, д (8.8)
			CH			
7'	153.0, C		153.0, C		152.8, C	
8'	135.9, C		135.9, C		135.8, C	
9'	147.6, C		147.5, C		147.5, C	
10'	32.6, CH ₃	2.96, c	32.6, CH ₃	2.96, c	32.5, CH ₃	2.96, c
7'-	55.7, CH ₃	3.78, c	55.6, CH ₃	3.78, c	55.6, CH ₃	3.78, c
OMe						
8'-	60.2, CH ₃	3.68, c	60.2, CH ₃	3.68, c	60.2, CH ₃	3.68, c
OMe						
9'-OH		9.43, c		9.42, c		9.38, c
4-OH		5.26, c		5.29, c		4.96, уш.с
5-OH	-	_		_		5.19, д (5.6)
7-OH	-	4.89, д (5.4)		5.02, д (6.9)		
8-OH		4.35, д (6.6)	·	4.64, д (5.7)		5.15, д (6.7)

Примечание — Данные 1 Н и 13 С ЯМР получены в ДМСО- d_{6} при 500.00 и 125.00 МГц (для **437**) соответственно, и при 700.00 МГц и 176.04 МГц (для **438** и **439**) соответственно.

Прямое сравнение 1 Н и 13 С ЯМР-спектров **437** со спектрами претриходермимида С (**102**) [67] показало их близкое сходство, включая сигналы двух метоксильных ($\delta_{\rm H}$ 3.68, 3.78; $\delta_{\rm C}$ 55.7, 60.2), N-метильной ($\delta_{\rm H}$ 2.96; $\delta_{\rm C}$ 32.6), фенольной гидроксильной ($\delta_{\rm H}$ 9.43), двух ароматических метиновых ($\delta_{\rm H}$ 6.55, 7.32; $\delta_{\rm C}$ 103.3, 122.6) и двух амидных карбонильных ($\delta_{\rm C}$ 164.2, 165.4) групп, таким образом, было сделано предположение, что **437** имеет структуру, аналогичную **102**.

НМВС-корреляции от H-3 ($\delta_{\rm H}$ 2.17, 2.33) к C-4 ($\delta_{\rm C}$ 66.9), C-5 ($\delta_{\rm C}$ 133.8) и C-9 ($\delta_{\rm C}$ 81.9), от 4-OH ($\delta_{\rm H}$ 5.26) к C-3 ($\delta_{\rm C}$ 38.4), C-4, C-5 и C-9, от H-9 ($\delta_{\rm H}$ 4.12) к C-8 ($\delta_{\rm C}$ 66.2), и от H-7 ($\delta_{\rm H}$ 4.03) к C-5, C-6 ($\delta_{\rm C}$ 127.4) и C-8 позволили установить циклогексановое кольцо с двойной связью C-5–C-6. Расположение вторичных гидроксильных групп при C-7 и C-8 было подтверждено HMBC-корреляциями от 7-OH ($\delta_{\rm H}$ 4.89) к C-7 и от 8-OH ($\delta_{\rm H}$ 4.35) к C-8. Таким образом, «плоская» структура соединения **437** была установлена.

Рисунок 18 — Значения $\Delta\delta$ (δ S $-\delta$ R) (в Γ ц) для МТРА-эфиров соединения **437** Обработка соединения **437** хлорангидридами (R)- и (S)-МТРА привела к этерификации гидроксильных групп при С-7 и С-9' и образованию (S)- и (R)-бис-

МТРА эфиров соответственно. Наблюдаемые химические сдвиги $\Delta\delta$ ($\delta_{\rm S}$ – $\delta_{\rm R}$) (рисунок 18) указывают на конфигурацию 7R [150]. Абсолютные конфигурации оставшихся стереоцентров в циклогексеновом кольце были установлены как 4S,8R,9S так же, как в адаметизине В [66] (претриходермамиде С [67]) и адаметизине А [66] (N-метилпретриходермамиде В [67]) на основании ROESY взаимодействий (рисунок 19) 7-ОН с Н-9 и Н-9 с 4-ОН и 8-ОН, а также величин КССВ $^3J_{\rm H8-H9}$ (9.4 Гц) и $^3J_{\rm H7-H8}$ (4.6 Гц), которые соответствовали рассчитанным двугранным углам (177° и 46° соответственно). Абсолютные конфигурации при С-2, С-2' и С-3' были определены как те же, что и у известных адаметизина А и адаметизина В, на основе совпадения химических сдвигов С-2, С-2' и С-3' для этих очевидно биогенетически родственных соединений [66]. Соединение **437** было названо претриходермидом D.

Брутто-формула соединения **438** была определена как $C_{21}H_{24}N_2O_9C_2$ на основании HRESIMS пика депротонированной молекулы [M–H]⁻ при *m/z* 511.0869 и данным ¹³С ЯМР. Основные спектральные характеристики ¹H и ¹³С ЯМР (таблица 4) соединения 438 соответствовали таковым для соединения 437, за исключением протонных и углеродных сигналов C-7 и C-8. HMBC-корреляции от H-7 ($\delta_{\rm H}$ 3.96) к С-6 ($\delta_{\rm C}$ 129.7) и С-8 ($\delta_{\rm C}$ 71.0), от H-9 ($\delta_{\rm H}$ 3.83) к С-4 ($\delta_{\rm C}$ 67.0) и С-8 и от 4-ОН ($\delta_{\rm H}$ 5.29) к C-3 ($\delta_{\rm C}$ 39.0), C-5 ($\delta_{\rm C}$ 131.8) и C-9 ($\delta_{\rm C}$ 83.4) позволили доказать, что «плоская» структура соединения 438 идентична структуре претриходермамида D (437). Вицинальные КССВ $J_{H7\text{-H8}}$ (7.7 Γ ц) и $J_{H8\text{-H9}}$ (10.7 Γ ц) в соответствии с уравнением Карплуса (рассчитанные двугранные углы составляют 168° и 174° соответственно) указывают на аксиальное расположение протонов H-7, H-8 ($\delta_{\rm H}$ 3.56) и H-9. Такие конфигурации были ROESYотносительные также подтверждены взаимодействиями между H-7 и 8-OH ($\delta_{\rm H}$ 4.64) и H-9. Абсолютные конфигурации стереоцентров соединения 438 были определены такими же как и для претриходермамида D на основании биогенетических соображений. Таким образом, соединение 438 является эпимером претриходермамида D по C-7 и было названо претриходермимидом Е.

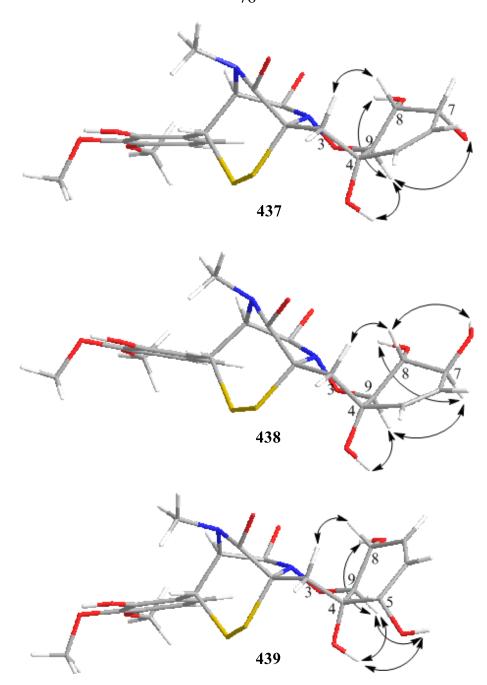


Рисунок 19 — Энергетически минимизированные 3D-модели соединений **437- 439** (стрелками показаны ключевые ROESY корреляции)

Молекулярная формула соединения **439** была определена как $C_{21}H_{24}N_2O_9S_2$ (идентично соединениям **437** и **438**) на основании данных HRESIMS и ¹³С ЯМР. Данные ЯМР для этого соединения (таблица 4) были очень похожи на данные, полученные для претриходермимида С (**102**), за исключением сигналов протонов и атомов углерода при С-3, С-4, С-5, С-6 и С-9. HMBC-корреляции от H-5 (δ_H 3.69) к С-3 (δ_C 35.6), С-4 (δ_C 67.4), С-6 (δ_C 126.9) и С-7 (δ_C 131.2), от H-8 (δ_H 4.16) к С-7 и С-9 (δ_C 83.5), а также от H-9 (δ_H 3.97) к С-4 и С-8 (δ_C 64.6) позволяют установить

плоскостную структуру циклогексенового кольца с двойной связью между С-6 и С-7. Взаимные ROESY-корреляции (рисунок 19) от H-9 к 4-ОН ($\delta_{\rm H}$ 4.96), 5-ОН ($\delta_{\rm H}$ 5.19) и 8-ОН ($\delta_{\rm H}$ 5.15) доказывают α -ориентацию 4-ОН, таким образом, соединение **439** является эпимером претриходермимида С (**102**) по С-4. Соединение **439** было названо претриходермидом F.

Помимо новых претриходермимидов D—F (437-439), из этого гриба также были выделены известные претриходермид С (102) и N-метилпретриходермид В (101). Впервые эти соединения были выделены из египетского штамма Penicillium sp., изолированного из вод соленого озера [67] и позже были выделены из Penicillium adametzioides, ассоциированного с губкой, и опубликованы под названием адаметизины A и В [66] соответственно. Интересно отметить, что другая группа ученых описали претриходермид С под названием оутовирин В в качестве метаболита эндофитного гриба Penicillium raciborskii, ассоциированного с багульником болотным (Rhododendron tomentosum) [151]. Абсолютная стереохимия для адаметизинов была определена на основе данных РСА и КД [66]. Структуры 101 и 102 были определены на основании данных 1D и 2D ЯМР-спектров и данных массспектрометрии ESIMS высокого разрешения. Абсолютные структуры соединений 101 и 102 определяли так же, как для адаметизинов В и А соответственно, на основании идентичности их спектров КД.

6-Гидрокси-N-ацетилоксотриптамин (440) был выделен в виде белого 440 Спектр HRESIMS соединения содержит твердого вещества. депротонированной молекулы $[M-H]^-$ при m/z 231.0772, который указывает на молекулярную формулу $C_{12}H_{12}N_2O_3$, соответствующую шести эквивалентам двойной связи. Тщательный анализ данных ЯМР соединения 440 (таблица 5) выявил присутствие одной ацетатной метильной ($\delta_{\rm C}$ 22.4; $\delta_{\rm H}$ 1.90), одной метиленовой ($\delta_{\rm C}$ 45.4; $\delta_{\rm H}$ 4.38 (2H)), четырех метиновых ($\delta_{\rm C}$ 131.9, 121.5, 111.9, 97.1; $\delta_{\rm H}$ 8.17, 7.89, 6.80, 6.68) групп, четырех четвертичных sp^2 -гибридизованнных атомов углерода ($\delta_{\rm C}$ 154.0, 137.6, 118.3, 114.1), одной кетогруппы ($\delta_{\mathbb{C}}$ 189.9) и одного амидного карбонила ($\delta_{\rm C}$ 169.3). Кроме того, спектр ЯМР ¹Н содержит сигнал трех гетероатомных протонов (δ_H 11.55, 9.14, 8.06).

Таблица 5 – Данные спектров ЯМР для 6-Гидрокси-N-ацетилоксотриптамина (440)

№ Атома	$\delta_{ m C,}$ мульт.	$\delta_{ m H}$ (J в Γ ц)	HMBC	ROESY
1 (NH)		11.55, д (2.9)	3a	
2	131.9, CH	8.17, д (2.9)	3a, 7a	
3	114.1, C			
3a	118.3, C			
4	121.5, CH	7.89, д (8.6)	3, 6, 7a	
5	111.9, CH	6.68, дд (8.6, 1.7)	3a, 7	
6	154.0, C			
7	97.1, CH	6.80, д (1.7)	3a, 5	
7a	137.6, C			
1'	189.9, C			
2'	45.4, CH ₂	4.38, д (5.6)	1', 4'	2, 4
		4.38, д (5.6)	1', 4'	
3' (NH)		8.06, д (5.6)	4'	
4'	169.3, C			
5'	22.4, CH ₃	1.90, c	4'	
6-OH		9.14, c	5, 6, 7	

Примечание — Данные 1 Н и 13 С ЯМР получены в ДМСО- d_6 при 700.00 и 176.00 МГц соответственно.

Рисунок 20 – Структура (а) и ключевые HMBC (стрелки) и ROESY (двойные стрелки) (б) корреляции соединения **440**

Значения констант спин-спинового взаимодействия NH-1 ($\delta_{\rm H}$ 11.55, д, J=2.9 Гц), H-2 ($\delta_{\rm H}$ 8.17, д, J=2.9 Гц), H-4 ($\delta_{\rm H}$ 7.89, д, J=8.6 Гц), H-5 ($\delta_{\rm H}$ 6.68, дд, J=8.6, 1.7 Гц) и H-7 ($\delta_{\rm H}$ 6.80, д, J=1.7 Гц) вместе с HMBC корреляциями (рисунок 20**6**) от NH-1 к C-3а ($\delta_{\rm C}$ 118.3), от H-2 к C-3а и C-7а ($\delta_{\rm C}$ 137.6), от H-4 к C-3 ($\delta_{\rm C}$ 114.1), C-6 ($\delta_{\rm C}$ 154.0) и C-7а, от H-5 до C-3а и C-7 ($\delta_{\rm C}$ 97.1), от H-7 к C-3а и C-5 и от 6-ОН ($\delta_{\rm H}$ 9.14) к C-5, C-6 и C-7 указывают на присутствие индольного фрагмента с ОНгруппой при C-6. Это предположение дополнительно подтверждается ROESY взаимодействиями между H-1/H-7. HMBC корреляции от метиленовых H-2' ($\delta_{\rm H}$ 4.38) к C-1' ($\delta_{\rm C}$ 189.9) и C-4' ($\delta_{\rm C}$ 169.3), от NH-3' ($\delta_{\rm H}$ 8.06) к C-4' и от H-5' ($\delta_{\rm H}$ 1.90) к C-4' позволили определить структуру боковой цепи. Расположение боковой цепи у C-3 было установлено с помощью ROESY взаимодействий от H-2' к H-2 и H-4. Таким

образом, выяснилось, что структура **440** очень близка к структуре известного N-ацетилоксотриптамина [152].

Мелатониноподобные соединения, близкие по структуре к 6-гидрокси-N-ацетил-β-оксотриптамину (**440**), являются характерными метаболитами некоторых видов бактерий [153-154]. Недавно N-ацетил-β-оксотриптамин был выделен из лекарственного базидиомицета *Inonotus vaninii* [155] и из аскомицета *Scopulariopsis* sp. [156] Это второй случай выделения триптаминовых алкалоидов из микроскопических грибов.

Данные спектров ЯМР и HRESIMS для соединения **441** позволили установить «плоскую» структуру как у известного метаболита 4-гидроксициталона [157]. Относительные конфигурации 3-ОН и 4-ОН в соединении **441** были определены как анти на основании величины вицинальной КССВ ${}^3J_{\text{H3-H4}} = 7.1$ Гц, а абсолютные конфигурации этих стереоцентров были установлены как 3S,4S на основании сравнения величин оптического вращения ([α] $_{\text{D}}^{20}$ +73°) с литературными данными ([α] $_{\text{D}}^{20}$ -75° [158] и [α] $_{\text{D}}^{20}$ +58° [157]). Таким образом, структура соединения **441** была установлена как (3S,4S)-4-гидроксисциталон.

Рисунок 21 – Структуры соединений 441-443

«Плоская» структура соединения **442** была определена такой же, как у известного метаболита 4-гидрокси-6-дегидроксисциталона [157], путем сравнения данных спектров ЯМР и HRESIMS для соединения **442** с литературой. Относительные конфигурации алифатических гидроксильных групп при С-3 и С-4 в структуре 4-гидрокси-6-дегидроксисциталона (**442**) были установлены как *анти* на основании значений вицинальной КССВ $^3J_{\rm H3-H4}=6.4~\Gamma$ ц. Абсолютные конфигурации стереоцентров в структуре соединения **442** были определены как 3S,4S путем сравнения экспериментальных спектров КД с литературными [157] и экспериментальными спектрами КД для соединения **443**. Таким образом, структура соединения **442** была установлена как (3S,4S)-4-гидрокси-6-дегидроксисциталон.

Данные спектров ЯМР и HRESIMS для соединения **443** позволили установить «плоскую» структуру как у известного соединения деметилцитреовиранола [159-160]. Значения вицинальных КССВ между H-2' и H-3'а (${}^3J = 11.8 \, \Gamma$ ц), H-2' и H-3'b (${}^3J = 2.1 \, \Gamma$ ц), H-3'а и H-4' (${}^3J = 11.8 \, \Gamma$ ц) и H-4' и H-5'а (${}^3J = 11.1 \, \Gamma$ ц), а также дальней КССВ W-типа между H-3'b и H-5'b (${}^5J = 11.1 \, \Gamma$ ц) и сравнение этих данных с литературными значениями [159-160] позволили установить относительные стереоконфигурации деметилцитреовиранола (**443**), как показано на рисунке 21. К сожалению, определить абсолютные конфигурации стереоцентров в соединении **443** не удалось из-за малого количества данного соединения.

Также из гриба *Penicillium* sp. KMM 4672 выделен ряд известных метаболитов (рисунок 22): 6-метилкурвулиновая кислота (**444**) [161], ансеринон В (**445**) [162], (+)-формилансеринон В (**446**) [163], 3,5-диметил-8-метокси-3,4-дигидро-1H-изохромен-6-ол (**447**) [164], хинолактацид (**448**) [165], 4-гидрокси-3,6-диметил-2-пирон (**449**) [166], 4-метоксиизохинолин-1(2H)-он (**450**) [167], N,N-диэтил-3-метилбензамид (ДЭТА) (**451**) [168] и 3-метилорсилиновая кислота (**452**) [169].

Рисунок 22 — Структуры выделенных известных соединений из гриба *Penicillium* sp. KMM 4672

Стоит отметить, что в литературе описан только один случай выделения 6-метилкурвулиновой кислоты (444) — из наземного гриба *Penicillium citrinum* [161]. В качестве метаболита морского гриба это соединение описано впервые. Бензохиноны 445 и 446, а также изохроменовое производное 447 также единожды были найдены в морских изолятах *P. citrinum*, однако в грибах, ассоциированных с водорослями до сих пор не встречались [163]. Соединение 449 ранее было дважды опубликовано в качестве метаболита наземного гриба *Penicillium stipitatum* [166] и неидентифицированного почвенного гриба [170]. Предполагается, что 4-гидрокси-

3,6-диметил-2-пирон является в грибе *Penicillium stipitatum* предшественником целого ряда трополоновых кислот [171], однако в экстракте гриба *Penicillium* sp. КММ 4672 трополоновые кислоты нами обнаружены не были. Данные рентгеноструктурного анализа 4-гидрокси-3,6-диметил-2-пирона ранее в литературе не публиковались. Стоит также отметить, что соединения **450** и **451** являются известными синтетическими производными [167-168], но в качестве природных ранее не описывались.

3.3 Установление строения индивидуальных соединений из Aspergillus flocculosus 01NT.1.12.3

Изолят гриба *А. flocculosus* 01NT.1.12.3 был выделен из образца донных осадков (провинция Кхань Хоа, Вьетнам, Южно-Китайское море).

Из гриба *А. flocculosus* 01NT.1.12.3, культивированного на рисовой среде, были выделены (рисунок 23) новый меротерпеноид 12-э*пи*-аспертетранон D (**453**), вместе с его известным эпимером аспертетраноном D (**454**) и аспертетраноном А (**455**), два новых сесквитерпеноида, 9α,6β,14-тригидроксициннамолид (**456**) и 6β,7β,14-тригидроксиконфертифолин (**458**) и их известные *п*-нитробензольные производные инсуликолид A (**457**) и 7α-14-дигидрокси-6β-*п*-нитробензоилконфертифолин (**459**), известный тетракетид аспилактонол F (**460**) вместе со своим новым диастереоизомером аспилактонолом G (**461**), а также известные соединения дигидраспирон (**462**) [172] и дикетопиперазиновый алкалоид мактанамид (**463**) [145].

Рисунок 23 — Структуры соединений, выделенных из Aspergillus flocculosus 01NT.1.12.3

Брутто-формула соединения **453** была определена как $C_{22}H_{28}O_{9}$ на основании данных HRESIMS (пик катионированной молекулы [M+Na]⁺ при m/z 459.1628), что соответствовало данным 13 С ЯМР спектров. Детальный анализ 1 Н и 13 С ЯМР-спектров (таблица 6) показал наличие шести метильных ($\delta_{\rm C}$ 25.1, 24.0, 18.5, 17.3, 10.8, 9.5; $\delta_{\rm H}$ 2.24, 1.89, 1.43, 1.41, 1.39, 1.31), метиленовой ($\delta_{\rm C}$ 45.6; $\delta_{\rm H}$ 2.86, 2.76), двух метиновых ($\delta_{\rm C}$ 39.5, 39.3; $\delta_{\rm H}$ 2.32, 2.00), двух оксигенированных метиновых ($\delta_{\rm C}$ 75.15, 63.5; $\delta_{\rm H}$ 4.63, 4.36) групп, одного четвертичного sp^3 -гибридизованного ($\delta_{\rm C}$ 55.5), трех оксигенированных четвертичных sp^3 -гибридизованных ($\delta_{\rm C}$ 83.0, 76.5, 75.07), двух четвертичных sp^2 -гибридизованных ($\delta_{\rm C}$ 107.3, 102.2) и трех оксигенированных четвертичных sp^2 -гибридизованных атомов углерода ($\delta_{\rm C}$ 164.4, 162.5, 157.9), а также двух кето-групп ($\delta_{\rm C}$ 211.4, 209.1).

НМВС-корреляции соединения **453** (рисунок 24) показывают наличие линейной тетрациклической структуры, подобной известным меросесквитерпеноидам аспертетранонам А-D [134]. Основные сигналы в спектре ¹³С ЯМР соединения **453** (таблица 6) были близки к таковым для аспертетранона D (**454**) [134], за исключением сигналов С-6, С-11, С-11а, С-12, С-15 и С-18 атомов углерода. Основные эффекты Коттона в экспериментальном спектре КД соединения **453** в метаноле соответствовали таковым для аспертетранона D (**454**) [134].

Таблица 6 – Данные спектров ЯМР для 12-э*пи*-аспертетранона D (**453**)

№ атома	¹³ C	DEPT	¹ H (<i>J</i> , Hz)	HMBC	ROESY
1	164.4	С			
3	157.9	С			
4	107.3	С			
4a	162.5	C			
5a	83.0	C			
6	75.15	CH	4.36, c	5a, 7, 10a, 11a, 15	15
6a	76.5	C			
7	211.4	C			
8	55.5	C			
9	209.1	C			
10	45.6	CH_2	2.86, д (17.7)	6, 6a, 9	
			2.76, дд (17.7, 2.7)	6, 9	
10a	75.07	C			
11	39.5	CH	2.00, дд (12.0, 6.8)	5a, 11a, 18	
11a	39.3	CH	2.32, дд (12.0, 9.5)	5a, 6, 11, 12, 15	
12	63.5	CH	4.63, д (9.3)	1, 4a, 11, 11a, 12a	11, 15, 18
12a	102.2	С			
13	17.3	CH ₃	2.24, c	3, 4, 4a, 12a	

14	9.5	CH ₃	1.89, c	1, 3, 4, 4a	
15	18.5	CH ₃	1.43, c	5a, 6, 11a	
16	25.1	CH ₃	1.39, c	7, 8, 9, 17	
17	24.0	CH ₃	1.41, c	16	
18	10.8	CH ₃	1.31, д (6.8)	6, 11	
12-OH			4.43, уш.с	11a, 12	12
10a-OH			4.01, д (2.7)	6, 10	11a, 17, 18
6-OH			3.57, уш.с		6
ба-ОН			3.12, уш.с		

Примечание — Данные 1 Н и 13 С ЯМР получены в CDCl₃ при 500.00 и 125.00 МГц соответственно.

Значение вицинальной КССВ между H-11a и H-12 (9.4 Γ ц) в соединении **453** (вместо ${}^3J_{\rm H11a-H12}=3.9$ Γ ц в аспертетраноне D (**454**)) указывает на β -ориентацию гидроксильной группы при C-12. Таким образом, абсолютная конфигурация хиральных центров в соединении **453** была установлена как 5aS, 6R, 6aR, 10aR, 11R, 11aS, 12S. Соединение **453** было названо 12-эnu-аспертетранон D.

Рисунок 24 – Структура (а) и ключевые НМВС взаимодействия (б) соединения **453**

Кроме нового 12-эпи-аспертетранона D (**453**) были выделены близкие ему по структуре известные аспертетраноны D (**454**) и A (**455**) [134] (которые также опубликованы под названием охрацеопоны D и A [103]). Стоит отметить, что меротерпеноидные метаболиты грибов рода Aspergillus, секции Circumdati (Aspergillus insulicola, A. ochraceus, A. flocculosus, A. ochraceopetaliformis) представлены в основном трикетидсесквитерпеноидами с редким α-пиронсодержащим линейным или ангулярным скелетом. На сегодняшний день зарегистрировано лишь несколько представителей этого химического класса, принадлежащих к ряду аспертранонов [134] и охрацеопонов [103].

Молекулярная формула соединения **456** была установлена как $C_{15}H_{22}O_5$ на основании пика катионированной молекулы при m/z 305.1361 [M+Na]⁺ в спектре HRESIMS, и подтверждена данными ¹³С ЯМР. Спектры ¹Н и ¹³С ЯМР (таблица 7) содержат сигналы двух метильных (δ_C 26.8, 20.8; δ_H 1.23, 1.15), пяти метиленовых

 $(\mathcal{E}_{\mathbb{C}} 75.0, 68.4, 42.0, 32.6, 17.6; \mathcal{E}_{\mathbb{H}} 4.44, 4.41, 4.24, 3.42, 2.13, 1.63, 1.50, 1.50, 1.38, 1.24),$ трех метиновых ($\mathcal{E}_{\mathbb{C}} 139.1, 63.5, 47.1; \mathcal{E}_{\mathbb{H}} 6.96, 4.62, 2.00), одной карбонильной (<math>\mathcal{E}_{\mathbb{C}} 169.6$) групп, трех четвертичных sp^3 -гибридизованных ($\mathcal{E}_{\mathbb{C}} 77.5, 39.0, 38.3$) и одного четвертичного sp^2 -гибридизованного атома углерода ($\mathcal{E}_{\mathbb{C}} 130.1$).

Рисунок 25 — Структура (a) и основные НМВС корреляции (б) соединения **456**

Тщательный анализ 1 Н и 13 С ЯМР данных соединения **456** выявил близкое сходство с данными ЯМР дримановой части известного инсуликолида А (**457**) [173], за исключением сигналов С-3 ($\delta_{\rm C}$ 42.0), С-6 ($\delta_{\rm C}$ 63.5), С-7 ($\delta_{\rm C}$ 139.1), С-8 ($\delta_{\rm C}$ 130.1) и С-14 ($\delta_{\rm C}$ 68.4). НМВС взаимодействия (рисунок 25**6**) от H-1a ($\delta_{\rm H}$ 1.24) к С-13 ($\delta_{\rm C}$ 26.8), от H-1b ($\delta_{\rm H}$ 2.13) к С-2 ($\delta_{\rm C}$ 17.6), С-3 ($\delta_{\rm C}$ 42.0), С-5 ($\delta_{\rm C}$ 47.1), С-9 ($\delta_{\rm C}$ 77.5), С-10 ($\delta_{\rm C}$ 39.0) и С-15 ($\delta_{\rm C}$ 20.8), от H-2a ($\delta_{\rm H}$ 1.50) к С-1 ($\delta_{\rm C}$ 32.6), С-3, С-4 ($\delta_{\rm C}$ 38.3), С-9, от H-2b ($\delta_{\rm H}$ 1.50) к С-1, С-3, С-4, С-9, от H-3a ($\delta_{\rm H}$ 1.38) к С-2, С-4, С-13 ($\delta_{\rm C}$ 26.8), С-14 ($\delta_{\rm C}$ 68.4), от H-3b ($\delta_{\rm H}$ 1.63) к С-1, С-2, С-3, С-4, С-5 и С-14, от H-5 ($\delta_{\rm H}$ 2.00) к С-4, С-6 ($\delta_{\rm C}$ 63.5), С-9, С-13, С-14 и С-15, от H-6 ($\delta_{\rm H}$ 4.62) к С-7, С-8 и С-10, от H-7 ($\delta_{\rm H}$ 6.96) к С-5, С-9 и С-12 ($\delta_{\rm C}$ 169.6), от H-11a ($\delta_{\rm H}$ 4.24) к С-8, С-9 и С-12, от H-11b ($\delta_{\rm H}$ 4.44) к С-9, от H₃-13 ($\delta_{\rm H}$ 1.15) к С-4 и С-14, от H-14a ($\delta_{\rm H}$ 3.42) к С-3, С-4 и С-5, от H-14b ($\delta_{\rm H}$ 4.41) к С-13, от H₃-15 ($\delta_{\rm H}$ 1.23) к С-4 и С-13 подтвердили дримановый скелет соединения **456** (рисунок 25a), идентичный таковому в инсуликолиде A **(457**).

Таблица 7 — Данные ЯМР спектров для 6β , 9α ,14-тригидроксициннамолида (456).

№ атома	¹³ C	DEPT	¹ H (<i>J</i> , Hz)	HMBC	COSY
1	32.6	CH_2	1.24, м	13	2
			2.13, тд (12.7, 5.7)	2, 3, 5, 9, 10, 15	15
2	17.6	CH_2	1.50, м	1, 4, 3, 9	1b, 3a, 3b, 15
			1.50, м		
3	42.0	CH_2	1.38, тд (12.9, 5.3)	2, 4, 13, 14	2, 3b
			1.63, дм (12.7)	1, 2, 4, 5, 14	2, 3a
4	38.3	C			
5	47.1	CH	2.00, д (4.0)	4, 6, 9, 13, 14, 15	6
6	63.5	СН	4.62, т (4.2)	7, 8, 10	5, 7

7	139.1	СН	6.96, д (4.0)	5, 9, 12	6
8	130.1	С			
9	77.5	С			
10	39.0	С			
11	75.0	CH_2	4.24, д (9.9)	8, 9, 12	11a
			4.44, д (9.7)	9	11b
12	169.6	C			
13	26.8	CH ₃	1.15, c		14b
14	68.4	CH_2	3.42, д (11.4)	3, 4, 5	
			4.41, д (11.4)	13	
15	20.8	CH ₃	1.23, c		1b, 2

Примечание — Данные 1 Н и 13 С ЯМР получены в CDCl₃ при 500.00 и 125.00 МГц соответственно.

ROESY взаимодействия H_3 -13 с H-5 (δ_H 2.00) и H-6, COSY корреляция W-типа H_3 -15/H-5, а также вицинальная КССВ $^3J_{H5\text{-H}6} = 4.4$ Гц позволили установить относительные конфигурации стереоцентров C-4, C-5, C-6 и C-10. Абсолютные конфигурации хиральных центров соединения **456** были предложены на основании сходства спектров КД и очевидного биогенетического родства с инсуликолидом A (**457**), абсолютные стереоконфигурации которого были определены ранее методом PCA. Соединение **456** было названо 6β ,9 α ,14-тригидроксициннамолид.

Молекулярная формула соединения **458** была установлена как $C_{15}H_{22}O_5$ на основании пика катионированной молекулы при m/z 305.1361 [M+Na]⁺ в спектре HRESIMS, и подтверждена данными ЯМР.

Таблица 8 — данные спектров ЯМР для 6β , 7β ,14-тригидроксиконфертифолина (458)

№ атома	¹³ C	DEPT	¹ H (<i>J</i> , Hz)	HMBC	NOESY
1	37.8	CH ₂	1.59, м	2, 3, 5, 15	
			1.54, м		
2	18.0	CH_2	1.71, м	5	
			1.45, м		
3	37.8	CH_2	1.32, тд (13.0, 3.8)	10, 15	
			1.10, тд (13.6, 4.3)	1, 2, 13, 14	
4	38.3	C			
5	48.6	CH	1.57, уш.с	3, 6, 10, 14, 15	
6	70.0	CH	3.99, уш.с	5, 6, 7, 8, 9, 10	5, 13
7	64.1	СН	4.0, д (2.1)	5, 6	7-OH
8	122.1	С			
9	173.1	С			
10	36.3	С			
11	68.1	CH ₂	4.94, дд (17.6, 1.7)	7, 8, 9, 11	
			4.79, уш.д (17.6)	8, 9, 11	
12	173.4	С			
13	27.9	CH ₃	0.97, c	3, 5, 10, 14	5
14	65.6	CH ₂	3.94, дд (11.3, 3.8)	13	15
			3.26, дд (11.3, 6.0)	5, 13	

15	21.6	CH ₃	1.40, c	1, 5, 9, 10, 12	
OH-6			5.34, д (1.8)	5, 6, 7	7, 15
OH-7			5.23, д (5.6)	6, 7, 8	5
OH-14			5.37, дд (5.9, 3.9)	3, 14	

Примечание — Данные 1 Н и 13 С ЯМР получены в MeOD- d_4 при 700.00 и 175.00 МГц соответственно.

Спектры ¹Н и ¹³С ЯМР (таблица 8) соединения **458** содержат сигналы двух метильных ($\delta_{\mathbb{C}}$ 27.9, 21.6; δ_{H} 1.40, 0.97), пяти метиленовых ($\delta_{\mathbb{C}}$ 68.1, 65.6, 37.8, 37.8, 18.0; δ_{H} 4.94, 4.79, 3.94, 3.26, 1.71, 1.59, 1.54, 1.45, 1.32, 1.10), трех метиновых групп ($\delta_{\mathbb{C}}$ 70.0, 64.1, 48.6; δ_{H} 6.96, 4.62, 2.00), двух четвертичных sp^3 -гибридизованных ($\delta_{\mathbb{C}}$ 38.3, 36.3), двух четвертичных sp^2 -гибридизованных атомов углерода ($\delta_{\mathbb{C}}$ 173.1, 122.1), трех гидроксильных (δ_{H} 5.37, 5.34, 5.23) и одной карбонильной группы ($\delta_{\mathbb{C}}$ 173.4).

НМВС взаимодействия от H-1a ($\delta_{\rm H}$ 1.24) к C-13 ($\delta_{\rm C}$ 26.8), от H-1b ($\delta_{\rm H}$ 2.13) к C-2 ($\delta_{\rm C}$ 17.6), C-3 ($\delta_{\rm C}$ 42.0), C-5 ($\delta_{\rm C}$ 47.1), C-9 ($\delta_{\rm C}$ 77.5), C-10 ($\delta_{\rm C}$ 39.0) и C-15 ($\delta_{\rm C}$ 20.8), от H-2a ($\delta_{\rm H}$ 1.50) к C-1 ($\delta_{\rm C}$ 32.6), C-3, C-4 ($\delta_{\rm C}$ 38.3), C-9, от H-2b ($\delta_{\rm H}$ 1.50) к C-1, C-3, C-4, C-9, от H-3a ($\delta_{\rm H}$ 1.38) к C-2, C-4, C-13 ($\delta_{\rm C}$ 26.8), C-14 ($\delta_{\rm C}$ 68.4), от H-3b ($\delta_{\rm H}$ 1.63) к C-1, C-2, C-3, C-4, C-5 и C-14, от H-5 ($\delta_{\rm H}$ 2.00) к C-4, C-6 ($\delta_{\rm C}$ 63.5), C-9, C-13, C-14 и C-15, от H-6 ($\delta_{\rm H}$ 4.62) к C-7, C-8 и C-10, от H-7 ($\delta_{\rm H}$ 6.96) к C-5, C-9 и C-12 ($\delta_{\rm C}$ 169.6), от H-11a ($\delta_{\rm H}$ 4.24) к C-8, C-9 и C-12, от H-11b ($\delta_{\rm H}$ 4.44) к C-9, от H₃-13 ($\delta_{\rm H}$ 1.15) к C-4 и C-14, от H-14a ($\delta_{\rm H}$ 3.42) к C-3, C-4 и C-5, от H-14b ($\delta_{\rm H}$ 4.41) к C-13, от H₃-15 ($\delta_{\rm H}$ 1.23) к C-4 и C-13 указывают на наличие дриманового ядра в молекуле соединения **458**. Сравнение данных ЯМР соединения **458** с литературными [174] показало его близкое сходство с сесквитерпеноидной частью известного грибного метаболита $\tau_{\rm C}$ 14-дигидрокси-6 β -n-нитробензоилконфертифолина (**459**) [174].

ROESY взаимодействия и КССВ $^3J_{\text{H6-H7}} = 2.1$ Гц указывали на относительные стереоконфигурации в соединении **458** как показано на рисунке 21. На основании этих данных был сделан вывод об обратной конфигурации стереоцентра при С-7 в соединении **458** в сравнении с известным соединением **459**. Соединение было названо 6β , 7β ,14-тригидроксиконфертифолин.

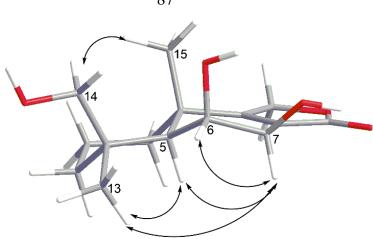


Рисунок 26 – Ключевые ROESY взаимодействия в соединении **458**

Кроме новых дриманов 456 и 458 были выделены известные пнитробензоильные дримановые производные инсуликолид А (457) [173] и 7α,14дигидрокси- 6β -n-нитробензоилконфертифолин (459) [174]. Нитробензоильные производные дриман-сесквитерпеноидов первоначально были обнаружены в качестве метаболитов у видов Aspergillus insulicola, но также могут продуцироваться другими родственными грибами [173]. Эти соединения характеризуются небольшим структурным разнообразием с двумя изомерными основными цепями (на основе циннамолида и конфертифолина) и различным расположением ацильных групп. Остаток *п*-нитробензойной кислоты обычно находится в положениях 9-ОН или 14нитробензоила являются относительно OH. Производные нестабильными соединениями, которые нельзя гидролизовать с образованием соответствующих сесквитерпеноидов [174]. Ацетилирование этих соединений уксусным ангидридом приводит к перегруппировке и образованию нескольких продуктов [175].

Брутто-формула соединения **460** была определена как $C_9H_{14}O_4$ с помощью данных HRESIMS спектра, содержащего пик катионированной молекулы при m/z 209.0785 [M+Na]⁺, и была подтверждена данными спектров ¹³С ЯМР.

Анализ спектров ¹H и ¹³C ЯМР соединения **460** (таблица 9) показал наличие двух метильных ($\delta_{\rm C}$ 23.3, 18.8; $\delta_{\rm H}$ 1.31, 1.25), одной метиленовой ($\delta_{\rm C}$ 34.9; $\delta_{\rm H}$ 2.52, 2.45), трех оксигенированных метиновых ($\delta_{\rm C}$ 84.9, 67.8, 66.2; $\delta_{\rm H}$ 4.85, 4.08, 4.05) и одной олефиновой метиновой ($\delta_{\rm C}$ 147.4; $\delta_{\rm H}$ 7.27) групп. Два оставшихся сигнала при $\delta_{\rm C}$ 132.8 и 174.2 м.д. соответствуют четвертичному sp^2 -гибридизованному атому углерода и атому углерода карбоксильной группы соответственно.

Таблица 9 — Данные 1 Н и 13 С ЯМР-спектров для аспилактонолов F (**460**) и G (**461**).

No		460		461
атома	δ С, мульт.	δ Н (J в Γ ц)	δ С, мульт.	δ Н (J в Γ ц)
2	174.1, C		174.2, C	
3	132.9, C		132.8, C	
4	147.3, CH	7.25, д (1.2)	147.4, CH	7.27, д (1.4)
5	84.8, CH	4.86, дд (4.2, 1.4)	84.9, CH	4.85, дд (4.4, 1.4)
6	67.6, CH	4.08, кд (6.6, 4.2)	67.8, CH	4.05, кд (6.4, 4.4)
7	18.8, CH ₃	1.31, д (6.6)	18.8, CH ₃	1.31, д (6. 4)
8	35.2, CH ₂	2.55, ддт (14.6, 3.6, 1.4)	34.9, CH ₂	2.52, ддт (15.0, 3.8, 1.4)
		2.40, дд (14.6, 8.5)		2.45, ддт (15.0, 7.8, 1.4)
9	65.8, CH	4.04, м	66.2, CH	4.08, м
10	23.2, CH ₃	1.25, д (6.2)	23.3, CH ₃	1.25, д (6.3)

Примечание — Данные 1 Н и 13 С ЯМР получены в CDCl $_{3}$ при 500.00 и 125.00 МГц соответственно.

Рисунок 27 – Структура (a) и основные НМВС корреляции (б) соединения **460**.

НМВС корреляции (рисунок 276) от H-4 ($\delta_{\rm H}$ 7.27) к C-2 ($\delta_{\rm C}$ 174.2), C-3 ($\delta_{\rm C}$ 132.8) и C-5 ($\delta_{\rm C}$ 84.9) и от H-5 ($\delta_{\rm H}$ 4.85) к C-2, C-3 и C-4 ($\delta_{\rm C}$ 147.4) указывают на наличие дигидрофуранового кольца. Структура 1-гидроксиэтильной боковой цепи и ее положение при C-5 в молекуле соединения **460** была установлена с помощью COSY корреляций между H-6/H-5 и H-7 и HMBC взаимодействий от H-6 ($\delta_{\rm H}$ 4.05) к C-4, C-5 и C-7 ($\delta_{\rm C}$ 18.8). Данные COSY спектра и HMBC-корреляции от H-10 ($\delta_{\rm H}$ 1.25) к C-8 ($\delta_{\rm C}$ 34.9) и C-9 ($\delta_{\rm C}$ 66.2), а также от протонов H₂-8 ($\delta_{\rm H}$ 2.52, 2.45) к C-3, C-4, C-9 и C-10 ($\delta_{\rm C}$ 23.3) позволяют определить структуру 2-гидроксипропильной боковой цепи и ее положении при C-3.

Рисунок 28 — Значения $\Delta\delta$ (δ_S – δ_R) (в м.д.) для МТРА-эфиров соединений **460** (а) и **461** (б)

Абсолютные конфигурации хиральных центров С-6 и С-9 в структуре соединения **460** были установлены с помощью модифицированного метода Мошера. Этерификация гидроксильных групп С-6 и С-9 (R)- и (S)-МТРА хлоридами привела к получению (S)- и (R)-ди-МТРА-эфиров соответственно. Наблюдаемые разницы химических сдвигов $\Delta\delta(\delta S - \delta R)$ (рисунок 28а) указывают на 6S, 9S конфигурации. Абсолютная конфигурация стереоцентра С-5 была доказана как R на основании характеристических эффектов Коттона при λ_{217} +11.35 в КД спектрах (рисунок 29) и значения КССВ $^3J_{H5\text{-H6}}=4.4$ Гц [176-177]. Соединение **460** недавно было опубликовано как аспилактонол F, который являлся компонентом неразделимой смеси эпимеров по С-9. Таким образом, наше исследование является первым случаем определения абсолютных конфигураций всех стереоцентров аспилактонола F и выделения его в индивидуальном виде.

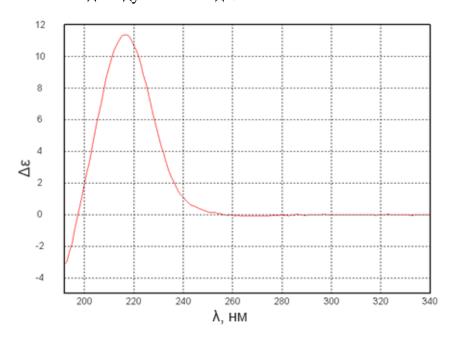


Рисунок 29 – КД-спектр аспилактонола F (460) в метаноле

Брутто-формула соединения **461** была установлена как С₉H₁₄O₄ (такая же как у соединения **460**) на основании данных HRESIMS и подтверждена данными ¹³C ЯМР-спектров. Данные ЯМР для соединения **461** были близки к таковым для соединения **460** (таблица 9). Таким образом, «плоская» структура соединения **461** была предположена такой же как для аспилактонола F (**460**).

Этерификация гидроксильных групп C-6 и C-9 (R)- и (S)-МТРА хлоридами привела к получению (S)- и (R)-ди-МТРА-эфиров соответственно. Наблюдаемые разницы химических сдвигов $\Delta\delta(\delta S - \delta R)$ (рисунок 28б) указывают на 6R, 9S

конфигурации. Абсолютная конфигурация стереоцентра при С-5 была доказана как S на основании сильного негативного характеристического эффекта Коттона при λ_{216} –11.51 в КД спектре соединения **461** (рисунок 30) [177]. Соединение **461** было названо аспилактонол G. Аспилактонол G является новым представителем класса аспирон-подобных пентакетидов, довольно распространённых в грибах родственных *Aspergillus flocculosus*.

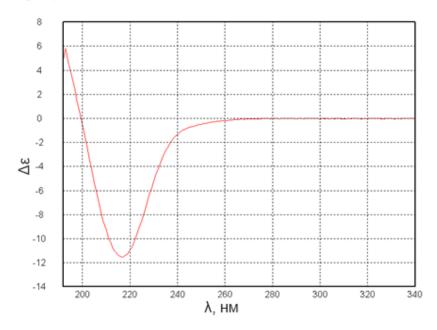


Рисунок 30 – Спектр КД аспилактонола G (461) в метаноле

Кроме аспилактонолов G и F из гриба Aspergillus flocculosus 01NT.1.12.3 был выделен близкородственный им известный дигидроаспирон (462) [178], а также известный дикетопиперазиновый алкалоид мактанамид (463) [179]. Структура известных соединений была установлена сравнением данных ЯМР и HRESIMS с литературными. Стоит отметить, что пентакетиды, родственные аспирону, широко распространены среди метаболитов грибов рода Aspergillus секции Circumdati [180].

3.4 Установление строения индивидуальных соединений из Aspergillus niveoglaucus 01NT.1.10.4

Штамм гриба *Aspergillus niveoglaucus* 01NT.1.10.4 был выделен из образца донных осадков, отобранного в бухте Нячанг (Вьетнам, Южно-Китайское море).

Из гриба *А. niveoglaucus* в результате культивирования на рисовой среде были получены (рисунок 31) новые поликетидные производные нивеоглауцины А (464) [181] и В (465) [181], известные пренилированные алкалоиды криптоэхинулины В (466) и D (467), известные родственные ауроглауцину 5-гидрокси-6-(3-метилбут-2-енил)-2-(пент-1-енил)бензофуран-4-карбальдегид (468), флавоглауцин (469), аспергин (470) и изодигидроауроглауцин (471) [181], а также известные алкалоиды эхинулинового ряда: эхинулин (472), неоэхинулины В (473), С (474), Е (475) и неоэхинулин (476) [182].

Рисунок 31 — Структуры соединений, выделенных из Aspergillus niveoglaucus 01NT.1.10.4

Молекулярная формула соединения **464** была установлена как $C_{12}H_{12}O_4$ на основании данных HRESIMS и подтверждена данными ¹³С ЯМР. Анализ спектров

¹Н и ¹³С ЯМР (таблица 10) показал наличие метоксильной ($\delta_{\rm C}$ 56.1; $\delta_{\rm H}$ 4.80) и семи метиновых ($\delta_{\rm C}$ 146.7, 139.4, 129.8, 129.3, 122.6, 118.5, 116.8; $\delta_{\rm H}$ 7.46, 7.36, 7.15, 7.11, 6.91, 6.78, 5.99) групп, трех четвертичных sp^2 -гибридизованных атомов углерода ($\delta_{\rm C}$ 157.5, 138.4, 126.3) и одной карбоксильной группы ($\delta_{\rm C}$ 170.7).

Рисунок 32 – Структура (a) и ключевые НМВС взаимодействия (б) нивеоглауцина A (464)

Таблица 10 – Данные спектров 1 Н и 13 С ЯМР для нивеоглауцинов А (**464**) и В (**465**)

$\mathcal{N}_{\underline{0}}$	Нивео	глауцин A (464)	Нивеоглауцин В (465)		
атома	¹³ С, мульт.	1 Н, J в Γ ц	¹³ С, мульт.	¹ Н, <i>J</i> в Гц	
1	126.3, C		126.1, C		
2	138.4, C		144.1, C		
3	116.8, CH	6.78, дд (7.9, 0.9)	113.2, CH	6.72, д (7.6)	
4	129.8, CH	7.11, т (7.9)	130.3, CH	7.10, т (7.8)	
5	118.5, CH	7.15, дд (7.9, 0.9)	115.2, CH	6.67, д (8.0)	
6	157.5, C		152.9, C		
7			71.7, CH ₂	5.06, дд (12.1, 2.9)	
				4.96, дд (12.1, 1.2)	
1'	139.4, CH	7.36, д (15.3)	82.3, CH	5.55, м	
2'	129.3, CH	6.91, дд (15.4, 11.1)	42.5, CH ₂	2.77, дд (15.7, 4.6)	
				2.59, дд (15.7, 8.2)	
3'	146.7, CH	7.46, дд (15.3, 11.0)	174.5, C		
4'	122.6, CH	5.99, д (15.5)			
5'	170.7, C				
1"			65.2, CH ₂	3.71, дд (10.9, 7.1)	
				3.58, дд (10.8, 5.7)	
2"			43.5, CH	2.56, м	
3"			178.8, C		
4"			14.0, CH ₃	1.13, д (7.1)	
1-OMe	56.1, CH ₃	4.80, c			
6-OH					

Примечание — Данные 1 Н и 13 С ЯМР получены в CD₃OD при 700.00 и 176.00 МГц соответственно.

Значения КССВ между H-3 ($\delta_{\rm H}$ 6.78, дд, J=7.9, 0.9 Hz), H-4 ($\delta_{\rm H}$ 7.11; т; J=7.9 Hz) и H-5 ($\delta_{\rm H}$ 7.15; дд; J=7.9, 0.9 Hz) вместе с HMBC-корреляциями (рисунок 32**6**) от H-3 к C-1 ($\delta_{\rm C}$ 126.3), C-5 ($\delta_{\rm C}$ 118.5) и C-1′ ($\delta_{\rm C}$ 139.4), от H-4 к C-2 ($\delta_{\rm C}$ 138.4) и C-6 ($\delta_{\rm C}$ 157.5) и от H-5 к C-1 и C-3 ($\delta_{\rm C}$ 116.8) указывают на наличие в структуре тризамещенного (при C-1, C-2 и C-6) бензольного кольца. Структура 2,4-пентадиеновой кислоты в качестве боковой цепи и ее положение при C-2 были однозначно установлены на основании HMBC-корреляций от H-3 к C-1′ ($\delta_{\rm C}$ 139.4),

от H-1′ ($\delta_{\rm H}$ 7.36) к C-1, C-3 и C-3′ ($\delta_{\rm C}$ 146.7), от H-2′ ($\delta_{\rm H}$ 6.91) к C-2, и C-4′ ($\delta_{\rm C}$ 122.6), от H-3′ ($\delta_{\rm H}$ 7.46) к C-1′ и C-5′ ($\delta_{\rm C}$ 170.7), и от H-4′ ($\delta_{\rm H}$ 5.99) к C-2. HMBC взаимодействия от 1-OMe ($\delta_{\rm C}$ 56.1, $\delta_{\rm H}$ 4.80) к C-1, C-2 и C-6, а также ROESY корреляции между 1-OMe и H-1′ позволяют установить положение метоксигруппы при C-1. Положение гидроксильной группы при C-6 было определено согласно характерному значению химического сдвига у атома C-6 в сочетании с данными HRESIMS. Таким образом, структура соединения **464** была установлена, и оно было названо нивеоглауцином A.

НRESIMS соединения **465** содержит пик депротонированной молекулы [М–Н]⁻ при m/z 279.0872. Это позволило определить брутто-формулу соединения **465** как $C_{14}H_{16}O_6$, что соответствует семи эквивалентам двойных связей. Анализ спектров¹Н и ¹³С ЯМР, DEPT и HSQC (таблица 10) экспериментов показал наличие одной метильной (δ_C 14.0; δ_H 1.13), трех sp^3 -гибридизованных метиленовых атомов углерода (δ_C 71.7, 65.2, 42.5), двух sp^3 -гибридизованных (δ_C 82.3, 43.5) и трех sp^2 -гибридизованных метиновых (δ_C 130.3, 115.2, 113.2), а также трех четвертичных sp^2 -гибридизованных атомов углерода (δ_C 152.9, 144.1, 126.1) и двух карбоксильных групп (δ_C 178.8, 174.5).

Рисунок 33 – Структура (a) и ключевые НМВС взаимодействия (б) нивеоглауцина В (465)

Сравнение ЯМР спектров соединения 465 и нивеоглауцина А показало наличие подобного сходства и позволило предположить тризамещенного бензольного структуре соединения **465**. Эти предположения кольца подтверждаются НМВС-корреляциями (рисунок 336) от H-3 ($\delta_{\rm H}$ 6.72) к C-1 ($\delta_{\rm C}$ 126.1) и C-5 ($\delta_{\rm C}$ 115.2), от H-4 ($\delta_{\rm H}$ 7.10) к C-2 ($\delta_{\rm C}$ 144.1) и C-6 ($\delta_{\rm C}$ 152.9) и от H-5 ($\delta_{\rm H}$ 6.67) к С-1 и С-3 ($\delta_{\rm C}$ 113.2). В свою очередь, НМВС-корреляции от H-3 к С-1' ($\delta_{\rm C}$ 82.3), от H-5 K C-7 ($\delta_{\rm C}$ 71.7), ot H₂-7 ($\delta_{\rm H}$ 5.06, 4.96) K C-1, C-2, C-6 M C-1', ot H₂-2' ($\delta_{\rm H}$ 2.77, 2.59) к C-2, C-1' и C-3' ($\delta_{\rm C}$ 174.5) доказывают наличие фуранового цикла в положениях C-

1/C-2 бензольного кольца с боковой цепью при C-1′. Еще одна боковая цепь была определена как остаток 3-гидроксиизомасляной кислоты на основании данных ESIMS (пик при m/z 193.0506, соответствующий [M–C₄H₆O₂]⁻) и данным HMBC от H_2 -1″ (δ_{H} 3.71, 3.58) к C-2″ (δ_{C} 43.5), C-3″ (δ_{C} 178.8) и C-4″ (δ_{C} 14.0), от H-2″ (δ_{H} 2.56) к C-1″ (δ_{C} 65.2), C-3″ и C-4″, а также от H₃-4″ (δ_{H} 1.13) к C-1″, C-2″ и C-3″. Положение этого заместителя при C-6 определено в соответствии с характерным значением химсдвига атома C-6 (δ_{C} 152.9) и слабых дальних COSY взаимодействий между H₂-1″ и H-5. К сожалению, конфигурации хиральных центров соединения **465** установлены не были ввиду малых количеств и лабильности. Соединение **465** было названо нивеоглауцином В.

Пик катионированной молекулы [M+Na]⁺ при m/z 710.3550 в спектре HRESIMS соединения **466** позволил определить молекулярную формулу как С4₃H₄₉N₃O₅, что соответствует 21 эквиваленту двойной связи. Анализ ¹H и ¹³C спектров ЯМР вместе с данными DEPT и HSQC (таблица 11) показал наличие семи метильных (δ_C 27.5, 27.5, 25.5, 25.4, 21.1, 17.5, 17.5; δ_H 1.71, 1.71, 1.70, 1.64, 1.45, 1.43, 1.10), трех метиленовых (δ_C 37.6, 33.8, 26.7; δ_H 3.36, 3.36, 3.21, 3.21, 2.10, 1.69), одной олефиновой метиленовой (δ_C 111.5; δ_H 5.02, 4.99), одной метиновой (δ_C 45.5; δ_H 3.56), 12 олефиновых метиновых (δ_C 145.1, 137.0, 132.7, 125.0, 124.7, 124.4, 124.07, 121.4, 120.3, 117.1, 111.1, 110.6; δ_H 7.18, 7.03, 6.99, 6.94, 6.80, 6.71, 6.05, 5.85, 5.74, 5.63, 5.32, 5.23) групп, а также двух четвертичных sp^3 -гибридизованных (δ_C 59.1, 38.9) и 16 четвертичных sp^2 -гибридизованных атомов углерода (δ_C 143.8, 135.4, 134.0, 132.6, 130.9, 128.5, 125.0, 124.3, 124.2, 124.11, 117.2, 103.3), в том числе четырех связанных с кислородом (δ_C 167.6, 161.3, 153.0, 146.9); одной карбонильной (δ_C 197.3; δ_H 10.08), двух гидроксильных (δ_H 11.73, 9.18) и трех NH-групп (δ_H 10.87, 8.73, 7.67).

Рисунок 34 — «Плоская» структура (а) и ключевые НМВС-корреляции (б) соединения **466**

Таблица 11 — Данные спектров 1 H и 13 С ЯМР для криптоэхинулина В (**466**)

Атом	¹³ C	DEPT	¹ H (J, Hz)	HMBC	ROESY
1-NH			10.87, c	2, 3, 3a, 7a	7
2	143.8	C			
3	103.3	C			
3a	124.2	С			
4	117.1	СН	7.03, д (7.8)	3a, 6, 7a	14, 29
5	120.3	СН	6.80, дд (8.2, 1.5)	3a, 7, 20	20
6	134.0	С			
7	110.6	СН	7.18, уш.с	3a, 5, 20	1, 20, 21
7a	135.4	С			
8	111.1	СН	6.94, c	2, 3a, 9, 10	
9	124.11	С	,		
10	161.3	С			
11-NH			7.67, c	9, 10, 13	30
12	59.1	С	,	,, - 0, - 0	
13	167.6	C			
14-NH	107.0		8.73, c	10, 12	
15	38.9	С	0.75, 0	10,12	
16	145.1	CH	6.05, дд (17.5, 10.5)	2, 15,18,19	
17	111.5	CH ₂	5.02, дд (10.9, 1.2)	15, 16	
17	111.5	CII	4.99, дд (17.9, 1.2)	15, 16	
18	27.5	CH ₃	1.45, c	15, 16, 19	
19	27.5	CH ₃	1.43, c	15, 16, 18	
20	33.8	CH ₂	3.36, д (7.5)	5,6, 7, 21, 22	5, 7, 21
20	33.0		3.36, д (7.5)	5,6, 7, 21, 22	3, 7, 21
21	124.07	СН	5.32, уш.т (7.6)	20, 23, 24	7, 20
22	130.9	C	3.32, ym.1 (7.0)	20, 23, 24	7, 20
23	17.5	CH ₃	1.71, c	21, 22, 24	
24	25.4	CH ₃	1.71, c	21, 22, 24	
25	37.6	CH ₂	2.1, дд (13.5, 7.1)	12, 26, 27, 29	
23	37.0		1.69, дд (13.5, 7.1)	12, 20, 27, 29	
26	28.3	СН	2.68, M	12, 13, 20, 27, 44	27
27	132.7	CH	5.74, дт (10.2, 2.7)	26, 28, 29	26, 29
28	124.7	CH	5.63, дт (10.9, 3.4)	12, 26, 27, 29	29
29	45.5	CH	3.56, м	28	4, 27, 28, 30,
29	45.5	CII	3.30, M	20	31
30	137.0	СН	5.85, дд (15.8, 8.3)	27*, 28, 29, 31	43, 29
31	124.4	CH	6.71, д (16.1)	29, 37, 32	43, 29
32	117.2	C	0.71, д (10.1)	27, 31, 32	73, 27
33	128.5	C			
34	153.0	C			
35	124.3	C			
36	124.3	CH	6.00 c	3/1 35 37 20	38
37		СН	6.99, c	34, 35, 37, 38	30
	146.9	-	2 21 π (7 5)	22 24 26 20 40	39
38	26.7	CH_2	3.21, д (7.5)	33, 34, 36, 39, 40	39
30	121 /	СП	3.21, д (7.5)	33, 34, 36, 39, 40	38
39	121.4	CH	5.23, уш.т (7.5)	41, 42	30
40	132.6	C	164.0	20 40 42	
41	17.5	CH ₃	1.64, c	39, 40, 42	
42	25.5	CH ₃	1.70, c	39, 40, 41	20. 21
43	197.3	C	10.08, c	32, 33, 34	30, 31
44	21.1	CH ₃	1.10, д (7.5)	25, 26, 27	
OH-34			11.73, c	32, 33, 34	

OH-37	9.18, c	35, 37	

Примечание — Данные 1 Н и 13 С ЯМР получены в ДМСО- d_6 при 700.00 и 176.00 МГц соответственно.

Анализ НМВС-корреляций (рисунок 34б) от H-1 ($\delta_{\rm H}$ 10.87) к C-2 ($\delta_{\rm C}$ 143.8), C-3 ($\delta_{\rm C}$ 103.3), C-3a ($\delta_{\rm C}$ 124.2) и C-7a ($\delta_{\rm C}$ 135.4), от H-4 ($\delta_{\rm H}$ 7.03) к C-3a, C-6 ($\delta_{\rm C}$ 134.0) и С-7а, от H-5 ($\delta_{\rm H}$ 6.80) к С-3а, С-7 ($\delta_{\rm C}$ 110.6) и С-20 ($\delta_{\rm C}$ 33.8), от H-7 ($\delta_{\rm H}$ 7.18) к С-3а, С-5 ($\delta_{\rm C}$ 120.3) и С-20, от H-16 ($\delta_{\rm H}$ 6.05) к С-2, С-15 ($\delta_{\rm C}$ 38.9), С-18 ($\delta_{\rm C}$ 27.5) и С-19 ($\delta_{\rm C}$ 27.5), от H-17a ($\delta_{\rm H}$ 5.02) к C-15 и C-16 ($\delta_{\rm C}$ 145.1), от H-17b ($\delta_{\rm H}$ 4.99) к C-15 и C-16, от H_3 -18 (δ_H 1.45) к C-15, C-16 и C-19, от H_3 -19 (δ_H 1.43) к C-15, C-16 и C-18, от H-20a $(\delta_{\rm H}\ 3.36)$ к C-5, C-6, C-7, C-21 ($\delta_{\rm C}\ 124.07$) и C-22 ($\delta_{\rm C}\ 130.9$), от H-20b ($\delta_{\rm H}\ 3.36$) к C-5, C-6, C-7, C-21 и C-22, от H-21 ($\delta_{\rm H}$ 5.32) к C-20, C-23 ($\delta_{\rm C}$ 17.5) и C-24 ($\delta_{\rm C}$ 25.4), от H₃-23 ($\delta_{\rm H}$ 1.71) к C-21, C-22, C-24 и от H₃-24 ($\delta_{\rm H}$ 1.71) к C-21, C-22, C-23 показал наличие тризамещенного индольного фрагмента, пренилированного по положениям С-2 и С-6. Структура дизамещенного дикетопиперазнового кольца, спиро-сочлененного с 5метилциклогекс-3-еновым фрагментом была установлена помощи взаимодействий HMBC от H-11 (δ_H 7.67) к C-9 (δ_C 124.11), C-10 (δ_C 161.3) и C-13 (δ_C 167.6), от H-14 ($\delta_{\rm H}$ 7.67) к C-10 и C-12 ($\delta_{\rm C}$ 59.1), от H-25a ($\delta_{\rm H}$ 2.10) к C-12, C-26 ($\delta_{\rm C}$ 28.3), C-27 ($\delta_{\rm C}$ 132.7) и C-29 ($\delta_{\rm C}$ 45.5), от H-25b ($\delta_{\rm H}$ 1.69) к C-12, C-13, C-26, C-29 и C-44 ($\delta_{\rm C}$ 21.1), от H-26 ($\delta_{\rm H}$ 2.68) к C-25 ($\delta_{\rm C}$ 37.6), C-27, C-28 ($\delta_{\rm C}$ 124.7) и C-44, от H-27 $(\delta_{\rm H}$ 5.74) к C-26, C-28 и C-29, от H-28 $(\delta_{\rm H}$ 5.63) к C-12, C-26, C-27 и C-29, от H-29 $(\delta_{\rm H}$ 3.56) к C-28 и от H_3 -44 (δ_H 1.10) к C-25, C-26 и C-27. HMBC-корреляции от H-30 (δ_H 5.85) к С-27, С-28, С-29 и С-31 ($\delta_{\rm C}$ 124.4), от H-31 ($\delta_{\rm H}$ 6.71) к С-29, С-32 ($\delta_{\rm C}$ 117.2) и C-37 ($\delta_{\rm C}$ 146.9), ot OH-34 ($\delta_{\rm H}$ 11.73) κ C-32, C-33 ($\delta_{\rm C}$ 128.5), C-34 ($\delta_{\rm C}$ 153.0), ot H-36 $(\delta_{\rm H}$ 6.99) к С-34, С-35 $(\delta_{\rm C}$ 124.3), С-37 и С-38 $(\delta_{\rm C}$ 26.7), от ОН-37 $(\delta_{\rm H}$ 9.18) к С-35 и С-37, от H-38a ($\delta_{\rm H}$ 3.21) к C-33, C-34, C-36, C-39 ($\delta_{\rm C}$ 121.4) и C-40 ($\delta_{\rm C}$ 132.6), от H-38b $(\delta_{\rm H}\,3.21)$ к C-33, C-34, C-36, C-39 и C-40, от H-39 $(\delta_{\rm H}\,5.23)$ к C-41 $(\delta_{\rm C}\,17.5)$ и C-42 $(\delta_{\rm C}\,1.25)$ и С-42 $(\delta_{\rm C}\,1.25)$ и 25.5), от H_3 -41 (δ_H 1.64) к C-39, C-40 и C-41, от H_3 -42 (δ_H 1.70) к C-39, C-40 и C-42 и от H-43 ($\delta_{\rm H}$ 10.08) к C-32, C-33 и C-34 указывают на наличие в структуре пентазамещенного бензольного кольца. Таким образом, структура соединения 466 была установлена. Литературный поиск показал, что данная структура и сигналы в спектрах ЯМР идентичны таковым для известного криптоэхинулина В [183-184].

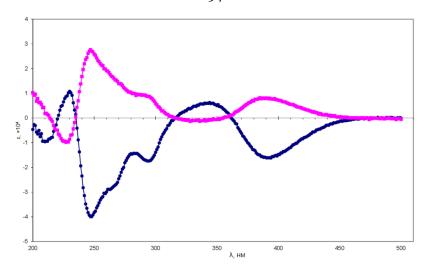


Рисунок 35 – КД-спектры для соединений **466а** (розовый) и **466b** (голубой).

Величина оптического вращения соединения **466** была близка к нулю, что указывает на то, что соединение представляет собой рацемат. Использование хиральной ВЭЖХ позволило выделить два энантиомера **466a** и **466b** в индивидуальном виде. Сравнение экспериментальных спектров КД (рисунок 35) и величин оптического вращения полученных энантиомеров с опубликованными данными [185] указывают на то, что абсолютная конфигурация стереоцентров в них соответствует таковой для (+)- и (-)-криптоэхинулинов D. Таким образом, абсолютная конфигурация стереоцентров в энантиомерах **466a** и **466b** была определена как 12*R*,26*S*,29*R* и 12*S*,26*R*,29*S* соответственно. Эта работа является на данный момент единственным описанным в литературе случаем выделения оптически чистых энантиомеров криптоэхинулина В.

Брутто-формула соединения **467** была определена как $C_{38}H_{41}N_3O_5$ (пик катионированной молекулы [M+Na]⁺ при m/z 642.937, рассчит. для $C_{38}H_{41}N_3O_5Na$ 642.2938) с помощью HRESIMS и подтверждена данными спектров ¹H и ¹³C ЯМР. Анализ 1D и 2D спектров ЯМР (таблица 12) указывал на близкое сходство структуры соединения **467** со структурой криптоэхинулина B (**466**) за исключением отсутствия

сигналов пренильной группы в индольном кольце. НМВС-корреляции (рисунок 36) подтвердили структуру соединения **467**, которая идентична известному криптоэхинулину D [185].

Рисунок 36 – «Плоская» структура (a) и ключевые НМВС-корреляции (б) соединения 467

Таблица 12 — Данные спектров 1 Н и 13 С ЯМР для криптоэхинулина D (**467**)

3		,	, ,	1		•
1-NH 144.3 C 2, 3, 3a, 7a 7, 28, 19 3 103.5 C 3a 126.0 C 4 118.7 CH 7.13, $π$ (8.0) 3, 6, 7a 14, 25a, 25b, 26, 29 5 119.3 CH 6.97, $τ$ (7.5) 3a, $τ$ 6 6 120.6 C 7 111.6 CH 7.40, $π$ (8.0) 5, 6 NH-1 7a 135.0 C 8 110.9 CH 6.95, c 2, 3a, 10 14, 16, 17, 18, 19 9 125.0 C 7.68, c 9, 10*, 12, 13 25a, 25b, 30, 44 12 59.1 7.68, c 9, 10*, 12, 13 25a, 25b, 30, 44 12 59.1 7.68, c 9, 10*, 12, 13 4, 18, 19 15 38.9 C 14-NH 8.78, c 8, 9, 10, 12, 13 4, 18, 19 15 38.9 C 15, 16 18, 19 17 111.6 CH ₂ 5.03, $π$ (10.5) 15, 16 18, 19 1	Атом	¹³ C	DEPT	¹ H (<i>J</i> , Hz)	HMBC	ROESY
3	1-NH				2, 3, 3a, 7a	7, 28, 19
3a 126.0 C	2	144.3	С			
4 118.7 CH 7.13, π (8.0) 3, 6, 7a 14, 25a, 25b, 26, 29 5 119.3 CH 6.97, π (7.5) 3a, 7 6 120.6 C	3	103.5	С			
5 119.3 CH 6.97, τ (7.5) 3a, 7 6 120.6 C NH-1 7 111.6 CH 7.40, μ (8.0) 5, 6 NH-1 7 135.0 C C NH-1 8 110.9 CH 6.95, c 2, 3a, 10 14, 16, 17, 18, 19 9 125.0 C 10 161.3 C 10 161.3 C 11-NH 7.68, c 9, 10*, 12, 13 25a, 25b, 30, 44 25a, 25b, 27, 44 2	3a	126.0	С			
6 120.6 C 7 111.6 CH 7.40, μ (8.0) 5, 6 NH-1 7a 135.0 C 8 110.9 CH 6.95, c 2, 3a, 10 14, 16, 17, 18, 19 9 125.0 C 10 161.3 C 11-NH 7.68, c 9, 10*, 12, 13 25a, 25b, 30, 44 12 59.1 25.0 C 14-NH 8.78, c 8, 9, 10, 12, 13 4, 18, 19 15 38.9 C 8.78, c 8, 9, 10, 12, 13 4, 18, 19 16 145.0 CH 6.06, μμ (17.4, 10.5) 15, 18, 19 17 111.6 CH ₂ 5.03, μ (10.5) 5.01, μ (17.4) 15, 16 18, 19 18 27.4 CH ₃ 1.46, c 15, 16, 18, 19 19 27.4 CH ₃ 1.46, c 15, 16, 18, 19 25 37.6 CH ₂ 2.11, μμ (13.5, 6.9) 12, 26, 27, 29,44 25a, 26, 29* 1.70, μμ (13.7, 6.3) 12, 13, 26, 29, 44 11, 25b, 44 26 28.3 CH 2.67, μ 25a, 25b, 27, 44 27 132.6 CH 5.74, μπ (10.2, 2.7) 25, 26, 29, 44 26, 44 28 124.5 CH 5.63, μπ (10.1, 2.9) 12, 26, 29 29, 31 30 137.0 CH 5.85, μμ (15.8, 8.3) 12, 29 25a, 11, 29, 43 31 124.3 CH 6.71, μ (15.8) 29, 30, 32, 35, 37 11, 28, 29, 37-OH, 43	4	118.7	СН	7.13, д (8.0)	3, 6, 7a	14, 25a, 25b, 26, 29
7	5	119.3	СН	6.97, т (7.5)	3a, 7	
7a 135.0 C 8 110.9 CH 6.95, c 2, 3a, 10 14, 16, 17, 18, 19 9 125.0 C C 10 161.3 C C 11-NH 7.68, c 9, 10*, 12, 13 25a, 25b, 30, 44 12 59.1 13 167.6 C 14-NH 8.78, c 8, 9, 10, 12, 13 4, 18, 19 15 38.9 C 16 145.0 CH 6.06, дд (17.4, 10.5) 15, 18, 19 18, 19 17 111.6 CH2 5.03, д (10.5) 15, 16 18, 19 18 27.4 CH3 1.46, c 15, 16, 18, 19 19 27.4 CH3 1.46, c 15, 16, 18, 19 25 37.6 CH2 2.11, дд (13.5, 6.9) 12, 26, 27, 29, 44 25a, 26, 29* 25 37.6 CH2 2.11, дд (10.2, 2.7) 25, 26, 29, 44 11,25b, 44 26 28.3 CH 2.67, M 25a, 25b, 27, 44 27 132.6 CH 5.74, дт (10.2, 2.7) 25, 26, 29, 44 26, 44 28	6	120.6	С			
8 110.9 CH 6.95, c 2, 3a, 10 14, 16, 17, 18, 19 9 125.0 C 10 161.3 C 11-NH 7.68, c 9, 10*, 12, 13 25a, 25b, 30, 44 12 59.1 13 167.6 C 14-NH 8.78, c 8, 9, 10, 12, 13 4, 18, 19 15 38.9 C 15, 16, 18, 19 18, 19 17 111.6 CH2 5.03, π (10.5) 15, 16 18, 19 18 27.4 CH3 1.46, c 15, 16, 18, 19 19 27.4 CH3 1.46, c 15, 16, 18, 19 25 37.6 CH2 2.11, дд (13.5, 6.9) 12, 26, 27, 29,44 25a, 26, 29* 26 28.3 CH 2.67, м 25a, 25b, 27, 44 27 132.6 CH 5.74, дт (10.2, 2.7) 25, 26, 29, 44 11,25b, 44 28 124.5 CH 5.63, дт (10.1, 2.9) 12, 26, 29 29, 31 29 45.4 CH 3.58, м 30, 31 4, 11, 25b, 28, 30, 31 30 137.0 CH <td>7</td> <td>111.6</td> <td>СН</td> <td>7.40, д (8.0)</td> <td>5, 6</td> <td>NH-1</td>	7	111.6	СН	7.40, д (8.0)	5, 6	NH-1
9 125.0 C 10 161.3 C 11-NH 7.68, c 9, 10*, 12, 13 25a, 25b, 30, 44 12 59.1 259.1 3167.6 C 14-NH 8.78, c 8, 9, 10, 12, 13 4, 18, 19 15 38.9 C 16 145.0 CH 6.06, μπ (17.4, 10.5) 15, 16 18, 19 17 111.6 CH ₂ 5.03, π (10.5) 5.01, π (17.4) 15, 16 18, 19 18 27.4 CH ₃ 1.46, c 15, 16, 18, 19 19 27.4 CH ₃ 1.46, c 15, 16, 18, 19 25 37.6 CH ₂ 2.11, μπ (13.5, 6.9) 12, 26, 27, 29,44 25a, 26, 29* 1.70, μπ (13.7, 6.3) 12, 13, 26, 29, 44 11,25b, 44 26 28.3 CH 2.67, μπ 25, 25b, 27, 44 27 132.6 CH 5.74, μπ (10.2, 2.7) 25, 26, 29, 44 26, 44 28 124.5 CH 5.63, μπ (10.1, 2.9) 12, 26, 29 29, 31 29 45.4 CH 3.58, μ 30, 31 4, 11,25b, 28, 30, 31 30 137.0 CH 5.85, μπ (15.8, 8.3) 12, 29 25a, 11, 29, 43 31 124.3 CH 6.71, μ (15.8) 29, 30, 32, 35, 37 11, 28, 29, 37-OH, 43	7a	135.0	С			
10 161.3 C 11-NH 7.68, c 9, 10*, 12, 13 25a, 25b, 30, 44 12 59.1 13 167.6 C 14-NH 8.78, c 8, 9, 10, 12, 13 4, 18, 19 15 38.9 C 16 145.0 CH 6.06, μμ (17.4, 10.5) 15, 16 18, 19 17 111.6 CH ₂ 5.03, μ (10.5) 5.01, μ (17.4) 15, 16 18, 19 18 27.4 CH ₃ 1.46, c 15, 16, 18, 19 19 27.4 CH ₃ 1.46, c 15, 16, 18, 19 25 37.6 CH ₂ 2.11, μμ (13.5, 6.9) 12, 26, 27, 29,44 25a, 26, 29* 1.70, μμ (13.7, 6.3) 12, 13, 26, 29, 44 11,25b, 44 26 28.3 CH 2.67, μ 25a, 25b, 27, 44 27 132.6 CH 5.74, μπ (10.2, 2.7) 25, 26, 29, 44 26, 44 28 124.5 CH 5.63, μπ (10.1, 2.9) 12, 26, 29 29, 31 29 45.4 CH 3.58, μ 30, 31 4, 11,25b, 28, 30, 31 30 137.0 CH 5.85, μμ (15.8, 8.3) 12, 29 25a, 11, 29, 43 31 124.3 CH 6.71, μ (15.8) 29, 30, 32, 35, 37 11, 28, 29, 37-OH, 43	8	110.9	СН	6.95, c	2, 3a, 10	14, 16, 17, 18, 19
11-NH 7.68, с 9, 10*, 12, 13 25a, 25b, 30, 44 12 59.1 13 167.6 C 14-NH 8.78, с 8, 9, 10, 12, 13 4, 18, 19 15 38.9 C 16 145.0 CH 6.06, дд (17.4, 10.5) 15, 18, 19 18, 19 17 111.6 CH2 5.03, д (10.5) 15, 16 18, 19 18 27.4 CH3 1.46, с 15, 16, 18, 19 19 27.4 CH3 1.46, с 15, 16, 18, 19 25 37.6 CH2 2.11, дд (13.5, 6.9) 12, 26, 27, 29,44 25a, 26, 29* 26 28.3 CH 2.67, м 25a, 25b, 27, 44 26 28.3 CH 5.74, дт (10.2, 2.7) 25, 26, 29, 44 11,25b, 44 26 28.3 CH 5.63, дт (10.1, 2.9) 12, 26, 29 29, 31 29 45.4 CH 5.63, дт (10.1, 2.9) 12, 26, 29 29, 31 30 137.0 CH 5.85, дд (15.8, 8.3) 12, 29 25a, 11, 29, 43 31 124.3 CH 6.71, д (15.8)	9	125.0	С			
12 59.1 13 167.6 C 14-NH 8.78, с 8, 9, 10, 12, 13 4, 18, 19 15 38.9 C CH 6.06, дд (17.4, 10.5) 15, 18, 19 18, 19 17 111.6 CH2 5.03, д (10.5) 15, 16 18, 19 18 27.4 CH3 1.46, c 15, 16, 18, 19 19 27.4 CH3 1.46, c 15, 16, 18, 19 25 37.6 CH2 2.11, дд (13.5, 6.9) 12, 26, 27, 29,44 25a, 26, 29* 26 28.3 CH 2.67, м 25a, 25b, 27, 44 27 132.6 CH 5.74, дт (10.2, 2.7) 25, 26, 29, 44 26, 44 28 124.5 CH 5.63, дт (10.1, 2.9) 12, 26, 29 29, 31 29 45.4 CH 3.58, м 30, 31 4, 11,25b, 28, 30, 31 30 137.0 CH 5.85, дд (15.8, 8.3) 12, 29 25a, 11, 29, 43 31 124.3 CH 6.71, д (15.8) 29, 30, 32, 35, 37 11, 28, 29, 37-OH, 43	10	161.3	С			
13 167.6 C 14-NH 8.78, c 8, 9, 10, 12, 13 4, 18, 19 15 38.9 C CH 6.06, $\pi \pi$ (17.4, 10.5) 15, 18, 19 18, 19 17 111.6 CH2 5.03, π (10.5) 15, 16 18, 19 18 27.4 CH3 1.46, c 15, 16, 18, 19 19 27.4 CH3 1.46, c 15, 16, 18, 19 25 37.6 CH2 2.11, $\pi \pi$ (13.5, 6.9) 12, 26, 27, 29,44 25a, 26, 29* 26 28.3 CH 2.67, π 25a, 25b, 27, 44 27 132.6 CH 5.74, $\pi \pi$ (10.2, 2.7) 25, 26, 29, 44 26, 44 28 124.5 CH 5.63, $\pi \pi$ (10.1, 2.9) 12, 26, 29 29, 31 29 45.4 CH 3.58, π 30, 31 4, 11, 25b, 28, 30, 31 30 137.0 CH 5.85, $\pi \pi$ (15.8, 8.3) 12, 29 25a, 11, 29, 43 31 124.3 CH 6.71, π (15.8) 29, 30, 32, 35, 37 11, 28, 29, 37-OH, 43	11-NH			7.68, c	9, 10*, 12, 13	25a, 25b, 30, 44
14-NH 8.78, c 8, 9, 10, 12, 13 4, 18, 19 15 38.9 C CH 6.06, $дд$ (17.4, 10.5) 15, 18,19 18, 19 17 111.6 CH2 5.03, $д$ (10.5) 15, 16 18, 19 18 27.4 CH3 1.46, c 15, 16, 18, 19 19 27.4 CH3 1.46, c 15, 16, 18, 19 25 37.6 CH2 2.11, $дд$ (13.5, 6.9) 12, 26, 27, 29,44 25a, 26, 29* 26 28.3 CH 2.67, M 25a, 25b, 27, 44 27 132.6 CH 5.74, $д$ (10.2, 2.7) 25, 26, 29, 44 26, 44 28 124.5 CH 5.63, $д$ (10.1, 2.9) 12, 26, 29 29, 31 29 45.4 CH 3.58, M 30, 31 4, 11, 25b, 28, 30, 31 30 137.0 CH 5.85, $д$ (15.8, 8.3) 12, 29 25a, 11, 29, 43 31 124.3 CH 6.71, g (15.8) 29, 30, 32, 35, 37 11, 28, 29, 37-OH, 43	12	59.1				
15 38.9 C 16 145.0 CH 6.06, μμ (17.4, 10.5) 15,18,19 18, 19 17 111.6 CH ₂ 5.03, μ (10.5) 5.01, μ (17.4) 15, 16 18, 19 18 27.4 CH ₃ 1.46, c 15, 16, 18, 19 19 27.4 CH ₃ 1.46, c 15, 16, 18, 19 25 37.6 CH ₂ 2.11, μμ (13.5, 6.9) 12, 26, 27, 29,44 25a, 26, 29* 1.70, μμ (13.7, 6.3) 12, 13, 26, 29, 44 11,25b, 44 26 28.3 CH 2.67, μ 25a, 25b, 27, 44 27 132.6 CH 5.74, μτ (10.2, 2.7) 25, 26, 29, 44 26, 44 28 124.5 CH 5.63, μτ (10.1, 2.9) 12, 26, 29 29, 31 29 45.4 CH 3.58, μ 30, 31 4, 11,25b, 28, 30, 31 30 137.0 CH 5.85, μμ (15.8, 8.3) 12, 29 25a, 11, 29, 43 31 124.3 CH 6.71, μ (15.8) 29, 30, 32, 35, 37 11, 28, 29, 37-OH, 43	13	167.6	С			
16 145.0 CH 6.06, дд (17.4, 10.5) 15,18,19 18, 19 17 111.6 CH ₂ 5.03, д (10.5) 15, 16 18, 19 18 27.4 CH ₃ 1.46, c 15, 16, 18, 19 19 27.4 CH ₃ 1.46, c 15, 16, 18, 19 25 37.6 CH ₂ 2.11, дд (13.5, 6.9) 12, 26, 27, 29,44 25a, 26, 29* 1.70, дд (13.7, 6.3) 12, 13, 26, 29, 44 11,25b, 44 26 28.3 CH 2.67, м 25a, 25b, 27, 44 27 132.6 CH 5.74, дт (10.2, 2.7) 25, 26, 29, 44 26, 44 28 124.5 CH 5.63, дт (10.1, 2.9) 12, 26, 29 29, 31 29 45.4 CH 3.58, м 30, 31 4, 11,25b, 28, 30, 31 30 137.0 CH 5.85, дд (15.8, 8.3) 12, 29 25a, 11, 29, 43 31 124.3 CH 6.71, д (15.8) 29, 30, 32, 35, 37 11, 28, 29, 37-OH, 43	14-NH			8.78, c	8, 9, 10, 12, 13	4, 18, 19
17	15	38.9	С			
18 27.4 CH ₃ 1.46, с 15, 16, 18, 19 19 27.4 CH ₃ 1.46, с 15, 16, 18, 19 25 37.6 CH ₂ 2.11, дд (13.5, 6.9) 12, 26, 27, 29,44 25a, 26, 29* 1.70, дд (13.7, 6.3) 12, 13, 26, 29, 44 11,25b, 44 26 28.3 CH 2.67, м 25, 26, 29, 44 26, 44 27 132.6 CH 5.74, дт (10.2, 2.7) 25, 26, 29, 44 26, 44 28 124.5 CH 5.63, дт (10.1, 2.9) 12, 26, 29 29, 31 29 45.4 CH 3.58, м 30, 31 4, 11,25b, 28, 30, 31 30 137.0 CH 5.85, дд (15.8, 8.3) 12, 29 25a, 11, 29, 43 31 124.3 CH 6.71, д (15.8) 29, 30, 32, 35, 37 11, 28, 29, 37-OH, 43	16	145.0	СН	6.06, дд (17.4, 10.5)	15,18,19	18, 19
18 27.4 CH3 1.46, с 15, 16, 18, 19 19 27.4 CH3 1.46, с 15, 16, 18, 19 25 37.6 CH2 2.11, дд (13.5, 6.9) 12, 26, 27, 29,44 25a, 26, 29* 26 28.3 CH 2.67, м 25a, 25b, 27, 44 27 132.6 CH 5.74, дт (10.2, 2.7) 25, 26, 29, 44 26, 44 28 124.5 CH 5.63, дт (10.1, 2.9) 12, 26, 29 29, 31 30 137.0 CH 5.85, дд (15.8, 8.3) 12, 29 25a, 11, 29, 43 31 124.3 CH 6.71, д (15.8) 29, 30, 32, 35, 37 11, 28, 29, 37-OH, 43	17	111.6	CH_2	5.03, д (10.5)	15, 16	18, 19
19 27.4 CH ₃ 1.46, с 15, 16, 18, 19 25 37.6 CH ₂ 2.11, дд (13.5, 6.9) 12, 26, 27, 29,44 25a, 26, 29* 1.70, дд (13.7, 6.3) 12, 13, 26, 29, 44 11,25b, 44 26 28.3 CH 2.67, м 25a, 25b, 27, 44 27 132.6 CH 5.74, дт (10.2, 2.7) 25, 26, 29, 44 26, 44 28 124.5 CH 5.63, дт (10.1, 2.9) 12, 26, 29 29, 31 29 45.4 CH 3.58, м 30, 31 4, 11,25b, 28, 30, 31 30 137.0 CH 5.85, дд (15.8, 8.3) 12, 29 25a, 11, 29, 43 31 124.3 CH 6.71, д (15.8) 29, 30, 32, 35, 37 11, 28, 29, 37-OH, 43					15, 16	18, 19
25 37.6 CH ₂ 2.11, дд (13.5, 6.9) 12, 26, 27, 29,44 25a, 26, 29* 1.70, дд (13.7, 6.3) 12, 13, 26, 29, 44 11,25b, 44 26 28.3 CH 2.67, м 25a, 25b, 27, 44 27 132.6 CH 5.74, дт (10.2, 2.7) 25, 26, 29, 44 26, 44 28 124.5 CH 5.63, дт (10.1, 2.9) 12, 26, 29 29, 31 29 45.4 CH 3.58, м 30, 31 4, 11,25b, 28, 30, 31 30 137.0 CH 5.85, дд (15.8, 8.3) 12, 29 25a, 11, 29, 43 31 124.3 CH 6.71, д (15.8) 29, 30, 32, 35, 37 11, 28, 29, 37-OH, 43	18	27.4	CH ₃	1.46, c	15, 16, 18, 19	
1.70, дд (13.7, 6.3) 12, 13, 26, 29, 44 11,25b, 44 26 28.3 CH 2.67, м 25a, 25b, 27, 44 27 132.6 CH 5.74, дт (10.2, 2.7) 25, 26, 29, 44 26, 44 28 124.5 CH 5.63, дт (10.1, 2.9) 12, 26, 29 29, 31 29 45.4 CH 3.58, м 30, 31 4, 11,25b, 28, 30, 31 30 137.0 CH 5.85, дд (15.8, 8.3) 12, 29 25a, 11, 29, 43 31 124.3 CH 6.71, д (15.8) 29, 30, 32, 35, 37 11, 28, 29, 37-OH, 43	19	27.4	CH ₃	1.46, c	15, 16, 18, 19	
1.70, дд (13.7, 6.3) 12, 13, 26, 29, 44 11,25b, 44 26 28.3 CH 2.67, м 25a, 25b, 27, 44 27 132.6 CH 5.74, дт (10.2, 2.7) 25, 26, 29, 44 26, 44 28 124.5 CH 5.63, дт (10.1, 2.9) 12, 26, 29 29, 31 29 45.4 CH 3.58, м 30, 31 4, 11,25b, 28, 30, 31 30 137.0 CH 5.85, дд (15.8, 8.3) 12, 29 25a, 11, 29, 43 31 124.3 CH 6.71, д (15.8) 29, 30, 32, 35, 37 11, 28, 29, 37-OH, 43						
26 28.3 CH 2.67, м 25a, 25b, 27, 44 27 132.6 CH 5.74, дт (10.2, 2.7) 25, 26, 29, 44 26, 44 28 124.5 CH 5.63, дт (10.1, 2.9) 12, 26, 29 29, 31 29 45.4 CH 3.58, м 30, 31 4, 11,25b, 28, 30, 31 30 137.0 CH 5.85, дд (15.8, 8.3) 12, 29 25a, 11, 29, 43 31 124.3 CH 6.71, д (15.8) 29, 30, 32, 35, 37 11, 28, 29, 37-OH, 43	25	37.6	CH_2	2.11, дд (13.5, 6.9)	12, 26, 27, 29,44	25a, 26, 29*
26 28.3 CH 2.67, м 25a, 25b, 27, 44 27 132.6 CH 5.74, дт (10.2, 2.7) 25, 26, 29, 44 26, 44 28 124.5 CH 5.63, дт (10.1, 2.9) 12, 26, 29 29, 31 29 45.4 CH 3.58, м 30, 31 4, 11,25b, 28, 30, 31 30 137.0 CH 5.85, дд (15.8, 8.3) 12, 29 25a, 11, 29, 43 31 124.3 CH 6.71, д (15.8) 29, 30, 32, 35, 37 11, 28, 29, 37-OH, 43						
27 132.6 CH 5.74, дт (10.2, 2.7) 25, 26, 29, 44 26, 44 28 124.5 CH 5.63, дт (10.1, 2.9) 12, 26, 29 29, 31 29 45.4 CH 3.58, м 30, 31 4, 11,25b, 28, 30, 31 30 137.0 CH 5.85, дд (15.8, 8.3) 12, 29 25a, 11, 29, 43 31 124.3 CH 6.71, д (15.8) 29, 30, 32, 35, 37 11, 28, 29, 37-OH, 43				1.70, дд (13.7, 6.3)	12, 13, 26, 29, 44	11,25b, 44
28 124.5 CH 5.63, дт (10.1, 2.9) 12, 26, 29 29, 31 29 45.4 CH 3.58, м 30, 31 4, 11,25b, 28, 30, 31 30 137.0 CH 5.85, дд (15.8, 8.3) 12, 29 25a, 11, 29, 43 31 124.3 CH 6.71, д (15.8) 29, 30, 32, 35, 37 11, 28, 29, 37-OH, 43	26	28.3	CH	2.67, м		25a, 25b, 27, 44
29 45.4 CH 3.58, м 30, 31 4, 11,25b, 28, 30, 31 30 137.0 CH 5.85, дд (15.8, 8.3) 12, 29 25a, 11, 29, 43 31 124.3 CH 6.71, д (15.8) 29, 30, 32, 35, 37 11, 28, 29, 37-OH, 43	27	132.6	СН	5.74, дт (10.2, 2.7)	25, 26, 29, 44	26, 44
30 137.0 CH 5.85, дд (15.8, 8.3) 12, 29 25a, 11, 29, 43 31 124.3 CH 6.71, д (15.8) 29, 30, 32, 35, 37 11, 28, 29, 37-ОН, 43	28	124.5	CH	5.63, дт (10.1, 2.9)	12, 26, 29	29, 31
31 124.3 CH 6.71, д (15.8) 29, 30, 32, 35, 37 11, 28, 29, 37-OH, 43	29	45.4	СН	3.58, м	30, 31	4, 11,25b, 28, 30, 31
31 124.3 CH 6.71, д (15.8) 29, 30, 32, 35, 37 11, 28, 29, 37-OH, 43	30	137.0	СН	5.85, дд (15.8, 8.3)	12, 29	25a, 11, 29, 43
32 117.1 C	31	124.3	СН		29, 30, 32, 35, 37	
	32			,		

			•		
33	128.4	C			
34	152.9	C			
35	124.4	С			
36	124.7	СН	6.99, c	34, 35, 37, 38	37, 38, 39
37	146.9	С			
38	26.7	CH_2	3.21, д (7.3)	33, 34, 36, 39, 40	34-OH, 36, 39, 41
			3.2,1 д (7.3)	33, 34, 36, 39, 40	
39	121.4	СН	5.23, м	38, 41, 42	36, 38, 42
40	132.7	С			
41	17.5	CH ₃	1.65, c	39, 40, 42	38
42	25.4	CH ₃	1.69, c	39, 40, 41	39
43	197.2	С	10.08, c	32, 33, 34	11, 28, 29, 30, 31, 34-OH
44	21.1	CH ₃	1.10, д (7.5)	25, 26, 27	11,25a, 26, 27
OH-34			11.72, c	32, 33, 34	43
OH-37			9.17, c	36, 37	36

Примечание — Данные 1 Н и 13 С ЯМР получены в ДМСО- d_6 при 500.00 и 125.00 МГц соответственно.

Величина оптического вращения данного соединения была близка к нулю, что указывает на то, что соединение представляет собой рацемат. К сожалению, из-за лабильности и малых количеств выделенного соединения попытки разделить рацемат оказались безуспешными.

Рисунок 37 — Структуры известных соединений **468-476** из *Aspergillus niveoglaucus* 01NT.1.10.4

Кроме того, из этого грибного штамма были выделены известные соединения, родственные нивеоглауцинам, идентифицированные как 5-гидрокси-6-(3-метилбут-2-енил)-2-(пент-1-енил)бензофуран-4-карбальдегид (468) [186], флавоглауцин (469) [187], тетрагидроауроглауцин [188], так же известный как аспергин (470) [189] и изодигидроауроглауцин (471) [187], а также ряд дикетопиперазиновых алкалоидов: эхинулин (472) [190]; неоэхинулины В (473) [185], С (474) [191], и Е (475) [190] и неоэхинулин (476) [192] (рисунок 37).

3.4.1 Предполагаемый путь биосинтеза нивеоглауцинов А (466) и В (467)

Нами была предложена возможная схема биосинтеза нивеоглауцинов А (464) и В (465) (рисунок 38). По-видимому, они, как и ближайшие родственные им соединения (469-471), образуются из ауроглауцина (477), который после частичного восстановления бензольного кольца превращается в прекурсор і-1 для обоих соединений. Окисление альдегидной группы и частичная окислительная деградация боковой цепи і-1 приводит к образованию дигидроксикарбоновой кислоты і-2, которая после метилирования превращается в нивеоглауцин А (464). Нивеоглауцин В вероятно образуется через восстановление альдегидной группы предшественника і-1 и последующей частичной окислительной деградации боковой цепи интермедиата і-3 приводящей к получению интермедиата і-4. Внутримолекулярная циклизация гидроксиметильной группы с двойной цепью боковой цепи в молекуле промежуточного продукта і-4 приводит к образованию изобензофурана і-5. Далее происходит этерификация интермедиата і-5 3-гидроксиизомаслянной кислотой (3-ГИМК) с получением нивеоглауцина В (465).

Рисунок 38 – Возможный путь биосинтеза нивеоглауцинов А и В.

3.5 Установление строения индивидуальных соединений из Aspergillus terreus LM.1.5

Изолят гриба Aspergillus terreus LM.1.5 был выделен с поверхности листьев мангрового дерева Kandelia candel (провинция Кхань Хоа, Вьетнам, Южно-Китайское море).

Сухой остаток, полученный после упаривания этилацетатнго экстракта культуры, делили на колонках с силикагелем, сефедексом LH-20 и методами прямо- и обращенно-фазовой ВЭЖХ (см. экспериментальную часть). В результате были получены новые трипептиды астеррипептиды А-С (478-480) и бисиндолбензохиноновый алкалоид астеррихинон F (481) [146], и 10 известных метаболитов: бисиндолбензохиноновые алкалоды астеррихиноны АЗ (482), В4 (483), С1 (484), С2 (485) и D (486), поликетидные производные 1,2,5-тригидрокси-7-метил-9,10-антрахинон (487), 4-гидрокси-3-(3-метилбут-2-енил)бензальдегид (488) и квестин (489), сесквитерпеноид квадрон (490) и производное эргостерина 6β-гидроксиэргоста-4,7,22-триен-3-он (491) [146] (рисунок 39).

Рисунок 39 — Структуры соединений, выделенных из Aspergillus terreus LM.1.5

Брутто-формула соединения **478** была определена как $C_{29}H_{33}N_3O_4$ на основании HRESIMS (пик депротонированной молекулы [M–H]⁻ при m/z 486.2399) и подтверждена данными спектра ¹³С ЯМР. Тщательный анализ спектров ¹H и ¹³С ЯМР (таблица 13) данного соединения показал наличие двух метильных (δ_H 0.85, 0.89; δ_C 12.1, 15.7), пяти метиленовых (δ_H 1.24, 1.40, 2.09, 2.14, 2.17, 2.50, 3.28, 3.33, 3.79, 3.93; δ_C 24.1, 24.4, 29.7, 38.5, 47.6), пяти алифатических метиновых (δ_H 1.97,

2.54, 5.10, 5.22; $\delta_{\rm C}$ 38.2, 58.2, 59.4, 61.7) и 12 ароматических метиновых ($\delta_{\rm H}$ 6.73, 7.10 (2H), 7.29 (2H), 7.30, 7.35, 7.36 (2H), 7.51 (2H), 7.66; $\delta_{\rm C}$ 117.9, 127.8, 127.9 (2C), 128.7 (2C), 128.8 (2C), 129.7, 130.5 (2C), 142.8) групп, двух sp^2 -гибридизованных четвертичных атомов углерода ($\delta_{\rm C}$ 135.0, 135.1), четырех амидных карбонильных групп ($\delta_{\rm C}$ 164.6, 168.2, 170.1, 174.7) и одной NH-группы ($\delta_{\rm H}$ 5.57).

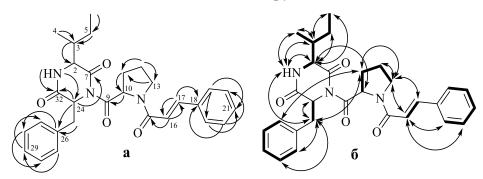


Рисунок 40 — Ключевые НМВС корреляции (**a**) и 1 Н- 1 Н СОЅҮ (жирные линии) и ROESY (двойные стрелки) взаимодействия (**б**) соединения **478**.

Таблица 13 – данные спектров 1 Н и 13 С ЯМР соединения **478**

№ атома	$\delta_{C,}$ мульт.	$\delta_{ m H}(J$ в Γ ц)	HMBC	COSY	ROESY
1	(NH)	5.57, уш.с	2, 7, 24, 32	2	2, 24
2	59.4, CH	2.54, д (2.7)	3, 4, 5, 7	3	5, 6
3	38.2, CH	1.97, м	4, 5, 7	2, 4, 5	1, 4, 6
4	15.7, CH ₃	0.89, д (7.2)	2, 3, 5	3	1, 3
5	24.1, CH ₂	1.24, м	2, 3, 4, 6, 10		2
		1.40, м	2, 3, 4, 6		
6	12.1, CH ₃	0.85, т (7.4)	3, 5	5a, 5b	2, 3
7	170.1, C				
9	174.7, C				
10	61.7, CH	5.10, дд (8.9, 4.1)	9, 11, 12, 13*	11	2, 11
11	29.7, CH ₂	2.14, м	9, 10, 12, 13	10, 12	13
		2.50, м	9, 10, 12, 13	10, 12	
12	24.4, CH ₂	2.09, м	10, 11, 13	11, 13	13
		2.17, м	10, 11, 13	11, 13	
13	47.6, CH ₂	3.79, дт (9.2, 7.1)	11, 12	12	11, 12, 16, 17
		3.90, м	11, 12	12	
15	164.6, C				
16	117.9, CH	6.73, д (15.5)	15, 17, 18	17	13, 22, 23
17	142.8, CH	7.66, д (15.6)	16, 18, 19, 23	16	13
18	135.1, C				
19	127.9, CH	7.51	17, 21, 23	20	
20	128.8, CH	7.36, м	18, 22	19, 21	
21	129.7, CH	7.35, м	19, 23	20, 22	
22	128.8, CH	7.36, м	18, 20	21, 23	
23	127.9, CH	7.51	17, 19, 21	22	
24	58.2, CH	5.22, т (4.5)	7, 9*, 25, 26, 32	25	25
25	38.5, CH ₂	3.28, дд (14.0, 4.2)	24, 26, 27, 31, 32	24	11, 24, 26, 27
		3.33, дд (14.0, 4.9)	24, 26, 27, 31, 32	24	
26	135.0, C				
27	130.5, CH	7.10, м	25, 29, 31	28	25

28	128.7, CH	7.29, м	26, 30	27, 29	25
29	127.8, CH	7.30, м	27, 31	28, 30	
30	128.7, CH	7.29, м	26, 28	29, 31	
31	130.5, CH	7.10, м	25, 27, 29	30	
32	168.2, C				

Примечание — Данные 1 Н и 13 С ЯМР получены в CDCl $_3$ при 500.00 и 125.00 МГц соответственно.

Детальный анализ HMBC, ¹H-¹H COSY и ROESY спектров (рисунок 40) позволил идентифицировать три аминокислотных остатка, включая изолейцин (Ile), пролин (Pro) и фенилаланин (Phe). HMBC-корреляции (рисунок 40a) от H-1 ($\delta_{\rm H}$ 5.57) к C-2 ($\delta_{\rm C}$ 59.4), C-7 ($\delta_{\rm C}$ 170.1), C-24 ($\delta_{\rm C}$ 58.2) и C-32 ($\delta_{\rm C}$ 168.2), от H-2 ($\delta_{\rm H}$ 2.54) к C-7 и C-32, от H-24 ($\delta_{\rm H}$ 5.57) к C-7 и C-32 указывали на присутствие дикетопиперазинового кольца, сформированного из остатков изолейцина и фенилаланина. НМВС-взаимодействия (рисунок 40a) от H-16 ($\delta_{\rm H}$ 6.73) к C-15 ($\delta_{\rm C}$ 164.6), С-17 ($\delta_{\rm C}$ 142.8) и С-18 ($\delta_{\rm C}$ 135.1), от H-17 ($\delta_{\rm H}$ 6.73) к С-16 ($\delta_{\rm C}$ 117.9), С-18 и С-19 ($\delta_{\rm C}$ 127.9), от H-19 ($\delta_{\rm H}$ 7.51) к C-17, C-21 ($\delta_{\rm C}$ 129.7) и C-23($\delta_{\rm C}$ 127.9), от H-20 ($\delta_{\rm H}$ 7.36) к C-22 ($\delta_{\rm C}$ 128.8) и C-18, от H-21 ($\delta_{\rm H}$ 7.35) к C-19 и C-23, от H-23 ($\delta_{\rm H}$ 7.51) к C-21, C-19 и C-17, а также данные HRESIMS (пики анионированных молекул при m/z 486.2399 ([M–H]⁻) и 345.1611 ([M–H–C₉H₇O]⁻)) позволили определить структуру остатка коричной кислоты (СА). Положение этого фрагмента при аминогруппе пролина было установлено на основании данных спектра ROESY, содержащего взаимодействия между H-13a ($\delta_{\rm H}$ 3.93) и H-16 ($\delta_{\rm H}$ 6.73), H-13b ($\delta_{\rm H}$ 3.79) и H-16, а также между H-13a/b и H-17 ($\delta_{\rm H}$ 7.66). Таким образом, «плоская» структура соединения 478 была установлена.

Абсолютные конфигурации соединения **478** были установлены методом Мерфи (см. Экспериментальную часть) [193]. В результате анализа L-FDAA производные аминокислотных остатков, полученных в результате гидролиза соединения **478**, были производными стандартных образцов L-Ile, L-Pro и D-Phe. Таким образом, конфигурации асимметрических центров при C-2, C-10 и C-24 были установлены как 2S, 10S, 24R. Соединение **478** было названо астеррипептидом A.

Брутто-формула соединения **479** была установлена как $C_{29}H_{33}N_3O_4$ на основании HRESIMS (пик депротонированной молекулы m/z 486.2399 [M–H]⁻) и была подтверждена данными спектра ¹³С ЯМР. Анализ спектров ¹Н и ¹³С ЯМР (таблица 14) соединения **479** показал наличие двух метильных ($\delta_{\rm H}$ 0.70, 0.88; $\delta_{\rm C}$ 20.7,

23.1), пяти метиленовых ($\delta_{\rm H}$ 1.52, 1.67, 2.09, 2.12, 2.17, 2.48, 3.28, 3.33, 3.79, 3.90; $\delta_{\rm C}$ 29.6, 29.7, 38.5, 40.7, 47.6), четырех алифатических метиновых ($\delta_{\rm H}$ 2.07, 2.48, 5.17, 5.22; $\delta_{\rm C}$ 24.4, 52.6, 58.2, 61.8) и 12 ароматических метиновых ($\delta_{\rm H}$ 6.73, 7.10 (2H), 7.29 (2H), 7.30, 7.35, 7.36 (2H), 7.51 (2H), 7.66; $\delta_{\rm C}$ 117.9, 127.8, 127.9 (2C), 128.7 (2C), 128.8 (2C), 129.7, 130.5 (2C), 142.8) групп, двух sp^2 -гибридизованных четвертичных атома углерода ($\delta_{\rm C}$ 135.1, 135.2), четырех амидных карбонильных групп ($\delta_{\rm C}$ 164.6, 168.2, 170.8, 175.0), и одной NH-группы ($\delta_{\rm H}$ 5.62).

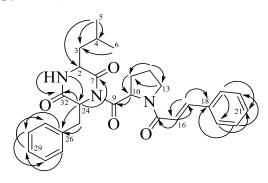


Рисунок 41 – Ключевые HMBC корреляции соединения **479**

Таблица 14 - Данные 1 Н и 13 С спектров ЯМР соединения **479**

№ атома	$\delta_{C,}$ мульт.	$\delta_{ m H}(J$ в Γ ц)	HMBC	COSY	ROESY
1	(NH)	5.62, уш.с	2, 7, 24, 32	2	2, 24
2	52.6, CH	2.48, дд (8.8, 3.8)	3, 4, 5, 7	3	5, 6
3	40.7, CH ₂	1.67, м	2, 3, 4, 5, 6, 7, 32	2, 4, 5	1, 4, 6
		1.52, м			
4	24.4, CH	2.07, м	2, 3, 5, 6		2
5	23.1, CH ₃	0.88, д (6.2)	2, 3, 6	3	1, 3
6	20.7, CH ₃	0.70, д (6.3)	3, 5	5a, 5b	2, 3
7	170.8, C				
9	175.0, C				
10	61.8, CH	5.17, дд (8.6, 3.6)	9, 13*	11	2, 11
11	29.7, CH ₂	2.12, м	9, 10, 12, 13	10, 12	13
		2.48, дд (8.8, 3.8)	9, 10, 12, 13	10, 12	
12	29.6, CH ₂	2.11, м	10, 11, 13	11, 13	13
		1.26, м	10, 11, 13	11, 13	
13	47.6, CH ₂	3.93, м	11, 12	12	11, 12, 16, 17
		3.79, дд (16.3, 7.3)	11, 12	12	
15	164.6, C				
16	117.8, CH	6.73, д (15.4)	15, 17, 18	17	13, 22, 23
17	142.9, CH	7.66, д (15.5)	16, 18, 19, 23	16	13
18	135.1, C				
19	127.9, CH	7.52, д (2.3)	17, 21, 23	20	
20	128.7, CH	7.29, м	18, 22	19, 21	
21	129.8, CH	7.36, м	19, 23	20, 22	
22	128.7, CH	7.29, м	18, 20	21, 23	
23	127.9, CH	7.52, д (2.3)	17, 19, 21	22	
24	58.6, CH	5.23, т (4.5)	7, 9, 25, 26, 32	25	25
25	38.4, CH ₂	3.28, дд (14.0, 4.9)	24, 26, 27, 31, 32	24	11, 24, 26, 27
		3.35, дд (14.0, 5.0)	24, 26, 27, 31, 32	24	
26	135.2, C				

27	130.4, CH	7.13, д (1.8)	25, 29, 31	28	25
28	128.8, CH	7.29, м	26, 30	27, 29	25
29	127.7, CH	7.36, м	27, 31	28, 30	
30	128.8, CH	7.29, м	26, 28	29, 31	
31	130.4, CH	7.13, д (1.8)	25, 27, 29	30	
32	168.1, C				

Примечание — Данные 1 Н и 13 С ЯМР получены в CDCl $_{3}$ при 500.00 и 125.00 МГц соответственно.

Детальное сравнение данных 1 Н и 13 С ЯМР-спектров соединений **478** и **479** показало их близкое сходство, за исключением сигналов в дикетопиперазиновом кольце, а именно С-3 ($\delta_{\rm C}$ 40.7), С-4 ($\delta_{\rm C}$ 24.4), С-5 ($\delta_{\rm C}$ 23.1) и С-6 ($\delta_{\rm C}$ 20.7), а также характера расщепления сигналов протонов при этих атомах (таблица 14). Эти данные совместно с НМВС-взаимодействиями от Н-4 ($\delta_{\rm H}$ 2.07) к С-2, С-3, от Н-5 ($\delta_{\rm H}$ 0.88) к С-2 и С-3, а также от Н-6 ($\delta_{\rm H}$ 0.70) к С-3 свидетельствуют о наличии остатка лейцина в дикетопиперазиновом кольце соединения **479** вместо изолейцина в соединении **478**. Таким образом, соединение **479** является изомером соединения **478**. Соединение **479** было названо астеррипептидом В. Абсолютные конфигурации астеррипептида В не были установлены по причине недостаточного количества соединения.

Брутто-формула соединения **480** была установлена как $C_{28}H_{31}N_3O_4$ на основании HRESIMS (пик депротонированной молекулы m/z 472.2238 [M–H]⁻) и была подтверждена данными спектра ¹³С ЯМР. Детальный анализ спектров ¹Н и ¹³С ЯМР (таблица 15) соединения **480** показал наличие двух метильных (δ_H 0.90, 0.93; δ_C 15.8, 18.9), четырех метиленовых (δ_H 1.24, 1.40, 2.08, 2.14, 2.18, 2.49, 3.28, 3.34, 3.79, 3.94; δ_C 24.4, 29.7, 38.6, 47.6), четырех алифатических (δ_H 2.31, 2.60, 5.11, 5.22; δ_C 31.7, 58.0, 59.8, 61.6) и двенадцати ароматических метиновых (δ_H 6.72, 7.10 (2H), 7.29 (3H), 7.34, 7.35 (2H), 7.51 (2H), 7.66; δ_C 117.8, 127.8, 127.9 (2C), 128.7 (2C), 128.8 (2C), 129.7, 130.6 (2C), 142.9) групп, двух sp^2 -гибридизованных четвертичных атома углерода (δ_C 134.9, 135.1), четырех амидных карбонильных групп (δ_C 164.6, 168.2, 170.2, 174.6) и одной NH-группы (δ_H 5.67).

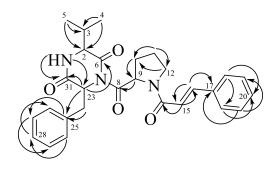


Рисунок 42 – Основные НМВС корреляции соединения 480

Таблица 15 — Данные спектров 1 Н и 13 С ЯМР соединения **480**

№ атома	$\delta_{\mathrm{C},}$ мульт.	$\delta_{ m H}(J$ в Γ ц)	HMBC	COSY	ROESY
1	(NH)	5.67, уш.с	2, 7, 23, 31	2	2, 24
2	58.0, CH	2.60, д (2.7)	3, 4, 5, 6	3	5, 6
3	31.7, CH	2.31, м	2, 3, 4, 5, 6, 31	2, 4, 5	1, 4, 6
4	15.8, CH ₃	0.93, д (6.8)	2, 3, 5	3	1, 3
5	18.9, CH ₃	0.90, д (7.1)	2, 3, 4		2
6	170.2, C				
8	174.6, C				
9	61.6, CH	5.11, дд (8.6, 3.7)	8, 10, 11	11	2, 11
10	29.7, CH ₂	2.14, м	8, 9, 11	10, 12	13
		2.48, м	8, 11	10, 12	
11	24.4, CH ₂	2.18, м	9, 12		12b
		2.08, м	9, 12		12a, 12b
12	47.6, CH ₂	3.79, м	10, 11	9, 10b, 11a, 11b	15, 11b
		3.94, м	10, 11	9, 10b, 11a, 11b	15, 11a
14	164.6, C				
15	117.8, CH	6.72, д (15.5)	14, 16, 17, 19/22	16	12a, 12b
16	142.9, CH	7.66, д (15.6)	14, 15, 17, 19/22		
17	135.1, C				
18	127.9, CH	7.50, д (6.9)	20, 22		
19	128.8, CH	7.35, уш.д (1.4)	17, 21		
20	129.7, CH	7.34, м	19, 22		
21	128.8, CH	7.35, уш.д (1.4)	17, 19		
22	127.9, CH	7.51, д (7.8)	16, 18, 20		
23	59.8, CH	5.22, т (4.5)	6, 8, 24, 25, 31		
24	38.6, CH ₂	3.28, дд (14.0, 5.0)	25, 26/30, 31	29	26/30, 29
		3.34, дд (14.0, 4.0)	25, 26/30, 31	29	26/30, 29
25	134.9, C				
26	130.6, CH	7.10, д (1.7)	24, 26, 28		10, 24
27	128.7, CH	7.29, м	25, 28, 30		
28	127.9, CH	7.29, м	26, 30		
29	128.7, CH	7.29, м	25, 26, 28		
30	130.6, CH	7.10, д (1.7)	24, 26, 28		10, 24
31	168.2, C				

Примечание — Данные 1 Н и 13 С ЯМР получены в CDCl $_3$ при 500.00 и 125.00 МГц соответственно.

Детальный анализ HMBC, ¹H-¹H COSY и ROESY спектров показал, что соединение **480** является близким по структуре к астеррипептидам A (**478**) и B (**479**), но содержит остаток валина в дикетопиперазиновом фрагменте вместо

изолейцина/лейцина в случае соединений **478** и **479**. Аналогично астеррипептиду В соединение **480** было получено в очень малых количествах, что не позволило установить абсолютные конфигурации хиральных центров соединения. Соединение **480** было названо астеррипептидом С.

Стоит отметить, что коричная кислота и ее производные широко распространены среди метаболитов растений [194-195]. Однако, в литературе нет упоминаний о метаболитах микроскопических грибов, содержащих в своей структуре остаток коричной кислоты. Таким образом, это первое описание грибных метаболитов, содержащих в своей структуре такой фрагмент. Очевидно, что коричная кислота образована грибом из фенилаланина путем действия фермента фенилаланин-аммиак-лиазы аналогично тому, как это происходит в растениях [196].

Пик катионированной молекулы [M+Na]⁺ при m/z 439.1257 в HRESIMS соединения **481** соответствует молекулярной формуле $C_{24}H_{20}N_2O_5$ (рассчитано для $C_{24}H_{20}N_2O_5Na$, 439.1264), что подтверждается данными спектра ¹³С ЯМР. Тщательный анализ спектров ¹Н и ¹³С ЯМР вместе с экспериментами DEPT и HSQC (таблица 16) показал наличие десяти метиновых групп (δ_C 130.1, 125.0, 124.8, 122.7, 120.4, 120.3, 120.1, 111.4, 109.9, 104.6; δ_H 7.78, 7.47, 7.43, 7.29, 7.24, 7.18, 7.14, 6.88, 6.70, 6.24), одного четвертичного sp^3 -гибридизованного (δ_C 90.3) и 11 четвертичных sp^2 -гибридизованных атомов углерода (δ_C 148.6, 144.9, 141.3, 139.1, 138.3, 136.2, 129.7, 126.5, 121.6, 116.7, 106.7), двух метоксильных групп (δ_C 61.5, 60.4; δ_H 4.12, 3.58), а также двух протонов, связанных с гетероатомами (δ_H 8.44, 5.06).

Таблица 16 – Данные спектров ЯМР астеррихинона F (481)

№ Атома	δ_{C} , мульт.	δн (Ј в Гц)	HMBC	COSY
1	141.3, C			
2	116.7, C			
3	138.4, C			
4	144.9, C			
5	121.6, C			
6	139.1, C			
6-OMe	61.5, CH ₃	4.12, c	6	
3-OMe	60.4, CH ₃	3.58, c	3	
2'	104.6, CH	6.24, c	2, 3, 3', 3a', 7a'	
3'	90.3, C			
3a'	129.7, C			
4'	125.0, CH	7.78, д (7.5)	3', 6', 7', 7a'	
5'	120.1, CH	6.88, т (7.5)	3a', 4', 7'	
6'	130.1, CH	7.18, т (7.8)	3a', 4', 7', 7a'	
7'	109.9, CH	6.70, д (8.0)	3a', 5'	
7a'	148.6, C			

1"	(NH)	8.44	3"	2"
2"	124.8, CH	7.29, д (2.4)	3", 3a", 7a"	
3"	106.7, C			
3a"	126.5, C			
4"	120.3, CH	7.47, д (8.1)	3", 3a", 5", 6", 7", 7a"	
5"	120.4, CH	7.14, т (7.5)	3a", 7"	
6"	122.7, CH	7.24, д (7.8)	4", 7a"	
7''	111.4, CH	7.43, д (8.1)	3a", 5", 6"	
7a"	136.2, C			
6-OH		5.06, уш.с	1, 5, 6	

Примечание — Данные 1 Н и 13 С ЯМР получены в CDCl $_{3}$ при 500.00 и 125.00 МГц соответственно.

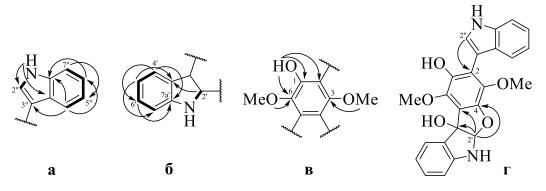


Рисунок 43 — Ключевые НМВС (показаны стрелками) и СОЅУ (показаны жирными линиями) корреляции в различных фрагментах молекулы **481** (\mathbf{a} , $\mathbf{6}$ — индольный и индолиновый фрагменты, \mathbf{b} — гидрохиноновый фрагмент, \mathbf{r} — вся молекула целиком).

НМВС корреляции (рисунок 43a) от 1"-NH (δ_H 8.44) к C-3" (δ_C 106.7), C-3a" (δ_C 126.5), от H-2" (δ_H 7.29) к C-3" (δ_C 106.7), C-3a" и C-7a" (δ_C 136.2), от H-4" (δ_H 7.47) к C-3", C-6" (δ_C 122.7) и C-7a", от H-5" (δ_H 7.14) к C-3a" и C-7" (δ_C 111.4), от H-6" (δ_H 7.24) к C-4" (δ_C 120.3) и C-7a", от H-7" (δ_H 7.43) к C-3a" и C-5" (δ_C 120.4), а также 1 H- 1 H COSY корреляции (рисунок 436) 1"-NH/H-2", H-4"/H-5", H-5"/H-6" и H-6"/H-7" позволяют установить структуру монозамещенного индольного фрагмента. НМВС корреляции (рисунок 436) от H-2' (δ_H 6.24) к C-3' (δ_C 90.3), C-3a' (δ_C 129.7) и C-7a' (δ_C 148.6), от H-4' (δ_H 7.78) к C-3', C-7a' и C-6' (δ_C 130.1), от H-5' (δ_H 6.88) к C-3a', C-7' (δ_C 109.9), от H-6' (δ_H 7.18) к C-4' (δ_C 125.0) и C-7a'', от H-7' (δ_H 6.70) к C-3a' и C-5' (δ_C 120.1), 1 H- 1 H COSY корреляции (рисунок 436) H-4'/H-5', H-5'/H-6', и H-6'/H-7', а также величины химических сдвигов атомов C-2' (δ_C 104.6) и C-3' показывают наличие дизамещенного индолинового фрагмента. Гексазамещенное бензольное кольцо с гидроксильной группой при C-1 и метоксильными группами при C-3 и C-6 было установлено на основании HMBC корреляций (рисунок 43в) от 6-OMe (δ_H 4.12)

к С-6 (δ с 139.1), от 3-ОМе (δ н 3.58) к С-3 (δ с 138.4), от 1-ОН (δ с 5.06) к С-1, С-2 (δ с 116.7) и С-6, были отнесены к 3,6-диметокси-1-гидроксибензольному кольцу. Соединение индолинового и бензольного фрагментов было однозначно доказано НМВС взаимодействиями от Н-2' к С-2 и С-3, и значениями химических сдвигов атомов С-2, С-3, С-2' и С-3'. Таким образом, установлена структура тетрациклической системы, состоящей из индолин-бензофуранового фрагмента. Соединение индольного и бензольного фрагментов было однозначно доказано НМВС взаимодействиями (рисунок 43г) от Н-2" к С-2 и С-3, и значениями химических сдвигов атомов С-2, С-2" и С-3".

Прямое сравнение данных спектров ЯМР соединения 481 с литературными данными для известного соединения вариолоида D [197-198] выявило близкое сходство, за исключением сигналов С-1, С-2, С-4, С-6 и С-3" в соединении 481. Эти данные доказывают наличие тетрациклической системы, образованной восстановлением С-2' и С-3' в индольной части с последующей циклизацией по С-4 и С-2'. Таким образом, соединение **481** имеет «плоскую» структуру 3-(1H-индол-3ил)-1,4-диметокси-5a,6-дигидро-10bH-бензофуро[2,3-b]индол-2,10b-диола. Абсолютные конфигурации стереоцентров С-2' и С-3' в соединении 481 были определены на основе сравнения экспериментальных данных ЭКД соединения 481 с таковыми для близкородственного известного вариолоида С [197-198]. Соединение 481 было названо астеррихиноном F. Следует отметить, что соединение с такой плоской структурой уже было описано Араи и Ямамото как неназванное производное астеррихинона D (486) [199]. Тем не менее, эти авторы не представили

надежных доказательств установления структуры. Сходство значений оптического

вращения астеррихинона F (481) и безымянного соединения из статьи Араи и

Ямамото (+47 и +39 соответственно) может указывать на идентичность этих

соединений. Кроме того, в другой работе Араи и Ямамото было доказано

происхождение астеррихинона F (481) путем окисления астеррихинона D (486)

[200].

Рисунок 44 — Структуры известных соединений, выделенных из Aspergillus terreus LM.1.5

Кроме того, из гриба *Aspergillus terreus* LM.1.5 были выделены другие известные соединения: бисиндолбензохиноновые алкалоды астеррихиноны АЗ (**482**) [199], В4 (**483**) [199], С1 (**484**) [199], С2 (**485**) [199] и D (**486**) [199], поликетидные производные 1,2,5-тригидрокси-7-метил-9,10-антрахинон (**487**) [201], 4-гидрокси-3-(3-метилбут-2-енил)бензальдегид (**488**) [202] и квестин (**489**) [203], сесквитерпеноид квадрон (**490**) [204] и производное эргостерина бβ-гидроксиэргоста-4,7,22-триен-3-он (**491**) [205].

Соединение **487** ранее было описано лишь один раз как синтетическое производное [201], таким образом, это первый описанный случай выделения 1,2,5-тригидрокси-7-метил-9,10-антрахинона как природного соединения. 4-Гидрокси-3-(3-метилбут-2-енил)бензальдегид (**488**) описывался ранее как метаболит древесного

базидиомицета *Heterobasidion occidentale* [202] и болотного растения *Narthecium ossifragum* [206], а из микроскопических грибов ранее не выделялся.

3.6 Биологическая активность выделенных соединений

3.6.1 Биологическая активность метаболитов Penicillium sp. КММ 4672

Было исследовано влияние цитриперазинов A-D (**433-436**) на жизнеспособность и индукцию апоптоза клеток рака предстательной железы человека 22Rv1, PC-3 и LNCaP линий. Эти соединения не проявляли цитотоксическую активность и не влияли на клеточный цикл в концентрациях до 100 мкМ.

Также было изучено влияние эпидитиодикетопиперазиновых производных 101, 102 и 437-439 на жизнеспособность и апоптоз клеток рака предстательной железы человека 22Rv1, PC-3 и LNCaP линий. Соединения 101, 102 и 437-439 не проявили цитотоксической активности в концентрациях до 100 мкМ. Ранее Nметилпретриходермамид В (101) не демонстрировал какого-либо цитотоксического эффекта против ряда различных раковых клеток до 10 мкМ [66]. В наших экспериментах N-метилпретриходермамид В (101)показал существенную цитотоксическую активность в отношении клеток рака предстательной железы линий 22Rv1, PC-3 и LNCaP с ИК₅₀ 0.51, 5.11 и 1.76 мкМ соответственно. Более того, соединение 101 индуцировало апоптоз в клетках 22Rv1 на $31.3 \pm 8.2\%$ после обработки в течение 48 ч в концентрации 1 мкМ. Клетки этой линии обладают высокой устойчивостью к терапии, нацеленной на андрогеновые рецепторы (AR), из-за потери лиганд-связывающего домена рецептора AR [207]. Кроме того, ни одно из соединений 101, 102 и 437-439 не обладало гемолитической активностью в отношении мышиных эритроцитов, и только N-метилпретриходермид В (101) был токсичен для спленоцитов мышей (ЭД₅₀ 62.1 \pm 1.3 мкМ).

Соединения **441-445** были впервые исследованы на токсичность в отношении клеток асцитной карциномы Эрлиха мышей, гемолитическую активность в отношении мышиных эритроцитов, а также антирадикальную активность в тесте с DPPH. Соединения **442** и **443** оказались токсичны для клеток карциномы Эрлиха с ЭД₅₀ 46.1 и 35.7 мкМ соответственно, что коррелирует с литературными данными по цитотоксичности этих бензохинонов в отношении других типов клеток [163]. Стоит отметить, что ни одно из исследованных соединений не вызывало гемолиза

эритроцитов в концентрации меньше 100 мкМ. Слабую антиоксидантную активность показало изохроменовое производное **444**, которое в концентрации 100 мкМ связывало 35% свободных радикалов DPPH.

Соединения **449-451** были впервые исследованы на токсичность в отношении мышиных спленоцитов и гемолитическую активность с использованием мышиных эритроцитов. Ни одно из этих соединений не показало активности в концентрации до 100 мкМ. Стоит отметить, что пирон (**449**) ранее показывал слабую радикалсвязывающую активность в отношении DPPH [208].

Были исследованы цитотоксические, антиоксидантные и нейропротекторные свойства 6-гидрокси-N-ацетил- β -оксотриптамина (440), 8-метокси-3,5-диметилизохроман-6-ола (447) и 3-O-метилорселлиновой кислоты (452).

Соединения **440**, **447** и **452** не влияли на жизнеспособность клеток мышиной нейробластомы линии Neuro-2a в концентрациях до 100 мкМ. В тестах с DPPH соединение **440** в концентрации 100 мкМ поглощало 48% свободных радикалов, соединение **447** - 35% свободных радикалов, а соединение **452** — только 10% радикалов DPPH (таблица 17).

Таблица 17 – Антирадикальная активность и цитотоксичность соединений **440**, **447** и **452**

Соединение	Антирадикальная активность, % при 100 мкМ	Цитотоксичность ИК ₅₀ , мкМ
440	51.9 ± 1.3	>100
447	62.0 ± 4.6	>100
452	88.9 ± 2.9	>100

Нейропротекторные свойства были изучены в *in vitro* модели болезни Паркинсона, когда клетки нейробластомы Neuro-2a подвергали воздействию нейротоксинов 6-гидроксидофамина (6-ГД) или параквата, которые значительно снижали жизнеспособность клеток Neuro-2a.

Соединение **440** в концентрации 10 мкМ увеличивало жизнеспособность клеток Neuro-2a, обработанных 6-ГД как за 1 ч до, так и через 1 ч после добавления вещества, на 23% и 28% соответственно. В модели болезни Паркинсона, индуцированной паракватом, соединение **440** увеличивало жизнеспособность клеток на 40% (рисунок 45).

8-Метокси-3,5-диметилизохроман-6-ол (447) в концентрации 10 мкМ статистически значимо увеличивал жизнеспособность клеток Neuro-2a, обработанных 6-ГД, на 55%, независимо от того, когда он был добавлен в клетки. Но соединение 447 не проявило какого-либо защитного эффекта в отношении клеток, обработанных паракватом (рисунок 45).

3-О-Метилорселлиновая кислота (**452**) в концентрации 10 мкМ статистически значимо увеличивала жизнеспособность клеток, обработанных 6-ГД, на 26% при добавлении в клетки за 1 ч до добавления 6-ГД. Когда соединение **452** добавляли в клетки через 1 ч после добавления 6-ГД, оно не оказывало нейропротекторного эффекта. Однако соединение **452** не проявило какого-либо защитного эффекта в отношении клеток, обработанных паракватом (рисунок **45**).

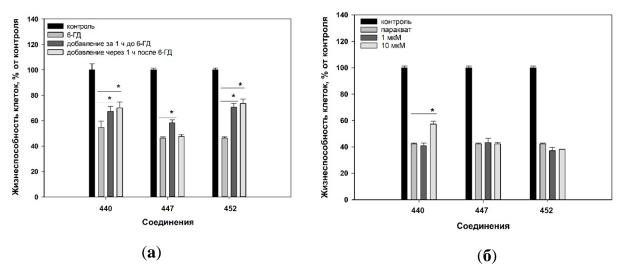


Рисунок 45 — Нейропротекторное действие соединений **440**, **447** и **452** в отношении клеток Neuro2a. (а) Нейротоксин 6-ГД (50 мкМ) добавляли в культуральную среду через 1 ч или за 1 ч до добавления веществ. (б) Нейротоксин паракват добавляли в культуральную среду через 1 ч после добавления веществ. * Различие статистически значимо с $p \le 0.05$.

3.6.2 Биологическая активность метаболитов Aspergillus niveoglaucus 01NT.1.10.4

Были изучены цитотоксические и нейропротекторные свойства соединений **464**, **466-467** и **469-476** в отношении клеток мышиной нейробластомы Neuro-2a и рака предстательной железы человека 22Rv1, PC-3 и LNCaP линий (таблица 18). Изодигидроауроглауцин (**471**) проявлял умеренный токсический эффект с ИК₅₀ 87.2 мкМ в отношении мышиной нейробластомы Neuro2a (таблица 18), при этом

соединения **462**, **469** и **470** не проявляли цитотоксических свойств в отношении этой линии клеток до 100 мкМ. Флавоглауцин (**469**) проявлял цитотоксические свойства только в отношении клеток LNCaP с ИК₅₀ 64.3 мкМ. Соединение **471** проявляло сопоставимую цитотоксическую активность в клетках РС-3 (ИК₅₀ 64.9 мкМ, таблица 18). При этом соединения **469** и **471** никак не влияли на индукцию апоптоза в исследуемых линиях клеток.

Соединения **466a**, **466b**, **467**, **472**, **475** и **476** были нетоксичными для клеток Neuro-2a в концентрациях до 100 мкМ (таблица 18), в то время как **473** и **474** показали умеренную цитотоксическую активность с ИK_{50} 50.9 и 40.6 мкМ соответственно (таблица 18). Кроме того, эхинулин (**472**) проявил умеренную цитотоксичность в отношении клеток линий 22Rv1, PC-3 и LNCaP со значениями ИK_{50} 63.2, 41.7 и 25.9 мкМ соответственно. Неоэхинулин (**476**) продемонстрировал сходную активность с ИK_{50} 49.9, 63.8 и 38.9 мкМ соответственно.

Таблица 18 – Цитотоксическая активность метаболитов Aspergillus niveoglaucus 01NT.1.10.4

Coorne]	Цитотоксично	ость, ИК50, мкМ	[
Соединение	Neuro-2a	22Rv1	PC-3	LNCaP
464	> 100	<u>*</u>	_*	_*
466a	> 100	<u>*</u>	_*	_*
466b	> 100	<u>*</u>	_*	_*
467	> 100	*	_*	*
469	> 100	*	_*	64.3
470	> 100	*	_*	*
471	87.2	*	64.9	_*
472	> 100	63.2	41.7	25.9
473	50.9	<u>*</u>	_*	*
474	40.6	*	_*	_*
475	> 100	*	_*	_*
476	> 100	49.9	63.8	38.9

Примечание: * - соединение не продемонстрировало никакого эффекта при концентрации 100 мкМ.

Кроме того, была исследована антиоксидантная активность соединений **466а**, **466b** и **476** в тесте с DPPH (таблица 19). Неоэхинулин (**476**) связывал свободные радикалы DPPH с ИК₅₀ 62.6 мкМ, тогда как соединения **466a** и **466b** связывали свободные радикалы DPPH с ИК₅₀ 122.4 и 118.1 соответственно. Антирадикальная активность криптоэхинулина D (**467**) и соединений **469-475** ранее уже была опубликована [190, 209-211].

Таблица 19 – Антирадикальная активность метаболитов Aspergillus niveoglaucus 01NT.1.10.4

Соединение	Антирадикальная активность,
Сосдинение	ИК ₅₀ , мкМ
466a	122.4 ± 7.1
466b	118.1 ± 4.7
467	23.6 [190]
469	48.2 [211]
470	67.9 [211]
471	58.6 [211]
472	29.9 [209]
473	34.0 [209]
474	31.1 [209]
475	46.0 [190]
476	62.6 ± 1.1

Нейропротекторные свойства соединений были изучены в *in vitro* модели болезни Паркинсона, когда клетки нейробластомы Neuro-2a подвергали воздействию нейротоксинов 6-ГД, параквата или ротенона.

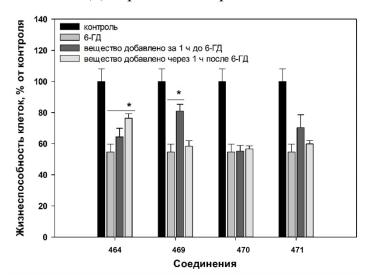


Рисунок 46 — Влияние соединений **464** и **469-471** (10 мМ) на жизнеспособность клеток в модели болезни Паркинсона, вызванной 6-ГД. Представлены статистически значимые различия между данными для клеток, обработанных 6-ГД, и клеток, обработанных 6-ГД, совместно инкубированных с соединениями. * — Статистически значимая разница ($p \le 0.1$), ** — Статистически значимая разница ($p \le 0.05$.)

Соединения **464** и **469** увеличивали жизнеспособность клеток, обработанных 6-ГД, на 20-25% (рисунок 46). Нейропротекторный эффект **464** был показан как в клетках, обработанных за 1 час до, так и через 1 час после добавления 6-ГД. В этом

тесте соединение **469** было эффективным в клетках, обработанных за 1 час до добавления 6-ГД. Примечательно, что нейропротекторная активность соединения **469** была более выражена по сравнению с **464**.

Соединения **466a** и **466b** повышали жизнеспособность клеток, обработанных паракватом, на 21.6% и 54.4% соответственно (рисунок 47**6**). Однако в случае 6-ГД только соединение **466a** увеличивало жизнеспособность клеток на 40.7%, тогда как **466b** было неактивным (рисунок 47**a**). Сходные эффекты соединения **466a** и **466b** показали в отношении клеток, обработанных ротеноном: соединение **466a** увеличивало жизнеспособность клеток на 79.6%, а соединение **466b** было неактивно (рисунок 47**a**).

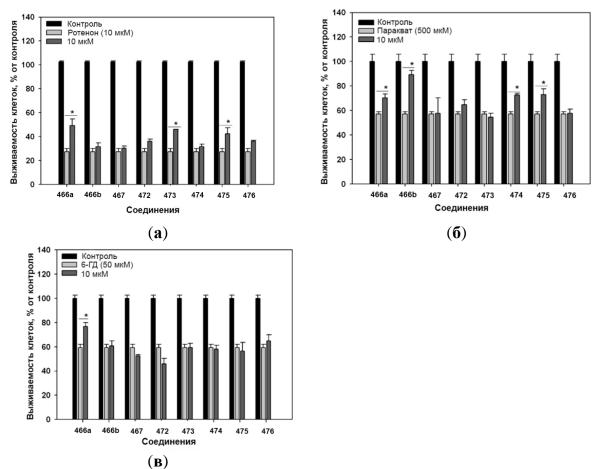


Рисунок 47 — Эффект соединений **466-467** и **472-476** на жизнеспособность клеток Neuro-2a, обработанных ротеноном (a), паракватом (б) и 6-ГД (в). Клетки предварительно обрабатывали 10 мкМ испытуемого соединения в течение 1 часа, а затем добавляли нейротоксин; * — Статистически значимая разница ($p \le 0.05$).

Криптоэхинулин D (**467**) не показал какой-либо цитопротекторной активности ни в одной из использованных клеточных моделей болезни Паркинсона (рисунок 47**a-в**).

Неоэхинулин В (473) и неоэхинулин Е (475) вызывали значительное увеличение жизнеспособности обработанных ротеноном клеток на 68.4% и 55.6% соответственно, тогда как соединения 474 и 476 не были активными (рисунок 47а). Неоэхинулины С (474) и Е (475) повышали жизнеспособность клеток, обработанных паракватом, на 27% и 28% соответственно, в то время как эхинулин (472), неоэхинулин В (473) и неоэхинулин (476) были неактивными (рисунок 476). Соединения 472-476 не проявляли цитопротекторных эффектов в отношении клеток Neuro-2a, обработанных 6-ГД (рисунок 47в).

3.6.3 Биологическая активность метаболитов Aspergillus flocculosus 01NT.1.12.3

Все выделенные соединения были протестированы на цитотоксичность по отношению к клеткам мышиной нейробластомы Neuro-2a (таблица 20).

Соединение **456** продемонстрировало цитотоксическую активность в отношении клетки Neuro-2a с ИK_{50} 24.1 мкМ, в то время как его аналог **458** был нетоксичен в концентрации до 100 мкМ. Наиболее значительная цитотоксическая активность с ИK_{50} 4.9 мкМ была определена для инсуликалида A (**457**), тогда как его аналог **459** не влиял на жизнеспособность клеток Neuro-2a в концентрации до 100 мкМ. Соединения **453-455** и **460-462** были нетоксичными в отношении клеток Neuro-2a в концентрациях до 100 мкМ.

Таблица 20 – Цитотоксические эффекты соединений 453-462

Соотического	Цитотоксичность, ИК50, мкМ			Формирование колоний, %
Соединение	Neuro-2a	22Rv1	MCF-7	22Rv1
453	> 100	> 100	HT^*	41
454	> 100	> 100	HT^*	**
455	> 100	> 100	HT^*	**
456	24.1	31.5	> 100	**
457	4.9	3.0	59.6	**
458	> 100	> 100	> 100	36
459	> 100	> 100	> 100	**
460	> 100	> 100	HT^*	**
461	> 100	> 100	HT^*	**
462	> 100	> 100	HT^*	**
Доцетаксель	HT*	0.02	HT^*	HT^*

Примечания: *- соединение не тестировалось; **- соединение не продемонстрировало никакого эффекта при концентрации 100 мкМ.

Также было исследовано влияние соединений **452-461** на жизнеспособность и способность к образованию колоний у клеток лекарственного резистентного рака предстательной железы 22Rv1 (Таблица 20). Соединения **455** и **456** показали цитотоксическую активность в отношении клеток 22Rv1 с ИК₅₀ 31.5 и 3.0 мкМ соответственно. Остальные соединения не были токсичны в отношении этих клеток в концентрациях до 100 мкМ. В то же время соединения **452** и **457** в концентрации 100 мкМ ингибировали образование колоний клеток линии 22Rv1 на 41% и 36% соответственно.

Была исследована цитотоксическая активность соединений **455-458** в отношении клеток рака молочной железы человека линии МСГ-7 (таблица 20). Соединение **456** продемонстрировало умеренный цитотоксический эффект с ИК₅₀ 59.6 мкМ, тогда как ранее сообщалось о более высокой активности **456** по отношению к клеткам МСГ-7 (ИК₅₀ 6.08 мкМ) [212]. Это может быть связано с различиями во времени инкубирования: 24 ч в наших экспериментах и 72 ч – в исследованиях Fang W. и коллег [212]. Кроме того, использовалось различное количество клеток на лунку.

Анализ взаимоотношений структура-активность соединений **455-458** вместе с литературными данными показал, что эти соединения имеют три значимых структурных фрагмента. Во-первых, двойная связь при С-7 и С-8 как часть α, β-ненасыщенного лактона. Ранее было показано, что цитотоксичность такого фрагмента может быть объяснена реакцией нуклеофильного присоединения Махаэля с биологическими нуклеофилами [174, 213]. В случае нецитотоксических соединений **457** и **458** двойная связь α,β-ненасыщенного лактона может быть недоступна для атаки нуклеофилов из-за стерических препятствий. Во-вторых, гидроксильная группа в положении С-9 в дримановом ядре также важна для цитотоксичности. Фактически, недавнее сообщение о серии подобных соединений выявило наиболее выраженную цитотоксичность для соединений, имеющих группу 9-ОН [214]. Наконец, наши результаты убедительно свидетельствуют о том, что присутствие *п*-нитробензоильной части значительно усиливает цитотоксичность соединений. Ранее в литературе было описано, что нитробезоилирование 6-ОН

увеличивает цитотоксичность родственных соединений по отношению к клеткам почечно-клеточного рака человека по сравнению с 14-ОН-производными [214]. В то же время следует отметить, что другое исследование цитотоксической активности производных 6- и 14-нитробензоатов в отношении других линий раковых клеток не подтвердило это наблюдение [212].

В тесте с DPPH было показано, что мактанамид (463) связывал 15% радикалов в концентрации 100 мкМ. В экспериментах *in vitro* соединение 463 в концентрации 1 и 10 мкМ увеличивало жизнеспособность клеток, обработанных 6-ГД, на 42.6% и 41.6% соответственно в том случае, когда соединение добавляли за 1 ч до нейротоксина. Однако соединение 463 не оказывало влияния на жизнеспособность клеток, обработанных паракватом.

3.6.4 Биологическая активность метаболитов Aspergillus terreus LM.1.5

Было показано, что астеррихинон F (**481**) обладает антиоксидантными свойствами, поскольку он связывал свободные радикалы DPPH с ЭД₅₀ 3.0 мкМ.

Астеррихиноны В4 (**483**) и С1 (**484**) проявили умеренную и слабую токсичность в отношении клеток мышиной нейробластомы Neuro-2a (ИК₅₀ 91.5 и 42.3 мкМ соответственно), лекарственно-устойчивых клеток рака простаты 22Rv1 (ИК₅₀ 21.5 и 14.7 мкМ соответственно) и нетрансформированных клеток простаты PNT-2 (ИК₅₀ 63.4 и 37.4 мкМ соответственно). Астеррихинон С2 (**485**) проявил умеренную токсичность в отношении лекарственно-устойчивых клеток рака простаты 22Rv1 (ИК₅₀ 28.6 мкМ) и нетрансформированных клеток простаты PNT-2 (ИК₅₀ 37.4 мкМ).

Нейропротекторная активность соединений была изучена в *in vitro* моделях болезни Паркинсона, вызванных 6-ГД, паракватом и ротеноном. Астеррихинон В4 (483) повышал жизнеспособность клеток Neuro-2a, обработанных 6-ГД, на 36.3%, паракватом – на 18.4% и ротеноном – на 34.8%.

4 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

4.1 Приборы и оборудование

Оптическое вращение измерялось на поляриметре «Perkin Elmer 343» (Германия) в метаноле и хлороформе. УФ-спектры были получены на спектрофотометре «Shimadzu UV-1601 PC» (Япония) в этаноле. ИК-спектры получены на спектрофотометре «Bruker OPUS Vector-22» в хлороформе. Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С регистрировали на спектрометрах «Bruker DRX-500» (500.13 и 125.76 МГц соответственно) и «Вгикег DRX-700» (700.13 и 176.04 МГц соответственно), внутренний стандарт — тетраметилсилан. Оптимизация НМВС-экспериментов делалась на дальнюю ¹³С–¹Н-константу 8 Гц.

Масс-спектры с ионизацией электронами (EIMS, HREIMS) получали на массспектрометре «Intectra AMD–604S» (Германия). Масс-спектры с ионизацией электрораспылением (ESIMS, HRESIMS) сняты на спектрометрах «Agilent 6510 LC Q-TOF» (США) и «Maxis impact» (Bruker Daltonics GmbH, Германия). Напряжение на капилляре, сопле, скиммере — 3500, 215 и 65 В соответственно, энергия столкновения — 35 В. Энергия ионизации — 70 эВ. При снятии масс-спектров образцы растворяли в метаноле.

4.2 Хроматография

Колоночная хроматография была выполнена на силикагеле КСК (50/100 мкм, «Имид», Россия). Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на алюминиевых пластинах (10.0×5.0 см, «Имид», Россия) с закрепленным слоем силикагеля СТХ-1А (5-17 мкм) в системе толуол-изопропанол (6:1 и 9:4), а также на алюминиевых пластинах (10.0×10 см, «Мегк КGaA», Германия) с закрепленным слоем обращеннофазового силикагеля (5-17 мкм) в системах МеОН-вода и МеСN-вода различной полярности. В качестве проявителя использовали 10% раствор концентрированной H_2SO_4 в этаноле.

ВЭЖХ проводили на хроматографе «Shimadzu LC-20» (США) с рефрактометром «RID–20А» (Япония), используя колонку с C_{18} -силикагелем «YMC ODS-AM» (YMC Co., Япония) (5 мкм, $10 \text{ мм} \times 250 \text{ мм}$) и колонку с силикагелем «YMC SIL» (YMC Co., Япония) (5 мкм, $10 \text{ мм} \times 250 \text{ мм}$).

4.3 Биологический материал

Изолят гриба *Penicillium* sp. был выделен из образца бурой водоросли *Padina* sp., собранной в бухте Ванфонг, Южно-Китайское море. Гриб был идентифицирован сотрудником лаборатории микробиологии ТИБОХ ДВО РАН к.б.н. Киричук Н. Н. путем генетического анализа по ITS региону (номер последовательностей в БД «GenBank» — КU695807 и КU695808). Согласно BLAST-анализу ITS1-5.8S-ITS2 и частичных наборов данных по кальмодулину, штамм *Penicillium* sp. KMM 4672 относится к группе *P. citrinum* и имеет наибольшее сходство с *P. steckii* (99% и 97% соответственно). Культура гриба хранится в Коллекции морских микроорганизмов (КММ) Тихоокеанского института биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН под номером КММ 4672. Гриб культивировали три недели при 22°С в 60 колбах Эрленмейера объемом 500 мл, каждая из которых содержала рис (20.0 г), дрожжевой экстракт (20.0 мг), КН₂РО₄ (10 мг) и природную морскую воду (40 мл).

Изолят гриба Aspergillus flocculosus был выделен из образца грунта, собранного у побережья Вьетнама в бухте Нячанг Южно-Китайском море. Гриб был идентифицирован сотрудниками Нячангского института технологии и прикладных исследований Вьетнамской Академии наук и технологий (г. Нячанг, Вьетнам) Trinh Р. Т. и Ngoc N. Т. путем генетического анализа по ITS региону (номер последовательности в БД «GenBank» – МН101466.1). Результаты поиска BLAST показали, что последовательность была на 100% идентична (796/796 п.н.) последовательности штамма Aspergillus flocculosus **NRRL** 5224 (номер последовательности в «GenBank» – EU021616.1). Штамм гриба хранится в коллекции микроорганизмов Нячангского института технологии и прикладных исследований Вьетнамской Академии наук и технологий (г. Нячанг, Вьетнам) под номером 01NT.1.12.3. Гриб культивировали три недели при 28°C в 40 колбах Эрленмейера объемом 500 мл, каждая из которых содержала рис (20.0 г), дрожжевой экстракт (20.0 мг), KH_2PO_4 (10 мг) и морскую воду из бухты Нячанг (40 мл).

Изолят гриба *А. niveoglaucus* был выделен из образца морских донных осадков, собранных в бухте Нячанг (Вьетнам) путем инокуляции на модифицированную среду Сабура (10 г пептона, 20 г глюкозы, 18 г агара, расстворенного в 1 л морской воды, 1.5 г пенициллина, 1.5 г стрептомицина, рН 6.0-7.0). Гриб был идентифицирован сотрудниками Нячангского института технологии

и прикладных исследований Вьетнамской Академии наук и технологий Trinh P. Т. и Ngoc N. Т. путем генетического анализа по ITS региону (номер последовательности в БД «GenBank» — МН806377). Результаты поиска BLAST показали, что последовательность была на 99% похожа на последовательность Aspergillus niveoglaucus 01NT.1.10.4 (номер последовательности в БД «GenBank» AF459728). Штамм гриба хранится в коллекции микроорганизмов Нячангского института технологии и прикладных исследований Вьетнамской Академии наук и технологий (г. Нячанг, Вьетнам) под номером 01NT.1.10.4. Гриб культивировали три недели при 28°C в 40 колбах Эрленмейера объемом 500 мл, каждая из которых содержала рис (20.0 г), дрожжевой экстракт (20.0 мг), КН₂РО₄ (10 мг) и морскую воду из бухты Нячанг (40 мл).

Изолят гриба Aspergillus terreus был выделен с поверхности листьев мангрового дерева Kandelia candel в провинции Кхань Кхоа, Вьетнам. Гриб был идентифицирован сотрудником лаборатории микробиологии ТИБОХ ДВО РАН д.б.н. Пивкиным М.В и сотрудниками Нячангского института технологии и прикладных исследований Вьетнамской Академии наук и технологий (г. Нячанг, Вьетнам) Phan Т. Т. и Ngo N. Т. путём генетического анализа по ITS региону (номер последовательности в БД «GenBank» — MN788658.1). Результаты поиска BLAST показали, что последовательность была на 98.06% похожа на последовательность штамма Aspergillus terreus DTO 403-С9 (номер последовательности в БД «GenBank» — MT316343.1). Штамм гриба хранится в коллекции микроорганизмов Нячангского института технологии и прикладных исследований Вьетнамской Академии наук и технологий (г. Нячанг, Вьетнам) под номером LM.1.5. Гриб культивировали три недели при 28°С в 40 колбах Эрленмейера объемом 500 мл, каждая из которых содержала рис (20.0 г), дрожжевой экстракт (20.0 мг), КН2РО4 (10 мг) и морскую воду из бухты Нячанг (40 мл).

4.4 Выделение индивидуальных соединений из *Penicillium* sp. КММ 4672

Мицелий гриба со средой был проэкстрагирован этилацетатом (12 л) в течение 24 часов. После упаривания растворителя при пониженном давлении получили темно-коричневое масло (9.2 г), которое затем было растворено в 250 мл смеси H_2O — EtOH (4:1). Полученный раствор далее был последовательно проэкстрагирован

гексаном (150 мл \times 2), этилацетатом (150 мл \times 2) и н-бутанолом (150 мл \times 2). Этилацетатная фракция содержала кристаллический осадок соединения **448** (500 мг). После упаривания растворителя этилацетатная фракция (6.0 г) была разделена на колонке с силикагелем (35.0 см \times 2.5 см) при элюировании системой гексанэтилацетат (1:0–0:1) с градиентом 5%.

Фракция PS-101-9 (60.0 мг), элюированная 100% н-гексаном, была очищена методом колоночной хроматографии с сефадексом LH-20 в 100% CHCl₃ с получением соединения **451** (6.0 мг). Фракцию PS-101-27 (74.0 мг), элюированную системой *н*-гексан-EtOAc (95:5) очищали на колонке LH-20 с CHCl₃ с получением соединения 452 (12.5 мг). Фракция PS-1-6 (500 мг), элюированная системой μ гексан-EtOAc (95:5), была очищена методом колоночной хроматографии с сефадексом LH-20 в 100% CHCl₃ с получением соединения 447 (450.0 мг). Фракция PS-1-13 (48.5 мг), элюированная системой *н*-гексан-EtOAc (95:5), была очищена методом колоночной хроматографии с сефадексом LH-20 в 100% СНСІ3 с получением соединения 446 (5.0 мг). Фракция PS-1-37 (26.0 мг), элюированная системой н-гексан-EtOAc (85:15),была очищена методом колоночной хроматографии с сефадексом LH-20 в 100% СНСІ₃ с получением соединения 445 (2.2) мг). Фракция PS-101-37 (351.0 мг), элюированная системой *н*-гексан–EtOAc (85:15), была последовательно очищена на колонке с сефадексом LH-20 (в 100% CHCl₃), а затем методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке YMC ODS-AM в системе MeCN-H₂O (45:55) с получением соединений **449** (4.0 мг), **433** (1.1 мг) и **442** (2.4 мг). Фракция PS-1-50 (73 мг), элюированная системой μ -гексан–EtOAc (80:20), была очищена на колонке с сефадексом LH-20 (EtOH-CHCl₃, 1:1) с получением соединения 444 (7.7 мг) и фракции PS-18-28 (20 мг), которую далее подвергли очистке методом ВЭЖХ на колонке YMC Sil в системе CHCl₃-MeOH-NH₄OAc (90:10:1) с получением соединения **434** (1.9 мг). Фракция PS-101-45 (150.0 мг), элюированная системой *н*-гексан–EtOAc (80:20), была очищена на колонке с сефадексом LH-20 (в 100% CHCl₃) с получением фракций PS-120-14 (21.97 мг) и PS-120-16 (24.3 мг). Фракцию PS-120-14 разделяли методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке YMC ODS-AM в системе MeOH-H2O (65:35) с получением соединения 435 (1.9 мг). Фракцию PS-120-16 разделяли методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке YMC ODS-AM в системе MeCN-H₂O (45:55) с получением соединений 435 (1.7 мг) и **443** (1.1 мг). Фракция PS-101-49 (242.0 мг), элюированная системой нгексан-EtOAc (75:25), была последовательно очищена на колонке с сефадексом LH-20 (в 100% СНСІ3), а затем методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке ҮМС ODS-AM в системе MeOH-H₂O (65:35) с получением соединения **436** (3.8 мг). Фракция PS-101-53 (190.0 мг), элюированная системой *н*-гексан–EtOAc (70:30), была очищена на колонке с сефадексом LH-20 (в 100% CHCl₃) с получением фракций PS-118-31 (15.0 мг) и PS-118-36 (4.6 мг). Фракцию PS-118-31 разделяли методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке YMC ODS-AM в системе MeOH- H_2O (65:35) с получением соединения **436** (2.0 мг). Фракцию PS-118-36 разделяли методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке YMC ODS-AM в системе MeOH-H₂O (65:35) с получением соединения **441** (1.2 мг). Фракция PS-101-64 (210.0 мг), элюированная системой *н*-гексан–EtOAc (65:35), была очищена методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке YMC ODS-AM в системе MeOH-H₂O (65:35) с получением соединения **102** (170.0 мг). Фракцию PS-101-87 (73.0 мг), элюированную системой *н*-гексан-EtOAc (50:50), подвергали очистке методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке YMC ODS-AM в системе MeOH-H₂O (65:35) с получением **101** (16.0 мг), **437** (4.6 мг) и фракции PS-103-4 (7.8 мг). Фракцию PS-103-4 очищали с помощью ВЭЖХ на колонке YMC Sil, элюируя системой CHCl₃-MeOH (95: 5), с получением **438** (3.4 мг) и **439** (3.2 мг). Фракцию PS-101-123 (100.0 мг), элюированную 100% EtOAc, подвергли хроматографическому разделению методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке YMC ODS-AM в системе MeOH- H_2O (65:35) с получением соединения **450** (2.8 мг). Фракцию PS-101-104 (54.0 мг), элюированную системой μ -гексан-EtOAc (40:60), подвергали очистке методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке YMC ODS-AM в системе MeOH-H₂O (65:35) с получением соединений **440** (1.9 мг) и **450** (1.5 мг).

Таблица 21 – Процентный выход метаболитов *Penicillium* sp.

Соединение	Выход на 1 г экстракта, %	Выход на 1 г среды, %
Цитриперазин A (433)	0.012	0.005
Цитриперазин B (434)	0.021	0.009
Цитриперазин C (435)	0.039	0.018
Цитриперазин D (436)	0.063	0.029
Претриходермамид D (437)	0.050	0.023
Претриходермамид Е (438)	0.037	0.017

Претриходермамид F (439)	0.035	0.016
N-метилпретриходермамид В (101)	1.848	0.847
Претриходермамид С (102)	0.174	0.080
6-Гидрокси-Ν-ацетил-β-	0.021	0.009
оксотриптамин (440)		
4-Гидроксисциталон (441)	0.013	0.006
4-Гидрокси-6-дегидроксисциталон	0.026	0.012
(442)		
Деметилцитреовиранол (443)	0.012	0.005
6-Метилкурвулиновая кислота (444)	0.084	0.038
Ансеринон В (445)	0.024	0.011
(+)-Формилансеринон В (446)	0.054	0.025
3,5-Диметил-8-метокси-3,4-дигидро-	4.891	2.242
1Н-изохромен-6-ол (447)		
Хинолактацид (448)	5.434	2.491
4-Гидрокси-3,6-диметил-2-пирон	0.043	0.020
(449)		
4-Метоксиизохинолин-1(2Н)-он (450)	0.047	0.021
N,N-Диэтил-3-метилбензамид (451)	0.065	0.030
3-О-Метилорсилиновая кислота (452)	0.136	0.062

Цитриперазин A (433): Аморфное вещество белого цвета; [α] $_D^{20}$ +47.1 (c 0.1, ДМСО);

УФ (EtOH) λ_{max} (log ε): 193 (4.10) нм;

Спектры ¹Н и ¹³С ЯМР приведены в таблице 1;

HRESIMS m/z 319.0551 [M+Na]⁺ (рассчитано для $C_{13}H_{16}N_2O_2S_2Na$, 319.0551).

Цитриперазин В (434): Аморфное вещество белого цвета; [α] $_D^{20}$ +15.4 (c 0.05, ДМСО);

УФ (EtOH) λ_{max} (log ε): 192 (4.23) нм;

КД (0.27 мМ, EtOH) λ_{max} ($\Delta\epsilon$): 201 (-5.38), 214 (2.89), 222 (-2.08), 247 (6.11);

Спектры 1 Н и 13 С ЯМР приведены в таблице 1;

HRESIMS m/z 319.0549 [M+Na]⁺ (рассчитано для $C_{13}H_{16}N_2O_2S_2Na$, 319.0551).

Цитриперазин C (**435**): Бесцветное аморфное вещество; $[\alpha]_D^{20}$ –59.6 (c 0.5, MeOH);

УФ (MeOH) λ_{max} (log ϵ): 195 (4.67), 204 (4.71) нм;

КД (0.16 мМ, EtOH) λ_{max} ($\Delta\epsilon$): 196 (15.9), 211 (-5.15), 224 (-8.4), 260 (0.62), 286 (-2.96);

Спектры ¹Н и ¹³С ЯМР приведены в таблице 2;

HRESIMS m/z 409.0832 [M+Na]⁺ (рассчитано для $C_{19}H_{18}N_2O_5SNa$, 409.0829).

Цитриперазин D (436): Бесцветное аморфное вещество; $[\alpha]_D^{20}$ –65.6 (c 0.4, MeOH);

УФ (MeOH) λ_{max} (log ϵ): 195 (4.61), 204 (4.67) нм;

Спектры ¹Н и ¹³С ЯМР приведены в таблице 2;

HRESIMS m/z 355.0936 [M–H]⁻ (рассчитано для $C_{18}H_{15}N_2O_6$, 355.0933).

Получение (S)-МТРА и (R)-МТРА эфиров цитриперазина С (435)

К раствору цитриперазина С (1 мг) в пиридине (500 мкл) добавляли 4-диметиламинопиридин (несколько кристаллов) и (R)-МТРА-С1 (3 мкл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 3 часов. После выпаривания растворителя остаток отделяли, используя колонку с силикагелем (7.5% EtOAcrekcah), получая сложный эфир (S)-МТРА (0.8 мг). Сложный эфир (R)-МТРА (1.1 мг) получали аналогичным образом, используя (S)-МТРА-С1 (1.2 мг).

(S)-МТРА эфир цитриперазина С (435)

Спектры ¹Н и ¹³С ЯМР приведены в таблице 3;

HRESIMS m/z 841.1667 [M–H]⁻ (рассчитано для $C_{39}H_{31}F_6N_2O_9S$, 817.1660).

(R)-МТРА эфир цитриперазина С (435)

Спектры 1 Н и 13 С ЯМР приведены в таблице 3;

HRESIMS m/z 817.1658 [M–H] $^-$ (рассчитано для $C_{39}H_{31}F_6N_2O_9S$, 817.1660).

Претриходермамид D (**437**): Аморфное вещество белого цвета; [α] $_D^{20}$ –205 (с 0.17, MeOH);

УФ (MeOH) λ_{max} (log ϵ): 205 (4.54) нм;

Спектры 1 Н и 13 С ЯМР приведены в таблице 4;

HRESIMS m/z 511.0859 [M–H] $^-$ (рассчитано для $C_{21}H_{23}N_2O_9S_2$, 511.0850).

Претриходермамид Е (438): Аморфное вещество белого цвета; $[\alpha]_D^{20}$ –85 (с 0.4, MeOH);

УФ (MeOH) λ_{max} (log ϵ): 205 (4.51) нм;

ИК (CHCl₃) ν_{max} 3514, 3000, 2842, 1694, 1617, 1509, 1466, 1346, 1274, 1097, 1056, 1029 см⁻¹;

Спектры ¹Н и ¹³С ЯМР приведены в таблице 4;

HRESIMS m/z 511.0869 [M–H]⁻ (рассчитано для $C_{21}H_{23}N_2O_9S_2$, 511.0850).

Претриходермамид F (439): Аморфное вещество белого цвета; $[\alpha]_D^{20}$ –114 (с 0.4, MeOH);

УФ (MeOH) λ_{max} (log ϵ): 206 (4.45) нм;

ИК (CHCl₃) ν_{max} 3515, 3001, 2842, 1692, 1617, 1509, 1466, 1347, 1277, 1098, 1054, 1036 см⁻¹;

Спектры ¹Н и ¹³С ЯМР приведены в таблице 4;

HRESIMS m/z 535.0815 [M+Na]⁺ (рассчитано для $C_{21}H_{23}N_2O_9S_2Na$, 535.0815).

N-метилпретриходермамид В (101): Аморфное вещество белого цвета; [α] $^{20}_{D}$ -232.0 (c 0.14, MeOH);

УФ (MeOH) λ_{max} (log ϵ): 205 (4.56) нм;

Спектральные данные **101** соответствуют ранее приведенным в литературе для N-метилпретриходермамида В [67].

HRESIMS m/z 553.0479 [M+Na]⁺ (рассчитано для $C_{21}H_{23}N_2O_8S_2ClNa$, 553.0477).

Претриходермамид С (102): Аморфное вещество белого цвета; $[\alpha]_D^{20}$ –166.9 (с 0.09, MeOH);

УФ (MeOH) λ_{max} (log ϵ): 206 (4.34) нм;

Спектральные данные **102** соответствуют ранее приведенным в литературе для претриходермамида С [67].

HRESIMS m/z 535.0830 [M+Na]⁺ (рассчитано для $C_{21}H_{24}N_2O_9S_2Na$, 535.0815).

Получение (S)-МТРА и (R)-МТРА эфиров претриходермамида D (437)

К раствору претриходермамида D (1.8 мг) в пиридине (500 мкл) добавляли 4-диметиламинопиридин (несколько кристаллов) и (R)-МТРА-Сl (5 мкл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 4 часов. После выпаривания растворителя остаток пропускали через колонку с силикагелем (20% EtOAc-гексан) с получением эфира (S)-МТРА (1.0 мг). Сложный эфир (R)-МТРА (1.2 мг) получали аналогичным образом, используя (S)-МТРА-Cl.

(S)-МТРА эфир претриходермамида D (437).

Спектр ¹Н ЯМР (ДМСО- d_6 , 500.13 МГц) δ : 7.16 (1H, д, J = 9.4 Гц, H-6'), 6.04 (1H, с, 4-OH), 5.93 (1H, д, J = 9.8 Гц, H-5), 5.80 (1H, дд, J = 9.8; 5.2 Гц, H-6), 5.73 (1H, т, J = 4.9, H-7), 4.67 (1H, д, J = 3.7, 8-OH), 4.30 (1H, дт, J = 11.0; 4.5 Гц, H-8), 3.89 (3H, с, 8'-OMe), 3.68 (3H, с, 7'-OMe), 3.68 (3H, c, OMe), 3.55 (3H, c, OMe), 2.90 (3H, c, Me-10'), 2.47 (1H, д, J = 15.3 Гц, H2-3), 2.38 (1H, д, J = 15.3 Гц, H2-3), 7.45-7.75 (11H, м, 2Ph, H-5'). Сигналы протонов H-2' и H-3' перекрываются сигналами растворителя.

HRESIMS m/z 979.1438 [M+Cl] $^-$ (рассчитано для C₄₁H₃₈N₂O₁₃S₂F₆Cl, 979.1414). (R)–MTPA эфир претриходермамида D (437).

Спектр ¹Н ЯМР (ДМСО- d_6 , 500.13 МГц) δ : 7.66 (1H, д, J = 8.9 Гц, H-5'), 7.17 (1H, д, J = 8.9 Гц, H-6'), 5.54 (1H, с, 4-OH), 5.85 (1H, д, J = 9.7 Гц, H-5), 5.64 (1H, дд, J = 9.7; 5.0 Гц, H-6), 5.65 (1H, т, J = 5.0, H-7), 5.27 (1H, д, J = 5.0, 8-OH), 4.15 (1H, дт, J = 10.3; 5.0 Гц, H-8), 3.89 (3H, с, 8'-OMe), 3.73 (3H, с, 7'-OMe), 3.72 (3H, s, OMe), 3.59 (3H, c, OMe), 2.28 (1H, д, J = 15.3 Гц, H2-3), 2.21 (1H, д, J = 15.3 Гц, H2-3), 7.40-7.68 (11H, м, 2Ph). Сигналы протонов H-2', H-3' и Ме-10' перекрываются сигналами растворителя.

HRESIMS m/z 979.1430 [M+Cl] $^-$ (рассчитано для $C_{41}H_{38}N_2O_{13}S_2F_6Cl$, 979.1414).

6-Гидрокси-*N***-ацетил-β-оксотриптамин** (**440**): Аморфное вещество белого цвета;

Спектры ¹Н и ¹³С ЯМР приведены в таблице 5;

HR ESIMS m/z 231.0772 [M–H] $^-$ (рассчитано для $C_{12}H_{11}N_2O_3$, 231.0775).

4-Гидроксисциталон (441): Аморфное вещество белого цвета;

Масс-спектр ((–)-ESI), *m/z*: 209 ([М–Н][–]), 191, 180, 167, 163, 149, 139, 123, 109, 97.

HRESIMS, m/z 209.0456 [M–H]⁻ (рассчитано для $C_{10}H_9O_5$, 209.0457).

Спектр ¹Н ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц): 12.69 (1H, c, 8-OH), 6.49 (1H, д, 2.3, H-5), 6.10 (1H, д, 2.3, H-7), 5.64 (1H, уш.с, 4-OH), 5.27 (1H, уш.с, 3-OH), 4.34 (1H, д, 7.1, H-4), 3.85 (1H, ддд, 8.2, 7.1, 4.1, H-3), 2.82 (1H, дд, 17.1, 4.1, H-2), 2.54 (1H, дд, 17.1, 8.2, H-2).

Спектр ¹³С ЯМР (125.76 МГц): 200.3 (С-1), 165.7 (С-6), 164.1 (С-8), 147.9 (С-4а), 108.6 (С-8а), 107.7 (С-5), 100.9 (С-7), 71.5 (С-4), 69.7 (С-3), 43.0 (С-2).

Спектры 1 Н и 13 С ЯМР **441** соответствуют ранее приведенным в литературе для 4-гидроксискиталона [157].

4-Гидрокси-6-дегидроксисциталон (442): Аморфное вещество белого цвета; Масс-спектр ((–)-ESI), *m/z*: 193 ([M–H][–]), 174, 158, 131, 119, 108.

HRESIMS, m/z 193.0501 [M–H]⁻ (рассчитано для $C_{12}H_{18}NO$, 193.0500).

Спектр ¹Н ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц): 12.24 (1H, c, 8-OH), 7.54 (1H, т, 7.9, H-6), 7.05 (1H, д, 7.6, H-5), 6.85 (1H, д, 8.3, H-7), 4.49 (1H, д, 6.4, H-4), 3.98 (1H, тд, 6.8, 3.7, H-3), 2.99 (1H, дд, 17.2, 3.8, H-2), 2.64 (1H, дд, 17.2, 7.3, H-2).

Спектр ¹³С ЯМР (125.76 МГц): 203.9 (С-1), 160.9 (С-8), 145.4 (С-4a), 136.7 (С-6), 119.3 (С-5), 115.9 (С-7), 115.3 (С-8a), 70.9 (С-4), 69.6 (С-3), 43.0 (С-2).

Спектры ¹Н и ¹³С ЯМР **442** соответствуют ранее приведенным в литературе для 4-гидрокси-6-дегидроксискиталона [157].

Деметилцитреовиранол (443): Аморфное вещество белого цвета;

Масс-спектр ((-)-ESI), *m/z*: 279 ([M-H]⁻), 261, 217, 191, 175, 149, 131.

HRESIMS, m/z 279.0876 [M–H]⁻ (рассчитано для $C_{14}H_{15}O_6$, 279.0874).

Спектр ¹Н ЯМР (ДМСО-*d*₆, 500 МГц): 11.03 (1H, c, 2-OH), 6.21 (1H, д, 2.1, H-5), 6.15 (1H, д, 2.1, H-3), 4.88 (1H, уш.с, 9-OH), 3.97 (1H, м, H-9), 3.88 (1H, ддд, 11.8, 6.4, 2.1, H-11), 3.20 (1H, д, 16.7, H-6), 2.95 (1H, д, 16.7, H-6), 2.24 (1H, ддд, 13.1, 4.9, 3.8, H-8), 1.93 (1H, ддд, 12.3, 6.4, 3.8, H-10), 1.38 (1H, дд, 13.1, 11.1, H-8), 1.08 (1H, дкв, 12.3, 3.8, H-10), 1.02 (1H, д, 6.2, 11-CH₃).

Спектр ¹³С ЯМР (125.76 МГц): 167.7 (С-1), 164.9 (С-4), 140.2 (С-5а), 107.6 (С-5), 104.3 (С-7), 100.6 (С-3), 99.1 (С-1а), 67.1 (С-11), 61.6 (С-9), 42.4 (С-8), 41.4 (С-10), 37.7 (С-6), 21.0 (11-Me).

Спектры ¹Н и ¹³С ЯМР **443** соответствуют ранее приведенным в литературе для цитреовиранола [160]

6-Метилкурвулиновая кислота (444): Аморфное вещество белого цвета; $C_{11}H_{12}O_5$.

Масс-спектр ((–)-ESI), *m/z*: 223 ([M–H]⁺), 179 ([M–H–CO₂]⁺), 163, 135, 119, 93, 81.

Спектр ¹Н ЯМР (MeOD, 500.1 МГц): 6.28 (1H, c, H-4), 3.75 (2H, c, H-2), 2.56 (3H, c, H-10), 2.03 (3H, c, 6-Me).

Спектр ¹³С ЯМР (125.76 МГц): 206.3 (С-9), 175.2 (С-1), 161.7 (С-7), 160.8 (С-5), 135.0 (С-3), 118.6 (С-8), 112.4 (С-4), 111.8 (С-6), 41.6 (С-2), 32.1 (С-10), 8.1 (6-Ме).

Спектральные данные **444** соответствуют приведенным ранее в литературе для (6)-метилкурвулиновой кислоты [161].

Ансеринон В (445): Аморфное вещество белого цвета; $C_{11}H_{14}O_4$, $[\alpha]_D^{20}$ +40.4 (с 0.16, MeOH).

Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃, 700.13 МГц): 5.92 (1H, c, H-6), 3.99 (1H, м, H-9), 3.81 (3H, c, H-11), 2.71 (2H, м, H-8), 2.11 (3H, c, H-7), 1.28 (3H, д, 6.3, H-10).

Спектр ¹³С ЯМР (CDCl₃, 125.75 МГц): 187.3 (C-1), 182.9 (C-4), 158.3 (C-5), 143.4 (C-2), 139.6 (C-3), 107.4 (C-6), 67.6 (C-9), 56.1 (C-11), 35.9 (C-8), 24.0 (C-10), 12.8 (C-7).

Спектральные данные **445** соответствуют приведенным ранее в литературе для ансеринона В [162-163]

(+)-Формилансеринон В (446): Аморфное вещество белого цвета; $C_{12}H_{14}O_5$, [α] $_D^{20}$ +22.7 (c 0.19, MeOH).

Масс-спектр ((+)-ESI), *m/z*: 261 ([M+Na]⁺), 215 ([M–HCOOH+Na]⁺), 193, 161, 133.

Спектр ¹Н ЯМР (CDCl₃, 700.13 МГц): 7.95 (1H, c, H-12), 5.91 (1H, c, H-6), 5.18 (1H, м, H-9), 3.81 (3H, c, OMe-11), 2.87 (1H, дд, J = 4.6, J = 13.4, CH₂-8), 2.78 (1H, дд, J = 8.6, J = 13.4, CH₂-8), 2.10 (3H, c, Me-7), 1.34 (3H, д, J = 6.3, Me-10).

Спектр ¹³С ЯМР (CDCl₃, 176.04 МГц): 187.2 (C-1), 181.8 (C-4), 160.4 (C-12), 158.3 (C-5), 143.6 (C-2), 138.2 (C-3), 107.3 (C-6), 69.8 (C-9), 56.2 (C-11), 32.7 (C-8), 20.4 (C-10), 12.8 (C7).

Спектральные данные **446** соответствуют приведенным ранее в литературе для (+)-формилансеринона В [163]

3,5-Диметил-8-метокси-3,4-дигидро-1H-изохромен-6-ол (447): Аморфное вещество белого цвета; $C_{12}H_{16}O_3$, т.пл. 122-123°C (гексан—этилацетат), $\left[\alpha\right]_D^{20}$ +118.0 (с 0.05, MeOH).

Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z*: 208 ([M]⁺), 193 ([M-CH₃]⁺), 177 ([M-CH₃O]⁺), 164, 149, 134, 119, 91, 77.

Спектр ¹Н ЯМР (CDCl₃, 500.00 МГц): 6.25 (1H, c, H-7), 4.88 (1H, д, J = 2.1, H-1), 4.70 (1H, c, 6-OH), 4.56 (1H, д, J = 2.1, H-1), 3.73 (3H, c, 8-OMe), 3.72 (1H, м, H-3), 2.61 (1H, дд, J = 2.3, J = 0.6, H-4), 2.43 (1H, дд, J = 2.3, J = 0.6, H-4), 2.05 (3H, c, 5-Me), 1.37 (3H, c, 3-Me).

Спектр ¹³С ЯМР (CDCl₃, 125.00 МГц): 154.0 (C-8), 152.4 (C-6), 134.2 (C-4a), 115.2 (C-8a), 112.5 (C-5), 96.1 (C-7), 70.4 (C-3), 64.6 (C-1), 55.2 (8-Me), 21.8 (3-Me).

Спектральные данные **447** соответствуют приведенным ранее в литературе для 3,5-диметил-8-метокси-3,4-дигидро-1H-изохромен-6-ола [215]

Хинолактацид (448): Кристаллическое вещество светло-желтого цвета; $C_{14}H_8N_2O_2$

Масс-спектр ((+)-ESI), *m/z*: 237 ([M+H]⁺), 219, 209, 191, 181, 169, 164, 154, 140, 127, 105, 77.

Спектр ¹Н ЯМР (ДМСО- d_6 , 300.0 МГц): 8.13 (1H, дд, J = 7.9, J = 1.3, H-7), 7.70 (2H, д, J = 7.9, H-9, H-10), 7.38-7.42 (2H, м, H-3, H-8), 6.81 (1H, д, J = 3.4, H-1), 6.36 (1H, т, J = 3.2, H-2).

Спектр ¹³С ЯМР (ДМСО- d_6 , 75.0 МГц): 170.7 (C-6), 160.1 (C-5), 151.5 (C-11a), 139.3 (C-10a), 132.5 (C-9), 127.8 (C-6a), 126.3 (C-11b), 125.6 (C-7), 125.2 (C-8), 119.5 (C-3), 119.5 (C-10), 116.4 (C-2), 113.1 (C-1). 103.9 (C-5a).

Спектральные данные **448** соответствуют приведенным ранее в литературе для хинолактацида [165].

4-Гидрокси-3,6-диметил-2-пирон (449): Кристаллическое вещество белого цвета, $C_7H_8O_3$, (гексан-этилацетат, 85:15), т.пл. 183-185°C.

УФ-спектр (EtOH) λ_{max} (lge): 202 (4.46), 289 (3.93) нм.

Масс-спектр ((–)-ESI), m/z: 139 ([M–H]⁻), 95 ([M–H–CO2]⁻)

HRESIMS, m/z 141.0548 [M+H]⁺ (рассчитано для $C_7H_9O_3$, 141.0546).

Спектры 1 Н и 13 С ЯМР **449** соответствуют ранее приведенным в литературе для 4-гидрокси-3,6-диметил-2-пирона [171].

Кристаллографические данные для 4-гидрокси-3,6-диметил-2-пирона (449). Белый кристалл был выращен из системы гексан-этилацетат (85:15). Кристаллографические данные: $C_7H_8O_3$; Mr 140.13; T=296(2) K; длина волны 0.71073 Å; моноклинная сингония; пространственная группа $P2_1/c$; параметры элементарной ячейки a=7.24060(10) Å, b=13.5630(2) Å, c=7.09660(10) Å, $\beta=$

99.8920(10)°; объем 686.555(17) ų; Z = 4; $D_{calc} = 1.356$ Mg/m³; коэффициент поглощения 0.107 мм⁻¹; F(000) = 296; размеры кристалла: $0.473 \times 0.322 \times 0.280$ мм; число измеренных отражений: 13230; число независимых отражений: 1644 [R(int)) 0.0189]. Полные кристаллографические данные соединения 1, включая координаты атомов, длины связей и величины углов, температурные параметры и дополнительные детали эксперимента депонированы в Кембриджском центре кристаллографических данных (ССDC 1485943).

4-Метоксиизохинолин-1(*2H*)**-он** (**450**): Аморфное вещество светло-желтого цвета, $C_{10}H_9NO_2$.

Масс-спектр ((+)-ESI), m/z: 176 ([M+H]⁺), 161 ([M–H–CH₃]⁺), 133 ([M+H–CH₃–CO]⁺).

HRESIMS, m/z 176.0706 [M+H]⁺ (рассчитано для $C_{10}H_{10}NO_2$, 176.0706).

Спектр ¹Н ЯМР (ДМСО- d_6 , 700.0 МГц): 8.13 (1H, дд, J = 8.2, J = 1.3, H-8), 7.79 (1H, д, J = 5.7, H-3), 7.57 (1H, c, H-6), 7.52 (1H, д, J = 8.3, H-1), 3.27 (3H, c, 4-OMe).

Спектр ¹³С ЯМР (ДМСО- d_6 , 176.0 МГц): 170.8 (С-1), 142.6 (С-4), 138.4 (С-4а), 130.7 (С-6), 125.0 (С-8а), 124.9 (С-3), 124.8 (С-7), 121.8 (С-7), 117.9 (С-5), 57.4 (4-OMe).

Спектры 1 Н и 13 С ЯМР **450** соответствуют ранее приведенным в литературе для 4-метоксиизохинолин-1(2*H*)-она [167].

N,N-Диэтил-3-метилбензамид (451): Аморфное вещество светло-желтого цвета, $C_{12}H_{17}NO$.

Масс-спектр ((+)-ESI), m/z: 192 ([M+H]⁺), 119 ([M–N(C₂H₅)₂]⁺), 100, 91, 77. HRESIMS, m/z 192.1388 [M+H]⁺ (рассчитано для C₁₂H₁₈NO, 192.1383).

Спектр ¹Н ЯМР (CDCl₃, 500.0 МГц): 7.25 (1H, т, J = 7.4, H-5), 7.18 (1H, д, J = 7.4, H-4), 7.17 (1H, c, H-2), 7.14 (1H, д, J = 7.4, H-6), 3.53 (2H, уш.с, H-5'), 3.24 (2H, уш.с, H-3'), 2.36 (3H, c, 3-Me), 1.24 (3H, уш.с, H-6'), 1.10 (3H, уш.с, H-4').

Спектр ¹³С ЯМР (CDCl₃, 125.0 МГц): 171.5 (C-1'), 138.2 (C-3), 137.4 (C-1), 129.7 (C-4), 128.2(C-5), 126.9 (C-2), 123.1 (C-6), 43.2 (C-5'), 39.1 (C-3'), 21.4 (3-Me), 14.2 (C-6'), 12.9 (C-4').

Спектры ¹Н и ¹³С ЯМР **451** соответствуют ранее приведенным в литературе для N,N-диэтил-3-метилбензамида [168].

3-О-Метилорсилиновая кислота (452): Аморфное вещество белого цвета,

Масс-спектр ((+)-ESI), m/z: 192 ([M+H]⁺), 119 ([M–N(C₂H₅)₂]⁺), 100, 91, 77. HRESIMS, m/z 192.1388 [M+H]⁺ (рассчитано для C₁₂H₁₈NO, 192.1383).

Спектры ¹Н и ¹³С ЯМР **452** соответствуют ранее приведенным в литературе для 3-метилорсилиновой кислоты [169].

4.5 Выделение индивидуальных соединений из Aspergillus flocculosus 01NT.1.12.3

Мицелий гриба со средой был проэкстрагирован этилацетатом (15 л) в течение 24 часов. После упаривания растворителя при пониженном давлении получили темно-коричневое масло (5 г), которое затем было растворено в 250 мл смеси H₂O– EtOH (4:1). Полученный раствор далее был последовательно проэкстрагирован гексаном (150 мл × 2), этилацетатом (150 мл × 2) и н-бутанолом (150 мл × 2). После упаривания растворителя этилацетатная фракция была разделена на колонке с силикагелем (35.0 см × 2.5 см) при элюировании системой гексан-этилацетат (1:0– 0:1) с градиентом 5%.

Фракция, элюированная системой *н*-гексан–EtOAc (80:20, 1.3 г), была очищена на колонке с сефадексом LH-20 (80 см × 2 см, 50 г) в хлороформе с получением соединения 457 (245 мг). Фракция АF-1-64 (393 мг), элюированная системой *н*-гексан–EtOAc (75:25), была очищена методом ВЭЖХ на колонке YMC-SIL в системе CHCl₃-MeOH-NH₄OAc (97:3:1) с получением соединений **462** (220 мг) и **453** (11 мг). Фракция AF-1-67 (483 мг), элюированная системой *н*-гексан–EtOAc (75:25), была подвергнута очистке методом ВЭЖХ на колонке YMC-SIL в системе CHCl₃-MeOH-NH₄OAc (97:3:1) с получением соединений **454** (5.9 мг), **456** (9.0 мг) и **459** (3.1 мг). Фракция AF-1-88 (68.3 мг), элюированная системой *н*-гексан–EtOAc (75:25), подверглась дополнительно очистке методом ВЭЖХ на колонке YMC-SIL в системе CHCl₃-MeOH-NH₄OAc (97:3:1) с получением соединений **460** (2.9 мг) и **461** (3.8 мг). Фракция AF-1-93 (784 мг), элюированная системой *н*-гексан–EtOAc (70:30), была очищена методом ВЭЖХ на колонке YMC-SIL в системе CHCl3-MeOH- NH_4OAc (97:3:1) и затем на колонке YMC ODS-AM в системе MeOH– H_2O (55:45) с получением соединения **458** (5.5 мг). Фракция, элюированная системой μ -гексан— EtOAc (60:40, 282 мг), была подвергнута дополнительной очистке на колонке с сефадексом LH-20 (80 см \times 2 см, 50 г) в системе CHCl₃-EtOH (3:1) с получением соединения **455** (68 мг). Фракция, элюированная системой μ -гексан–EtOAc (75:25,

41.4 мг), была подвергнута очистке методом ВЭЖХ на колонке YMC SIL в системе MeOH–CHCl₃-NH₄Ac (97:3:1) и затем методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке YMC ODS-AM в системе MeOH–H₂O (75:25) с получением **463** (24.1 мг).

Таблица 22 – Процентный выход метаболитов Aspergillus flucculosus

Соединение	Выход на 1 г экстракта, %	Выход на 1 г среды, %
12-Эпи-аспертетранон D (453)	0.220	0.055
Аспертетранон D (454)	0.118	0.029
Аспертетранон А (455)	1.360	0.339
6β,9α,14-Тригидроксициннамолид	0.180	0.045
(456)		
Инсуликолид А (457)	4.900	1.221
6β,7β,14-Тригидроксиконфертифолин	0.110	0.027
(458)		
7α,14-Дигидрокси-6β- <i>n</i> -	0.062	0.015
нитробензоилконфертифолин (459)		
Аспилактонол F (460)	0.058	0.014
Аспилактонол G (461)	0.076	0.019
Дигидроаспирон (462)	4.400	1.096
Мактанамид (463)	0.482	0.120

12-Эпи-аспертетранон D (453): Аморфное вещество белого цвета; $[\alpha]_D^{20}$ +78 (c 0.07, MeOH);

УФ (MeOH) λ_{max} (log ϵ) 290 (3.93), 208 (4.53) нм;

КД (0.5 мМ, MeOH) λ_{max} ($\Delta\epsilon$) 209 (+25.54), 284 (+1.86) нм;

 1 Н и 13 С ЯМР данные приведены в таблице 6;

HRESIMS m/z 459.1628 [M+Na]⁺ (рассчитано для $C_{22}H_{28}O_9Na$, 459.1626).

Аспертетранон D (454): Аморфное вещество белого цвета; [α] $_D^{20}$ +62.8 (c 0.10, MeOH);

УФ (MeOH) λ_{max} (log ϵ) 293 (0.82), 214 (3.01) нм;

КД (0.5 мМ, MeOH) λ_{max} ($\Delta\epsilon$) 209 (+6.72), 217 (-15.47) нм;

HRESIMS m/z 459.1628 [M+Na]⁺ (рассчитано для $C_{22}H_{28}O_9Na$, 459.1626);

Спектр ¹Н ЯМР (CDCl₃, 500.0 МГц): 4.78 (1H, д, J = 4.3, H-12), 4.41 (1H, c, H-6), 4.05 (1H, уш.с, 12-OH), 3.52 (1H, уш.с, 6-OH), 2.86 (2H, уш.с, CH₂-10), 2.32 (1H, дд, J = 12.3, J = 6.4, H-11a), 2.24 (3H, c, CH₃-21), 2.15 (1H, дд, J = 12.3, J = 4.5, H-11),

1.91 (3H, c, CH₃-19), 1.60 (3H, c, CH₃-20), 1.41 (3H, c, CH₃-16), 1.40 (3H, c, CH₃-17), 1.21 (3H, μ , μ , μ = 6.4, CH₃-18),

Спектр ¹³С ЯМР (CDCl₃, 125.0 МГц): 211.6 (C-7), 209.1 (C-9), 164.8 (C-1), 162.5 (C-4a), 157.9 (C-3), 107.3 (C-4), 101.6 (C-12a), 81.4 (C-5a), 76.4 (C-6a), 75.6 (C-6), 75.0 (C-10a), 59.4 (C-12), 55.7 (C-8), 45.6 (C-10), 38.9 (C-11), 34.5 (C-11a), 25.4 (C-16), 23.7 (C-17), 20.5 (C-20), 17.4 (C-21), 10.1 (C-18), 9.5 (C-19).

Спектральные данные **454** соответствуют приведенным в литературе для аспертетранона D [134].

Аспертетранон А (455): Аморфное вещество белого цвета;

HRESIMS m/z 457.1472 [M+Na]⁺ (рассчитано для $C_{22}H_{26}O_9Na$, 457.1474);

Спектральные данные **455** соответствуют приведенным в литературе для аспертетранона A [134].

6 β ,**9** α ,**14-Тригидроксициннамолид** (**456**): Белое кристаллическое вещество; [α] $_{D}^{20}$ –7.3 (c 0.15, MeOH);

УФ (MeOH) λ_{max} (log ϵ) 206 (3.61) нм;

КД (2.8 мМ, MeOH) λ_{max} ($\Delta\epsilon$) 224 (-2.33) нм;

Спектры ¹Н и ¹³С ЯМР приведены в таблице 7;

HRESIMS m/z 305.1361 [M+Na]⁺ (рассчитано для $C_{15}H_{22}O_5Na$, 305.1359).

Инсуликолид A (457): Белое кристаллическое вещество; $\left[\alpha\right]_{D}^{20}$ –7.3 (c 0.15, MeOH);

Спектр ¹Н ЯМР (Ацетон- d_6 , 700.0 МГц): 8.40 (2H, д, J = 8.8, H-4', H-6'), 8.26 (2H, д, J = 8.7, H-3', H-7'), 6.80 (1H, д, J = 4.2, H-7), 6.11 (1H, т, J = 4.3, H-6), 4.94 (1H, д, J = 17.4, H-11), 4.92 (1H, c, 9-OH), 4.56 (1H, д, J = 9.8, H-7), 4.28 (1H, д, J = 9.8, H-7), 4.13 (1H, м, H-14), 3.58 (1H, м, H-14), 3.46 (1H, т, J = 5.4, 14-OH), 2.56 (1H, д, J = 4.4, H-5), 2.26 (2H, м, H-1, H-3), 1.39 (2H, м, H-1, H-15), 1.12 (1H, c, H-13).

Спектр ¹³С ЯМР (Ацетон- d_6 , 175.0 МГц): 169.9 (C-12), 165.3 (C-1'), 152.6 (C-5'), 137.1 (C-2'), 135.4 (C-8), 133.0 (C-7), 132.7 (C-3'), 132.7 (C-7'), 125.5 (C-4'), 125.5 (C-6'), 78.3 (C-9), 76.2 (C-11), 69.2 (C-6), 65.8 (C-14), 48.1 (C-5), 40.91 (C-10), 40.89 (C-4), 37.7 (C-3), 33.8 (C-1), 28.3 (C-13), 22.5 (C-15), 19.2 (C-2).

Спектры 1 Н и 13 С ЯМР **457** соответствуют приведенным в литературе для инсуликалида А [173].

HRESIMS m/z 454.1680 [M+Na]⁺ (рассчитано для $C_{22}H_{25}NO_8Na$, 454.1683).

6β,**7**β,**14-Тригидроксиконфертифолин** (**458**): Белое кристаллическое вещество; [α] $_D^{20}$ +93.5 (c 0.36, MeOH);

УФ (MeOH) λ_{max} (log ϵ) 214 (4.00) нм;

КД (1.1 мМ, MeOH) λ_{max} ($\Delta \epsilon$) 217 (+3.68), 243 (+1.51) нм;

Спектры ¹Н и ¹³С ЯМР приведены в таблице 8;

HRESIMS m/z 305.1361 [M+Na]⁺ (рассчитано для $C_{15}H_{22}O_5Na$, 305.1359).

7 α ,**14**-Дигидрокси-6 β -n-нитробензоилконфертифолин (459): Белое кристаллическое вещество; [α] $_{D}^{20}$ +93.5 (c 0.36, MeOH);

УФ (MeOH) λ_{max} (log ϵ) 214 (4.00) нм;

КД (1.1 мМ, MeOH) λ_{max} ($\Delta \epsilon$) 217 (+3.68), 243 (+1.51) нм;

Спектр ¹Н ЯМР (Ацетон- d_6 , 700.0 МГц): 8.39 (2H, уш.д, J = 8.8, H-3', H-7'), 8.27 (2H, уш.д, J = 8.8, H-4', H-6'), 5.82 (1H, уш.с, H-6), 5.04 (1H, дд, J = 17.4, J = 2.0, H-11), 5.01 (1H, уш.д, J = 5.3, 7-OH), 4.94 (1H, д, J = 17.4, H-11), 4.39 (1H, уш.с, H-7), 3.94 (1H, м, H-14), 3.57 (1H, м, H-14), 3.56 (1H, с, 14-OH), 2.18 (1H, с, H-5), 2.12 (1H, уш.д, J = 13.6, H-3), 1.91 (1H, м, H-2), 1.87 (1H, м, H-1), 1.74 (1H, с, H-15), 1.65 (1H, м, H-2), 1.63 (1H, м, H-1), 1.19 (2H, м, H-3, H-13).

Спектр ¹³С ЯМР (Ацетон-*d*₆, 175.0 МГц): 174.1 (С-9), 173.5 (С-12), 165.4 (С-1'), 151.7 (С-5'), 137.0 (С-2'), 131.8 (С-4'), 131.8 (С-6'), 124.6 (С-3'), 124.6 (С-7'), 123.4 (С-8), 75.1 (С-6), 69.0 (С-11), 65.3 (С-14), 63.8 (С-7), 49.8 (С-5), 40.1 (С-4), 39.2 (С-1), 38.0 (С-10), 37.0 (С-3), 27.9 (С-13), 24.1 (С-15), 19.2 (С-2).

Спектры 1 Н и 13 С ЯМР **459** соответствуют приведенным в литературе для $7\alpha,14$ -дигидрокси- 6β -п-нитробензоилконфертифолина [174].

HRESIMS m/z 305.1361 [M+Na]⁺ (рассчитано для $C_{15}H_{22}O_5Na$, 305.1359).

Аспилактонол F (460): Аморфное вещество белого цвета; $[\alpha]_D^{20}$ +98 (c 0.20, MeOH);

УФ (MeOH) λ_{max} (log ϵ) 214 (4.03) нм;

КД (0.9 мМ, MeOH) λ_{max} ($\Delta\epsilon$) 217 (+11.35) нм;

 1 Н и 13 С ЯМР данные приведены в таблице 9;

HR ESIMS m/z 209.0785 [M+Na]⁺ (рассчитано для C₉H₁₄O₄Na, 209.0784).

Аспилактонол G (461): Аморфное вещество белого цвета; $[\alpha]_D^{20}$ –49 (c 0.49, MeOH);

УФ (MeOH) λ_{max} (log ϵ) 214 (4.05) нм;

КД (1.1 мМ, MeOH) λ_{max} ($\Delta \epsilon$) 216 (-11.51) нм;

Спектры ¹Н и ¹³С ЯМР приведены в таблице 9;

HRESIMS m/z 209.0782 [M+Na]⁺ (рассчитано для C₉H₁₄O₄Na, 209.0783).

Дигидроаспирон (462): Аморфное вещество белого цвета;

УФ (MeOH) λ_{max} (log ϵ) 214 (4.05) нм;

КД (1.1 мМ, MeOH) λ_{max} ($\Delta \epsilon$) 216 (–11.51) нм;

Спектр ¹Н ЯМР (CDCl₃, 500.0 МГц): 6.63 (1H, д, J = 3.0, H-4), 4.37 (1H, дк, J = 7.9, J = 6.4, H-6), 4.15 (1H, дд, J = 7.9, J = 2.8, H-5), 3.97 (1H, дк, J = 6.4, J = 6.2, H-9), 2.40 (1H, м, H-8), 2.39 (1H, м, H-8), 1.42 (1H, д, J = 6.5, H-7), 1.19 (1H, д, J = 6.1, H-10).

Спектр ¹³С ЯМР (CDCl₃, 125.0 МГц): 165.5 (C-2), 144.9 (C-4), 128.8 (C-3), 79.5 (C-6), 67.4 (C-5), 66.8 (C-9), 39.4 (C-8), 23.2 (C-10), 18.1 (C-7).

Спектры 1 Н и 13 С ЯМР **462** соответствуют приведенным в литературе для дигидроаспирона [180].

HRESIMS m/z 209.0782 [M+Na]⁺ (рассчитано для C₉H₁₄O₄Na, 209.0784).

Мактанамид (463): Аморфное вещество светло-желтого цвета;

Спектр ¹Н ЯМР (Ацетон- d_6 , 700.0 МГц): 8.88 (1H, c, 12-OH), 7.35 (2H, дд, J=7.5, J=3.8, H-15, H-18), 7.34 (1H, д, J=7.5, H-16), 7.26 (2H, дд, J=7.5, J=3.8, H-14, H-19), 7.07 (1H, уш.с, 9-OH), 6.94 (1H, т, J=8.0, H-10), 6.42 (2H, д, J=8.0, H-10, H-20), 4.21 (1H, т, J=4.8, H-6), 3.29 (1H, дд, J=13.8, J=4.8, H-12), 3.24 (1H, дд, J=13.8, J=4.8, H-12), 3.18 (1H, уш.т, J=4.2, H-3), 3.05 (1H, дд, J=14.8, J=5.1, H-7), 2.95 (1H, дд, J=14.8, J=3.9, H-7), 3.01 (3H, c, CH₃-17).

Спектр ¹³С ЯМР (Ацетон- d_6 , 175.0 МГц): 169.9 (C-4), 167.9 (C-1), 157.2 (C-9), 157.2 (C-12), 136.5 (C-13), 130.5 (C-14), 130.5 (C-19), 129.3 (C-15), 129.3 (C-18), 129.0 (C-11), 128.0 (C-16), 111.0 (C-8), 108.6 (C-10), 108.6 (C-20), 65.2 (C-6), 54.9 (C-3), 36.8 (C-12), 33.3 (C-17), 24.3 (C-7).

Спектры ¹Н и ¹³С ЯМР **463** соответствуют приведенным в литературе для мактанамида [179].

HRESIMS m/z 209.0782 [M+Na]⁺ (рассчитано для C₉H₁₄O₄Na, 209.0784).

Получение (S)-MTPA и (R)-МТРА эфиров аспилактонола F (460)

Несколько кристаллов 4-диметиламинопиридина и (R)-МТРА-СІ (4 мкл) добавляли к раствору соединения **460** (1.0 мг) в пиридине (500 мкл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 5 часов. После выпаривания растворителя остаток очищали методом ВЭЖХ на колонке SIL YMC (в системе EtOAc-гексан, 20:80), получив сложный эфир (S)-МТРА (0.5 мг). (R)-МТРА эфир (0.5 мг) получали аналогичным образом, добавляя к исходному соединению (S)-МТРА-СІ реагент.

(S)-МТРА эфир аспилактонола F

¹Н ЯМР (CDCl₃, 500.13 МГц) δ: 6.88 (1H, уш.с, H-4), 5.28-5.34 (2H, м, H-6, H-9), 4.84 (1H, дд, J = 3.9; 1.7 Гц, H-5), 3.48 (3H, c, OMe), 3.43 (3H, c, OMe), 2.56-2.60 (2H, м, H₂-8), 1.26 (3H, д, J = 6.5 Гц, Me-7), 1.24 (3H, д, J = 6.3 Гц, Me-10), 7.39–7.48 (10H, м, 2Ph).

HRESIMS m/z 641.1576 [M+Na]⁺ (рассчитано для $C_{29}H_{28}F_6Na$, 641.1581).

(R)-МТРА эфир аспилактонола F

¹Н ЯМР (CDCl₃, 500.13 МГц) δ: 6.52 (1H, уш.с, H-4), 5.25 (1H, м, H-9), 5.20 (1H, дд, J = 6.6, 4.3 Гц, H-6), 4.56 (1H, дд, J = 4.3, 1.6 Гц, Гц, H-5), 3.56 (3H, с, OMe), 3.50 (3H, с, OMe), 2.48-2.51 (2H, м, H₂-8), 1.35 (3H, д, J = 6.2 Гц, Me-10), 1.29 (3H, д, J = 6.6 Гц, Me-7), 7.38–7.52 (10H, м, 2Ph).

HRESIMS m/z 641.1577 [M+Na]⁺ (рассчитано для $C_{29}H_{28}F_6Na$, 641.1581).

Получение (S)-МТРА и (R)-МТРА эфиров аспилактонола G (461)

(*R*)-МТРА-Сl (9 мкл) добавляли к раствору соединения **461** (1.9 мг) в пиридине (500 мкл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 2 часов. После выпаривания растворителя остаток очищали методом ВЭЖХ на колонке YMC SIL (в системе ацетон–гексан, 25:75) с получением (*S*)-МТРА эфира (1.4 мг). (*R*)-МТРА эфир (1.5 мг) получали аналогичным образом, добавляя к исходному веществу (*S*)-МТРА-Cl реагент.

(S)-MTPA эфир аспилактонола G

¹Н ЯМР (CDCl₃, 700 МГц) δ: 6.86 (1H, уш.с, H-4), 5.32 (1H, м, H-9), 5.23 (1H, м, H-6), 4.81 (1H, уш.д, J = 5.0 Гц, H-5), 3.52 (3H, c, OMe), 3.47 (3H, c, OMe), 2.65 (1H, дд, J = 15.8; 6.9, H-8), 2.48 (1H, ддт, J = 15.9; 5.0; 1.5, H-8), 1.39 (3H, д, J = 6.5 Гц, Me-7), 1.29 (3H, д, J = 6.2 Гц, Me-10), 7.38–7.50 (10H, м, 2Ph).

HRESIMS m/z 641.1576 [M+Na]⁺ (рассчитано для $C_{29}H_{28}F_6Na$, 641.1581).

(R)-МТРА эфир аспилактонола G

¹Н ЯМР (CDCl₃, 700 МГц) δ: 6.68 (1H, уш.с, H-4), 5.30 (1H, м, H-9), 5.26 (1H, м, H-6), 4.82 (1H, м, Гц, H-5), 3.53 (3H, с, OMe), 3.48 (3H, с, OMe), 2.61 (1H, дд, J = 15.9; 7.2, H-8), 2.46 (1H, дд, J = 15.9; 4.7, H-8), 1.33 (3H, д, J = 6.3 Гц, Me-10), 1.25 (3H, д, J = 6.7 Гц, Me-7), 7.37–7.52 (10H, м, 2Ph).

HRESIMS m/z 641.1576 [M+Na]⁺ (рассчитано для $C_{29}H_{28}F_6Na$, 641.1581).

4.6 Выделение индивидуальных соединений из Aspergillus niveoglaucus 01NT.1.10.4

Мицелий гриба со средой экстрагировали этилацетатом в течение 24 часов. После упаривания при пониженном давлении получили темно-коричневый осадок (3.0 г), который затем растворяли в 250 мл системы H_2O -EtOH (4:1), тщательно перемешивая. В результате получили суспензию, которую подвергли последовательной экстракции гексаном (150 мл × 2), EtOAc (150 мл × 2) и н-ВиОН (150 мл × 2). Во время экстракции из этилацетатной части были получены кристаллы 472 (475.5 мг). Этилацетатную фракцию концентрировали при вакууме, получив сухой остаток (1.9 г), который был подвергнут хроматографическому разделению на силикагельной колонке (35.0 × 2.5 см), элюированной системой гексан-ЕtOAc с градиентом в 5% (1:0–0:1).

Гексановую фракцию EN-1-2 (21.70 мг) делили на колонке с сефадексом LH-20 в CHCl₃ с получением соединения **470** (23.0 мг), фракций EN-3-6 (25.2 мг) и EN-3-22 (64.0 мг). Фракцию EN-3-6 делили с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке YMC ODS-AM, элюированной чистым MeOH с получением соединения **468** (1.2 мг). Фракцию EN-3-22 делили с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке YMC ODS-AM, элюированной чистым MeOH с получением соединений **469** (42.3 мг) и **471** (1.0 мг). Гексан-этилацетатную фракцию EN-1-38 (80:20) подвергли хроматографическому разделению на колонке с сефадексом LH-20 в CHCl₃-EtOH (70:30) с получением фракции EN-13-51. Эту фракцию далее делили на силикагельной колонке в системе *н*-гексан-ЕtOAc (85:15) с получением соединений **464** (1.0 мг) и **465** (4.5 мг). Фракция EN-1-19 (73.03 мг), элюированная системой *н*-гексан-этилацетат (85:15), была подвергнута очистке на колонке с сефадексом LH-20 в хлороформе, в результате были получены соединение **474** (4.0 мг) и фракция EN-5-7 (30.6 мг). Фракцию EN-5-7 подвергли очистки методом ВЭЖХ на обращенно-фазовой колонке YMC ODS-AM в системе MeOH-H₂O (95:5), а затем

методом ВЭЖХ на хиральной колонке Cromasil в системе MeOH-H2O-TFU (95:5:0.1), что привело к получению соединений **466a** (0.60 мг) и **466b** (0.57 мг). Фракция EN-1-20 (90.4 мг), элюированная системой μ -гексан-этилацетат (85:15), была подвергнута очистке на колонке с сефадексом LH-20 в хлороформе, в результате были получены фракции EN-6-11 (48.7 мг), EN-6-26 (31.0 мг) и соединение 473 (10.1 мг). Фракцию EN-6-11 подвергли очистке методом ВЭЖХ в системе *н*-гексан–CHCl₃ (20:80) на колонке YMC SIL с получением соединения **467** (11.0 мг), а фракцию EN-6-26 делили методом ВЭЖХ в системе MeOH-H₂O (90:10) на колонке YMC ODS-AM с получением соединения 473 (7.6 мг). Фракция EN-1-33 (250.0 мг), элюированная системой *н*-гексан-этилацетат (80:20), была подвергнута очистке на колонке с сефадексом LH-20 в хлороформе, в результате были получены фракция EN-13-14 (22.6 мг) и соединение **475** (15.4 мг). Далее фракцию EN-13-14 делили методом ВЭЖХ в системе MeCN-H₂O (70:30) на колонке YMC ODS-AM с получением соединений **473** (10.4 мг) и **476** (2.6). Фракцию EN-1-78 (90.4 мг), элюированная системой н-гексан-этилапетат (85:15),подвергли хроматографическому разделению на колонке с сефадексом LH-20 в хлороформе, а затем очищали методом ВЭЖХ в системе MeCN-H₂O (70:30) на колонке YMC ODS-АМ, что привело к получению соединения 472 (0.6 мг).

Таблица 23 – Процентный выход метаболитов Aspergillus niveoglaucus

Соединение	Выход на 1 г экстракта, %	Выход на 1 г среды, %
Нивеоглауцин А (464)	0.033	0.005
Нивеоглауцин В (465)	0.150	0.022
(+)-Криптоэхинулин В (466а)	0.020	0.003
(–)-Криптоэхинулин В (466b)	0.019	0.003
Криптоэхинулин D (467)	0.367	0.055
5-Гидрокси-6-(3-метилбут-2-енил)-2-	0.040	0.006
(пент-1-енил)бензофуран-4-		
карбальдегид (468)		
Флавоглауцин (469)	1.410	0.211
Аспергин (470)	0.770	0.115
Изодигидроауроглауцин (471)	0.033	0.005
Эхинулин (472)	15.870	2.381
Неоэхинулин В (473)	0.937	0.140
Неоэхинулин С (474)	0.133	0.020

Неоэхинулин Е (475)	0.513	0.077
Неоэхинулин (476)	0.087	0.013

Нивеоглауцин А (464): Аморфное вещество белого цвета;

УФ (MeOH) λ_{max} (log ϵ): 304.0 (4.37), 252.5 (3.94), 206.0 (4.23) нм;

HR ESIMS m/z 219.0659 [M–H]⁻ (рассчитано для $C_{12}H_{11}O_4$, 219.0663);

Спектры ¹Н и ¹³С ЯМР приведены в таблице 10.

Нивеоглауцин В (465): Аморфное вещество белого цвета;

HR ESIMS m/z 279.0872 [M–H]⁻ (рассчитано для $C_{14}H_{16}O_6$, 279.0874);

Спектры ¹Н и ¹³С ЯМР приведены в таблице 10.

(+)-**Криптоэхинулин В (466а):** Аморфное вещество белого цвета; $[\alpha]_D^{20}$ + 191.6° (с 0.05, MeOH);

УФ (MeOH) λ_{max} (log ϵ) 352 (3.77), 280 (4.01), 229 (4.56), 198 (4.55) нм;

КД (0.21 мМ, MeOH) λ_{max} ($\Delta \epsilon$) 195 (+0.43), 205 (+0.61), 230 (-0.87), 250 (+2.59),

280 (+1.03), 300 (+0.59), 350 (-0.06), 390 (+0.81), 450 (+0.05) HM;

HRESIMS m/z 710.3550 [M+Na]⁺ (рассчит. для $C_{43}H_{49}N_3NaO_5$, 710.3564).

¹Н и ¹³С ЯМР-спектры приведены в таблице 11;

(–)-**Криптоэхинулин В (466b):** Аморфное вещество белого цвета; $[\alpha]_D^{20}$ –190° (с 0.05, MeOH);

 $У\Phi$ (MeOH) λ_{max} (log ϵ) 352 (3.77), 280 (4.01), 229 (4.56), 198 (4.55) нм;

КД (0.21 мМ, MeOH) λ_{max} ($\Delta\epsilon$) 195 (-1.84), 205 (-0.50), 230 (+1.08), 250 (-3.83),

280 (-1.45), 300 (-1.39), 350 (+0.50), 390 (-1.61), 450 (-0.13) HM;

HRESIMS m/z 710.3550 [M+Na]⁺ (рассчит. для $C_{43}H_{49}N_3NaO_5$, 710.3564).

 1 Н и 13 С ЯМР-спектры приведены в таблице 11;

Криптоэхинулин D (**467**): Аморфное вещество белого цвета; $[\alpha]_D^{20}$ –163.6 (c 0.49, MeOH);

УФ (MeOH) λ_{max} (loge) 345 (3.41), 225 (3.99), 195 (4.00) нм;

HRESIMS m/z 642.2937 [M+Na]⁺ (рассчит. для $C_{38}H_{41}N_3NaO_5$, 642.2938).

Спектры 1 Н и 13 С ЯМР приведены в таблице 12;

Спектральные данные ЯМР **467** соответствуют опубликованным ранее для криптоэхинулина D [187].

5-Гидрокси-6-(3-метилбут-2-енил)-2-(пент-1-енил)бензофуран-4-

карбальдегид (468): Аморфное вещество белого цвета;

HRESIMS: m/z 297.1491 [M–H]⁻ (рассчит. для $C_{19}H_{21}O_3$, 297.1496);

Спектральные данные ЯМР **468** соответствуют опубликованным ранее для 5-гидрокси-6-(3-метилбут-2-енил)-2-(пент-1-енил)бензофуран-4-карбальдегида [186].

Флавоглауцин (469): Аморфное вещество белого цвета;

HRESIMS: m/z 303.1963 [M–H]⁻ (рассчит. для $C_{19}H_{27}O_3$, 303.1960);

Спектральные данные ЯМР **469** соответствуют опубликованным ранее для флавоглауцина [187].

Аспергин (470): Аморфное вещество белого цвета;

HRESIMS m/z 301.1801 [M–H]⁻ (рассчит. для $C_{19}H_{24}O_3$, 301.1802);

Спектральные данные ЯМР **470** соответствуют опубликованным ранее для аспергина [188-189].

Изодигидроауроглауцин (471): Аморфное вещество белого цвета;

HRESIMS m/z 299.1650 [M–H]⁻ (рассчит. для $C_{19}H_{23}O_3$, 299.1653);

Спектральные данные ЯМР **471** соответствуют опубликованным ранее для изодигидроауроглауцина [187].

Эхинулин (472): Бледно-желтое кристаллическое вещество;

HRESIMS m/z 460.2962 [M–H]⁻ (рассчит. для $C_{29}H_{38}N_3O_2$, 460.2959).

Спектральные данные ЯМР **472** соответствуют опубликованным ранее для эхинулина [190].

Неоэхинулин В (473): Аморфное вещество белого цвета;

HRESIMS m/z 320.1401 [M–H]⁻ (рассчит. для $C_{19}H_{18}N_3O_2$, 320.1405).

Спектр ¹Н ЯМР (ДМСО- d_6 , 700.0 МГц): 11.09 (1H, c, NH-1), 10.80 (1H, c, NH-11), 8.82 (1H, c, NH-14), 7.42 (1H, д, J = 8.0, H-7), 7.21 (1H, д, J = 7.8, H-4), 7.09 (1H, т, J = 7.1, H-6), 7.02 (1H, т, J = 7.2, H-5), 6.96 (1H, c, H-8), 6.07 (1H, дд, J = 17.2, J = 10.4, H-16), 5.22 (1H, c, H-20), 5.05 (1H, д, J = 10.6, H-17), 5.03 (1H, д, J = 17.6, H-17), 4.92 (1H, c, H-20), 1.47 (6H, c, CH₃-18, CH₃-19).

Спектр ¹³С ЯМР (ДМСО-*d*₆, 175.0 МГц): 157.0 (С-10), 155.7 (С-13), 145.0 (С-15), 144.3 (С-2), 135.1 (С-7а), 134.9 (С-12), 125.8 (С-3а), 124.5 (С-9), 120.8 (С-6), 119.5 (С-5), 118.7 (С-4), 111.62 (С-7), 111.58 (С-17), 111.46 (С-8), 103.1 (С-3), 99.5 (С-20), 38.9 (С-15), 27.4 (С-18), 27.4 (С-19).

Спектральные данные 473 соответствуют опубликованным ранее для неоэхинулина В [185].

Неоэхинулин С (474): Аморфное вещество белого цвета;

HRESIMS m/z 388.2025 [M–H]⁻ (рассчит. для $C_{24}H_{26}N_3O_2$, 388.2027).

Спектр ¹Н ЯМР (CDCl₃, 700.0 МГц): 7.27 (1H, c, H-8), 7.21 (1H, д, J = 8.3, H-4), 7.17 (1H, уш.с, H-7), 7.02 (1H, дд, J = 8.1, J = 1.5, H-5), 6.06 (1H, дд, J = 17.4, J = 10.6, H-16), 5.60 (1H, д, J = 1.3, H-20), 5.37 (1H, м, H-22), 5.22 (1H, дд, J = 10.5, J = 0.9, H-17), 5.18 (1H, дд, J = 17.4, J = 0.9, H-17), 4.92 (1H, т, J = 1.0, H-20), 3.43 (2H, д, J = 7.4, CH₂-21), 1.76 (3H, c, CH₃-24), 1.74 (3H, c, CH₃-25), 1.52 (6H, c, CH₃-18, CH₃-19).

Спектр ¹³С ЯМР (CDCl₃, 175.0 МГц): 157.7 (C-10), 155.8 (C-13), 144.3 (C-16), 143.8 (C-2), 136.7 (C-6), 134.8 (C-7a), 133.6 (C-12), 132.4 (C-23), 124.1 (C-9), 124.0 (C-3a), 123.6 (C-22), 122.4 (C-5), 118.9 (C-4), 113.4 (C-8), 113.3 (C-17), 110.6 (C-7), 103.0 (C-3), 102.0 (C-20), 39.3 (C-15), 34.4 (C-21), 25.8 (C-18), 25.8 (C-24), 17.8 (C-19), 17.8 (C-25).

Спектральные данные **474** соответствуют опубликованным ранее для неоэхинулина С [191].

Неоэхинулин Е (475): Аморфное вещество белого цвета;

HRESIMS m/z 346.1167 [M+Na]⁺ (рассчит. для $C_{18}H_{17}N_3O_3Na$, 346.1162).

Спектр ¹Н ЯМР (ДМСО- d_6 , 700.0 МГц): 11.94 (1H, c, NH-11), 11.19 (1H, c, NH-1), 9.75 (1H, c, NH-14), 7.43 (1H, д, J = 8.0, H-7), 7.41 (1H, д, J = 7.9, H-4), 7.19 (1H, c, H-8), 7.11 (1H, т, J = 7.5, H-6), 7.02 (1H, т, J = 7.3, H-6), 6.09 (1H, дд, J = 17.5, J = 10.9, H-16), 5.08 (1H, д, J = 10.5, H-17), 5.08 (1H, д, J = 17.5, H-17), 1.49 (6H, c, CH₃-18, CH₃-19).

Спектр ¹³С ЯМР (ДМСО-*d*₆, 175.0 МГц): 160.3 (С-13), 157.1 (С-12), 152.2 (С-10), 145.5 (С-2), 144.8 (С-16), 135.1 (С-7а), 126.0 (С-3а), 123.4 (С-9), 121.0 (С-6), 119.6 (С-5), 119.5 (С-4), 115.9 (С-8), 111.9 (С-17), 111.5 (С-7), 103.6 (С-3), 38.9 (С-15), 27.6 (С-18), 27.6 (С-19).

Спектральные данные **475** соответствуют опубликованным ранее для неоэхинулина E [190].

Неоэхинулин (476): Аморфное вещество белого цвета;

HRESIMS m/z 414.1784 [M+Na]⁺ (рассчит. для $C_{23}H_{25}N_3O_3Na$, 414.1788).

Спектр ¹Н ЯМР (ДМСО- d_6 , 700.0 МГц): 11.06 (1H, c, NH-1), 7.31 (1H, д, J = 8.2, H-4), 7.20 (1H, c, H-7), 7.18 (1H, c, H-8), 6.86 (1H, дд, J = 8.2, J = 1.3, H-5), 6.07 (1H, дд, J = 17.4, J = 10.5, H-16), 5.34 (1H, тт, J = 7.5, J = 1.5, H-22), 5.07 (1H, дд, J = 10.2, J = 1.0, H-17), 5.04 (1H, дд, J = 17.2, J = 1.0, H-17), 3.38 (2H, уш.д, J = 7.5, CH₂-21), 1.71 (6H, c, CH₃-24, CH₃-25), 1.47 (6H, c, CH₃-18, CH₃-19).

Спектр ¹³С ЯМР (ДМСО- d_6 , 175.0 МГц): 160.5 (C-13), 157.3 (C-10), 152.2 (C-12), 145.2 (C-2), 144.9 (C-16), 135.5 (C-7a), 134.3 (C-6), 131.0 (C-23), 124.1 (C-3a), 124.0 (C-22), 123.1 (C-9), 120.7 (C-5), 119.4 (C-4), 116.0 (C-8), 111.8 (C-17), 110.6 (C-7), 103.5 (C-3), 39.0 (C-15), 33.8 (C-21), 27.6 (C-18), 27.6 (C-19), 25.4 (C-24), 17.5 (C-25).

Спектральные данные **476** соответствуют опубликованным ранее для неоэхинулина [192].

4.7 Выделение индивидуальных соединений из Aspergillus terreus LM.1.5

Мицелий вместе со средой дважды экстрагировали этилацетатом. Экстракт упарили, остаток растворили в смеси этанол-вода (1:4). Полученный раствор последовательно экстрагировали гексаном (100×3 мл), этилацетатом (150×3 мл) и бутанолом (150×2 мл). Этилацетатную часть упарили при пониженном давлении, полученный остаток (4.10 г) хроматографировали на колонке (25×2 см) с силикагелем в системе гексан-этилацетат со ступенчатым градиентом в 5%.

Фракция АТ-1-5 (564.72 мг), элюированная системой гексан-этилацетат (95:5), была подвергнута очистке на колонке с сефадексом LH-20 в хлороформе. В результате было получено две фракции: АТ-54-21 и АТ-54-31. Фракция АТ-54-21 (14.80 мг) была подвергнута разделению методом ВЭЖХ на колонке YMC ODS-AM в системе MeCN-H₂O (70:30). В результате было получено соединение **488** (1.30 мг). Фракция АТ-54-31 (2.41 мг) была очищена методом ВЭЖХ на колонке YMC ODS-AM в системе MeCN-H₂O (70:30). В результате было получено соединение **487** (1.00 мг). Фракция АТ-1-9 (38.96 мг), элюированная системой гексан-этилацетат (95:5) была подвергнута разделению на колонке с сефадексом LH-20 в хлороформе. В результате получили фракции АТ-2-7 (15.16 мг) и АТ-2-19 (10.50 мг). АТ-2-7 была подвергнута разделению методом ВЭЖХ на колонке YMC SIL в системе ЕtOAс-*н*-гексан (25:75). В результате была получена фракция АТ-7h-8 (4.81 мг), которую

очищали методом ВЭЖХ на колонке YMC SIL в системе EtOAc-*н*-гексан (30:70), а затем на колонке YMC ODS-AM в системе MeCN-H₂O (90:10). В результате получили соединение 482 (1.43 мг). Фракция АТ-2-19 (10.50 мг) была очищена методом ВЭЖХ на колонке YMC SIL в системе EtOAc-н-гексан (1:4), а затем на колонке YMC ODS-AM в системе MeCN-H₂O (9:1), что привело к выделению соединения **482** (2.1 мг). Фракция AT-1-14 (47.70 мг), элюированная системой μ гексан–EtOAc (9:1), была подвергнута разделению на колонке с сефадексом LH-20 в хлороформе. Полученную фракцию АТ-3-15 (33.54 мг) очищали методом ВЭЖХ на колонке YMC-SIL в системе EtOAc-*н*-гексан (1:4). В результате получили две субфракции AT-5h-7 (6.48 мг) и AT-5h-10 (4.25 мг). Субфракция AT-5h-7 была подвергнута разделению методом ВЭЖХ на колонке YMC-SIL в системе EtOAc-CHCl₃ (1:19) с получением индивидуальных соединений **490** (1.94 мг) и **491** (0.70 мг, steroid). Субфракцию AT-5h-10 очищали методом ВЭЖХ на колонке YMC-SIL в системе EtOAc-CHCl₃ (1:19). В результате было выделено соединение **483** (2.70 мг). Фракцию AT-1-19 (82.31 мг), элюированную системой μ -гексан—EtOAc (9:1), подвергли разделению на колонке с сефадексом LH-20 в CHCI₃, что привело к выделению соединения **489** (1.80 мг). Фракция AT-1-26 (135.00 мг), элюиорванная системой *н*-гексан–EtOAc (85:15), была подвергнута разделению на колонке с сефадексом LH-20 в хлороформе. В результате получили фракцию AT-11-14 (16.00 мг), которая была подвергнута очистке методом ВЭЖХ на колонке YMC ODS-AM в системе MeCN-H₂O (70:30), с получением индивидуального соединения **484** (2.50 мг). Фракция AT-1-30 (154.00 мг), элюированную системой *н*-гексан–EtOAc (85:15), была подвергнута разделению на колонке с сефадексом LH-20 в хлороформе, что привело к получению фракции АТ-13-15 (33.60 мг), которую далее подвергли очистке методом ВЭЖХ на колонке YMC ODS-AM в системе MeCN-H₂O (7:3). В результате было выделено индивидуальное соединение 485 (2.80 мг). Фракцию АТ-1-105 (267.18 мг), элюированную системой *н*-гексан–EtOAc (65:35), подвергли разделению на колонке с сефадексом LH-20 в хлороформе, что привело к выделению индивидуального соединения 486 (9.90 мг) в виде темно-фиолетовых кристаллов. Фракция AT-1-40 (470.08 мг), элюиорванная системой *н*-гексан–EtOAc (85:15), была подвергнута разделению на колонке с сефадексом LH-20 в хлороформе. Полученную результате фракцию AT-27-1 (50.62) $M\Gamma$) подвергли

хроматографическому разделению методом ВЭЖХ на колонке YMC-SIL в системе *н*-гексан—EtOAc (50:50) с получением соединений **478** (7.94 мг) и **479** (4.63 мг). Фракцию AT-101-69 (154 мг), элюированную системой *н*-гексан—EtOAc (75:25), подвергли разделению на колонке с сефадексом LH-20 в хлороформе, в результате получили фракции AT-103-13 (33.64 мг) и AT-103-69 (11.8 мг). Фракцию AT-103-69 подвергли разделению методом ВЭЖХ на колонке YMC ODS-AM в системе MeCN—H₂O (75:25), а затем очищали методом ВЭЖХ на обращенно-фазовой колонке Supelco C-18 в градиенте от MeOH-H₂O (1:1) к 100% MeOH с получением соединения **481** (2.44 мг). Фракцию AT-103-13 подвергли разделению методом ВЭЖХ на колонке YMC ODS-AM в системе MeCN—H₂O (75:25) с получением соединения **480** (3.41 мг).

Таблица 24 – Процентный выход метаболитов Aspergillus terreus

Соединение	Выход на 1 г экстракта, %	Выход на 1 г среды, %
Астеррипептид А (478)	0.194	0.040
Астеррипептид В (479)	0.113	0.023
Астеррипептид С (480)	0.083	0.017
Астеррихинон F (481)	0.060	0.012
Астеррихинон АЗ (482)	0.086	0.018
Астеррихинон В4 (483)	0.066	0.013
Астеррихинон С1 (484)	0.061	0.012
Астеррихинон С2 (485)	0.068	0.014
Астеррихинон D (486)	0.241	0.049
1,2,5-Тригидрокси-7-метил-9,10- антрахинон (487)	0.024	0.005
4-Гидрокси-3-(3-метилбут-2- енил)бензальдегид (488)	0.032	0.006
Квестин (489)	0.044	0.009
Квадрон (490)	0.047	0.010
6β-Гидроксиэргоста-4,7,22-триен-3- он (491)	0.017	0.003

Астеррипептид А (478): Бесцветное аморфное вещество;

¹Н и ¹³С ЯМР-спектры представлены в таблице 13;

HRESIMS $[M-H]^-$ 486.2473 (рассчитано для $C_{29}H_{32}N_3O_4$, 486.2471).

Астеррипептид В (479): Бесцветное аморфное вещество;

¹Н и ¹³С ЯМР-спектры представлены в таблице 14;

HRESIMS $[M+Na]^+$ 439. 2367 (рассчитано для $C_{29}H_{33}N_2O_5Na$, 510.2369).

Астеррипентид С (480): Бесцветное аморфное вещество;

¹Н и ¹³С ЯМР-спектры представлены в таблице 15;

HRESIMS $[M+Na]^+$ 496.2203 (рассчитано для $C_{28}H_{31}N_3O_4Na$, 496.2207).

Астеррихинон F (481): Аморфное вещество белого цвета; $[\alpha]_D^{20} + 47^\circ$ (с 0.04, MeOH);

УФ (MeOH) λ_{max} (log ϵ) 281 (4.19), 221 (4.80), 200 (4.79);

КД (0.21 мМ, MeOH) λ_{max} ($\Delta\epsilon$) 195 (+14.98), 201 (-9.35), 208 (+15.19), 230 (-38.81), 274 (-5.90), 319 (+18.21);

Масс-спектр ((–)-ESI), *m/z*: 415 ([M–H][–]), 400 ([M–H–CH₂][–]), 385 ([М–Н–СН₂– CH₃][–]), 368, 357, 339, 311, 285, 267, 225.

¹Н и ¹³С ЯМР-спектры представлены в таблице 16;

HRESIMS $[M+Na]^+$ 439.1257 (рассчитано для $C_{24}H_{20}N_2O_5Na$, 439.1264).

Астеррихинон АЗ (482): Аморфное вещество светло-желтого цвета;

HR (–)-ESIMS m/z: 533.2441 [M–H]⁻ (рассчитано для $C_{34}H_{34}N_2O_4$ 533.2445)

Масс-спектр ((–)-ESI), *m/z*: 533 ([M–H][–]), 518 ([M–H–CH₃][–]), 503 ([М–Н–СН₃– CH₃][–]), 475, 449, 421, 393, 363, 319.

Спектр ¹Н ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): 8.11 (1H, уш.с, H-1'), 7.74 (1H, c, H-2"), 7.57 (1H, дд (7.4, 1.5), H-7"), 7.56 (1H, дд (6.9, 1.9), H-6"), 7.164 (1H, д (8.5), H-4'), 7.155 (1H, д (8.5), H-5"), 7.33 (1H, д (8.1), H-7'), 7.29 (1H, д (7.9), H-6'), 7.09 (1H, т (7.5), H-5'), 6.22 (1H, дд (17.4, 10.5), H-11"), 6.11 (1H, дд (17.4, 10.5), H-11'), 5.27 (1H, д (10.6), H-12a"), 5.24 (1H, д (17.4), H-12b"), 5.20 (1H, д (17.4), H-12b'), 5.15 (1H, д (10.5), H-12a'), 3.80 (3H, c, 6-OMe), 3.69 (3H, c, 3-OMe), 1.84 (6H, c, H-9", H-10"), 1.51 (3H, c, H-9'), 1.50 (3H, c, H-10').

Спектр ¹³С ЯМР (CDCl₃,125 МГц): 184.0 (C-1), 183.8 (C-4), 156.2 (C-3), 153.9 (C-6), 145.5 (C-11'), 143.8 (C-11"), 142.1 (C-2'), 135.3 (C-7a"), 134.5 (C-7a'), 129.9 (C-3a'), 129.2 (C-2"), 128.7 (C-3a"), 122.2 (C-5), 122.1 (C-4'), 121.7 (C-6"), 121.1 (C-4"), 120.7 (C-2), 120.3 (C-5'), 119.9 (C-5"), 118.7 (C-6'), 114.0 (C-7"), 113.9 (C-12"), 112.3 (C-12'), 110.6 (C-7'), 103.4 (C-3"), 101.8 (C-3'), 60.6 (6-OMe), 60.1 (3-OMe), 39.3 (C-8"), 28.03 (C-9"), 28.01 (C-10"), 27.0 (C-9'), 26.8 (C-10').

Спектральные данные **482** соответствуют приведенным ранее в литературе для астеррихинона A3, выделенного из *Aspergillus terreus* [199].

Астеррихинон В4 (483): Аморфное вещество светло-желтого цвета; HR (–)-ESIMS m/z: 533.2440 [M–H] $^-$ (рассчитано для $C_{34}H_{34}N_2O_4$ 533.2446) Масс-спектр ((–)-ESI), m/z: 533 ([M–H] $^-$), 518 ([M–H–CH $_3$] $^-$), 503 ([M–H–CH $_3$ –CH $_3$] $^-$), 475, 449, 421, 393, 363, 319.

Спектр ¹Н ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): 8.13 (1H, уш.с, H-1'), 8.11 (1H, уш.с, H-1"), 7.33 (2H, μ (7.6), H-7', H-7"), 7.32 (1H, μ (7.5), H-4'), 7.22 (1H, μ (7.9), H-4"), 7.17 (2H, μ (7.4, 3.8), H-6', H-6"), 7.12 (1H, μ (7.4), H-5'), 7.09 (1H, μ (7.5), H-5"), 7.09 (1H, μ (7.5), H-5'), 6.14 (1H, μ (10.8), H-11"), 6.11 (1H, μ (10.8), H-11'), 5.24 (1H, μ (10.5), H-12a'), 5.21 (1H, μ (16.7), H-12a"), 5.18 (1H, μ (10.5), H-12b"), 5.13 (1H, μ (10.5), H-12b'), 3.70 (6H, уш.с, 6-OMe), 1.53 (6H, уш.с, H-9", H-10"), 1.50 (6H, μ (6H, μ (10.5), H-10').

Спектр ¹³С ЯМР (CDCl₃,125 МГц): 183.70 (C-1), 183.69 (C-4), 156.8 (C-6), 156.7 (C-3), 145.52 (C-11"), 145.50 (C-11'), 142.1 (C-2'), 141.9 (C-2"), 134.51 (C-7a"), 134.50 (C-7a'), 129.9 (C-3a'), 129.7 (C-3a"), 122.10 (C-6'), 122.06 (C-6"), 120.70 (C-2), 120.66 (C-5), 120.3 (C-5"),120.2 (C-5'), 118.7 (C-4'), 118.4 (C-4"), 112.4 (C-12"), 112.2 (C-12'), 110.7 (C-7"), 110.6 (C-7'), 101.84 (C-3'), 101.78 (C-3"), 61.2 (6-OMe), 60.1 (3-OMe), 39.3 (C-8', C-8"), 27.1 (C-10'), 27.0 (C-9'), 26.8 (C-9", C-10").

Спектральные данные **483** соответствуют приведенным ранее в литературе для астеррихинона B4, выделенного из *Aspergillus terreus* [199].

Астеррихинон С1 (**484**): Аморфное вещество светло-желтого цвета; HR (–)-ESIMS m/z: 465.1823 [M–H] $^-$ (рассчитано для $C_{29}H_{25}N_2O_4$: 465.1826) Масс-спектр ((–)-ESI), m/z: 465 ([M–H] $^-$), 450 ([M–H–CH $_3$] $^-$), 432 ([M–H–CH $_3$ –CH $_3$] $^-$), 407 ([M–H–CH $_3$ –CH $_3$ –CO] $^-$), 379, 338, 310, 248, 155.

Спектр ¹Н ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): 8.56 (1H, уш.с, H-1"), 8.14 (1H, уш.с, H-1'), 7.60 (1H, д (2.7), H-2"), 7.58 (1H, д (8.0), H-4"), 7.43 (1H, д (8.1), H-7"), 7.33 (2H, д (8.1), H-6', H-7'), 7.29 (1H, д (7.9), H-4'), 7.24 (1H, д (7.6), H-5"), 7.19 (1H, дт (10.8, 7.4), H-5"), 7.09 (1H, т (7.5), H-5'), 6.14 (1H, т (10.8), H-11"), 6.11 (1H, дд (10.5, 6.9), H-11'), 5.20 (1H, д (10.5), H-12a'), 5.15 (1H, д (10.5), H-12b'), 3.81 (3H, c, 6-OMe), 3.70 (3H, c, 3-OMe), 1.51 (3H, c, H-9'), 1.50 (1H, c, H-10').

Спектр ¹³С ЯМР (CDCl₃,125 МГц): 184.0 (C-1), 183.5 (C-4), 156.2 (C-6), 154.4 (C-3), 145.4 (C-11'), 142.1 (C-2'), 135.6 (C-7a"), 134.5 (C-7a'), 129.9 (C-3a'), 127.8 (C-

2"), 126.7 (C-3a"), 122.6 (C-2), 122.4 (C-6"), 122.1 (C-6'), 121.4 (C-4"), 120.7 (C-5), 120.5 (C-5"), 120.3 (C-5'), 118.7 (C-4'), 112.3 (C-12'), 111.3 (C-7"), 110.6 (C-7'), 105.5 (C-3"), 101.7 (C-3'), 60.7 (6-OMe), 60.0 (3-OMe), 39.3 (C-8'), 27.1 (C-10'), 26.8 (C-9').

Спектральные данные **484** соответствуют приведенным ранее в литературе для астеррихинона C1, выделенного из *Aspergillus terreus* [199].

Астеррихинон С2 (**485**): Аморфное вещество светло-желтого цвета; HR (–)-ESIMS m/z: 465.1823 [M–H] $^-$ (рассчитано для $C_{29}H_{25}N_2O_4$: 465.1826) Масс-спектр ((–)-ESI), m/z: 465 ([M–H] $^-$), 450 ([M–H–CH $_3$] $^-$), 432 ([M–H–CH $_3$ –CH $_3$] $^-$), 407 ([M–H–CH $_3$ –CO] $^-$), 379, 323, 300, 280, 223, 155.

Спектр ¹Н ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): 8.53 (1H, уш.с, H-1'), 8.51 (1H, уш.с, H-1"), 7.62 (1H, д (2.7), H-4"), 7.60 (1H, уш.с, H-2"), 7.59 (1H, д (2.8), H-2'), 7.44 (1H, д (7.9), H-4'), 7.43 (1H, д (4.2), H-7"), 7.25 (1H, д (7.7), H-6"), 7.19 (1H, т (7.5), H-5"), 7.12 (1H, т (7.5), H-5'), 7.05 (1H, д (7.2), H-6'), 5.46 (1H, с, H-9'), 3.793 (3H, с, 6-OMe), 3.786 (3H, с, 3-OMe), 3.62 (1H, уш.с, H-8a'), 3.61 (1H, уш.с, H-8b'), 1.85 (1H, уш.с, H-12'), 1.81 (3H, с, H-11').

Спектр ¹³С ЯМР (CDCl₃,125 МГц): 183.8 (C-1, C-4), 153.9 (C-3, C-6), 135.7 (C-7a"), 135.0 (C-7a'), 133.6 (C-10'), 127.8 (C-4"), 127.4 (C-2'), 126.71 (C-3a'), 126.69 (C-3a"), 124.1 (C-7'), 122.5 (C-6"), 122.3 (C-5), 122.21 (C-6'), 122.21 (C-9'), 122.18 (C-2), 121.5 (C-2"), 120.6 (C-5"), 120.7 (C-5'), 119.4 (C-4'), 111.3 (C-7"), 105.9 (C-3"), 105.7 (C-3'), 60.68 (6-OMe), 60.65 (3-OMe), 30.8 (C-8'), 25.7 (C-11'), 18.0 (C-12').

Спектральные данные **485** соответствуют приведенным ранее в литературе для астеррихинона C2, известного метаболита *Aspergillus terreus* [199].

Астеррихинон D (**486**): Аморфное вещество темно-фиолетового цвета; HR (–)-ESIMS m/z: 397.1196 [M–H]⁻ (рассчитано для $C_{24}H_{18}N_2O_4$: 397.1194) Масс-спектр ((–)-ESI), m/z: 397 ([M–H]⁻), 339 ([M–H–CH₃]⁻), 311 ([M–H–CH₃–CH₃]⁻), 267, 255, 156.

Спектр ¹H ЯМР (Acetone- d_6 , 700 МГц): 7.69 (2H, c, H-2', H-2"), 7.54 (1H, д (8.0), H-4', H-4"), 7.49 (2H, д (8.1), H-7', H-7"), 7.16 (2H, т (7.5), H-6', H-6"), 7.09 (2H, т (7.5), H-5", H-5'), 3.82 (6H, c, 6-OMe, 3-OMe).

Спектр ¹³С ЯМР (Acetone- d_6 , 175 МГц): 185.2 (C-1, C-4), 155.4 (C-3, C-6), 137.8 (C-2', C-2"), 130.1 (C-2', C-2"), 128.7 (C-3a', C-3a"), 124.9 (C-2, C-5), 123.2 (C-6', C-

6"), 123.0 (C-4', C-4"), 121.2 (C-5', C-5"), 113.1 (C-7', C-7"), 106.7 (C-7a', C-7a"), 61.5 (3-OMe, 6-OMe).

Спектральные данные **486** соответствуют приведенным ранее в литературе для астеррихинона D, выделенного из гриба *Aspergillus terreus* [199].

1,2,5-Тригидрокси-7-метил-9,10-антрахинон (**487**): Аморфное вещество оранжевого цвета;

HR (–)-ESIMS m/z: 269.0455 [M–H]⁻ (рассчитано для $C_{15}H_9O_5$: 269.0450)

Масс-спектр ((–)-ESI), *m/z*: 269 ([М–Н][–]), 241, 225, 213, 197, 182, 171, 157.

Спектр ¹Н ЯМР (DMSO- d_6 , 700 МГц): 12.09 (1H, c, 1-OH), 12.02 (1H, c, 5-OH), 11.33 (1H, c, 2-OH), 7.52 (1H, уш.с, H-8), 7.18 (1H, уш.с, H-6), 7.14 (1H, д (2.5), H-4), 6.60 (1H, д (2.5), H-3), 2.42 (1H, c, 7-Me).

Спектр ¹³С ЯМР (DMSO- d_6 , 175 МГц): 189.7 (C-9), 181.4 (C-10), 165.5 (C-2), 164.4 (C-1), 161.3 (C-5), 148.2 (C-7), 135.1 (C-8a), 132.8 (C-1a), 124.1 (C-6), 120.4 (C-8), 113.4 (C-5a), 108.9 (C-4), 108.7 (C-4a), 107.9 (C-3), 21.4 (7-Me).

Спектральные данные **487** соответствуют приведенным ранее в литературе для 1,2,5-тригидрокси-7-метил-9,10-антрахинона [201].

4-Гидрокси-3-(3-метилбут-2-енил)бензальдегид (488): Аморфное вещество оранжевого цвета;

HR (–)-ESIMS m/z: 189.0923 [M–H]⁻ (рассчитано для $C_{12}H_{13}O_2$: 189.0916) Масс-спектр ((–)-ESI), m/z: 189 ([M–H]⁻), 166, 134.

Спектр ¹Н ЯМР (CDCl₃, 700 МГц): 9.85 (1H, c, H-1"), 7.67 (1H, c, H-2), 7.66 (1H, д (2.2), H-6), 6.91 (1H, д (7.8), H-5), 5.83 (1H, уш.с, 4-OH), 5.33 (1H, т (7.4), H-2'), 3.42 (1H, c, H-1a'), 3.41 (1H, c, H-1b'), 1.80 (3H, c, H-4'), 1.79 (3H, c, H-5').

Спектр ¹³С ЯМР (CDCl₃, 175 МГц): 191.1 (C-1"), 160.0 (C-4), 136.1 (C-3'), 131.8 (C-2), 130.5 (C-6), 130.1 (C-1), 127.6 (C-3), 120.6 (C-2'), 116.2 (C-5), 29.5 (C-1'), 25.8 (C-4'), 17.9 (C-5').

Спектральные данные **488** соответствуют приведенным ранее в литературе для 4-гидрокси-3-(3-метилбут-2-енил)бензальдегида [202].

Квестин (489): Аморфное вещество желтого цвета;

HR (+)-ESIMS m/z: 307.0578 [M+Na]⁺ (рассчитано для $C_{16}H_{12}O_5$ Na: 307.0582) Macc-спектр ((–)-ESI), m/z: 283 ([M–H]⁻), 240, 211, 197, 183, 169, 155, 141, 127. Спектральные данные **489** соответствуют приведенным ранее в литературе для квестина, выделенного из грибов *Penicillium frequentans* [203] и *Aspergillus terreus* [216].

Квадрон (490): Белое кристаллическое вещество;

HR (–)-ESIMS m/z: 247.1336 [M–H]⁻ (рассчитано для $C_{15}H_{19}O_3$: 247.1340)

Масс-спектр ((–)-ESI), m/z: 247 ([M–H]⁻), 229 ([M–H–H₂O]⁻), 203 ([M–H–H₂O–C₂H₂]⁻), 187, 175, 159, 147, 135, 119.

Спектральные данные **490** соответствуют приведенным ранее в литературе для квадрона, выделенного из гриба *Aspergillus terreus* [204].

6β-Гидроксиэргоста-4,7,22-триен-3-он (**491**): Аморфное вещество белого цвета;

HR (–)-ESIMS m/z: 409.3107 [M–H] $^-$ (рассчитано для $C_{28}H_{41}O_2$: 409.3112)

Масс-спектр ((–)-ESI), m/z: 409 ([M–H][–]), 392 ([M–H–OH][–]), 267 ([М–H–OH–C₉H₁₇][–]), 252, 199.

Спектральные данные **491** соответствуют приведенным ранее в литературе для 6β-6-гидроксиэргоста-4,7,22-триен-3-она, выделенного из базидиомицета *Ganoderma lucidum* [205] и из микромицелиального гриба *Aspergillus* sp. [217].

4.8 Методы определения биологической активности

4.8.1 Антирадикальная активность

Способность соединений нейтрализовывать свободные радикалы DPPH определяли согласно методике [218]. Соединения растворяли в МеОН, и растворы (120 мкл) разливали в лунки 96-луночного микропланшета. Далее в каждую лунку добавляли 30 мкл раствора DPPH (Sigma-Aldrich, Steinheim, Германия) в МеОН (7.5×10⁻³ М). Концентрации исследуемых соединений в реакционной смеси составляли 10 и 100 мкМ. Микропланшет встряхивали и оставляли на 30 мин в темноте, после чего оптическую плотность полученных растворов измеряли при 520 нм с помощью микропланшетного ридера Multiscan FC (ThermoScientific, Уолтем, Массачусетс, США). Рассчитывали степень связывания радикалов DPPH в процентах при концентрации веществ 100 мкМ и, при возможности, концентрацию веществ, при которой происходило связывание радикалов DPPH на 50% (ИК₅₀).

4.8.2 Культуры клеток

В исследованиях использовали следующие культивируемые клеточные линии: мышиной нейробластомы Neuro-2a, аденокарциномы молочной железы человека MCF-7, рака предстательной железы человека 22Rv1, PC-3 и LNCaP, а также нетрансформированные клетки предстательной железы человека PNT-2.

Клетки линий Neuro-2a и MCF-7 культивировали в среде DMEM, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (Биолот, Санкт-Петербург, Россия) и 1% смеси пенициллин/стрептомицин (Биолот, Санкт-Петербург, Россия). [219]. Клетки линий 22Rv1, PC-3, LNCaP и PNT-2 культивировали в среде RPMI (Invitrogen), содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки, с добавлением (для линии LNCaP) или без добавления (для линий 22Rv1, PC-3 и PNT-2) 1 мМ раствора пирувата натрия (Invitrogen). Клетки инкубировали при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% (об./об.) СО₂.

Первичные мышиные спленоциты и эритроциты получали от мышей линии CD-1.

Кровь собирали в холодный (4°C) 10 мМ фосфатно-солевой буфер, рН 7.4 без антикоагулянта, затем эритроциты трижды отмывали центрифугированием (2000 грт) в течение 5 мин в 10-кратном объеме фосфатно-солевого буфера. Концентрацию эритроцитов определяли оптически, суспензию доводили до оптической плотности 1.0 о.е. при 700 нм, используя спекрометр MultiScanFS (Thermo Scientific, США).

Селезенки выделяли в холодный фосфатно-солевой буфер и гомогенизировали с помощью стеклянного гомогенизатора. Полученную суспензию клеток отмывали трехкратным центрифугированием (2000 грт) в течение 5 мин в 10-кратном объеме фосфатно-солевого буфера. Затем спленоциты ресуспендировали в культуральной среде RPMI-1640 так, чтобы концентрация клеток составила 1×10⁶ клеток/мл.

В экспериментах использовали музейный тетраплоидный штамм асцитной карциномы Эрлиха. Неразбавленный асцит (200 мкл) вводили внутрибрюшинно мышам линии CD-1 и выделяли на 7 день после инокуляции опухоли мышам (около 2 мл). Клетки отмывали трижды с фосфатно-солевым буфером рН 7.4 центрифугированием (1000 грт) в течение 5 мин и ресуспендировали в культуральной среде RPMI-1640 так, чтобы концентрация клеток составила 1×106 клеток/мл.

4.8.3 Цитотоксическая активность

Токсичность *in vitro* отдельных веществ оценивали с помощью МТТ реактива (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолийбромид) в соответствии с инструкциями производителя (Sigma-Aldrich, США). После инкубирования клеток (культивируемые, первичные спленоциты и асцитной карциномы Эрлиха) культуральную среду (200 мкл) отбирали и заменяли на свежую (100 мкл), после чего добавляли реактив МТТ в концентрации 5 мкМ (10 мкл) и инкубировали клетки в течение 4 ч. Затем клетки, содержащие кристаллы формазана, лизировали с помощью диметилсульфоксида (100%) и поглощение раствора формазана измеряли с помощью планшетного фотометра Multiskan FC (Thermo Scientific, США) при λ = 570 нм. Результаты представляли как процент от контрольных данных, и рассчитывали концентрацию ингибирования жизнеспособности клеток на 50% (ИК₅₀) [219]. В экспериментах с клетками рака предстательной железы в качестве положительного контроля использовался доцетаксель.

4.8.4. Гемолитическая активность

По 20 мкл раствора тестируемого вещества добавляли в лунки 96-луночного планшета, содержащего по 180 мкл суспензии эритроцитов. Суспензию эритроцитов инкубировали с веществами в течение 3 ч при 37°С, после чего определяли оптическую плотность суспензии в каждой лунке. Рассчитывали степень разрушения эритроцитов (гемолиз) в процентах от контроля.

4.8.5 Анализ влияния соединений на образование колоний раковых клеток

Анализ образования колоний выполняли, как описано ранее, с небольшими изменениями [220]. Клетки 22Rv1 обрабатывали исследуемыми соединениями в течение 48 ч, а затем обрабатывали трипсином. Количество живых клеток подсчитывали с помощью анализа исключения трипанового синего, как описано ранее [221]. Всего 100 жизнеспособных клеток помещали в каждую лунку шестилуночного планшета в полной свежей среде (3 мл/лунку) и инкубировали в течение 14 дней. Затем среду аспирировали и выжившие колонии фиксировали 100% МеОН с последующей промывкой PBS и сушкой на воздухе при комнатной температуре. Затем клетки инкубировали с окрашивающим раствором Гимзы в течение 25 мин при комнатной температуре, окрашивающий раствор аспирировали,

а лунки промывали dH₂O и сушили на воздухе. Количество колоний клеток подсчитывали невооруженным глазом.

4.8.6 Клеточные модели болезни Паркинсона, индуцированные различными нейротоксинами

Клетки линии нейробластомы Neuro-2a (1×10⁴ клеток/лунка) обрабатывали тестируемыми соединениями в концентрациях 1 и/или 10 мкМ в течение 1 ч, а затем нейротоксины добавляли к суспензиям клеток нейробластомы [145]. Ротенон (Sigma-Aldrich, США) использовали в концентрации 10 мкМ. Паракват (Sigma-Aldrich, США) использовали в концентрации 500 мкМ. 6-ГД (Sigma-Aldrich, США) использовали в концентрации 50 мкМ. В случае с 6-ГД в отдельных экспериментах вещества добавляли через 1 ч после добавления 6-ГД в культуральную среду. Клетки, инкубированные без нейротоксинов и тестируемых соединений и клетки, инкубированные только c нейротоксинами, использовали положительного и отрицательного контролей соответственно. Через 24 ч инкубации жизнеспособность клеток измеряли методом МТТ. Результаты представлены в виде процента от контроля.

4.8.7 Статистическая обработка данных

Все биологические исследования проводились как минимум в трех повторностях, и результаты рассчитывали, как среднее ± среднее стандартной ошибки. Статистическую достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, используя программу SigmaPlot 14.0 (Systat Software Inc., San Jose, CA, USA).

5 ВЫВОДЫ

- 1. Из микроскопических грибов, выделенных из различных субстратов, собранных у Вьетнамского побережья Южно-Китайского моря, отобраны четыре перспективных штамма-продуцента вторичных метаболитов: *Penicillium* sp. КММ 4672, *Aspergillus flocculosus* 01NT.1.12.3, *A. niveoglaucus* 01NT.1.10.4 и *A. terreus* LM.1.5.
- 2. Выделено 61 индивидуальное соединение различной химической природы. Установлено строение 17 новых низкомолекулярных вторичных метаболитов. Проведена структурная идентификация 44 метаболитов с известными веществами.
- 3. Установлено строение четырех новых дикетопиперазиновых алкалоидов цитриперазинов А-D и трех новых эпидитиодикетопиперазиновых алкалоидов претриходермамидов D-F из гриба *Penicillium* sp. КММ 4672. Показано наличие редкого спиробензофуранового фрагмента в структуре цитриперазинов С и D.
- 4. Установлено строение нового меросесквитерпеноида 12-эnu-аспертетранона D, двух новых сесквитерпеноидов 9 α ,6 β ,14-тригидроксициннамолида и 6 β ,7 β ,14-тригидроксиконфертифолина, а также нового тетракетида аспилактонола G из Aspergillus flocculosus 01NT.1.12.3.
- 5. Установлено строение двух новых ауроглауцин-подобных соединений нивеоглауцинов A и B из A. niveoglaucus 01NT.1.10.4. Впервые проведено успешное хроматографическое разделение (+)- и (–)-криптоэхинулинов В.
- 6. Установлено строение трех новых циклотрипептидных производных астеррипептидов А-С из *A. terreus* LM.1.5. Показано, что астеррипептиды содержат в своей структуре остаток коричной кислоты.
- 7. Установлено, что N-метилпретриходермамид В обладает высокой цитотоксической активностью в отношении клеток рака предстательной железы 22Rv1, PC-3 и LNCaP и вызывает апоптоз клеток 22Rv1 в микромолярных концентрациях.
- 8. Впервые показана нейропротекторная активность для (+)- и (-)- криптоэхинулинов В и астеррихинона В4 в моделях болезни Паркинсона, индуцированной различными токсинами (паракватом, 6-ГД и ротеноном).

6 СПИСОК ЦИТИРУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Bhadury P., Mohammad B. T., Wright P. C. The current status of natural products from marine fungi and their potential as anti-infective agents // J. Ind. Microbiol. Biotechnol. 2006. Vol. 33, N 5. P. 325-337.
- 2. Horgan K. A., Murphy R. A. Pharmaceutical and Chemical Commodities from Fungi // Fungi. 2011. P. 147-178.
- 3. Kavanagh K., Horgan K. A., Murphy R. A., McKelvey S. M., Murphy R. A., Curran B., Bugeja V. Fungi: Biology and Applications. Fungal Fermentations Systems and Products // Fungi. 2011. P. 125-146.
- 4. Fenical W. New pharmaceuticals from marine organisms // Trends Biotechnol. 1997. Vol. 15, N 9. P. 339-341.
- 5. Gallo M. L., Seldes A. M., Cabrera G. M. Antibiotic long-chain and α , β -unsaturated aldehydes from the culture of the marine fungus *Cladosporium* sp. // Biochem. Syst. Ecol. 2004. Vol. 32, N 6. P. 545-551.
- 6. Mathan S., Subramanian V., Nagamony S., Ganapathy K. Isolation of endophytic fungi from marine algae and its bioactivity // Int. J. Res. Pharm. Sci. 2013. Vol. 4, N 1. P. 45-49.
- 7. Carroll A. R., Copp B. R., Davis R. A., Keyzers R. A., Prinsep M. R. Marine natural products // Nat. Prod. Rep. 2020. Vol. 37, N 2. P. 175-223.
- 8. Carroll A. R., Copp B. R., Davis R. A., Keyzers R. A., Prinsep M. R. Marine natural products // Nat. Prod. Rep. 2019. Vol. 36, N 1. P. 122-173.
- 9. Blunt J. W., Carroll A. R., Copp B. R., Davis R. A., Keyzers R. A., Prinsep M. R. Marine natural products // Nat. Prod. Rep. 2018. Vol. 35, N 1. P. 8-53.
- 10. Blunt J. W., Copp B. R., Keyzers R. A., Munro M. H. G., Prinsep M. R. Marine natural products // Nat. Prod. Rep. 2017. Vol. 34, N 3. P. 235-294.
- 11. Blunt J. W., Copp B. R., Keyzers R. A., Munro M. H., Prinsep M. R. Marine natural products // Nat. Prod. Rep. 2016. Vol. 33, N 3. P. 382-431.
- 12. Blunt J. W., Copp B. R., Keyzers R. A., Munro M. H. G., Prinsep M. R. Marine natural products // Nat. Prod. Rep. 2015. Vol. 32, N 2. P. 116-211.
- 13. Blunt J. W., Copp B. R., Keyzers R. A., Munro M. H., Prinsep M. R. Marine natural products // Nat. Prod. Rep. 2014. Vol. 31, N 2. P. 160-258.
- 14. Blunt J. W., Copp B. R., Keyzers R. A., Munro M. H. G., Prinsep M. R. Marine natural products // Nat. Prod. Rep. 2013. Vol. 30, N 2. P. 237-323.
- 15. Blunt J. W., Copp B. R., Keyzers R. A., Munro M. H. G., Prinsep M. R. Marine natural products // Nat. Prod. Rep. 2012. Vol. 29, N 2. P. 144-222.
- 16. Giddings L.-A., Newman D. J. Bioactive Compounds from Extremophilic Marine Fungi // Fungi in Extreme Environments: Ecological Role and Biotechnological Significance. 2019. P. 349-382.
- 17. Rateb M. E., Ebel R. Secondary metabolites of fungi from marine habitats // Nat. Prod. Rep. 2011. Vol. 28, N 2. P. 290-344.
- 18. Greve H., Mohamed I. E., Pontius A., Kehraus S., Gross H., König G. M. Fungal metabolites: Structural diversity as incentive for anticancer drug development // Phytochem. Rev. 2010. Vol. 9, N 4. P. 537-545.
- 19. Hasan S., Ansari M. I., Ahmad A., Mishra M. Major bioactive metabolites from marine fungi: A Review // Bioinformation. 2015. Vol. 11, N 4. P. 176-181.
- 20. Debbab A., Aly A. H., Lin W. H., Proksch P. Bioactive compounds from marine bacteria and fungi: Minireview // Microb. Biotechnol. 2010. Vol. 3, N 5. P. 544-563.

- 21. Greve H., Schupp P. J., Eguereva E., Kehraus S., Kelter G., Maier A., Fiebig H. H., Konig G. M. Apralactone A and a New Stereochemical Class of Curvularins from the Marine-Derived Fungus *Curvularia* sp. // Eur. J. Org. Chem. 2008. Vol. 2008, N 30. P. 5085-5092.
- 22. Folmer F., Jaspars M., Dicato M., Diederich M. Photosynthetic marine organisms as a source of anticancer compounds // Phytochem. Rev. 2010. Vol. 9, N 4. P. 557-579.
- 23. Vansteelandt M., Blanchet E., Egorov M., Petit F., Toupet L., Bondon A., Monteau F., Bizec B., Thomas O. P., Pouchus Y. F., Bot R. L., Grovel O. Ligerin, an antiproliferative chlorinated sesquiterpenoid from a marine-derived *Penicillium* strain // J. Nat. Prod. 2013. Vol. 76, N 2. P. 297-301.
- 24. Bringmann G., Lang G., Gulder T. A. M., Tsuruta H., Mühlbacher J., Maksimenka K., Steffens S., Schaumann K., Stöhr R., Wiese J., Imhoff J. F., Perovië-Ottstadt S., Boreiko O., Müller W. E. G. The first sorbicillinoid alkaloids, the antileukemic sorbicillactones A and B, from a sponge-derived *Penicillium chrysogenum* strain // Tetrahedron. 2005. Vol. 61, N 30. P. 7252-7265.
- 25. Nweze J. A., Mbaoji F. N., Huang G., Li Y., Yang L., Zhang Y., Huang S., Pan L., Yang D. Antibiotics development and the potentials of marine-derived compounds to stem the tide of multidrug-resistant pathogenic bacteria, fungi, and protozoa // Mar. Drugs. 2020. Vol. 18, N 3. P. 145.
- 26. Yang B., He Y., Lin S., Zhang J., Li H., Wang J., Hu Z., Zhang Y. Antimicrobial Dolabellanes and Atranones from a Marine-Derived Strain of the Toxigenic Fungus *Stachybotrys chartarum* // J. Nat. Prod. 2019. Vol. 82, N 7. P. 1923-1929.
- 27. Bovio E., Garzoli L., Poli A., Luganini A., Villa P., Musumeci R., McCormack G. P., Cocuzza C. E., Gribaudo G., Mehiri M., Varese G. C. Marine Fungi from the sponge grantia compressa: Biodiversity, chemodiversity, and biotechnological potential // Mar. Drugs. 2019. Vol. 17, N 4. P. 220.
- 28. Zheng Y. Y., Liang Z. Y., Shen N. X., Liu W. L., Zhou X. J., Fu X. M., Chen M., Wang C. Y. New naphtho-pyrones isolated from marine-derived fungus *Penicillium* sp. HK1-22 and their antimicrobial activities // Mar. Drugs. 2019. Vol. 17, N 6. P. 322.
- 29. Saravanakumar K., Mandava S., Chellia R., Jeevithan E., Babu Yelamanchi R. S., Mandava D., Wen-Hui W., Lee J., Oh D. H., Kathiresan K., Wang M. H. Novel metabolites from Trichoderma atroviride against human prostate cancer cells and their inhibitory effect on Helicobacter pylori and Shigella toxin producing Escherichia coli // Microb. Pathog. 2019. Vol. 126. P. 19-26.
- 30. Marin I., Savinkin O., Britayev T., Pavlov D. Benthic fauna of the Bay of Nhatrang, Southern Vietnam. KMK Scientific Press: Moscow. 2007, 235 p.
- 31. Dung L. D. Nha Trang Bay marine protected area, Vietnam: Initial trends in coral structure and some preliminary linkages between these trends and human activities (2002-2005) // Aquatic Ecosyst. Health Manage. 2009. Vol. 12, N 3. P. 249-257.
- 32. Latypov Y. Y. Scleractinian corals and reefs of Vietnam as a part of the Pacific reef ecosystem // Open J. Mar. Sci. 2011. Vol. 1, N 2. P. 50.
- 33. Latypov Y. Y. Some Data on the Composition and Structure of Coral Communities in the Littoral and Sublittoral in the Province of Khanh Hoa, Vietnam // J. Mar. Sci. Res. Dev. 2014. Vol. 4, N 1. P. 1.
- 34. Стоник В. А. Биомолекулы. ЗАО "ЛИТ": Владивосток. 2018, р.
- 35. Wang R., Guo Z. K., Li X. M., Chen F. X., Zhan X. F., Shen M. H. Spiculisporic acid analogues of the marine-derived fungus, *Aspergillus candidus* strain HDf2, and their antibacterial activity // Antonie Van Leeuwenhoek. 2015. Vol. 108, N 1. P. 215-219.

- 36. Ding H., Zhang D., Zhou B., Ma Z. Inhibitors of BRD4 protein from a marine-derived fungus *Alternaria* sp. NH-F6 // Mar. Drugs. 2017. Vol. 15, N 3. P. 76.
- 37. Luo X. W., Lin Y., Lu Y. J., Zhou X. F., Liu Y. H. Peptides and polyketides isolated from the marine sponge-derived fungus *Aspergillus terreus* SCSIO 41008 // Chin. J. Nat. Med. . 2019. Vol. 17, N 2. P. 149-154.
- 38. Ma X., Nong X. H., Ren Z., Wang J., Liang X., Wang L., Qi S. H. Antiviral peptides from marine gorgonian-derived fungus *Aspergillus* sp. SCSIO 41501 // Tetrahedron Lett. 2017. Vol. 58, N 12. P. 1151-1155.
- 39. May Zin W. W., Buttachon S., Dethoup T., Fernandes C., Cravo S., Pinto M. M., Gales L., Pereira J. A., Silva A. M., Sekeroglu N., Kijjoa A. New Cyclotetrapeptides and a New Diketopiperzine Derivative from the Marine Sponge-Associated Fungus *Neosartorya glabra* KUFA 0702 // Mar. Drugs. 2016. Vol. 14, N 7. P. 136.
- 40. Hou X. M., Zhang Y. H., Hai Y., Zheng J. Y., Gu Y. C., Wang C. Y., Shao C. L. Aspersymmetide A, a new centrosymmetric cyclohexapeptide from the marine-derived fungus *Aspergillus versicolor* // Mar. Drugs. 2017. Vol. 15, N 11. P. 363.
- 41. Hou X. M., Li Y. Y., Shi Y. W., Fang Y. W., Chao R., Gu Y. C., Wang C. Y., Shao C. L. Integrating Molecular Networking and 1H NMR to Target the Isolation of Chrysogeamides from a Library of Marine-Derived *Penicillium* Fungi // J. Org. Chem. 2019. Vol. 84, N 3. P. 1228-1237.
- 42. Chen Y., Chen R., Xu J., Tian Y., Xu J., Liu Y. Two new altenusin/thiazole hybrids and a new benzothiazole derivative from the marine sponge-derived fungus *Alternaria* sp. SCSIOS02F49 // Molecules. 2018. Vol. 23, N 11. P. 2844.
- 43. Reen F. J., Romano S., Dobson A. D., O'Gara F. The Sound of Silence: Activating Silent Biosynthetic Gene Clusters in Marine Microorganisms // Mar. Drugs. 2015. Vol. 13, N 8. P. 4754-4783.
- 44. Romano S., Jackson S. A., Patry S., Dobson A. D. W. Extending the "One Strain Many Compounds" (OSMAC) Principle to Marine Microorganisms // Mar. Drugs. 2018. Vol. 16, N 7. P. 244.
- 45. Bao J., Wang J., Zhang X. Y., Nong X. H., Qi S. H. New Furanone Derivatives and Alkaloids from the Co-Culture of Marine-Derived Fungi *Aspergillus sclerotiorum* and *Penicillium citrinum* // Chem. Biodiversity. 2017. Vol. 14, N 3. P. 327.
- 46. Chen Y. X., Xu M. Y., Li H. J., Zeng K. J., Ma W. Z., Tian G. B., Xu J., Yang D. P., Lan W. J. Diverse secondary metabolites from the marine-derived fungus *Dichotomomyces cejpii* F31-1 // Mar. Drugs. 2017. Vol. 15, N 11. P. 339.
- 47. Zhang L.-h., Long Y., Lei X.-l., Xu J.-y., Huang Z.-j., She Z.-g., Lin Y.-c., Li J., Liu L. Azaphilones isolated from an alga-derived fungus *Penicillium* sp. ZJ-27 // Phytochem. Lett. 2016. Vol. 18. P. 180-186.
- 48. Liu Z., Qiu P., Liu H., Li J., Shao C., Yan T., Cao W., She Z. Identification of anti-inflammatory polyketides from the coral-derived fungus *Penicillium sclerotiorin*: In vitro approaches and molecular-modeling // Bioorg. Chem. 2019. Vol. 88. P. 973.
- 49. Zhou X., Fang W., Tan S., Lin X., Xun T., Yang B., Liu S., Liu Y. Aspernigrins with anti-HIV-1 activities from the marine-derived fungus *Aspergillus Niger* SCSIO Jcsw6F30 // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2016. Vol. 26, N 2. P. 361-365.
- 50. Семенов А. А., Карцев В. Г. Основы химии природных соединений, Т.2. Москва: МБФНП. 2009, 424 с.
- 51. Lan W. J., Wang K. T., Xu M. Y., Zhang J. J., Lam C. K., Zhong G. H., Xu J., Yang D. P., Li H. J., Wang L. Y. Secondary metabolites with chemical diversity from the marine-

- derived fungus *Pseudallescheria boydii* F19-1 and their cytotoxic activity // RSC Adv. 2016. Vol. 6, N 80. P. 76206-76213.
- 52. Yuan M. X., Qiu Y., Ran Y. Q., Feng G. K., Deng R., Zhu X. F., Lan W. J., Li H. J. Exploration of indole alkaloids from marine fungus *Pseudallescheria boydii* f44-1 using an amino acid-directed strategy // Mar. Drugs. 2019. Vol. 17, N 2. P. 77.
- 53. Wu Z., Chen J., Zhang X., Chen Z., Li T., She Z., Ding W., Li C. Four new isocoumarins and a new natural tryptamine with antifungal activities from a mangrove endophytic fungus *Botryosphaeria ramosa* L29 // Mar. Drugs. 2019. Vol. 17, N 2. P. 88.
- 54. Huang S., Chen H., Li W., Zhu X., Ding W., Li C. Bioactive Chaetoglobosins from the Mangrove Endophytic Fungus *Penicillium chrysogenum* // Mar. Drugs. 2016. Vol. 14, N 10. P. 172.
- 55. Zhang P., Li X. M., Liu H., Li X., Wang B. G. Two new alkaloids from *Penicillium oxalicum* EN-201, an endophytic fungus derived from the marine mangrove plant *Rhizophora stylosa* // Phytochem. Lett. 2015. Vol. 13. P. 160-164.
- 56. Gao S. S., Li X. M., Williams K., Proksch P., Ji N. Y., Wang B. G. Rhizovarins A-F, Indole-Diterpenes from the Mangrove-Derived Endophytic Fungus *Mucor irregularis* QEN-189 // J. Nat. Prod. 2016. Vol. 79, N 8. P. 2066-2074.
- 57. Zheng Y. Y., Shen N. X., Liang Z. Y., Shen L., Chen M., Wang C. Y. Paraherquamide J, a new prenylated indole alkaloid from the marine-derived fungus *Penicillium janthinellum* HK1-6 // Nat. Prod. Res. 2019. Vol. 34, N 3. P. 378-384.
- 58. Ma X., Liang X., Huang Z. H., Qi S. H. New alkaloids and isocoumarins from the marine gorgonian-derived fungus Aspergillus sp. SCSIO 41501 // Nat. Prod. Res. 2020. Vol. 34, N 14. P. 1992-2000.
- 59. Cheng Z., Liu D., Cheng W., Proksch P., Lin W. Versiquinazolines L-Q, new polycyclic alkaloids from the marine-derived fungus *Aspergillus versicolor* // RSC Adv. 2018. Vol. 8, N 55. P. 31427-31439.
- 60. Luo X., Chen C., Tao H., Lin X., Yang B., Zhou X., Liu Y. Structurally diverse diketopiperazine alkaloids from the marine-derived fungus *Aspergillus versicolor* SCSIO 41016 // Org. Chem. Front. 2019. Vol. 6, N 6. P. 736-740.
- 61. Xu D., Zhang X., Shi X., Xian P. J., Hong L., Tao Y. D., Yang X. L. Two new cytochalasans from the marine sediment-derived fungus *Westerdykella dispersa* and their antibacterial activities // Phytochem. Lett. 2019. Vol. 32. P. 52-55.
- 62. Zhou X., Fang P., Tang J., Wu Z., Li X., Li S., Wang Y., Liu G., He Z., Gou D., Yao X., Wang L. A novel cyclic dipeptide from deep marine-derived fungus *Aspergillus* sp. SCSIOW2 // Nat. Prod. Res. 2015. Vol. 30, N 1. P. 52-57.
- 63. Huang R.-M., Yi X.-X., Zhou Y., Su X., Peng Y., Gao C.-H. An Update on 2,5-Diketopiperazines from Marine Organisms // Mar. Drugs. 2014. Vol. 12, N 12. P. 6213-6235.
- 64. Liu W., Li H. J., Xu M. Y., Ju Y. C., Wang L. Y., Xu J., Yang D. P., Lan W. J. Pseudellones A-C, Three Alkaloids from the Marine-Derived Fungus *Pseudallescheria ellipsoidea* F42-3 // Org. Lett. 2015. Vol. 17, N 21. P. 5156-5159.
- 65. Borthwick A. D. 2,5-diketopiperazines: Synthesis, reactions, medicinal chemistry, and bioactive natural products // Chem. Rev. 2012. Vol. 112, N 7. P. 3641-3716.
- 66. Liu Y., Li X. M., Meng L. H., Jiang W. L., Xu G. M., Huang C. G., Wang B. G. Bisthiodiketopiperazines and acorane sesquiterpenes produced by the marine-derived fungus *Penicillium adametzioides* AS-53 on different culture media // J. Nat. Prod. 2015. Vol. 78, N 6. P. 1294-1299.

- 67. Orfali R. S., Aly A. H., Ebrahim W., Abdel-Aziz M. S., Müller W. E. G., Lin W., Daletos G., Proksch P. Pretrichodermamide C and N-methylpretrichodermamide B, two new cytotoxic epidithiodiketopiperazines from hyper saline lake derived *Penicillium* sp. // Phytochem. Lett. 2015. Vol. 11. P. 168-172.
- 68. Liu Y., Mándi A., Li X. M., Meng L. H., Kurtán T., Wang B. G. Peniciadametizine A, a dithiodiketopiperazine with a unique spiro[furan-2,7'-pyrazino[1,2-b][1,2]oxazine] skeleton, and a related analogue, peniciadametizine B, from the marine sponge-derived fungus *Penicillium adametzioides* // Mar. Drugs. 2015. Vol. 13, N 6. P. 3640-3652.
- 69. Meng L. H., Li X. M., Liu Y., Wang B. G. Polyoxygenated dihydropyrano[2,3-c]pyrrole-4,5-dione derivatives from the marine mangrove-derived endophytic fungus *Penicillium brocae* MA-231 and their antimicrobial activity // Chin. Chem. Lett. 2015. Vol. 26, N 5. P. 610-612.
- 70. Meng L. H., Zhang P., Li X. M., Wang B. G. Penicibrocazines A-E, five new sulfide diketopiperazines from the marine-derived endophytic fungus *Penicillium brocae* // Mar. Drugs. 2015. Vol. 13, N 1. P. 276-287.
- 71. Afiyatullov S. S., Zhuravleva O. I., Antonov A. S., Berdyshev D. V., Pivkin M. V., Denisenko V. A., Popov R. S., Gerasimenko A. V., von Amsberg G., Dyshlovoy S. A., Leshchenko E. V., Yurchenko A. N. Prenylated indole alkaloids from co-culture of marinederived fungi *Aspergillus sulphureus* and *Isaria felina* // J. Antibiot. 2018. Vol. 71, N 10. P. 846-853.
- 72. Lei H., Lin X., Han L., Ma J., Dong K., Wang X., Zhong J., Mu Y., Liu Y., Huang X. Polyketide derivatives from a marine-sponge-associated fungus *Pestalotiopsis heterocornis* // Phytochemistry. 2017. Vol. 142. P. 51-59.
- 73. Zhang P., Deng Y., Lin X., Chen B., Li J., Liu H., Chen S., Liu L. Anti-inflammatory Mono- and Dimeric Sorbicillinoids from the Marine-Derived Fungus *Trichoderma reesei* 4670 // J. Nat. Prod. 2019. Vol. 82, N 4. P. 947-957.
- 74. Li X., Xia Z., Tang J., Wu J., Tong J., Li M., Ju J., Chen H., Wang L. Identification and biological evaluation of secondary metabolites from marine derived Fungi *Aspergillus* sp. SCSIOW3, cultivated in the presence of epigenetic modifying agents // Molecules. 2017. Vol. 22, N 8. P. 1302.
- 75. Zhuravleva O. I., Kirichuk N. N., Denisenko V. A., Dmitrenok P. S., Yurchenko E. A., Min'ko E. M., Ivanets E. V., Afiyatullov S. S. New Diorcinol J Produced by Co-Cultivation of Marine Fungi *Aspergillus sulphureus* and *Isaria felina* // Chem. Nat. Compd. 2016. Vol. 52, N 2. P. 227-230.
- 76. Buttachon S., May Zin W. W., Dethoup T., Gales L., Pereira J. A., Silva A. M., Kijjoa A. Secondary Metabolites from the Culture of the Marine Sponge-Associated Fungi *Talaromyces tratensis* and *Sporidesmium circinophorum* // Planta Med. 2016. Vol. 82, N 9-10. P. 888-896.
- 77. Xu L. L., Zhang C. C., Zhu X. Y., Cao F., Zhu H. J. Bioactive phenyl ether derivatives from the marine-derived fungus *Aspergillus carneus* // Nat. Prod. Res. 2017. Vol. 31, N 16. P. 1875-1879.
- 78. Kong F., Zhao C., Hao J., Wang C., Wang W., Huang X., Zhu W. New α-glucosidase inhibitors from a marine sponge-derived fungus, *Aspergillus* sp. OUCMDZ-1583 // RSC Adv. 2015. Vol. 5, N 84. P. 68852-68863.
- 79. Liu Y., Li X. M., Meng L. H., Wang B. G. Polyketides from the marine mangrove-derived fungus *Aspergillus ochraceus* MA-15 and their activity against aquatic pathogenic bacteria // Phytochem. Lett. 2015. Vol. 12. P. 232-236.

- 80. Семенов А. А., Карцев В. Г. Основы химии природных соединений. Т.1. Москва: МБФНП. 2009, 624 с.
- 81. Lei H., Lin X., Han L., Ma J., Ma Q., Zhong J., Liu Y., Sun T., Wang J., Huang X. New metabolites and bioactive chlorinated benzophenone derivatives produced by a marine-derived fungus *Pestalotiopsis heterocornis* // Mar. Drugs. 2017. Vol. 15, N 3. P. 69.
- 82. Cao J., Li X. M., Li X., Li H. L., Meng L. H., Wang B. G. New lactone and isocoumarin derivatives from the marine mangrove-derived endophytic fungus *Penicillium coffeae* MA-314 // Phytochem. Lett. 2019. Vol. 32. P. 1-5.
- 83. Liu Y., Chen S., Liu Z., Lu Y., Xia G., Liu H., He L., She Z. Bioactive metabolites from mangrove endophytic fungus *Aspergillus* sp. 16-5B // Mar. Drugs. 2015. Vol. 13, N 5. P. 3091-3102.
- 84. Ma X., Liang X., Huang Z. H., Qi S. H. New alkaloids and isocoumarins from the marine gorgonian-derived fungus *Aspergillus* sp. SCSIO 41501 // Nat. Prod. Res. 2019. Vol. 34. P. 1992-2000.
- 85. Lan W. J., Fu S. J., Xu M. Y., Liang W. L., Lam C. K., Zhong G. H., Xu J., Yang D. P., Li H. J. Five New Cytotoxic Metabolites from the Marine Fungus *Neosartorya pseudofischeri* // Mar. Drugs. 2016. Vol. 14, N 1. P. 18.
- 86. Xu R., Li X.-M., Wang B.-G. Penicisimpins A-C, three new dihydroisocoumarins from *Penicillium simplicissimum* MA-332, a marine fungus derived from the rhizosphere of the mangrove plant *Bruguiera sexangula* var. *rhynchopetala* // Phytochem. Lett. 2016. Vol. 17. P. 114-118.
- 87. Kong F. D., Zhou L. M., Ma Q. Y., Huang S. Z., Wang P., Dai H. F., Zhao Y. X. Metabolites with Gram-negative bacteria quorum sensing inhibitory activity from the marine animal endogenic fungus *Penicillium* sp. SCS-KFD08 // Arch. Pharm. Res. 2017. Vol. 40, N 1. P. 25-31.
- 88. Wang Y., Lin X. P., Ju Z. R., Liao X. J., Huang X. J., Zhang C., Zhao B. X., Xu S. H. Aspergchromones A and B, two new polyketides from the marine sponge-associated fungus *Aspergillus* sp. SCSIO XWS03F03 // J. Asian Nat. Prod. Res. 2017. Vol. 19, N 7. P. 684-690.
- 89. Bao J., He F., Yu J. H., Zhai H., Cheng Z. Q., Jiang C. S., Zhang Y., Zhang Y., Zhang X., Chen G., Zhang H. New chromones from a marine-derived fungus, *Arthrinium* sp., and their biological activity // Molecules. 2018. Vol. 23, N 8. P. 1982.
- 90. Prompanya C., Dethoup T., Gales L., Lee M., Pereira J. A., Silva A. M., Pinto M. M., Kijjoa A. New Polyketides and New Benzoic Acid Derivatives from the Marine Sponge-Associated Fungus *Neosartorya quadricincta* KUFA 0081 // Mar. Drugs. 2016. Vol. 14, N 7. P. 134.
- 91. Liu B., Wang H. F., Zhang L. H., Liu F., He F. J., Bai J., Hua H. M., Chen G., Pei Y. H. New compound with DNA Topo I inhibitory activity purified from *Penicillium oxalicum* HSY05 // Nat. Prod. Res. 2015. Vol. 29, N 23. P. 2197-2202.
- 92. Liu H., Chen S., Liu W., Liu Y., Huang X., She Z. Polyketides with Immunosuppressive Activities from Mangrove Endophytic Fungus *Penicillium* sp. ZJ-SY(2) // Mar. Drugs. 2016. Vol. 14, N 12. P. 217.
- 93. Wu Q., Wu C., Long H., Chen R., Liu D., Proksch P., Guo P., Lin W. Varioxiranols A-G and 19-O-Methyl-22-methoxypre-shamixanthone, PKS and Hybrid PKS-Derived Metabolites from a Sponge-Associated *Emericella variecolor* Fungus // J. Nat. Prod. 2015. Vol. 78, N 10. P. 2461-2470.

- 94. Kumla D., Dethoup T., Gales L., Pereira J. A., Freitas-Silva J., Costa P. M., Silva A. M. S., Pinto M. M. M., Kijjoa A. Erubescensoic Acid, a new polyketide and a xanthonopyrone SPF-3059-26 From the culture of the marine sponge-associated fungus *Penicillium erubescens* KUFA 0220 and Antibacterial activity evaluation of some of its constituents // Molecules. 2019. Vol. 24, N 1. P. 208.
- 95. Fan Z., Sun Z. H., Liu H. X., Chen Y. C., Li H. H., Zhang W. M. Perangustols A and B, a pair of new azaphilone epimers from a marine sediment-derived fungus *Cladosporium perangustm* FS62 // J. Asian Nat. Prod. Res. 2016. Vol. 18, N 11. P. 1024-1029.
- 96. Zhou S. L., Wang M., Zhao H. G., Huang Y. H., Lin Y. Y., Tan G. H., Chen S. L. Penicilazaphilone C, a new antineoplastic and antibacterial azaphilone from the Marine Fungus *Penicillium sclerotiorum* // Arch. Pharm. Res. 2016. Vol. 39, N 12. P. 1621-1627.
- 97. Chen M., Shen N. X., Chen Z. Q., Zhang F. M., Chen Y. Penicilones A-D, Anti-MRSA Azaphilones from the Marine-Derived Fungus *Penicillium janthinellum* HK1-6 // J. Nat. Prod. 2017. Vol. 80, N 4. P. 1081-1086.
- 98. Chen M., Zheng Y. Y., Chen Z. Q., Shen N. X., Shen L., Zhang F. M., Zhou X. J., Wang C. Y. NaBr-Induced Production of Brominated Azaphilones and Related Tricyclic Polyketides by the Marine-Derived Fungus *Penicillium janthinellum* HK1-6 // J. Nat. Prod. 2019. Vol. 80, N 4. P. 1081-1086.
- 99. Liu F., Tian L., Chen G., Zhang L. H., Liu B., Zhang W., Bai J., Hua H., Wang H. F., Pei Y. H. Two new compounds from a marine-derived *Penicillium griseofulvum* T21-03 // J. Asian Nat. Prod. Res. 2017. Vol. 19, N 7. P. 678-683.
- 100. Wei M. Y., Xu R. F., Du S. Y., Wang C. Y., Xu T. Y., Shao C. L. A new griseofulvin derivative from the marine-derived *Arthrinium* sp. fungus and its biological activity // Chem. Nat. Compd. 2016. Vol. 52, N 6. P. 1011-1014.
- 101. Xing Q., Gan L. S., Mou X. F., Wang W., Wang C. Y., Wei M. Y., Shao C. L. Isolation, resolution and biological evaluation of pestalachlorides E and F containing both point and axial chirality // RSC Adv. 2016. Vol. 6, N 27. P. 22653-22658.
- 102. Tian Y. Q., Lin X. P., Wang Z., Zhou X. F., Qin X. C., Kaliyaperumal K., Zhang T. Y., Tu Z. C., Liu Y. Asteltoxins with antiviral activities from the marine sponge-Derived fungus *Aspergillus* sp. SCSIO XWS02f40 // Molecules. 2016. Vol. 21, N 1. P. 34.
- 103. Wang K. T., Xu M. Y., Liu W., Li H. J., Xu J., Yang D. P., Lan W. J., Wang L. Y. Two additional new compounds from the marine-derived fungus *Pseudallescheria ellipsoidea* F42-3 // Molecules. 2016. Vol. 21, N 4. P. 442.
- 104. Song X., Tu R., Mei X., Wu S., Lan B., Zhang L., Luo X., Liu J., Luo M. A mycophenolic acid derivative from the fungus *Penicillium* sp. SCSIO sof101 // Nat. Prod. Res. 2019. Vol. 34, N 9. P. 1206-1212.
- 105. Chen L., Zhu T., Zhu G., Liu Y., Wang C., Piyachaturawat P., Chairoungdua A., Zhu W. Bioactive Natural Products from the Marine-Derived *Penicillium brevicompactum* OUCMDZ-4920 // Chin. J. Org. Chem. 2017. Vol. 37, N 10. P. 2752-2762.
- 106. Chokpaiboon S., Unagul P., Kongthong S., Danwisetkanjana K., Pilantanapak A., Suetrong S., Bunyapaiboonsri T. A pyrone, naphthoquinone, and cyclic urea from the marine-derived fungus *Astrosphaeriella nypae* BCC 5335 // Tetrahedron Lett. 2016. Vol. 57, N 10. P. 1171-1173.
- 107. Sun Y. Z., Kurtán T., Mándi A., Tang H., Chou Y., Soong K., Su L., Sun P., Zhuang C. L., Zhang W. Immunomodulatory Polyketides from a *Phoma*-like Fungus Isolated from a Soft Coral // J. Nat. Prod. 2017. Vol. 80, N 11. P. 2930-2940.

- 108. Reynertson K. A., Wallace A. M., Adachi S., Gil R. R., Yang H., Basile M. J., D'Armiento J., Weinstein I. B., Kennelly E. J. Bioactive Depsides and Anthocyanins from Jaboticaba (*Myrciaria cauliflora*) // J. Nat. Prod. 2006. Vol. 69, N 8. P. 1228-1230.
- 109. Han Z., Li Y. X., Liu L. L., Lu L., Guo X. R., Zhang X. X., Zhang X. Y., Qi S. H., Xu Y., Qian P. Y. Thielavins W-Z7, new antifouling thielavins from the marine-derived fungus *Thielavia* sp. UST030930-004 // Mar. Drugs. 2017. Vol. 15, N 5. P. 128.
- 110. Wang J. F., Liang R., Liao S. R., Yang B., Tu Z. C., Lin X. P., Wang B. G., Liu Y. Vaccinols J–S, ten new salicyloid derivatives from the marine mangrove-derived endophytic fungus *Pestalotiopsis vaccinii* // Fitoterapia. 2017. Vol. 120. P. 164-170.
- 111. Xu D., Pang X. J., Zhao T., Xu L. L., Yang X. L. New alkenylated tetrahydropyran derivatives from the marine sediment-derived fungus *Westerdykella dispersa* and their bioactivities // Fitoterapia. 2017. Vol. 122. P. 45-51.
- 112. Huang S., Xu J., Li F., Zhou D., Xu L., Li C. Identification and Antifungal Activity of Metabolites from the Mangrove Fungus *Phoma* sp. L28 // Chem. Nat. Compd. 2017. Vol. 53, N 2. P. 237-240.
- 113. Luo M., Cui Z., Huang H., Song X., Sun A., Dang Y., Lu L., Ju J. Amino Acid Conjugated Anthraquinones from the Marine-Derived Fungus *Penicillium* sp. SCSIO sof101 // J. Nat. Prod. 2017. Vol. 80, N 5. P. 1668-1673.
- 114. Noinart J., Buttachon S., Dethoup T., Gales L., Pereira J. A., Urbatzka R., Freitas S., Lee M., Silva A. M. S., Pinto M. M. M., Vasconcelos V., Kijjoa A. A new ergosterol analog, a new bis-anthraquinone and anti-obesity activity of anthraquinones from the marine sponge-associated fungus *Talaromyces stipitatus* KUFA 0207 // Mar. Drugs. 2017. Vol. 15, N 5. P. 139.
- 115. Intaraudom C., Nitthithanasilp S., Rachtawee P., Boonruangprapa T., Prabpai S., Kongsaeree P., Pittayakhajonwut P. Phenalenone derivatives and the unusual tricyclic sesterterpene acid from the marine fungus *Lophiostoma bipolare* BCC25910 // Phytochemistry. 2015. Vol. 120. P. 19-27.
- 116. Tang X. X., Yan X., Fu W. H., Yi L. Q., Tang B. W., Yu L. B., Fang M. J., Wu Z., Qiu Y. K. New β -Lactone with Tea Pathogenic Fungus Inhibitory Effect from Marine-Derived Fungus MCCC3A00957 // J. Agric. Food Chem. 2019. Vol. 67, N 10. P. 2877-2885.
- 117. Niu S., Tang X. X., Fan Z., Xia J. M., Xie C. L., Yang X. W. Fusarisolins A–E, polyketides from the marine-derived fungus *Fusarium solani* H918 // Mar. Drugs. 2019. Vol. 17, N 2. P. 125.
- 118. Gong T., Zhen X., Li B. J., Yang J. L., Zhu P. Two new monoterpenoid α-pyrones from a fungus *Nectria* sp. HLS206 associated with the marine sponge *Gelliodes carnosa* // J. Asian Nat. Prod. Res. 2015. Vol. 17, N 6. P. 633-637.
- 119. Nair M. S. R., Carey S. T. Metabolites of phyrenomycetes II: Nectriapyrone, an antibiotic monoterpenoid // Tetrahedron Lett. 1975. Vol. 16, N 19. P. 1655-1658.
- 120. Guimaraes D. O., Borges W. S., Kawano C. Y., Ribeiro P. H., Goldman G. H., Nomizo A., Thiemann O. H., Oliva G., Lopes N. P., Pupo M. T. Biological activities from extracts of endophytic fungi isolated from *Viguiera arenaria* and *Tithonia diversifolia* // FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2008. Vol. 52, N 1. P. 134-144.
- 121. Kong F. D., Zhou L. M., Ma Q. Y., Huang S. Z., Wang P., Dai H.-F., Zhao Y.-X. Penicillars A-E from the marine animal endogenic fungus *Penicillium* sp. SCS-KFD08 // Phytochem. Lett. 2016. Vol. 17. P. 59-63.

- 122. Liu H. X., Zhang L., Chen Y. C., Sun Z. H., Pan Q. L., Li H. H., Zhang W. M. Monoterpenes and sesquiterpenes from the marine sediment-derived fungus *Eutypella scoparia* FS46 // J. Asian Nat. Prod. Res. 2017. Vol. 19, N 2. P. 145-151.
- 123. Li Y., Zhang F., Banakar S., Li Z. Bortezomib-induced new bergamotene derivatives xylariterpenoids H-K from sponge-derived fungus *Pestalotiopsis maculans* 16F-12 // RSC Adv. 2019. Vol. 9, N 2. P. 599-608.
- 124. Zhao Y., Si L., Liu D., Proksch P., Zhou D., Lin W. Truncateols A–N, new isoprenylated cyclohexanols from the sponge-associated fungus *Truncatella angustata* with anti-H1N1 virus activities // Tetrahedron. 2015. Vol. 71, N 18. P. 2708-2718.
- 125. Smetanina O. F., Yurchenko A. N., Afiyatullov S. S., Kalinovsky A. I., Pushilin M. A., Khudyakova Y. V., Slinkina N. N., Ermakova S. P., Yurchenko E. A. Oxirapentyns B-D produced by a marine sediment-derived fungus *Isaria felina* (DC.) Fr // Phytochem. Lett. 2012. Vol. 5, N 1. P. 165-169.
- 126. Yurchenko A. N., Smetanina O. F., Kalinovsky A. I., Pushilin M. A., Glazunov V. P., Khudyakova Y. V., Kirichuk N. N., Ermakova S. P., Dyshlovoy S. A., Yurchenko E. A., Afiyatullov S. S. Oxirapentyns F-K from the Marine-Sediment-Derived Fungus *Isaria felina* KMM 4639 // J. Nat. Prod. 2014. Vol. 77, N 6. P. 1321–1328.
- 127. Smetanina O. F., Yurchenko A. N., Ivanets E. V., Kalinovsky A. I., Khudyakova Y. V., Dyshlovoy S. A., Von Amsberg G., Yurchenko E. A., Afiyatullov S. S. Unique prostate cancer-toxic polyketides from marine sediment-derived fungus *Isaria felina* // J. Antibiot. 2017. Vol. 70, N 7. P. 856-858.
- 128. Huang L., Lan W. J., Deng R., Feng G. K., Xu Q. Y., Hu Z. Y., Zhu X. F., Li H. J. Additional New Cytotoxic Triquinane-Type Sesquiterpenoids Chondrosterins K-M from the Marine Fungus *Chondrostereum* sp. // Mar. Drugs. 2016. Vol. 14, N 9. P. 157.
- 129. Hu K. C., Xu M. Y., Li H. J., Yuan J., Tang G., Xu J., Yang D. P., Lan W. J. Discovery of aromadendrane anologues from the marine-derived fungus *Scedosporium dehoogii* F41-4 by NMR-guided isolation // RSC Adv. 2016. Vol. 6, N 97. P. 94763-94770.
- 130. Wang L., Li M., Tang J., Li X. Eremophilane sesquiterpenes from a deep marine-derived fungus, *Aspergillus* sp. SCSIOW2, cultivated in the presence of epigenetic modifying agents // Molecules. 2016. Vol. 21, N 4. P. 473.
- 131. An C. L., Kong F. D., Ma Q. Y., Xie Q. Y., Yuan J. Z., Zhou L. M., Dai H. F., Yu Z. F., Zhao Y. X. Chemical constituents of the marine-derived fungus *Aspergillus* sp. SCS-KFD66 // Mar. Drugs. 2018. Vol. 16, N 12. P. 468.
- 132. Li X. D., Li X., Li X. M., Xu G. M., Zhang P., Meng L. H., Wang B. G. Tetranorlabdane Diterpenoids from the Deep Sea Sediment-Derived Fungus *Aspergillus wentii* SD-310 // Planta Med. 2016. Vol. 82, N 9-10. P. 877-881.
- 133. Li Y.-F., Zhang P.-P., Yan S.-J., Xu J.-Y., Niaz S.-I., Chand R., Eddie Ma C. H., Lin Y.-C., Li J., Liu L. Atranones with enhancement neurite outgrowth capacities from the crinoid-derived fungus *Stachybotrys chartarum* 952 // Tetrahedron. 2017. Vol. 73, N 52. P. 7260-7266.
- 134. Wang Y., Qi S., Zhan Y., Zhang N., Wu A. A., Gui F., Guo K., Yang Y., Cao S., Hu Z., Zheng Z., Song S., Xu Q., Shen Y., Deng X. Aspertetranones A-D, Putative Meroterpenoids from the Marine Algal-Associated Fungus *Aspergillus* sp. ZL0-1b14 // J. Nat. Prod. 2015. Vol. 78, N 10. P. 2405-2410.
- 135. Wang J., Wei X., Qin X., Tian X., Liao L., Li K., Zhou X., Yang X., Wang F., Zhang T., Tu Z., Chen B., Liu Y. Antiviral Merosesquiterpenoids Produced by the Antarctic Fungus *Aspergillus ochraceopetaliformis* SCSIO 05702 // J. Nat. Prod. 2016. Vol. 79, N 1. P. 59-65.

- 136. Tomoda H., Tabata N., Nakata Y., Nishida H., Kaneko T., Obata R., Sunazuka T., Ōmura S. Biosynthesis of Pyripyropene A // J. Org. Chem. 1996. Vol. 61, N 3. P. 882-886. 137. Kong F. D., Ma Q. Y., Huang S. Z., Wang P., Wang J. F., Zhou L. M., Yuan J. Z., Dai H. F., Zhao Y. X. Chrodrimanins K-N and Related Meroterpenoids from the Fungus Penicillium sp. SCS-KFD09 Isolated from a Marine Worm, Sipunculus nudus // J. Nat. Prod. 2017. Vol. 80, N 4. P. 1039-1047.
- 138. Kong F. D., Zhang R. S., Ma Q. Y., Xie Q. Y., Wang P., Chen P. W., Zhou L. M., Dai H. F., Luo D. Q., Zhao Y. X. Chrodrimanins O–S from the fungus *Penicillium* sp. SCS-KFD09 isolated from a marine worm, *Sipunculus nudus* // Fitoterapia. 2017. Vol. 122. P. 1-6.
- 139. Ding B., Wang Z., Huang X., Liu Y., Chen W., She Z. Bioactive alpha-pyrone meroterpenoids from mangrove endophytic fungus *Penicillium* sp // Nat. Prod. Res. 2016. P. 1-8.
- 140. Cao Q. X., Wei J. H., Deng R., Feng G. K., Zhu X. F., Lan W. J., Li H. J. Two New Pyripyropenes from the Marine Fungus *Fusarium lateritium* 2016F18-1 // Chem. Biodivers. 2017. Vol. 14, N 3. P. 298.
- 141. Zhang J., Wu Y., Yuan B., Liu D., Zhu K., Huang J., Proksch P., Lin W. DMOA-based meroterpenoids with diverse scaffolds from the sponge-associated fungus *Penicillium brasilianum* // Tetrahedron. 2019. Vol. 75, N 14. P. 2193-2205.
- 142. Li B., Huang Q. X., Gao D., Liu D., Ji Y. B., Liu H. G., Lin W. H. New C₁₃ lipids from the marine-derived fungus *Trichoderma harzianum* // J. Asian Nat. Prod. Res. 2015. Vol. 17, N 5. P. 468-474.
- 143. Yurchenko A. N., Berdyshev D. V., Smetanina O. F., Ivanets E. V., Zhuravleva O. I., Rasin A. B., Khudyakova Y. V., Popov R. S., Dyshlovoy S. A., von Amsberg G., Afiyatullov S. S. Citriperazines A-D produced by a marine algae-derived fungus *Penicillium* sp. KMM 4672 // Nat. Prod. Res. 2020. Vol. 34, N 8. P. 1118-1123.
- 144. Yurchenko A., Smetanina O., Ivanets E., Kalinovsky A., Khudyakova Y., Kirichuk N., Popov R., Bokemeyer C., von Amsberg G., Chingizova E., Afiyatullov S., Dyshlovoy S. Pretrichodermamides D–F from a Marine Algicolous Fungus *Penicillium* sp. KMM 4672 // Mar. Drugs. 2016. Vol. 14, N 7. P. 122.
- 145. Yurchenko E. A., Menchinskaya E. S., Pislyagin E. A., Trinh P. T. H., Ivanets E. V., Smetanina O. F., Yurchenko A. N. Neuroprotective Activity of Some Marine Fungal Metabolites in the 6-Hydroxydopamin- and Paraquat-Induced Parkinson's Disease Models // Mar. Drugs. 2018. Vol. 16, N 11. P. 457.
- 146. Girich E. V., Yurchenko A. N., Smetanina O. F., Trinh P. T., Ngoc N. T., Pivkin M. V., Popov R. S., Pislyagin E. A., Menchinskaya E. S., Chingizova E. A., Afiyatullov S. S., Yurchenko E. A. Neuroprotective Metabolites from Vietnamese Marine Derived Fungi of *Aspergillus* and *Penicillium* Genera // Mar. Drugs. 2020. Vol. 18, N 12. P. 608.
- 147. Smetanina O. F., Yurchenko A. N., Ivanets E. V., Kirichuk N. N., Khudyakova Y. V., Yurchenko E. A., Afiyatullov S. S. Metabolites of the Marine Fungus *Penicillium citrinum* Associated with a Brown Alga *Padina* sp // Chem. Nat. Compd. 2016. Vol. 52, N 1. P. 111-112.
- 148. Smetanina O. F., Yurchenko A. N., Ivanets E. V., Gerasimenko A. V., Trinh P. T. H., Ly B. M., Nhut N. D., Van T. T. T., Yurchenko E. A., Afiyatullov S. S. Aromatic Metabolites of Marine Fungus *Penicillium* sp. KMM 4672 Associated with a Brown Alga *Padina* sp./ Chem. Nat. Compd. 2017. Vol. 53, N 3. P. 600-602.

- 149. Usami Y., Aoki S., Hara T., Numata A. New dioxopiperazine metabolites from a *Fusarium* species separated from a marine alga // J. Antibiot. 2002. Vol. 55, N 7. P. 655-659.
- 150. Kusumi T., Ooi T., Ohkubo Y., Yabuuchi T. The modified Mosher's method and the sulfoximine method // Bull. Chem. Soc. Jpn. 2006. Vol. 79, N 7. P. 965-980.
- 151. Kajula M., Ward J. M., Turpeinen A., Tejesvi M. V., Hokkanen J., Tolonen A., Häkkänen H., Picart P., Ihalainen J., Sahl H.-G., Pirttilä A. M., Mattila S. Bridged epipolythiodiketopiperazines from *Penicillium raciborskii*, an endophytic fungus of *Rhododendron tomentosum* Harmaja // J. Nat. Prod. 2016. Vol. 79, N 4. P. 685-690.
- 152. Martínez-Luis S., Gómez J. F., Spadafora C., Guzmán H. M., Gutiérrez M. Antitrypanosomal alkaloids from the marine bacterium *Bacillus pumilus* // Molecules. 2012. Vol. 17, N 9. P. 11146-11155.
- 153. Yongle C., Zeeck A., Zengxiang C., Zahner H. Metabolic products of microorganisms. 222. β -Oxotryptamine derivatives isolated from *Streptomyces ramulosus* // J. Antibiot. 1983. Vol. 36, N 7. P. 913-915.
- 154. Li D., Wang F., Xiao X., Zeng X., Gu Q.-Q., Zhu W. A new cytotoxic phenazine derivative from a deep sea bacterium *Bacillus* sp // Arch. Pharmacal Res. 2007. Vol. 30, N 5. P. 552-555.
- 155. Yang J., Wang N., Yuan H.-S., Hu J.-C., Dai Y.-C. A new sesquiterpene from the medicinal fungus *Inonotus vaninii* // Chem. Nat. Compd. 2013. Vol. 49, N 2. P. 261-263.
- 156. Elnaggar M. S., Ebada S. S., Ashour M. L., Ebrahim W., Singab A., Lin W., Liu Z., Proksch P. Two new triterpenoids and a new naphthoquinone derivative isolated from a hard coral-derived fungus *Scopulariopsis* sp. // Fitoterapia. 2017. Vol. 116. P. 126-130.
- 157. Pittayakhajonwut P., Sohsomboon P., Dramae A., Suvannakad R., Lapanun S., Tantichareon M. Antimycobacterial substances from *Phaeosphaeria* sp. BCC8292 // Planta Med. 2008. Vol. 74, N 3. P. 281-286.
- 158. Iwasaki S., Muro H., Sasaki K., Nozoe S., Okuda S., Sato Z. Isolations of phytotoxic substances produced by pyricularia oryzae cavara // Tetrahedron Lett. 1973. Vol. 14, N 37. P. 3537-3542.
- 159. Quach R., Furkert D. P., Brimble M. A. Total Synthesis of the Resorcyclic Acid Lactone Spiroketal Citreoviranol // J. Org. Chem. 2016. Vol. 81, N 18. P. 8343-8350.
- 160. Shizuri Y., Shigemori H., Sato R., Yamamura S., Kawai K., Furukawa H. Four New Metabolites Produced by *Penicillium citreo-viride* B. on Addition of NaBr // Chem. Lett. 1988. Vol. 17, N 8. P. 1419-1422.
- 161. El-Neketi M., Ebrahim W., Lin W., Gedara S., Badria F., Saad H. E. A., Lai D., Proksch P. Alkaloids and polyketides from *Penicillium citrinum*, an endophyte isolated from the Moroccan plant *Ceratonia siliqua* // J. Nat. Prod. 2013. Vol. 76, N 6. P. 1099-1104.
- 162. Wang H., Gloer K. B., Gloer J. B., Scott J. A., Malloch D. Anserinones A and B: new antifungal and antibacterial benzoquinones from the coprophilous fungus *Podospora anserina* // J. Nat. Prod. 1997. Vol. 60, N 6. P. 629-631.
- 163. Gautschi J. T., Amagata T., Amagata A., Valeriote F. A., Mooberry S. L., Crews P. Expanding the Strategies in Natural Product Studies of Marine-Derived Fungi: A Chemical Investigation of *Penicillium* Obtained from Deep Water Sediment // J. Nat. Prod. 2004. Vol. 67, N 3. P. 362-367.
- 164. Smetanina O. F., Yurchenko A. N., Pivkin M. V., Yurchenko E. A., Afiyatullov S. S. Isochromene Metabolite from the Facultative Marine Fungus *Penicillium citrinum* // Chem. Nat. Compd. 2011. Vol. 47, N 1. P. 118-119.

- 165. Abe M., Imai T., Ishii N., Usui M., Okuda T., Oki T. Quinolactacide, a new quinolone insecticide from *Penicillium citrinum* Thom F 1539 // Biosci. Biotechnol. Biochem. 2005. Vol. 69, N 6. P. 1202-1205.
- 166. Brenneisen P. E., Acker T. E., Tanenbaum S. W. Isolation and structure of a methyltriacetic lactone from *Penicillium stipitatum* // J. Am. Chem. Soc. 1964. Vol. 86, N 6. P. 1264-1265.
- 167. Albini A., Fasani E., Dacrema L. M. Photochemistry of methoxy-substituted quinoline and isoquinoline N-oxides // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1980. P. 2738-2742.
- 168. Kain P., Boyle S. M., Tharadra S. K., Guda T., Pham C., Dahanukar A., Ray A. Odour receptors and neurons for DEET and new insect repellents // Nature. 2013. Vol. 502, N 7472. P. 507-512.
- 169. Kawahara N., Nozawa K., Nakajima S., Kawai K. I., Udagawa S. I. Studies on Fungal Products. XVI.1) New Metabolites Related to 3-Methylorsellinate from *Aspergillus silvaticus* // Chem. Pharm. Bull. 1988. Vol. 36, N 1. P. 398-400.
- 170. Hirota A., Nemoto A., Tsuchiya Y., Hojo H., Abe N. Isolation of a 2-pyrone compound as an antioxidant from a fungus and its new reaction product with 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radical // Biosci. Biotechnol. Biochem. 1999. Vol. 63, N 2. P. 418-420.
- 171. Acker T. E., Brenneisen P. E., Tanenbaum S. W. Isolation, structure, and radiochemical synthesis of 3,6-dimethyl-4-hydroxy-2-pyrone // J. Am. Chem. Soc. 1966. Vol. 88, N 4. P. 834-837.
- 172. Yurchenko A. N., Trinh P. T. H., Girich E. V., Smetanina O. F., Rasin A. B., Popov R. S., Dyshlovoy S. A., von Amsberg G., Menchinskaya E. S., Van T. T. T., Afiyatullov S. S. Biologically Active Metabolites from the Marine Sediment-Derived Fungus *Aspergillus flocculosus* // Mar. Drugs. 2019. Vol. 17, N 10. P. 579.
- 173. Rahbaek L., Christophersen C., Frisvad J., Bengaard H. S., Larsen S., Rassing B. R. Insulicolide A: A new nitrobenzoyloxy-substituted sesquiterpene from the marine fungus *Aspergillus insulicola //* J. Nat. Prod. 1997. Vol. 60, N 8. P. 811-813.
- 174. Belofsky G. N., Jensen P. R., Renner M. K., Fenical W. New cytotoxic sesquiterpenoid nitrobenzoyl esters from a marine isolate of the fungus *Aspergillus versicolor* // Tetrahedron. 1998. Vol. 54, N 9. P. 1715-1724.
- 175. Zhao H. Y., Anbuchezhian R., Sun W., Shao C. L., Zhang F. L., Yin Y., Yu Z. S., Li Z. Y., Wang C. Y. Cytotoxic nitrobenzoyloxy-substituted sesquiterpenes from spongederived endozoic fungus *Aspergillus insulicola* MD10-2 // Curr. Pharm. Biotechnol. 2016. Vol. 17, N 3. P. 271-274.
- 176. Chen X. W., Li C. W., Cui C. B., Hua W., Zhu T. J., Gu Q. Q. Nine new and five known polyketides derived from a deep sea-sourced *Aspergillus* sp. 16-02-1 // Mar. Drugs. 2014. Vol. 12, N 6. P. 3116-3137.
- 177. Gawronski J. K., Van Oeveren A., Van Der Deen H., Leung C. W., Feringa B. L. Simple circular dichroic method for the determination of absolute configuration of 5-substituted 2(5H)-furanones // J. Org. Chem. 1996. Vol. 61, N 4. P. 1513-1515.
- 178. Fuchser J., Zeeck A. Secondary metabolites by chemical screening, 34: Aspinolides and aspinonene/aspyrone Co-metabolites, new pentaketides produced by *Aspergillus ochraceus* // Liebigs Annales. 1997. N 1. P. 87-95.
- 179. Lorenz P., Jensen P. R., Fenical W. Mactanamide, a new fungistatic diketopiperazine produced by a marine *Aspergillus* sp. // Nat. Prod. Lett. 1998. Vol. 12, N 1. P. 55-60.

- 180. Kito K., Ookura R., Yoshida S., Namikoshi M., Ooi T., Kusumi T. Pentaketides relating to aspinonene and dihydroaspyrone from a marine-derived fungus, *Aspergillus ostianus* // J. Nat. Prod. 2007. Vol. 70, N 12. P. 2022-2025.
- 181. Yurchenko A. N., Smetanina O. F., Ivanets E. V., Phan T. T. H., Ngo N. T. D., Zhuravleva O. I., Rasin A. B., Dyshlovoy S. A., Menchinskaya E. S., Pislyagin E. A., von Amsberg G., Afiyatullov S. S., Yurchenko E. A. Auroglaucin-related neuroprotective compounds from Vietnamese marine sediment-derived fungus *Aspergillus niveoglaucus* // Nat. Prod. Res. 2019. Vol. 33. P. 2589–2594.
- 182. Smetanina O. F., Yurchenko A. N., Ivanets E. V. G., Trinh P. T., Antonov A. S., Dyshlovoy S. A., Von Amsberg G., Kim N. Y., Chingizova E. A., Pislyagin E. A., Menchinskaya E. S., Yurchenko E. A., Van T. T., Afiyatullov S. S. Biologically active echinulin-related indolediketopiperazines from the marine sediment-derived fungus *Aspergillus niveoglaucus* // Molecules. 2020. Vol. 25, N 1. P. 61.
- 183. Gatti G., Cardillo R., Fuganti C., Ghiringhelli D. Structure determination of two extractives from *Aspergillus amstelodami* by nuclear magnetic resonance spectroscopy // J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1976. N 12. P. 435-436.
- 184. Yan H. J., Li X. M., Li C. S., Wang B. G. Alkaloid and anthraquinone derivatives produced by the marine-derived endophytic fungus *Eurotium rubrum* // Helv. Chim. Acta. 2012. Vol. 95, N 1. P. 163-168.
- 185. Gao H., Zhu T., Li D., Gu Q., Liu W. Prenylated indole diketopiperazine alkaloids from a mangrove rhizosphere soil derived fungus *Aspergillus effuses* H1-1 // Arch. Pharm. Res. 2013. Vol. 36, N 8. P. 952-956.
- 186. Wang S., Li X. M., Teuscher F., Li D. L., Diesel A., Ebel R., Proksch P., Wang B. G. Chaetopyranin, a benzaldehyde derivative, and other related metabolites from *Chaetomium globosum*, an endophytic fungus derived from the marine red alga *Polysiphonia urceolata* // J. Nat. Prod. 2006. Vol. 69, N 11. P. 1622-1625.
- 187. Li D. L., Li X. M., Li T. G., Dang H. Y., Proksch P., Wan B. G. Benzaldehyde derivatives from *Eurotium rubrum*, an endophytic fungus derived from the mangrove plant *Hibiscus tiliaceus* // Chem. Pharm. Bull. 2008. Vol. 56, N 9. P. 1282-1285.
- 188. Yoshihira K., Takahashi C., Sekita S., Natori S. Tetrahydroauroglaucin from *Penicillium charlesii* // Chem. Pharm. Bull. 1972. Vol. 20, N 12. P. 2727-2728.
- 189. Sokolov L. B., Alekseeva L. E., Kul'bakh V. O., Kuznetsova N. A., Nyn V. S. Study of the chemical composition of aspergin--a metabolite from *Aspergillus* sp // Antibiotiki. 1971. Vol. 16, N 6. P. 504-510.
- 190. Li D. L., Li X. M., Li T. G., Dang H. Y., Wang B. G. Dioxopiperazine alkaloids produced by the marine mangrove derived endophytic fungus *Eurotium rubrum* // Helv. Chim. Acta. 2008. Vol. 91, N 10. P. 1888-1893.
- 191. Chen X., Si L., Liu D., Proksch P., Zhang L., Zhou D., Lin W. Neoechinulin B and its analogues as potential entry inhibitors of influenza viruses, targeting viral hemagglutinin // Eur. J. Med. Chem. 2015. Vol. 93. P. 182-195.
- 192. Marchelli R., Dossena A., Casnati G. Biosynthesis of neoechinulin by Aspergillus amstelodami from cyclo-L-[U-14C]alanyl-L[5,7-³H₂]tryptophyl // J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1975. N 19. P. 779-780.
- 193. Fujii K., Shimoya T., Ikai Y., Oka H., Harada K.-i. Further application of advanced Marfey's method for determination of absolute configuration of primary amino compound // Tetrahedron Lett. 1998. Vol. 39, N 17. P. 2579-2582.
- 194. De P., Baltas M., Bedos-Belval F. Cinnamic acid derivatives as anticancer agents a review // Curr Med Chem. 2011. Vol. 18, N 11. P. 1672-1703.

- 195. Lafay S., Gil-Izquierdo A. Bioavailability of phenolic acids // Phytochem. Rev. 2007. Vol. 7, N 2. P. 301.
- 196. Hahlbrock K., Scheel D. Physiology and Molecular Biology of Phenylpropanoid Metabolism // Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology. 1989. Vol. 40, N 1. P. 347-369.
- 197. Zhang P., Li X. M., Mao X. X., Mandi A., Kurtan T., Wang B. G. Varioloid A, a new indolyl-6,10b-dihydro-5aH-[1]benzofuro[2,3-b]indole derivative from the marine alga-derived endophytic fungus *Paecilomyces variotii* EN-291 // Beilstein J. Org. Chem. 2016. Vol. 12. P. 2012-2018.
- 198. Zhang P., Li X. M., Mao X. X., Mándi A., Kurtán T., Wang B. G. Correction: Varioloid A, a new indolyl-6,10b-dihydro-5aH-[1]benzofuro[2,3-b]indole derivative from the marine alga-derived endophytic fungus Paecilomyces variotii EN-291 (Beilstein Journal of Organic Chemistry (2016) 12 (2012-2018) DOI: 10.3762/bjoc.12.188) // Beilstein J. Org. Chem. 2018. Vol. 14. P. 2394-2395.
- 199. Arai K., Masuda K., Kiriyama N., Nitta K., Yamamoto Y., Shimizu S. Metabolic Products of *Aspergillus terreus*. IV. Metabolites of the Strain IFO 8835. (2). The Isolation and Chemical Structure of Indolyl Benzoquinone Pigments // Chem. Pharm. Bull. 1981. Vol. 29, N 4. P. 961-969.
- 200. Arai K., Yamamoto Y. Metabolic Products of *Aspergillus terreus* X: Biosynthesis of Asterriquinones // Chem. Pharm. Bull. 1990. Vol. 38, N 11. P. 2929-2932.
- 201. Cameron D. W., Coller D. R. Regioselective Synthesis of O-Methyl Derivatives of the Trihydroxy Anthraquinones Morindone and Nataloe-Emodin // Aust. J. Chem. 1999. Vol. 52, N 10. P. 941-948.
- 202. Hansson D., Menkis A., Olson K., Stenlid J., Broberg A., Karlsson M. Biosynthesis of fomannoxin in the root rotting pathogen *Heterobasidion occidentale* // Phytochemistry. 2012. Vol. 84. P. 31-39.
- 203. Mahmoodian A., Stickings C. E. Studies in the biochemistry of micro-organisms. 115. Metabolites of *Penicillium frequentans* Westling: isolation of sulochrin, asterric acid, (+)-bisdechlorogeodin and two new substituted anthraquinones, questin and questinol // Biochem. J. 1964. Vol. 92, N 2. P. 369-378.
- 204. Calton G. J., Ranieri R. L., Espenshade M. A. Quadrone, A New Antitumor Substance Produced by *Aspergillus terreus*. Production, Isolation and Properties // J. Antibiot. 1978. Vol. 31, N 1. P. 38-42.
- 205. Nishitoba T., Sato H., Oda K., Sakamura S. Novel Triterpenoids and a Steroid from the Fungus *Ganoderma lucidum* // Agr. Biol. Chem. 1988. Vol. 52, N 1. P. 211-216.
- 206. Vu M., Herfindal L., Juvik O. J., Vedeler A., Haavik S., Fossen T. Toxic aromatic compounds from fruits of *Narthecium ossifragum* L // Phytochemistry. 2016. Vol. 132. P. 76-85.
- 207. Liu C., Lou W., Zhu Y., Nadiminty N., Schwartz C. T., Evans C. P., Gao A. C. Niclosamide inhibits androgen receptor variants expression and overcomes enzalutamide resistance in castration-resistant prostate cancer // Clin. Cancer Res. 2014. Vol. 20, N 12. P. 3198-3210.
- 208. Abe N., Nemoto A., Tsuchiya Y., Hojo H., Hirota A. Studies on the 1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl Radical Scavenging Mechanism for a 2-Pyrone Compound // Biosci. Biotechnol. Biochem. 2000. Vol. 64, N 2. P. 306-313.
- 209. Du F. Y., Li X., Li X. M., Zhu L. W., Wang B. G. Indolediketopiperazine alkaloids from *Eurotium cristatum* EN-220, an endophytic fungus isolated from the marine alga *Sargassum thunbergii* // Mar. Drugs. 2017. Vol. 15, N 2. P. 24.

- 210. Li Y., Li X., Lee U., Jung S. K., Hong D. C., Byeng W. S. A new radical scavenging anthracene glycoside, asperflavin ribofuranoside, and polyketides from a marine isolate of the fungus *Microsporum* // Chem. Pharm. Bull. 2006. Vol. 54, N 6. P. 882-883.
- 211. Miyake Y., Ito C., Kimura T., Suzuki A., Nishida Y., Itoigawa M. Isolation of aromatic compounds produced by *Eurotium herbariorum* NU-2 from karebushi, a katsuobushi, and their DPPH-radical scavenging activities // Food Sci. Tech. Res. 2014. Vol. 20, N 1. P. 139-146.
- 212. Fang W., Lin X., Zhou X., Wan J., Lu X., Yang B., Ai W., Lin J., Zhang T., Tu Z., Liu Y. Cytotoxic and antiviral nitrobenzoyl sesquiterpenoids from the marine-derived fungus *Aspergillus ochraceus* Jcma1F17 // MedChemComm. 2014. Vol. 5, N 6. P. 701-705.
- 213. Beekman A. C., Woerdenbag H. J., Van Uden W., Pras N., Konings A. W. T., Wikström H. V., Schmidt T. J. Structure-cytotoxicity relationships of some helenanolide-type sesquiterpene lactones // J. Nat. Prod. 1997. Vol. 60, N 3. P. 252-257.
- 214. Tan Y., Yang B., Lin X., Luo X., Pang X., Tang L., Liu Y., Li X., Zhou X. Nitrobenzoyl Sesquiterpenoids with Cytotoxic Activities from a Marine-Derived *Aspergillus ochraceus* Fungus // J. Nat. Prod. 2018. Vol. 81, N 1. P. 92-97.
- 215. Сметанина О. Ф., Юрченко А. Н., Пивкин М. В., Юрченко Е. А., Афиятуллов Ш. Ш. Изохроменовый метаболит факультативного морского гриба *Penicillium citrinum* // Химия природ. соединений. -2011. -№ 1. -С. 106.
- 216. Inamori Y., Kato Y., Kubo M., Kamiki T., Takemoto T., Nomoto K. Studies on metabolites produced by Aspergillus terreus var. aureus. I. Chemical structures and antimicrobial activities of metabolites isolated from culture broth // Chem. Pharm. Bull. 1983. Vol. 31, N 12. P. 4543-4548.
- 217. Hao J.-d., Zheng J.-j., Chen M., Wang C.-y. Cytochalasins from the Gorgonian-Derived Fungus *Aspergillus* sp. XS-2009-0B15 // Chem. Nat. Compd. 2017. Vol. 53, N 4. P. 732-735.
- 218. Leutou A. S., Yun K., Son B. W. Induced production of 6,9-dibromoflavasperone, a new radical scavenging naphthopyranone in the marine-mudflat-derived fungus *Aspergillus niger* // Arch. Pharm. Res. 2016. Vol. 39, N 6. P. 806-810.
- 219. Lyakhova E. G., Kolesnikova S. A., Kalinovsky A. I., Berdyshev D. V., Pislyagin E. A., Kuzmich A. S., Popov R. S., Dmitrenok P. S., Makarieva T. N., Stonik V. A. Lissodendoric acids A and B, manzamine-related alkaloids from the far eastern sponge *Lissodendoryx florida* // Org. Lett. 2017. Vol. 19, N 19. P. 5320-5323.
- 220. Dyshlovoy S. A., Menchinskaya E. S., Venz S., Rast S., Amann K., Hauschild J., Otte K., Kalinin V. I., Silchenko A. S., Avilov S. A., Alsdorf W., Madanchi R., Bokemeyer C., Schumacher U., Walther R., Aminin D. L., Fedorov S. N., Shubina L. K., Stonik V. A., Balabanov S., Honecker F., von Amsberg G. The marine triterpene glycoside frondoside A exhibits activity *in vitro* and *in vivo* in prostate cancer // Int. J. Cancer. 2016. Vol. 138, N 10. P. 2450-2465.
- 221. Dyshlovoy S. A., Hauschild J., Amann K., Tabakmakher K. M., Venz S., Walther R., Guzii A. G., Makarieva T. N., Shubina L. K., Fedorov S. N., Stonik V. A., Bokemeyer C., Balabanov S., Honecker F., Amsberg G. v. Marine alkaloid monanchocidin a overcomes drug resistance by induction of autophagy and lysosomal membrane permeabilization // Oncotarget. 2015. Vol. 6, N 19. P. 17328-17341.