

СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ НА ОСНОВЕ БИСЦИАНЭТИЛЬНОГО ПРОИЗВОДНОГО МЕТИЛОВОГО ЭФИРА ФУЗИДОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2023 г. Е. В. Салимова*, Л. В. Парфенова

*Институт нефтехимии и катализа РАН – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»
Россия, 450075 Уфа, просп. Октября, 141
e-mail: salimovaev@mail.ru

Поступила в редакцию 23.03.2023 г.

После доработки 10.04.2023 г.

Принята к публикации 12.04.2023 г.

В результате химических трансформаций 3,11-бисцианэтильного производного метилфузида синтезированы новые азотсодержащие аналоги фузидовой кислоты – бисамидоксим, бистетразол и 1,2,4-оксадиазолы.

Ключевые слова: фузидовая кислота, амидоксим, тетразол, 1,2,4-оксадиазол

DOI: 10.31857/S051474922312008X, **EDN:** OEQVVJ

ВВЕДЕНИЕ

Проведение направленных синтетических трансформаций природных соединений с целью усиления нативной биологической активности, ослабления нежелательных побочных эффектов и появления новых фармакологических свойств является одной из важнейших задач органического синтеза и медицинской химии. Тритерпеноиды фузиданового ряда – группа природных соединений, продуцируемых грибами, представители которой обладают антибиотическими свойствами по отношению к стафилококкам [1]. Ярким представителем является фузидовая кислота (ФК), нашедшая применение в клинической практике для лечения стафилококковых инфекций, устойчивых к пенициллину [2]. Вследствие того, что это соединение обладает достаточно ограниченным спектром антибиотической активности, важным и актуальным представляется решение задачи по разработке новых аналогов ФК в качестве потенциальных субстанций для создания на их основе высокоэффективных лекарственных препаратов.

Одним из успешных направлений синтетических модификаций природных соединений является введение разнообразных гетероциклических фрагментов в состав молекулы, например, азолов – пятичленных циклов, содержащих атом азота и, по крайней мере, еще один гетероатом [3]. Данный вид гетероциклов входит в состав многих биологически активных молекул, в том числе многочисленных лекарственных препаратов. Например, противосудорожный препарат «Ценобамат» [4] и противомикробное средство «Тедизолид» [5] содержат в своей структуре тетразольное кольцо. Фрагмент 1,2,4-оксадиазола присутствует в известных препаратах против кашля «Либексин» [6] и «Оксоламин» [7], а также в лекарственном средстве «Трансларна», применяемом при лечении мышечной дистрофии Дюшенна [8]. В связи с этим, представляет интерес синтез гетероциклических аналогов фузидановых тритерпеноидов, перспективных в качестве новых антибактериальных средств.

Со времени открытия ФК были получены разнообразные аналоги, в том числе гетероцикличе-

ские производные [9–17], проявляющие антибактериальную, антиплазмодальную, противоопухолевую и др. виды активности. В продолжение работ по синтетическим модификациям фузидановых тритерпеноидов [11, 18, 19] с целью получения аналогов, обладающих широким спектром биологической активности, нами осуществлен синтез новых аналогов – бисамидоксима, бистетразола и 1,2,4-оксадиазолов на основе цианэтильного производного метилового эфира ФК.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди множества методов синтеза азотсодержащих гетероциклов широкое применение в качестве прекурсоров для синтеза замещенных азолов нашли нитрилы органических соединений [3, 20]. В связи с этим в качестве исходных соединений нами были получены нитрильные производные фузидановых тритерпеноидов. На начальном этапе карбоксильная группа ФК **1** была защищена сложноэфирной функцией во избежание протекания побочных реакций. Метилловый эфир ФК **2** вовлекали в реакцию цианэтилирования с избытком акрилонитрила в среде диоксана в присутствии триэтилбензиламмония хлористого (ТЕВАС) в качестве катализатора и 40% раствора КОН в качестве основания по методике, описанной в [18]. Реакция протекала с низкой хемоселективностью и, после разделения смеси с помощью колоночной хроматографии (КХ), были выделены бис- **3** и моно- **4**, **5** замещенные производные метилфузидата с преимущественным образованием первого (выход 60%) (схема 1).

Цианэтильное производное **3** вовлекали в реакцию гетероциклизации с азидом натрия в присутствии хлорида аммония в среде ДМФА при нагревании в течение 12 ч. Реакция сопровождалась гидролизом ацетатной группы при C^{16} до гидроксильной функции и последующей дегидратацией с образованием двойной связи $\Delta^{15(16)}$. После очистки реакционной массы с помощью КХ было выделено бис-тетразольное производное метилфузидата **6** с выходом 60% (схема 2). Образование двух тетразольных циклов подтверждалось спектрами ЯМР ^{13}C , в которых отсутствовали сигналы углеродных атомов двух нитрильных групп и регистрировались сигналы четвертичных углеродов в составе тетразольного кольца при δ 153.99

и 154.91 м.д. Сигналы протонов вновь образованной двойной связи $C^{15}=C^{16}$ регистрировались в спектре ЯМР 1H в виде двух дублетов при δ 6.21 и 6.26 м.д. с константой спин-спиновой взаимодействия (КССВ) 5.3 Гц.

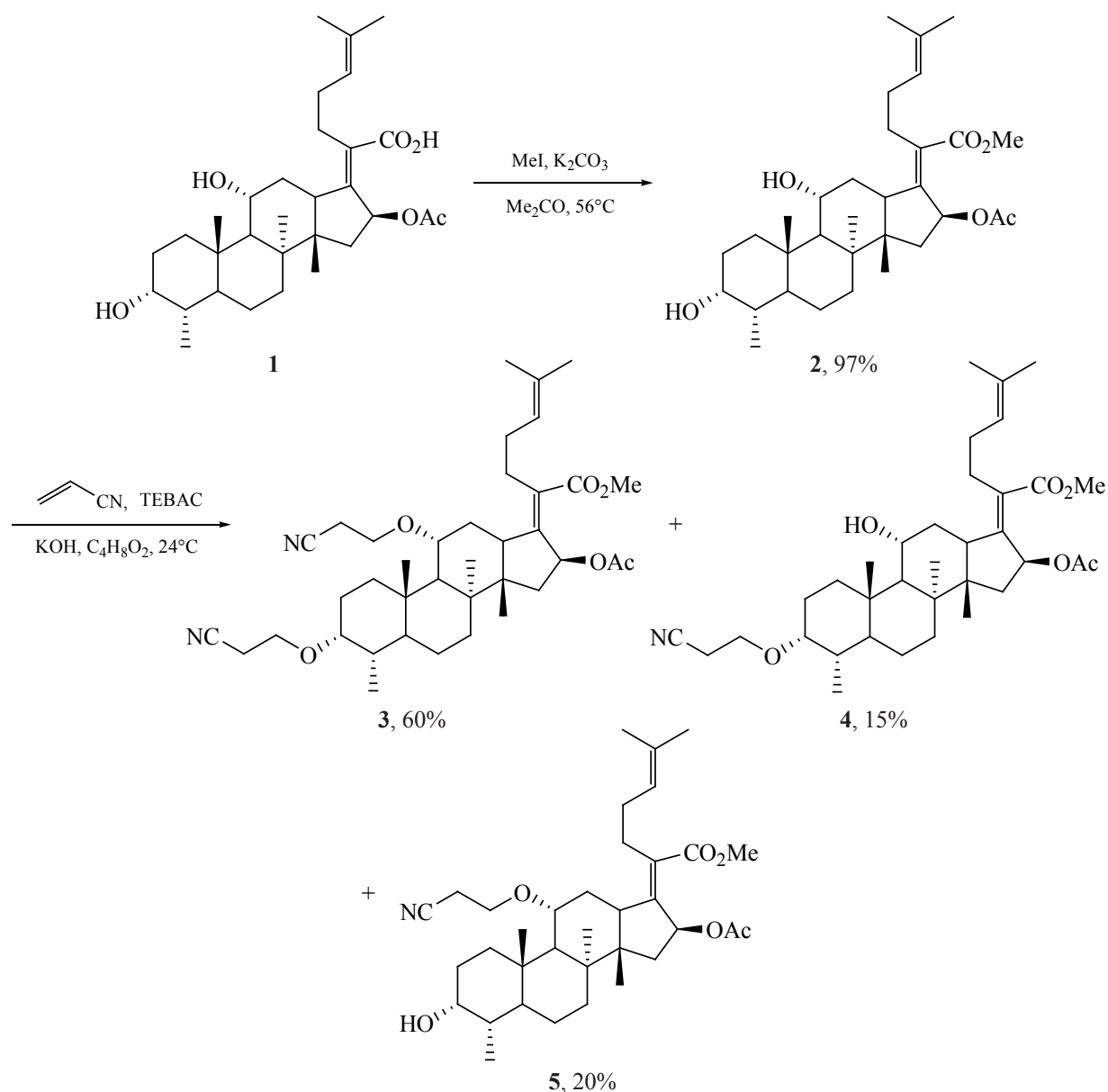
Для дальнейшего синтеза оксадиазолов цианэтильные группы соединения **3** были трансформированы в амидоксимные действием солянокислого гидроксиламина в присутствии гидрокарбоната натрия в среде этилового спирта при кипячении. В результате реакции был выделен бисамидоксим метилфузидата **7** с выходом 75% (схема 2). В спектре ЯМР ^{13}C полученного производного регистрировались сигналы C-атомов амидоксимных групп при 169.61 и 177.69 м.д.

Бисамидоксим **7** вовлекали в реакцию гетероциклизации с уксусным ангидридом в среде пиридина или трифторуксусным ангидридом в среде хлористого метилена в присутствии триэтиламина в качестве основания. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и выделяли 1,2,4-оксадиазол **8** или 1,2,4-трифтороксадиазол **9** с выходами 65 и 63%, соответственно (схема 3). В спектре ЯМР ^{13}C соединений **8** и **9** присутствовали сигналы углеродных атомов оксадиазольных фрагментов при 170.50 и 170.55 м.д. (**8**) или 170.30 и 170.33 м.д. (**9**). Сигналы C-атомов трифторметильных групп производного **9** регистрировались в спектре ^{13}C при 116.51 м.д. в виде квартета с КССВ 298.9 Гц. Спектр ЯМР 1H соединения **8** содержал два дополнительных сигнала при δ = 2.02 и 2.06 м.д., соответствующие метильным группам оксадиазольного цикла.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker Avance II 500 HD Ascend (Германия) [500.17 (1H), 125.78 (^{13}C) МГц]. Образцы были приготовлены в стандартных ампулах диаметром 5 мм. Одно- и двумерные спектры ЯМР (COSY, HSQC, HMBC, NOESY) регистрировались с использованием стандартных импульсных последовательностей. Температуры плавления определяли на приборе Stuart SMP3 (Германия). Оптические углы измеряли на поляриметре Perkin-Elmer 341 (Германия). Масс-спектры MALDI TOF/TOF получали на спектрометре Bruker Autoflex

Схема 1



ТМ III Smartbeam (Германия) с использованием матрицы 3-(4-гидрокси-3,5-диметоксифенил)-проп-2-еновой кислоты (синапиновая кислота). ТСХ осуществляли на пластинах Сорбфил (ЗАО Сорбполимер, Россия), используя систему растворителей хлороформ–метанол, 40:1. Вещества обнаруживали 10% раствором серной кислоты с последующим нагреванием при 100–120°C в течение 2–3 мин. Для колоночной хроматографии использовали силикагель (SiO₂) (фракция 50–160 мкм, ЗАО Сорбполимер, Россия). В работе использовали коммерчески доступные реактивы мар-

ки «хч» или «чда» (Acros Organics). Фузидовая кислота была закуплена в компании «Hangzhou Hyper Chemicals Limited», чистота 99.3%. Метилловый эфир фузидовой кислоты **2** был получен по ранее описанной методике [18].

Соединения 3–5 (общая методика). Смесь 1 г (2 ммоль) метилового эфира ФК **2** и 0.6 мл 40%-ного KOH в 30 мл диоксана перемешивали при комнатной температуре 30 мин. Затем добавляли по каплям 16 мл (244 ммоль) акрилонитрила и 0.2 г (0.88 ммоль) ТЕВАС, перемешивали еще 4 ч. Реакционную массу выливали в смесь 200 г льда

Схема 2

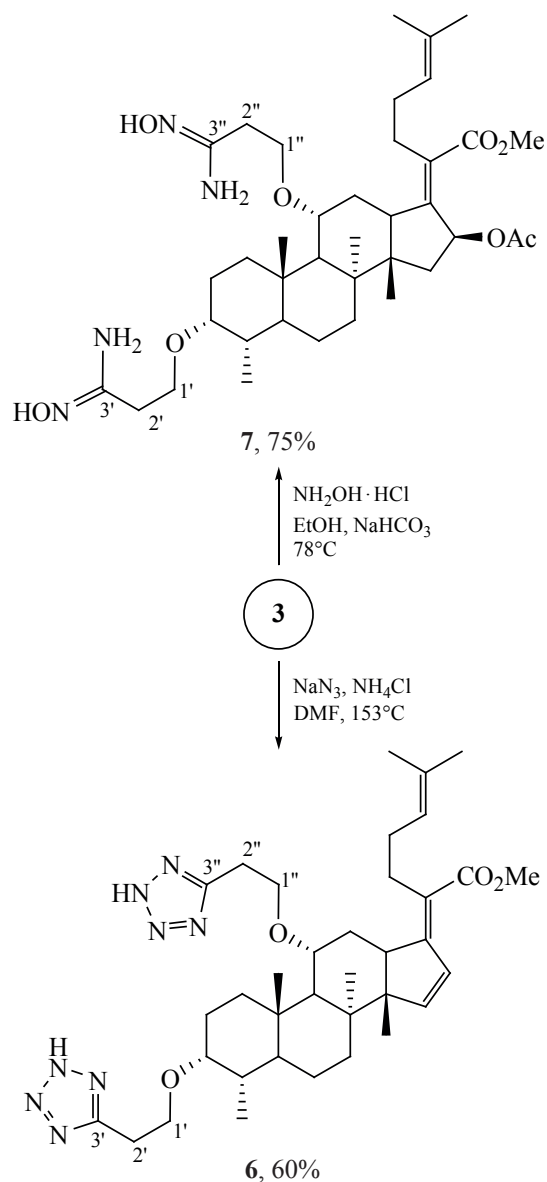
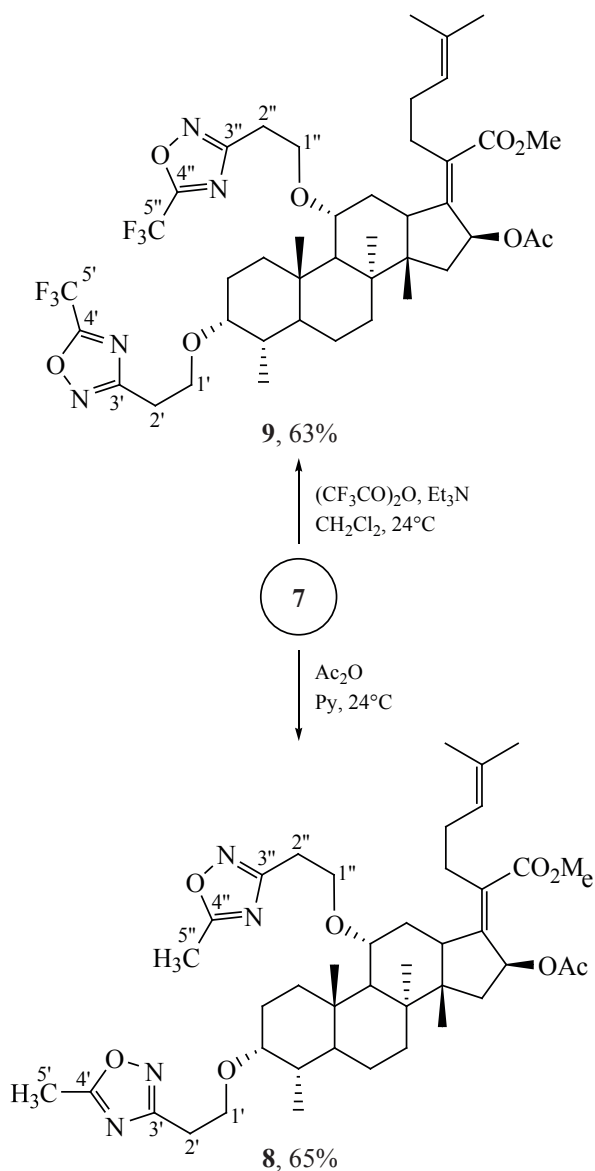


Схема 3



и 10 мл конц. HCl , осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной реакции, сушили на воздухе, продукты реакции экстрагировали хлороформом (3×60 мл) при нагревании, растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 , элюируя смесью растворителей хлороформ–ацетонитрил, 150:10.

Выходы соединений **3**, **4**, **5** составили 0.72 г (60%), 0.18 г (15%) и 0.24 г (20%), соответственно. Характеристики и спектральные данные приведены в [18].

Метил (E)-2-[(3R,4S,8S,10S,11R,14S)-3,11-бис-[2-(2H-тетразол-5-ил)этокси]-4,8,10,14-тетраметил-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-17H-циклопента[a]фенантрен-17-илиден]-6-метилгепт-5-еноат (6). Смесь 0.65 г (10 ммоль) NaN_3 и 0.53 г (10 ммоль) NH_4Cl в 20 мл сухого ДМФА перемешивали при комнатной температуре 30 мин, затем добавляли 0.64 г (1 ммоль) соединения **3**. Реакционную массу перемешивали при 153°C в течении 10 ч, охлаждали и разбавляли 50 мл хлороформа. Смесь промывали 10% HCl (2×10 мл), H_2O до нейтральной pH и реакции и сушили над CaCl_2 . Растворитель упаривали при по-

ниженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 , элюируя смесью растворителей хлороформ–метанол, 20:1. Выход 0.40 г (60%), желтый порошок, т.пл. 137–139°C, $[\alpha]_D^{22} -11^\circ$ (*c* 0.62, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.62 д (3H, H^{28} , *J* 7.1 Гц), 0.92 с (6H, H^{18} , H^{19}), 0.98–1.02 м (1H, H^{6a}), 1.01–1.18 м (1H, H^{7a}), 1.19–1.33 м (1H, H^{1a}), 1.27 с (3H, H^{30}), 1.27–1.35 м (1H, H^5), 1.44–1.67 м (2H, H^2), 1.48–1.57 м (1H, H^{6b}), 1.52–1.55 м (1H, H^9), 1.55 с (3H, H^{27}), 1.57–1.65 м (1H, H^{7b}), 1.62–1.69 м (1H, H^4), 1.66–1.82 м (1H, H^{1b}), 1.71 с (3H, H^{26}), 1.79–1.91 м (2H, H^{23}), 1.90–2.02 м (2H, H^{22}), 1.93–1.99 м (1H, H^{12a}), 2.94 д (1H, H^{12b} , *J* 14.5 Гц), 3.06–3.14 м (1H, H^3), 3.12–3.41 м (4H, $\text{H}^{2'}$, $\text{H}^{2''}$), 3.44–3.73 м (2H, $\text{H}^{1''}$), 3.51–3.57 м (1H, H^{13}), 3.72 с (3H, COOCH_3), 3.79–3.99 м (2H, $\text{H}^{1'}$), 3.88–3.95 м (1H, H^{11}), 5.08 т (1H, H^{24} , *J* 6.1 Гц), 6.21 д (1H, H^{16} , *J* 5.3 Гц), 6.26 д (1H, H^{15} , *J* 5.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.56 (C^{28}), 16.86 (C^{18}), 17.69 (C^{27}), 20.04 (C^{30}), 21.92 (C^6), 24.36 ($\text{C}^{2''}$), 24.51 ($\text{C}^{2'}$), 24.54 (C^{19}), 24.99 (C^{23}), 25.17 (C^2), 25.74 (C^{26}), 26.77 (C^{22}), 27.90 (C^{12}), 31.26 (C^7), 31.56 (C^1), 35.01 (C^4), 36.43 (C^{10}), 38.00 (C^5), 41.16 (C^8), 44.06 (C^{13}), 50.94 (C^9), 51.07 (COOCH_3), 62.57 (C^{14}), 64.76 ($\text{C}^{1''}$), 65.93 ($\text{C}^{1'}$), 78.47 (C^{11}), 79.97 (C^3), 123.21 (C^{24}), 127.80 (C^{16}), 132.70 (C^{20}), 132.79 (C^{25}), 144.33 (C^{15}), 148.24 (C^{17}), 153.99 ($\text{C}^{3''}$), 154.91 ($\text{C}^{3'}$), 174.99 (C^{21}). Вычислено, %: C 65.23; H 8.21; N 16.90; O 9.65. $\text{C}_{36}\text{H}_{54}\text{N}_8\text{O}_4$. Найдено, %: C 65.29; H 8.20; N 16.88. *M* 662.865.

Метил (2*Z*)-2-[(3*R*,4*S*,8*S*,10*S*,11*R*,14*S*,16*S*)-16-ацетокси-3-[(*E*)-3-амино-3-(гидроксиимино)-пропокси]-11-(3-амино-3-(гидроксиимино)пропокси]-4,8,10,14-тетраметилгексадекагидро-17*H*-циклопента[*a*]фенантрен-17-илиден)-6-метилгепт-5-еноат (7). К раствору 0.76 г (1.36 ммоль) соединения **3** в 10 мл безводного EtOH добавляли 0.52 г (5.78 ммоль) NaHCO_3 и 0.81 г (11.62 ммоль) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$. Реакционную массу перемешивали при 78°C в течении 6 ч, охлаждали до комнатной температуры и выливали в 50 мл 10% раствора HCl . Выпавший осадок отфильтровывали, промывали H_2O до нейтральной pH и сушили на воздухе. Остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 , элюируя смесью растворителей хлороформ–метанол, 20:1. Выход 0.63 г (75%), желтый порошок, т.пл. 97–99°C, $[\alpha]_D^{22} -10^\circ$ (*c* 0.74, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.87 д (3H, H^{28} , *J* 6.1 Гц),

0.91 с (6H, H^{18} , H^{19}), 0.92–0.99 м (1H, H^{6a}), 1.09–1.21 м (1H, H^{7a} , 2H, $\text{H}^{2''}$), 1.20 с (3H, H^{30}), 1.20–1.32 м (1H, H^{15a} , 2H, $\text{H}^{2'}$), 1.42–1.48 м (1H, H^9), 1.44–1.52 м (1H, H^{6b}), 1.49–1.61 м (2H, H^2), 1.51–1.61 м (1H, H^4), 1.61 с (3H, H^{27}), 1.69 с (3H, H^{26}), 1.78–1.85 м (1H, H^{7b}), 1.94–2.02 м (1H, H^5), 1.99 с [3H, OC(O)CH_3], 1.99–2.18 м (2H, H^{23}), 2.10–2.21 м (1H, H^{15b}), 2.19–2.25 м (1H, H^{12a}), 2.34–2.43 м (1H, H^{12b}), 2.36–2.56 м (2H, H^{22}), 2.47–2.65 м (2H, $\text{H}^{1'}$), 2.90 д (1H, H^{13} , *J* 11.5 Гц), 3.14–3.21 м (1H, H^3), 3.41–3.48 м (1H, $\text{H}^{1''a}$), 3.49–3.55 м (1H, $\text{H}^{1''a}$), 3.62–3.67 м (1H, H^{11}), 3.67 с (3H, COOCH_3), 3.75–3.81 м (1H, $\text{H}^{1''b}$), 3.81–3.89 м (1H, $\text{H}^{1''b}$), 5.09 т (1H, H^{24} , *J* 7.1 Гц), 5.86 д (1H, H^{16} , *J* 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 16.00 (C^{28}), 17.77 (C^{27}), 18.49 (C^{18}), 20.23 (C^6), 20.99 [OC(O)CH_3], 21.75 (C^{19}), 25.09 (C^{30}), 25.74 (C^{26}), 28.41 (C^{23}), 29.07 (C^2 , C^{22}), 29.39 ($\text{C}^{2'}$), 30.26 ($\text{C}^{2''}$), 34.08 (C^7), 35.01 (C^4 , C^{12}), 36.62 (C^1), 36.96 (C^{10}), 37.44 (C^5), 39.02 (C^{15}), 39.29 (C^8), 44.81 (C^{13}), 48.76 (C^{14}), 48.81 (C^9), 51.52 (COOCH_3), 62.75 ($\text{C}^{1''}$), 64.57 ($\text{C}^{1'}$), 74.42 (C^{16}), 75.46 (C^{11}), 79.00 (C^3), 122.90 (C^{24}), 130.25 (C^{20}), 132.71 (C^{25}), 149.07 (C^{17}), 169.61 ($\text{C}^{3''}$), 170.41 (C^{21}), 170.67 [OC(O)CH_3], 177.69 ($\text{C}^{3'}$). Вычислено, %: C 64.93; H 8.89; N 7.97; O 18.21. $\text{C}_{38}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_8$. Найдено, %: C 65.00; H 8.87; N 7.95. *M* 702.921.

Метил (Z)-2-[(3*R*,4*S*,8*S*,10*S*,11*R*,14*S*,16*S*)-16-ацетокси-4,8,10,14-тетраметил-3,11-бис[2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этокси]гексадекагидро-17*H*-циклопента[*a*]фенантрен-17-илиден]-6-метилгепт-5-еноат (8). К раствору 1 г (1.42 ммоль) соединения **7** в 5 мл безводного пиридина добавляли 1 мл (10.58 ммоль) Ac_2O . Смесью перемешивали при комнатной температуре 12 ч, упаривали при пониженном давлении и вакуумировали. Остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 , элюируя смесью растворителей хлороформ–метанол, 40:1. Выход 0.69 г (65%), желтый порошок, т.пл. 96–98°C, $[\alpha]_D^{22} -12^\circ$ (*c* 0.49, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.85 д (3H, H^{28} , *J* 6.1 Гц), 0.89 с (3H, H^{18}), 0.93 с (3H, H^{19}), 0.98–1.09 м (1H, H^{6a}), 1.13–1.19 м (1H, H^{7a}), 1.16–1.32 м (1H, H^{15a}), 1.21–1.31 м (1H, H^{1a}), 1.29 с (3H, H^{30}), 1.44–1.56 м (1H, H^5), 1.45–1.54 м (2H, $\text{H}^{2'a}$, $\text{H}^{2''a}$), 1.48–1.57 м (1H, H^{2a}), 1.50–1.65 м (1H, H^{6b}), 1.54 с (3H, H^{27}), 1.58–1.63 м (1H, H^9), 1.61–1.74 м (2H, H^{1b} , H^{2b}), 1.63 с (3H, H^{26}), 1.71–1.81 м (1H, H^{7b}), 1.75–1.84 м (2H, $\text{H}^{2'b}$, $\text{H}^{2''b}$), 1.93–2.13 м (2H,

H²³), 1.95 с [3H, OC(O)CH₃], 2.00–2.10 м (1H, H⁴), 2.02 с (3H, H⁵), 2.06 с (3H, H⁵), 2.10–2.22 м (1H, H^{15b}), 2.20–2.27 м (1H, H^{12a}), 2.34–2.62 м (2H, H²²), 2.41–2.60 м (1H, H^{12b}), 2.78 д (1H, H¹³, *J* 11.5 Гц), 3.18–3.28 м (1H, H³), 3.41–3.51 м (1H, H^{1a}), 3.53–3.62 м (1H, H^{1a}), 3.62 с (3H, COOCH₃), 3.67–3.74 м (1H, H^{1b}), 3.74–3.82 м (1H, H^{1b}), 5.02 т (1H, H²⁴, *J* 7.0 Гц), 5.20–5.28 м (1H, H¹¹), 5.80 д (1H, H¹⁶, *J* 8.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 15.94 (C²⁸), 17.57 (C²⁷), 17.89 (C¹⁸), 20.42 (C⁶), 20.90 [OC(O)CH₃], 20.93 (C⁵), 21.23 (C⁵), 21.72 (C¹⁹), 23.81 (C³⁰), 25.42 (C², C²), 25.69 (C²⁶), 27.97 (C²³), 28.80 (C²²), 29.25 (C²), 29.65 (C¹), 32.06 (C⁷), 35.27 (C¹²), 35.88 (C⁵), 36.61 (C¹⁰), 36.76 (C⁴), 38.95 (C¹⁵), 39.46 (C⁸), 44.30 (C¹³), 47.96 (C⁹), 48.46 (C¹⁴), 51.42 (COOCH₃), 63.60 (C¹), 64.15 (C¹), 70.49 (C¹¹), 74.18 (C¹⁶), 79.55 (C³), 122.67 (C²⁴), 130.79 (C²⁰), 132.66 (C²⁵), 147.34 (C¹⁷), 166.93 (C⁴), 167.47 (C⁴), 170.36 (C²¹), 170.45 [OC(O)CH₃], 170.50 (C³), 170.55 (C³). Вычислено, %: C 67.17; H 8.32; N 7.46; O 17.04. C₄₂H₆₂N₄O₈. Найдено, %: C 67.23; H 8.31; N 7.45. *M* 750.963.

Метил (Z)-2-[(3R,4S,8S,10S,11R,14S,16S)-16-ацетокси-4,8,10,14-тетраметил-3,11-бис{2-[5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]этокси}-гексадекагидро-17H-циклопента[а]фенантрен-17-илиден]-6-метилгепт-5-еноат (9). К раствору 1 г (1.42 ммоль) соединения **7** в 5 мл сухого CH₂Cl₂ прибавляли 0.7 мл (5.04 ммоль) Et₃N и 0.7 мл (5.03 ммоль) трифторуксусного ангидрида. Смесь перемешивали при комнатной температуре 12 ч, упаривали при пониженном давлении и вакуумировали. Остаток хроматографировали на колонке с SiO₂, элюируя смесью растворителей хлороформ–метанол, 40:1. Выход 0.77 г (63%), желтый порошок, т.пл. 96–98°C, [α]_D²² –11° (с 0.54, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.75 д (3H, H²⁸, *J* 5.2 Гц), 0.79 с (3H, H¹⁸), 0.85 с (3H, H¹⁹), 0.99–1.03 м (1H, H^{6a}), 1.08–1.14 м (1H, H^{7a}), 1.24 с (3H, H³⁰), 1.24–1.31 м (1H, H^{15a}), 1.48 с (3H, H²⁷), 1.52–1.58 м (2H, H⁵, H⁹), 1.54–1.65 м (1H, H^{6b}), 1.56 с (3H, H²⁶), 1.56–1.67 м (2H, H^{2a}, H^{2a}), 1.67–1.71 м (1H, H^{2a}), 1.69–1.74 м (1H, H^{7b}), 1.81–1.87 м (1H, H^{1a}), 1.86 с [3H, OC(O)CH₃], 1.89–1.98 м (2H, H^{2b}, H^{2b}), 2.01–2.08 м (1H, H^{2b}), 2.10–2.18 м (1H, H⁴), 2.12–2.21 м (2H, H²³, 1H, H^{15b}), 2.30–2.35 м (1H, H^{1b}), 2.38–2.53 м (2H, H²²), 2.55–2.68 м (2H, H¹²), 2.91 д (1H, H¹³, *J* 10.5 Гц), 3.27–3.32 м (1H, H³),

3.40–3.46 м (1H, H^{1a}), 3.44–3.51 м (1H, H^{1a}), 3.65 с (3H, COOCH₃), 3.69–3.78 м (1H, H^{1b}), 3.80–3.87 м (1H, H^{1b}), 4.18–4.25 м (1H, H¹¹), 4.98 т (1H, H²⁴, *J* 5.5 Гц), 5.72 д (1H, H¹⁶, *J* 8.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 15.75 (C²⁸), 17.56 (C¹⁸), 17.64 (C²⁷), 20.69 (C⁶), 20.83 [OC(O)CH₃], 22.87 (C¹⁹), 23.76 (C³⁰), 25.31 (C², C²), 25.57 (C²⁶), 28.26 (C²³), 28.76 (C²²), 30.39 (C²), 32.17 (C⁷), 35.40 (C¹²), 35.47 (C¹), 36.18 (C⁴), 36.46 (C⁵), 36.62 (C¹⁰), 38.90 (C⁸), 39.25 (C¹⁵), 43.90 (C¹³), 48.53 (C¹⁴), 49.07 (C⁹), 51.22 (COOCH₃), 63.62 (C¹), 64.22 (C¹), 67.84 (C¹¹), 74.25 (C¹⁶), 79.20 (C³), 116.51 к (C⁵, *J*_{CF} 298.87 Гц), 116.56 к (C⁵, *J*_{CF} 298.87 Гц), 122.96 (C²⁴), 130.14 (C²⁰), 132.38 (C²⁵), 148.44 (C¹⁷), 161.53 к (C⁴, *J*_{CF} 35.09 Гц), 161.60 к (C⁴, *J*_{CF} 35.09 Гц), 170.30 (C³), 170.33 (C³), 170.54 (C²¹), 170.66 [OC(O)CH₃]. Вычислено, %: C 58.73; H 6.57; F 13.27; N 6.52; O 14.90. C₄₂H₅₆F₆N₄O₈. Найдено, %: C 58.66; H 6.58; F 13.30; N 6.53. *M* 858.906.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе цианэтильного производного метилового эфира фузидовой кислоты нами осуществлен синтез новых азотсодержащих производных фузидановых тритерпеноидов, а именно – бисамидоксима, бистетразола и замещенных 1,2,4-оксадиазолов, которые представляют интерес в качестве потенциальных противомикробных агентов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Структурные исследования проведены в Региональном Центре коллективного пользования «Агидель» УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (№ FMRS-2022-0081).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Салимова Елена Викторовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4328-5080>

Парфенова Людмила Вячеславовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2816-2178>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhao M., Gödecke T., Gunn J., Duan J.A., Che C.T. *Molecules*. **2013**, *18*, 4054–4080. doi 10.3390/molecules18044054
2. Duvol'd T., Bretting K.O.S., Rasmussen P.R., Duvol'd B.L.E., Torkhaug J. Пат. WO 007669 (**2005**).
3. Facchinetti V., Gomes C.R.B., de Souza M.V.N. *Tetrahedron*. **2021**, *102*, 132544–132567. doi 10.1016/j.tet.2021.132544
4. Bialer M., Johannessen S.I., Levy R.H., Perucca E., Tomson T., White H.S. *Epilepsy Res.* **2009**, *83*, 1–43. doi 10.1016/j.epilepsyres.2008.09.005
5. Im W.B., Choi S.H., Park J.Y., Choi S.H., Finn J., Yoon S.H. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1027–1039. doi 10.1016/j.ejmech.2011.01.014
6. Csürös L. *Ther. Hung.* **1989**, *37*, 50–54.
7. Palazzo G., Tavella M., Strani G., Silvestrini B. *J. Med. Chem.* **1961**, *4*, 351–367. doi 10.1021/jm50018a009
8. Peltz S., Morsy M., Welch E., Jacobson A. *Annu. Rev. Med.* **2013**, *64*, 407–425. doi 10.1146/annurev-med-120611-144851
9. Lu J., Ni J.X., Wang J.A., Liu Z.Y., Shang K.L., Bi Y. *Future Med. Chem.* **2019**, *11*, 1427–1442. doi 10.4155/fmc-2018-0567
10. Kaur G., Singh K., Pavada E., Njoroge M., Espinoza-Moraga M., De Kock C., Smith P.J., Wittlin S., Chibale K. *MedChemComm.* **2015**, *6*, 2023–2028. doi 10.1039/c5md00343a
11. Salimova E.V., Parfenova L.V. *ChemistrySelect*. **2021**, *6*, 8848–8854. doi 10.1002/slct.202102019
12. Ni J., Guo M., Cao Y., Lei L., Liu K., Wang B., Lu F., Zhai R., Gao X., Yan C., Wang H., Bi Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *162*, 122–131. doi 10.1016/j.ejmech.2018.10.059
13. Singh K., Kaur G., Shanika P.S., Dziwornu G.A., Okombo J., Chibale K. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, *28*, 115530. doi 10.1016/j.bmc.2020.115530
14. Dziwornu G.A., Kamunya S., Ntsabo T., Chibale K. *MedChemComm.* **2019**, *10*, 961–969. doi 10.1039/c9md00161a
15. Garcia C.M., Garcia A., Lee H.Y., Lau G.W., Parker E.N., Komnick K.E., Hergenrother P.J. *ACS Infect. Dis.* **2021**, *7*, 493–505. doi 10.1021/acsinfecdis.0c00869
16. Njoroge M., Kaur G., Espinoza-Moraga M., Wasuna A., Dziwornu G.A., Seldon R., Taylor D., Okombo J., Warner D.F., Chibale K. *ACS Infect. Dis.* **2019**, *5*, 1634–1644. doi 10.1021/acsinfecdis.9b00208
17. Sultani H.N., Morgan I., Hussain H., Roos A.H., Haeri H.H., Kaluderović G.N., Hinderberger D., Westermann B. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 7125–7142. doi 10.3390/ijms22137125
18. Салимова Е.В., Мамаев А.Г., Третьякова Е.В., Куковинец О.С., Мавзютов А.Р., Швец К.Ю., Парфенова Л.В. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 1395–1402. [Salimova E.V., Mamaev A.G., Tret'yakova E.V., Kukovinets O.S., Mavzyutov A.R., Shvets K.Yu., Parfenova L.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1411–1418.] doi 10.1134/S1070428018090245
19. Салимова Е.В., Парфенова Л.В. *ЖОрХ.* **2022**, *58*, 36–50. [Salimova E.V., Parfenova L.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 25–37.] doi 10.1134/S1070428022010031
20. Wang M.X. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 602–611. doi 10.1021/ar500406s

Synthesis of Heterocyclic Analogues Based on Biscyanoethyl Derivative of Fusidic Acid Methyl Ester

E. V. Salimova* and L. V. Parfenova

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, prosp. Oktyabrya, 141, Ufa, 450075 Russia

**e-mail: salimovaev@mail.ru*

Received March 23, 2023; revised April 10, 2023; accepted April 12, 2023

As a result of chemical transformations of the 3,11-biscyanoethyl derivative of methylfusidate, new nitrogen-containing analogs of fusidic acid, bisamidoxime, bistetrazol, and 1,2,4-oxadiazoles, were synthesized.

Keywords: fusidic acid, amidoxime, tetrazole, 1,2,4-oxadiazole