ПАРШИКОВ ИГОРЬ АЛЬБЕРТОВИЧ

Методы биотехнологии в синтезе лекарств

Паршиков Игорь Альбертович

**Методы биотехнологии в синтезе
лекарств**

Праймедиа Е-лаунч

Рецензенты:

д.б.н. Калюжин О.В.

к.б.н. Зарайский Е.И.

**Монография рекомендована для публикации Ученым советом
Института прикладной механики Российской академии наук**

Паршиков И.А.

Методы биотехнологии в синтезе лекарств. – 2-е изд.,
перераб. и доп. – Даллас: Праймедиа Е-лаунч, 2018. –120 с.

Монография посвящена методам биотехнологии. В работе описаны примеры применения микробных технологий для получения прозводных противомаларийных лекарств из ряда азотистых гетероциклов (азааренов, хинолонов, насыщенных азотистых гетероциклов) и терпеноидов. Предлагается поиск альтернативных путей синтеза веществ, которые трудно получить с помощью методов органической химии. Микробные технологии синтеза органических соединений могут найти практическое применение в получении различных лекарственных средств.

Igor A. Parshikov

Methods of Biotechnology in the Synthesis of Drugs. – 2nd
Edition. – Dallas: Primedia E-launch LLC, 2018. –120 p.

The monograph is devoted to the methods of biotechnology. This book describes examples of the use of microbial technologies for the production of anti-malarial drugs from a number of nitrogenous heterocycles (azaarenes, quinolones, saturated nitrogenous heterocycles) and terpenoids. It is proposed the search for alternative ways of synthesizing substances that are difficult to obtain using organic chemistry methods. Microbial technologies for the synthesis of organic compounds can find practical application in obtaining various drugs.

ISBN 978-1-68454-785-2

DOI: 10.18411/978-1-68454-785-2

© Паршиков Игорь Альбертович, 2018

© Igor A. Parshikov, 2018

Введение

Большинство населения в странах третьего мира сейчас находится в высокой степени риска заболевания различными паразитарными инфекциями, такими, как малярия, лейшманиоз, трипаносомоз и т.д. [Snow et al., 2005], что приводит к гибели более чем трех миллионов людей ежегодно [Klassen, 2009]. В связи с тем, что спрос населения на лекарства от таких болезней в данных странах очень велик, срочно необходимы инновационные и экономически эффективные программы разработки лекарственных препаратов для борьбы с этими паразитарными заболеваниями.

Малярия - это заболевание крови в результате инфицирования паразитом из царства простейших рода *Plasmodium* [Desowitz, 1991]. Наиболее опасными для людей являются виды *P. falciparum*, *P. vivax* и в некоторых случаях *P. malariae* и *P. ovale*. Переносчиком малярии являются комары из рода *Anopheles* [Chaturvedi et al., 2010]. Четыре десятилетия назад малярия не была реальной проблемой для большинства стран мира: число людей, живущих в зоне высокой степени риска составляло всего 10% населения мира. Сегодня этот процент увеличился до 44%, главным образом благодаря появлению и распространению лекарственно-устойчивых малярийных паразитов, а также устойчивых к инсектицидам малярийных комаров [Van Aghtmael et al., 1999].

Описание использования китайских трав “qinghao” для лечения лихорадочных заболеваний появилось в текстах китайского целителя XVI века Ли Шичэня «Материя медика» («Пен Цао») [Hien, White,

1993]. Этот труд до сих пор издается в Китае [Luo, Shen, 1987]. Для лечения малярии “qinghao” был заново открыт в Китае в 1972 году, и был переименован в “qinghaosu”. Западные ученые называют это лекарство – артемизинин [Liao, 2009; Mannan et al., 2010].

Хинин – алкалоид из серии азааренов, выделенный из коры хинного дерева в Перу, был введен в практику для лечения малярии в 1834 году. Он служил шаблоном для развития его аналогов, таких как примахин, мепакрин, мефлохин и хлорохин, которые оказались очень эффективными против малярии, но появление устойчивых штаммов паразитов, в сочетании с потенциальными проблемами токсичности ограничило их использование.

Действие хинолонов также распространяется на разные виды малярийного плазмодия [Mahmoudi et al., 2003].

Насыщенные азотсодержащие гетероциклы могут обладать лекарственными свойствами, а так же служить фрагментами молекул многих лекарств [Fattorusso, Taglialatela-Scafati, 2009; Wright et al., 2002].

Повышение резистентности малярийных паразитов к существующим лекарственным средствам обуславливает постоянную потребность в новых противомалярийных препаратах [Vroman et al., 1999; Chaturvedi et al., 2010; Narinasuta et al., 1965].

Однако, химические изменения (в различных позициях) у некоторых углеродных атомов по-прежнему остаются проблемой для химиков из-за трудностей введения функциональных групп обычными синтетическими методами [Petersen, Kiener, 1999; Rui et al., 2005]. На помощь химикам приходят микробные

технологии, которые делают доступными для синтеза лекарств новые, и даже уникальные производные [Duran et al., 2000; Ghisalba et al., 1986; Faber, 2004; Hüttel, Hoffmeister, 2010].

Практический интерес для получения новых химиотерапевтических средств представляет разработка микробных технологий на основе использования продуктивных штаммов микроорганизмов обладающих уникальными ферментными системами, позволяющими проводить различные модификации лекарств.

Глава 1. Микробиологический синтез производных антималярийных лекарств из серии азааренов

Многие вещества из серии азааренов используются или могут быть использованы для лечения малярии. Например, хинин сыграл историческую роль в борьбе с малярией. До Второй Мировой войны он был единственным антималярийным препаратом и добывался из хинного дерева. В 1941 году японцы вторглись на остров Ява и поставки хинина для большей части мира были приостановлены, поэтому стали использоваться такие лекарства, как мепакрин и хлорохин, синтезированные в начале 30-х годов XX века [Jones et al., 2010; Slater, 1993]. Возникновение хлорохин-резистентных штаммов малярийных паразитов вызывает растущую потребность в новых антималярийных препаратах.

В настоящее время в некоторых лабораториях ведутся исследования по разработке новых аналогов примахина из серии 8-аминохинолинов [Vale et al., 2009], а также по созданию гибридных молекул с «двойной боеголовкой» [Chauhan et al., 2010]. Например, гибридные молекулы артемизинина и 4-аминохинолина обладают активностью в отношении малярийных паразитов с множественной устойчивостью к лекарственным препаратам, комбинация артемизинин-хинин эффективна против *P. falciparum* [Walsh et al., 2007], а также комбинация на основе гибридной молекулы артемизинин-акридин [Jones et al., 2009].

1.1. Трансформация пиридина и его аналогов

Пиридиновый фрагмент входит в состав многих лекарств [Gatti, Adami, 1999; Deretic et al., 1996; Wang et al., 2007], в том числе и антималярийных и противоопухолевых средств [Prachayasittikul et al., 2009; Kumar et al., 2008; Ge et al., 2010].

В разных лабораториях были исследованы процессы микробиологической трансформации пиридина (**I**) и его производных бактериями выделенными из почвы [Kost, Modyanova, 1979; Shukla, 1984; Fetzner, 1998]. Растущая культура *Rhodococcus opacus* ВКМ Ас-1333D гидроксильировала пиридин (**I**) до 2-гидроксипиридина (**II**) и 2,6-дигидроксипиридина (**III**); в тоже время *Arthrobacter crystallopoietes* ВКМ Ас-1334D гидроксильировала пиридин до 3-гидроксипиридина (**IV**) и 2,3-дигидроксипиридина (**V**) [Zefirov et al., 1993; 1994]:

Культура *Agrobacterium* sp. превращала 4-гидроксипиридин (**VI**) в 3,4-дигидроксипиридин (**VII**) [Watson et al., 1974]:

VI

VII

VIII

Бактерия *Pseudomonas putida* ATCC 33015 превращала пиридин (**I**) в пиридин-2 карбоновую кислоту (**VIII**) [Kiener, 1992].

Гриб *Beauveria bassiana* ATCC 7159 окислял α -, β -, и γ -пиколины [2-метил- (**IX**), 3-метил - (**X**), и 4-метилпиридин (**XI**)] в соответствующие гидроксиметилпиридины (**XII-XIV**). Трансформация проходила в одну стадию и продукты далее не метаболизировались [Modyanova et al., 1990; Zefirov et al., 1993]:

IX

X

XI

XII

XIII

XIV

Культура *Pseudonocardia* sp. M43 гидроксильировала 4-метилпиридин (**XI**) и 4-этилпиридин (**XV**) до 2-гидрокси-4-метилпиридина (**XVI**) и 2-гидрокси-4-этилпиридина (**XVII**), соответственно [Lee et al., 2006]:

XV

XVI

XVII

Наблюдалось также раскрытие гетероциклического кольца у α -пиколина (**IX**) бактериями *Arthrobacter* sp., *Pseudomonas* sp., *Nocardia* sp. и *Bacillus cereus* [O'Loughlin et al., 1999; Padoley et al., 2009; Reddy et al., 2009] Бактерия *Gordonia nitida* осуществляла раскрытие гетероциклического кольца у β -пиколина (**X**) [Lee et al., 2001].

Микроорганизмы трансформировали не только моно-, но и диалкилпиридины. Например, гриб *B. bassiana* ATCC 7159 в культуре растущих клеток гидроксировал 2,6-диметилпиридин (**XVIII**) с образованием 2-гидроксиметил-6-метилпиридина (**XIX**, выход 88 %) и следовых количеств 2,6-дигидроксиметилпиридина (**XX**) [Modyanova et al., 1990]:

XVIII

XIX

XX

XXI

Гриб *Exophiala dermatitidis* превращал 2,6-диметилпиридин (**XXIII**) в 6-метилпиридин-2-карбоновую кислоту (**XXI**) [Yoshida et al., 2010].

Также была изучена трансформация других изомерных диметилпиридинов грибом *B. bassiana* ATCC 7159. Было выяснено, что гидроксילирование 2,5-диметилпиридина (**XXII**) приводит к смеси 5-гидроксиметил-2-метилпиридина (**XXIII**) и 2-гидроксиметил-5-метилпиридина (**XXIV**) [Modyanova et al., 1990]:

XXII

XXIII

XXIV

При окислении 3,4-диметилпиридина (**XXV**) образовывались 2 изомера, но выход 3-гидроксиметил-4-метилпиридина (**XXVI**) значительно выше, чем 4-гидроксиметил-3-метилпиридина (**XXVII**) [Modyanova et al., 1990]:

XXV

XXVI

XXVII

В ходе процесса трансформации не наблюдалось гидроксילирования ароматического кольца метилпиридинов или окисления по атому азота.

Производные пиразина (**XXVIII**), близкого аналога пиридина обладают противотуберкулезной активностью [Rajini et al., 2011].

Позднее был описан ряд экспериментов по трансформации этилпиридинов, с получением оптически активных вторичных спиртов [Довгилевич с соавт., 1986; Паршиков с соавт., 1989; Паршиков, Алварес, 1989; Паршиков, 1993; Паршиков с соавт., 1994; Паршиков с соавт., 2011а-в; Паршиков, Хасаева, 2014; Терентьев с соавт., 1989; Модянова с соавт., 1999; Паршиков, 2017].

Растущая культура *Rhodopseudomonas palustris* превращала пиразин (**XXVIII**) в пиразиновую кислоту (**XXIX**) [Sasikala et al., 1994]. Культура *Pseudomonas putida* ATCC 33015 превращала 2,5-диметилпиперазин (**XXX**) в 5-метилпиперазин-2 карбоновую кислоту (**XXXI**) [Kiener, 1992]:

XXVIII

XXIX

XXX

XXXI

1.2. Трансформация хинолина и его аналогов

Известно, что производные хинолина обладают лекарственными свойствами [Andries et al., 2005; Gomtsyan et al., 2005], в том числе и противомаларийными [Kaur et al., 2010]. У аналогов хинолина - производных хиноксалина [Waring et al., 1991], производных изохинолина [Banasik et al., 1992] и производных хинозалина [Refaie et al., 2005], также описаны фармакологические свойства.

Хинин (Cinchona) использовался в Европе для лечения малярии с 1640 года [Brocks, Mehvar, 2003]. В связи с образованием резистентных форм *Plasmodium* свое развитие получили микробные технологии модификации химической структуры хинина и его аналогов.

Было показано, что *Pseudomonas* spp. и ряд других бактерий способны окислять хинолин (XXXII) [Fetzner, 1998].

Moraxella sp., *Nocardia* sp., *Pseudomonas diminuta*, и *Bacillus circulans* окисляли хинолин (XXXII) до 2-оксо-1,2-дигидрохинолина (XXXIII) и 6-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолина (XXXIV) [Grant, Al-Najjar, 1976; Shukla, 1987; Bott, Lingens, 1991]. Культура *Rhodococcus* sp. превращала хинолин (XXXII) не только в соединения (XXXIII) и (XXXIV), но и в 5-гидрокси-6-(3-карбокси-3-оксопропенил)-1H-2-пиридон (XXXV), а также 2H-пирано-2-он-[3,2b]-5H-6-пиридон (XXXVI) [Schwarz et al., 1989]:

Превращение хинолина (XXXII) бактерией *Comamonas* sp. в течение 30 часов сопровождалось образованием пяти метаболитов - 2-оксо-1,2-

дигидрохинолина (**XXXIII**), 6-гидроксидигидрохинолина (**XXXIV**), 5,6-дигидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолина (**XXXVII**), 5-гидроксидигидрохинолина (**XXXVIII**), 5-гидроксидигидрохинолина-2(1H)-пиридон (**XXXIX**) и 8-гидроксидигидрохинолина (**XXXIX**) [Cui et al., 2004]:

XXXVII

XXXVIII

XXXIX

Описано несколько штаммов *Pseudomonas* spp., которые превращали хинолин (**XXXII**) в 2-оксо-1,2-дигидрохинолин (**XXXIII**), 8-гидроксидигидрохинолин (**XXXIX**), 8-гидроксидигидрохинолин (**XXXIX**), 8-гидроксидигидрохинолин (**XL**) и 2,3-дигидроксибензилпропионовую кислоту (**XLI**) [Shukla, 1986; Shukla, 1987; Schwarz et al., 1989; Aislabie et al., 1990; Kilbane et al., 2000]:

XL

XLI

Культура *P. putida* UV4 превращала хинолин (**XXXII**) в 3-гидроксихинолин (**XLII**), 8-гидроксихинолин (**XLIII**), *цис*-5,6-дигидрокси-5,6-дигидрохинолин (**XLIV**), *цис*-7,8-дигидрокси-7,8-дигидрохинолин (**XLV**) и антракиноновую кислоту (**XLVI**) [Boyd et al., 1987; Boyd et al., 1993]:

XLII

XLIII

XLIV

XLV

XLVI

P. putida UV4 превращала хинолин (**XXXII**) в оптически чистые диолы: *цис*-5,6-дигидрокси-5,6-дигидрохинолин (**XLIV**) и *цис*-7,8-дигидрокси-7,8-дигидрохинолин (**XLV**) [Boyd et al., 2002]. В тоже время культура *Desulfobacterium indolicum* в анаэробных условиях окисляла хинолин (**XXXII**) до 2-оксо-1,2-дигидрохинолина (**XXXIII**), а затем до 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**XLVII**) (Johansen et al., 1997; Licht et al., 1997). Оксидаса, выделенная из *Arthrobacter* sp. окисляла хинолин (**XXXII**) в 4-гидроксихинолин (**XLVIII**) [Stephan et al., 1996]:

XLVII

XLVIII

XLIX

Гриб *Cunninghamella elegans* в течение 7 суток окислял хинолин (**XXXII**) до его *N*-окиси (**XLIX**, выход 65%) [Sutherland et al., 1994a].

Растущая культура *Pseudomonas* sp. MQP гидроксилировала 6-, 7-, 8-метилхинолины (**L**, **LI** and **LII**) до гидроксипроизводных неопределенной структуры [Aislabie et al., 1990]:

L

LI

LII

Культура бактерий *P. putida* QP2 гидроксилировала 6-метилхинолин (**L**) по второму положению гетероциклического кольца [Rothenburger, Atlas, 1993]. Гриб *C. elegans* превращал 6-метилхинолин (**L**) в 6-гидроксиметилхинолин (**LIII**), хинолин-6-карбоновую кислоту (**LIV**) и 6-метилхинолин -*N*-оксид (**LV**) [Mountfield, Hopper, 1998]:

LIII

LIV

LV

Были исследованы биопревращения хинина (**LVI**), его стереоизомера хинидина (**LVII**) и их аналогов – цинхонидина (**LVIII**) и цинхонина (**LIX**) грибами и бактериями [Siebers-Wolff et al., 1993; Shibuya et al., 2003]. Гриб *Xylaria* sp. в течение двух недель метаболизировал хинин (**LVI**), хинидин (**LVII**), цинхонидин (**LVIII**) и цинхонин (**LIX**) в

соответствующие 1-*N*-оксиды: (**LX**, выход 90%), (**LXI**, выход 71%) (**LXII**, выход 82%) и (**LXIII**, выход 52%) were formed within two weeks [Shibuya et al., 2003]:

LVI R=OCH₃

LVIII R=H

LVII R=OCH₃

LIX R=H

LX R=OCH₃

LXII R=H

LXI R=OCH₃

LXIII R=H

Растущая культура *Mycobacterium smegmatis* превращает хинидин (**LVII**) в соответствующий 1-*N*-оксид (**LXI**). Гриб *Pellicularia filamentosa* превращает цинхонидин (**LVIII**) в цинхонидин 1-*N*-оксид (**LXII**) [Siebers-Wolff et al., 1993].

Гриб *Microsporium gypseum* синтезирует два возможных *N*-оксида: хинин 1-*N*-оксид (**LX**) и хинин 1'-*N*-оксид (**LXIV**) из хинина (**LVI**), в то время, как гриб

Cunninghamella echinulata вместо этого синтезирует 3-гидроксихинин (**LXV**) [Siebers-Wolff et al., 1993]:

Попытка восстановления хининона (**LXVI**) дрожжами *Hansenula anomala* var. *schneegii* в течение 7 суток сопровождалась образованием хинидина (**LXVII**, выход 50 %) [Ray et al., 1983]:

Синтетический аналог хинина – примахин (**LXVII**) был впервые синтезирован в 1946 году в США, и является самым эффективным представителем противомаларийных лекарств 8-аминохинолинового ряда [Vale et al., 2009]. Была изучена трансформация примахина (**LXVII**) дрожжами *Candida tropicalis* ATCC 20021. В результате трансформации в течение 13 суток было получено два метаболита – *N*-ацетилированное производное примахина (**LXVIII**, выход 3.9 %) и небольшое количество примахина в форме димера (**LXIX**, выход 0.4 %) [Clark et al., 1984a]:

LXVII

LXVIII

LXIX

Бактерия *Streptomyces rimosus* также синтезирует из примаксина (**LXVII**) *N*-ацетилированное производное (**LXVIII**) и лишенный метиленового мостика димер (**LXX**) [Clark et al., 1984b]:

LXX

Была показана способность различных бактерий окислять изохинолин (**LXXI**) [Fetzner, 1998]. Бактерия *P. putida* превращала изохинолин (**LXXI**) в 1-изохинолинон (**LXXII**), *цис*-5,6- и 7,8-дигидродиолы (**LXXIII** и **LXXIV**), и 4-, 5-, и 8-гидроксиизохинолины (**LXXV**, **LXXVI**, и **LXXVII**) [Boyd et al., 1987; Boyd et al., 1993]. Изохинолин (**LXXI**) также окислялся в 1-изохинолинон (**LXXII**) многими другими бактериями [Aislabie et al., 1989; Röger et al., 1990; Sutherland et al., 1998a]. Гриб *C. elegans* в течение 7 суток окислял изохинолин (**LXXI**) в изохинолин *N*-оксид (**LXXVIII**, выход 3%) [Sutherland et al., 1994a]:

Растущая культура *P. putida* превращала хиноксалин (**LXXIX**) в хиноксалинон-2 (**LXXX**), хиноксалин *цис*-5,6-дигидродиол (**LXXXI**) и 5-гидроксихиноксалин (**LXXXII**) [Boyd et al., 1987; Boyd et al., 1993]:

LXXIX

LXXX

LXXXI

LXXXII

Культура стрептомицетов *Streptomyces badius* превращала хиноксалин (**LXXIX**) в 3,4-дигидрохиноксалинон-2 (**LXXXIII**) и хиноксалинон-2 (**LXXX**) [Sutherland et al., 1996], тогда как *S. viridosporus* превращала хиноксалин (**LXXIX**) в 1-метилхиноксалинон-2 (**LXXXIV**, выход 12%) и хиноксалинон-2 (**LXXX**, выход 8%) [Sutherland et al., 1998a]:

LXXXIII

LXXXIV

Растущая культура *P. putida* превращала хиназолин (**LXXXV**) в хиназолинон-4 (**LXXXVI**), хиназолин *цис*-5,6-дигидродиол (**LXXXVII**) и 5,6,7,8-тетрагидро хиназолин *цис*-5,6-диол (**LXXXVIII**) [Boyd et al., 1987; Boyd et al., 1993]. Культура стрептомицетов *Streptomyces viridosporus* превращала хиназолин (**LXXXV**) в хиназолин-2,4-дион (**LXXXIX**, выход 4%) [Sutherland et al., 1998a]. Растущая культура *Aspergillus niger* NRRL-599 в течение 7 дней окисляла хиназолин (**LXXXV**) до двух метаболитов – хиназолинона-4 (**LXXXVI**) и хиназолин-2,4-диона (**LXXXIX**) [Sutherland et al., 2011]:

LXXXV

LXXXVI

LXXXVII

LXXXVIII

LXXXIX

Растущие культуры грибов *C. elegans* и *A. niger* окисляли циннолин (**XC**) в *N*-оксиды в двух возможных положениях - 1-оксид (**XCI**) и 2-оксид (**XCI**) [Sutherland et al., 1998b]:

XC

XCI

XCI

При трансформации фталазина (**XCIII**) в культуре клеток *Streptomyces viridosporus* был обнаружен только один метаболит – фталазинон-1 (**XCIV**) [Sutherland et al., 1998a]. Грибы *Fusarium verticillioides* (= *F. moniliforme*) и *A. niger* точно также трансформировали фталазин (**XCIII**) во фталазинон-1 (**XCIV**) [Sutherland et al., 1999; Sutherland et al., 2011]. В тоже время *C. elegans* окисляла фталазин (**XCIII**) с образованием *N*-оксида (**XCIV**) [Sutherland et al., 1999]:

XCIII

XCIV

XCv

Исследование микробной трансформации лекарства – мелоксикам (**XCvI**) грибом *Cunninghamella blakesleeana* NCIM 687 показало, что через пять дней происходит образование трех метаболитов – гидроксиметил-мелоксикам (**XCvII**, выход 93%), карбоксимелоксикам (**XCvIII**, выход – следовые количества) и метаболит (**XCIX**, выход 4%) [Shyam Prasad et al., 2009]:

XCvI

XCvII

XCvIII

XCIX

1.3. Трансформация акридина и его аналогов

В настоящее время ведутся исследования по изучению антималярийных свойств акридинов. Известно, что производные акридина [Vogtherr et al., 2003; Guetzoyna et al., 2009; Auparakkitanon et al., 2003], феноксазина [Ge et al., 2010] и фенотиазина [Kalkanidis et al., 2002] обладают антималярийной активностью. Производные фенантридина используются для лечения трипаносомоза [Voibessot et al., 2002].

Было показано, что трансформация акридина (C) растущей культурой гриба *C. elegans* ATCC 36112 в течение трех дней приводит к образованию преимущественно акридин-*транс*-1,2-дигидродиола (CIa) и небольших количеств 2-гидроксиакридина (CII) [Sutherland et al., 1994b]:

Клетки бактерии *Sphingomonas* sp. LH128 превращали акридин (C) в акридин-9-он (CIII) [Van Herwijnen et al., 2004]. Трансформация акридина (C) растущими клетками *Mycobacterium vanbaalenii* strain PYR-1 в течение 7 суток сопровождалась образованием четырех метаболитов – акридин *цис*-1,2-дигидродиола

(**CIb**, выход 1.1%), 4-гидроксиакридина (**CIv**, выход 5.4%), акридин-9-она (**CIИ** выход 1.1%), и 9,10-дигидроакридина (**CV**, выход 55.2%) [Sutherland et al., 2009]:

CIИ

CIv

CV

Акридин *цис*-1,2-дигидродиол (**CI**) был также получен в результате трансформации акридина (**C**) мутантным штаммом *Pseudomonas fluorescens* TTC1 (NCIMB 40605) [Bianchi et al., 1997].

Растущая культура *S. viridosporus* превращала фенантридин (**CVI**) в фенантридин-6-он (**CVII**, выход 25%) [Sutherland et al. 1998a]. При этом гриб *Umbelopsis ramanniana* превращал фенантридин (**CVI**) в фенантридин *N*-оксид (**CVIII**), а также в фенантридин-6-он (**CVII**) [Sutherland et al. 2005]:

CVI

CVII

CVIII

Культура клеток *Mycobacterium gilvum* LB307T окисляла бензо[5,6]хинолин (**CIX**) в 2-оксобензо[5,6]хинолин (**CX**) [Willumsen et al., 2001]

CIX

CX

Растущая культура *U. ramanniana* превращала бензо[5,6]хинолин (**CIX**) в *транс*-7,8-дигидродиол (**CXI**), 5,6-бензохинолин *N*-оксид (**CXII**) и 7-гидроксибензо[5,6]хинолин (**CXIII**) [Sutherland et al. 2005]:

CXI

CXII

CXIII

Гриб *U. ramanniana* превращал бензо[7,8]хинолин (**CXIV**) в *транс*-5,6-дигидродиол (**CXV**), *транс*-7,8-дигидродиол (**CXVI**) и 7-гидроксипроизводное (**CXVII**) [Sutherland et al. 2005]:

CXIV

CXV

CXVI

CXVII

В 1969 году была описана трансформация феназина (**CXVIII**) растущей культурой гриба *Aspergillus sclerotiorum* в 3-гидроксифеназин-1-карбоновую кислоту (**CXIX**) [Hill, Johnson, 1969]:

CXVIII

CXIX

1.4. Трансформация индола и его аналогов

Производные индола могут обладать антималярийной активностью [Agarwala et al., 2005; Kontnik, Clardy, 2008; Kaur et al., 2009], поэтому получение новых производных индола с помощью микроорганизмов может найти практическое применение в синтезе эффективных фармакологических средств.

Многие микроорганизмы способны осуществлять превращения индола (**CXX**) [Oshima et al., 1965; Fetzner, 1998; Ensley et al., 1983; Yin et al., 2005].

Бактерии *Desulfobacterium indolicum* и некоторые штаммы *P. putida* способны превращать индол (**CXX**) в индолин-2 (**CXXI**), индолин-2,3-дион (**CXXII**) и антраниловую кислоту (**XLVI**) [Johansen et al., 1997; Licht et al., 1997; Li et al., 2009]. Растущая культура гриба *A. niger* в течение 30 часов превращала индол (**CXX**) в *N*-формилантраниловую кислоту (**CXXIII**), а затем в антраниловую кислоту (**XLVI**) [Kamath, Vaidyanathan, 1990]:

CXX

CXXI

CXXII

CXXIII

Растущая культура гриба *Pleurotus ostreatus* превращала индол (**CXX**) в индолин-2,3-дион (**CXXII**) [Ren et al., 2006].

В результате трансформации индолил-3-уксусной кислоты (**CXXIV**) неразмножающимися клетками гриба *Claviceps purpurea* основным продуктом являлась 5-гидроксииндолил-3-уксусная кислота (**CXXV**) [Teuscher, Teuscher, 1965]:

CXXIV

CXXV

При трансформации индолил-3-ацетонитрила (**CXXVI**) в течение 13 дней грибом *B. bassiana* ССТ 3161 в качестве основного продукта был выделен 3-метилиндол (**CXXVII**, выход 46%) [Boaventura et al., 2004]:

CXXVI

CXXVII

В тоже время при трансформации триптамина (**CXXVIII**) грибом *A. niger* NRRL 4026 в течение 13 дней происходило образование 5-гидроксииндолил-3-ацетамида (**CXXIX**, выход 24%) [Boaventura et al., 2004]:

CXXVIII

CXXIX

Известно, что производные карбазола обладают фармакологическими свойствами, например синтетические гидроксикарбазолы обладают противоопухолевой активностью [Resnick et al., 1993]. Многие микроорганизмы способны модифицировать карбазол (**CXXX**) [Bressler, Fedorak, 2000; Larentis et al., 2011]. Например, бактерии *Pseudomonas* sp. NCIB 9816/11 и *Sphingomonas yanoikuyae* B8/36 превращали карбазол (**CXXX**) в 3-гидроксикарбазол (**CXXXI**) [Resnick et al., 1993]. С другой стороны бактерии *P. resinovorans* CA10, *Pseudomonas* sp. CA06 и *Nocardioidees aromaticivorans* IC177 превращали карбазол (**CXXX**) в 2'-амино-2,3-дигидроксибифенил (**CXXXII**), антраниловую кислоту (**XLVI**), 2-гидроксипента-2,4-диеновую кислоту (**CXXXIII**) и пировиноградную кислоту (**CXXXIV**) [Ouchiya et al., 1993; Nojiri et al., 2001; Inoue et al., 2006]:

CXXX

CXXXI

CXXXII

CXXXIII

CXXXIV

Клетки бактерий *Pseudomonas* sp. LD2 и *Flavobacterium* sp. превращали карбазол (**CXXX**) в индолил-3-уксусную кислоту (**CXXIV**) [Gieg et al., 1996; Obata et al., 1997].

Ralstonia sp. и другие бактерии окисляли карбазол (**CXXX**) в 1-, 3-, *N*-гидроксикарбазолы (**CXXXV**, **CXXXI**, и **CXXXVI**, соответственно) и 3-гидрокси-1,2,3,9-тетрагидрокарбазол-4-он (**CXXXVII**) [Waldau et al., 2009]:

Гриб *Aspergillus flavus* VKM F-1024 в течение двух суток превращал карбазол (**CXXX**) в три гидроксилированных производных - 3-гидроксикарбазол (**CXXXI**), как основной продукт и в небольших количествах 1-гидроксикарбазол (**CXXXV**) и 2-гидроксикарбазол (**CXXXVIII**) [Lobastova et al., 2004]:

Растущая культура *C. echinulata* превращала *N*-метилкарбазол (**CXXXIX**) в карбазол (**CXXX**), *N*-гидроксиметил карбазол (**CXL**), 3-гидроксикарбазол

(**CXXXI**) и 3-гидрокси-*N*-гидроксиметил карбазол (**CXLI**) [Yang, Davis, 1992].

CXXXIX

CXL

CXLI

Превращения *N*-бензоилкарбазола (**CXLII**) и *N*-ацетил карбазола (**CXLIII**) грибом *A. flavus* VKM F-1024 сопровождались образованием карбазола (**CXXX**), как основного продукта, и небольших количеств 1-, 2-, и 3-гидроксикарбазолов (**CXXXV**, **CXXXVIII** и **CXXXI**) [Lobastova et al., 2004]:

CXLII

CXLIII

Были исследованы пути метаболизма 3-этоксикарбонил- β -карболинов (**CXLIV**) культурами некоторых грибов и актиномицетов [Neef et al., 1982]. Культуры актиномицетов *Streptomyces lavendulae* ATCC 8664 и *S. griseus* ATCC 10137 гидроксилировали 4-этил и

4-пропил производные 3-этоксикарбонил-β-карболина (**CXLIV** с R = C₂H₅ или C₃H₇) с образованием соответствующих лактонов (**CXLV** и **CXLVI**) вследствие реакции переэтерификации. Выход продуктов составлял 7-8% [Neef et al., 1982]:

Растущая культура гриба *B. bassiana* ATCC 7159 гидроксилировала 3-этоксикарбонил-β-карболины (**CXLIV**) с образованием смеси глюкозидов. Только в случае 4-незамещенного 3-этоксикарбонил-β-карболина (**CXLIV**, R=H) происходило образование негликозилированного 6-гидрокси производного (**CXLVII**, выход 62%). Если в положении 4 субстрата (**CXLIV**) находился алкильный заместитель, то в продуктах трансформации присутствовали 6- и 8-глюкозиды (**CXLVIII** и **CXLIX**, соответственно). Увеличение длины цепи алкильного заместителя приводило к увеличению выхода 8-глюкозида (**CXLIX**) [Neef et al., 1982]:

CXLVII, R=H

CXLVIII, R=CH₃; C₂H₅; C₃H₇

CXLIX, R=CH₃; C₂H₅; C₃H₇

Глава 2. Микробиологический синтез производных антималярийных лекарств из серии хинолонов

Хинолоны являются объектами изучения многих лабораторий и применяются в клинической медицине против грамположительных и грамотрицательных бактерий [Owens, Ambrose, 2000]. Вместе с тем, к настоящему времени известно, что 4-хинолоны проявляют противоопухолевую, противовирусную (в отношении гепатита В, С, ВИЧ и вирусов герпеса), антиаллергическую, противотуберкулезную, иммуномодулирующую, противогипоксическую, антидиабетическую активности [Boteva, Krasnykh, 2009]. Выяснено, что действие хинолонов распространяется на разные виды малярийного плазмодия [Mahmoudi et al., 2003]. Различия в молекулярной структуре и активности хинолонов *in vitro* составляют основу их классификации

[Ball, 2000; King et al., 2000; Schellhorn, Andriole, 1998; Oliphant, 2002].

Антимикробная активность первого поколения хинолонов (например, налидиксовой кислоты [Lescher et al., 1962], оксолиновой кислоты [Pianotti et al., 1968], циноксаина [Giamarellou, Jackson, 1975], пиромидиновой кислоты [Shimizu et al., 1975], пипемидиновой кислоты [Sun et al., 2010] и флумекина) была высокой в отношении аэробных грамотрицательных бактерий, но не очень высокой в отношении аэробных грамположительных бактерий и анаэробных бактерий. В 1980 году появилось второе поколение хинолонов [Appelbaum, Hunter, 2000], когда был синтезирован норфлоксацин [Wise, 1984] путем введения атома фтора в положение 6 молекулы 4-хинолона и диаминопиперазина в положение 7 [Brighty, Gootz, 2000].

Эти модификации позволили хинолонам обрести антимикробную активность в отношении аэробных грамположительных бактерий, а также повысить их активность в отношении грамотрицательных бактерий. Хинолоны второго поколения включают в себя такие антибиотики, как ципрофлоксацин [Green, Tillotson, 1997], офлоксацин [Crumplin, Odell, 1987], эноксацин [Mukherjee et al., 2005], флероксацин [Balfour et al., 1995], ломефлоксацин [Sultana et al., 2005], пефлоксацин [Jones, 1989] и руфлоксацин [Andersson, MacGowan, 2003; Andriole, 2000].

Разработанные впоследствии хинолоны третьего поколения такие, как грепафлоксацин, гатифлоксацин, спарфлоксацин, энрофлоксацин, данофлоксацин и прадофлоксацин были эффективны в отношении грамположительных бактерий, в частности,

пневмококков и обладали высокой активностью в отношении анаэробных бактерий [Andriole, 2000].

Четвертое поколение хинолонов (например, trovafloxacin, clinafloxacin, sitafloxacin, moxifloxacin и gemifloxacin) обладают высокой активностью в отношении анаэробов и пневмококков [Andriole, 2000; Andersson, MacGowan, 2003].

Привлечение микробных технологий в сфере модификации хинолонов позволит получить производные, обладающие новыми терапевтическими свойствами для лечения многих болезней, в том числе и малярии [Mahmoudi et al., 2003; Parshikov et al., 2000-2002]

2.1. Трансформация хинолонов первого поколения и их аналогов

Известно, что налидиксовая кислота обладает антималярийными свойствами [Divo et al., 1988; Mahmoudi et al., 2003]. Была изучена трансформация налидиксовой кислоты (**CL**) растущей культурой гриба *Penicillium adametzi* 737. Через 24 часа наблюдалось образование гидроксиметилпроизводного (**CLI**) с выходом достигающим 60%, а его дальнейшее окисление приводило к образованию 3,7-дикарбоновой кислоты (**CLII**) [Hamilton et al., 1969]:

Представляет интерес микробная трансформация аналогов налидиксовой кислоты. В растущей культуре гриба *P. adametzi* ATCC 10407 наблюдалось преимущественное окисление метильной группы 3-карбокси-7-метил-1-этилхинолона-4 (**CLIII**) до гидроксиметильной (**CLIV**), тогда как ароматические атомы углерода не затрагивались [Kieslich et al., 1973]:

CLIII

CLIV

Аналогичная картина наблюдается при окислении различными микроорганизмами более сложного хинолона (**CLV**), содержащего гидрированный цикл - 1-этил-4-оксо-1,4,6,7,8,9-гексагидробензо-[γ]-хинолин-3-карбоновой кислоты [Kieslich et al., 1973]:

CLV

CLVI

CLVII

CLVIII

Гриб *B. bassiana* ATCC 7159 вводил гидроксильную группу в положение 6 соединения (**CLV**) с образованием продукта трансформации (**CLVI**); гриб *P. adametzi* - в положения 7 и 8 с образованием продуктов трансформации (**CLVII** и **CLVIII**); клетки культуры *Streptomyces achromogenes* в положение 6, 7 и 8 с образованием продуктов трансформации (**CLVI**, **CLVII** и **CLVIII**) [Kieslich et al., 1973].

Известно, что аналоги акроницина (акридоны) обладают антималярийной активностью [Fujioka et al., 1989; Fujioka et al., 1990; Basco et al., 1994; Hari et al., 2010]. При окислении акроницина (**CLIX**) растущими культурами грибов рода *Cunninghamella* наблюдалось гидроксирование бензольного кольца [Betts et al., 1974]. При этом наиболее активный штамм *C. echinulata* NRRL 3665 в течение 70 часов превращал исходное вещество в 9-гидроксиакроницин (**CLX**) с выходом 30% [Betts et al., 1974]:

При трансформации флумекина (**CLXI**) растущей культурой гриба *C. elegans* в течение 7 суток наблюдалось образование диастереомеров 7-гидроксифлумекина (**CLXII**, выход 23%) и (**CLXIII**,

выход 43%), а также 7-оксофлумекина (**CLXIV**, выход 11%) [Williams et al., 2007]:

CLXI

CLXII

CLXIII

CLXIV

2.2. Трансформация хинолонов второго поколения

Известно, что появление норфлоксацина, положило начало новому (второму) поколению хинолонов [Brighty, Gootz, 2000]. Лабораторные испытания показали, что норфлоксацин обладает антималярийной активностью [Mahmoudi et al., 2003; Sarma, 1989].

Некоторыми исследователями были описаны микробные превращения норфлоксацина (**CLXV**) и ципрофлоксацина (**CLXVI**); например, при их трансформации растущей культурой *Escherichia coli* наблюдалось образование *N*-ацетилнорфлоксацина (**CLXVII**) и *N*-ацетилципрофлоксацина (**CLXVIII**) [Jung et al., 2009]:

CLXV, R=C₂H₅

CLXVI, R=C₃H₅

CLXVII, R=C₂H₅

CLXVIII, R=C₃H₅

При трансформации норфлоксацина (**CLXV**) растущей культурой *Microbacterium* sp. 4N2-2 в течение 14 суток было обнаружено четыре метаболита: *N*-ацетилнорфлоксацин (**CLXVII**), продукт элиминирования этилена из *N*-ацетилнорфлоксацина (**CLXIX**), а также два гидроксипроизводных - 6-гидроксинорфлоксацин (**CLXX**) и 8-гидроксинорфлоксацин (**CLXXI**) [Kim et al., 2011]:

CLXIX

CLXX

CLXXI

Ципрофлоксацин (**CLXVI**) известен своими антималярийными свойствами [Watt et al., 1991], поэтому внимание исследователей привлекают новые способы получения производных этого лекарства.

Трансформация ципрофлоксацина (**CLXVI**) в течение 90 часов грибом *Gloeophyllum striatum* показала образование 11 метаболитов. Основными продуктами процесса являлись моногидроксилированные производные: 3-гидроксиципрофлоксацин (**CLXXII**), 6- и 8-гидроксипроизводные (аналогичные гидроксипроизводным **CLXX** и **CLXXI** норфлоксацина); дигидроксилированные производные: **CLXXIII** и **CLXXIV**; продукт элиминирования этилена из пиперазинового кольца (**CLXXV**) и продукт деградации пиперазинового кольца - 7-аминоципрофлоксацин (**CLXXVI**) [Wetzstein et al., 1999]:

CLXXII

CLXXIII

CLXXIV

CLXXV

CLXXVI

Трансформация норфлоксацина (**CLXV**) [Adjei et al., 2006] и ципрофлоксацина (**CLXVI**) [Adjei et al., 2007] растущей культурой *Mycobacterium glivum* приводила к образованию ацелированных продуктов **CLXVII** и **CLXVIII**, а также *N*-нитрозонорфлоксацина (**CLXXVII**) и *N*-нитрозоципрофлоксацина (**CLXXVIII**):

CLXXVII, R=C₂H₅

CLXXVIII, R=C₃H₅

2.3. Трансформация хинолонов третьего поколения

Хинолоны третьего поколения такие, как энрофлоксацин [Sellyei et al., 2009], сарафлоксацин [Edens et al., 1997; Amjad et al., 2006; Abd El-Ghany et al., 2011], данофлоксацин [Sappal et al., 2009], прадофлоксацин [Wetzstein et al., 2005], также представляют интерес с точки зрения их модификации путем введения дополнительных функциональных групп с помощью микробиологического синтеза.

При трансформации энрофлоксацина (**CLXXIX**) в течение 7 дней грибом *G. striatum* было выделены 11 метаболитов. Наибольший интерес для дальнейшего органического синтеза представляли

гидроксипроизводные (**CLXXX-CLXXXIV**) [Wetzstein et al., 1997a]:

Два других полученных метаболита являются типичными для процессов микробного окисления фторхинолонов: продукт элиминирования этилена из энрофлоксацина (**CLXXXV**) и 7-аминоципрофлоксацин производное (**CLXXVI**) [Wetzstein et al., 1997a].

В более поздних работах помимо большого количества метаболитов была описана *N*-окись

энрофлоксацина (**CLXXXVI**) – еще один типичный метаболит, полученный при окислении энрофлоксацина грибом *G. striatum* [Wetzstein et al., 1997a; Wetzstein et al., 2006; Karl et al., 2006]:

При трансформации данофлоксацина (**CLXXXVII**) культурами *Mycobacterium smegmatis* UI AM-563 и *Pseudomonas fluorescens* UI AM-670 было выделено два метаболита - *N*-деметилданофлоксацин (**CLXXXVIII**) и 7-аминоданофлоксацин производное (**CLXXXIX**) [Chen et al., 1997]:

Была изучена трансформация прадофлоксацина (**CXC**) растущей культурой гриба *G. striatum* DSM 9592 [Wetzstein et al., 2012]:

CXC

В результате было выделено шесть основных метаболитов: 3-гидрокси-8-циано-прадофлоксацин (**CXCI**, выход 3.0%), 6-гидрокси-8-циано-прадофлоксацин (**CXCII**, выход 9.0%), 5,6-дигидрокси-8-циано-прадофлоксацин (**CXCIII**, выход 3.0%), 8-гидрокси-прадофлоксацин (**CXCIV**, выход 1.0%), аминопроизводное (**CXCV**, выход 1.0%) и 6-[(E/Z)-1-циано-2-гидроксиэтилен]-1-циклопропил-4-оксо-1,4-дигидро-3-пиридинкарбоновая кислота (**CXCVI**, выход 1.0%) [Wetzstein et al., 2012]:

CXCI

CXCI

CXCI

CXCI

CXCI

CXCI

2.4. Трансформация хинолонов четвертого поколения

В литературе не так много сведений о микробных превращениях хинолонов четвертого поколения.

В процессе микробного окисления моксифлоксацина (**CXCVII**) в течение 3 суток грибом *G. striatum* DSM 9592 было выделено несколько метаболитов, среди них – 3-гидроксипроизводное (**CXCVIII**), 6-гидроксимоксифлоксацин (**CXCIX**), а также деметилированное производное (**CC**) [Wetzstein et al., 1997b]:

CXCVII

CXCVIII

CXCVIX

CC

Глава 3. Микробиологический синтез производных антималярийных лекарств из серии насыщенных азотистых гетероциклов

Насыщенные азотсодержащие гетероциклические соединения могут обладать лекарственными свойствами, а так же служить фрагментами молекул многих лекарств. Например, выделенные из асцидии *Clavelina lepadiformis* алкалоиды – лепадины D, E и F, содержащие пиперидин в качестве основного фрагмента молекулы обладают антималярийной активностью [Fattorusso, Taglialatela-Scafati, 2009; Wright et al., 2002]. Производные азиридина используются в синтезе антималярийных лекарств [Hooghe et al., 2011]. Пирролидины и пиперидины используются как заместители в синтезе полусинтетических антималярийных лекарств на основе артемизинина [Racorel et al., 2010].

В связи с этим возрастает целесообразность новых разработок в области микробного синтеза производных насыщенных азотистых гетероциклов для органического синтеза, биотехнологических и фармакологических производств, чтобы удовлетворить, например, потребность в оптически активных интермедиатах [Faber, 2004; Baker, 1987; Duran et al., 2000].

3.1. Трансформация азетидина и его производных

Среди восстановленных азотсодержащих гетероциклов большой интерес представляет трансформация моноциклических β -лактамов, так как они зачастую обладают интересными фармакологическими свойствами например, существуют β -лактамные антибиотики (пенициллины,

цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы, пенемы). Кроме того, 3-азидо-, 3-амино- и 3-(1,2,3-триазол-1-ил)- β -лактамы были синтезированы и исследованы, как средства против *P. falciparum* [Singh et al., 2011]. Также недавно была синтезирована бифункциональная гибридная структура в качестве потенциального антималярийного средства на основе 7-хлорхинолина и β -лактама [Singh et al., 2012].

При трансформации моноциклического β -лактама (**CCI**) растущей культурой гриба *B. bassiana* ATCC 7159 выход гидроксипроизводного (**CCII**) составлял 10%; образование второго продукта (**CCIII**) с выходом 20% происходило при отщеплении бензильного радикала [Archelas et al., 1988]:

Восстановление α -кето- β -лактама (**CCIV**) растущими клетками дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* приводило в течение пяти суток к образованию *цис*-гидроксипроизводного (**CCV**, выход 62%) и *транс*-гидроксипроизводного (**CCVI**, выход 38%) [Mihovilovic et al., 2005]:

Превращение азетидин-2-карбоновой кислоты (**CCVII**) гидролазой *Pseudomonas* sp. strain A2C сопровождалось образованием 2-гидрокси-4-аминомасляной кислоты (**CCVIII**) [Gross et al., 2008]:

CCVII

CCVIII

Гидроксילирование *N*-замещенных азетидинов (**CCIX**, R= CO₂C₆H₅; CO₂*t*-Bu) клетками бактерии *Sphingomonas* sp. HXN-200 приводило к образованию гидроксипроизводных (**CCX**, R= CO₂C₆H₅; CO₂*t*-Bu) в положении 3 гетероциклического кольца с выходами 91–98% [Chang et al., 2002]:

CCIX

CCX

3.2. Трансформация пирролидина и его производных

Пирролидиновый фрагмент является частью молекулы антибиотика - клиндамицина, у которого обнаружены противомаларийные свойства [Lell, Kremsner, 2002]. Кроме того, производные пирролидина обладают способностью ингибировать рост хлорохин-устойчивых штаммов *P. falciparum* [Mendoza et al., 2011]. Поэтому, с фармакологической точки зрения интересны соединения, имеющие пять или более атомов в гетероциклическом кольце с общей формулой (**CCXI**) [Archelas et al., 1986]:

CCXI

CCXII

Они могут также рассматриваться как аналоги γ -амино- β -гидроксимасляной кислоты (**CCXII**), имеющей важное медицинское значение [Archelas et al., 1986].

Была изучена возможность гидроксирования *N*-замещенных пирролидинов и их аналогов растущей культурой *B. bassiana* ATCC 7159. В результате трансформации 1-бензилпирролидона-2 (**CCXIII**) наблюдалось образование оптически активного 1-бензил-5-гидрокси-2-пирролидона (**CCXIV**, выход 12 %) и бензальдегида (**CCXV**, выход 2 %) [Srairi, Maurey, 1987]:

CCXIII

CCXIV

CCXV

При трансформации 1-бензоилпирролидона-2 (**CCXVI**) в инкубационной смеси был обнаружен оптически активный 1-бензоил-4-гидрокси-2-пирролидон (**CCXVII**, выход 21 %) в смеси с бензамидом (**CCXVIII**) [Srairi, Maurey, 1987]:

CCXVI

CCXVII

CCXVIII

В процессе трансформации 1-бензоилпирролидина (**CCXIX**) происходило гидроксирование углеродного атома в положении 2 с раскрытием цикла и образованием *N*-(4-гидроксibuтил)бензамида (**CCXX**, выход 8 %) [Archelas et al., 1986]:

CCXIX

CCXX

При гидроксировании 1-фенацилпирролидона-2 (**CCXXI**) грибом *B. bassiana* ATCC 7159 процесс протекал через стадию образования промежуточного соединения - 1-фенацил-5-гидроксипирролидона-2 (**CCXXII**), а конечный продукт - 1-фенацилпирролидиндион (**CCXXIII**) образовывался с выходом 23 % [Srairi, Maurey, 1987]:

CCXXI

CCXXII

CCXXIII

Дальнейшее изучение превращений замещенных пирролидонов показало, что растущая культура *B.*

bassiana ATCC 7159 гидроксилировала 5-метил-1-бензоилпирролидон-2 (**CCXXXIV**), как в положение 3 (**CCXXXV**, выход 11%), так и в положение 4 гетерокольца (**CCXXXVI**, выход 12%), процесс сопровождался образованием бензамида (**CCXVIII**) [Srairi, Maurey, 1987]:

3.3. Трансформация пиперидина и его производных

Замещенные пиперидины являются базовыми структурами природных и синтетических соединений с большим спектром биологической активности [Sun et al., 2000]. В течение последних 20 лет тысячи производных пиперидина были упомянуты в литературе по результатам доклинических и клинических исследований [Weintraub et al., 2003]. Некоторые производные пиперидина, например, фебрифугин являются противомаларийными лекарствами [Taniguchi, Ogasawara, 2000].

В последние десятилетия получила свое развитие и микробная химия пиперидинов. В результате использования в качестве субстрата для трансформации 1-бензоилпиперидина (**CCXXVII**) различными группами исследователей при разных условиях эксперимента был выделен 1-бензоил-4-гидроксипиперидин (**CCXXVIII**) с выходом 18 % (*B. bassiana* ATCC 7159) [Johnson et al.,

1968a]; 7 % (*B. bassiana* ATCC 7159) [Archelas et al., 1986]:

Трансформация 1-(4-ацетилфенил)-пиперидина (**CCXXIX**) грибом *B. bassiana* ATCC 7159 сопровождалась образованием 4-гидрокси-1-(4-ацетилфенил)-пиперидина (**CCXXX**) с выходом 20% [Johnson et al., 1992]:

Позднее, этот результат был подтвержден другими авторами [Osorio-Lozada et al., 2008].

При введении метильного заместителя в гетероциклическое кольцо процесс трансформации шел по-другому. В случае трансформации 1-бензоил-4-метилпиперидина (**CCXXXI**) растущей культурой *B. bassiana* ATCC 7159 наряду с 4-гидроксипроизводным

(**ССXXXII**, выход 13%) был получен 1-бензоил-4-гидроксиметилпиперидин (**ССXXXIII**, выход 23%) [Johnson et al., 1969]:

В тоже время, изомерный 1-бензоил-3-метилпиперидин (**ССXXXIV**) гидроксировался как в положение 4 (**ССXXXV**, выход 6%), так и в положение 3 гетерокольца (**ССXXXVI**, выход 7%) [Johnson et al., 1969]:

Для соединения с двумя метильными заместителями в гетерокольце - 1-бензоил-2,5-диметилпиперидина (**ССXXXVII**) грибом *B. bassiana* ATCC 7159 происходило гидроксирование в положение 3 гетерокольца (**ССXXXVIII**, выход 49%) [Johnson et al., 1969]:

Введение в гетерокольцо кетогруппы частично меняло направление гидроксिलлирования. При росте *B. bassiana* ATCC 7159 в присутствии 1-бензилпиперидона (**CCXXXIX**) в инкубационной смеси наряду с 1-бензил-4-гидроксипиперидоном-2 (**CCXL**, выход 10 %) был обнаружен нестабильный 1-бензил-6-гидроксипиперидон-2 (**CCXLI**, выход 5%), который затем спонтанно превращался в продукт его дегидратации (1-бензил-2-оксо-1,2,3,4,-тетрагидропиридин) (**CCXLII**) [Archelas et al., 1986]:

При гидроксिलировании 1-бензоилпиперидона-2 (**CCXLIII**) в растущей культуре *B. bassiana* ATCC 7159 из инкубационной смеси наряду с бензамидом (**CCXVIII**) был выделен оптически активный 1-бензоил-4-гидроксипиперидон-2 (**CCXLIV**) с выходом 27 % [Archelas et al., 1986]:

При трансформации 1-(4-толилсульфонил)-4-метиленипиперидина (**CCXLV**) процесс также шел региоселективно с образованием рацемического 4-гидрокси-4-гидроксиметил-1-(4-толилсульфонил)пиперидина (**CCXLVI**, выход 20%) [Johnson et al., 1992]:

3.4. Трансформация азепана и его производных

Азепаны могут быть использованы для лечения малярии. Была синтезирована серия производных 3-азабицикло-[3,2,2]-нонана, которые были эффективны для лечения и профилактики малярии и трипаносомозов [Seebacher, Weis, 2011]. За последние 50 лет трансформация производных азепана (гексаметиленмина) изучалась коллективами нескольких лабораторий.

При трансформации 1-бензоилгексаметиленimina (**CCXLVII**) растущей культурой *B. bassiana* ATCC 7159 происходило образование двух оптически активных 3- и 4-гидроксипроизводных (**CCXLVIII**, выход 3% и **CCXLIX**, выход 11%) и кетона (**CCL**, выход 10%) с карбонильной группой в положении 3 гетерокольца [Archelas et al., 1986]:

По данным других авторов гриб *B. bassiana* ATCC 7159 окислял 1-бензоилгексаметиленimin (**CCXLVII**) в смесь 3- и 4-оксо-1-бензоилгексаметилениминов (**CCL** и **CCLI**), 4-гидроксипроизводное (**CCXLIX**) также присутствовало в смеси продуктов трансформации [Johnson et al., 1968a].

Трансформация 1-(4-толилсульфонил)-гексаметиленimina (**CCLII**) сопровождалась образованием одного 4-оксопроизводного (**CCLIII**) [Johnson et al., 1968a]:

Была исследована способность бактерии *Gulosibacter molinivorax* ON4 к окислению молината (**CCLIV**), которая проходила в несколько стадий: азепан-1-карбоновая кислота (**CCLV**), гексаметиленимин (**CCLVI**), капролактam (**CCLVII**); в дальнейшем процесс сопровождался раскрытием гетерокольца [Barreiros et al., 2008]:

При трансформации 4-метил-1-бензоилгексаметиленимина (**CCLVIII**) растущей культурой *B. bassiana* ATCC 7159 в инкубационной смеси наряду с оксипроизводным (**CCLIX**, выход 11 %) был обнаружен второй продукт окисления с гидроксиметильной группой (**CCLX**, выход 29 %) [Johnson et al., 1968a]:

Усложнение молекулярной структуры гексаметиленимина приводит к аналогичным результатам. Например, при трансформации 3-бензоил-3-азабицикло[3,2,2]-нонана (**CCLXI**) культурой *B. bassiana* ATCC 7159, в инкубационной смеси были обнаружены

гидрокси- и оксипроизводные (**CCLXII**, выход 50% и **CCLXIII**, выход 22%) [Johnson et al., 1968b]:

При гидроксировании 1-бензилкапролактама (**CCLXIV**) в культуре *B. bassiana* ATCC 7159 образуются два оптически активных изомерных гидроксипроизводных (**CCLXV** и **CCLXVI**) [Archelas et al., 1986]:

3.5. Трансформация азоцина и его производных

Несмотря на то, что азоцины (и их производные) могут являться лекарственными средствами [Fotso et al., 2006; Носарт et al., 2011], их микробиологическая трансформация малоизучена.

В процессе трансформации 3-бензоил-3-азабицикло-[3,2,2]-нонана (**CCLXVII**) растущей культурой *B. bassiana* ATCC 7159 был обнаружен только

один продукт - гидроксипроизводное (**CCLXVIII**, выход 60-70%) [Johnson et al., 1968b]:

Глава 4. Микробиологический синтез производных антималярийных лекарств из серии терпеноидов

Терпеноиды (изопреноиды) делятся на следующие подклассы: изопрен, монотерпены, сесквитерпены, дитерпены, тритерпены, тетратерпеноиды, политерпены [Newman, 1972; Dewick, 2002].

Терпеноиды входят в состав эфирных масел растений и широко используются как химиотерапевтические средства для лечения малярии и других видов лихорадки [Titanji et al., 2008; Kaur et al., 2009; Khamsan et al., 2011]. Большое количество терпеноидов полученных из растений было очищено и проверено на активность к малярийному плазмодию *in vitro* [Batista et al., 2009; Bero et al., 2009; Kaur et al., 2009; Chaturvedi, 2011; Nogueira, Lopes, 2011].

Среди сесквитерпенов артемизинин [Klayman, 1985] и его аналоги оказались весьма эффективными лекарствами против хлорохин-резистентных штаммов *P. falciparum*. Приобретение устойчивости малярийных паразитов к существующим лекарственным средствам объясняет постоянную потребность в новых противомаларийных препаратах [Price et al., 2011; Noedl et al., 2008; Wongsrichanalai, Meshnick, 2008; Dondorp et al., 2010; O'Brien et al., 2011].

Некоторые аналоги артемизинина получают полусинтетическим путем. Например, артемизинин может быть восстановлен до дигидроартемизинина [Vroman et al., 1999; Avery et al., 2002].

Однако, химические изменения при определенных позициях углеродных атомов остаются проблемой для химиков [Avery et al., 2002]. Многие микроорганизмы, в

частности грибы имеют способность к регио- и стереоселективной трансформации терпеноидов [Sutherland, 2004; Carvalho, Fonseca, 2006; Simeó, Sinisterra, 2009].

4.1. Трансформация монотерпенов

Было выяснено, что эфирные масла, содержащиеся в лимонной траве *Сymbopogon citratus*, растущей в Индии и на Шри-Ланке содержат монотерпены: цитраль, гераниаль, нераль, мирцен, гераниол, нерол, цитронеллаль и лимонен в качестве основных компонентов [Ravinder et al., 2010; Schaneberg, Khan, 2002]. Было установлено, что экстракт эфирных масел из *C. citratus* на 86,6% (от активности хлорохина) подавляют рост *Plasmodium berghei* [Tchoumboungnan et al., 2005]. Производные лимонена обладают активностью против лейшманиоза [Ferrarini et al., 2008; Moura et al., 2001].

Известно, что грибы из родов *Aspergillus* и *Penicillium* могут трансформировать цитраль [Larroche, Gros, 1989; Demyttenaere, De Pooter, 1998; Demyttenaere et al., 2000]. Например, растущая культура гриба *Penicillium* sp. через три недели трансформировала цитраль (CCLXIX) в шесть различных метаболитов с суммарным выходом 67.4 %: тимол (CCLXX, 21.5 %), лимонен (CCLXXI, 3.1 %), α -пинен (CCLXXII, 3.7 %), гераниол (CCLXXIII, 6.8 %) , гераниаль (CCLXXIV, 18.6 %) и нерол (CCLXXV, 13.7 %) [Esmaeili, Tavassoli, 2010]:

При трансформации мирцена (CCLXXVI) бактерией *Pseudomonas aeruginosa* образование продуктов зависело от времени трансформации: через 1.5 сут образовывались дигидролиналол (CCLXXVII, 79.5%) и 2,6-диметилоктан (CCLXXVIII, 9.3%), тогда как через 3 сут продуктами были α -терпинеол (CCLXXIX, 7.7%) и 2,6-диметилоктан (CCXC, 90.0%) [Esmaeili, Hashemi, 2011]:

Растущая культура *Rhodococcus* sp. региоселективно превращала гераниол (**CCLXXXI**) в гераниловую кислоту (**CCLXXXII**) в течение 12.5 часов [Chatterjee, 2004]:

CCLXXXI

CCLXXXII

Растущая культура *Rhodotorula minuta* через 8 часов восстанавливала L-(-)-цитронеллаль (**CCLXXXIII**) в L-(-)-цитронеллол (**CCLXXXIV**) с выходом 78.3% [Velankar, Heble, 2003]:

CCLXXXIII

CCLXXXIV

Растущая культура *Fusarium verticilloides* за 12 часов превращает R-(+)-лимонен (**CCLXXXV**) в R-(+)-периллиловый спирт (**CCLXXXVI**) с выходом 12% [Oliveira, Strapasson, 2000]:

CCLXXXV

CCLXXXVI

Из всех приведенных трансформаций наибольший интерес представляет образование гидроксилированных производных, которые могут быть использованы в синтезе лекарств.

4.2. Трансформация сесквитерпенов

Артемизинин (**CCLXXXVII**) является одним из наиболее важных антималярийных сесквитерпеноидов получаемых из растений [Klayman, 1985; Luo, Shen, 1987; Liao, 2009], однако были описаны и некоторые другие сесквитерпеноиды, например артеаннуин В или артедиффусин [Elmarakby et al., 1987; Rustaiyan et al., 2011]. В результате экспериментов по трансформации терпеноидов иногда получают метаболиты с низкой активностью [Liu et al., 2006]; с другой стороны, неактивные или малоактивные вещества могут быть превращены в высокоактивные с помощью микробных превращений [Musharraf et al., 2010; Parshikov, 2016-2018; Parshikov et al., 2018].

Множество проблем, связанных с использованием артемизинина, таких как низкая растворимость в воде и др., побудили ученых к разработке новых способов получения производных артемизинина [Vroman et al., 1999].

Растущая культура гриба *Aspergillus flavus* за 48 часов превращала артемизинин (**CCLXXXVII**) в деоксиартемизинин (**CCLXXXVIII**) с выходом 30.5 % [Srivastava et al., 2009]:

CCLXXXVII

CCLXXXVIII

Была описана трансформация артемизинина (**CCLXXXVII**) растущей культурой *Streptomyces griseus* ATCC 13273 в четыре различных метаболита: 7 β -гидроксиартемизинин (**CCCLXXXIX**, выход 16.1%), 4 α -гидрокси-1-деоксиартемизинин (**CCXC**, выход 9.5 %), 7 α -гидроксиартемизинин (**CCXCI**, выход 16.5 %) и артемизинон-7 (**CCXCII**, выход 12.5%) [Liu et al., 2006]:

CCCLXXXIX

CCXC

CCXCI

CCXCII

При трансформации артемизинина (**CCLXXXVII**) грибами *Aspergillus niger* AS 3.795 и *Cunninghamella echinulata* AS 3.3400 происходило образование двух гидроксипроизводных: 4 α -гидрокси-1-деоксиартемизинин (**CCXC**, выход 15%) и 6 β -

гидроксиартемизинин (**ССХСIII**, выход 50%), соответственно [Zhan et al., 2002]:

ССХСIII

ССХСIV

Была также исследована возможность биотрансформации других природных сесквитерпеноидов. Так, артеаннуин В (**ССХСIV**) - терпеноид синтезируемый *A. annua* был трансформирован бактерией *Microbacterium trichotecenolyticum* в артемизинин (**ССLXXXVII**) [Tatineni et al., 2006)].

Синтетические аналоги артемизинина также вызывают интерес исследователей для их микробиологических модификаций. Например, растущая культура *Mucor ramannianus* 1839 в течение 12 суток превращала 10-деоксоартемизинин (**ССХСV**) в четыре метаболита: 6β-гидрокси-10-деоксоартемизинин (**ССХСVI**, выход 6 %), 4α-гидрокси-1,10-деоксоартемизинин (**ССХСVII**, выход 20%), 7β-гидрокси-10-деоксоартемизинин (**ССХСVIII**, выход 45%) и продукт перестройки скелета артемизинина (**ССХСIX**, следы) [Medeiros et al. 2002]:

CCXCV

CCXCVI

CCXCVII

CCXCVIII

CCXCIX

Один из синтетических аналогов артемизинина – артемизитен (CCC) был метаболизирован грибом *Aspergillus niger* NRRL 599 в 9 α -артемизинин (CCCI), 7 β -гидрокси-1-деокси-9 α -артемизинин (CCCII) и 7 β -гидрокси-9 α -артемизинин (CCCIII) [Orabi et al., 1999]:

CCC

CCCI

CCCII

CCCIII

4.3. Трансформация дитерпенов

Многие дитерпены обладают антималярийной активностью, например, представители кауранового ряда [García et al., 2007; Titanji et al., 2008; Kaur et al., 2009]. Гриб *Cephalosporium aphidicola* CCT 2163 в растущей культуре за 13 суток гидроксимирует энткауран-16-ен-19-ол (CCCIV) с образованием двух продуктов – энткауран-16β,19-диол (CCCV, выход 54 %) и энткауран-16 β,17,19-триол (CCCVI, выход 18.6 %) [Rocha et al., 2009]:

Производные пимарана также являются антималярийными средствами [Thongnest et al., 2005]. Растущая культура *Glomerella cingulata* за десять суток региоселективно трансформировала энт-пимаран (CCCVII) в производное CCCVIII (выход 18.3 %). В тоже время гриб *Mucor rouxii* за семь суток превращал CCCVII в производные CCCIX (выход 2.8 %) и CCCX (выход 2.1 %) [Severiano et al., 2010]:

Растущая культура гриба *Aspergillus niger* ATCC 16404 за 15 суток региоселективно превращала имбрикатоловую кислоту (**СССXI**) в 1 α -гидроксиимбрикатоловую кислоту (**СССXII**, выход 1.5 %), в то время как *Rhizopus stolonifer* UBA6 вместо этого синтезирует 15-гидрокси-8,17-эпоксилабдан-19-овую кислоту (**СССXIII**) [Schmeda-Hirschmann et al., 2007]:

СССXI

СССXII

СССXIII

Кроме того, растущая культура гриба *Aspergillus niger* ATCC 16404 за 25 дней региоселективно превращает ятрофон (**СССXIV**) в 9 β -гидрокси-исабеллион (**СССXV**, выход 0.65 %) [Pertino et al., 2007]:

СССXIV

СССXV

Некоторые аналоги мулин-11,13-диен-20-овой кислоты содержащиеся в растении *Azorella compacta* обладают антиплазмодной активностью [Loyola et al., 2004]. Гриб *Mucor plumbeus* IMI 116688 в растущей культуре за 15 суток превращал мулин-11,13-диен-20-

овую кислоту (**СССХVI**) в два метаболита: 16-гидроксимулин-11,13-диен-20-овую кислоту (**СССХVII**, выход 0.8 %) и 7 α ,16-дигидроксимулин-11,13-диен-20-овую кислоту (**СССХVIII**, выход 0.75 %) [Areche et al., 2008]:

СССХVI

СССХVII

СССХVIII

4.4. Трансформация тритерпенов

Среди тритерпенов лупанового ряда встречаются производные обладающие антималярийной активностью [Suksamrarn et al., 2006; Kaur et al., 2009].

Была изучена трансформация лупеола мицелиальными грибами. Гриб *Aspergillus ochraceus* за 10 суток превращал лупеол (**СССХIX**) в два метаболита: **СССXX** (выход 19.0 %) и **СССXXI** (выход 11.1 %) [De Carvalho et al., 2010]:

СССХIX

СССXX

СССXXI

В тоже время гриб *Micor rouxii* за 10 суток превращал лупеол (**СССХІХ**) в два метаболита: **СССХХІІ** (выход 26.5 %) и **СССХХІІІ** (выход 16.0 %) [De Carvalho et al., 2010]:

СССХХІІ

СССХХІІІ

Известно, что бетулиновая кислота обладают антималерийной активностью [Sá et al., 2009]. Гриб *Colletotrichum* sp. превращал бетулиновую кислоту (**СССХХІV**) в 15 α -гидрокси-3-оксолуп-20(29)-ен-28-овую кислоту (**СССХХV**, выход 2.34 %) [Bastos et al., 2007]:

СССХХІV

СССХХV

Некоторые олеановые кислоты из растений применяемых в медицине обладают антималерийной

активностью [Cimanga et al., 2006; Kaur et al., 2009]. Гриб *Absidia glauca* CGMCC 3.67 трансформировал 3-оксоолеановую кислоту (**СССХХVI**) в три новых гидроксипроизводных - 1 β -гидрокси-3-оксоолеан-11-ен-28,13-лактон (**СССХХVII**, выход 0.74 %), 1 β ,11 α -дигидрокси-3-оксоолеан-12-ен-28-овую кислоту (**СССХХVIII**, выход 2.3 %) и 1 β ,11 α ,21 β -тригидрокси-3-оксоолеан-12-ен-28-овую кислоту (**СССХХIX**, выход 0.23 %) [Guo et al., 2010]:

Было показано, что тритерпеноид - урсоловая кислота из медицинского растения *Morinda lucida* обладает

антималерийной активностью [Cimanga et al., 2006]
Почвенный гриб *Umbelopsis isabellina* превращал урсоловую кислоту (**СССXXX**) в три метаболита - 3 β -гидроксиурс-11-ен-28,13-лактон (**СССXXXI**, выход 0.69 %), 3 β ,7 β -дигидроксиурс-11-ен-28,13-лактон (**СССXXXII**, выход 0.5 %) и 1 β ,3 β -дигидроксиурс-11-ен-28,13-лактон (**СССXXXIII**, выход 0.88 %) [Fu et al., 2011]:

СССXXX

СССXXXI

СССXXXII

СССXXXIII

Трансформация сенегинина (**СССXXXIV**) дрожжами *Nocardia* sp. NRRL 5646 сопровождалась образованием метилового эфира сенегениновой кислоты (**СССXXXV**) [Zhang et al., 2005]:

СССXXXIV

СССXXXV

4.5. Трансформация тетратерпенов

Продукты трансформации тетратерпенов (каротиноидов) используются в основном в пищевой и парфюмерной промышленности для получения пищевых добавок и ароматических веществ [Uenojo, Pastore, 2010].

Среди каротиноидов наибольший интерес у исследователей вызывает β -каротин. В результате трансформация β -каротина можно получать ретиноиды, которые могут быть использованы, как сырье для косметики [Jang et al., 2011]. Кроме того, некоторые ретиноиды, включая ретинол обладают антималярийной активностью [Hamzah et al., 2003]. Растущая культура рекомбинантного штамма *Escherichia coli* превращала β -каротин (СССXXXVI) в ретиаль (СССXXXVII), ретинол (СССXXXVIII) и ретинил ацетат (СССXXXIX) [Jang et al., 2011]:

CCCXXXVI

CCCXXXVII

CCCXXXVIII

CCCXXXIX

Для трансформации β -каротина было проверено более 300 штаммов микроорганизмов (бактерии, дрожжи и мицелиальные грибы); из них только 7 штаммов (видовая принадлежность не указана) обладали способностью к трансформации. Трансформация (деструкция) шла по пути расщепления изопреноидной цепи молекулы β -каротина (**CCCXXXVI**) с образованием нескольких продуктов, таких, как, β -ионон (**CCCXL**) (основной продукт трансформации), β -дамаскон (**CCCXLI**), β -дамаскенон (**CCCXLII**), псевдоионон (**CCCXLIII**) и 1,1,6-триметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин (**CCCXLIV**) [Uenojo, Pastore, 2010]:

CCCXL

CCCXLI

CCCXLII

CCCXLIII

CCCXLIV

Заключение

На основе соединений из серии азааренов создаются многие виды лекарств. Производные хинолина наиболее перспективны среди антималярийных лекарств азааренового ряда. Примахин имеет многие побочные эффекты, поэтому ведутся исследования по созданию эффективных и безопасных антималярийных средств на его основе [Vale et al., 2009].

Хинолоны широко используются в медицинской практике. Однако, проблема возникновения устойчивых к антибиотикам штаммов патогенных микроорганизмов остается неизменной. Модификация химической структуры хинолонов позволяет решать эти вопросы. Производные полученные методами микробной химии могут оказаться полезными в синтезе новых поколений хинолонов.

Гидроксिलированные производные насыщенных азотистых гетероциклов полученные с помощью микробных технологий могут быть использованы для создания гибридных молекул на основе, артемизинина, хинина и хлорохина.

В настоящее время производные артемизинина являются наиболее перспективными среди новых лекарств. Основной путь выбранный исследователями для получения этих производных - это положение 10 молекулы артемизинина. Такое направление выбрано в связи с тем, что получение гидроксипроизводного (дигидроартемизинина) в этом положении химически достаточно просто [Vroman et al., 1999]. Дигидроартемизинин (CCCXLV) примерно в 10 раз эффективнее артемизинина [Vroman et al., 1999]. На его основе получают артемизинин (CCCXLVI), артемизинин

(**CCCXLVII**), артезунат натрия (**CCCXLVIII**) и артелинат натрия (**CCCXLIX**), которые эффективны против хлорохин-резистентных штаммов *P. falciparum*. [Chaturvedi, 2011]. Артемизинин был включен в список основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для лечения тяжелых форм малярии. Walter Reed Army (медицинский центр США) разработал стабильное, водорастворимое производное - артелинат натрия (**CCCXLIX**) [Chaturvedi, 2011]:

CCCXLV

CCCXLVI

CCCXLVII

CCCXLVIII

CCCXLIX

Недавно, на основе молекулы артемизинина (положение 10) была разработана серия сильных водорастворимых антималярийных лекарств эффективных против *P. berghei* и *P. knowlesi* [Chaturvedi et al., 2010].

Механизм действия артемизинина и его производных окончательно не изучен, но есть сведения о том, что эндопероксидная группа в положении 1-2 молекулы артемизинина играет важную роль в его антималярийной активности. В связи с этим при разработке микробных технологий по модификации артемизинина следует следить за сохранением эндопероксидной группы в продуктах трансформации.

Микробные технологии позволят получить гидроксильированные производные не только в положении 10 молекулы артемизинина, но и в других позициях, что позволит создать серию новых лекарств.

Литература

Довгилевич Е.В., Модянова Л.В., Паршиков И.А., Терентьев П.Б., Воробьева Л.И., Бундель Ю.Г. Способ получения (-)-(1-оксиэтил)пиридинов. Авторское свидетельство N1364621 (СССР), 1986 (М.кл. C07D 213/30, C12P 100, C12R 1:645); Б.И., 1988. - N1; С.А. 1988, v.109, 91269 с.

Паршиков И.А., Довгилевич Е.В., Модянова Л.В., Воробьева Л.И., Терентьев П.Б. Стереоселективное гидроксирование этилпиридинов. Тез. Докл. Республиканского совещания по асимметрическим реакциям. – ГССР, Телави, 12-14 октября, 1989. С.47.

Паршиков И.А., Терентьев П.Б., Модянова Л.В. Микробиологическая трансформация азотистых гетероциклов. Литературный обзор. Химия гетероциклических соединений. 1994. N 11-12. С.1510-1535.

Модянова Л. В., Дудучава М. Р., Пискункова Н. Ф., Гришина Г. В., Терентьев П. Б., Паршиков И. А. Микробиологическая трансформация производных пиперидеина и пиридина. // Химия гетероциклических соединений. 1999. N 5. С.649.

Паршиков И.А., Свистунов А.А., Зарайский Е.И. Биопревращение норфлоксацина. // Российский Научный Журнал. 2011а. N 6(25). С.298-299.

Паршиков И.А., Свистунов А.А., Зарайский Е.И. Реакция ципрофлоксацина с метаболитом *Trichoderma harzianum* в жидкой среде. // Московское научное обозрение. 2011б. N 8. С.2-4.

Паршиков И.А., Зарайский Е.И., Свистунов А.А. Микробное окисление моноциклических азотистых гетероциклов. // Медицинский университет. 2011в. N 4-5. С.5-10.

Паршиков И.А., Хасаева Ф.М. Микробное гидроксилирование 2-этилпиридина. // Российский научный журнал. 2014. N 4(42). С.340-342.

Паршиков И.А. Микроорганизмы в химии азотистых гетероциклов. – Даллас: Праймедиа Е-лаунч, 2017. –130 с.

Паршиков И.А., Зарайский Е.И. Биопревращения потенциально противоопухолевых фторхинолонов. // Российский научный журнал. 2018. N 2(59). С.167-171.

Паршиков И.А. Синтез биобезопасных гидроксипроизводных потенциально противоопухолевого препарата артемизинина базидиальными грибами. // Российский научный журнал. 2018. N 3(60). С.151-155.

Snow R.W., Guerra C.A., Noor A.M., Myint H.Y., Hay S.I. The global distribution of clinical episodes of *Plasmodium falciparum* malaria. // Nature 2005. V.434. P.214-217.

Klassen W. Introduction: development of the sterile insect technique for African malaria vectors. // Malaria J. 2009. V.8. Suppl. 2. II. P.1-4.

Desowitz R. S. The malaria capers: more tales of people, research and reality. // W. W. Norton & Company: New York, 1991. 288 P.

Chaturvedi D., Goswami A., Saikia P.P., Barua N.C. Rao P.G. Artemisinin and its derivatives: a novel class of

anti-malarial and anti-cancer agents. // Chem. Soc. Rev. 2010. P.1-40.

Van Agtmael M. A., Eggelte T. A., Van Boxtel C. J. Artemisinin drugs in the treatment of malaria: from medicinal herb to registered medication. // Trends Pharmacol. Sci. 1999. V.20. P.199-205.

Hien T. T., White N. J. Qinghaosu. // The Lancet. 1993. V.341. P.603-608.

Luo X. D., Shen C. C. The chemistry, pharmacology, and clinical applications of qinghaosu (artemisinin) and its derivatives. // Med. Res. Rev. 1987. V.7. P.29-52.

Liao F. Discovery of artemisinin (qinghaosu). // Molecules. 2009. V.14. P.5362-5366.

Mannan A., Ahmed I., Arshad W., Asim M.F., Qureshi R.A., Hussain I., Mirza B. Survey of artemisinin production by diverse *Artemisia* species in northern Pakistan. // Malaria J. 2010. V.9. N 310. P.1-9.

Mahmoudi N., Ciceron L., Franetich J-F., Farhati K., Silvie O., Eling W., Sauerwein R., Danis M., Mazier D., Derouin F. In Vitro Activities of 25 Quinolones and fluoroquinolones against liver and blood stage *Plasmodium* spp. // Antimicrob. Agents Chemother. 2003. V.47. N 8. P.2636-2639.

Fattorusso E., Taglialatela-Scafati O. Marine Antimalarials. // Mar. Drugs. 2009. V.7. P.130-152.

Wright A.D., Goclik E., König G.M., Kaminsky R. Lepadins D-F: antiplasmodial and antitrypanosomal decahydroquinoline derivatives from the tropical marine tunicate *Didemnum* sp. // J. Med. Chem. 2002. V.45. N 14. P.3067-3072.

Vroman J.A., Alvim-Gaston M., Avery M.A. Current progress in the chemistry, medicinal chemistry and drug design of artemisinin based antimalarials. // Curr. Pharm. Des. 1999. V.5. P.101-138.

Harinasuta T., Suntharasamai P., Viravan C. Chloroquine-resistant falciparum malaria in Thailand. // Lancet. 1965. V. 286. P.657-660.

Petersen M., Kiener A. Biocatalysis – preparation and functionalization of N-heterocycles. // Green Chem. 1999. V.1. P.99-106.

Rui L., Reardon K.F., Wood T.K. Protein engineering of toluene *ortho*-monooxygenase of *Burkholderia cepacia* G4 for regiospecific hydroxylation of indole to form various indigoid compounds. // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2005. V.66. P.422-429.

Duran N., De Conti R., Rodrigues J.A.R. Biotransformations by microorganisms, organisms and enzymes: state of art. // Bol. Soc. Chil. Quim. 2000. V.45. N1. P.109-121.

Ghisalba O., Schar H.-P., Ramos Tombo G.M. Microorganismen und organischer synthese. // Nachr. Chem. Tech. Lab. 1986. V.34. N 10. P.937-982.

Faber K. // Biotransformations in Organic Chemistry. 5th edition. Heidelberg: Springer. 2004. 454 P.

Hüttel W., Hoffmeister D. Fungal biotransformations in pharmaceutical sciences. // The Mycota. 2010. V.10. Part 3. P.293-317.

Jones K.L., Donegan S., Lalloo D.G. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. : Review. - Issue 1. The Cochrane Collaboration. - NJ: JohnWiley & Sons, Ltd., 2010. - 36 P.

Slater A.F.G. Chloroquine: mechanism of drug action and resistance in *Plasmodium falciparum*. // Pharmac. Ther. 1993. V.57. P.203-235.

Vale N., Moreira R., Gomes P. Primaquine revisited six decades after its discovery. // Eur. J. Med. Chem. 2009. V.44. P.937–953.

Chauhan S. S., Sharma M., Chauhan P. M. S. Trioxaquinines: hybrid molecules for the treatment of malaria. // Drug News Perspect. 2010. V.23. P.632-646.

Walsh J.J., Coughlan D., Heneghan N., Gaynora C., Bell A. A novel artemisinin–quinine hybrid with potent antimalarial activity. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007. V.17. P.3599–3602.

Jones M., Mercer A.E., Stocks P.A., La Pensee L.J., Cosstick R., Park B.K., Kennedy M.E., Piantanida I., Ward S.A., Davies J., Bray P.G., Rawe S.L., Baird J., Charidza T., Janneh O., O'Neill P.M. Antitumour and antimalarial activity of artemisinin-acridine hybrids. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009. V.19. N 7. P.2033-2037.

Gatti D., Adami S. New bisphosphonates in the treatment of bone diseases. // Drugs Aging. 1999. V.15. P.285-296.

Deretic V., Pagán-Ramos E., Zhang Y., Dhandayuthapani S., Via L.E. The extreme sensitivity of *Mycobacterium tuberculosis* to the front-line antituberculosis drug isoniazid. // Nature Biotechnol. 1996. v.14. P. 1557-1561.

Wang F., Langley R., Gulten G., Dover L.G., Besra G.S., Jacobs W.R., Sacchettini J.C. Mechanism of thioamide drug action against tuberculosis and leprosy. // J. Exp. Med. 2007. V.204. P.73-78.

Prachayasittikul S., Treeratanapiboon L., Ruchirawat S., Prachayasittikul V. Novel activities of 1-adamantylthiopyridines as antibacterial, antimalarials and anticancers. // EXCLI J. 2009. V.8. P.121-129.

Kumar S., Das S.K., Dey S., Maity P., Guha M., Choubey V., Panda G., Bandyopadhyay U. Antiplasmodial activity of [(aryl)arylsulfanylmethyl]pyridine. // Antimicrob. Agents Chemother. 2008. V.52. N 2. P.705-715.

Ge J.-F., Arai C., Yang M., Bakar Md. A., Lu J., Ismail N.S.M., Wittlin S., Kaiser M., Brun R., Charman S.A., Nguyen T., Morizzi J., Itoh I., Ihara M. Discovery of novel benzo[a]phenoxazine SSJ-183 as a drug candidate for malaria. // ACS Med. Chem. Lett. 2010. V.1. P.360–364.

Kost A.N., Modyanova L.V. Microbiological transformation of pyridine derivatives (review). // Khim. Geterotsikl. Soed. 1979. V. 10. P. 1299-1313.

Shukla O.P. Microbial transformation of pyridine derivatives. // J. Sci. Ind. Res. 1984. V.43. P.98-116.

Fetzner S. Bacterial degradation of pyridine, indole, quinoline, and their derivatives under different redox conditions. // Appl. Microbiol. Biotechnol. 1998. V.49. P.237-250.

Zefirov N.S., Terentiev P.B., Modyanova L.V., Dovgilevich E.V. Regio- and stereoselective hydroxylation of some nitrogen heterocyclic compounds by microorganisms. // Ind. J. Chem. 1993. V.32B. P.54-57.

Zefirov N.S., Agapova S.R., Terentiev P.B., Bulakhova I.M., Vasyukova N.I., Modyanova L.V. Degradation of pyridine by *Arthrobacter crystallopoietes* and *Rhodococcus opacus* strains. // FEMS Microbiol. Lett. 1994. V.118. P.71-74.

Watson G.K., Houghton C., Cain R.B. Microbial metabolism of the pyridine ring. // Biochem. J. 1974. V.140. P.265-276.

Kiener A. Enzymatic oxidation of methyl groups on aromatic heterocycles: a versatile method for the preparation of heteroaromatic carboxylic acids. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1992. V.31. P. 774–775.

Modyanova L.V., Vorobyeva L.I., Shibilkina O.K., Dovgilevich E.V., Terentyev P.B., Kost A.N. Microbial transformation of nitrogen-containing heterocyclic compounds. I. Hydroxylation of isomeric methyl- and dimethylpyridines by microscopic fungi. // Biotekhnologiya 1990. N. 3. P.24-27.

Lee J.J., Yoon J.-H., Yang S.-Y., Lee S.-T. Aerobic biodegradation of 4-methylpyridine and 4-ethylpyridine by newly isolated *Pseudonocardia* sp. strain M43. // FEMS Microbiol. Lett. 2006. V.254. P.95-100.

O'Loughlin E.J., Sims G.K., Traina S.J. Biodegradation of 2-methyl, 2-ethyl, and 2-hydroxypyridine by an *Arthrobacter* sp. isolated from subsurface sediment. // Biodegradation. 1999. V.10. P.93-104.

Padoley K.V., Mudliar S.N., Pandey R.A. Microbial degradation of pyridine and α -picoline using a strain of the genera *Pseudomonas* and *Nocardia* sp. // Bioprocess. Biosyst. Eng. 2009. V.32. P.501-510.

Reddy D.M., Paulb D., Jogeswarc M., Reddy G. Biodegradation of alpha picoline – a plasmid borne activity. // Int. J. Environ. Stud. 2009. V.66. N 6. P.737-745.

Lee J.J., Rhee S-K., Lee S-T. Degradation of 3-Methylpyridine and 3-Ethylpyridine by *Gordonia nitida* LE31. // Appl. Environ. Microbiol. 2001. V.67. P.4342-4345.

Yoshida T., Sada Y., Nagasawa T. Bioconversion of 2,6-dimethylpyridine to 6-methylpicolinic acid by *Exophiala dermatitidis* (Kano) de Hoog DA5501 cells grown on *n*-dodecane. // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2010. V.86. P.1165-1170.

Rajini K.S., Aparna P., Sasikala Ch., Ramana Ch.V. Microbial metabolism of pyrazines. // Crit. Rev. Microbiol. 2011. V.37. P.99-112.

Sasikala C., Ramana C.V., Rao R.P. Photometabolism of heterocyclic aromatic compounds by *Rhodopseudomonas palustris* OU11. // Appl. Environ. Microbiol. 1994. V.60. P.2187–2190.

Andries K., Verhasselt P., Guillemont J., Göhlmann H.W.H., Neefs J.-M., Winkler H., Van Gestel J., Timmerman P., Zhu M., Lee E., Williams P., de Chaffoy D., Huitric E., Hoffner S., Cambau E., Truffot-Pernot C., Louis N., Jarlier V. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. // Science. 2005. V.307. P.223-227.

Gomtsyan A., Bayburt E.K., Schmidt R.G., Zheng G.Z., Perner R.J., Didomenico S., Koenig J.R., Turner S., Jinkerson T., Drizin I., Hannick S.M., Macri B.S., McDonald H.A., Honore P., Wismer C.T., Marsh K.C., Wetter J., Stewart K.D., Oie T., Jarvis M.F., Surowy C.S., Faltynek C.R., Lee C.-H. Novel transient receptor potential vanilloid 1 receptor antagonists for the treatment of pain: structure-activity relationships for ureas with quinoline, isoquinoline, quinazoline, phthalazine, quinoxaline, and cinnoline moieties. // J. Med. Chem. 2005. V.48. P.744-752.

Kaur K., Jain M., Reddy R.P., Jain R. Quinolines and structurally related heterocycles as antimalarials. // Eur. J. Med. Chem. 2010. V.45. P.3245-3264.

Waring M.J., Wakelin L.P.G., Lee J.S. A solvent-partition method for measuring the binding of drugs to DNA. Application to the quinoxaline antibiotics echinomycin and triostin A. // Biochim. Biophys. Acta. 1975. V.407. P.200-212.

Banasik M., Komura H., Shimoyama M., Ueda K. Specific inhibitors of poly(ADP-ribose) synthetase and mono(ADP-ribosyl)transferase. // J. Biol. Chem. 1992. V.267. P.1569-1575.

Refaie F.M., Esmat A.Y., Gawad S.M.A., Ibrahim A.M., Mohamed M.A. The antihyperlipidemic activities of 4(3*H*)-quinazolinone and two halogenated derivatives in rats. // Lipids Health Dis. 2005. V.4. N 22. P.11.

Brocks D.R., Mehvar R. Stereoselectivity in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of the chiral antimalarial drugs. // Clin. Pharmacokinet. 2003. V.42. P.1359-1382.

Grant D.J.W., Al-Najjar T.R. Degradation of quinoline by a soil bacterium. // Microbios. 1976. V.15. P.177-189.

Shukla O.P. Microbiological transformation and biodegradation of quinoline: isolation and characterization of quinoline-degrading bacteria and identification of early intermediates. // Biol. Mem. (Lucknow) 1987. V.13. P. 115-131.

Bott G., Lingens F. Microbial metabolism of quinoline and related compounds. IX. Degradation of 6-hydroxyquinoline and quinoline by *Pseudomonas diminuta* 31/1 Fa1 and *Bacillus circulans* 31/2 A1. // Biol. Chem. Hoppe-Seyler. 1991. V.372. P.381-383.

Schwarz G., Bauder R., Speer M., Rommel T.O., Lingens F. Microbial metabolism of quinoline and related

compounds. II. Degradation of quinoline by *Pseudomonas fluorescens* 3, *P. putida* 86, and *Rhodococcus* spec. B1. // Biol. Chem. Hoppe-Seyler 1989. V.370. P.1183-1189.

Cui M., Chen F., Fu J., Sheng G., Sun G. Microbial metabolism of quinoline by *Comamonas* sp. // World J. Microbiol. Biotechnol. 2004. V. 20. P.539–543.

Shukla O.P. Microbial transformation of quinoline by a *Pseudomonas* sp. // Appl. Environ. Microbiol. 1986. V.51. P.1332-1342.

Kilbane J.J., Ranganathan R., Cleveland L., Kayser K.J., Ribeiro C., Linhares M.M. Selective removal of nitrogen from quinoline and petroleum by *Pseudomonas ayucida* IGTN9m. // Appl. Environ. Microbiol. 2000. V.66. P.688-693.

Boyd D.R., McMordie R.A.S., Porter H.P., Dalton H., Jenkins R.O., Howarth O.W. Metabolism of bicyclic azaarenes by *Pseudomonas putida* to yield vicinal *cis*-dihydrodiols and phenols. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1987. V.22. P.1722-1724.

Boyd D.R., Sharma N.D., Dorrity M.R.J., Hand M.V., McMordie R.A.S., Malone J.F., Porter H.P., Dalton H., Chima J., Sheldrake G.N. Structure and stereochemistry of *cis*-dihydro diol and phenol metabolites of bicyclic azaarenes from *Pseudomonas putida* UV4. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1993. V.9. P.1065-1071.

Boyd D.R., Sharma N.D., Modyanova L.V., Carroll J.G., Malone J.F., Allen C.C.R., Hamilton J.T.G., Gibson D.T., Parales R.E., Dalton H. Dioxygenase-catalyzed *cis*-dihydroxylation of pyridine-ring systems. // Can. J. Chem. 2002. V.80. P.589-600.

Johansen S.S., Licht D., Arvin E., Mosbaek H., Hansen A.B. Metabolic pathways of quinoline, indole and their methylated analogs by *Desulfobacterium indolicum* (DSM 3383). // Appl. Microbiol. Biotechnol. 1997. V.47. P.292-300.

Licht D., Johansen S.S., Arvin E., Ahring B.K. Transformation of indole and quinoline by *Desulfobacterium indolicum* (DSM 3383). // Appl. Microbiol. Biotechnol. 1997. V.47. P.167-172.

Stephan I., Tshisuaka B., Fetzner S., Lingens F. Quinaldine 4-oxidase from *Arthrobacter* sp. Rü61a, a versatile procaryotic molybdenum-containing hydroxylase active towards N-containing heterocyclic compounds and aromatic aldehydes. // Eur. J. Biochem. 1996. V.236. P.155-162.

Sutherland J.B., Freeman J.P., Williams A.J., Cerniglia C.E. N-oxidation quinoline and isoquinoline by *Cunninghamella elegans*. // Exp. Mycol. 1994a. V.18. P.271-274.

Aislabie J., Bej A. K., Hurst H., Rothenburger S., Atlas R. M. Microbial degradation of quinoline and methylquinolines. // Appl. Environ. Microbiol. 1990. V.56. P.345-351.

Rothenburger S., Atlas R.M. Hydroxylation and biodegradation of 6-methylquinoline by Pseudomonads in aqueous and nonaqueous immobilized-cell bioreactors. // Appl. Environ. Microbiol. 1993. V.59. P.2139–2144.

Mountfield R.J., Hopper D.J. The formation of 1-hydroxymethylnaphthalene and 6-hydroxymethylquinoline by both oxidative and reductive routes in *Cunninghamella elegans*. // Appl. Microbiol. Biotechnol. 1998. V.50. P.379-383.

Siebers-Wolff S., Arfmann H.-A., Abraham W.-R., Kieslich K. Microbiological hydroxylation and *N*-oxidation of cinchona alkaloids. // Biocatalysis 1993. V. 8. P.47-58.

Shibuya H., Kitamura C., Maehara S., Nagahata M., Winargo H., Simanjuntak P., Kim H.-S., Wataya Y., Ohashi K. Transformation of *Cinchona* alkaloids into 1-*N*-oxide derivatives by endophytic *Xylaria* sp. isolated from *Cinchona pubescens*. // Chem. Pharm. Bull. 2003. V.51. N 1. P.71—74.

Ray L., Gupta C.D., Majumdar S. K. Microbiological reduction of quinone to quinidine. // Appl. Environ. Microbiol. 1983. V.45. N 6. P.1935-1936.

Vale N., Moreira R., Gomes P. Primaquine revisited six decades after its discovery. // Eur. J. Med. Chem. 2009. V.44. P.937–953.

Clark A.M., Hufford C.D., Gupta R.C., Puri R.K., McChesney J.D. Microbial transformation of primaquine by *Candida tropicalis*. // Appl. Environ. Microbiol. 1984a. V.47. N 3. P.537-539.

Clark A.M., Hufford C.D., Puri R.K., McChesney J.D. Production of a novel dimeric metabolite of primaquine by *Streptomyces rimosus*. // Appl. Environ. Microbiol. 1984b. V.47. N 3. P.540-543.

Röger P., Erben A., Lingens F. Microbial metabolism of quinoline and related compounds. IV. Degradation of isoquinoline by *Alcaligenes faecalis* Pa and *Pseudomonas diminuta* 7. // Biol. Chem. Hoppe-Seyler. 1990. V.371. P.511-513.

Sutherland J.B., Freeman J.P., Williams A.J. Biotransformation of isoquinoline, phenanthridine, phthalazine, quinazoline, and quinoxaline by *Streptomyces*

viridosporus. // Appl. Microbiol. Biotechnol. 1998a. V. 49. P. 445-449.

Sutherland J.B., Evans F.E., Freeman J.P., Williams A.J. Biotransformation of quinoxaline by *Streptomyces badius*. // Lett. Appl. Microbiol. 1996. V.22. P. 199-201.

Sutherland J.B., Heinze T.M., Schnackenberg L.K., Freeman J.P., Williams and A.J. Biotransformation of quinazoline and phthalazine by *Aspergillus niger*. // J. Biosci. Bioeng. 2011. V.111. N 3. P.333–335.

Sutherland J.B., Freeman J.P., Williams A.J., Deck J. Metabolism of cinnoline to *N*-oxidation products by *Cunninghamella elegans* and *Aspergillus niger*. // J. Ind. Microbiol. Biotechnol. 1998b. V.21. P.225-227.

Sutherland J.B., Freeman J.P., Williams A.J., Deck J. Biotransformation of phthalazine by *Fusarium moniliforme* and *Cunninghamella elegans*. // Mycologia. 1999. V.91. P.114-116.

Shyam Prasad G., Girisham S., Reddy S.M. Studies on microbial transformation of meloxicam by fungi. // J. Microbiol. Biotechnol. 2009. V.19. N 9. P.922–931.

Vogtherr M., Grimme S., Elshorst B., Jacobs D.M., Fiebig K., Griesinger C., Zahn R. Antimalarial drug quinacrine binds to c-terminal helix of cellular prion protein. // J. Med. Chem. 2003. V.46. N 17. P.3563–3564.

Guetzoyana L., Yua X-M., Ramiandrasoa F., Pethea S., Rogierb C., Pradinesb B., Cresteilec T., Perree-Fauveta M., Mahy J-P. Antimalarial acridines: synthesis, in vitro activity against *P. falciparum* and interaction with hematin. // Bioorg. Med. Chem. 2009. V.17. N 23. P.8032–8039.

Auparakkitanon S., Noonpakdee W., Ralph R.K., Denny W.A., Wilairat P. Antimalarial 9-anilinoacridine

compounds directed at hemozoin. // Antimicrob. Agents Chemother. 2003. V.47. N 12. P.3708-3712.

Kalkanidis M., Klonis N., Tilley L., Deady L.W. Novel phenothiazine antimalarials: synthesis, antimalarial activity, and inhibition of the formation of hemozoin. // Biochem. Pharmacol. 2002. V.63. N 5. P.833-842.

Boibessot I., Turner C.M.R., Watson D.G., Goldie E., Connel G., McIntosh A., Grant M.H., Skellern G.G. Metabolism and distribution of phenanthridine trypanocides in *Trypanosoma brucei*. // Acta Tropica. 2002. V.84. P. 219-228.

Van Herwijnen R., de Graaf C., Govers H.A.J., Parsons J.R. Estimation of kinetic parameter for the biotransformation of three-ring azaarenes by the phenanthrene-degrading strain *Sphingomonas* sp. LH128. // Environ. Toxicol. Chem. 2004. V.23. P.331-338.

Sutherland J.B., Evans F.E., Freeman J.P., Williams A.J., Cerniglia C.E. Identification of metabolites produced from acridine by *Cunninghamella elegans*. // Mycologia. 1994b. V.86. N 1. P.117-120.

Sutherland J.B., Heinze T.M., Pearse M.G., Deck J.D., Williams A.J., Freeman J.P., Biotransformation of acridine by *Mycobacterium vanbaalenii*. // Environ. Toxicol. Chem. 2009. V.28. N 1. P.61-64.

Bianchi D., Bosetti A., Cidaria D., Bernardi A., Gagliardi I., D'Amico P. Oxidation of polycyclic aromatic heterocycles by *Pseudomonas fluorescens* TTC1. // Appl. Microbiol. Biotechnol. 1997. V.47. P.596-599.

Willumsen P.A., Nielson J.K., Karlson U. Degradation of phenanthrene-analogue azaarenes by *Mycobacterium*

gilvum strain LB307T under aerobic conditions. // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2001. V.56. P.539-544.

Sutherland J.B., Cross E.L., Heinze T.M., Freeman J.P., Moody J.D. Fungal biotransformation of benzo[*f*]quinoline, benzo[*h*]quinoline, and phenanthridine. // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2005. V.67. P.405-411.

Hill J.C., Johnson G.T., Microbial transformation of phenazines by *Aspergillus sclerotiorum*. // Mycologia. 1969. V.61. P.452-467.

Agarwala A., Srivastava K., Purib S.K., Chauhan P.M.S. Synthesis of substituted indole derivatives as a new class of antimalarial agents. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005. V.15. N 12. P.3133-3136.

Kontnik R., Clardy J. Codinaeopsin, an antimalarial fungal polyketide. // Org. Lett. 2008. V.10. P.4149-4151.

Kaur K., Jain M., Kaur T., Jain R. Antimalarials from nature. // Bioorg. Med. Chem. 2009. V.17. N 9. P.3229-3256.

Oshima T., Kawai S., Egami F. Oxidation of indole to indigotin by *Pseudomonas indoloxidans*. // J. Biochem. 1965. V.58. P.259.

Ensley B.D., Ratzkin B.J., Osslund T.D., Simon M.J., Wackett L.P., Gibson D.T. Expression of naphthalene oxidation genes in *Escherichia coli* results in the biosynthesis of indigo. // Science. 1983. V.222. P.167-169.

Yin B., Gu J.-D., Wan N. Degradation of indole by enrichment culture and *Pseudomonas aeruginosa* Gs isolated from mangrove sediment. // Int. Biodeterior. Biodegr. 2005. V.56. P.243-248.

Li P., Tong L., Liu K., Wang Y., Wang Y. Indole degrading of ammonia oxidizing bacteria isolated from swine

wastewater treatment system. // Water Sci. Technol. 2009. V.59. P.2405-2410.

Kamath A.V., Vaidyanathan C.S. New pathway for the biodegradation of indole in *Aspergillus niger*. // Appl. Environ. Microbiol. 1990. V.56. P.275-280.

Ren D., Zhang X., Yan K., Yuan S., Lu X. Studies on the degradation of indole using white rot fungus. // Fresenius Environ. Bull. 2006. V.15. P.1238-1243.

Teuscher G., Teuscher E. 5-hydroxyindole-3-acetic acid as a metabolic product of indole-3-acetic acid produced by ergot fungus. // Phytochemistry. 1965. V.4. N 3. P.511-515.

Boaventura M.A.D., Lopes R.F.A.P., Takahashi J.A. Microorganisms as tools in modern chemistry: the biotransformation of 3-indolylacetonitrile and tryptamine by fungi. // Braz. J. Microbiol. 2004. V.35. P.345-347.

Resnick S.M., Torok D.S., Gibson D.T. Oxidation of carbazole to 3-hydroxycarbazole by naphthalene 1,2-dioxygenase and biphenyl 2,3-dioxygenase. // FEMS Microbiol. Lett. 1993. V.113. P.297-302.

Bressler D.C., Fedorak P.M. Bacterial metabolism of fluorene, dibenzofuran, dibenzothiophene, and carbazole. // Can. J. Microbiol. 2000. V.46. P.397-409.

Larentis A.L., Sampaio H.C.C., Carneiro C.C., Martins O.B., Alves T.L.M. Evaluation of growth, carbazole biodegradation and anthranilic acid production by *Pseudomonas stutzeri*. // Braz. J. Chem. Eng. 2011. V.28. P.37-44.

Ouchiyama N., Zhang Y., Omori T., Kodama T. Biodegradation of carbazole by *Pseudomonas* spp. CA06 and

CA10. // Biosci. Biotechnol. Biochem. 1993. V.57. P.455-460.

Nojiri H., Sekiguchi H., Maeda K., Urata M., Nakai S., Yoshida T., Habe H., Omori T. Genetic characterization and evolutionary implications of a *car* gene cluster in the carbazole degrader *Pseudomonas* sp. strain CA10. // J. Bacteriol. 2001. V.183. P.3663-3679.

Inoue K., Habe H., Yamane H., Nojiri H. Characterization of novel carbazole catabolism genes from Gram-positive carbazole degrader *Nocardioidees aromaticivorans* IC177. // Appl. Environ. Microbiol. 2006. V.72. P.3321-3329.

Gieg L.M., Otter A., Fedorak P.M. Carbazole degradation by *Pseudomonas* sp LD2: metabolic characteristics and the identification of some metabolites. // Environ. Sci. Technol. 1996. V.30. P.575–585.

Obata M., Kawahara H., Sugiyama A. Microbial transformation of carbazole to indole-3-acetic acid by *Flavobacterium* sp. OCM-1. // Biosci. Biotechnol. Biochem. 1997. V.61. P.525-526.

Waldau D., Methling K., Mikolasch A., Schauer F. Characterization of new oxidation products of 9*H*-carbazole and structure related compounds by biphenyl-utilizing bacteria. // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2009. V.81. P.1023-1031.

Lobastova T.G., Sukhodolskaya G.V., Nikolayeva V.M., Baskunov B.P., Turchin K.F., Donova M.V. Hydroxylation of carbazoles by *Aspergillus flavus* VKM F-1024. // FEMS Microbiol. Lett. 2004. V.235. P.51–56.

Yang W., Davis P.J. Microbial models of mammalian metabolism: biotransformations of *N*-methylcarbazole using

the fungus *Cunninghamella echinulata*. // Drug Metab. Dispos. 1992. V.20. P.38-46.

Neef G., Eder U., Petzoldt K., Seeger A., Wiegler H. Microbial hydroxylation of β -carboline derivatives. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1982. N 6. P.366-367.

Owens R.C., Ambrose P.G. Clinical use of the fluoroquinolones. // Med. Clin. North Am. 2000. V.84. P.1447-1469.

Parshikov I. A., Freeman J. P., Lay J. O. Jr., Moody J. D., Williams A. J., Beger R. D., Sutherland J. B. Metabolism of the veterinary fluoroquinolone sarafloxacin by the fungus *Mucor ramannianus*. Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology. 2001b. V. 26. P.140-144.

Parshikov I. A., Heinze T. M., Moody J. D., Freeman J. P., Williams A. J., Sutherland J. B. The fungus *Pestalotiopsis guepini* as a model for biotransformation of ciprofloxacin and norfloxacin. Applied Microbiology and Biotechnology. 2001a. V. 56. P.474-477.

Parshikov I. A., Moody J. D., Freeman J. P., Lay J.O., Williams A. J., Heinze T. M., Sutherland J. B. Formation of conjugates from ciprofloxacin and norfloxacin in cultures of *Trichoderma viride*. // Mycologia. 2002. V. 94. N 1. P.1-5.

Parshikov I.A., Freeman J.P., Lay J.O. Jr., Beger R.D., Williams A.J., Sutherland J.B. Microbiological transformation of enrofloxacin by the fungus *Mucor ramannianus*. 100th General Meeting of American Society for Microbiology, Los Angeles, California, May 21-25, 2000b, Q-180.

Parshikov I.A., Freeman J.P., Lay J.O. Jr., Moody J.D., Williams A.J., Sutherland J.B. Formation of unusual ciprofloxacin and norfloxacin conjugates by the fungus

Trichoderma viride. 100th General Meeting of American Society for Microbiology, Los Angeles, California, May 21–25, 2000a, Q-181.

Parshikov I.A., Freeman J.P., Lay J.O. Jr., Moody J.D., Williams A.J., Beger R.D., Sutherland J.B. Metabolism of the veterinary fluoroquinolone sarafloxacin by the fungus *Mucor ramannianus*. 100th General Meeting of American Society for Microbiology, Los Angeles, California, May 21–25, 2000c, Q-182.

Parshikov I.A., Freeman J.P., Lay J.O., Beger R.D., Williams A.J., Sutherland J.B. Microbiological transformation of enrofloxacin by the fungus *Mucor ramannianus*. Applied and Environmental Microbiology. 2000d. V. 66. N 6. P.2664-2667.

Parshikov I.A., Freeman J.P., Williams A.J., Moody J.D., Sutherland J.B. Microbiological transformation of *N*-acetylphenothiazine by fungi. 99th General Meeting of American Society for Microbiology, Chicago, Illinois, May 30 – June 3, 1999b, Q-258.

Parshikov I.A., Heinze T.M., Moody J.D., Freeman J.P., Williams A.J., Sutherland J.B. The fungus *Pestalotiopsis guepini*. as a model for biotransformation of ciprofloxacin and norfloxacin. 101th General Meeting of American Society for Microbiology, Orlando, Florida, May 20-24, 2001c, Q-191.

Parshikov I.A., Heinze T.M., Moody J.D., Williamson J.S. Microbial transformation of the Antimalarial drug Primaquine (8-Aminoquinoline) by *Beauveria bassiana*. 102th General Meeting of American Society for Microbiology, Salt Lake City, Utah, May 19-23, 2002c, Q-83.

Parshikov I.A., Heinze T.M., Williams A.J., Moody J.D., Freeman J.P., Sutherland J.B. Biotransformation of the antibacterial agent cinoxacin by the fungus *Beauveria bassiana*. 102th General Meeting of American Society for Microbiology, Salt Lake City, Utah, May 19-23, 2002a, Q-78.

Parshikov I.A., Khasaeva F.M. Fungal transformation of ofloxacin and enrofloxacin. // Asian Journal of Microbiology, Biotechnology and Environmental Sciences. 2018. V. 20. N 2. P. 368-371.

Boteva A. A., Krasnykh O. P. The methods of synthesis, modification, and biological activity of 4-quinolones (review). // Chem. Heterocycl. Compds. 2009. V.45. N 7. P.757-785.

Mahmoudi N., Ciceron L., Franetich J-F., Farhati K., Silvie O., Eling W., Sauerwein R., Danis M., Mazier D., Derouin F. In Vitro Activities of 25 Quinolones and fluoroquinolones against liver and blood stage *Plasmodium* spp. // Antimicrob. Agents Chemother. 2003. V.47. N 8. P.2636-2639.

Ball P. Quinolone generations: natural history or natural selection? // J. Antimicrob. Chemother. 2000. V.46. Suppl. T1. P.17-24.

King D.E., Malone R., Lilley S.H. New classification and update on the quinolone antibiotics. // Am. Fam. Physician. 2000. V.61. N 9. P.2741-2748.

Schelhorn C., Andriole V. T. Classification of quinolones by V. Andriole. // Infection. 1998. V.26. N 1. P.46.

Oliphant C.M. Oliphant C.M. Quinolones: a comprehensive review. J. Am. Fam. Physician. 2002. V.65. N 3. P.455-464.

Lescher G.Y., Froelich E.J., Gruett M.D., Bailey J.H., Brundage R.P. 1,8-Naphthyridine derivatives: a new class of chemotherapy agents. // J. Med. Pharm. Chem. 1962. V.5. P.1063-1068.

Pianotti R.S., MohanR.R., Schwartz B.S. Biochemical effects of oxolinic acid on proteus vulgaris. // J. Bacteriol. 1968. V.95. N 5. P.1622-1626.

Giamarellou H., Jackson G.G. Antibacterial activity of cinoxacin in vitro. // Antimicrob. Agents Chemother. 1975. V.7. N 5. P.688-692.

Shimizu M., Takase Y., Nakamura S., Katae H., Minami A., Nakata K., Inoue S., Ishiyama M., Kubo Y. Pipemidic acid, a new antibacterial agent active against *Pseudomonas aeruginosa*: *in vitro* properties. // Antimicrob. Agents Chemother. 1975. V.8. N 2. P.132-138.

Sun H., Li L., Su M. Simultaneous determination of proline and pipemidic acid in human urine by capillary electrophoresis with electrochemiluminescence detection. // J. Clin. Lab. Anal. 2010. V.24. N 5. P.327-333.

Appelbaum P.C., Hunter P.A. The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives. // Int. J. Antimicrob. Agents. 2000. V.16 P.5-15.

Wise R. Norfloxacin - a review of pharmacology and tissue penetration. // J. Antimicrob. Chemother. 1984. V.13. Suppl. B. P.59-64.

Green S., Tillotson G. Use of ciprofloxacin in developing countries. // Pediatr. Infect. Dis. J. 1997. V.16. N 1. P.150-159.

Crumplin G.C., Odell M. Development of resistance to ofloxacin. // Drugs. 1987. V.34. Suppl. 1. P.1-8.

Mukherjee P., Mandal E.R., Das S.K. Evaluation of antiproliferative activity of enoxacin on a human breast cancer cell line. // Int. J. Hum. Genet. 2005. V.5. N 1. P.57-63.

Balfour J.A., Todd P.A., Peters D.H. Fleroxacin. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in various infections. // Drugs. 1995. V.49. N 5. P.794-850.

Sultana N., Arayne M.S., Furqan H. In vitro availability of lomefloxacin hydrochloride in presence of essential and trace elements. // Pak. J. Pharm. Sci. 2005. V.18. N 3. P.59-65.

Jones R.N. Antimicrobial activity and interaction of pefloxacin and its principal metabolites. Collaborative Antimicrobial Susceptibility Testing Group. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1989. V.8. N 6. P.551-556.

Brighty K.E., Gootz T.D. Chemistry and mechanism of action of the quinolone antibacterials: the quinolones. - 3-rd ed. - San Diego: Academic press, 2000. - C. 33-97.

Andersson M.I., MacGowan A.P. Development of the quinolones. // J. Antimicrob. Chemother. 2003. V.51. Suppl. S1. P.1-11

Andriole V.T. The quinolones: prospects: the quinolones. - San Diego: Academic press, 2000. - 517 P.

Divo A.A., Sartorelli A.C., Patton C.L., Bia F.J. Activity of fluoroquinolone antibiotics against *Plasmodium falciparum* in vitro. // Antimicrob. Agents Chemother. 1988. V.32. N 8. P.1182-1186.

Hamilton P.B., Rosi D., Peruzzotti G.P., Nielson E.D. Microbiological metabolism of naphthyridines. // Appl. Microbiol. 1969. V.17. N 2. P.237-241.

Kieslich K., Wiegglepp H., Hoyer G.-A., Rosenberg D. Mikrobiologische Umwandlungen nichtsteroider Strukturen, V. Mikrobiologische Reaktionen von substituierten 1-Äthyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäuren. // Chem. Ber. 1973. Bd. 106. N 8. P.2636 2642.

Fujioka H., Nishiyama Y., Furukawa H., Kumada N. *In vitro* and *in vivo* activities of atalaphillinine and related acridone alkaloids against rodent malaria. // Antimicrob. Agents Chemother. 1989. V.33. P.6-9.

Fujioka, H., Kato N., Fujita M., Fujimura K., Nishiyama Y. Activities of new acridone alkaloid derivatives against *Plasmodium yoelii* *in vitro*. // Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1990. V.40. P.1026-1029.

Basco L.K., Mitaku S., Skaltsounis A.-L., Ravelomanantsoa N., Tillequin F., Koch M., LeBras J. *In vitro* activities of furoquinoline and acridone alkaloids against *Plasmodium falciparum*. // Antimicrob. Agents Chemother. 1994. V.38. N 5. P.1169-1171.

Hari G.S., Lee Y.R., Wang X., Lyoo W.S., Kim S.H. New synthetic routes to acronycine, noracronycine, and their analogues. // Bull. Korean Chem. Soc. 2010. V.31. N 8. P.2406-2409.

.Betts R.E., Walters D.E., Rosassa J. Microbial transformations of antitumor compounds. 1. Conversion of acronycine to 9-hydroxyacronycine by *Cunninghamella echinulata*. // J. Med. Chem. 1974. V.17. N 6. P.599-602.

Williams A.J., Deck J.D., Freeman J.P., Chiarelli M.P., Adjei T.M., Heinze T.M., Sutherland J.B.

Biotransformation of flumequine by the fungus *Cunninghamella elegans*. // Chemosphere. 2007. V.67. P.240-243.

Sarma P.S. Norfloxacin: a new drug in the treatment of falciparum malaria. // Ann. Intern. Med. 1989. V.111. P.336-337.

Jung C.M., Heinze T.M., Strakosha R., Elkins C.A., Sutherland J.B. Acetylation of fluoroquinolone antimicrobial agents by an *Escherichia coli* strain isolated from a municipal waste water treatment plant. // J. Appl. Microbiol. 2009. V.106. P.564-571.

Kim D.-W., Heinze T.M., Kim B.-S., Schnackenberg L.K., Woodling K.A., Sutherland J.B. Modification of norfloxacin by a *Microbacterium* sp. strain isolated from a waste water treatment plant. // Appl. Environ. Microbiol. 2011. V.77. N 17. P.6100-6108.

Wetzstein H.-G., Stadler M., Tichy H.-V., Dalhoff A., Karl W. Degradation of ciprofloxacin by basidiomycetes and identification of metabolites generated by the brown rot fungus *Gloeophyllum striatum*. // Appl. Environ. Microbiol. 1999. V.65. N 4. P.1556-1563.

Watt G., Shanks G. D., Edstein M.D., Pavanand K., Webster H.K., Wechgritaya S. Ciprofloxacin treatment of drug-resistant falciparum malaria. // J. Infect. Dis. 1991. V.164. P.602-604.

Adjei M.D., Heinze T.M., Deck J., Freeman J.P., Williams A.J. Sutherland J.B. Transformation of the antibacterial agent norfloxacin by environmental mycobacteria. // Appl. Environ. Microbiol. 2006. V.72. N 9. P.5790-5793.

Adjei M.D., Heinze T.M., Deck J., Freeman J.P., Williams. A.J., Sutherland J.B. Acetylation and nitrosation of ciprofloxacin by environmental strain of mycobacteria. // Can. J. Microbiol. 2007. V.53. P.144-147.

Sellyei B., Varga Z., Szentesi-Samu K., Kaszanyitzky E., Magyar T. Antimicrobial susceptibility of *Pasteurella multocida* isolated from swine and poultry. // Acta Vet Hung. 2009. V.57. N 3. P.357-367.

Edens F. W., Qureshi R. A., Parkhurst C. R., Qureshi M. A., Havenstein G. B., Casas I. A. Characterization of two *Escherichia coli* isolates associated with poult enteritis and mortality syndrome. // Poult, Sci. 1997. V.76. P.1665–1673.

Amjad H., Iqbal J., Naeem M. Estimation of selected residual antibiotics in muscle, kidney, liver and egg of layer chicken. // Proc. Pakistan Acad. Sci. 2006. V.43. N 1. P.29-37.

Abd El-Ghany W.A., Madian K. Control of experimental colisepticaemia in broiler chickens using sarafloxacin. // Life Sci. J. 2011. V.8. N 3. P.318-328.

Sappal R., Chaudhary R.K., Sandhu H.S., Sidhu P.K. Pharmacokinetics, urinary excretion and plasma protein binding of danofloxacin following intravenous administration in buffalo calves (*Bubalus bubalis*). // Vet. Res. Commun. 2009. V.33. N 7. P.659-667.

Wetzstein H.-G. Comparative mutant prevention concentrations of pradofloxacin and other veterinary fluoroquinolones indicate differing potentials in preventing selection of resistance. // Antimicrob. Agents Chemother. 2005. V.49. N 10. P.4166-4173.

Wetzstein H.-G., Schmeer N., Karl W. Degradation of the fluoroquinolone enrofloxacin by the brown rot fungus

Gloeophyllum striatum: identification of metabolites. // Appl. Environ. Microbiol. 1997a. V.63. N 11. P.4272-4281.

Wetzstein H.-G., Schneider J., Karl W. Patterns of metabolites produced from the fluoroquinolone enrofloxacin by basidiomycetes indigenous to agricultural sites. // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2006. V.71. P.90-100.

Karl W., Schneider J., Wetzstein H.-G. Outlines of an “exploding” network of metabolites generated from the fluoroquinolone enrofloxacin by the brown rot fungus *Gloeophyllum striatum* // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2006. V.71. P.101-113.

Chen Y., Rosazza J.P.N., Reese C.P., Chang H.-Y., Nowakowski M.A., Kiplinger J.P. Microbial models of soil metabolism: biotransformations of danofloxacin. // J. Ind. Microbiol. Biotechnol. 1997. V.19. P.378–384.

Wetzstein H.-G., Schneider J., Karl W. Metabolite proving fungal cleavage of the aromati core part of a fluoroquinolone antibiotic. // AMB Express 2012. V. 2. N 3. doi:10.1186/2191-0855-2-3.

Wetzstein H.-G., Dalhoff A., Karl W. BAY 12-8039. A new 8-methoxyquinolone, is degraded by the brown rot fungus *Gloeophyllum stratum*. // 37th Interscience conference on antimicrobial Agents and Chemiterapy (Toronto, Sept., 28 -Oct., 01, 1997). - Toronto, Canada, 1997b. - Abstract F 157. P.172.

Fattorusso E., Taglialatela-Scafati O. Marine Antimalarials. // Mar. Drugs. 2009. V.7. P.130-152.

Wright A.D., Goclik E., König G.M., Kaminsky R. Lepadins D-F: antiplasmodial and antitrypanosomal decahydroquinoline derivatives from the tropical marine

tunicate *Didemnum* sp. // J. Med. Chem. 2002. V.45. N14. P.3067-3072.

Hoogheba M., Kenisa S., Vervisch K., Lateganb C., Smithb P.J., Chibalec K., Kimpe N. Synthesis of 2-(aminomethyl)aziridines and their microwaveassisted ring opening to 1,2,3-triaminopropanes as novel antimalarial pharmacophores. // Eur. J. Med. Chem. 2011. V.46. N 2. P.579–587.

Pacorel B., Leung S.C., Stachulski A.V., Davies J., Vivas L., Lander H., Ward S.A., Kaiser M., Brun R., O'Neill P.M. Modular synthesis and in vitro and in vivo antimalarial assessment of C-10 pyrrole mannich base derivatives of artemisinin. // J. Med. Chem. 2010. V.53. P.633–640.

Faber K. // Biotransformations in Organic Chemistry. 5th edition. Heidelberg: Springer, 2004. 454 P.

Baker P. Biotransformations. // Lab. Pract. 1987. V.36. N 7. P.46-47.

Duran N., De Conti R., Rodrigues J.A.R. Biotransformations by microorganisms, organisms and enzymes: state of art. // Bol. Soc. Chil. Quim. 2000. V.45. N 1. P.109-121.

Singh P., Sachdeva S., Raj R., Kumar V., Mahajan M.P., Nasser S., Vivas L., Gut J., Rosenthal P.J., Feng T.S., Chibale K. Antiplasmodial and cytotoxicity evaluation of 3-functionalized 2-azetidinone derivatives. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011. V.21. N 15. P.4561-4563.

Singh P., Singh P., Kumar M., Gut J., Rosenthal P.J., Kumar K., Kumar V., Mahajan M.P., Bisetty K. Synthesis, docking and *in vitro* antimalarial evaluation of bifunctional hybrids derived from β -lactams and 7-chloroquinoline using

click chemistry. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012. V.22. N 1. P.57-61.

Archelas A., Furneron I.D., Furstoss R. Microbial transformations 11. Regioselective hydroxylation of β -lactams by the fungus *Beauveria sulfurescens*. // Tetrahedron Lett. 1988. V.29. N 50. P.6611-6613.

Mihovilovic M.D., Spina M., Stanetty P. Synthesis and yeast - mediated bioreduction of α -keto- β -lactams bearing a functionalized and rigid side chain. // ARKIVOC 2005. (V). P.33-44.

Gross C., Felsheim R., Wackett L.P. Genes and enzymes of azetidine-2-carboxylate metabolism detoxification and assimilation of an antibiotic. // J. Bacteriol. 2008. V.190. N 14. P.4859-4864.

Chang D., Feiten H.-J., Engesser K.-H., Van Beilen J.B., Witholt B., Li Z.. Practical syntheses of *N*-substituted 3-hydroxyazetidines and 4-hydroxypiperidines by hydroxylation with *Sphingomonas* sp. HXN-200. // Org. Lett. 2002. V.4. N 11. P.1859-1862.

Lell B., Kremsner P.G. Clindamycin as an antimalarial drug: review of clinical trials. // Antimicrob. Agents Chemother. 2002. V.46. N 8. P.2315-2320.

Mendoza A., Perez-Silanes S., Quiliano M., Pabón A., Galiano S., Gonzalez G., Garavito G., Zimic M., Vaisberg A., Aldana I., Monge A., Deharo E. Aryl piperazine and pyrrolidine as antimalarial agents. Synthesis and investigation of structure-activity relationships. // Exp. Parasitol. 2011. V.128. N 2. P.97-103.

Archelas A., Furstoss R., Srairi D., Maurey G. Transformation microbiologiques, 5. Hydroxylation microbiologique de lactames, d'amides et d'imides

monocycliques par le champignon *Beauveria sulfurescens*. // Bull. Soc. Chim. Fr. 1986. N 2. P.234-238.

Srairi D., Maurey G. Hydroxylations microbiologiques de pyrrolidinones-2. // Bull. Soc. Chim. Fr. 1987. N 2. P.297-301.

Sun H., Millar K.M., Yang J., Abboud K., Horenstein B.A. A new asymmetric route to substituted piperidines: synthesis of N-alkyl-3,4-dihydroxy-5-alkylpiperidines. // Tetrahedron Lett. 2000. V.41. N 16. P.2801-2804.

Weintraub P.M., Sabol J.S., Kane J.M., Borcherdig D.R. Recent advances in the synthesis of piperidones and piperidines. // Tetrahedron. 2003. V.59. N 17. P.2953-2989.

Taniguchi T., Ogasawara K. A diastereocontrolled synthesis of (+)-febrifugine: a potent antimalarial piperidine alkaloid. // Org. Lett. 2000. V. 2. N 20. P.3193-3195.

Johnson R.A., Herr M.E., Murray H.C., Fonken G.S. The microbiological oxygenation of azacycloalkanes. Structural determinations leading to transannular reactions // J. Org. Chem. 1968a. V.33. N 8. P.3187-3195.

Johnson R.A., Herr M.E., Murray H.C., Chidester C.G., Han F. Selective Oxygenation of Adamantanes and Other Substrates by *Beauveria sulfurescens*. // J. Org. Chem. 1992. V.57. N 26. P.7209-7212.

Osorio-Lozada A., Tovar-Miranda R., Olivo H.F. Biotransformation of N-piperidinylacetophenone with *Beauveria bassiana* ATCC-7159. // J. Mol. Catal. B: Enzym. 2008. V.55. N 1-2. P.30-36.

Johnson R.A., Murray H.C., Reineke L.M., Fonken G.S. Stereochemistry of microbiological hydroxylation. II. Oxygenation of 1-benzoyl-alkylpiperidine // J. Org. Chem. 1969. V.34, N 8. P.2279-2284.

Seebacher W., Weis R. Novel antimalarial 3-azabicyclo[3.2.2]nonane derivatives. European patent N 2301627A1, 30.03.2011.

Barreiros L., Fernandes A., Ferreira A.C.S., Pereira H., Bastos M.M.S.M., Manaia C.M., Nunes O.C. New insights into a bacterial metabolic and detoxifying association responsible for the mineralization of the thiocarbamate herbicide molinate. // Microbiology. 2008. V.154. P.1038-1046.

Johnson R.A., Herr M.E., Murray H.C., Reineke L.M., Fonken, G.S. The microbiological oxygenation of some azabicycloalkanes. // J. Org. Chem. 1968b. V.33. N 8. P.3195-3201.

Fotso S., Wu S. J., Qin S., Laatsch H. 5,7-Dihydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1H-azocin-2-one from a marine derived *Streptomyces* sp. // Nat. Prod. Comm. 2006. V.1. N 1. P.9-13.

Hocart S.J., Liu H., Deng H., De D., Krogstad F.M., Krogstad D.J. 4-Aminoquinolines active against chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum*: basis of antiparasite activity and quantitative structure-activity relationship analyses. // Antimicrob. Agents Chemother. 2011. V.55. N 5. P.2233-2244.

Newman A. A. Chemistry of terpenes and terpenoids. Academic Press, New York, 1972. xiv, - 450 P.

Dewick PM. Medicinal natural products: a biosynthetic approach. - Chichester: Wiley, 2002. - 507 P.

Titanji V.P.K., Zofou D., Ngemenya M.N. The antimalarial potential of medicinal plants used for the treatment of malaria in Cameroonian folk medicine. // Afr. J. Trad. Compl. Alt. Med. 2008. V.5. P.302-321.

Kaur K., Jain M., Kaur T., Jain R. Antimalarials from nature. // Bioorg. Med. Chem. 2009. V.17. P.3229-3256.

Khamsan S., Liawruangrath B., Liawruangrath S., Teerawutkulrag A., Pyne S.G., Gars M.J. Antimalarial, Anticancer, antimicrobial activities and chemical constituents of essential oil from the aerial parts of *Cyperus kyllingia* Endl. // Rec. Nat. Prod. 2011. V.5. N.4. P.324-327.

Batista R., Silva A.J., Oliveira A.B. Plant-derived antimalarial agents: new leads and efficient phytochemicals. Part II. Non-alkaloidal natural products. // Molecules. 2009. V.14. P.3037-3072.

Bero J., Frdrich M., Quetin-Leclercq J. Antimalarial compounds isolated from plants used in traditional medicine. // J. Pharm. Pharmacol. 2009. V.61. P.1401-1433.

Nogueira C.R., Lopes L.M.X. Antiplasmodial natural products. // Molecules. 2011. V.16. P.2146-2190.

Klayman D. L. Qinghaosu (artemisinin): an antimalarial drug from China. // Science. 1985. V.228. P.1049-1055.

Price R.N., Douglas N.M., Anstey N.M., Seidlein L. *Plasmodium vivax* treatments: what are we looking for? // Curr. Opin. Infect. Dis. 2011. V.24. P.578-785.

Noedl H., Se Y., Schaefer K., Smith B.L., Socheat D., Fukuda M.M. Evidence of artemisinin-resistant malaria in western Cambodia. // N. Engl. J. Med. 2008. V.359. P.2619-2620.

Wongsrichanalai C., Meshnick S.R. Declining artesunate-mefloquine efficacy against falciparum malaria on the Cambodia-Thailand border. // Emerg. Infect. Dis. 2008. V.14. P.716-719.

Dondorp A.M., Yeung S., White L., Nguon C., Day N.P.J, Socheat D., Seidlein L. Artemisinin resistance: current status and scenarios for containment. // Nature Rev. Microbiol. 2010. V.8. P.272-280.

O'Brien C., Henrich P.P., Passi N., Fidock D.A. Recent clinical and molecular insights into emerging artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum*. // Curr. Opin. Infect. Dis. 2011. V.24. P.570-577.

Avery M.A., Alvim-Gaston M., Rodrigues C.R., Barreiro E.J., Cohen F.E., Sabnis Y.A., Woolfrey J.R. Structure-activity relationships of the antimalarial agent artemisinin. 6. The development of predictive in vitro potency models using CoMFA and HQSAR methodologies. // J. Med. Chem. 2002. V.45. P.292-303.

Sutherland J. B. Degradation of hydrocarbons by yeasts and filamentous fungi. / D. K. Arora. // Fungal biotechnology in agricultural, food, and environmental applications. - N-Y.: Marcel Dekker, 2004. P. 443-455.

Carvalho C.C.C.R., Fonseca M.M.R. Biotransformation of terpenes. // Biotechnol. Adv. 2006. V.24. P.134-142.

Simeó Y., Sinisterra J.V. Biotransformation of terpenoids: a green alternative for producing molecules with pharmacological activity. Mini-Rev. // Org. Chem. 2009. V.6. P.128-134.

Ravinder K., Pawan K., Gaurav S., Paramjot K., Gagan S., Appramdeep K. Pharmacognostical investigation of *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf. // Der. Pharm. Lett. 2010. V.2. N 2. P.181-189.

Schaneberg B.T., Khan I.A. Comparison of extraction methods for marker compounds in the essential oil of lemon

grass by GC. // J. Agric. Food. Chem. 2002. V.50. P.1345-1349.

Tchoumboungang F., Zollo P.H.A., Dagne E., Mekonnen Y. In vivo antimalarial activity of essential oils from *Cymbopogon citratus* and *Ocimum gratissimum* on mice infected with *Plasmodium berghei*. // Planta Med. 2005. V.71. P.20-23.

Ferrarini S.R., Graebin C.S., Limberger J., Canto R.F.S., Dias D.O., Da Rosa R.G., De Fatima Madeira M., Eifler-Lima V.L. Synthesis of limonene β -amino alcohol derivatives in support of new antileishmanial therapies. // Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 2008 V.103. N 8. P.773-777.

Moura I.C., Wunderlich G., Uhrig M.L., Couto A.S., Peres V.J., Katzin A.M., Kimura E.A. Limonene arrests parasite development and inhibits isoprenylation of proteins in *Plasmodium falciparum*. // Antimicrob. Agents Chemother. 2001. V.45. P.2553-2558.

Larroche C., Gros J.B. Batch and continuous heptanone production caalginate/eudrasit RL entrapped spores of *Penicillium roqueforti* application to aroma production. // Biotechnol Bioenginer 1989. V.34. P.30-38.

Demyttenaere J.C.R., De Pooter H.L. Biotransformation of citral and nerol by spores of *Penicillium digitatum*. // Flav. Frag. J. 1998. V.13. P.1029-1036.

Demyttenaere J.C.R., 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.

Esmaeili A., Tavassoli A. Microbial transformation of citral by *Penicillium* sp. // Acta Biochim. Pol. 2010. V.57. N 3. P.265-268.

Esmaeili A., Hashemi E. Biotransformation of myrcene by *Pseudomonas aeruginosa*. // Chem. Centr. J. 2011. V.5. N 26. P.1-7.

Chatterjee T. Biotransformation of geraniol by *Rhodococcus* sp. strain GR3. // Biotechnol. Appl. Biochem. 2004. V.39. N 3. P.303-306.

Velankar H.R., Heble M.R. Biotransformation of (L)-citronellal to (L)-citronellol by free and immobilized *Rhodotorula minuta*. // Electron J. Biotechnol. 2003. V.6. N3. P.90-103.

Oliveira B.H., trapasson R.A. Biotransformation of the monoterpene, limonene, by *Fusarium verticilloides*. // Braz. Arch. Biol. Techn. 2000. V.43. N 1. P.11-14.

Elmarakby S.A., el-Ferally F.S., Elsohly H.N., Croom E.M., Hufford C.D. Microbial transformation studies on arteannuin B. // J. Nat. Prod. 1987. V.50. P.903-909.

Rustaiyan A., Nahrevanian H., Kazemi M. Isolation of artediffusin (tehranolide) as a new antimalarial agent. // Asian J. Chem. 2011. V.23. P.4810-4814.

Liu J-H., Chen Y-G., Yu B-Y., Chen Y-J. A novel ketone derivative of artemisinin biotransformed by *Streptomyces griseus* ATCC 13273. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006. V.16. P.1909-1912.

Musharraf S.G., Najeeb A., Khan S., Pervez M., Ali R.A., Choudhary M.I. Microbial transformation of 5 α -hydroxycaryophylla-4(12),8(13)-diene with *Macrophomina phaseolina*. // J. Mol. Catal. B Enzym. 2010. V.66. P.156-160.

Parshikov I.A. Microorganisms in Chemistry of Terpenoids. – Dallas: Primedia E-launch LLC, 2016. – 102 p.

Parshikov I.A. Microbial Chemistry of Terpenoids. – Washington, DC: ASM Press, 2017. – 100 p.

Parshikov I.A. Features of Antitumor and Antimalarial Artemisinins Biotransformations. – Chicago: Independent Publisher, 2018. – 30 p.

Parshikov I.A., Hernandez-Luna C.E. Zaraisky E.I. Microbial transformation of the antimalarial and anticancer and anticancer drug artemisinin by white-rot basidiomycetes. Asian Journal of Microbiology, Biotechnology and Environmental Sciences. 2018. V. 20. N 4. in press

Srivastava S., Luqman S., Fatima A., Darokar M.P., Negi A.S., Kumar J.K., Shanker K., Chanotiya C.S., Tandon S., Khanuja S.P.S. Biotransformation of artemisinin mediated through fungal strains for obtaining derivatives with novel activities. // Sci. Pharm. 2009. V.77. P.87-95.

Zhan J., Guo H., Dai J., Zhang Y., Guo D. Microbial transformations of artemisinin by *Cunninghamella echinulata* and *Aspergillus niger*. // Tetrahedron Lett. 2002. V.43. N 25. P.4519-4521.

Tatineni R., Doddapaneni K.K., Dalavayi S., Kulkarni S.M., Mangamoori L.N. *Microbacterium trichotecenolyticum* enzyme mediated transformation of arteannuin B to artemisinin. Proc. Biochem. 2006. V.41. P.2462-2467.

Medeiros S.F., Avery M.A., Avery B., Leite S.G.F., Freitas A.C.C., Williamson J.S. Biotransformation of 10-deoxyartemisinin to its 7 β -hydroxy derivative by *Mucor ramannianus*. // Biotechnol. Lett. 2002. V.24. P.937-941.

Orabi K.Y., Galay A.M., Ibrahim A.R.S., El-Feraly F.S., Khalifa. S.I., El-Sohly H.N. Microbial metabolism of artemisitene. // Phytochemistry. 1999. V.51. P.257-261.

García P.A., De Oliveira A.B., Batista R. Occurrence, biological activities and synthesis of kaurane diterpenes and their glycosides. // *Molecules* 2007. V.12. P.455-483.

Rocha D., Takahashi J.A., Boaventura M.A.D. Microbial transformation of *ent*-kaur-16-en-19-ol by *Cephalosporium aphidicola* and their allelopathic activity on *Lactuca sativa* (Lettuce). // *Ecl. Quim.*, Sao Paulo. 2009. V.34. N 1. 57-62.

Thongnest S., Mahidol C., Sutthivaiyakit S., Ruchirawat S. Oxygenated pimarane diterpenes from *Kaempferia marginata*. // *J. Nat. Prod.* 2005. V.68. P.1632-1636.

Severiano M.E., Simao M.R., Porto T.S., Martins C.H. G., Veneziani R.C. S., Furtado N.A. J. C., Arakawa N.S., Said S., De Oliveira D.C.R., Cunha W.R., Gregorio L.E., Ambrosio S.R. Anticariogenic properties of ent-pimarane diterpenes obtained by microbial transformation. // *Molecules*. 2010. V.15. P.8553-8566.

Schmeda-Hirschmann G., Aranda C., Kurina M., Rodríguez J.A., Theoduloz C. Biotransformations of imbricatolic acid by *Aspergillus niger* and *Rhizopus nigricans* cultures. // *Molecules*. 2007. V.12. P.1092-1100.

Pertino M., Schmeda-Hirschmann G., Santosb L.S., Rodríguez J.A., Theoduloz C. Biotransformation of jatrophone by *Aspergillus niger* ATCC 16404. // *Z. Naturforsch.* 2007. V.62b. P.275 – 279.

Loyola L.A., Bórquez J., Morales G., San-Martín A., Darias J., Flores N., Giménez A. Mulinane-type diterpenoids from *Azorella compacta* display antiplasmodial activity. // *Phytochemistry* 2004. V.65. P.1931-1935.

Areche C., Loyola L.A., Borquez J., Rovirosa J., San-Martin A. Microbial transformation of the diterpene mulin-11,13-dien-20-oic acid by *Mucor plumbeus*. // Magn Reson Chem. 2008. V.46. N 8. P.765-768.

Suksamrarn S., Panseeta P., Kunchanawatta S., Distaporn T., Ruktasing S., Suksamrarn A. Ceanothane- and lupane-type triterpenes with antiplasmodial and antimycobacterial activities from *Ziziphus cambodiana*. // Chem. Pharm. Bull. 2006. V.54. N 4. P.535-537.

De Carvalho T.C., Polizeli A.M., Turatti I.C.C., Severiano M.E., De Carvalho C.E., Ambrósio S.R., Crotti A.E.M., De Figueiredo U.S., Vieira P.C., Furtado N.A. J. C. Screening of filamentous fungi to identify biocatalysts for lupeol biotransformation. // Molecules. 2010. V.15. P.6140-6151.

Sá M.S., Costa J.F.O., Krettli A.U., Zalis M.G., Maia G.L.A., Sette I.M.F., Câmara C.A., Filho J.M., Giulietti-Harley A.M., Ribeiro D.S.R., Soares M.B. Antimalarial activity of betulinic acid and derivatives in vitro against *Plasmodium falciparum* and in vivo in *P. berghei*-infected mice. // Parasitol. Res. 2009. V.105. P.275-279.

Bastos D.Z.L., Pimentel I.C., De Jesus D.A., De Oliveira B.H. Biotransformation of betulinic and betulonic acids by fungi. // Phytochemistry. 2007. V.68. P.834-839.

Cimanga R.K., Tona G.L., Mesia G.K., Kambu O.K., Bakana D.P., Kalenda P.D.T., Penge A.O., Muyembe J.-J.T., Totté J., Pieters L., Vlietinck A.J. Bioassay-guided isolation of antimalarial triterpenoid acids from the leaves of *Morinda lucida*. // Pharm. Biol. 2006. V.44. P.677-681.

Guo N., Zhao Y., Fang W-S. Biotransformation of 3-oxo-oleanolic acid by *Absidia glauca*. // Planta Med. 2010. V.76. P.1904-1907.

Fu S.-B., Yang J.-S., Cui J.-L., Feng X., Sun D.-A. Biotransformation of ursolic acid by an endophytic fungus from medicinal plant *Huperzia serrata*. // Chem. Pharm. Bull. 2011. V.59. N 9. P.1180-1182.

Zhang J., Cheng Z.-H., Yua B.-Y., Cordell G.A., Qiu S.X. Novel biotransformation of pentacyclic triterpenoid acids by *Nocardia* sp. NRRL 5646. // Tetrahedron Lett. 2005. V.46. N 3. P.2337-2340.

Uenojo M., Pastore G.M. β -Carotene biotransformation to obtain aroma compounds. // Cienc. Tecnol. Aliment. Campinas. 2010. V. 30. N 3. P.822-827.

Jang H.-J., Yoon S.-H., Ryu H.-K., Kim J.-H., Wang C.-L., Kim J.-Y., Oh D.-K., Kim S.-W. Retinoid production using metabolically engineered *Escherichia coli* with a two-phase culture system. // Microb. Cell Fact. 2011. V.10. N 59. P.1-12.

Hamzah J., Skinner-Adams T.S., Davis T.M.E. In vitro antimalarial activity of retinoids and the influence of selective retinoic acid receptor antagonists. // Acta Tropica. 2003. V.87. V.345-353.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	3
Глава 1. Микробиологический синтез производных антималярийных лекарств из серии азааренов.....	6
1.1. Трансформация пиридина и его аналогов.....	7
1.2. Трансформация хинолина и его аналогов.....	11
1.3. Трансформация акридина и его аналогов.....	23
1.4. Трансформация индола и его аналогов.....	26
Глава 2. Микробиологический синтез производных антималярийных лекарств из серии хинолонов.....	32
2.1. Трансформация хинолонов первого поколения и их аналогов.....	34
2.2. Трансформация хинолонов второго поколения.....	37
2.3. Трансформация хинолонов третьего поколения.....	40
2.4. Трансформация хинолонов четвертого поколения.....	44
Глава 3. Микробиологический синтез производных антималярийных лекарств из серии насыщенных азотистых гетероциклов.....	46
3.1. Трансформация азетидина и его производных.....	46
3.2. Трансформация пирролидина и его производных.....	48
3.3. Трансформация пиперидина и его производных.....	51
3.4. Трансформация азепана и его производных.....	55
3.5. Трансформация азоцина и его производных.....	58
Глава 4. Микробиологический синтез производных антималярийных лекарств из серии терпеноидов.....	60
4.1. Трансформация монотерпенов.....	61
4.2. Трансформация сесквитерпенов.....	64
4.3. Трансформация дитерпенов.....	68

4.4. Трансформация тритерпенов.....	70
4.5. Трансформация тетратерпенов.....	74
Заключение.....	77
Литература.....	80

Паршиков Игорь Альбертович

Монография

Методы биотехнологии в синтезе лекарств

Ответственный редактор Калюжин О.В.

Художественный редактор Зарайский Е.И.

Компьютерная верстка Хасаева Ф.М.