

Паршиков И.А., доктор биологических наук, старший научный сотрудник (Институт прикладной механики Российской академии наук)

МИКРОБНЫЙ СИНТЕЗ ПОТЕНЦИАЛЬНО АНТИРАКОВОГО О-3,4-ЭПОКСИГЕРАНИЛ-*N*-ФЕНИЛКАРБАМАТА

*В результате микробного окисления геранил-*N*-фенилкарбамата растущей культурой *Beauveria bassiana* был получен О-3,4-эпоксигеранил-*N*-фенилкарбамат с выходом 30%. Процесс шел региоселективно с образованием единственного метаболита.*

Ключевые слова: монотерпены, грибы, биосинтез, окисление

Parshikov I.A.

MICROBIAL SYNTHESIS OF POTENTIALLY ANTI-CANCER O-3,4-EPOXYHERANYL-*N*-PHENYLCARBAMATE

*In result of microbial oxidation of geranyl-*N*-phenylcarbamate by the growing *Beauveria bassiana* culture was obtained O-3,4-epoxyheranyl-*N*-phenylcarbamate in 30% yield. The process was running regioselective with the formation of the sole metabolite.*

Key Words: monoterpenes, fungi, biosynthesis, oxidation

Производные монотерпенов обладают антибактериальными, противовирусными, цитотоксическими, антиоксидантными, бронхолитическими и многими другими фармакологическими свойствами [1]. Последние исследования показали, что монотерпены могут проявлять противораковую активность, в частности, гераниол и его производные [2]. Ранее было установлено, что некоторые микроорганизмы способны окислять кратные связи монотерпенов, однако, большинство процессов шли нерегиоселективно и приводили образованию целого спектра окисленных продуктов [3]. При попытках микробного окисления нерола, цитраля и гераниола штаммами *Aspergillus niger* и *Penicillium* sp. была обнаружена смесь многочисленных продуктов [3] с незначительными выходами.

Мы изучили возможность окисления геранил-*N*-фенилкарбамата грибом *Beauveria bassiana* ВКМ F-2533 (Рис. 1), с целью получения новых производных.

Методы

Штамм гриба *Beauveria bassiana* ВКМ F-2533 был получен из Всероссийской коллекции микроорганизмов. Приготовление посевного материала, условия инкубации и экстракции продуктов описаны нами ранее [4]. Субстрат для трансформации (I) добавляли в концентрации 50 мг/л.

Продукты выделяли из смеси методом колоночной хроматографии на силикагеле Kieselgel 0,036–0,200 (Merck, ФРГ). Хроматографию в тонком слое проводили на пластинках с силикагелем Kieselgel 60 F254 (Merck, ФРГ) в системе растворителей: этилацетат – гексан – метанол (5:5:1).

Выделенные вещества идентифицировали на основании масс-спектров и спектров протонного магнитного резонанса (¹H ЯМР).

Спектры ¹H ЯМР снимали в растворе CDCl₃ на приборе Bruker DPX 300 (Bruker, США). Масс-спектры записывали на приборе Finnigan TSQ 700 (Finnigan Corp., США).

Результаты и обсуждение

При трансформации геранил-*N*-фенилкарбамата (**I**) реакция шла региоселективно и нами был получен единственный метаболит *O*-3,4-эпоксигеранил-*N*-фенилкарбамат (**II**) с молекулярным ионом при m/z 289, $R_f = 0,62$ и выходом 30% (Рис. 1).

Масс-спектр соединения **II**: 289 (25), 205 (10), 170 (6), 152 (28), 137(30), 119 (21), 93 (100), 91 (22), 77 (27), 67 (21), 58 (20), 43 (35).

Образование ионов m/z 205, и особенно 58 подтверждало оксирановый характер продукта окисления [5].

Спектр ^1H ЯМР соединения **II**: 1,15 (с, 3H, 2-CH₃); 1,20 (с, 3H, 1-CH₃); 1,34-1,69 (м, 2H, 5-CH₂), 1,74 (с, 3H, 8-CH₃), 2,08-2,37 (м, 2H, 6-CH₂), 3,34 (д, 1H, 4-CH), 4,67 (д, 2H, 10-CH₂), 5,38 (д, 1H, 9-CH), 6,69 (м, 1H, NH), 7,04-7,45 (м, 5H, C₆H₅).

Ранее были описаны процессы трансформации геранил-*N*-фенилкарбамата (**I**) с использованием штамма *A. niger* LCP 521, что привело к образованию диола при окислении двойной связи C3 – C4 и сопутствующей смеси многочисленных продуктов с их ничтожным выходом [6].

Многие противоопухолевые препараты, используемые в настоящее время в клинической практике, были выделены из различных видов растений или синтезированы на основе монотерпенов [2]. Мы предлагаем способ региоселективного получения *O*-3,4-эпоксигеранил-*N*-фенилкарбамата, как потенциального кандидата для создания новых противоопухолевых средств.

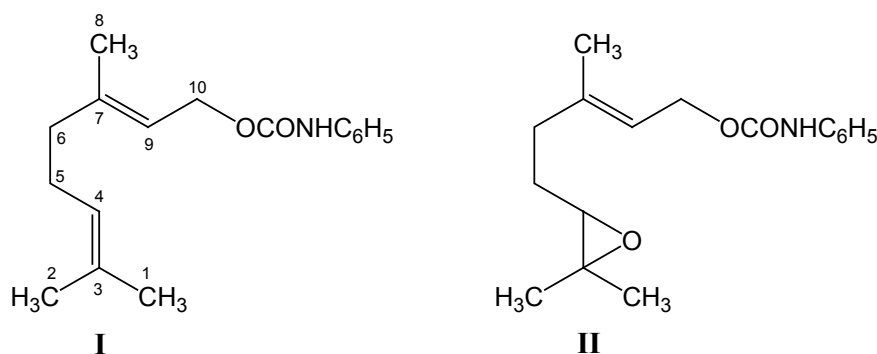


Рис. 1. Структуры геранил-*N*-фенилкарбамата (**I**) и *O*-3,4-эпоксигеранил-*N*-фенилкарбамата (**II**)

ЛИТЕРАТУРА

1. *Kozioł A., Stryjewska A., Librowski T., Salat K., Gawel M., Moniczewski A., Lochyński S.* An overview of the pharmacological properties and potential applications of natural monoterpenes. // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2014. V.14. P.1156–1168.
2. *Sobral M.V., Xavier A.L., Lima T.C., Sousa D.P.* Antitumor Activity of Monoterpenes Found in Essential Oils. // *The Scientific World Journal*. 2014. V.2014. Article ID 953451, 35 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/953451>
3. *Demyttenaere JC, del Carmen Herrera M, De Kimpe N.* Biotransformation of geraniol, nerol and citral by sporulated surface cultures of *Aspergillus niger* and *Penicillium* sp. // *Phytochemistry*. 2000. V.55. P.363–373.
4. *Parshikov I.A., Miriyala B., Muraleedharan K.M., Avery M.A., Williamson J.S.* Microbial transformation of artemisinin to 5-hydroxyartemisinin by *Eurotium amstelodami* and *Aspergillus niger*. // *J Ind Microbiol Biotechnol*. 2006. V.33. N 5. P. 349–352.
5. *Elgendya E.M., Khayyat S.A.* Oxidation Studies on some natural monoterpenes: citral, pulegone, and camphene. // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2008. V.44. N 44. P. 1070–4280.
6. *Fourneron J.D., Archelas A., Furstoss R.* Microbial transformations. 12. Regiospecific and asymmetric oxidation of the remote double bond of geraniol. // *Journal of Organic Chemistry*. 1989. V.54. P.4686–4689.