

# Композитні біорегулятори на основі похідних феназин-1-карбонової кислоти і триазинів. Синтез та структурні характеристики

Л. Г. Пальчиковська, М. О. Платонов, І. В. Алексєєва, А. Д. Швед

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України  
Вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03143, Україна

*Сконструйовано та синтезовано низку композитів на основі похідних феназин-1-карбонової кислоти та 6-азаурацилу, будову яких підтверджено методами УФ та <sup>1</sup>H-ЯМР спектроскопії. Неемпіричний (ab initio) квантовохімічний конформаційний аналіз на рівні теорії HF/6-31G\* висвітлює функціонально важливі особливості просторової будови отриманих композитів: у залежності від положення, довжини та складу лінкера, який з'єднує домени, утворюються компактні або розрихлені «складені» структури, що по-різному впливають на роботу полімерного комплексу.*

**Вступ.** Системи біосинтезу нуклеїнових кислот (НК) є одними з основних клітинних мішеней для багатьох лікарських препаратів, які утворюють з НК непродуктивні комплекси, що гальмують відтворення генетичної інформації патогенів [1].

В останні роки значну увагу приділяють створенню так званих нуклеозидних інгібіторів на основі багатоядерних гетероциклічних систем, подібних за структурою до поліциклічних антибіотиків — доксорубіцину, інтопліцину, кампотецину та ін. Для сполук цього класу характерним є те, що вони залучаються до регуляції процесів транскрипції, реплікації, репарації тощо, впливаючи при цьому на функціонування низки ферментів, які утворюють білково-нуклеїнові комплекси [2, 3].

Дана робота присвячена конструюванню, синтезу та експериментальному і теоретичному структурному аналізу нових композитів-біорегуляторів на основі похідних феназин-1-карбонової кислоти (ФКК-1) і 1,2,4-триазину та попередній оцінці їхньої біологічної активності.

Фармакофори, які застосовано при конструюванні біологічно активних композитів, обирали за їхніми властивостями. ФКК-1 — природний антибіотик, вторинний метаболіт, який синтезується деякими штамми *Pseudomonas fluorescens* [4, 5].

Біологічна активність ФКК-1 пов'язана як із хімічним складом, так і з її просторовою будовою — наявністю двох симетрично розташованих атомів азоту в положенні 5 і 10 феназинового хромофору, а також з розміщенням карбоксильної групи поруч з атомом азоту [6, 7].

Заміщені похідні 1,2,4-триазину — азапіримідинові основи, зокрема, 6-азацитозин, 6-азаурацил, 6-азатимін — є аналогами природних НК [8], що здатні конкурувати з останніми в біохімічних системах живої клітини, утворюючи комплементарні (канонічні або неканонічні) пари з матричною НК.

Таким чином, при конструюванні композитів необхідно було поєднати композиційні домени лінкерним ланцюжком за такою схемою, яка б дозволила зберегти суттєві для біологічної активності елементи структури обраних фармакофорів.

Матеріали і методи. У роботі використано реагенти та розчинники вітчизняного виробництва. Вихідну речовину ФКК-1 (I) синтезували за методикою [9]. Чистоту отриманих речовин контролювали методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на платівках «Merck» (Німеччина) в системі ізопропанол:аміак:вода (7:1:2). Температуру топлення сполук визначали на приладі Бостіуса (Німеччина). Спектри <sup>1</sup>H-ЯМР записували на спектрометрі «Varian VXR-300» (США) у зневодненому ДМСО-d<sub>6</sub> з використанням гексаметилдисилазану як внут-

рішнього стандарту. УФ спектри розчинів сполук у суміші  $H_2O + DMSO$  записували на спектрофотометрі Specord UV-VIS (Німеччина) за стандартною методикою. Неемпіричний (*ab initio*) квантовохімічний конформаційний аналіз проведено на рівні теорії HF/6-31G\* з використанням програмного пакета «Gamess-US» [15].

**Синтез похідних триазину.** N4-заміщені похідні отримували, як описано раніше [10], C5-заміщені похідні — за методикою [11].

**Синтез композиту 6.** До 5 ммоль (1,12 г) ФКК-І додавали 10 мл тіонілхлориду, суміш нагрівали при температурі 50 °С протягом 2 год. Надлишок тіонілхлориду випаровували, отриманий яскраво-жовтий осад хлорангідриду ФКК-І (2) розчиняли у ДМФА (10 мл) та додавали до розчину 0,725 г (5 ммоль) натрієвої солі 5-меркапто-6-азаурацилу (11) в ДМФА. Реакційну суміш перемішували протягом 1 год, фільтрували, залишок екстрагували водою для видалення хлориду натрію, продукт 6 перекристалізували з ДМФА.  $T_{\text{топл}} = 305\text{—}315$  °С. Вихід 80 %.

**Синтез композиту 7.** До розчину 1,19 г (5 ммоль) метилового ефіру ФКК-І у 10 мл метанолу додавали 1,2 г (5 ммоль) етилендіаміну та нагрівали суміш протягом 1 год. Осад амідну 4 вилучали з реакційної суміші фільтруванням та перекристалізували з води.

До розчину 0,715 г 4-метилмеркапто-6-азаурацилу (12) в 10 мл ДМФА додавали 1,18 г (5 ммоль) амідну 4. Суміш нагрівали протягом 8 год при 100 °С. Продукт реакції 7 фільтрували та перекристалізували з ДМФА.  $T_{\text{топл}} > 300$  °С. Вихід 95 %.

**Синтез композиту 8.** До розчину 5 ммоль (1,19 г) метилового ефіру ФКК-І у 30 мл метанолу додавали (на холоду) розчин 1 г (20 ммоль) гідразингідрату у 5 мл метанолу. Суміш поступово нагрівали до кипіння, потім охолоджували. Осад гідразиду 5 видаляли фільтруванням і кристалізували з *i*-PrOH.

До розчину 0,715 г сполуки 12 у 10 мл ДМФА додавали 1,18 г гідразиду 5, суміш нагрівали протягом 8 год при 90 °С. Осад композиту 8 фільтрували та перекристалізували з ДМФА.  $T_{\text{топл}} > 300$  °С. Вихід 85 %.

**Синтез композиту 10.** До суміші 1,18 г (5 ммоль) гідразиду 5 у 10 мл ДМФА і 1 г (15 ммоль) карбонату калію при інтенсивному перемішуванні додавали краплями 0,6 мл (7,5 ммоль) хлорацетилхлориду (перемішували ще впродовж 1 год). Реакційну суміш фільтрували та концентрували до сухого залишку. Отриману сполуку 9 (1,56 г) додавали до розчину 0,725 г (5 ммоль) 5-S-натрієвої солі 11 в ДМФА. Суміш нагрівали при

100 °С протягом 8 год. Осад композиту 10 вилучали з реакційної суміші і перекристалізували з ДМФА.  $T_{\text{топл}} 315$  °С. Вихід 90 %.

**Результати і обговорення.** Створення композиту на основі похідних ФКК-1 та 1,2,4-триазину передбачає конструювання лінкерного ланцюжка, що з'єднує обидва гетероцикли. Нарощування лінкера відбувалося за рахунок введення різних амідних фрагментів до молекули ФКК-1. Такому підходу було надано перевагу, зважаючи на структурні особливості феназинового гетероциклу, які дозволяють отримувати монозаміщені амідні при застосуванні симетричних алкілдіамінів. Подальша модифікація амідів ФКК-1 призводить до подовження лінкерного ланцюжка і утворення нової групи галоїдовмісних реакціноздатних синтонів. Триазиновий фрагмент представлений меркаптопохідними 6-азаурацилу 11 та 12 (рис. 1).

Композити з найкоротшим та найдовшим лінкерним ланцюжком 6 та 10 отримано конденсацією натрієвої солі 5-меркапто-6-азаурацилу з галоїдовмісними похідними ФКК-1, а 7 та 8 — конденсацією  $N_1$ -(2-аміноетил)-амідну 4 та гідразиду 5 ФКК-1 з 4-метилмеркапто-6-азаурацилом. Запропонована схема синтезу забезпечує прийнятну швидкість та продуктивність процесу конденсації.

Одержані сполуки — кристалічні, забарвлені речовини (одна із смуг поглинання лежить в області спектра при  $\lambda$  370—390 нм) з високою температурою топлення та обмеженою розчинністю у воді та спирті при кімнатній температурі, стабільні при зберіганні. Їхню будову підтверджено спектроскопічними методами (табл. 1).

Просторову структуру композитів досліджували методом  $^1H$ -ЯМР спектроскопії та із залученням неемпіричних квантовохімічних розрахунків. Наявність значної кількості протонодонорних груп у складі композитів провокує утворення внутрішньомолекулярних водневих (H)-зв'язків.

Літературні дані визначають, насамперед, присутність в алкіламідів ФКК-1 внутрішньомолекулярного H-зв'язку між амідним протоном ( $NH_a$ ) і атомом азоту феназинового циклу [12]. Для отриманих нами проміжних сполук 4, 4\*, 9 (табл. 1, рис. 2) наявність такого типу H-зв'язування підтверджується як даними  $^1H$ -ЯМР-спектроскопії, так і квантовохімічними розрахунками високого рівня складності. Однак у структурах синтезованих композитів реалізація вищезгаданого H-зв'язку малоймовірна: комп'ютерні дослідження вказують на інший протондонорний центр — другий амінопротон лінкерного ланцюжка ( $NH_b$ ), який може ініціювати утворення альтернативних водневих зв'язків (рис. 2).

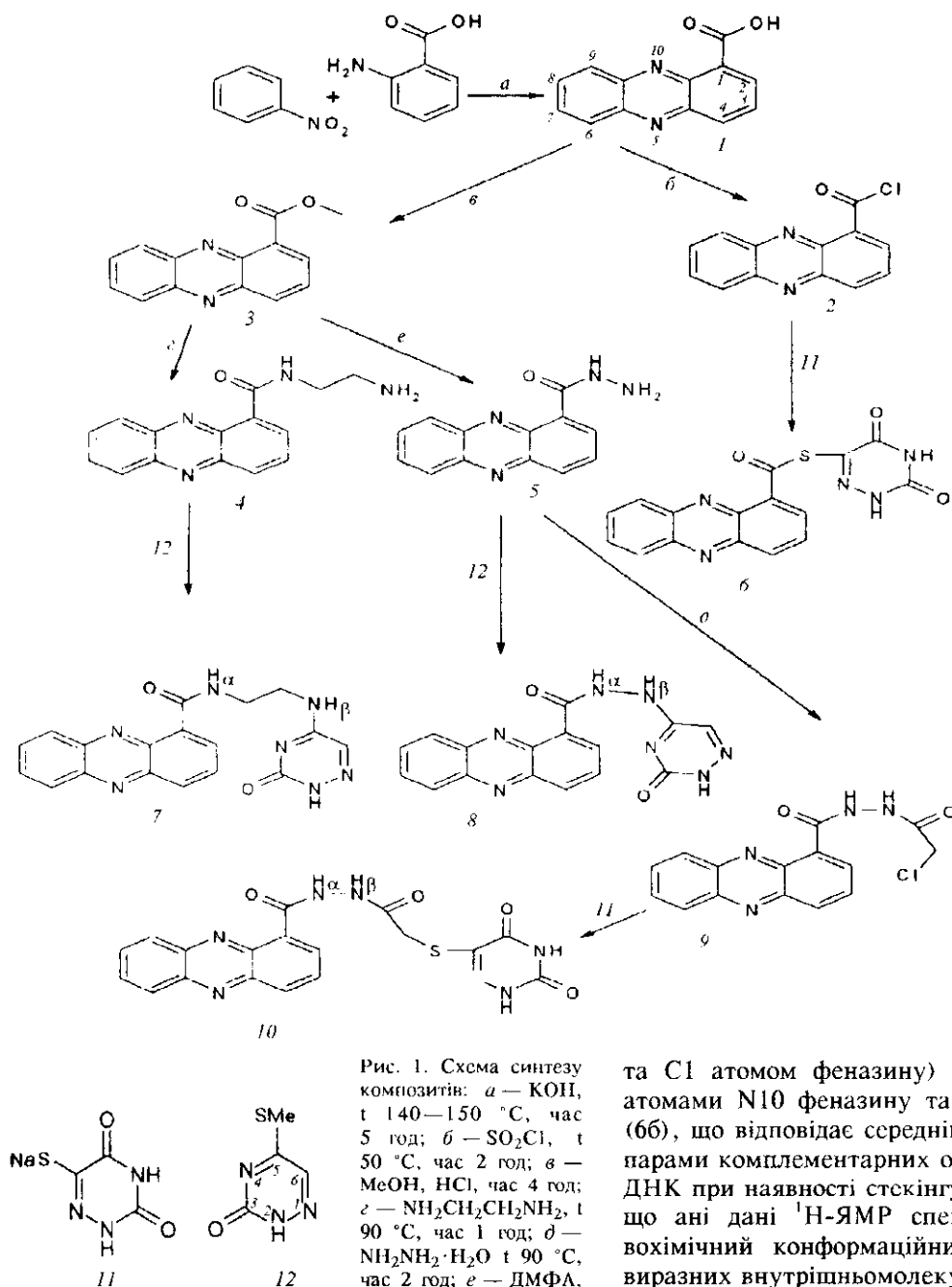


Рис. 1. Схема синтезу композитів: *a* — KOH, *t* 140–150 °C, час 5 год; *b* — SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *t* 50 °C, час 2 год; *c* — MeOH, HCl, час 4 год; *d* — NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, *t* 90 °C, час 1 год; *e* — NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O *t* 90 °C, час 2 год; *f* — ДМФА, *t* 85 °C, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, час 2 год

Конформаційний аналіз виявив, що для всіх сполук енергетично найвигіднішими були конформації типу «складених» структур. Сполуки 6 і 10, що мають сірку у складі з'єднувального ланцюжка, схильні до утворення «стопки» з елементами стекінгової структури. Найкоротша відстань між гетероциклами у сполуці 6а (між С5 атомом триазину

та С1 атомом феназину) дорівнює 3,1 Å, а між атомами N10 феназину та N6 триазину — 3,4 Å (6б), що відповідає середній відстані між сусідніми парами комплементарних основ у подвійній спіралі ДНК при наявності стекінгу [13]. Слід відзначити, що ані дані <sup>1</sup>H-ЯМР спектроскопії, ані квантовохімічний конформаційний аналіз не фіксують виразних внутрішньомолекулярних водневих зв'язків у структурах 6 та 10. Зсув та поширення сигналів протонів у спектрі композиту 10 (табл. 2) вказують на участь останніх в обмінних процесах. Композит 7, за даними конформаційного аналізу, має дві енергетично найвигідніші конформації, які можуть стабілізуватися внутрішньомолекулярними Н-зв'язками — між атомом водню екзо-аміногрупи триазинового гетероциклу та киснем карбонільної групи ФКК-1 (7а, довжина Н-зв'язку становить 2,063 Å, відстань між електронегативними атомами

Таблиця 1  
Спектральні ( $^1\text{H}$  ЯМР) характеристики синтезованих сполук та максимуми смуг поглинання ( $\lambda_{\text{max}}$ ) у спектрах

Сполука	Хімічний зсув (м. ч.) $^1\text{H}$ ЯМР-сигналь					$\lambda_{\text{max}}$ , нм
	Протони триазинового фрагмента			Протони феназинового фрагмента	Інші протони	
	N2H	N4H	C6H			
1	—	—	—	8,666 д (1H); 8,480 д (1H); 8,367 д (1H); 8,268 д (1H); 8,065 м (3H)	14,6 с (1H, COOH)	368
4*	—	—	—	8,7—8,0 м (7H, аром.)	10,78 с (1H, NH); 4,97 т (OH); 3,95 с (2H, CH <sub>2</sub> )	367
4	—	—	—	8,7—8,0 м (7H, аром.)	11,06 уш (1H, NH <sub>α</sub> ); 5,38 уш (2H, NH <sub>2</sub> )	369
6	12,52 с	12,33 с	—	8,7—7,9 м (7H, аром.)	—	273, 368
7	11,898 с	—	7,408 с	8,651 д (1H); 8,343 д (1H); 8,260 д (2H); 7,994 м (3H)	10,418 с (NH <sub>β</sub> ); 8,575 с (NH <sub>γ</sub> ); 3,75 с и 3,659 с (4H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> )	244, 370
8	11,4 с	—	7,41 с	8,899 д (1H); 8,415 д (1H); 8,267 т (2H); 8,03 м (3H)	11,04 с (NH <sub>β</sub> ); 8,6 с (1H, NH <sub>γ</sub> )	244, 370
9	—	—	—	8,700 д (1H); 8,42 д (1H); 8,305 т (2H); 8,061 м (3H)	12,971 с (1H, NH <sub>α</sub> ); 11,565 м (1H, NH <sub>β</sub> )	317
10	12,992 с	12,33 уш	—	8,700 д (1H); 8,443 д (1H); 8,317 т (2H); 8,067 м (3H)	11,06 уш (1H, NH); 845 уш (1H, NH); 3,949 с (2H, CH <sub>2</sub> )	263, 367

Примітка. 4\* — етаноламід ФКК-1, с — синглет, д — дуплет, м — мультиплет, т — триплет, уш — уширений синглет.

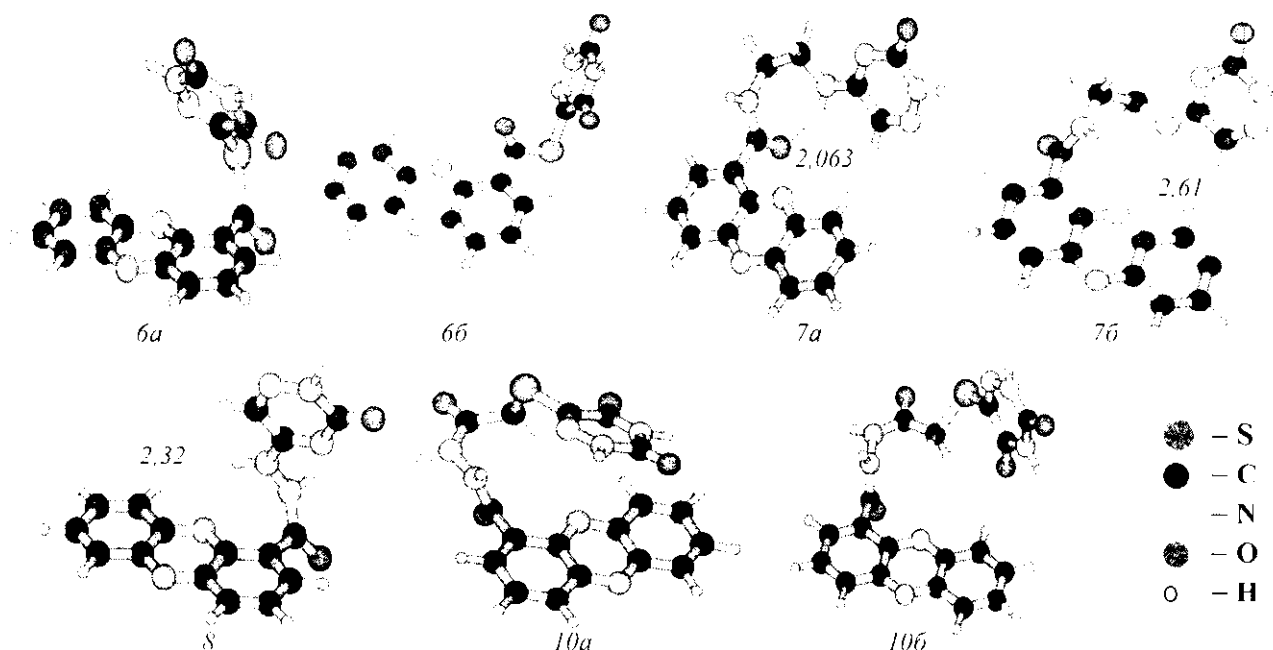


Рис. 2. Геометрична структура енергетично найвигідніших конформацій композитів-біорегуляторів за даними неемпіричних квантовохімічних розрахунків методом *ab initio* на рівні теорії HF/6-31G\*. Нумерацію структур див. у тексті. Внутрішньомолекулярні водневі зв'язки зображено пунктирними лініями

N5 і O1 — 2,947 Å, кут N5H...O1 дорівнює 146,4° або за участі того ж атома водню, але з атомом азоту у положенні 10 феназинового хромофору (76, довжина Н-зв'язку складає 2,61 Å, відстань між

атомами N5 і N10 — 3,56 Å, кут N5H...N10 — 156,5°, що менш імовірно. В обох випадках водневий зв'язок ініціює утворення циклічної структури хелатного типу, що стабілізує конформацію моле-

Таблиця 2

Деякі енергетичні та електронні характеристики енергетично найвигідніших конформацій композитів-біорегуляторів за даними неемпіричних квантовохімічних розрахунків методом *ab initio* на рівні теорії HF/6-31G\*

Конформація композиту (рис. 2)	Відносна енергія, ΔE, ккал/моль	Дипольний момент, D
6a	0	3,94
6б	0,87	4,93
7a	0	7,07
7б	1,28	7,58
8	--	9,34
10a	0	7,27
10б	2,13	7,77

кули. Грунтуючись лише на даних спектроскопії <sup>1</sup>H ЯМР (δ NH<sub>2</sub> становить 10,418 м. ч.) важко віддати перевагу одній із зазначених структур.

Що стосується сполуки 8, то результати <sup>1</sup>H ЯМР і квантовохімічних розрахунків збігаються, вказуючи на одну єдину структуру, яка стабілізується таким же внутрішньомолекулярним Н-зв'язком (довжина Н-зв'язку — 2,32 Å, відстань між атомами N5 і N10 — 2,89 Å, кут N5H...N10 — 115,6°), як і в сполуці 7б.

Ми вважаємо, що втягування у водневе зв'язування не амідного атома водню, а атома водню віддаленої вторинної аміногрупи є результатом впливу триазинового гетероциклу на формування просторової структури лінкерного ланцюжка та просторової структури розглянутих сполук у цілому.

Як видно з табл. 2, спектри електронного поглинання композитів 6 та 10 мають два чітких максимуми, співмірних за інтенсивністю. Перший відповідає УФ-поглинанню заміщеного триазину [10], другий — поглинанню феназинового фрагмента у видимій області [5], тобто дані УФ-спектроскопії можуть слугувати аналітичною ознакою композитів подібної структури. У випадку, коли зв'язування ключових фрагментів здійснюється не через атом С6, а за участі атома С5 триазину (сполуки 7, 8), спостерігаються значні зміни в УФ спектрах останніх: присутні одна інтенсивна смуга поглинання при 244 нм та широкий низькоінтенсивний максимум при 370 нм. Поява нової короткохвильової смуги в УФ спектрах композитів 7 та 8 свідчить про ефективніше електронне спряження в основному хромофорі, ймовірно, внаслідок таутомерних перетворень триазинового фрагмента.

Створені композити тестували *in vitro* на модельній системі транскрипції із залученням ДНК-залежної РНК-полімерази фага T7 [14], де методом гель-електрофорезу виявлено концентраційну залежність пригнічення синтезу транскриптів РНК досліджуваними сполуками. Детальний виклад даного аспекта досліджень буде наведено в окремій публікації.

**Висновки.** Вперше сконструйовано та синтезовано композитні біорегулятори двох типів на основі похідних ФКК-1 і триазинів. Будову одержаних сполук підтверджено методами УФ і <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопії та хроматографічного аналізу.

Неемпіричним (*ab initio*) квантовохімічним методом на рівні теорії HF/6-31G\* оптимізовано геометрію молекул композитів та виявлено їхні енергетично найвигідніші конформації. Одержані результати показують, що досліджені сполуки мають у різній мірі «складені» структури.

За даними конформаційного аналізу встановлено принципові ознаки формування «складеної» просторової структури композитів. Насамперед, це внутрішньомолекулярні водневі зв'язки та стекінг-взаємодія ароматичних систем обох гетероциклів, що стабілізують конформації молекул.

Експериментальні дані <sup>1</sup>H ЯМР і УФ спектроскопії підтверджують, що основними чинниками утворення «складеної» структури композитів є донорноакцепторна взаємодія між структурними елементами композитних доменів через Н-зв'язки.

Вивчено вплив на просторову структуру композитів складу, довжини та положення лінкерного ланцюжка у триазиновому кільці. Доведено, що наявність атома сірки при атомі вуглецю у положенні С6 триазину блокує утворення водневого зв'язку навіть при найбільшій довжині ланцюжка (сполуки 6, 10). Якщо ланцюжок формується за участі атома азоту при С5 положенні триазину, то при його довжині чотири або шість ланок утворюються Н-з'язки (сполуки 7, 8).

Виявлено концентраційну залежність пригнічення синтезу транскриптів РНК досліджуваними сполуками.

Планується подальший систематичний розвиток досліджень речовин цього класу.

Автори щиро вдячні Д. М. Говорунові за плідне обговорення матеріалів дослідження.

L. H. Palchykovs'ka, M. O. Platonov, I. V. Alexeeva, A. D. Shved

Composite bioregulators on the base of phenazine-1-carboxylic acid and 6-azauracil derivatives. Synthesis and structural characteristics

Summary

On the base of phenazine-1-carboxylic acid and 6-azauracil derivatives a number of composites have been constructed and

synthesized. The structure of above mentioned compounds have been confirmed by UV and  $^1\text{H}$  NMR spectra. The functionally important features of these composites structure have been established by nonempirical (*ab initio*) quantum-chemical conformation analysis at the level of HF/6-31G\* theory. It has been revealed that the length, position and composition of the domain connecting linkers influence the formation of compact or loosened «folding» structure of newly synthesized compounds. These two types of structure affect the polymerase complex in a different manner.

Л. І. Пальчиковська, М. О. Платонов, І. В. Алексеева,  
А. Д. Швед

Композитні біорегулятори на основі производних феназин-1-карбонової кислоти і триазинов. Синтез і структурні характеристики

Резюме

Сконструйовані і синтезовані композити на основі производних феназин-1-карбонової кислоти і 6-азаурацила, строение которых подтверждено методами УФ і  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопії. Неємпіричний (*ab initio*) квантовохімічний конформаційний аналіз на рівні теорії HF/6-31G\* виявив функціонально важливі особливості просторової структури отриманих композитів: в залежності від положення, довжини і складу лінкера, що з'єднує домени, утворюються компактні або розірвані «складені» структури, по-різному впливаючі на роботу полімеразного комплексу.

#### ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

1. Pommier Y., Pourquier P., Fan Y., Strumberg D. Mechanism of action of eukaryotic DNA topoisomerase I and drugs targeted to the enzyme // *Biochim. et biophys. acta.*—1998.—1400.—P. 83—106.
2. Atwell G. J., Rewcastle G. W., Baguley B. C., Denny W. A. Potential antitumor agents. 50. *In vivo* solid-tumor activity of N-[2-(dimethylamino)ethyl] acridine-4-carboxamide // *J. Med. Chem.*—1987.—30, N 4.—P. 664—669.
3. Riou J. F., Fosse H., Nguyen C. H., Larsen A. K., Bissery M. C., Gondrad L., Saucier J. M., Lavallo F. Intoplicine (RP 64975) and its derivatives, a new class of antitumor agents inhibiting both topoisomerase I and II activities // *Cancer Res.*—1993.—53.—P. 5987—5993.
4. Киприанова Е. А., Рабинович А. С. Образование феназин-1-карбонової кислоти *Pseudomonas fluorescens* // *Мікробіологія.*—1969.—38, № 2.—С. 224—227.
5. Brisbane P. G., Janik L. J., Tatle M. E., Warren R. F. Revised structure for the phenazine antibiotic from *Pseudomonas fluorescens* 2—79 (NRRL B-15132) // *Antimicrob. Agents Chemother.*—1987.—31, N 12.—P. 1967—1971.
6. Сидорик О. А., Шевченко І. Н. Влияние производных 1-феназинкарбонової кислоти на некоторые виды экспериментальных опухолей // *Физиол. активн. вещества.*—Киев: Наук. думка, 1974.—Вып. 6.—С. 92—96.
7. Rewcastle G. W., Denny W. A., Baguley B. C. Potential antitumor agents. 51. Synthesis and antitumor activity of substituted phenazine-1-carboxamides // *J. Med. Chem.*—1987.—30, N 5.—P. 843—851.
8. Преображенская М. Н., Мельник С. Я. Аналоги нуклеиновых кислот — ингибиторы нуклеинового обмена.—М.: ВИНТИ, 1983.—С. 59—64 (Биорг. химия; Т. 1).
9. Мокрушин В. С., Пушкарева З. В., Пащкович Т. К., Рысакова Е. Н. Синтез и свойства четвертичных солей производных 1-феназинкарбонової кислоти // *Хим.-фарм. журн.*—1969.—8.—С. 32—38.
10. Alexeeva I., Palchikovskaya L., Shalamay A., Nosach L., Zhovnovataya V., Povnitsa O., Dyachenko N. N4-amino-acid derivatives of 6-azacytidine: structure-activity relationships // *Acta biochim. pol.*—2000.—47, N 1.—P. 95—101.
11. Cristescu C., Marcus J. Derivate des 3,5-dihydroxy-1,2,4-triazins (6-azauracils) mit mutmaßlicher cytostatischer Wirkung // *Pharmazie.*—1961.—16, N 3.—P. 135—137.
12. Vicker N., Burges L., Chuckowree I. S., Dodd R., Folkes A. J., Hardick D. J., Hancox T. C., Miller W., Milton J., Sohal S., Wang S., Wren S. P., Charlton P. A., Dangerfield W., Liddle C., Mistry P., Stewart A. J., Denny W. A. Novel angular benzophenazines; dual topoisomerase I and topoisomerase II inhibitors as potential anticancer agents // *J. Med. Chem.*—2002.—45, N 3.—P. 721—739.
13. Зенгер В. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот.—М.: Мир, 1987.—584 с.
14. Palchikovskaya L. I., Platonov M. O., Burjanovsky L. I., Alexeeva I. V., Shved A. D. New 6-azapyrimidine derivatives as nonnucleoside inhibitors (NNI's) of nucleic acid biosynthesis: modeling, synthesis and biological activity // *Abstr. book of 8<sup>th</sup> Int. Symp. Mol. Aspects of Chemother.*—Gdansk, 2001.—P. 154.
15. Schmidt M. W., Baldrige K. K., Boatz J. A., Elbert S. T., Gordon M. S., Jensen J. H., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K. A., Su S. J., Windus T. L., Dupuis M., Montgomery J. A. // *J. Comput Chem.*—1993.—14.—P. 1347—1363.

УДК 577.1 + 547.836 + 547.87  
Надійшла до редакції 20.08.01