

ПЕРЕГРУППИРОВКА БЕКМАНА В РЯДУ ОКСИМОВ ФУЗИДАНОВОГО РЯДА

© 2020 г. Е. В. Салимова^а*, Е. В. Третьякова^а, О.С. Куковинец^б, Л. В. Парфенова^а

^а ФГБУН «Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН»,
450075, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября 141
*e-mail: salimovaev@mail.ru

^б ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет»,
450076, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Заки Валиди 32

Поступила в редакцию 05 июня 2019 г.
После доработки 20 ноября 2019 г.
Принята к публикации 22 ноября 2019 г.

Взаимодействие 3,11-диоксотерпеноидов фузиданового ряда с гидроксиламином в среде сухого этанола в присутствии каталитических количеств диметиламинопиридина протекало с высокой хемо- и стереоселективностью с образованием оксиминопроизводных фузидовой кислоты, выделенных в виде индивидуальных изомеров, имеющих 3(*Z*),11(*E*)-конфигурацию. Перегруппировка полученных оксимов под действием кислотных и щелочных агентов проходила с расширением циклов А или А и С тритерпенового каркаса с образованием капролактамов – продуктов перегруппировки Бекмана I рода.

Ключевые слова: тритерпеноиды, фузидовая кислота, реакция оксимирования, перегруппировка Бекмана, капролактамы, тиоэферы.

DOI: 10.31857/S0514749220010036

В мировой практике неуклонно растет удельный вес и объем производства медицинских препаратов, полученных синтетической трансформацией веществ, выделяемых из дикорастущих и культивируемых растений. Выбор природных соединений в качестве источника лекарственных средств обусловлен тем, что они в естественных условиях производят широкий спектр вторичных метаболитов, которые действуют как химическая линия защиты от микроорганизмов в окружающей среде [1]. Тритерпеноиды фузиданового ряда – обширная группа соединений, продуцируемых грибами, все представители которой обладают в той или иной степени антибиотическими свойствами в отношении грамположительных бактерий, наиболее часто – штамма *Staphylococcus aureus* [2]. Ярким представителем является фузидовая кислота, продуцируемая грибами *Fusidium coccineum*, единственный представитель класса фузиданов, которая нашла применение в клинической практике для лечения стафилококковых инфекций, устойчивых к пенициллину [3]. Вследствие того, что это соединение обладает достаточно ограниченным спектром антибиотической активности, важным и актуальным представляется решение задачи по

разработке новых аналогов фузидовой кислоты в качестве потенциальных субстанций для создания на их основе высокоэффективных лекарственных препаратов.

Синтетические модификации терпеноидов с введением в структуру молекулы оксимино-групп является перспективной стратегией в поиске новых кандидатов на лекарственные средства. Например, 3-оксим бетулоновой кислоты обладает высокой противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А, и умеренной – в отношении энтеровируса ЕСНО6, а оксимы метилбетулоната и 28-оксо-аллобетулона оказались активными в отношении вируса герпеса простого типа 1. Кроме того, 3-оксим бетулоновой кислоты проявляет противоязвенное действие, а также обладает выраженной желчегонной активностью, близкой к активности гепатопротектора «Карсил» [4]. Некоторым оксимами стероидов свойственна антиоксидантная, противомикробная [5], противоопухолевая [6] или нервно-мышечная активность [7]. Кроме того, оксимы представляют собой важные промежуточные соединения в органическом синтезе, проявляя свойства слабых оснований или слабых кислот [8].

Наиболее распространенным методом получения оксимов является взаимодействие альдегидов и кетонов с гидросиламином. Ранее [9] был осуществлен синтез моно-производных метилового эфира 24,25-дигидрофузидовой кислоты, содержащих оксимино-группу в положениях C^3 или C^{11} молекулы, а также описано образование соответствующих лактамов на основе полученных соединений. В обоих случаях продукты реакции – оксимы и лактамы – были выделены в виде смеси стереоизомеров.

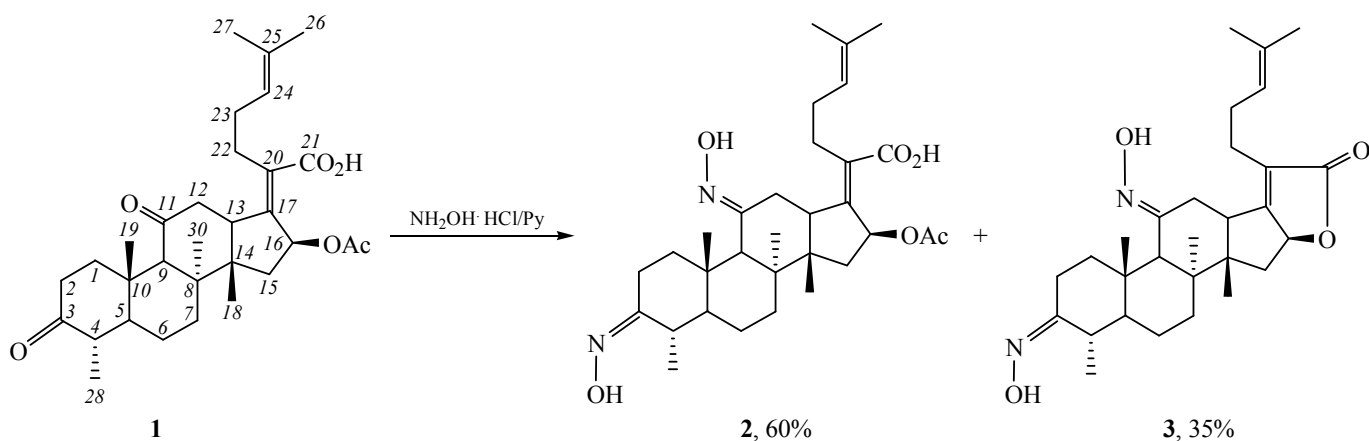
В продолжение исследований по синтетическим трансформациям фузидановых тритерпеноидов [10,11] нами осуществлен синтез бис-оксимино-производных фузидовой кислоты и ее метилового эфира, установлена стереохимия полученных оксиминогрупп, а также изучена перегруппировка Бекмана синтезированных производных под действием кислотных и щелочных реагентов.

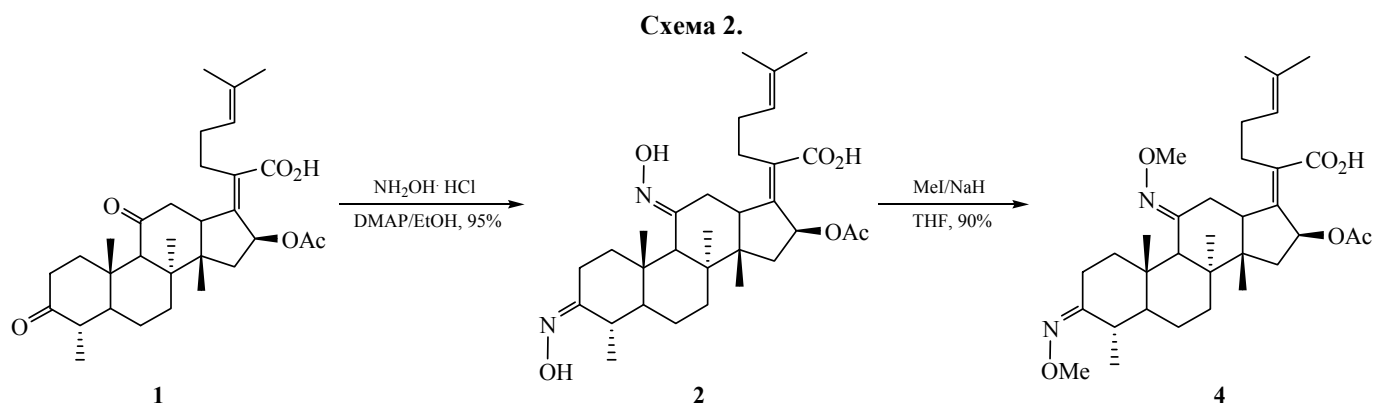
При взаимодействии 3,11-диоксипроизводного фузидовой кислоты **1** с гидрохлоридом гидросиламина в среде сухого пиридина с последующей обработкой реакционной массы 2 н. раствором HCl наряду с оксиминопроизводным фузидовой кислоты **2** образуется в минорном количестве лактон **3** – продукт циклизации 16-ацетоксигруппы с карбоксильной функцией. После разделения смеси с помощью колоночной хроматографии были выделены производные **2** и **3** с выходами 60 и 35%, соответственно (схема 1). Образование оксиминогрупп в соединениях **2** и **3** подтверждается сдвигом сигналов C^3 и C^{11} атомов в спектре ЯМР ^{13}C в более сильное поле по сравнению с исходным производным. Сигналы углеродных атомов оксимино-функций соединения **2** регистрируются при 168.66

(C^3) и 157.23 (C^{11}) м.д., в случае соединения **3** – при 166.86 (C^3) и 155.89 (C^{11}) м.д.. Образование лактонного цикла в оксиме **3** подтверждается сдвигом сигнала протона при C^{16} в спектре ЯМР 1H в более сильное поле по сравнению с исходным соединением, который регистрируется в виде дублета при 4.93 м.д., а также отсутствием сигнала метильной группы ацетатной функции при δ 2.00 м.д. Кроме того, образование лактонного кольца приводит к сдвигу сигналов C^{16} и C^{21} в спектре ЯМР ^{13}C в более слабое поле по сравнению с таковыми в 3,11-дикетоне **1**.

Избежать образования продукта лактонизации и повысить выход целевого оксима удалось в результате осуществления реакции оксимирования в среде этанола. Вовлечение 3,11-дикетона фузидовой кислоты **1** во взаимодействие с гидросиламином в среде сухого этанола при кипячении в течение 2 ч в присутствии каталитических количеств диметиламинопиридина приводит к образованию оксиминопроизводного фузидовой кислоты **2** с количественным выходом (схема 2). Для установления стереохимии оксимино-групп полученный продукт вовлекали в реакцию метилирования с MeI в присутствии NaNH в среде сухого ТГФ, в результате которой было выделено метоксимино-производное фузидовой кислоты **4** с выходом 90%. В спектрах NOESY соединения **4** наблюдались кросс-пики между CH_3 -группой метоксиминной функции в положении C^3 молекулы и протонами при C^{28} и C^5 , а также между CH_3 -группой оксиминной функции в кольце С терпенового остова и протонами при C^{12} и C^{13} , что однозначно доказывает 3(*Z*),11(*E*)-конфигурацию полученных производных.

Схема 1.





Оксим дикетопроизводного метилового эфира фузидовой кислоты **6** с выходом 97% получен взаимодействием 3,11-дикетона **5** с избытком гидроксилamina как в среде сухого пиридина, так и в среде безводного этанола (схема 3).

Пере­группировка Бекмана – это простой и удобный способ получения амидов, лактамов и нитрильных производных органических соединений. Она имеет большое значение для синтеза и модификации природных веществ с целью получения фармакологически значимых препаратов. Согласно литературным данным, циклические соединения под действием кислотных агентов претерпевают пере­группировку Бекмана I рода, в результате которой образуются лактамы, в то время как взаимодействие со щелочными реагентами приводит к раскрытию углеродного цикла, результатом которого является продукт пере­группировки Бекмана II рода – нитрилы органических соединений [12].

Нами изучена пере­группировка Бекмана полученных оксимов **2** и **6** под действием мезилхлорида в среде безводного хлороформа или тозилхлорида

в среде сухого пиридина. В обоих случаях наблюдали продукты пере­группировки Бекмана I рода, т.е. происходит расширение цикла А тритерпенового каркаса с образованием капролактамов **7** и **8** с выходами 85 и 87%, соответственно. Оксимино­группа в положении C¹¹ в реакцию не вступает и остается в неизменном виде (схема 4). В спектре ЯМР ¹³C соединений **7** и **8** сигнал C³ атома сдвигается в более слабое поле и регистрируется при δ 182.54 и 180.86 м.д., соответственно, в то время как сигнал C¹¹ остается практически без изменений. Идентификация лактамов **7** и **8** с помощью 1D и 2D методик спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C подтверждает факт образования единственного региоизомера, в котором карбонильная группа связана с метилзамещенным атомом углерода в кольце А. Образование данного региоизомера является ожидаемым, так как пере­группировка Бекмана представляет собой стереоспецифичный процесс – к азоту мигрирует радикал, находящийся в *транс*-положении к OH-группе.

Из литературы известно, что тритерпеновые оксимы претерпевают пере­группировку Бекмана II

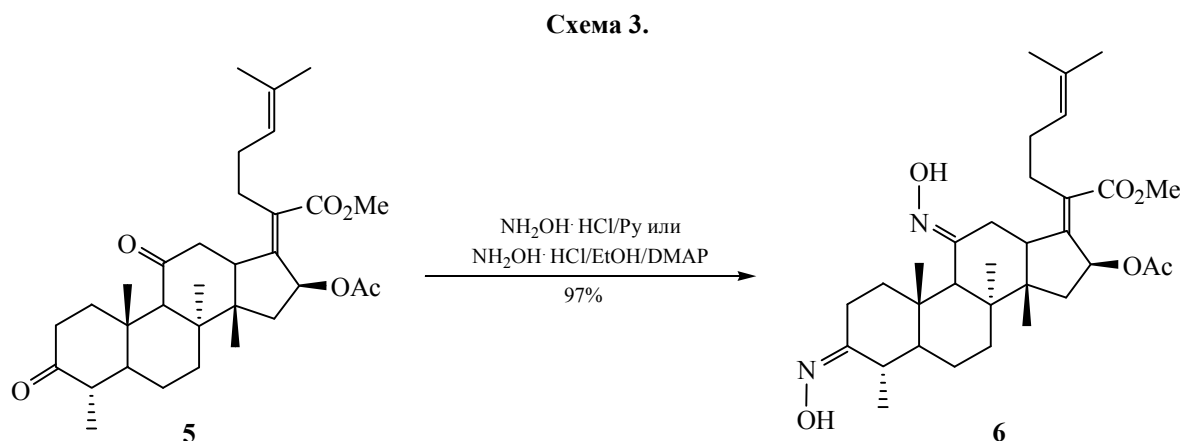
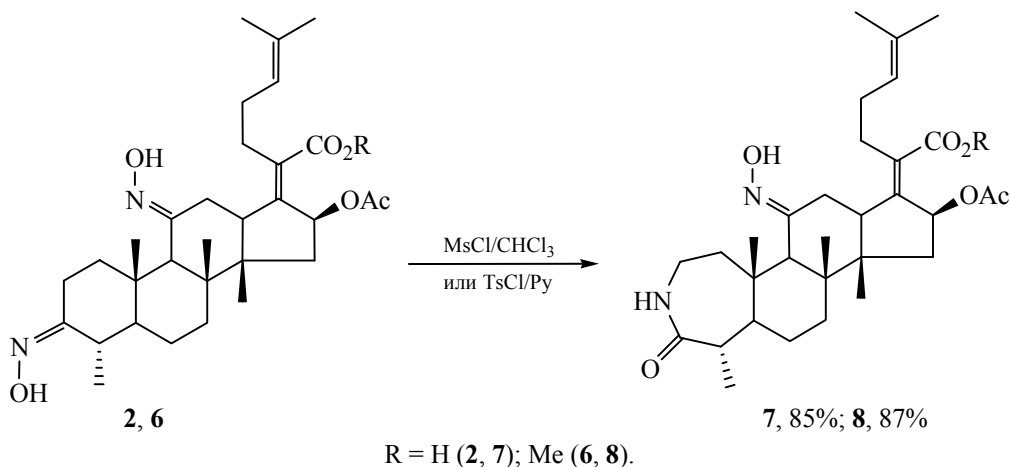


Схема 4.



рода под действием перфторалкилсульфонилфторидов в присутствии щелочных агентов [13]. Реакция протекает с хорошими выходами в мягких условиях и не затрагивает другие функциональные группы, присутствующие в молекуле. Взаимодействие оксиминопроизводного **6** с перфторбутилсульфонилфторидом в присутствии диазобисциклоундецена в среде ДМСО приводит к расширению циклов А и С и образованию 3,11-бис-капролактама **9** с выходом 90% (схема 5). Образование двух лактамных циклов в соединении **9** подтверждается сдвигом сигналов C^3 и C^{11} в спектре ЯМР ^{13}C в более слабое поле по сравнению с исходным диоксимом **6**, которые регистрируются при 179.61 и 175.78 м.д., соответственно. Об образовании единственного региоизомера **9** свидетельствует один набор сигналов в спектрах ЯМР 1H и ^{13}C , наличие кросс-пиков в спектрах НМВС протонов метильной группы при C^{28} с карбонильным атомом углерода кольца А, а также протона при C^{13} с аналогичным углеродным атомом кольца С.

При попытке вовлечения в перегруппировку Бекмана II рода в указанных условиях диоксима фузидовой кислоты **2** происходило расширение кольца А терпенового остова, превращение оксиминогруппы в положении C^{11} молекулы обратно в кето-функцию, а также трансформация карбоксильной группы до метилтиометилового эфира в результате взаимодействия с ДМСО. В итоге нами был выделен капролактама **10** с выходом 75% (схема 6) [14]. Об образовании тиоэфирной связи свидетельствует наличие в спектре ЯМР 1H сигнала метиленовой группы тиометильной функции, который регистрируется в виде двух дублетов при 5.05 и 5.17 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия (КССВ) 11.5 Гц, а также дополнительного синглета в области 2.22 м.д., соответствующего метильной группе, связанной с атомом серы. Сигнал карбоксильного атома углерода соединения **10** сдвигается в более сильное поле до 168.68 м.д. в спектре ЯМР ^{13}C . В спектрах НМВС полученного производного присутствуют кросс-

Схема 5.

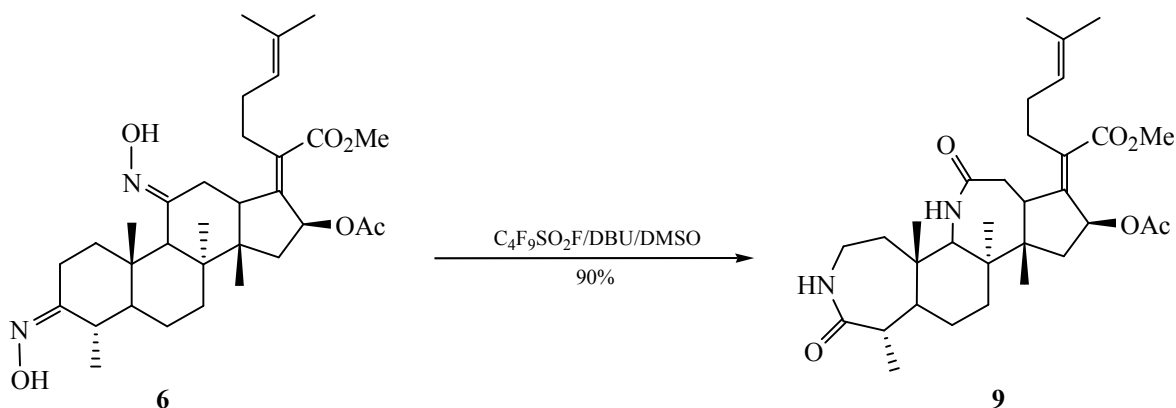
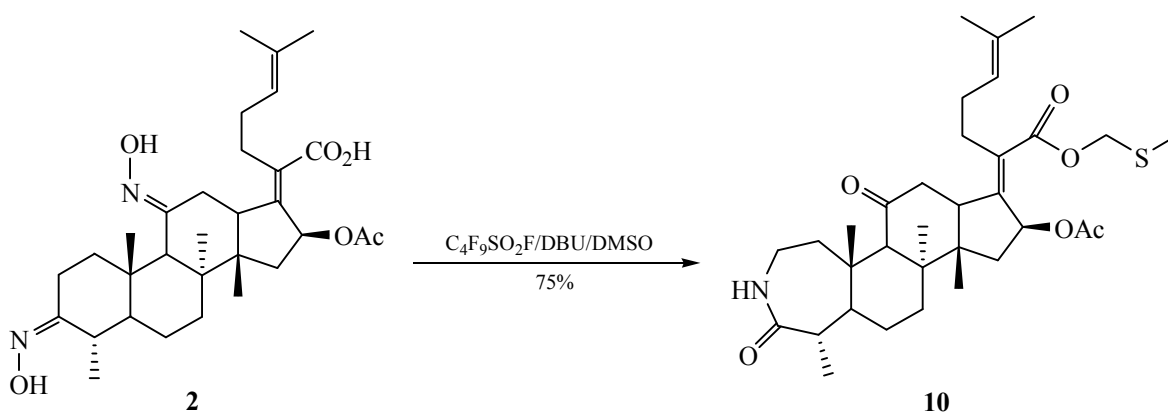


Схема 6.



пики метиленовых протонов метилтиометильной функции с карбоксильным атомом углерода и углеродом терминальной CH_3 группы, связанной с серой.

Механизм превращения карбоксильной группы в тиоэфирную, по-видимому, аналогичен реакции Пуммерера [15] и представлен на схеме 7. ДМСО, который существует в виде двух резонансных структур **11** и **12**, претерпевает перегруппировку под действием $\text{C}_4\text{F}_9\text{SO}_2\text{F}$, в результате которой синтезируется перфторбутилсульфонилсульфониевая соль **13**. Соединение **13** превращается в илид **14**, который быстро отщепляет фторбутилсульфонил-ион с образованием сульфениевого иона **15**. Реакция соединения **15** с карбоксильным анионом приводит к метилтиометилловому эфиру **10**.

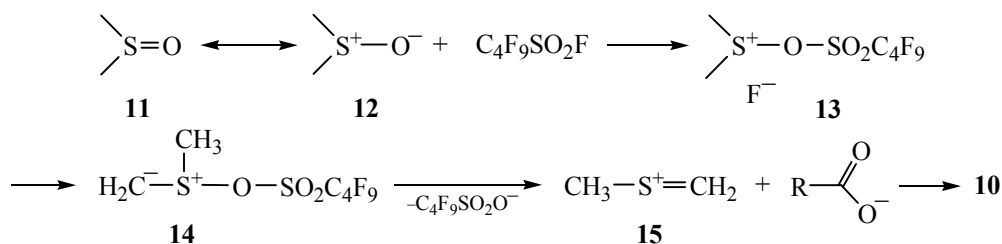
Таким образом, нами осуществлен синтез диоксимов тритепеноидов фузиданового ряда взаимодействием соответствующих 3,11-диоксопроизводных с гидроксиламином и установлена стереохимия оксиминогрупп полученных производных. Показано, что реакция протекает с высокой хемо- и стереоселективностью с образованием 3(*Z*),11(*E*)-бис(гидроксимино)производного с количественным выходом. Изучена перегруппировка Бекмана синтезированных оксимино-аналогов и установ-

лено, что как кислотные, так и щелочные реагенты способствуют расширению цикла А или А и С терпенового каркаса. Показано, что реакция проходит стереоспецифично, полученные капролактамы фузиданового ряда выделены в виде индивидуальных изомеров с высокими выходами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker Avance 400, Германия [400.17 (^1H), 125.78 (^{13}C) МГц]. Образцы были приготовлены в стандартных ампулах диаметром 5 мм. Одно- и двумерные спектры ЯМР (COSY, HSQC, HMBC, NOESY) регистрировали 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 TM III Smartbeam (Германия), с использованием матрицы 3-(4-гидрокси-3,5-диметоксифенил)проп-2-еновой кислоты (синапиновая кислота). Элементный анализ проводили на анализаторе Carlo Erba 1106 (Германия). ТСХ осуществляли на пластинках Сорбфил (ЗАО «Сорбполимер», Россия), используя

Схема 7.



систему растворителей хлороформ–метанол, 10:1; 4:1. Вещества обнаруживали 10% раствором серной кислоты с последующим нагреванием при 100–120°C в течение 2–3 мин. Для колоночной хроматографии использовали силикагель (фракция 50–160 мкм, ЗАО «Сорбполимер», Россия). Использовали коммерчески доступные реагенты: гидроксилламин (Acros Organics), 4-диметиламинопиридин (Sigma-Aldrich), гидрид натрия (Acros Organics), иодметан (Sigma-Aldrich), тозил- и мезилхлориды (Acros Organics), 1,6-диазабицикло-[5.4.0]ундец-7-ен (Sigma-Aldrich) и перфтор-1-бутансульфонил фторид (Acros Organics).

Общая методика синтеза соединений 2, 3, 6. а. К раствору 1.6 ммоль соединения **1** или **5** в 50 мл сухого пиридина добавляли 0.67 г (9.6 ммоль) гидроксилламина солянокислого. Смесь нагревали при температуре 115°C в течение 2 ч и выливали в ледяную воду, подкисленную 5% соляной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили на воздухе. Сухой остаток хроматографировали на колонке с SiO₂, элюент – хлороформ для соединения **3**, хлороформ–метанол (20:1) для соединения **2** и хлороформ–метанол (40:1) для соединения **6**.

б. К раствору 1.6 ммоль соединения **1** или **5** в 50 мл сухого этилового спирта добавляли 0.67 г (9.6 ммоль) гидроксилламина солянокислого и 0.12 г (0.96 ммоль) 4-диметиламинопиридина. Смесь нагревали при температуре 78°C в течение 2 ч и выливали в ледяную воду. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили на воздухе. Сухой остаток хроматографировали на колонке с SiO₂, элюент – хлороформ–метанол (20:1) для соединения **2** и хлороформ–метанол (40:1) для соединения **6**.

(2Z)-2-[(4α,8α,14β,16β)-16-(Ацетилокси)-3,11-бис(гидроксиимино)-4,8,10,14-тетраметилгонан-17-илиден]-6-метилгепт-5-еновая кислота (2). Выход 0.52 г (60%), кристаллы белого цвета, т.пл. 179–181°C, $[\alpha]_D^{20} +77$ (*c* 1.13, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.01 с (3H, H¹⁹), 1.07 с (3H, H¹⁸), 1.11 д (3H, H²⁸, ³J 6.6 Гц), 1.16 с (3H, H³⁰), 1.20–1.26 м (1H, H⁶), 1.20–1.31 м (1H, H⁷), 1.30–1.46 м (1H, H¹⁵), 1.53–1.71 м (1H, H⁶), 1.63 с (3H, H²⁷), 1.68 с (3H, H²⁶), 1.83 т (1H, H⁵, ³J 10.6 Гц), 1.97–2.10 м (1H, H¹²), 1.99–2.08 м (1H, H⁷), 2.00 с (3H, H³²), 2.05–2.20 м (2H, H²³), 2.09–2.21 м (1H, H²), 2.09–2.23 м (1H, H¹⁵), 2.09–2.24 м (1H, H¹), 2.24–2.37 м (1H, H²), 2.39–2.53 м (1H, H¹), 2.40–2.49 м (1H, H²²),

2.54 с (1H, H⁹), 2.54–2.65 м (1H, H²²), 2.55–2.64 м (1H, H¹³), 2.70–2.75 м (1H, H⁴), 4.07 д.д (1H, H¹², ³J 4.8, ²J 15.2 Гц), 5.19 т (1H, H²⁴, ³J 7.4 Гц), 5.85 д (1H, H¹⁶, ³J 8.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.65 (C²⁸), 17.25 (C¹⁸), 17.96 (C²⁷), 20.83 (C³²), 21.44 (C⁶), 23.89 (C³⁰), 24.43 (C¹⁹), 25.65 (C¹²), 25.74 (C¹), 26.14 (C²⁶), 29.05 (C²³), 30.07 (C²²), 33.95 (C⁴), 34.85 (C²), 35.03 (C⁷), 37.95 (C¹⁰), 39.36 (C¹⁵), 40.83 (C⁸), 45.86 (C⁵), 46.48 (C¹³), 50.07 (C¹⁴), 51.61 (C⁹), 75.69 (C¹⁶), 124.31 (C²⁴), 133.06 (C²⁰), 133.75 (C²⁵), 147.53 (C¹⁷), 157.23 (C¹¹), 168.66 (C³), 172.56 (C³¹), 173.76 (C²¹). Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 543 (100) [*M* + H]⁺, 581 (49.1) [*M* + K]⁺. Вычислено, %: C 68.61, H 8.54, N 5.16. C₃₁H₄₆N₂O₆. Найдено, %: C 68.57, H 8.51, N 5.18.

(1S,2Z,4αS,5E,9αS,10αS,10βS)-1,4α,10α,10β-Тетраметил-7-(4-метилпент-3-ен-1-ил)-3,4,4α,6,6α,9α,10,10α,10β,11,12,12α-додекагидро-1H-нафто[2',1':4,5]индено[2,1-b]фуран-2,5,8(4βH)-трион 2,5-диоксим (3). Выход 0.27 г (35%), кристаллы белого цвета, т.пл. 161–163°C, $[\alpha]_D^{20} +73$ (*c* 1.08, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.94 с (3H, H¹⁸), 0.99 с (3H, H¹⁹), 1.09 д (3H, H²⁸, ³J 5.6 Гц), 1.11–1.29 м (1H, H⁶), 1.13–1.30 м (1H, H⁷), 1.26 с (3H, H³⁰), 1.35 д (1H, H¹⁵, ²J 13.2 Гц), 1.50–1.68 м (1H, H⁶), 1.60 с (3H, H²⁷), 1.67 с (3H, H²⁶), 1.75 т (1H, H⁵, ³J 10.5 Гц), 1.90 д (1H, H⁷, ³J 7.5 Гц), 1.90–2.27 м (2H, H²³), 1.98–2.12 м (1H, H¹⁵), 2.04–2.16 м (1H, H¹²), 2.12–2.38 м (2H, H²), 2.21–2.48 м (2H, H¹), 2.23–2.48 м (2H, H²²), 2.69–2.81 м (1H, H⁴), 2.74 с (1H, H⁹), 2.98 д (1H, H¹³, ³J 11.5 Гц), 3.83 д (1H, H¹², ²J 14.0 Гц), 4.93 д (1H, H¹⁶, ³J 6.5 Гц), 5.16 т (1H, H²⁴, ³J 7.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.27 (C²⁸), 17.80 (C²⁷), 19.51 (C¹⁸), 19.94 (C⁶), 20.98 (C¹²), 23.79 (C¹⁹), 24.02 (C¹), 24.18 (C³⁰), 25.73 (C²⁶), 27.20 (C²³), 28.82 (C²²), 32.45 (C⁴), 33.26 (C²), 33.61 (C¹⁵), 33.73 (C⁷), 36.72 (C¹⁰), 39.73 (C¹³), 40.49 (C⁸), 44.56 (C⁵), 50.93 (C⁹), 54.49 (C¹⁴), 81.71 (C¹⁶), 123.06 (C²⁴), 123.78 (C²⁰), 132.96 (C²⁵), 155.89 (C¹¹), 166.86 (C³), 168.25 (C¹⁷), 176.23 (C²¹). Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 505 (100) [*M* + Na]⁺, 521 (83) [*M* + K]⁺. Вычислено, %: C 72.17, H 8.77, N 5.80. C₂₉H₄₂N₂O₄. Найдено, %: C 72.12, H 8.74, N 5.82.

Метил-(2Z)-2-[(4α,8α,14β,16β)-16-(ацетил-окси)-3,11-бис(гидроксиимино)-4,8,10,14-тетраметилгонан-17-илиден]-6-метилгепт-5-еноат (6). Выход 0.86 г (97%), кристаллы белого цвета, т.пл. 155–157°C, $[\alpha]_D^{20} +71$ (*c* 1.02, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.00 с (3H, H¹⁹), 1.04 с (3H, H¹⁸), 1.07–1.14 м (1H, H⁶), 1.10–1.24 м (1H, H⁷), 1.11 д

(3H, H²⁸, ³J 6.0 Гц), 1.12 с (3H, H³⁰), 1.28–1.39 м (1H, H¹⁵), 1.51–1.58 м (1H, H⁶), 1.59 с (3H, H²⁷), 1.66 с (3H, H²⁶), 1.74 т (1H, H⁵, ³J 11.6 Гц), 1.89–2.00 м (1H, H⁷), 1.98–2.13 м (1H, H¹²), 2.01 с (3H, H³²), 2.02–2.12 м (1H, H²), 2.04–2.22 м (2H, H²³), 2.07–2.18 м (1H, H¹⁵), 2.17–2.28 м (1H, H²), 2.21–2.39 м (2H, H¹), 2.41–2.50 м (1H, H²²), 2.49 с (1H, H⁹), 2.51–2.62 м (1H, H¹³), 2.52–2.61 м (1H, H²²), 2.75 д.к (1H, H⁴, ³J 6.3, 11.6 Гц), 3.66 с (3H, H³³), 4.04 д.д (1H, H¹², ²J 15.4 Гц, ³J 4.5 Гц), 5.14 т (1H, H²⁴, ³J 7.0 Гц), 5.86 д (1H, H¹⁶, ³J 8.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.29 (C²⁸), 16.74 (C¹⁸), 17.67 (C²⁷), 20.22 (C⁶), 20.96 (C³²), 22.87 (C³⁰), 23.97 (C¹⁹), 24.44 (C¹²), 24.85 (C¹), 25.77 (C²⁶), 27.99 (C²³), 28.97 (C²²), 32.42 (C⁴), 33.39 (C²), 33.77 (C⁷), 36.55 (C¹⁰), 38.30 (C¹⁵), 39.52 (C⁸), 44.50 (C⁵), 45.19 (C¹³), 48.65 (C¹⁴), 50.63 (C⁹), 51.47 (C³³), 74.24 (C¹⁶), 122.91 (C²⁴), 131.46 (C²⁰), 132.77 (C²⁵), 146.49 (C¹⁷), 157.13 (C¹¹), 166.93 (C³), 170.39 (C³¹, C²¹). Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 557 (100) [*M* + H]⁺. Вычислено, %: С 69.04, Н 8.69, N 5.03. C₃₂H₄₈N₂O₆. Найдено, %: С 68.99, Н 8.66, N 5.00.

(2Z)-2-[(4α,8α,14β,16β)-16-Гидрокси-3,11-бис-(метоксиимино)-4,8,10,14-тетраметилгонан-17-илиден]-6-метилгепт-5-еновая кислота (4). К раствору 2 г (3.7 ммоль) соединения **2** в 50 мл сухого ТГФ добавляли 0.27 г (11.2 ммоль) гидрида натрия. Перемешивали 30 мин при комнатной температуре и добавляли 0.2 мл (3.7 ммоль, 0.5 г) иодметана. Смесь нагревали при температуре 66°C в течение 2 ч и выливали в ледяную воду. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной pH, сушили на воздухе. Выход 1.89 г (90%), кристаллы белого цвета, т.пл. 142–144°C, [α]_D²⁰ +53 (с 0.94, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.07 д (3H, H²⁸, ³J 6.5 Гц), 1.16 с (3H, H³⁰), 1.16–1.35 м (1H, H⁷), 1.17–1.26 м (1H, H⁶), 1.19 с (3H, H¹⁹), 1.23 с (3H, H¹⁸), 1.26–1.47 м (1H, H¹⁵), 1.50–1.71 м (1H, H⁶), 1.64 с (3H, H²⁷), 1.69 с (3H, H²⁶), 1.91–2.06 м (1H, H⁷), 1.98–2.10 м (1H, H¹²), 1.99 с (3H, H³²), 2.06–2.30 м (2H, H²³), 2.06–2.40 м (2H, H²), 2.07–2.26 м (1H, H¹⁵), 2.11–2.27 м (1H, H¹), 2.32–2.57 м (2H, H²²), 2.39–2.52 м (1H, H¹), 2.54 с (1H, H⁹), 2.55–2.66 м (1H, H⁵), 2.59–2.73 м (1H, H⁴), 2.96 д.д (1H, H¹³, ³J 3.5, 13.0 Гц), 3.79 с (3H, H³⁴), 3.86 с (3H, H³³), 3.94 д.д (1H, H¹², ³J 4.5, ²J 11.0 Гц), 5.16 т (1H, H²⁴, ³J 6.3 Гц), 5.84 д (1H, H¹⁶, ³J 8.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 13.58 (C²⁸), 15.80 (C¹⁸), 16.51 (C²⁷), 19.35 (C³²), 19.89 (C⁶), 21.98 (C³⁰), 23.17 (C¹⁹), 24.89 (C¹²), 24.28 (C¹), 24.71 (C²⁶), 27.57 (C²³), 28.65 (C²²), 32.92 (C⁴), 33.46 (C²), 33.32 (C⁷),

36.43 (C¹⁰), 37.82 (C¹⁵), 40.58 (C⁸), 44.88 (C⁵), 46.37 (C¹³), 48.50 (C¹⁴), 50.23 (C⁹), 60.08 (C³⁴), 60.55 (C³³), 74.08 (C¹⁶), 122.87 (C²⁴), 132.20 (C²⁰), 132.31 (C²⁵), 145.91 (C¹⁷), 156.10 (C¹¹), 167.00 (C³), 170.95 (C³¹), 172.01 (C²¹). Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 571 (100) [*M* + H]⁺, 609 (35.5) [*M* + K]⁺. Вычислено, %: С 69.44, Н 8.83, N 4.91. C₃₃H₅₀N₂O₆. Найдено, %: С 69.49, Н 8.86, N 4.89.

Общая методика синтеза соединений **7** и **8. а.**

К раствору 2 ммоль соединения **2** или **6** в 30 мл сухого пиридина прибавляли 1.15 г (6 ммоль) *n*-TsCl, перемешивали при комнатной температуре 5 ч. Выливали в 100 мл холодной воды, остаток экстрагировали хлороформом. Органические экстракты промывали 5% раствором соляной кислоты, водой, сушили CaCl₂. Растворитель упаривали, остаток хроматографировали на колонке с SiO₂, элюент – хлороформ–метанол (8:1) для соединения **7**, хлороформ–метанол (30:1) для соединения **8**.

б. К раствору 2 ммоль соединения **2** или **6** в 30 мл сухого хлороформа прибавляли 0.13 мл (1 ммоль) триэтиламина (Ag). Раствор охлаждали до –20°C и добавляли по каплям 0.3 мл (4 ммоль) MsCl. Реакционную массу перемешивали при этой температуре в течение 30 мин, затем температуру подняли до комнатной. Раствор разбавляли 10 мл H₂O и экстрагировали хлороформом. Органические экстракты промывали 1 н. раствором HCl, насыщенным раствором NaHCO₃, солью, сушили CaCl₂. Растворитель упаривали, остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ как описано в методике *а*.

(2Z)-2-[(1S,5αS,6E,9S,10αS,10βR)-9-(Ацетил-окси)-6-(гидроксиимино)-1,5α,10α,10β-тетраметил-2-оксогексадекагидроциклопента[5,6]-нафто[1,2-*d*]азепин-8(1H)-илиден]-6-метилгепт-5-еновая кислота (7). Выход 0.92 г (85%), кристаллы белого цвета, т.пл. 191–193°C, [α]_D²⁰ +87 (с 1.16, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.13 с (3H, H¹⁸), 1.15–1.36 м (1H, H⁷), 1.17 с (3H, H¹⁹), 1.27–1.60 м (1H, H¹⁵), 1.31 с (3H, H³⁰), 1.34 д (3H, H²⁸, ³J 5.0 Гц), 1.46–1.60 м (1H, H⁶), 1.64 с (3H, H²⁷), 1.69 с (3H, H²⁶), 1.90–2.00 м (1H, H¹), 1.91–2.24 м (1H, H⁷), 2.00–2.17 м (1H, H⁶), 2.00–2.18 м (1H, H⁵), 2.02 с (3H, H³²), 2.07–2.17 м (1H, H¹²), 2.07–2.31 м (1H, H¹⁵), 2.11–2.22 м (2H, H²³), 2.34–2.53 м (1H, H²³), 2.45–2.56 м (1H, H¹), 2.52–2.68 м (1H, H⁴), 2.67–2.81 м (2H, H²²), 2.68 с (1H, H⁹), 2.96–3.08 м (1H, H²), 3.04 д (1H, H¹³, ³J 11.5 Гц), 3.63–3.74 м (1H, H²), 4.03–4.11 м (1H, H¹²), 5.16 т (1H, H²⁴, ³J 6.0 Гц), 5.76 д (1H, H¹⁶, ³J 8.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C

(CDCl₃), δ , м.д.: 17.33 (C¹⁸), 18.00 (C²⁷), 18.28 (C²⁸), 20.83 (C³²), 24.82 (C⁶), 25.08 (C¹²), 25.94 (C³⁰), 26.09 (C¹⁹, C²⁶), 29.00 (C²³), 30.15 (C²²), 34.64 (C⁷), 37.49 (C¹⁰), 38.46 (C¹), 38.97 (C¹⁵), 39.02 (C²), 41.87 (C⁸), 45.61 (C⁵), 46.75 (C¹³), 47.71 (C¹⁴), 49.95 (C⁴), 61.70 (C⁹), 75.65 (C¹⁶), 124.31 (C²⁴), 133.76 (C²⁵), 134.17 (C²⁰), 141.26 (C¹⁷), 155.26 (C¹¹), 172.53 (C³¹), 172.55 (C²¹), 182.54 (C³). Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 581 (100) [$M + K$]⁺. Вычислено, %: C 68.61, H 8.54, N 5.16. C₃₁H₄₆N₂O₆. Найдено, %: C 68.56, H 8.50, N 5.18.

Метил-(2Z)-2-[(1S,5 α S,6E,9S,10 α S,10 β R)-9-(ацетилокси)-6-(гидроксиимино)-1,5 α ,10 α ,10 β -тетраметил-2-оксогексадекагидроциклопента[5,6]нафто[1,2-*d*]азепин-8(1H)-илиден]-6-метилгепт-5-еноат (8). Выход 0.97 г (87%), кристаллы белого цвета, т.пл. 182–184°C, $[\alpha]_D^{20} +81$ (c 1.11, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.03 с (3H, H¹⁸), 1.05 с (3H, H¹⁹), 1.10–1.20 м (1H, H⁷), 1.20–1.27 м (1H, H⁶), 1.30–1.40 м (1H, H¹⁵), 1.34 с (3H, H³⁰), 1.37 д (3H, H²⁸, ³J 7.0 Гц), 1.44–1.51 м (1H, H⁶), 1.60 с (3H, H²⁷), 1.68 с (3H, H²⁶), 1.88–1.99 м (1H, H¹), 1.91–1.98 м (1H, H⁷), 2.01 с (3H, H³²), 2.02–2.09 м (1H, H²³), 2.04–2.15 м (1H, H¹²), 2.07–2.16 м (1H, H¹⁵), 2.10 т (1H, H⁵, ³J 16.0 Гц), 2.13–2.21 м (1H, H²³), 2.19–2.28 м (1H, H⁴), 2.35–2.48 м (1H, H¹), 2.41–2.51 м (1H, H²²), 2.52–2.64 м (1H, H¹³), 2.52–2.59 м (1H, H²²), 2.57 с (1H, H⁹), 2.89–3.01 м (1H, H²), 3.66–3.79 м (1H, H²), 3.67 с (3H, H³³), 4.10 д.д (1H, H¹², ²J 15.5 Гц, ³J 4.5 Гц), 5.14 т (1H, H²⁴, ³J 7.0 Гц), 5.86 д (1H, H¹⁶, ³J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 16.61 (C¹⁸), 17.68 (C²⁷), 18.09 (C²⁸), 20.95 (C³²), 23.25 (C¹⁹), 23.50 (C⁶), 24.84 (C¹²), 25.07 (C³⁰), 25.76 (C²⁶), 28.04 (C²³), 29.08 (C²²), 33.67 (C⁷), 37.48 (C¹), 38.22 (C¹⁰), 38.32 (C¹⁵), 38.99 (C⁸), 39.19 (C²), 44.14 (C⁵), 44.99 (C¹³), 45.19 (C⁴), 48.65 (C¹⁴), 51.46 (C³³), 51.80 (C⁹), 74.11 (C¹⁶), 122.85 (C²⁴), 131.69 (C²⁰), 132.83 (C²⁵), 146.38 (C¹⁷), 156.96 (C¹¹), 170.26 (C³¹), 170.35 (C²¹), 180.86 (C³). Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 579 (100) [$M + Na$]⁺. Вычислено, %: C 69.04, H 8.69, N 5.03. C₃₂H₄₈N₂O₆. Найдено, %: C 68.98, H 8.72, N 5.05.

Общая методика синтеза соединений 9 и 10. К раствору 0.4 ммоль соединения 2 или 6 в 5 мл ДМСО прибавляли 0.72 г (2.4 ммоль) перфтор-1-бутансульфонил фторида и 0.37 г (2.4 ммоль) 1,6-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (Ar). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 30 мин, добавляли 20 мл H₂O и экстрагировали хлороформом. Органические фракции промывали H₂O, сушили CaCl₂. Растворитель упаривали, остаток

хроматографировали на колонке с SiO₂, элюент – хлороформ–метанол (20:1) для соединения 9, хлороформ–метанол (40:1) для соединения 10.

Метил-(2Z)-2-[(1S,5 α S,5 β S,8 α S,10S,11 α S,11 β S,13 α S)-10-(ацетилокси)-1,5 α ,11 α ,11 β -тетраметил-2,7-диоксооктадекагидро-9H-азулено[4',5':5,6]-бензо[1,2-*d*]азепин-9-илиден]-6-метилгепт-5-еноат (9). Выход 0.21 г (90%), кристаллы белого цвета, т.пл. 197–199°C, $[\alpha]_D^{20} +79$ (c 1.06, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.01 с (3H, H³⁰), 1.15–1.27 м (1H, H⁷), 1.20 с (3H, H¹⁸), 1.21–1.27 м (1H, H⁶), 1.24 с (3H, H¹⁹), 1.24 м (3H, H²⁸), 1.50–1.58 м (1H, H¹⁵), 1.55–1.65 м (1H, H⁶), 1.57–1.66 м (1H, H¹), 1.61 с (3H, H²⁷), 1.68 с (3H, H²⁶), 1.74–1.86 м (1H, H⁵), 1.76–1.86 м (1H, H¹), 1.91–2.01 м (1H, H⁷), 1.92–2.07 м (1H, H¹⁵), 1.99–2.12 м (1H, H²³), 2.03 с (3H, H³²), 2.16–2.29 м (1H, H²³), 2.34–2.43 м (1H, H⁴), 2.35–2.53 м (2H, H²²), 2.67–2.68 м (1H, H¹²), 2.69–2.82 м (1H, H¹³), 2.94 д (1H, H¹², ²J 14.0 Гц), 3.25–3.35 м (1H, H²), 3.38–3.49 м (1H, H²), 3.51–3.56 м (1H, H⁹), 3.67 с (3H, H³³), 5.13 т (1H, H²⁴, ³J 6.5 Гц), 5.75 д (1H, H¹⁶, ³J 6.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 16.12 (C²⁸), 17.73 (C²⁷), 18.60 (C¹⁸), 19.99 (C³⁰), 21.10 (C³²), 22.66 (C⁶), 24.68 (C¹⁹), 25.72 (C²⁶), 27.59 (C²³), 29.76 (C²²), 31.56 (C⁷), 34.83 (C¹²), 37.13 (C²), 37.58 (C¹), 39.54 (C¹⁰), 39.86 (C¹⁵), 40.78 (C⁵), 41.40 (C⁸), 41.99 (C⁴), 44.25 (C¹³), 50.76 (C¹⁴), 51.68 (C³³), 60.37 (C⁹), 72.86 (C¹⁶), 122.65 (C²⁴), 132.98 (C²⁰), 134.44 (C²⁵), 146.52 (C¹⁷), 169.46 (C²¹), 170.22 (C³¹), 175.78 (C¹¹), 179.61 (C³). Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 579 (27.6) [$M + Na$]⁺, 595 (100) [$M + K$]⁺. Вычислено, %: C 69.04, H 8.69, N 5.03. C₃₂H₄₈N₂O₆. Найдено, %: C 69.09, H 8.66, N 5.04.

(Метилтио)метил-(2Z)-2-[(1S,5 α S,9S,10 α S,10 β S)-9-(ацетокси)-1,5 α ,10 α ,10 β -тетраметил-2,6-диоксогексадекагидроциклопента[5,6]нафто[1,2-*d*]азепин-8(1H)-илиден]-6-метилгепт-5-еноат (10). Выход 0.18 г (75%), кристаллы белого цвета, т.пл. 165–167°C, $[\alpha]_D^{20} +68$ (c 0.85, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.05 с (3H, H¹⁹), 1.07–1.24 м (1H, H⁷), 1.09–1.18 м (1H, H⁶), 1.16 с (3H, H³⁰), 1.18 с (3H, H¹⁸), 1.30 д (3H, H²⁸, ³J 6.5 Гц), 1.38–1.56 м (1H, H¹⁵), 1.44–1.61 м (1H, H⁶), 1.58 с (3H, H²⁷), 1.65 с (3H, H²⁶), 1.65–1.81 м (1H, H¹), 1.86–1.95 м (1H, H⁵), 1.93–2.09 м (1H, H⁷), 1.99 с (3H, H³²), 1.99–2.23 м (2H, H²³), 2.05–2.22 м (1H, H¹⁵), 2.08–2.17 м (1H, H⁴), 2.22 с (3H, H³⁴), 2.29–2.52 м (2H, H²²), 2.43–2.61 м (1H, H¹), 2.51 с (1H, H⁹), 2.57–2.71 м (1H, H¹²), 2.80–2.94 м (2H, H¹³, H¹²), 3.00–3.11 м (1H, H²), 3.60 т (1H, H², ²J 11.5 Гц), 5.05 д (1H, H³³, ²J

11.5 Гц), 5.05–5.09 м (1H, H²⁴), 5.17 д (1H, H³³, ²J 11.5 Гц), 5.87 д (1H, H¹⁶, ³J 8.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 15.72 (C³⁴), 16.93 (C¹⁸), 17.74 (C²⁷), 18.00 (C²⁸), 21.05 (C³²), 23.80 (C⁶), 24.27 (C¹⁹), 25.46 (C³⁰), 25.69 (C²⁶), 27.81 (C²³), 29.04 (C²²), 33.41 (C⁷), 37.05 (C¹), 37.65 (C¹⁰), 37.99 (C²), 38.36 (C¹⁵), 40.48 (C⁸), 43.08 (C⁵), 44.42 (C¹²), 44.91 (C⁴), 46.67 (C¹³), 48.48 (C¹⁴), 60.28 (C⁹), 68.50 (C³³), 74.01 (C¹⁶), 122.51 (C²⁴), 131.61 (C²⁰), 133.05 (C²⁵), 146.22 (C¹⁷), 168.68 (C²¹), 170.31 (C³¹), 180.06 (C³), 209.43 (C¹¹). Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z (I_{отн}, %): 588 (100) [M + H]⁺. Вычислено, %: C 67.43, H 8.40, N 2.38, S 5.46. C₃₃H₄₉NO₆S. Найдено, %: C 67.48, H 8.37, N 2.37, S 5.48.

БЛАГОДАРНОСТИ

Структурные исследования соединений проведены в Центре коллективного пользования «Агидель» при Институте нефтехимии и катализа РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 17-43-020021p_a), а также в рамках госзадания № А ААА-А19-119022290012-3.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Silva L.N., Zimmer K.R., JoséMacedo A., Trentin D.S. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9162–9236. doi 10.1021/acs.chemrev.6b00184
- Zhao M., Gödecke T., Gunn J., Duan J.A., Che C.T. *Molecules.* **2013**, *18*, 4054–4080. doi 10.3390/molecules18044054
- Duval'd T., Bretting K.O.S., Rasmussen P.R., Duval'd B.L.E., Torkhaug J. Пат. WO 007669 (2005).
- Флехтер О.Б., Бореко Е.И., Нигматуллина Л.Р., Павлова Н.И., Медведева Н.И., Николаева С.Н., Третьякова Е.В., Савинова О.В., Балтина Л.А., Карачурина Л.Т., Галин Ф.З., Зарудий Ф.С., Толстикова Г.А. *Хим.-фарм. ж.* **2004**, *38*, 10–13. [Flekhter O.B., Boreko E.I., Nigmatullina L.R., Pavlova N.I., Medvedeva N.I., Nikolaeva S.N., Ashavina O.A., Savinova O.V., Baltina L.A., Galin F.Z., Tolstikov G.A. *Pharm. Chem. J.* **2004**, *38*, 355–358.] doi 10.1023/B:PHAC.0000048431.65649.bd
- Lone I.H., Khan K.Z., Fozdar B. I., Hussain F. *Steroids.* **2013**, *78*, 945–950. doi 10.1016/j.steroids.2013.05.015
- Jindal D.P., Chattopadhyaya R., Guleira S., Gupta R. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 1025–1034. doi 10.1016/j.ejmech.2003.09.002.
- Garcia D.B., Brown R.G., Delgado J.N. *J. Pharm. Sci.* **1980**, *69*, 995–999. doi 10.1002/jps.2600690903
- Robertson G.M. *Comprehensive Organic Functional Group Transformation*. Eds. A.R. Katritzky, O. Meth-Cohn, C.W. Rees. Oxford: Elsevier. **1995**, *3*, 425.
- Murphy W.S., Sarsam B., Ferguson G., Gallagher J.F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1998**, 4121–4128. doi 10.1039/A807082B
- 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., Tretyakova 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.
- Salimova E.V., Mamaev A.G., Tretyakova E.V., Kukovinets O.S., Parfenova L.V. *Mediterr. J. Chem.* **2018**, *7*, 198–203. doi 10.13171/mjc7318106921-salimova
- Bednarczyk-Cwynar B., Zaprutko L., Froelich A. *J. Mol. Struct.* **2013**, *1053*, 115–121. doi 10.1016/j.molstruc.2013.09.006
- Gui J., Wang Y., Tian H., Gao Y., Tian W. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4233–4235. doi 10.1016/j.tetlet.2014.06.005
- Liu J.S., Tao Y. *Tetrahedron.* **1992**, *48*, 6793–6798. doi 10.1016/S0040-4020(01)89869-0
- Бартон Д., Оллис У.Д. *Общая органическая химия*. М.: Химия. **1983**, *5*, 275.

Beckmann Rearrangement Among the Oxims of Fusidane Triterpenoids

E. V. Salimova^{a, *}, E. V. Tretyakova^a, O. S. Kukovinets^b, and L. V. Parfenova^a

^a *Institute of Petrochemistry and Catalysis of the Russian Academy of Sciences,
450075, Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa, pr. Oktyabrya 141*

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

^b *Bashkir State University, 450076, Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa, ul. Zaki Validi 32*

Received June 5, 2017; revised November 20, 2019; accepted November 22, 2019

The interaction of the fusidane 3,11-dioxotriterpenoids with hydroxylamine in dry ethanol in the presence of dimethylaminopyridine catalytic amounts proceeds with high chemo- and stereoselectivity and with the formation of fusidic acid oxymino derivatives isolated as individual 3(*Z*),11(*E*)-isomers. The Beckmann rearrangement of the resulting oximes under the action of acidic and alkaline agents takes place with the extension of the A and C cycles of the triterpene skeleton to form of caprolactams.

Keywords: triterpenoids, fusidic acid, oxime reaction, Beckmann rearrangement, caprolactams, thioethers