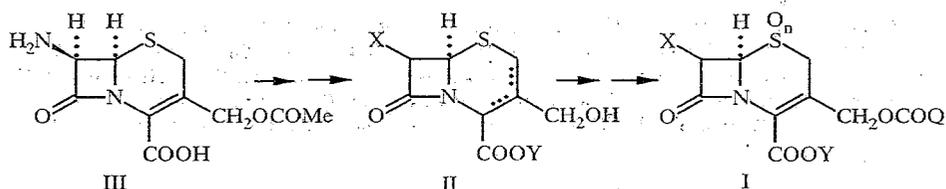


Г. А. Вейнберг, Л. Н. Петрулянис, Н. Григан,
И. В. Туровский, Д. И. Мусель, Э. Лукевиц

СИНТЕЗ N,O-ДИЗАЩИЩЕННОЙ 3-ГИДРОКСИМЕТИЛ-7-АМИНОЦЕФАЛОСПОРАНОВОЙ КИСЛОТЫ

Разработан метод получения *трет*-бутилового эфира 7-*трет*-бутоксикарбониламино-3-гидроксиметилцеф-2-ем-4-карбоновой кислоты — промежуточного вещества для получения новых производных антибиотика с антибактериальной, противовоспалительной или противоопухолевой активностью.

Разнообразные варианты получения 3-гидроксиметильных производных цефалоспоровановой кислоты II трансформацией 7-аминоцефалоспоровановой кислоты (7-АЦК, III) являются составной частью многостадийных химических схем получения на ее основе новых биологически активных веществ I, проявляющих, в зависимости от строения заместителей X, Y, Q и степени окисления атома серы, антибактериальную, противовоспалительную и противоопухолевую активность [1—3].



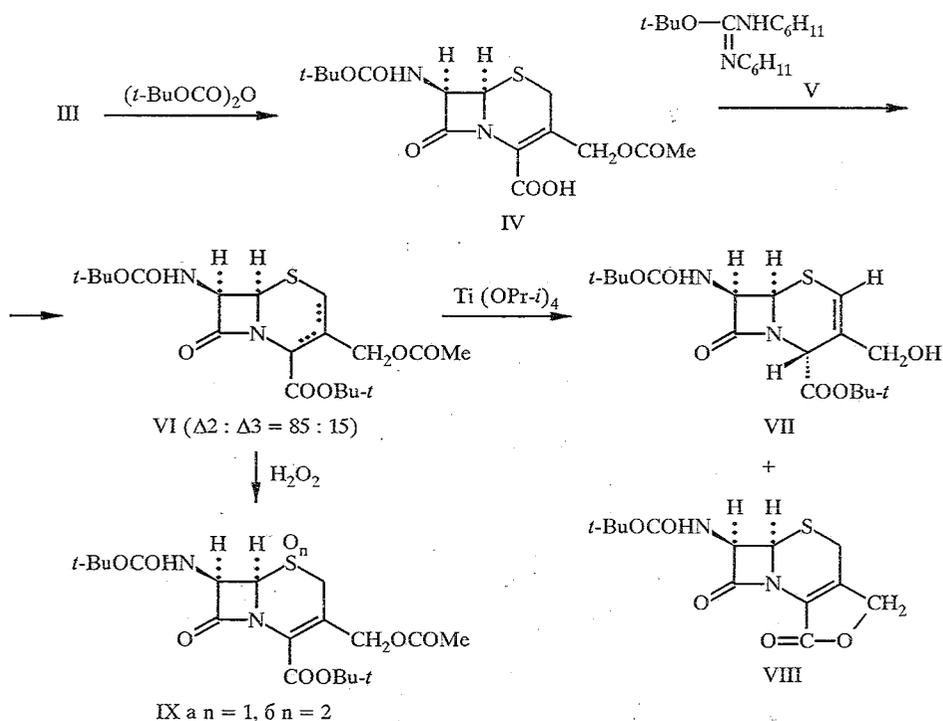
Методическое решение этой задачи включает ферментативный или химический гидролиз ацетоксиметильной группы в положении 3 цефемового ядра антибиотика или ее алкохолиз *изо*-пропилатом титана [4—6]. Проведение последней реакции предусматривает предварительную изомеризацию двойной связи в цефалоспорине из положения $\Delta 3$ в $\Delta 2$ для предотвращения побочной реакции образования гетероциклического лактона в результате внутримолекулярного взаимодействия гидроксиметильной и сложноэфирной групп тиазинного цикла.

Предпринятая нами реализация новой синтетической схемы получения N,O-дизащищенной 3-гидроксиметил-7-аминоцефалоспоровановой кислоты состояла из Вос и сложноэфирной защиты соответственно амино- и карбоксильной групп в 7-АЦК (III) и последующего отщепления ацетильной группы алкохолятом титана.

Использование для этой цели ди-*трет*-бутилпирокарбоната и N,N'-дихлорогексил-О-*трет*-бутилизоурейны (V) привело к неожиданному образованию изомерной смеси *трет*-бутилового эфира 7-*трет*-бутоксикарбониламиноцефалоспоровановой кислоты (VI) (соотношение $\Delta 2$ и $\Delta 3$ изомеров равно, 85 : 15, определено на основании данных ПМР спектра сравнением интегральных интенсивностей протонов у C_2 атома). Специфическое воздействие реагента V на изомеризацию проявляется только в комбинации с предварительной Вос защитой аминогруппы. Первоначальная этерификация и последующее ацилирование 7-АЦК, в соответствии с литературными данными [7], приводят к получению VI с содержанием $\Delta 3$ изомера, превышающим 95%.

Спектральные характеристики цефалоспоринов

Соединение	Изомер	Спектр ПМР, δ , м. д., J, Гц										
		Растворитель	t-BuOCO	COOBu-t	OCOCH ₃	SCH ₂	C ₄ -H	CH ₂ O	C ₆ -H	C ₇ -H	NH	SCH=
IV	$\Delta 3$	DMCO-D ₆	1,40 (9H, c)		2,04 (3H, c)	3,42, 3,64 (ABk, J = 16)		4,68, 4,97 (1H, ABk, J = 16)	5,04 (1H, J = 5)	5,40, 5,51 (1H, д, д, J = 5, J = 10)	7,93 (1H, д, J = 10)	
IV	$\Delta 2$	DMCO-D ₆	1,46 (9H, c)		1,98 (3H, c)		4,82 (1H, c)	4,71, 5,00 (2H, ABk, J = 17)	5,04 (1H, J = 5)	5,40, 5,51 (1H, д, д, J = 5, J = 10)	7,93 (1H, д, J = 10)	6,68 (1H, c)
VI	$\Delta 3$	DMCO-D ₆	1,42 (9H, c)	1,46 (9H, c)	2,00 (3H, c)	3,44, 3,68 (ABk, J = 18)		4,57, 4,93 (2H, ABk, J = 14)	5,06 (1H, J = 5)	5,44, 5,53 (1H, д, д, J = 5, J = 8)	7,97 (1H, д, J = 8)	
VI	$\Delta 2$	DMCO-D ₆	1,37 (9H, c)	1,42 (9H, c)	2,00 (3H, c)		4,82 (1H, c)	4,53, 4,71 (2H, ABk, J = 13)	5,13 (1H, J = 4)	5,44...5,28 (1H, м)	7,93 (1H, д)	6,71 (1H, c)
VII	$\Delta 2$	CDCl ₃	1,44 (9H, c)	1,46 (9H, c)			4,95 (1H, c)	4,22 (2H, c)		5,11...5,49 (3H, м)		6,31 (1H, c)
VIII	$\Delta 3$	DMCO-D ₆	1,38 (9H, c)			3,77 (2H, c)		5,06 (2H, c)	5,11 (1H, J = 5)	5,60, 5,69 (1H, д, д, J = 5, J = 8)	8,06 (1H, д, J = 8)	
IXa	$\Delta 3$	DMCO-D ₆	1,42 (9H, c)	1,48 (9H, c)	2,00 (3H, c)	3,57, 3,95 (ABk, J = 19)		3,57, 3,95 (2H, ABk, J = 19)	4,91 (1H, J = 4)	5,63, 5,74 (1H, д, д, J = 4, J = 10)	6,24 (1H, д, J = 10)	
IXб	$\Delta 3$	DMCO-D ₆	1,41 (9H, c)	1,47 (9H, c)	2,00 (3H, c)	3,45, 4,22 (ABk, J = 17)		4,55, 4,22 (2H, ABk, J = 17)	4,82 (1H, J = 4)	5,40, 5,51 (1H, д, д, J = 4, J = 9)	8,06 (1H, д, J = 9)	



Значительное преобладание $\Delta 2$ изомера позволило исключить из реакционной последовательности запланированную стадию изомеризации и подвергнуть алкоголизу N,O-дизащищенную аминоцефалоспоровую кислоту VI, получаемую непосредственно в результате этерификации. Реакция проводилась в кипящем *трет*-бутаноле в течение 3...4 ч. Хроматографическое разделение реакционной смеси позволило выделить из нее целевой 3-гидроксиметилцефалоспорин VII и лактон VIII (образование последнего обусловлено наличием $\Delta 3$ изомера в исходном эфире VI). Данные спектров ПМР для синтезированных веществ приведены в табл. 1.

Перемещение двойной связи из положения $\Delta 2$ в $\Delta 3$ в VI проводилось окислением атома серы в гетероциклическом ядре перекисью водорода до сульфоксида IXa или сульфона IXб. Анализ спектров ПМР этих соединений подтверждает образование специфической водородной связи между кислородом сульфоксидной группы и протоном амидной группы в IXa, подтверждаемое значительным смещением сигнала протона в область более сильных полей (6,24 м. д., см. табл. 1.). Попытки гидролитического

Таблица 2

ИК спектры соединений IV—IX

Соединение	Изомер	ИК спектр, ν , cm^{-1}
IV	$\Delta 3$	1790 (β -лактам), 1760, 1740, 1720 (OCOMe, <i>t</i> -BuOCONH, COOH)
VI	$\Delta 3$	1810 (β -лактам), 1770, 1760, 1720 (OCOMe, <i>t</i> -BuOCONH, COOBu- <i>t</i>)
VI	$\Delta 2$	1780 (β -лактам), 1740, 1720 (OCOMe, <i>t</i> -BuOCONH, COOBu- <i>t</i>)
VII	$\Delta 2$	1780 (β -лактам), 1720, 1700 (<i>t</i> -BuOCONH, COOBu- <i>t</i>)
VIII	$\Delta 3$	1780 (β -лактам), 1720 (<i>t</i> -BuOCONH, γ -лактон)
IXa	$\Delta 3$	1790 (β -лактам), 1740, 1720 (OCOMe, <i>t</i> -BuOCONH, COOBu- <i>t</i>), 1045 (S=O)
IXб	$\Delta 3$	1790 (β -лактам), 1740, 1720 (OCOMe, <i>t</i> -BuOCONH, COOBu- <i>t</i>), 1160, 1370 (O=S=O)

отщепления ацетильной группы в N,O-дизащищенных эфирах VI ($\Delta 3$ изомер) и IXб водно-метанольным раствором гидроокиси натрия при -20°C (согласно методу, приведенному в работе [4]) привели к образованию, главным образом, лактона VIII и многочисленных продуктов распада, не содержащих β -лактамный цикл.

ИК спектры синтезированных веществ приведены в табл. 2. Синтез трех типов N-вос-O-*трет*-бутилзащищенной 7-АЦК с различной степенью окисления атома серы —VI, IXа и IXб — позволил провести идентификацию частот колебаний для SO и SO₂ групп в районе 1370...1040 см⁻¹, осложняемую наличием совпадающих по расположению, но отличающихся интенсивностью полос поглощения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления синтезированных веществ определяли на микронагревательном столике Воейуса. Спектры ПМР регистрировали на спектрометре Bruker WH-90 в растворах CDCl₃ и ДМСО-D₆ с ТМС в качестве внутреннего стандарта, ИК спектры — на приборе Perkin-Elmer 580В. Для элементного анализа использовали прибор Carlo Erba 1108. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью веществ проводили с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Для препаративной колоночной хроматографии применяли Kieselgel (0,063...0,230). Спектральные характеристики соединений приведены в табл.1 и 2.

Данные элементного анализа для соединений VI ($\Delta 2$ изомер), VII, IXа и IXб на С, Н и N соответствуют вычисленным.

7-*трет*-Бутоксикарбониламиноцефалоспоровая кислота (IV). Суспензию, состоящую из 2,0 г (7,4 ммоль) 7-АЦК (III), 2,0 мл триэтиламина и 10 мл CH₂Cl₂ перемешивают до образования прозрачного раствора. Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток растворяют в 10 мл CH₂Cl₂, к полученному раствору добавляют 4,8 г (21 ммоль) ди-*трет*-бутилпирокарбоната и смесь перемешивают сутки при комнатной температуре, контролируя завершение реакции с помощью ТСХ (система толуол—этилацетат, 1 : 1). Затем раствор промывают 5% HCl и упаривают при пониженном давлении. Остаток растворяют в 30 мл этилацетата, смешивают с 30 мл воды и нейтрализуют раствором гидроокиси аммония до pH 8. Водную фазу отделяют, охлаждают до 0...-5 °C, смешивают с 30 мл этилацетата и подкисляют 5% HCl. Органическую фазу отделяют, промывают водой, сушат над безводным Na₂SO₄ и упаривают при пониженном давлении. Остаток хроматографируют на колонке с кизельгелем (элюент толуол—этилацетат, 1 : 1). Фракции, характеризующиеся R_f 0,84, объединяют и упаривают. Получают 2,0 г (73%) IV ($\Delta 3$ изомер) с спектроскопическими характеристиками (см. табл. 1,2) идентичными литературным данным [8].

Полученная в результате хроматографирования фракция, характеризующаяся R_f 0,92, является смесью $\Delta 2$ и $\Delta 3$ изомеров IV с хорошо идентифицируемыми сигналами спектра ПМР (см. табл.).

трет-Бутиловый эфир 7-*трет*-бутоксикарбониламиноцефалоспоровой кислоты (VI, $\Delta 2$ изомер, C₁₉H₂₈N₂O₇S • 0,25 C₆H₁₄). Суспензию, состоящую из 6,9 г (18 ммоль) IV ($\Delta 3$ изомер) в 100 мл CH₂Cl₂ и 100 ммоль N,N'-дициклогексил-О-*трет*-бутилизомочевины (V) (в виде смеси из 20,6 г дициклогексилкарбодимида, 7,4 г *трет*-бутанола 0,2 г и CuCl в 100 мл CH₂Cl₂, выдержанной в течение 48 ч) перемешивают при комнатной температуре 24 ч. Реакционную смесь фильтруют, промывают 5% раствором HCl, 5% раствором NaHCO₃ и водой, сушат над безводным Na₂SO₄ и упаривают при пониженном давлении. Получают 4,8 г (61%) VI в виде смеси $\Delta 2$ и $\Delta 3$ изомеров (85 : 15), которую используют в последующей реакции алкохолиза. Навеску из 0,3 г полученного вещества хроматографируют на колонке с кизельгелем (элюент гексан—этилацетат, 1 : 2). Фракции, характеризующиеся R_f 0,95, объединяют и упаривают. Получают 0,15 VI ($\Delta 2$ изомер) с T_{пл} 75...76 °C и спектроскопическими характеристиками, приведенными в табл.

трет-Бутиловый эфир 7-*трет*-бутоксикарбониламино-3-гидрокси-метилцеф-2-ем-4-карбоновой кислоты (VII, C₁₇H₂₆N₂O₆S • 0,25 C₆H₁₄). Раствор, состоящий из 4,3 г (10 ммоль) VI в виде смеси $\Delta 2$ и $\Delta 3$ изомеров (85 : 15), 4,3 г (15 ммоль) *изо*-пропилата титана (IV) и 50 мл *трет*-бутанола кипятят в течение 6 ч, контролируя завершение реакции с помощью ТСХ (система гексан—этилацетат, 1 : 1). Реакционную смесь упаривают и остаток растворяют в 100 мл этилацетата. Полученный раствор промывают 5% раствором HCl, 5% раствором NaHCO₃ и водой, сушат над безводным Na₂SO₄ и упаривают при пониженном давлении. Остаток хроматографируют

на колонке с кизельгелем (элюент гексан—этилацетат, 1 : 1). Фракции, характеризующиеся R_f 0,58, объединяют и упаривают. Получают 1,5 г вещества, являющегося, согласно спектроскопическим данным (см. табл. 1), 6-*трет*-бутоксикарбониламино-5а,6-дигидро-3Н,7Н-азето[2,1-*b*]фуоро[3,4-*d*]тиазин-1,7-дионом (VIII).

После аналогичной обработки фракций с R_f 0,33 получают 1,5 г (47%) VII с $T_{пл}$ 75...76 °С и спектроскопическими характеристиками, приведенными в табл. 1, 2.

Сульфоксид *трет*-бутилового эфира 7-*трет*-бутоксикарбониламиноцефалоспоровой кислоты (IXа, $C_{19}H_{28}N_2O_8S$). К раствору 2,0 г (4,7 ммоль) VI в виде смеси $\Delta 2$ и $\Delta 3$ изомеров в 20 мл ацетонитрила добавляют 1,5 мл 25% H_2O_2 и 30 мг вольфрамата натрия. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре 48 ч, разбавляют 50 мл этилацетата, промывают водой, сушат над безводным Na_2SO_4 и упаривают при пониженном давлении. Остаток хроматографируют на колонке с кизельгелем (элюент гексан—этилацетат, 1 : 1). Фракции, характеризующиеся R_f 0,4, объединяют и упаривают. Получают 0,3 г (14%) IXа с $T_{пл}$ 87...89 °С и спектроскопическими характеристиками, приведенными в табл. 1, 2.

Сульфоксид *трет*-бутилового эфира 7-*трет*-бутоксикарбониламиноцефалоспоровой кислоты (IXб, $C_{19}H_{28}N_2O_9S \cdot 0,25 CH_3CN$). Синтезируют аналогично IXа окислением VI. Фракции, характеризующиеся R_f 0,24, объединяют и упаривают. Получают 1,4 г (64%) IXб с $T_{пл}$ 97...99 °С и спектроскопическими характеристиками, идентичными литературным данным [7].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wei C. C., Barkovitz D., West K. F. // J. Org. Chem. — 1992. — Vol. 57. — P. 4027.
2. Shah S. K., Brause K. A., Chandler G. O., Finke P. E., Ashe R. A., Weston H., Knight W. B., Maycock A. L., Doherty J. B. // J. Med. Chem. — 1990. — Vol. 33. — P. 2529.
3. Jungheim L. N., Shepherd T. A., King J. K. // Heterocycles. — 1993. — Vol. 35, N 1. — P. 339.
4. Pat. 4296236 USA/ Christensen B. G., Johnston D. B. R., Firestone R. A. // C. A. — 1982. — Vol. 96. — 122515z.
5. Masumi O., Ruen-Chu S. // Synthesis. — 1992. — P. 1160.
6. Seebach D., Hungerbuhler E., Naef R., Schnurrenberger P., Weidmann B., Zuger M. // Synthesis. — 1982. — P. 138.
7. Pat. 4399131 USA/ Durekheim Eer W., Ehlers E., Seliger H., Schrinner E. // C. A. — 1979. — Vol. 90. — 87488.
8. Pat. 64740 EP/ Hoechst A.-G. // C. A. — 1983. — Vol. 98. — 125762e.

Латвийский институт органического
синтеза, Рига LV-1006

Поступило в редакцию 13.09.95