

УДК 547.71

НОВЫЙ АЗЕТИДИНОВЫЙ БЛОК ДЛЯ КАРБАПЕНЕМОВ

© 2019 г. Л. С. Хасанова, З. Р. Валиуллина, А. М. Галеева,
В. А. Егоров, Ф. А. Гималова*

ФГБУН «Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября 69

*e-mail: fangim@anrb.ru

Поступила в редакцию 23 мая 2018 г.

После доработки 6 июня 2018 г.

Принята к публикации 27 ноября 2018 г.

Промотируемой Zn реакцией алкилирования (3*R*,4*R*)-(+)-4-ацетокси-3-[1-(*R*)-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил]-2-азетидинона 1-[(4-бромпент-2-ин-1-илокси)метил]-4-метоксибензолом получен 3-[(3*S*,4*R*)-3-[(1*R*)-трет-бутил-диметилсилилокси]этил-4-(4-метоксибензилокси)-1(*R,S*)-метилбут-2-ин-1-ил]-азетидин-2-он – новый многоцелевой блок-синтон для карбапенемов.

Ключевые слова: карбапенемы, β-лактамы, азетидион, пропаргиловый спирт, ацетальдегид, блок-синтон, синтез.

DOI: 10.1134/S0514749219030182

Среди антибиотиков β-лактамного ряда карбапенемы остаются одними из лучших в лечении инфекционных заболеваний [1, 2]. Базисный бициклический кор карбапенемов **1** приведен на схеме 1, предложен ряд подходов к синтезу конкретных представителей **1** [3–7], в том числе реализованные в промышленных масштабах [7–10].

В данной работе мы описываем синтез азетидинового блока **2**, предназначенного для развития нового подхода к карбапенемам **1** в варианте внутримолекулярной N-C-циклизации в предшественники типа **3** с последующим достраиванием боковой цепи карбапенемов.

Как видно из структуры **2**, в ней содержатся все необходимые для внутримолекулярной N-C-циклизации функции и «заготовки» в достраивании боковых заместителей соединения **1**.

Синтез **2** показан на схеме 2. Исходным послужил пропаргиловый спирт, превращенный через стадии защиты его спиртовой функции в виде *n*-метоксибензилового эфира **4** и конденсации его литийпроизводного с ацетальдегидом в спирт **5**. И в конце бромид **6**, полученный из спирта **5**, ввели в реакцию нуклеофильного замещения с азетидином **7** [11, 12] и с выходом 56% получили соединение **2** в виде 3:2 диастереомерной смеси по

Схема 1.

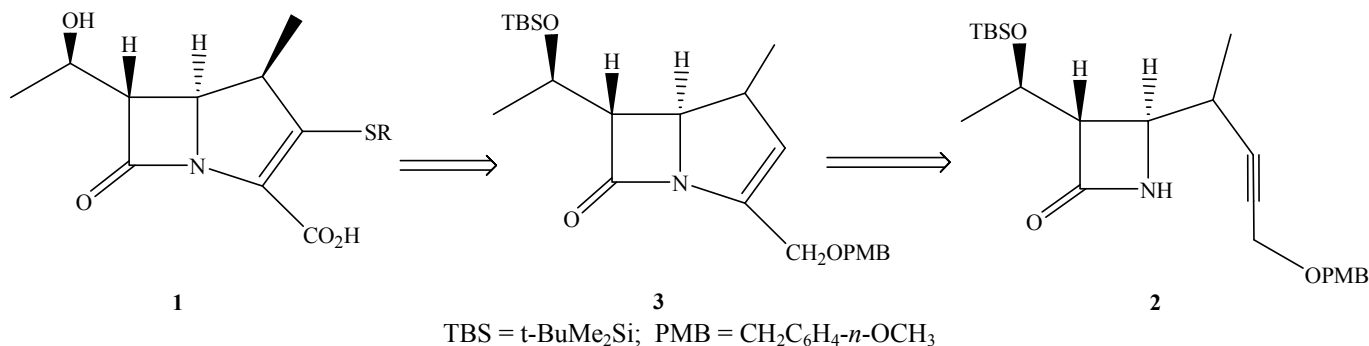
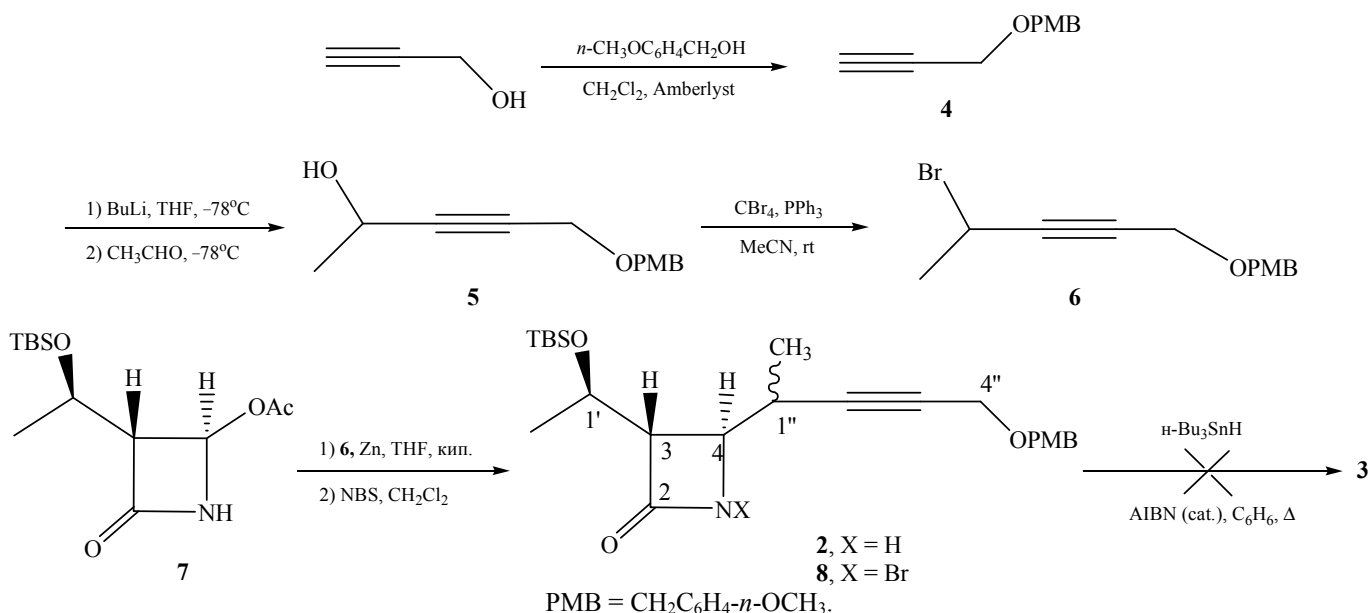


Схема 2.



метилсодержащему центру. В спектре ЯМР ^1H азетидинона **2** наблюдаются сигналы $\text{C}^4\text{-H}$ в виде дублета дублетов с $J_{4,3}$ 1.9 Гц, что свидетельствует о *транс*-взаиморасположении этих протонов [13].

Блок-синтон **2** предназначен для апробации вариантов внутримолекулярной N-C-циклизации и выхода к бициклическим предшественникам карбапенемов **3**. С этой целью действием NBS на азетидинон **2** было получено *N*-бромпроизводное **8**. Однако попытки радикальной 5-*endo-dig* циклизации **8** действием *n*-Bu₃SnH не увенчались успехом. Другие варианты внутримолекулярной циклизации соединения **2** исследуются в нашей лаборатории.

Таким образом, в данной работе мы продемонстрировали принципиальную возможность вовлечения в реакцию замещения ацетатной группы в азетидиноне **7** склонным к алленообразованию вторичным пропаргилбромидом **6**.

5-(4-Метоксибензилокси)пент-3-ин-2-ол (5). К перемешиваемому раствору 0.5 г (2.8 ммоль) соединения **4** в 10 мл абсолютного ТГФ при -78°C добавляли 3.2 мл (3.4 ммоль) 1.1 М раствора BuLi в гексане, реакционную смесь перемешивали 35–40 мин при этой температуре. Затем добавляли по каплям раствор 0.19 мл (3.4 ммоль) ацетальдегида в 5 мл ТГФ и реакционную смесь перемешивали 1 ч при -78°C , разлагали добавлением 3–4 мл насыщенного раствора NH_4Cl , ТГФ упарили. Продукт экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл), объединенные экстракты сушили MgSO_4 , упарили,

остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 . Бесцветное масло. Выход 0.30 г (40%). R_f 0.59 (петролейный эфир–этилацетат, 2:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д.: 1.47 д (3H, CH_3 , J 6.6 Гц), 2.04 уш.с (1H, OH), 3.80 с (3H, OCH_3), 4.16 д (2H, OCH_2 , J 1.2 Гц), 4.52 с (2H, OCH_2), 4.59 м (1H, OH), 6.89 д (2H, Ar, J 8.6 Гц), 7.28 д (2H, Ar, J 8.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 24.34 (CH_3), 55.26 (OCH_3), 56.96 (OCH_2), 58.29 (C^2), 71.26 (OCH_2), 79.91 и 88.39 (C^3 , C^4), 118.80 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.33 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.75 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 159.34 ($\text{C}_{\text{аром}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 238 [$M + \text{H}_2\text{O}$]⁺ (33), 121 [$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$]⁺ (100).

1-[(4-Бромпент-2-ин-1-илокси)метил]-4-метоксибензол (6). К перемешиваемому раствору 0.38 г (1.70 ммоль) соединения **5** и 0.50 г (1.90 ммоль) PPh_3 в 10 мл безводного ацетонитрила при комнатной температуре добавляли порциями 0.62 г (1.90 ммоль) CBr_4 . Реакционную массу перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре, затем растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (этилацетат–петролейный эфир, 1:4) и получали 0.31 г (61%) маслообразного соединения **6**. R_f 0.43 (петролейный эфир–этилацетат, 4:1). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.93 д (3H, CH_3 , J 6.9 Гц), 3.81 с (3H, OCH_3), 4.19 д (2H, OCH_2 , J 1.7 Гц), 4.56 с (2H, OCH_2), 4.68 м (1H, CHBr), 6.89 д (2H, Ar, J 8.6 Гц), 7.29 д (2H, Ar, J 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 27.30 (CH_3), 30.89 (CHBr), 55.26 (OCH_3), 56.90 (OCH_2), 71.27 (OCH_2), 82.25 и 86.41 ($\text{C}^{2'}$, $\text{C}^{3'}$), 113.83 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.24 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.64

($C_{аром}$), 159.40 ($C_{аром}$). Найдено, %: С 55.53, Н 5.12, Вг 28.48. $C_{13}H_{15}BrO_2$. Вычислено, %: С 55.14, Н 5.34, Вг 28.22.

3-[(3S,4R)-3-[(1R)-трет-Бутилдиметилсилилокси]этил-4-(4-метоксибензил-окси)-1-метилбут-2-ин-1-ил]азетидин-2-он (2). Смесь 0.12 г (0.42 ммоль) азетидинона **7**, 0.35 г (1.20 ммоль) бромида **6** и 0.19 г (2.9 ммоль) Zn в 10 мл безводного ТГФ кипятили 30 мин (до израсходования **6**, контроль методом ТСХ). Реакционную смесь отфильтровали, растворитель упарили. После очистки с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 4:1) выделили 0.11 г (56%) соединения **2** в виде смеси изомеров в соотношении 3:2 (ЯМР 1H). Бесцветное масло. R_f 0.54 (петролейный эфир–этилацетат, 4:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3244, 2955, 2931, 2856, 1734, 1613, 1514, 1444, 1374, 1360, 1303, 1249, 1174, 1143, 1095, 1078, 1036, 1011, 988, 959, 834, 812, 777, 726. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 432 [$M + H$]⁺ (100), 312 [$M+H-C_6H_4OCH_3$]⁺ (21), 241 (29), 121 [$CH_2C_6H_4OCH_3$]⁺ (71). *Основной изомер.* Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 0.12 с (6H, $SiCH_3$), 0.94 с (9H, $SiC(CH_3)_3$), 1.29 д (3H, CH_3 , J 7.4 Гц), 1.30 д (3H, CH_3 , J 6.1 Гц), 2.69 кв (1H, H'' , J 7.1 Гц), 2.89 д.д (1H, H^3 , J 3.5 и 1.4 Гц), 3.62 д.д (1H, H^4 , J 7.5 и 1.9 Гц), 3.85 с (3H, OCH_3), 4.18 д (2H, OCH_2 , J 1.8 Гц), 4.23 кв (1H, $CHOTBS$, J 5.5 Гц), 4.56 с (2H, OCH_2), 6.20 с (1H, NH), 6.94 д (2H, Ar, J 8.7 Гц), 7.33 д (2H, Ar, J 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: -4.35 ($SiCH_3$), 17.79 (CH_3), 17.90 (Me_3CSi), 22.81 (CH_3), 25.73 ($C(CH_3)_3$), 31.21 (C''), 54.59 (C^3), 55.22 (OCH_3), 57.08 (OCH_2), 62.12 (C^4), 65.32 ($CHOTBS$), 71.20 (OCH_2), 78.44 и 86.79 ($C^{2''}$, $C^{3''}$), 113.77 ($C_{аром}^2$, $C_{аром}^6$), 129.44 ($C_{аром}^1$), 129.68 ($C_{аром}^3$, $C_{аром}^5$), 159.30 ($C_{аром}^4$), 168.11 ($C=O$). *Минорный изомер.* Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 0.13 с (6H, $SiCH_3$), 0.94 с (9H, $SiC(CH_3)_3$), 1.28 д (3H, CH_3 , J 7.4 Гц), 1.30 д (3H, CH_3 , J 6.1 Гц), 2.81 кв (1H, H'' , J 6.7 Гц), 3.04 м (1H, H^3), 3.71 д.д (1H, H^4 , J 6.3 и 1.9 Гц), 3.85 с (3H, OCH_3), 4.16 д (2H, OCH_2 , J 1.8 Гц), 4.28 д.д (1H, $CHOTBS$, J 3.9 и 6.3 Гц), 4.55 с (2H, OCH_2), 6.19 с (1H, NH), 6.93 д (2H, Ar, J 8.9 Гц), 7.33 д (2H, Ar, J 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: -4.99 ($SiCH_3$), 17.73 (CH_3), 17.90 (Me_3CSi), 22.88 (CH_3), 25.73 ($C(CH_3)_3$), 30.43 (C''), 55.22 (OCH_3), 53.61 (C^3), 57.08 (OCH_2), 62.92 (C^4), 64.73 ($CHOTBS$), 71.13 (OCH_2), 78.62 и 86.59 ($C^{2''}$, $C^{3''}$), 113.80 ($C_{аром}^2$, $C_{аром}^6$), 129.38 ($C_{аром}^1$), 129.70 ($C_{аром}^3$, $C_{аром}^5$), 159.30 ($C_{аром}^4$), 168.72 ($C=O$).

{(3S,4R)-1-Бromo-3-[(1R)-трет-бутилдиметилсилилокси]этил-4-(4-метокси-бензилокси)-1-метилбут-2-ин-1-ил}азетидин-2-он (8). К раствору 50 мг (0.12 ммоль) соединения **2** в 10 мл безводного CH_2Cl_2 добавили 32 мг (0.18 ммоль) NBS, массу перемешивали до израсходования **2** (контроль методом ТСХ). Растворитель упарили, после очистки остатка с помощью флэш-хроматографии на колонке с SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 4:1) выделили 45.5 мг (77%) бромида **8**. Бесцветное масло. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 0.08 с (6H, $SiCH_3$), 0.88 с (9H, $SiMe_3$), 1.22 д (3H, J 6.2 Гц, CH_3), 1.27 д (3H, CH_3 , J 7.4 Гц), 2.83 м (1H, H''), 3.28 м (1H, H^3), 3.96 м (1H, H^4), 3.79 с (3H, OCH_3), 4.11 с (2H, OCH_2), 4.19 м (1H, $CHOTBS$), 4.49 с (2H, OCH_2), 6.86 д (2H, Ar, J 7.8 Гц), 7.26 д (2H, Ar, J 8.0 Гц).

ИК спектры получены на спектрофотометре «IR Prestige-21 Shimadzu» для образцов в тонком слое. Спектры ЯМР 1H и ^{13}C записаны на спектрометрах «Bruker AM-300» с рабочими частотами 300.13 и 75.47 МГц и «Bruker AVANCE-500» с рабочими частотами 500.13 и 125.77 МГц соответственно, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры получены на масс-спектрометре LCMS-2010EV (Shimadzu) (шприцевой ввод, раствор образца в хлороформе/ацетонитриле при расходе 0.1 мл/мин, элюент – ацетонитрил/вода (95/5) в режиме регистрации положительных ионов при потенциале игольчатого ионизирующего электрода 4.5 кВ; температура капилляра интерфейса 250°C, напряжение на капилляре интерфейса 5В). Данные элементного анализа синтезированных соединений получены на CHNS-анализаторе EURO EA-2000. Ход реакции контролировали методом ТСХ на пластинках «Сорбфил» (Россия) с обнаружением веществ смачиванием пластинок раствором анисового альдегида и серной кислоты в этаноле с последующим нагреванием при 120–150°C. Продукты синтеза выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (30–60 г адсорбента на 1 г вещества).

БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (проект № 15-13-00039-П).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Papp-Wallace K.M., Endimiani A., Taracila M.A., Bonomo R.A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 4943. doi 10.1128/AAC.00296-11
2. Zhanel G.G., Wiebe R., Dilay L., Thomson K., Rubinstein E., Hoban D.J., Noreddin A.M., Karlowsky J.A. *Drugs.* **2007**, *67*, 1027. doi 10.2165/00003495-200767070-00006
3. Singh G.S. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2004**, *4*, 69. doi 10.2174/1389557043487501
4. Berks A.H. *Tetrahedron.* **1996**, *52*, 331. doi 10.1016/0040-4020(95)00842-X
5. Miyadera T., Sugimura Y., Hashimoto T., Tanaka T., Iino K., Shibata T., Sugawara S. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 1034. doi 10.7164/antibiotics.36.1034
6. Sunagawa M., Matsumura H., Inoe T., Fukasawa M., Kato M. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 519. doi 10.7164/antibiotics.43.519
7. Hiraishi T., Miyata A., Hara T., Araake M., Ogawa H. *Jpn. J. Antibiot.* **2001**, *54*, 581. doi 10.11553/antibiotics1968b.54.581
8. Han S., Xiong Y.-Z., Huang R., Chen P.-Y. *Asian J. Chem.* **2014**, *26*, 3464. doi 10.14233/ajchem.2014.15964
9. Tewari N., Nizar H., Rai B.P., Mane A., Prasad M. *Org. Proc. Res. Dev.* **2005**, *9*, 827. doi 10.1021/op0501085
10. Nishino Y., Komurasaki T., Yuasa T., Kakinuma M., Izumi K., Kobayashi M., Fujiie Sh., Gotoh T., Masui Y., Hajima M., Takahira M., Okuyama A., Kataoka T. *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, *7*, 649. doi 10.1021/op0340412
11. Nakatsuka T., Iwata H., Tanaka R., Imajo S., Ishiguro M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 662. doi 10.1039/C39910000662
12. Hanessian S., Bedeschi A., Battistini C., Mongelli N. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1438. doi 10.1021/ja00291a069
13. Laurent M., Ceresiat M., Marchand-Brynaert J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3755. doi 10.1002/ejoc.200600235

New Azethidinone Block for Carbapenems

L. S. Khasanova, Z. R. Valiullina, A. M. Galeeva, V. A. Egorov, and F. A. Gimalova*

Ufa Institute of Chemistry of the Ufa Federal Research Centre, RAS,
450054 Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa, pr. Oktyabrya 71
*e-mail: fangim@anrb.ru

Received May 23, 2018
Revised June 6, 2018
Accepted November 27, 2018

The Zn-promoted reaction alkylation of (3*R*,4*R*)-(+)-4-acetoxy-3-[1-(*R*)-(tert-butyl)dimethyl-silyloxy]ethyl]-2-azetidinone with 1-[(4-bromopent-2-yn-1-yloxy)methyl]-4-methoxybenzene leads to the 3-[(3*S*,4*R*)-3-{[(1*R*)-tert-butyl)dimethylsilyloxy]ethyl-4-(4-methoxybenzyloxy)-1(*R,S*)-methylbut-2-yn-1-yl}-azetidin-2-one – a new multi-purpose block synthon for carbapenems.

Keywords: carbapenems, β -lactams, azetidinone, propargyl alcohol, acetaldehyde, block synthon, synthesis