INSTITUTE OF APPLIED MECHANICS, RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES,
MOSCOW, RUSSIA

UDC 579 872: 579 222.2, LBC 28.072

03 – life sciences

OXIDATION OF GERANYL-N-PHENYLCARBAMATE BY FUNGUS *BEAUVERIA*
BASSIANA WITH AIM TO OBTAINING OF NEW ANTI-CANCER DRUGS

Sc. D. I. A. Parshikov

Abstract. The microbial oxidation of geranyl-*N*-phenylcarbamate by fungus *Beauveria bassiana* was investigated. Oxidation of the C3 – C4 double bond of the parent molecule leads to regioselective formation of *O*-3,4-epoxyheranyl-*N*-phenylcarbamate in 30 % yield.

Keywords: monoterpenes, fungi, *Beauveria bassiana*, oxidation

ИНСТИТУТ ПРИКЛАДНОЙ МЕХАНИКИ РАН, МОСКВА, РОССИЯ

УДК 579 872: 579 222.2, ББК 28.072

03 – биологические науки

ОКИСЛЕНИЕ ГЕРАНИЛ-*N*-ФЕНИЛКАРБАМАТА ГРИБОМ *BEAUVERIA*
BASSIANA С ЦЕЛЬЮ ПОЛУЧЕНИЯ НОВЫХ АНТИРАКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Доктор биологических наук И. А. Паршиков

Реферат. Было исследовано микробное окисление геранил-*N*-фенилкарбамата грибом *Beauveria bassiana*. Окисление двойной связи C3 – C4 исходной молекулы приводит к региоселективному образованию *O*-3,4-эпоксигеранил-*N*-фенилкарбамата с выходом 30 %.

Ключевые слова: монотерпены, грибы, *Beauveria bassiana*, окисление

Введение

Производные монотерпенов используются для получения душистых веществ, пестицидов, аттрактантов. Накопленные в последнее время научные данные показали, что монотерпены выделенные из растений проявляют противораковую активность, в частности, гераниол и его производные [1]. Ранее установлено, что некоторые микроорганизмы способны окислять кратные связи монотерпенов, однако, большинство процессов шли нерегииоселективно и приводили образованию целого спектра окисленных продуктов [2]. При попытках микробного окисления нерола, цитраля и гераниола штаммом *Aspergillus niger* была обнаружена смесь многочисленных продуктов [2].

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

Материалы и методы исследования

Штамм гриба *Beauveria bassiana* ВКМ F-2533 был получен из Всероссийской коллекции микроорганизмов. Приготовление посевного материала, условия инкубации и экстракции продуктов описаны нами ранее [3]. Субстрат для трансформации (1) добавляли в концентрации 50 мг/л.

Продукты выделяли из смеси методом колоночной хроматографии на силикагеле Kieselgel 0.036-0.200 (Merck, ФРГ). Хроматографию в тонком слое проводили на пластинках с силикагелем Kieselgel 60 F254 (Merk, ФРГ) в системе растворителей: этилацетат – гексан – метанол (5:5:1).

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

Спектры ^1H ЯМР снимали в растворе CDCl_3 на приборе Bruker DPX 300 (Bruker, США). Масс-спектры записывали на приборе Finnigan TSQ 700 (Finnigan Corp., США).

Результаты исследования и их обсуждение

При трансформации геранил-*N*-фенилкарбамата (**1**) реакция шла региоселективно и нами был получен единственный продукт *O*-3,4-эпоксигеранил-*N*-фенилкарбамат (**2**) с молекулярным ионом при m/z 289, $R_f = 0,62$ и выходом 30 % (рис. 1).

Масс-спектр соединения **2**: 289 (25), 205 (10), 170 (6), 152 (28), 137(30), 119 (21), 93 (100), 91 (22), 77 (27), 67 (21), 58 (20), 43 (35).

Образование ионов m/z 205, и особенно 58 подтверждало оксиановый характер продукта окисления [4].

Спектр ^1H ЯМР - 1,15 (с, 3H, 2- CH_3); 1,20 (с, 3H, 1- CH_3); 1,34-1,69 (м, 2H, 5- CH_2), 1,74 (с, 3H, 8- CH_3), 2,08-2,37 (м, 2H, 6- CH_2), 3,34 (д, 1H, 4-CH), 4,67 (д, 2H, 10- CH_2), 5,38 (д, 1H, 9-CH), 6,69 (м, 1H, NH), 7,04-7,45 (м, 5H, C_6H_5).

Ранее были описаны процессы трансформации геранил-*N*-фенилкарбамата (**1**) с использованием штамма *A. niger* LCP 521, что привело к образованию диола при окислении двойной связи C3 – C4, а также к сопутствующей смеси многочисленных продуктов с их ничтожным выходом [5].

Многие противоопухолевые препараты, используемые в настоящее время в клинической практике, были выделены из различных видов растений или синтезированы на основе таких веществ [1, 6]. Мы предлагаем способ региоселективного получения *O*-3,4-эпоксигеранил-*N*-фенилкарбамата, как потенциального кандидата для создания новых противоопухолевых лекарств.

Рис. 1. Микробное окисление геранил-*N*-фенилкарбамата (**1**) с образованием *O*-3,4-эпоксигеранил-*N*-фенилкарбамата (**2**).

ПРИМЕЧАНИЯ

1. Sobral M. V., Xavier A. L., Lima T. C., Sousa D. P. Antitumor Activity of Monoterpenes Found in Essential Oils // The Scientific World Journal. 2014. V.2014. Article ID 953451, 35 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/953451>

2. Demyttenaere JC, del Carmen Herrera M, De Kimpe N. Biotransformation of geraniol, nerol and citral by sporulated surface cultures of *Aspergillus niger* and *Penicillium sp.* // Phytochemistry. 2000. V. 55. P. 363-373.

3. Parshikov I. A., Hernandez-Luna C. E., Zarsky E. I. Microbial transformation of the antimalarial and anticancer drug artemisinin by white-rot basidiomycetes // Asian Journal of Microbiology, Biotechnology and Environmental Sciences. 2018. V. 20. No. 4. P. 1093-1096.
4. Elgendy E. M., Khayat S. A. Oxidation Studies on some natural monoterpenes: citral, pulegone, and camphene // Russian Journal of Organic Chemistry. 2008. V. 44. No. 44. P. 1070-4280.
5. Fourneron J. D., Archelas A., Furstoss R. Microbial transformations. 12. Regiospecific and asymmetric oxidation of the remote double bond of geraniol // Journal of Organic Chemistry. 1989. V. 54. P. 4686-4689.
6. Parshikov I. A. Microorganisms in Chemistry of Terpenoids. – Dallas: Primedia E-launch LLC, 2016. – 102 p.

REFERENCES

1. Sobral M. V., Xavier A. L., Lima T. C., Sousa D. P. Antitumor Activity of Monoterpenes Found in Essential Oils // The Scientific World Journal. 2014. V. 2014. Article ID 953451, 35 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/953451>
2. Demyttenaere J. C., 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.
3. Parshikov I. A., Hernandez-Luna C. E., Zarsky E. I. Microbial transformation of the antimalarial and anticancer drug artemisinin by white-rot basidiomycetes // Asian Journal of Microbiology, Biotechnology and Environmental Sciences. 2018. V. 20. No. 4. P. 1093-1096.
4. Elgendy E. M., Khayat S. A. Oxidation Studies on some natural monoterpenes: citral, pulegone, and camphene // Russian Journal of Organic Chemistry. 2008. V. 44. N 44. P. 1070-4280.
5. Fourneron J. D., Archelas A., Furstoss R. Microbial transformations. 12. Regiospecific and asymmetric oxidation of the remote double bond of geraniol. // Journal of Organic Chemistry. 1989. V. 54. P. 4686-4689.
6. Parshikov I. A. Microorganisms in Chemistry of Terpenoids. – Dallas: Primedia E-launch LLC, 2016. – 102 p.