

4. Dovgilevich E. V., Parshikov I. A., Modyanova L. V., Terent'ev P. B., Bulakhov G. A. // *Mendeleev Commun.* — 1991. — № 2. — P. 42.
5. Muzutani S., Hayashi T., Ueda H., Tatsumi Ch. // *J. Agric. Chem.* — 1971. — Vol. B45B. — P. 368.
6. Devi J. R., Bhattacharya P. K. // *Indian J. Biochem. Biophys.* — 1977. — Vol. 14. — P. 359.

И. А. Паршиков, П. Б. Терентьев, Л. В. Модянова, Х. Хофманн,
Г. Хауфе, М. Фогель

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119899

Поступило в редакцию 25.04.94

Лейпцигский университет, Секция химии, 7062
Лейпциг, Германия

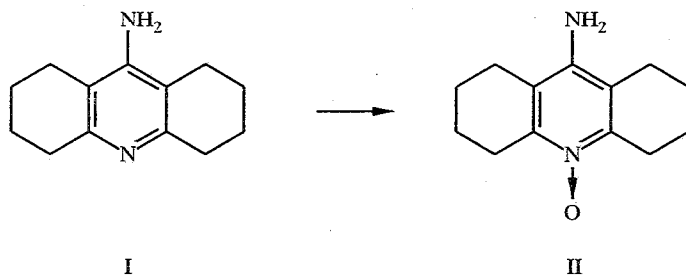
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ 9-АМИНО-1,2,3,4,5,6,7,8-ОКТАГИДРОАКРИДИНА

Известно, что микробиологическая трансформация лекарственных препаратов, с одной стороны, моделирует процессы их превращения в организме человека и животных, а с другой — является методом получения препаративных количеств потенциально активных метаболитов [1].

Трансформация противоопухолевого препарата акроницина грибами *Cunninghamella baineiri* ATCC 9244 и *S. echinulata* NRRL-3655 [1], а также превращение налидиксовой кислоты культурой *Penicillium adametzi* 737 [2] полностью повторяют метаболизм этих соединений в организме человека и животных и приводят к образованию гидроксипроизводных с выходами 30...60%.

С целью функционализации впервые была исследована микробиологическая трансформация 9-амино-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридина (I), аналога 9-амино-1,2,3,4-тетрагидроакридина (препарат «Такрин») — регулятора передачи нервного импульса за счет ингибирования холинэстеразы и изменения проницаемости мембран для калия [3].

Из исследованных нами шести штаммов грибов, известных как трансформаторы азотистых гетероциклов [4—6] и относящихся к родам *Beauveria*, *Aspergillus*, *Cunninghamella* и *Penicillium*, лишь суспензия неразмножающихся клеток культуры *Cunninghamella verticillata* ВКПМ F-430 в стандартных условиях [5] трансформировала соединение I. Колоночная хроматография упаренного хлороформенного экстракта инкубационной среды позволила выделить единственный продукт превращения — 10(N)-оксид 9-амино-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридина (II) с выходом 90% (R_f 0,38 в системе хлороформ—метанол—насыщенный водный аммиак,



70 : 30 : 1). Сравнение ИК спектра соединения II со спектром вещества I показало, что дублетная полоса поглощения валентных колебаний связи N—H аминогруппы (3200...3300 см⁻¹ у соединения I) сдвигается в область более высоких частот.

Существенно сильнее сдвиг для валентных колебаний связи C=N (1620 и 1580 см⁻¹ соответственно для веществ II и I) и деформационных колебаний алифатических связей C—H. Полоса поглощения в области 1200...1300 см⁻¹ интенсивнее у вещества II.

Спектры ПМР соединений I и II похожи, но сигналы протонов группы NH₂ и метиленовых групп CH₂ в положениях 4 и 5 сдвинуты в слабое поле для вещества II. Из спектров ¹³C ЯМР следует, что атомы C(4a) и C(8a) экранированы сильнее в случае соединения II. Экранирование протонов и атомов углерода вызвано индуктивным эффектом N-оксидного фрагмента и, отчасти, магнитной анизотропией связи N—O. Локализация в соединении II отрицательного заряда на атоме углерода в положении 9 приводит к его дезэкранированию, что подтверждено спектрально.

Масс-спектры веществ II и I почти полностью совпадают, но в первом есть пики ионов M⁺, [M—H]⁺ и [M—2H]⁺ малой интенсивности.

Масс-спектры: соединение I (здесь и ниже даны m/z, относительная интенсивность, %) — 202 (100) (M), 201 (45) (M—H), 200 (8) (M—2H), 174 (15) (M—C₂H₄), 173 (12) (M—H—C₂H₄), 146 (5) (M—C₂H₄—C₂H₄); соединение II — 218 (10) (M), 127 (15) (M—H), 216 (48) (M—2H), 202 (100) (M—O), 201 (73) (M—O—H), 200 (10) (M—O—2H), 174 (14) (M—O—C₂H₄), 173 (8) (M—O—H—C₂H₄).

В масс-спектре дейтерированного соединения II молекулярная масса увеличилась на 2 единицы, что позволяет исключить возможную структуру гидроксипроизводного аминокридина. Во вторично-ионном масс-спектре соединения II наблюдались ионы m/z 203 [M + 3H—H₂O]⁺ и 221 [M + 3H]⁺. Последний образуется при дополнительном протонировании иона [M + H]⁺ по атому кислорода группы N—O и атому азота аминогруппы.

Таким образом, структура соединения II не вызывает сомнения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Betts R. E., Walters D. E., Rosazza J. P. // *J. Med. Chem.* — 1974. — Vol. 17. — P. 599.
2. Feldmann H. A., Melnyk C. // *Proc. 4th Interscience Conf. Antimicrob. Agents and Chemother.* — 1965. — P. 440.
3. Stone V., Moon W., Shaw F. M. // *Brit. Med. J.* — 1961. — Vol. 5. — P. 55.
4. Воробьева Л. И., Паршиков И. А., Дорре М., Довгилевич Е. В., Модянова Л. В., Терентьев П. Б., Никишова Н. Г. // *Биотехнология.* — 1990. — № 4. — С. 24.
5. Паршиков И. А., Модянова Л. В., Довгилевич Е. В., Терентьев П. Б., Воробьева Л. И., Гришина Г. В. // *ХГС.* — 1992. — № 2. — С. 195.
6. Dvlgilevich E. V., Parshikov I. A., Modyanova L. V., Terent'ev P. B., Bulakhov G. A. // *Mendeleev Commun.* — 1991. — № 2. — P. 42.

И. А. Паршиков, П. Б. Терентьев, Л. В. Модянова, М. Р. Дудучава,
Е. В. Довгилевич, К. А. Бугаков

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, химический
факультет, Москва 199899

Поступило в редакцию 25.04.94