

Е. В. Салимова, Е. В. Третьякова, Л. В. Парфенова

*Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН,
450075, Россия, г. Уфа, пр. Октября, 141,
salimovaev@mail.ru*

РЕАКЦИЯ ФИШЕРА В СИНТЕЗЕ ИНДОЛПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИЛОВОГО ЭФИРА ФУЗИДОВОЙ КИСЛОТЫ

Ключевые слова: фузидовая кислота, реакция Фишера, индолбензоаты.

Разработке лекарственных средств на основе природных соединений традиционно уделяется большое внимание из-за их эффективности и безопасности по сравнению с синтетическими средствами [1].

Терпеноиды фузиданового ряда – природные соединения, относящиеся к небольшой группе 29-нор протостановых тритерпенов, противомикробных агентов, продуцируемых различными видами грибов. Наиболее важным представителем является фузидовая кислота (ФК), используемая для лечения стафилококковых инфекций, устойчивых к пенициллину [2]. Представляет интерес синтез новых производных фузиданов путем введения фармакофорных групп с целью усиления или изменения биологической активности природной молекулы.

Известно, что индольный гетероциклический фрагмент входит в состав природных и синтетических продуктов с различной биологической активностью [3, 4]. Ранее нами показано, что введение N- гетероциклического фрагмента в структуру ФК приводит к сохранению высокой антибактериальной активности и снижению гемолитического эффекта в сравнении с нативным антибиотиком [5]. В продолжение исследований по синтетическим трансформациям фузидановых тритерпеноидов [6, 7] нами осуществлен синтез индолпроизводных бензилового эфира фузидовой кислоты с помощью реакции Фишера.

Реакция ФК (1) с бензилбромидом в присутствии K_2CO_3 в среде сухого ацетона проходила с образованием бензилового эфира (2) с количественным выходом. Окислением последнего CrO_3 в уксусной кислоте получали 3,11-дикетон бензилфузидата (3), который был использован в дальнейшем для синтеза индольных аналогов фузидовой кислоты. Вовлечение дикетона (3) в реакцию с фенил- или 3-хлорфенил гидразином в условиях реакции Фишера приводило к образованию 11-оксо-индолбензоатов (4, 5) с выходами 80 и 82 % соответственно (схема 1). Кето-группа в С(11) положении молекулы в реакцию циклизации не вступала.

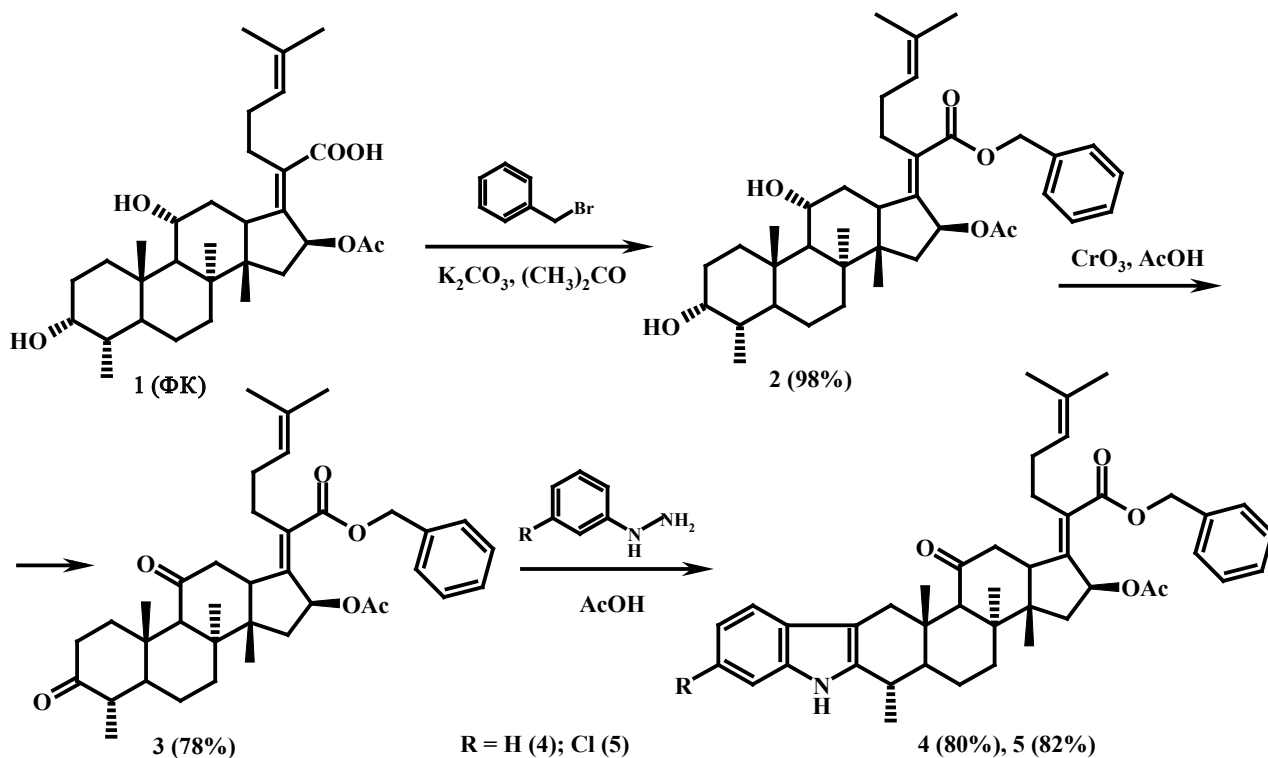


Схема 1

Таким образом, нами получены 11-оксо-индол- и 11-оксо-Cl-индол производные бензилового эфира фузидовой кислоты, представляющие интерес в качестве потенциальных антимикробных агентов.

Список литературы

1. Davison E. K., Brimble M. A. // *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2019. Vol. 52. P. 1–8.
2. Duvold T., Sørensen M. D., Bjoørkling F. et al. // *J. Med. Chem.* 2001. Vol. 44. P. 3125–3131.
3. Zhao J.-C., Wang Y.-L., Zhang T.-Y. et al. // *Phytochemistry*. 2018. Vol. 148. P. 21–23.
4. Zhang G.-N., Li Q., Zhao J. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* 2020. Vol. 186. P. 111861–111879.
5. Салимова Е. В., Магафурова А. А., Третьякова Е. В., Куковинец О. С., Парфёнова Л. В. // *Химия гетероцикл. соединений*. 2020. В печати.
6. Salimova E. V., Tret'yakova E. V., Parfenova L. V. // *Med. Chem. Res.* 2019. Vol. 28. P. 2171–2183.
7. Салимова Е. В., Третьякова Е. В., Куковинец О. С., Парфёнова Л. В. // *Журн. орг. химии*. 2020. Т. 56, № 1. С. 21–30.