

СИНТЕЗ ГАЛОГЕНПРОИЗВОДНЫХ ФУЗИДАНОВЫХ ТРИТЕРПЕНОИДОВ

© 2022 г. Е. В. Салимова^{a, *}, Л. Р. Маннанова^b, О. С. Куковинец^b, Л. В. Парфенова^a

^a Институт нефтехимии и катализа РАН – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450075 Уфа, просп. Октября, 141

^b ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет», Россия, 450076 Уфа, ул. Заки Валиди, 32
*e-mail: salimovaev@mail.ru

Поступила в редакцию 13.10.2021 г.

После доработки 28.10.2021 г.

Принята к публикации 05.11.2021 г.

Осуществлен синтез новых галогенпроизводных фузидановых тритерпеноидов путем функционализации атомами брома, хлора и йода 24(25) двойной связи, 3-ОН-группы метилфузидата, а также карбоксильной функции фузидовой кислоты. Введение галогенов в молекулу фузидовой кислоты и ее метилового эфира сопровождалось изменением конфигурации атома C³ кольца А молекулы с α на β .

Ключевые слова: тритерпеноиды, фузидовая кислота, метилфузидат, галогенирование, реакция Аппеля

DOI: 10.31857/S0514749222070047, **EDN:** CZCDBU

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день обнаружено около 5000 галогенсодержащих природных соединений, многие из которых проявляют ценные фармакологические свойства [1, 2]. В качестве примеров галогенированных природных соединений следует упомянуть ряд эффективных противораковых агентов: β -лактон – салиноспирамид А [3], макроциклический лактоновый полиэфир – спонгистатин [4], индолокарбазол – ребеккамицин [5] и эндиин – калихеамицин [6], а также ряд антибиотиков, таких как ванкомицин, клортетрациклин, хлорамфеникол и др. [7, 8]. С химической точки зрения галогенорганические соединения представляют собой универсальные синтетические строительные блоки, которые могут быть использованы для построения различных C–C или C–гетероатом связей с помощью реакций кросс-сочетания или нуклеофильного замещения [9, 10].

Тритерпеноиды фузиданового ряда – группа природных соединений, продуцируемых различными видами грибов и проявляющих антибиоти-

ческие свойства в отношении грамположительных бактерий [11]. Наиболее важным представителем является фузидовая кислота (ФК), нашедшая применение в клинической практике для борьбы с тяжелыми стафилококковыми инфекциями, в частности, инфекциями костей и суставов как в случае острой, так и трудноизлечимой форм заболевания [12]. Однако, вследствие того, что это соединение обладает достаточно ограниченным спектром антибиотической активности, является актуальным создание новых аналогов ФК, обладающих расширенным спектром биологического действия. В продолжение работ по синтетическим трансформациям и исследованию фармакологической активности фузидановых тритерпеноидов [13–18] в настоящей работе нами осуществлен синтез галогенсодержащих производных ФК и ее метилового эфира посредством введения галогена в различные положения тритерпенового каркаса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В тритерпеновом каркасе молекулы фузидовой кислоты присутствует несколько реакционных

центров, по которым можно осуществить реакцию галогенирования: $\Delta 24(25)$, гидроксильные группы в C^3 и C^{11} положениях молекулы, карбоксильная функция. Бромирование $\Delta 24(25)$ осуществляли в две стадии, предварительно защитив карбоксильную группу ФК **1** сложноэфирной функцией, во избежание протекания побочных реакций. На первом этапе соединение **2** обрабатывали двукратным избытком Br_2 в среде сухого CCl_4 в токе аргона при комнатной температуре. Полученный желтый раствор 24,25-дибромпроизводного **3** вовлекали далее в реакцию дебромирования, которую осуществляли добавлением к реакционной массе 2 эквивалентов 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) и кипячением смеси в течение 16 ч. После очистки реакционной массы с помощью колоночной хроматографии (КХ) получали 24-бромпроизводное метилового эфира ФК **4** с выходом 80%. В результате реакции, параллельно с присоединением атома брома, происходило отщепление гидроксильной группы при C^{11} и образование двойной связи между атомами C^9 и C^{11} тритерпенового

нового каркаса (схема 1). В спектре ЯМР 1H соединения **4** отсутствовали мультиплет в области 4.33–4.37 м.д. и триплет в области 5.09 м.д., соответствовавшие протонам CH^{11} и CH^{24} и, одновременно с этим, появлялся мультиплет $\Delta 9(11)$ при δ 5.42–5.51 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C производного **4** сигнал C^{24} сдвигался в более сильное поле по сравнению с исходным соединением и регистрировался в области 120.40 м.д. Сигналы вновь образовавшейся C^9-C^{11} двойной связи фиксировались при δ 151.36 и 117.26 м.д., соответственно. На основании спектров NOESY было установлено, что реакция бромирования протекала с обращением конфигурации асимметрического атома углерода C^3 с α на β .

Введение атома йода или хлора в 24 положение молекулы осуществляли на основе бромпроизводного **4** взаимодействием последнего с KI или $LiCl$, соответственно, в присутствии CuI в среде диметилсульфоксида при нагревании до $120^\circ C$ в течение 20 ч. После выделения и очистки реакци-

Схема 1

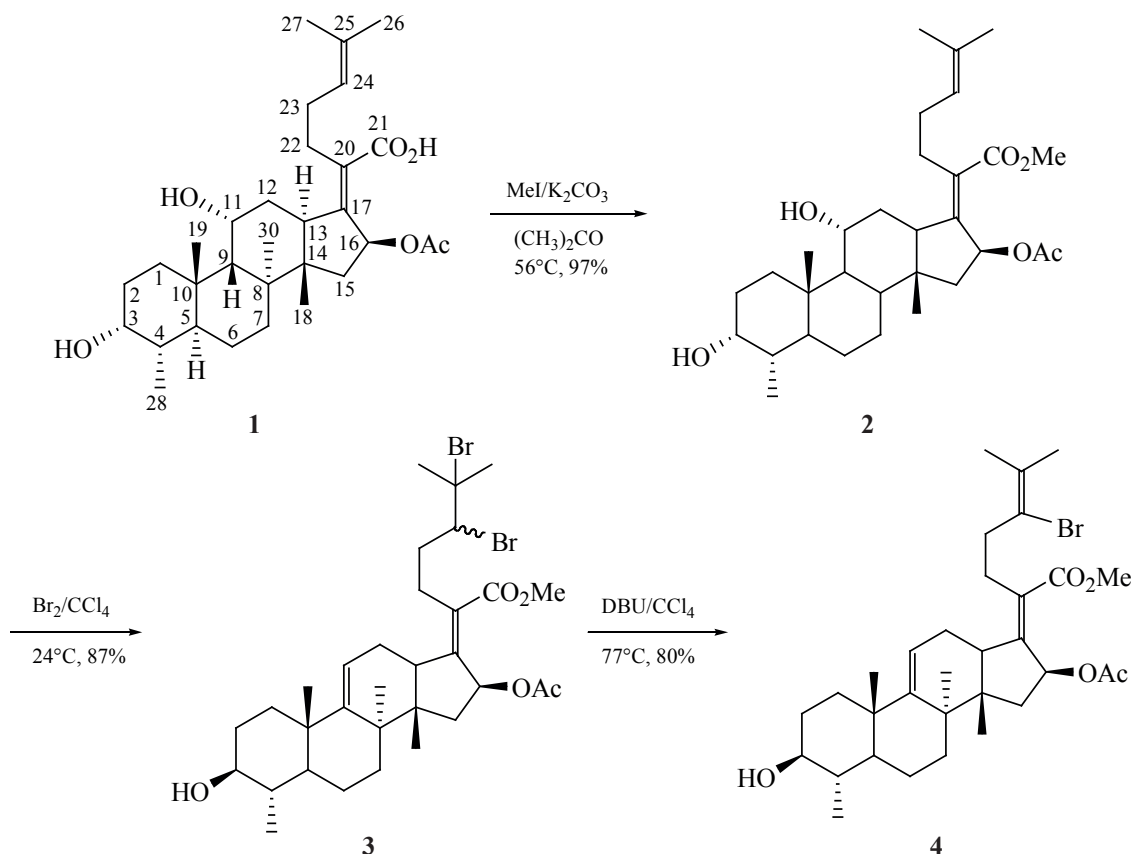
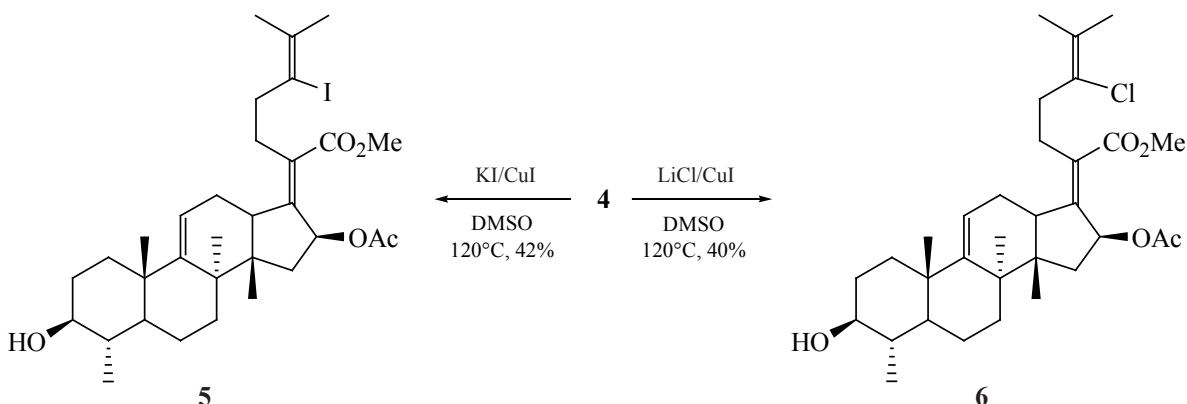


Схема 2



онной массы с помощью КХ получали 24-йод- **5** или 24-хлор- **6** производные с выходами 42 и 40%, соответственно (схема 2). Замена атома Br на I или Cl приводила к сдвигу сигнала C^{24} в спектрах ЯМР ^{13}C соединений **5** и **6**, который регистрировался при δ 114.64 и 122.13 м.д., соответственно, по сравнению с производным **4** (δ 120.40 м.д.).

Замену гидроксильных групп метилфузидата на атом брома осуществляли по реакции Аппеля действием на соединения **2** или **4** CBr_4 в присутствии PPh_3 в качестве основания в среде сухого бензола при комнатной температуре. В результате реакции выделяли 3-бром- **7** или 3,24-дибром- **8** производные с выходами 80 и 75%, соответственно. Гидроксильная группа в 11 положении молекулы в реакцию бромирования не вступала и оставалась в неизменном виде, в то время как стереогенный центр при C^3 подвергался эпимеризации (на основании спектров NOESY) (схема 3). Свидетельством прошедших превращений являлся также сдвиг сигнала C^3 в спектрах ЯМР ^{13}C по-

лученных соединений **7** и **8** в более сильное поле (δ 62.65 и 62.34 м.д., соответственно), по сравнению с исходными соединениями **2** и **4** (δ 71.39 и 71.15 м.д., соответственно).

Заместить OH группу в 3 положении молекулы метилфузидата на атом йода или хлора непосредственным взаимодействием с йодирующими или хлорирующими агентами не удалось. Поэтому, для синтеза йод- и хлор-производных мы, на первом этапе, модифицировали 3-OH группу с помощью метансульфонилхлорида, что позволило придать гидроксильной группе свойства хорошей уходящей группы в реакциях элиминирования. Взаимодействие соединения **2** с MsCl протекало в мягких условиях с использованием в качестве основания сухого пиридина. После выделения из реакционной массы получали метансульфоновый эфир метилфузидата **9** с количественным выходом (схема 4). В спектре ЯМР ^1H соединения **9** регистрировался сигнал мезильной CH_3 -группы в области 2.97 м.д., а в спектре ^{13}C наблюдался сдвиг

Схема 3

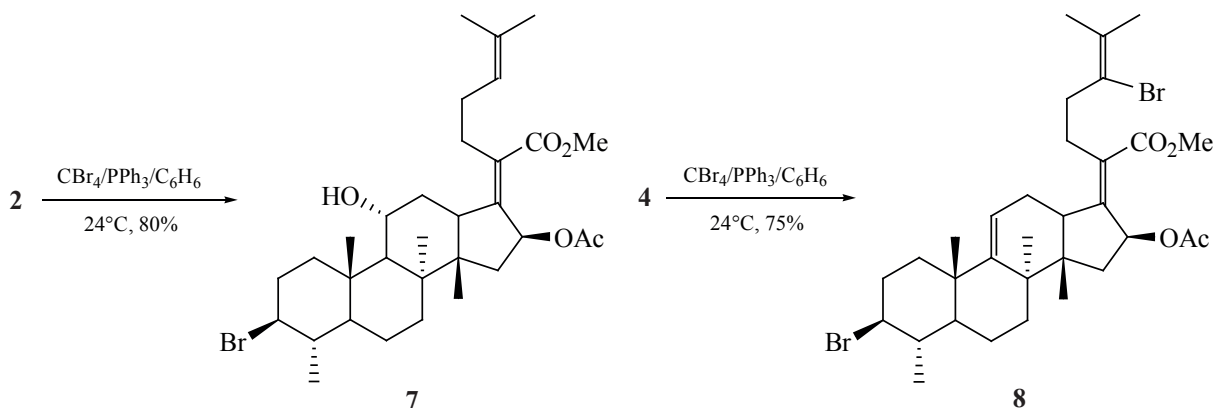
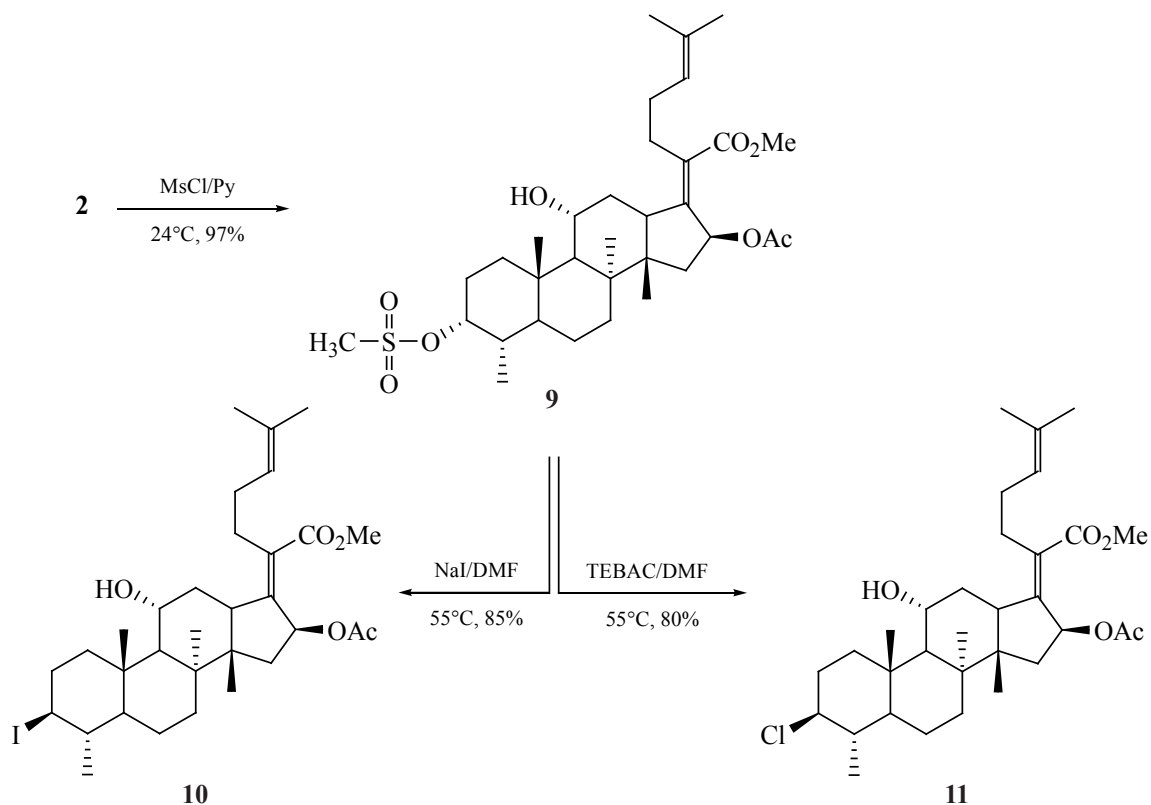


Схема 4



сигнала C^3 в более слабое поле (δ 84.65 м.д.) по сравнению с исходным соединением (δ 71.39 м.д.). Мезилпроизводное **9** вовлекали в реакцию с NaI или триэтилбензиламмоний хлористым (ТЭБАХ) в среде ДМФА при нагревании до 55°C в течение 48 ч. После выделения и очистки реакционной массы с помощью КХ получали 3-йод-**10** или 3-хлор-**11** производные метилфузидата, соответственно (схема 4). С спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C полученных соединений **10** и **11** отсутствовали сигналы протонов CH_3 группы мезильной функции, а сигнал C^3 сдвигался в более сильное поле и регистрировался в области 62.10 и 70.82 м.д., соответственно.

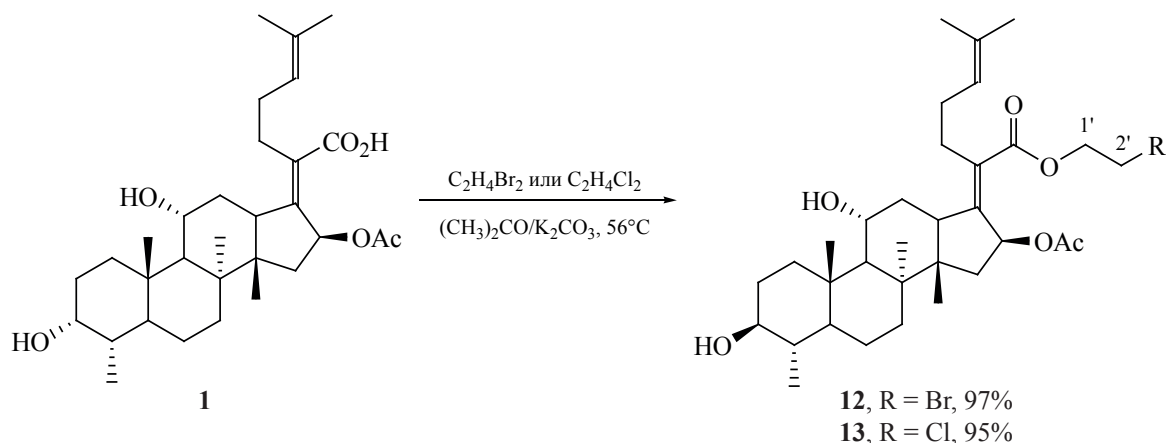
Галогенирование карбоксильной группы ФК осуществляли взаимодействием соединения **1** с 1,2-дибром- или 1,2-дихлорэтаном при кипячении в среде сухого ацетона в присутствии K_2CO_3 в качестве основания. В результате реакции выделяли бромид **12** или хлорид **13** с количественными выходами (схема 5). В спектрах ЯМР ^{13}C полученных соединений наблюдался сдвиг сигнала карбоксильного атома углерода в более сильное поле (δ 169.49 м.д. – для бромида **12** и 169.63 м.д. –

для хлорида **13**) по сравнению с $\text{C}-21$ ФК (δ 174.32 м.д.). В спектрах ЯМР ^1H соединений **12** и **13** регистрировались два мультиплета в области 4.13–4.45 и 4.17–4.46 м.д., соответственно, а также два триплета при δ 3.48 и 3.68 м.д., соответствующие протонам алифатической цепи сложноэфирной функции. На основании спектров NOESY было установлено, что C^3 приобретал β -конфигурацию.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker Avance 400 [400.13 (^1H), 100.62 (^{13}C) МГц] и на спектрометре Bruker Avance II 500 HD Ascend [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. Оптические углы измеряли на поляриметре Perkin-Elmer 341. Масс-спектры MALDI TOF/TOF получали на спектрометре Bruker Autoflex TM III

Схема 5



Smartbeam 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 (фракция 50–160 мкм, ЗАО Сорбполимер, Россия). В работе использовали коммерчески доступные реактивы марки «х.ч.» или «ч.д.а.» (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 [13].

Метил (2Z)-2-[(3β,4α,8α,14β,16β)-16-(ацетиллокси)-3-гидрокси-4,8,10,14-тетраметилгон-9(11)-ен-17-илиден]-5,6-дибромо-6-метилгептаноат (3). Раствор 0.5 г (0.94 ммоль) соединения **2** в 10 мл сухого четыреххлористого углерода охлаждали до 0°C и добавляли в токе Ar по каплям 0.16 г (2 ммоль) Br₂. Температуру реакционной смеси поднимали до комнатной и перемешивали 1 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток вакуумировали. Получали 0.55 г (87%) дибромпроизводного **3**. Красно-коричневый порошок, т.пл. 115–117°C, [α]_D²⁰ –15° (с 1.23, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.86 с (3H, H¹⁸), 0.91 д (3H, H²⁸, J 6.5 Гц), 0.96 с (3H, H¹⁹), 1.09–1.21 м (1H, H^{6a}), 1.16 с (3H, H³⁰), 1.33–1.41 м (1H, H^{15a}), 1.41–1.52 м (1H, H⁵), 1.54–1.70 м (1H, H^{1a}), 1.66–1.80 м (2H, H²), 1.68–1.78 м (1H, H^{6b}),

1.73–2.03 м (2H, H⁷), 1.77 с (3H, H²⁶), 1.80–1.91 м (1H, H^{23a}), 1.81–1.90 м (1H, H^{1b}), 1.94 с (3H, H²⁷), 1.95–2.04 м (1H, H⁴), 1.96 с [3H, O–C(O)CH₃], 2.04–2.12 м (1H, H^{15b}), 2.13–2.30 м (1H, H^{12a}), 2.52–2.62 м (1H, H⁴), 2.62–2.80 м (2H, H²²), 2.70–2.87 м (1H, H¹³), 2.80–2.96 м (1H, H^{12b}), 3.64 с (3H, COOCH₃), 3.65–3.73 м (1H, H³), 4.15 д (1H, H²⁴, J 10.8 Гц), 5.36–5.46 м (1H, H¹¹), 5.93 д (1H, H¹⁶, J 8.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 15.53 (C²⁸), 18.29 (C¹⁸), 20.99 (C⁶), 21.02 [O–C(O)CH₃], 21.92 (C¹⁹), 24.15 (C³⁰), 24.73 (C⁷), 27.96 (C²²), 28.44 (C²⁶), 29.05 (C¹²), 29.66 (C²), 32.89 (C¹), 33.81 (C⁴), 34.33 (C²³), 35.14 (C²⁷), 37.75 (C⁵), 37.80 (C¹⁰), 38.45 (C¹⁵), 40.92 (C⁸), 44.34 (C¹³), 46.77 (C¹⁴), 51.57 (COOCH₃), 65.72 (C²⁴), 68.12 (C²⁵), 71.04 (C³), 75.03 (C¹⁶), 117.14 (C¹¹), 130.21 (C²⁰), 150.64 (C¹⁷), 151.29 (C⁹), 169.37 (C²¹), 170.34 [O–C(O)CH₃]. Вычислено, %: C 57.15; H 7.19; Br 23.76; O 11.89. C₃₂H₄₈Br₂O₅. Найдено, %: C 57.18; H 7.20; Br 23.74. M 672.529.

Метил (2Z)-2-[(3β,4α,8α,14β,16β)-16-(ацетиллокси)-3-гидрокси-4,8,10,14-тетраметилгон-9(11)-ен-17-илиден]-5-бромо-6-метилгепт-5-еноат (4). К раствору 0.55 г (0.82 ммоль) дибромпроизводного **3** в 10 мл сухого четыреххлористого углерода добавляли 0.57 г (3.74 ммоль) DBU. Реакционную массу кипятили в течение 16 ч, охлаждали, растворитель упаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюент – хлористый метилен. Получали 0.39 г (80%) соединения **4**. Красно-коричневый порошок, т.пл. 111–113°C, [α]_D²⁰ –35° (с 1.09, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.89 с (3H, H¹⁸), 0.94 д (3H, H²⁸, J

6.5 Гц), 0.99 с (3H, H¹⁹), 1.04–1.13 м (1H, H^{6a}), 1.18 с (3H, H³⁰), 1.18–1.27 м (1H, H^{7a}), 1.41 д (1H, H^{15a}, *J* 13.9 Гц), 1.43–1.54 м (1H, H⁵), 1.56–1.75 м (2H, H²), 1.66–1.75 м (1H, H^{6b}), 1.69–1.84 м (1H, H^{12a}), 1.76 с (3H, H²⁷), 1.76–1.83 м (1H, H^{7b}), 1.85 с (3H, H²⁶), 1.92–2.11 м (1H, H⁴), 1.98 с [3H, O–C(O)CH₃], 2.07 д.д (1H, H^{15b}, ²*J* 13.9, ³*J* 7.9 Гц), 2.19–2.33 м (3H, H^{12b}, H²³), 2.45–2.58 м (1H, H^{1a}), 2.59–2.86 м (1H, H¹³), 2.65–2.93 м (2H, H²²), 2.67–2.78 м (1H, H^{1b}), 3.67 с (3H, COOCH₃), 3.68–3.75 м (1H, H³), 5.42–5.51 м (1H, H¹¹), 5.95 д (1H, H¹⁶, *J* 7.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 15.51 (C²⁸), 18.38 (C¹⁸), 20.35 (C²⁷), 20.99 (C⁶), 21.03 [O–C(O)CH₃], 21.94 (C¹⁹), 24.15 (C³⁰), 24.77 (C⁷), 25.34 (C²⁶), 28.50 (C²³), 28.95 (C²²), 29.66 (C¹²), 32.94 (C²), 33.87 (C⁴), 37.21 (C¹), 37.75 (C⁵), 37.85 (C¹⁰), 38.56 (C¹⁵), 40.98 (C⁸), 44.61 (C¹³), 46.68 (C¹⁴), 51.49 (COOCH₃), 71.15 (C³), 75.10 (C¹⁶), 117.26 (C¹¹), 120.40 (C²⁴), 130.67 (C²⁰), 131.27 (C²⁵), 150.87 (C¹⁷), 151.36 (C⁹), 169.41 (C²¹), 170.40 [O–C(O)CH₃]. Вычислено, %: С 64.96; Н 8.01; Вг 13.51; О 13.52. C₃₂H₄₇BrO₅. Найдено, %: С 64.99; Н 8.02; Вг 13.49. *M* 591.617.

Соединения 5, 6 (общая методика). К раствору 0.2 г (0.33 ммоль) соединения **4** в 5 мл ДМСО прибавляли 0.064 г (0.33 ммоль) CuI и 0.54 г (3.28 ммоль) KI (для соединения **5**) или 0.14 г (3.28 ммоль) LiCl (для соединения **6**). Смесь нагревали при 120°C в течение 20 ч. Реакционную массу выливали в 30 мл ледяной H₂O, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили. Сухой остаток хроматографировали на SiO₂, элюент – хлористый метилен.

Метил (2Z)-2-[(3β,4α,8α,14β,16β)-16-(ацетилокси)-3-гидрокси-4,8,10,14-тетраметилгон-9(11)-ен-17-илиден]-5-йод-6-метилгепт-5-еноат (5). Выход 0.09 г (42%), бордовый порошок, т.пл. 120–122°C, [α]_D²⁰ –21° (с 0.98, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.88 с (3H, H¹⁸), 0.93 д (3H, H²⁸, *J* 6.5 Гц), 0.98 с (3H, H¹⁹), 1.01–1.12 м (1H, H^{6a}), 1.17 с (3H, H³⁰), 1.18–1.29 м (1H, H^{7a}), 1.40 д (1H, H^{15a}, *J* 13.9 Гц), 1.43–1.52 м (1H, H⁵), 1.56–1.72 м (2H, H²), 1.64–1.69 м (1H, H^{6b}), 1.70–1.82 м (1H, H^{12a}), 1.75 с (3H, H²⁷), 1.76–1.81 м (1H, H^{7b}), 1.84 с (3H, H²⁶), 1.94–2.12 м (1H, H⁴), 1.97 с [3H, O–C(O)CH₃], 2.05–2.11 м (1H, H^{15b}), 2.17–2.35 м (2H, H²³), 2.25 д.д (1H, H^{12b}, ²*J* 17.9, ³*J* 2.5 Гц), 2.46–2.59 м (1H, H^{1a}), 2.60–2.76 м (1H, H¹³), 2.62–

2.77 м (1H, H^{1b}), 2.77–2.92 м (2H, H²²), 3.66 с (3H, COOCH₃), 3.69–3.76 м (1H, H³), 5.40–5.50 м (1H, H¹¹), 5.93 д (1H, H¹⁶, *J* 6.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 15.50 (C²⁸), 18.37 (C¹⁸), 20.34 (C²⁷), 20.99 (C⁶), 21.02 [O–C(O)CH₃], 21.93 (C¹⁹), 24.14 (C³⁰), 24.76 (C⁷), 25.33 (C²⁶), 28.48 (C²³), 28.95 (C²²), 29.65 (C¹²), 32.93 (C²), 33.85 (C⁴), 37.20 (C¹), 37.74 (C⁵), 37.84 (C¹⁰), 38.55 (C¹⁵), 40.97 (C⁸), 44.60 (C¹³), 46.67 (C¹⁴), 51.48 (COOCH₃), 71.11 (C³), 75.09 (C¹⁶), 114.64 (C²⁴), 117.24 (C¹¹), 130.66 (C²⁰), 131.25 (C²⁵), 150.87 (C¹⁷), 151.36 (C⁹), 169.39 (C²¹), 170.39 [O–C(O)CH₃]. Вычислено, %: С 60.18; Н 7.42; I 19.87; О 12.53. C₃₂H₄₇IО₅. Найдено, %: С 60.16; Н 7.41; I 19.88. *M* 638.617.

Метил (2Z)-2-[(3β,4α,8α,14β,16β)-16-(ацетилокси)-3-гидрокси-4,8,10,14-тетраметилгон-9(11)-ен-17-илиден]-5-хлор-6-метилгепт-5-еноат (6). Выход 0.07 г (40%), светло-желтый порошок, т.пл. 127–129°C, [α]_D²⁰ –42° (с 1.25, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.89 с (3H, H¹⁸), 0.95 д (3H, H²⁸, *J* 6.5 Гц), 1.00 с (3H, H¹⁹), 1.03–1.13 м (1H, H^{6a}), 1.17–1.29 м (1H, H^{7a}), 1.19 с (3H, H³⁰), 1.42 д (1H, H^{15a}, *J* 14.5 Гц), 1.45–1.53 м (1H, H⁵), 1.54–1.71 м (2H, H²), 1.57–1.67 м (1H, H^{6b}), 1.67–1.79 м (1H, H^{12a}), 1.75–1.84 м (1H, H^{7b}), 1.76 с (3H, H²⁷), 1.85 с (3H, H²⁶), 1.93–2.12 м (1H, H⁴), 1.99 с [3H, O–C(O)CH₃], 2.04–2.12 м (1H, H^{15b}), 2.21–2.32 м (1H, H^{12b}), 2.23–2.31 м (2H, H²³), 2.50–2.58 м (1H, H^{1a}), 2.63–2.78 м (1H, H¹³), 2.64–2.73 м (1H, H^{1b}), 2.78–2.90 м (2H, H²²), 3.68 с (3H, COOCH₃), 3.72–3.78 м (1H, H³), 5.49 т (1H, H¹¹, *J* 3.5 Гц), 5.96 д (1H, H¹⁶, *J* 7.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 15.50 (C²⁸), 18.39 (C¹⁸), 20.35 (C²⁷), 21.00 (C⁶), 21.03 [O–C(O)CH₃], 21.93 (C¹⁹), 24.16 (C³⁰), 24.77 (C⁷), 25.34 (C²⁶), 28.51 (C²³), 28.96 (C²²), 29.65 (C¹²), 32.94 (C²), 33.89 (C⁴), 37.22 (C¹), 37.75 (C⁵), 37.86 (C¹⁰), 38.57 (C¹⁵), 40.98 (C⁸), 44.61 (C¹³), 46.69 (C¹⁴), 51.50 (COOCH₃), 71.18 (C³), 75.11 (C¹⁶), 117.27 (C¹¹), 122.13 (C²⁴), 130.69 (C²⁰), 131.28 (C²⁵), 150.86 (C¹⁷), 151.37 (C⁹), 169.42 (C²¹), 170.41 [O–C(O)CH₃]. Вычислено, %: С 70.24; Н 8.66; Cl 6.48; О 14.62. C₃₂H₄₇ClO₅. Найдено, %: С 70.21; Н 8.67; Cl 6.49. *M* 547.165.

Соединения 7, 8 (общая методика). К раствору 0.95 ммоль соединения **2** или **4** в 30 мл сухого бензола в токе Ar прибавляли 1 г (3.6 ммоль) PPh₃ и 1.5 г (4.13 ммоль) СВг₄. Реакционную массу пере-

мешивали при комнатной температуре 3 ч. Смесь разбавляли 30 мл диэтилового эфира, выпавший осадок ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$) отфильтровывали, маточный раствор упаривали при пониженном давлении. Сухой остаток хроматографировали на SiO_2 , элюент – хлористый метилен.

Метил (2Z)-2-[(3β,4α,8α,11α,14β,16β)-16-(ацетилокси)-3-бром-11-гидрокси-4,8,10,14-тетраметилгонан-17-илиден]-6-метилгепт-5-еноат (7). Выход 0.45 г (80%), красно-коричневый порошок, т.пл. 108–110°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -28^\circ$ (*c* 1.17, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.91 с (3H, H^{18}), 1.00–1.18 м (1H, H^{7a}), 1.06 с (3H, H^{19}), 1.09 д (3H, H^{28} , *J* 6.5 Гц), 1.13–1.24 м (1H, H^{6a}), 1.23–1.38 м (1H, H^{15a}), 1.33 с (3H, H^{30}), 1.53–1.59 м (1H, H^9), 1.59–1.66 м (1H, H^5), 1.61 с (3H, H^{27}), 1.63–1.70 м (1H, H^{12a}), 1.68 с (3H, H^{26}), 1.70–1.78 м (1H, H^{1a}), 1.73–1.82 м (2H, H^{6b} , H^{7b}), 1.74–1.85 м (1H, H^4), 1.82–1.93 м (1H, H^{2a}), 1.98–2.11 м (1H, H^{1b}), 1.99 с [3H, $\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$], 2.01–2.25 м (2H, H^{23}), 2.11–2.22 м (1H, H^{15b}), 2.14–2.31 м (1H, H^{12b}), 2.20–2.31 м (1H, H^{2b}), 2.37–2.55 м (2H, H^{22}), 3.02 д (1H, H^{13} , *J* 10.5 Гц), 3.65 с (3H, COOCH_3), 3.66–3.78 м (1H, H^3), 4.30–4.36 м (1H, H^{11}), 5.09 т (1H, H^{24} , *J* 6.5 Гц), 5.86 д (1H, H^{16} , *J* 8.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 17.64 (C^{18}), 17.77 (C^{27}), 18.91 (C^{28}), 20.97 [$\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$], 22.05 (C^6), 23.85 (C^{19}), 23.91 (C^{30}), 25.75 (C^{26}), 28.25 (C^{23}), 28.90 (C^{22}), 32.56 (C^7), 35.05 (C^2), 36.07 (C^{12}), 36.79 (C^{10}), 37.22 (C^1), 39.01 (C^{15}), 39.30 (C^8), 41.32 (C^4), 43.78 (C^{13}), 45.48 (C^5), 48.65 (C^{14}), 49.02 (C^9), 51.44 (COOCH_3), 62.65 (C^3), 68.16 (C^{11}), 74.29 (C^{16}), 122.98 (C^{24}), 130.54 (C^{20}), 132.62 (C^{25}), 147.91 (C^{17}), 170.38 (C^{21}), 170.65 [$\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$]. Вычислено, %: С 64.74; Н 8.32; Вг 13.46; О 13.48. $\text{C}_{32}\text{H}_{49}\text{BrO}_5$. Найдено, %: С 64.77; Н 8.31; Вг 13.48. *M* 593.633.

Метил (2Z)-2-[(3β,4α,8α,14β,16β)-16-(ацетилокси)-3-бром-4,8,10,14-тетраметилгон-9(11)-ен-17-илиден]-5-бром-6-метилгепт-5-еноат (8). Выход 0.5 г (75%), красно-коричневый порошок, т.пл. 125–127°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -18^\circ$ (*c* 0.99, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.85 с (3H, H^{18}), 1.02–1.12 (1H, H^{6a}), 1.04 с (3H, H^{19}), 1.07 д (3H, H^{28} , *J* 6.5 Гц), 1.11 с (3H, H^{30}), 1.13–1.26 м (1H, H^{7a}), 1.22–1.30 м (1H, H^{6b}), 1.38 д (1H, H^{15a} , *J* 14.0 Гц), 1.52–1.61 м (1H, H^5), 1.61–1.70 м (1H, H^4), 1.71–1.81 м (1H, H^{7b}), 1.73 с (3H, H^{27}), 1.82 с (3H, H^{26}), 1.96 с [3H,

$\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$], 1.99–2.08 м (1H, H^{15b}), 2.11–2.30 м (2H, H^2), 2.14–2.74–2.87 м (2H, H^{12b} , H^{13}), 2.29 м (1H, H^{12a}), 2.43–2.60 м (2H, H^{23}), 2.47–2.54 м (1H, H^{1a}), 2.61–2.72 м (2H, H^{22}), 2.65–2.75 м (1H, H^{1b}), 3.64 с (3H, COOCH_3), 3.66–3.73 м (1H, H^3), 5.39–5.45 м (1H, H^{11}), 5.92 д (1H, H^{16} , *J* 6.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 18.30 (C^{28}), 18.44 (C^{18}), 20.34 (C^{27}), 21.00 [$\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$], 22.08 (C^6), 22.86 (C^{19}), 23.91 (C^{30}), 24.99 (C^7), 25.34 (C^{26}), 28.47 (C^{23}), 28.50 (C^{22}), 28.92 (C^{12}), 34.80 (C^2), 37.19 (C^1), 37.68 (C^{10}), 38.51 (C^{15}), 40.80 (C^8), 42.70 (C^4 , C^5), 44.52 (C^{13}), 46.57 (C^{14}), 51.48 (COOCH_3), 62.34 (C^3), 74.94 (C^{16}), 117.97 (C^{11}), 120.37 (C^{24}), 130.74 (C^{20}), 131.24 (C^{25}), 150.42 (C^{17}), 150.64 (C^9), 169.24 (C^{21}), 170.26 [$\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$]. Вычислено, %: С 58.72; Н 7.08; Вг 24.42; О 9.78. $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{Br}_2\text{O}_4$. Найдено, %: С 58.75; Н 7.07; Вг 24.41. *M* 654.513.

Метил (2Z)-2-[(3α,4α,9β,11α,14β,16β)-16-(ацетилокси)-11-гидрокси-4,9,10,14-тетраметил-3-[(метилсульфонил)окси]гонан-17-илиден]-6-метилгепт-5-еноат (9). Раствор 0.5 г (0.94 ммоль) соединения **2** в 5 мл сухого пиридина охлаждали до 0°C и добавляли по каплям 0.51 мл (6.59 ммоль) MsCl . Реакционную массу перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем температуру подняли до комнатной, и смесь перемешивали еще 2 ч. Продукт реакции экстрагировали EtOAc (3×20 мл), органические экстракты промывали 5% раствором HCl , водой, сушили над CaCl_2 . Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток вакуумировали. Получали 0.56 г (97%) мезилата **9**. Белый порошок, т.пл. 95–97°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -10^\circ$ (*c* 0.84, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.85 с (3H, H^{18}), 0.91 д (3H, H^{28} , *J* 6.5 Гц), 0.92 с (3H, H^{19}), 0.97–1.11 м (1H, H^{6a}), 1.02–1.13 м (1H, H^{7a}), 1.21 д (1H, H^{15a} , *J* 13.5 Гц), 1.29 с (3H, H^{30}), 1.44–1.51 м (1H, H^9), 1.48–1.57 м (1H, H^{1a}), 1.49–1.69 м (1H, H^{6b}), 1.54 с (3H, H^{27}), 1.61 с (3H, H^{26}), 1.62–1.74 м (2H, H^5 , H^{7b}), 1.72–1.84 м (1H, H^{12a}), 1.82–2.14 м (1H, H^{2a} , 2H, H^{23}), 1.92 с [3H, $\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$], 1.96–2.06 м (2H, H^{2b} , H^4), 2.06–2.15 м (1H, H^{15b}), 2.14–2.23 м (1H, H^{1b}), 2.18–2.27 м (1H, H^{12b}), 2.32–2.59 м (2H, H^{22}), 2.93–3.03 м (1H, H^{13}), 3.58 с (3H, COOCH_3), 4.19–4.29 м (1H, H^{11}), 4.67–4.75 м (1H, H^3), 5.03 т (1H, H^{24} , *J* 6.3 Гц), 5.78 д (1H, H^{16} , *J* 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.93 (C^{28}), 17.71 (C^{18}), 17.77 (C^{27}), 20.52 (C^6), 20.91 [$\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$], 22.76 (C^{19}), 24.08 (C^{30}), 25.71

(C²⁶), 28.26 (C²), 28.48 (C²³), 28.83 (C²²), 30.21 (C¹), 32.19 (C⁷), 35.49 (C⁵), 35.93 (C¹⁰), 36.56 (C¹²), 37.12 (C⁴), 38.97 (C⁸), 39.28 (C¹⁵), 43.79 (C¹³), 48.61 (C¹⁴), 48.94 (C⁹), 51.36 (COOCH₃), 67.76 (C¹¹), 74.29 (C¹⁶), 84.65 (C³), 123.01 (C²⁴), 130.32 (C²⁰), 132.47 (C²⁵), 148.20 (C¹⁷), 170.32 (C²¹), 170.63 [O–C(O)CH₃]. Вычислено, %: С 65.10; Н 8.61; S 5.27; O 21.02. C₃₃H₅₂SO₈. Найдено, %: С 65.07; Н 8.62; S 5.28. M 608.827.

Соединения 10, 11 (общая методика). К раствору 1 г (1.6 ммоль) соединения **9** в 30 мл ДМФА прибавляли 0.48 г (3.2 ммоль) NaI (для соединения **10**) или 0.7 г (3.2 ммоль) ТЭБАХ (для соединения **11**). Смесь нагревали при 55°C в течение 48 ч. Реакционную массу экстрагировали EtOAc (3×30 мл), органические экстракты промывали водой, сушили над CaCl₂. Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на SiO₂, элюент – хлороформ.

Метил (2Z)-2-[(3β,4α,9β,11α,14β,16β)-16-(ацетилокси)-11-гидрокси-3-йод-4,9,10,14-тетраметилгонан-17-илиден]-6-метилгепт-5-еноат (10). Выход 0.89 г (85%), бордовый порошок, т.пл. 117–119°C, [α]_D²⁰ –13° (с 0.97, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.89 с (3H, H¹⁸), 0.92 д (3H, H²⁸, J 6.5 Гц), 1.00–1.16 м (1H, H^{6a}), 1.02 с (3H, H¹⁹), 1.05–1.19 м (1H, H^{7a}), 1.21–1.39 м (1H, H^{15a}), 1.30 с (3H, H³⁰), 1.51–1.57 м (1H, H⁹), 1.60 с (3H, H²⁷), 1.60–1.68 м (1H, H⁵), 1.68–1.70 м (1H, H^{1a}), 1.69–1.75 м (1H, H^{6b}), 1.70–1.75 м (1H, H^{12a}), 1.72 с (3H, H²⁶), 1.72–1.80 м (1H, H⁴), 1.75–1.83 м (1H, H^{7b}), 1.79–1.90 м (1H, H^{2a}), 1.87–2.01 м (1H, H^{1b}), 1.99–2.15 м (2H, H²³), 2.01 с [3H, O–C(O)CH₃], 2.09–2.31 м (1H, H^{15b}), 2.15–2.30 м (2H, H^{2b}, H^{12b}), 2.30–2.51 м (2H, H²²), 3.11 д (1H, H¹³, J 11.0 Гц), 3.62 с (3H, COOCH₃), 3.65–3.80 м (1H, H³), 4.22–4.30 м (1H, H¹¹), 5.08 т (1H, H²⁴, J 6.5 Гц), 5.82 д (1H, H¹⁶, J 8.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 17.58 (C¹⁸), 17.81 (C²⁷), 18.89 (C²⁸), 20.85 [O–C(O)CH₃], 21.95 (C⁶), 23.81 (C¹⁹), 23.88 (C³⁰), 25.72 (C²⁶), 28.27 (C²³), 28.79 (C²²), 33.01 (C⁷), 35.07 (C²), 35.99 (C¹²), 36.68 (C¹⁰), 37.31 (C¹), 38.97 (C¹⁵), 39.45 (C⁸), 41.25 (C⁴), 43.75 (C¹³), 45.55 (C⁵), 48.60 (C¹⁴), 48.97 (C⁹), 51.61 (COOCH₃), 62.10 (C³), 68.01 (C¹¹), 74.28 (C¹⁶), 123.05 (C²⁴), 130.56 (C²⁰), 132.60 (C²⁵), 148.02 (C¹⁷), 170.39 (C²¹), 170.51 [O–C(O)CH₃]. Вычислено, %: С 59.99; Н 7.71; I 19.81; O 12.49.

C₃₂H₄₉IO₅. Найдено, %: С 60.03; Н 7.70; I 19.79. M 640.633.

Метил (2Z)-2-[(3β,4α,9β,11α,14β,16β)-16-(ацетилокси)-3-хлор-11-гидрокси-4,9,10,14-тетраметилгонан-17-илиден]-6-метилгепт-5-еноат (11). Выход 0.72 г (80%), светло-желтый порошок, т.пл. 118–120°C, [α]_D²⁰ –15° (с 1.01, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.92 с (3H, H¹⁸), 0.97 д (3H, H²⁸, J 6.3 Гц), 0.99 с (3H, H¹⁹), 1.10–1.19 м (1H, H^{7a}), 1.15–1.20 м (1H, H^{6a}), 1.20 с (3H, H³⁰), 1.24–1.49 м (1H, H^{15a}), 1.55–1.60 м (1H, H⁵), 1.60 с (3H, H²⁷), 1.63–1.67 м (1H, H⁹), 1.65–1.80 м (1H, H^{7b}), 1.67 с (3H, H²⁶), 1.67–1.70 м (1H, H^{12a}), 1.71–1.81 м (1H, H^{1a}), 1.75–1.80 м (1H, H^{6b}), 1.78–1.93 м (1H, H⁴), 1.85–1.90 м (1H, H^{2a}), 1.96–2.27 м (2H, H²³), 1.97–2.23 м (1H, H^{15b}), 1.98 с [3H, O–C(O)CH₃], 2.01–2.10 м (1H, H^{1b}), 2.15–2.28 м (1H, H^{2b}), 2.18–2.45 м (1H, H^{12b}), 2.36–2.80 м (2H, H²²), 3.08 т (1H, H¹³, J 13.5 Гц), 3.65 с (3H, COOCH₃), 3.71–3.74 м (1H, H³), 4.21–4.33 м (1H, H¹¹), 5.10 т (1H, H²⁴, J 6.4 Гц), 5.87 д (1H, H¹⁶, J 6.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 17.75 (C²⁷), 17.85 (C²⁸), 18.02 (C¹⁸), 21.01 [O–C(O)CH₃], 22.57 (C⁶), 23.70 (C¹⁹), 23.87 (C³⁰), 25.73 (C²⁶), 28.95 (C²³), 29.20 (C²²), 33.66 (C⁷), 35.01 (C²), 35.89 (C¹²), 37.05 (C¹⁰), 37.38 (C¹), 39.38 (C¹⁵), 39.50 (C⁸), 40.70 (C⁴), 43.80 (C¹³), 44.98 (C⁵), 48.50 (C¹⁴), 48.60 (C⁹), 51.48 (COOCH₃), 68.54 (C¹¹), 70.82 (C³), 74.61 (C¹⁶), 123.05 (C²⁴), 130.86 (C²⁰), 132.57 (C²⁵), 148.37 (C¹⁷), 170.42 (C²¹), 170.60 [O–C(O)CH₃]. Вычислено, %: С 69.98; Н 8.99; Cl 6.46; O 14.57. C₃₂H₄₉ClO₅. Найдено, %: С 69.94; Н 9.00; Cl 6.47. M 549.181.

Соединения 12, 13 (общая методика). К раствору 0.2 г (0.4 ммоль) фузидовой кислоты **1** в 20 мл сухого ацетона прибавляли 0.04 г (0.28 ммоль) K₂CO₃ и 0.17 мл (1.95 ммоль) 1,2-дибромэтана (для соединения **12**) или 0.15 мл (1.95 ммоль) 1,2-дихлорэтана (для соединения **13**). Реакционную массу нагревали при 56°C в течение 8 ч. Ацетон упаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в 30 мл EtOAc, промывали H₂O и сушили над CaCl₂. Растворитель упаривали при пониженном давлении, вакуумировали.

2-Бромэтил (2Z)-2-[(3β,4α,9β,11α,14β,16β)-16-(ацетилокси)-3,11-дигидрокси-4,9,10,14-тетраметилгонан-17-илиден]-6-метилгепт-5-еноат (12). Выход 0.23 г (97%), белый порошок, т.пл.

105–107°C, $[\alpha]_D^{20} -17^\circ$ (*c* 0.82, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.86 д (3H, H²⁸, *J* 6.1 Гц), 0.88 с (3H, H¹⁸), 0.95 с (3H, H¹⁹), 1.03–1.11 м (2H, H^{6a}, H^{7a}), 1.25 д (1H, H^{15a}, *J* 14.0 Гц), 1.36 с (3H, H³⁰), 1.40–1.49 м (1H, H^{1a}), 1.47–1.54 м (1H, H⁵), 1.49–1.57 м (1H, H⁹), 1.56–1.61 м (1H, H^{6b}), 1.58 с (3H, H²⁷), 1.61–1.72 м (3H, H², H^{7b}), 1.65 с (3H, H²⁶), 1.73–1.80 м (1H, H^{12a}), 1.77–1.81 м (1H, H^{1b}), 1.95 с [3H, O–C(O)CH₃], 1.97–2.18 м (2H, H²³), 2.02–2.11 м (1H, H⁴), 2.07–2.17 м (1H, H^{15b}), 2.13–2.31 м (1H, H^{12b}), 2.35–2.48 м (2H, H²²), 3.04 д (1H, H¹³, *J* 12.8 Гц), 3.48 т (2H, H², *J* 6.5 Гц), 3.59–3.71 м (1H, H³), 4.13–4.22 м (1H, H^{1a}), 4.24–4.34 м (1H, H¹¹), 4.34–4.45 м (1H, H^{1b}), 5.08 т (1H, H²⁴, *J* 6.5 Гц), 5.84 д (1H, H¹⁶, *J* 8.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 16.00 (C²⁸), 17.64 (C¹⁸), 17.81 (C²⁷), 20.98 [O–C(O)CH₃], 21.04 (C⁶), 23.43 (C¹⁹), 23.53 (C³⁰), 25.75 (C²⁶), 28.35 (C²), 28.54 (C²), 28.90 (C²³), 29.33 (C¹), 29.82 (C²²), 31.62 (C⁷), 35.50 (C⁴, C¹⁰, C¹²), 36.68 (C⁵), 38.96 (C¹⁵), 39.46 (C⁸), 44.19 (C¹³), 48.65 (C¹⁴), 49.40 (C⁹), 63.80 (C¹), 68.07 (C¹¹), 71.41 (C³), 74.41 (C¹⁶), 123.07 (C²⁴), 129.69 (C²⁰), 132.52 (C²⁵), 149.54 (C¹⁷), 169.49 (C²¹), 170.40 [O–C(O)CH₃]. Вычислено, %: C 63.55; H 8.24; Br 12.81; O 15.39. C₃₃H₅₁BrO₆. Найдено, %: C 63.58; H 8.23; Br 12.80. *M* 623.658.

2-Хлорэтил (2Z)-2-[(3β,4α,9β,11α,14β,16β)-16-(ацетилокси)-3,11-дигидрокси-4,9,10,14-тетраметилгонан-17-илиден]-6-метилгепт-5-еноат (13). Выход 0.21 г (95%), белый порошок, т.пл. 97–99°C, $[\alpha]_D^{20} -25^\circ$ (*c* 0.89, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.92 с (3H, H¹⁸), 0.94 д (3H, H²⁸, *J* 5.8 Гц), 0.99 с (3H, H¹⁹), 1.05–1.15 м (1H, H^{6a}), 1.09–1.19 м (1H, H^{7a}), 1.29 д (1H, H^{15a}, *J* 14.4 Гц), 1.39 с (3H, H³⁰), 1.47–1.55 м (1H, H^{1a}), 1.54–1.63 м (2H, H⁵, H⁹), 1.57–1.64 м (1H, H^{6b}), 1.61 с (3H, H²⁷), 1.62–1.79 м (2H, H²), 1.68 с (3H, H²⁶), 1.70–1.79 м (1H, H^{7b}), 1.79–1.91 м (2H, H^{1b}, H^{12a}), 1.98 с [3H, O–C(O)CH₃], 2.01–2.23 м (2H, H²³), 2.07–2.17 м (1H, H⁴), 2.15–2.25 м (1H, H^{15b}), 2.29–2.37 м (1H, H^{12b}), 2.39–2.55 м (2H, H²²), 3.07 д (1H, H¹³, *J* 11.2 Гц), 3.68 т (2H, H², *J* 5.6 Гц), 3.72–3.79 м (1H, H³), 4.13–4.22 м (1H, H^{1a}), 4.33–4.39 м (1H, H¹¹), 4.35–4.41 м (1H, H^{1b}), 5.11 т (1H, H²⁴, *J* 6.8 Гц), 5.88 д (1H, H¹⁶, *J* 8.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 15.96 (C²⁸), 17.79 (C¹⁸), 17.80 (C²⁷), 20.87 (C⁶), 21.00 [O–C(O)CH₃], 23.02 (C¹⁹), 23.92 (C³⁰), 25.74 (C²⁶), 28.44 (C²³), 28.93 (C²²), 29.89 (C²),

30.14 (C¹), 32.10 (C⁷), 35.52 (C¹²), 35.91 (C⁴), 36.39 (C⁵), 36.92 (C¹⁰), 39.00 (C¹⁵), 39.46 (C⁸), 41.27 (C²), 44.16 (C¹³), 48.69 (C¹⁴), 49.28 (C⁹), 64.03 (C¹), 68.21 (C¹¹), 71.42 (C³), 74.41 (C¹⁶), 123.03 (C²⁴), 129.86 (C²⁰), 132.62 (C²⁵), 149.42 (C¹⁷), 169.61 (C²¹), 170.40 [O–C(O)CH₃]. Вычислено, %: C 68.43; H 8.88; Cl 6.12; O 16.57. C₃₃H₅₁ClO₆. Найдено, %: C 68.46; H 8.87; Cl 6.11. *M* 579.207.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осуществлен синтез галогенсодержащих производных фузидановых тритерпеноидов посредством введения атомов галогенов по 24(25) двойной связи и 3-ОН-группе метилфузидата, а также галогенированием карбоксильной функции ФК, представляющих интерес в качестве потенциальных антимикробных 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 (тема № АААА-А19-119022290012-3).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Маннанова Лилия Разифовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0412-4866>

Куковинец Ольга Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3047-9502>

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Biswas J.P., Guin S., Maiti D. *Coord. Chem. Rev.* **2020**, *408*, 213174–213186. doi 10.1016/j.ccr.2019.213174
2. Tu H., Zhu S., Qing F.L., Chu L. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 173–179. doi 10.1016/j.tetlet.2017.12.023

3. Giordano D., Coppola D., Russo R., Denaro R., Giuliano L., Lauro F.M., Prisco G., Verde C. *Adv. Microb. Physiol.* **2015**, *66*, 357–428. doi 10.1016/bs.ampbs.2015.04.001
4. Schyschka L., Rudy A., Jeremias I., Barth N., Petit G.R., Vollmar A.M. *Leukemia*. **2008**, *22*, 1737–1745. doi 10.1038/leu.2008.146
5. Fagan R.L., Palfey B.A. *Comprehensive Natural Products II. Chemistry and Biology*. Ed. H.-W. (Ben) Liu, L. Mander. Michigan: Elsevier Ltd. **2010**, *7*, 37–113. doi 10.1016/B978-008045382-8.00135-0
6. Vasudevana A., Argiriadi M.A., Baranczak A., Friedman M.M., Gavrilyuk J., Hobson A.D., Hulce J.J., Osman S., Wilson N.S. *Progr. Med. Chem.* **2019**, *58*, 1–62. doi 10.1016/bs.pmch.2018.12.002
7. Fenical W., Jensen P.R. *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 666–673. doi 10.1038/nchembio841
8. Neumann C.S., Fujimori D.G., Walsh C.T. *Chem. Biol.* **2008**, *15*, 99–109. doi 10.1016/j.chembiol.2008.01.006
9. Häggblom M.M., Bossert I.D. *Dehalogenation. Microbial Processes and Environmental Applications*. Boston: Springer. **2003**, 3–29. doi 10.1007/0-306-48011-5_1
10. Terao J., Kambe N. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1545–1554. doi 10.1021/ar800138a
11. Zhao M., Gödecke T., Gunn J., Duan J.A., Che C.T. *Molecules*. **2013**, *18*, 4054–4080. doi 10.3390/molecules18044054
12. Duvol'd T., Bretting K.O.S., Rasmussen P.R., Duvol'd B.L.E., Torkhaug J. Пат. WO 007669 (**2005**).
13. 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
14. Salimova E.V., Mamaev A.G., Tret'yakova E.V., Kukovinets O.S., Parfenova L.V. *Mediterr. J. Chem.* **2018**, *7*, 198–203. doi 10.13171/mjc7318106921-salimova
15. Salimova E.V., Tret'yakova E.V., Parfenova L.V. *Med. Chem. Res.* **2019**, *28*, 2171–2183. doi 10.1007/s00044-019-02445-y
16. Салимова Е.В., Третьякова Е.В., Куковинец О.С., Парфенова Л.В. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 21–30. [Salimova E.V., Tret'yakova E.V., Kukovinets O.S., Parfenova L.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 11–19.] doi 10.31857/S0514749220010036
17. Салимова Е.В., Магафурова А.А., Третьякова Е.В., Куковинец О.С., Парфёнова Л.В. *ХГС.* **2020**, *56*, 800–804. [Salimova E.V., Magafurova A.A., Tret'yakova E.V., Kukovinets O.S., Parfenova L.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 800–804.] doi 10.1007/s10593-020-02733-1
18. Salimova E.V., Parfenova L.V. *ChemistrySelect.* **2021**, *6*, 8848–8854. doi 10.1002/slct.202102019

Synthesis of Halogen Derivatives of Fusidane Triterpenoids

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

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

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

*e-mail: salimovaev@mail.ru

Received October 13, 2021; revised October 28, 2021; accepted November 5, 2021

Halogenated fusidane triterpenoids were synthesized by functionalization with bromine, chlorine and iodine atoms of the 24(25) double bond, 3-OH group of methylfusidate, as well as the carboxyl group of fusidic acid. The introduction of halogens into the fusidic acid and its methyl ester was accompanied by the reversal of the configuration of asymmetric C-3 atom from α to β .

Keywords: triterpenoids, fusidic acid, methylfusidate, halogenation, Appell reaction