

Синтез линейных и макроциклических производных дитерпеноидов *энт*-кауранового и *энт*-бейранового ряда, обладающие антитуберкулезной активностью

Хайбуллин Р.Н.,* Стробыкина И.Ю., Катаев В.Е.

УРАН Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова Казанского научного центра РАН, 420088 ул. Арбузова 8, Казань. Факс (843)273-22-54; тел: (843)231-91-60; E-mail: rav-1@mail.ru

Синтезированы неизвестные ранее линейные и макроциклические производные дитерпеноидов *энт*-кауранового и *энт*-бейранового рядов, обладающие антитуберкулезной активностью. Разработан эффективный способ синтеза макроциклов на основе бифункциональных дитерпеноидов.

Введение

Туберкулез на сегодняшний день все еще остается одним из самых опасных заболеваний, от которого ежегодно во всем мире умирают миллионы человек. Существует большое количество антитуберкулезных препаратов, которые обладают двумя серьезными недостатками. Это высокая токсичность и относительно быстрый рост резистентности патогена к этим препаратам. С этой точки зрения перспективным направлением поиска новых соединений с антитуберкулезной активностью является химическая трансформация таких вторичных метаболитов живых организмов, как изопреноиды.

Результаты и обсуждение

Ранее в нашей группе было установлено, что диэфиры на основе *энт*-бейранового дитерпеноида изостевиола **1** и двухосновных карбоновых кислот проявляют антитуберкулезную активность на уровне противотуберкулезного препарата пипразинамид, хотя, в отличие от него, не имеют азотсодержащих фрагментов, что указывает на особенность механизма их действия на *Mycobacterium tuberculosis*¹. Настоящая работа является продолжением этого исследования, в котором впервые были синтезированы аналогичные диэфиры, но уже на платформе *энт*-кауранового дитерпеноида стевиола **2** (рис. 1).

Изучение антитуберкулезной активности синтезированных диэфиров показало, что в отличие от диэфиров на основе изостевиола, у соответствующих производных стевиола антитуберкулезная активность выше у соединений с более коротким спейсером между дитерпеноидными каркасами. Таким образом, впервые показано влияние геометрии карбоциклических каркасов производных дитерпеноидов на их биологическую активность.

Одним из эффективных способов химической модификации биологически активных полициклических терпеноидов в интересах

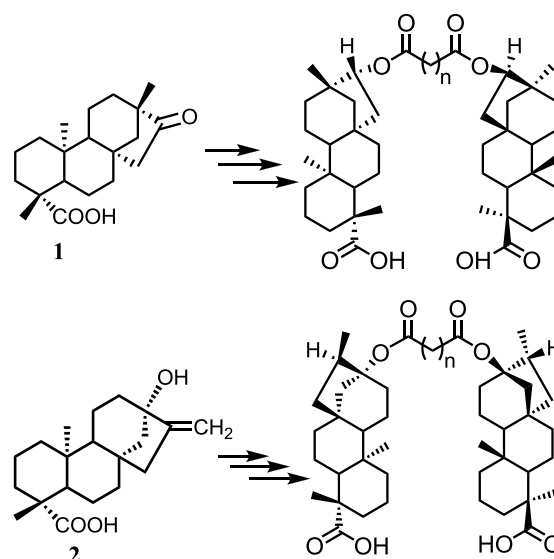
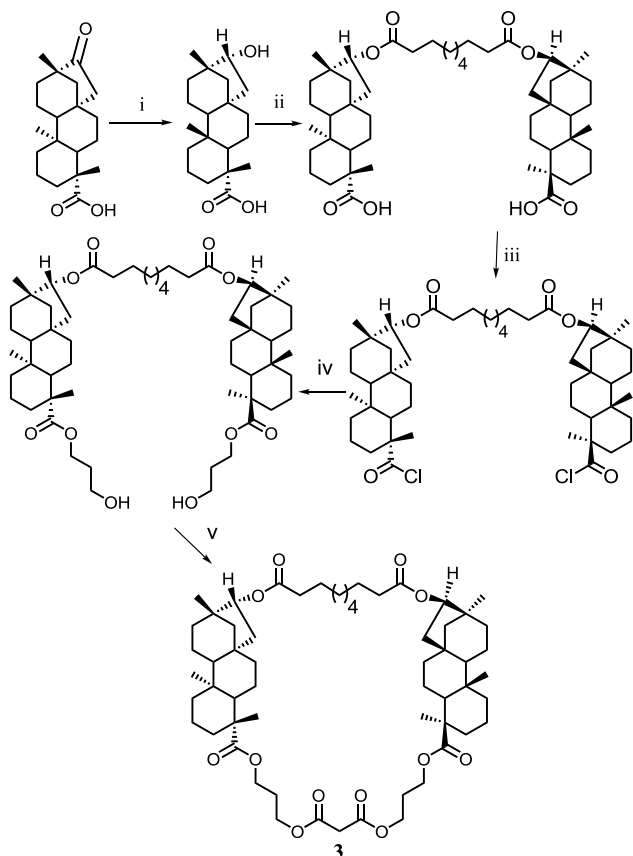


Рис. 1. Диэфиры на основе изостевиола **1** и стевиола **2**, проявляющие антитуберкулезную активность

медицинской химии является их макроциклизация. Можно ожидать, что ковалентное связывание биологически активных природных полициклических дитерпеноидов в макроциклические системы либо увеличит их активность, либо придаст ей другую направленность. С этой целью нами был разработан эффективный способ синтеза макроциклов на основе бифункциональных дитерпеноидов, содержащих малоновый фрагмент. Принципиальная схема синтеза подобной макроциклической системы представлена на схеме №1.

Биологические испытания синтезированного макроцикла **3** показали, что объединение нескольких молекул изостевиола в макроцикл приводит к увлечению антитуберкулезной активности.

По этой синтетической схеме могут быть получены аналогичные макроциклические системы на основе других бифункциональных дитерпеноидов. Мы продемонстрировали это на примере *энт*-кауранового дитерпеноида стевиола **2** (рис.2).



(i) NaBH_4 , EtOH, 20 °C (92%); (ii) $\text{ClOC}(\text{CH}_2)_8\text{COCl}$, CH_2Cl_2 , DMAP, пиридин, 20 °C (58%); (iii) SOCl_2 , 40 °C (100%); (iv) $\text{OH}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ избыток, CH_2Cl_2 , кипячение (78%); (v) $\text{ClC}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Cl}$, CCl_4 , кипячение (61%).

Схема 1. Схема синтеза малонового макроцикла на основе изостевиола **2**

Малоновый фрагмент в этих макроциклах позволяет проводить дальнейшую химическую трансформацию, не разрушая самой макроциклической системы. Так, реакцией макроцикла **3** с фуллереном C_{60} по Бингелю² нами с выходом 52% был получен метанофуллерен **4** (рис 3).

Строение всех синтезированных продуктов было установлено методами спектроскопии ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C масс-спектрометрии и ИК спектроскопии.

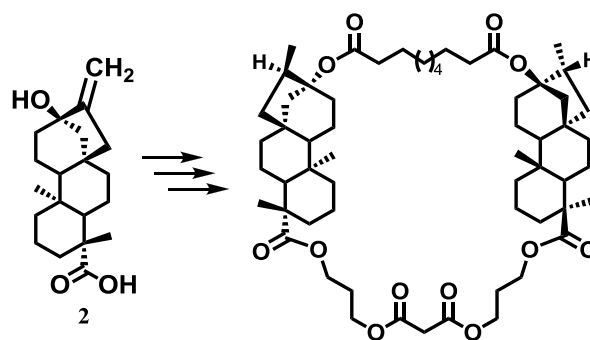


Рис. 2. Малоновый макроцикл на основе стевиола **2**

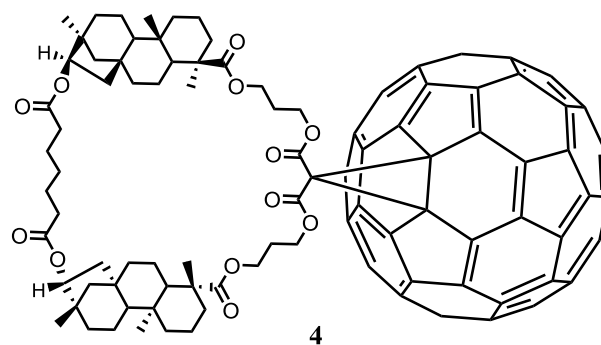


Рис. 3. Метанофуллерен **4**, полученный по реакции Бингеля² макроцикла **3** с фуллереном C_{60}

Таким образом, синтезирована серия неизвестных ранее линейных и макроциклических производных дитерпеноидов энт-кауранового и энт-бейранового рядов, обладающих антитуберкулезной активностью.

Работа поддержана РФФИ (грант 10-03-00499-а) и программой Президиума РАН № 5 «Фундаментальные науки – медицине».

Библиографический список

- 1 Катаев В.Е., Милицина О.И., Стробыкина И.Ю., Ковыляева Г.И., Мусин Р.З., Федорова О.В., Русинов Г.Л., Зуева М.Н., Мордовской Г.Г., Толстиков А.Г. // *Химико-фармацевтический журнал*. **2006**. Т. 35. С. 12
- 2 Bingel C., *Chem. Ber.*, **1993**, Vol. 126. P. 1957.