

УДК 547.913.6

Шульц Эльвира Эдуардовна

Доктор химических наук, профессор,
заведующая лабораторией медицинской химии,
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук

**СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ ТЕТРАГИДРОНАФТО [2,1-d]-ИЗОИНДОЛОВ
ДИТЕРПЕНОИДА МАЛЕОПИМАРАТА.
ОЦЕНКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ IN VITRO**

**SYNTHESIS AND TRANSFORMATION OF TETRAHYDRONAPHTHO [2,1-d]
ISOINDOLES FROM THE DITERPENOID MALEOPIMARATE.
EVALUATION OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY IN VITRO**

Аннотация. Перегруппировка Лоссена толуолсульфоната N-гидроксиимида метилового эфира малеопимаровой кислоты под действием аминов протекала регио- и стереоселективно с образованием соответствующих дитерпеновых уреидоэфиров, обработка которых POCl_3 приводила к тетрагидронафто [2,1-d] изоиндолам. В предложенных условиях синтезирован дитерпеноидный уреидоэфир, содержащий пропинильный заместитель, и изучены его селективные каталитические превращения. У вновь синтезированных соединений тетрагидронафто[2,1-d]изоиндольной структуры 6с и 10а,с выявлена антибактериальная активность в отношении штаммов *Staphylococcus aureus* и *Bacillus cereus*.

Ключевые слова: дитерпеноиды, малеопимаровая кислота, уреидоэфиры, циклические амидины, перегруппировка Лоссена, реакция Манниха, азид-алкиновое циклоприсоединение

Abstract. The Lossen rearrangement of N-hydroxyimide toluenesulfonate of methyl maleopimarate in the presence of amines proceeds with high regio- and stereoselectively and produces diterpenoid ureidoesters. The treatment of ureidoesters which with POCl_3 afforded tetrahydronaphtho[2,1-d]isoindoles. Under the proposed conditions, a diterpenoid ureidoester containing a propynyl substituent was synthesized and its selective catalytic transformations were studied. The newly synthesized compounds of tetrahydronaphtho[2,1-d]-isoindole structure 6c and 10a,c shown antibacterial activity against strains of *Staphylococcus aureus* and *Bacillus cereus*.

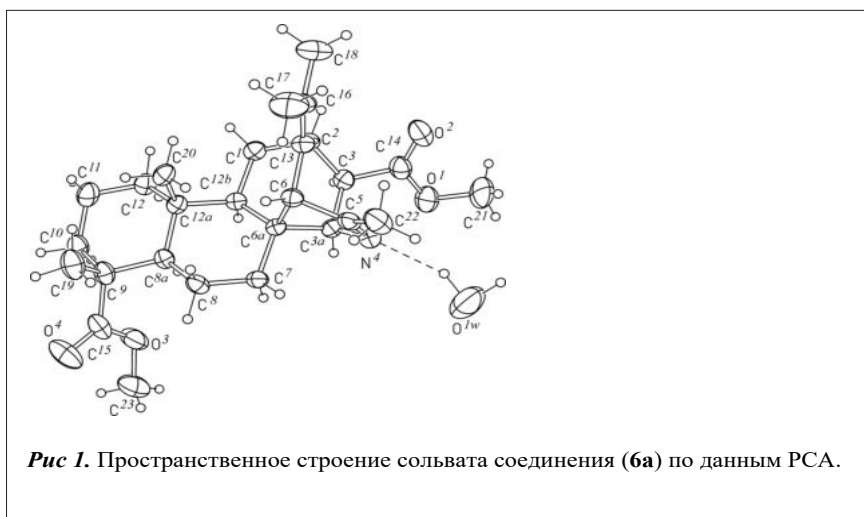
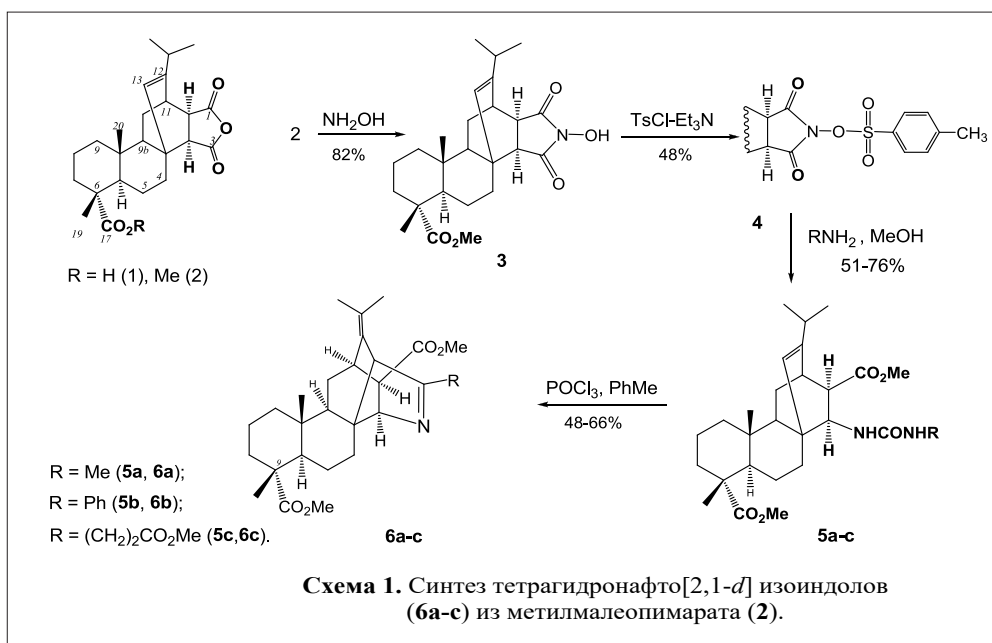
Key words: diterpenoids, maleopimaric acid, ureidoesters, cyclic amidines, Lossen rearrangement, Mannich reaction, azide-alkyne cycloaddition.

Синтетические превращения дитерпеновых кислот хвойных растений представляют хорошую основу для создания инновационных материалов и лекарственных агентов [1,2]. Наше внимание привлекли превращения аддукта левопимаровой кислоты с малеиновым ангидридом – малеопимаровая кислота (1) и её метиловый эфир (2). Нами разработан подход к получению азотсодержащих дитерпеноидов – амидинов

с использованием перегруппировки Лоссена (схема 1). Метиловый эфир малеопимаровой кислоты (2) при обработке гидроксилмином в спиртовом растворе превращается в N-гидроксиимид (3), из которого легко получается толуолсульфонат (4). Перегруппировка Лоссена тозилата (4) под действием аминов (метиламин, анилин, метиловый эфир глицина) в растворе метанола приводит к уреидоэфирам (5а-с). Реакция протекает в безводной среде;

в присутствии воды образуется только исходный N-гидроксиимид (3). При введении в реакцию малоосновных ароматических аминов требуется добавление триэтиламина. Нами установлено, что данная перегруппировка протекает также при действии гидразинов. Эфирные группы 16-COOMe (как и 18-COOMe) устойчивы к действию аминов в предложенных

условиях. Структура полученных соединений 5a-c позволяет осуществить ряд внутримолекулярных реакций. Как нами установлено, уреиды (5a-c) при обработке POCl₃ в толуоле циклизируются по типу реакции Вильсмайера с образованием циклических амидинов (6a-c) (выход 48-66%). Структура тетрагидронафто [2,1-d] изоиндола (6a) подтверждена данными РСА (рис.1).

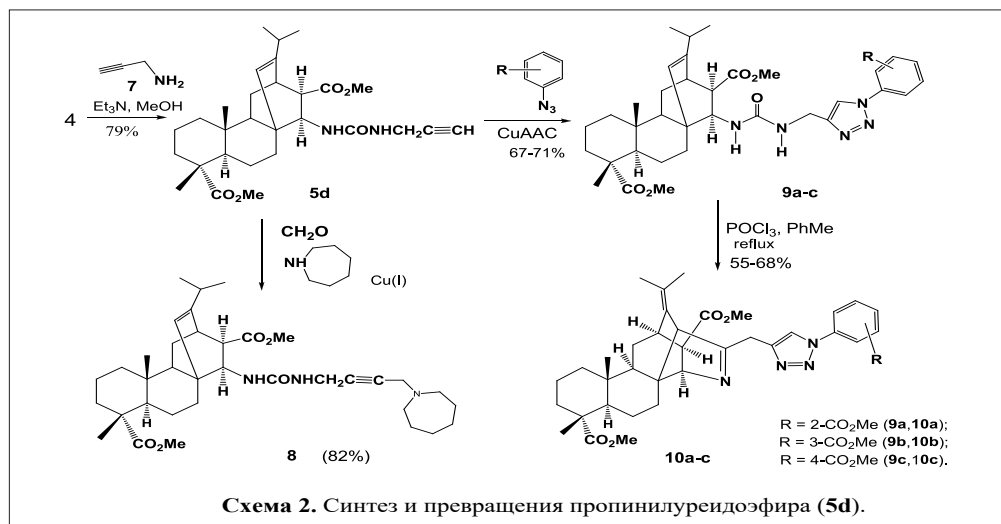


Перегруппировка Лоссена тозилата (4) под действием гидрохлорида пропаргиламина (7) в присутствии триэтиламина протекает гладко и приводит к уреидоэфиру (5d), содержащему пропильный заместитель (схема 2). Для селективного введения в структуру допол-

нительных фармакофорных фрагментов изучены некоторые каталитические превращения по концевой ацетиленовой группе. Установлено, что соединение (5d) легко вступает в катализируемую соединениями меди (I) реакцию Манниха со вторичными аминами и формальдегидом с образованием

уреидоэфиров типа (8) (выход 82% после колоночной хроматографии). Катализируемая соединениями меди (I) реакция азид-алкинового циклоприсоединения соединения (5d) с органическими азидами (Cu AAC) приводит к соответствующим 1,2,3-

триазолсодержащим производным (9a-c). При обработке POCl_3 в толуоле соединения (9a-c) легко циклизуются с образованием тетрагидронафто[2,1-d]изоиндолов, содержащих арилтриазолильные заместители (10a-c) (выход 55-68%).



Биологическую активность новых соединений изучали, определяя антибактериальную активность по отношению к штаммам грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Bacillus cereus* ATCC 10702 и к грамотрицательному штамму *Escherichia coli* ATCC 25922 методом серийных разведений в питательной среде. Для оценки антибактериальной активности использовали ряд двукратных разведений исследуемых веществ, начиная с 500 мкг/мл. Отсутствие признаков роста в жидкой среде контролировали путем посева на поверхность агаровой среды с последующей инкубацией в стандартных условиях. В качестве отрицательного контроля тест-культуру вводили в 1 мл бульона и культивировали в тех же условиях с последующим посевом на агаровую питательную среду и учетом роста бактерий. В качестве положительного контроля использовали препарат цефтриаксон. Определяли минимальные ингибирующие концентрации (МИК) соединений. МИК считалась наименьшая доза вещества, полностью подавлявшая рост бактерий. По результатам трех повторных экспериментов

рассчитывали средние значения МИК и стандартную погрешность ($M \pm SEM$). Результаты приведены в табл. 1.

Как видно из данных таблицы, все синтезированные соединения 5a-c, 6a-c, 9a и 10a-c, подавляли рост стафилококка *S. aureus* в значительно меньшей концентрации, чем исходная малеопимарованная кислота 1. Бактерицидная активность тетрагидронафто [2,1-d] изоиндолов 6c, 10a и 10c, содержащих алкильный или триазольный заместители в боковой цепи, заметно снижалась. Все соединения слабо ингибировали рост грамотрицательной бактерии *Escherichia coli*, при этом наиболее активны были тетрагидронафто[2,1-d]изоиндолы 6c и 10a-c. В целом, полученные данные показали перспективность поиска антибактериальных агентов в ряду замещенных тетрагидронафто [2,1-d] изоиндолов.

Автор выражает благодарность соисполнителям представленной работы Чернову С.В. (синтез соединений), Багрянской И.Ю. (РСА), Буровой Л.Г., Бондаревой Е.А. и Евстропову А.Н. (антибактериальная активность).

Таблица 1. Антибактериальная активность синтезированных соединений

Соединение	Минимальная ингибирующая концентрация (МИК), мкг/мл		
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC ^a	<i>Bacillus cereus</i> ATCC ^b	<i>Escherichia coli</i> ATCC ^c
1	525 ± 16.2	450±7.6	>1000
5a	348.0 ± 28.6	323.2±9.3	>1000
5b	367.5 ± 33.8	416.7±83.3	>1000
5c	208.3 ± 22.1	527.3 ± 1.7	>1000
6a	332.6 ± 42.8	115.8 ± 18.8	650.8 ± 18.2
6b	296.5 ± 28.9	242.0 ± 22.5	788.8 ± 41.5
6c	19.8 ± 16.7	46.7 ± 8.3	398.6 ± 23.5
9a	329.0 ± 32.6	194.5 ± 28.1	>1000
10a	28.0 ± 1.8	26.8 ± 2.1	466.7 ± 33.3
10b	237.0 ± 12.5	58.3 ± 4.5	328.9 ± 20.1
10c	24.8 ± 2.4	46.7±3.3	265.1 ± 18.5
Цефтриаксон	8.83 ± 0.44	7.67 ± 1.67	0.96 ± 0.03

Примечания: (a) внесение культуры в количестве $(1.7 \pm 0.3) \times 10^4$ колониеобразующих единиц (КОЕ); (b) внесение культуры в количестве $(6.5 \pm 0.7) \times 10^3$ КОЕ; (c) внесение культуры в количестве $(6.6 \pm 0.7) \times 10^3$ КОЕ.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, grant № 23-73-00077.

Литература

1. Kugler S., Ossowicz P., Malarczyk-Matusiak K., Wierzbicka E. *Molecules* 2019, 24(9), Article ID 1651.
2. Yao G., Ye M., Huang R., Li Y., Zhu Y., Pan Y., Liao Z.X., Wang H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, 23(24), 6755–6758.