

СИНТЕЗ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПРИ С³ КАРБАПЕНЕМОВ

© 2020 г. С. А. Торосян, З. Ф. Нуриахметова, Ф. А. Гималова, М. С. Мифтахов*

ФГБНУ «Уфимский Институт химии УФИЦ РАН», 450054, Россия, Республика Башкортостан, г.Уфа, пр. Октября 69
*e-mail: bioreg@anrb.ru

Поступила в редакцию 05 июня 2019 г.
После доработки 21 ноября 2019 г.
Принята к публикации 22 ноября 2019 г.

Взаимодействием 4-нитробензил-(4R,5R,6S)-3-[(дифеноксифосфорил)окси]-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилата с амидами меркаптоуксусной кислоты на основе таурина и цитизина получены соответствующие продукты Ad_NE-замещения его дифеноксифосфорильной группы.

Ключевые слова: 2-этокситиоланон, тиолы, карбапенемовый енолфосфат, реакции замещения, карбапенемы.

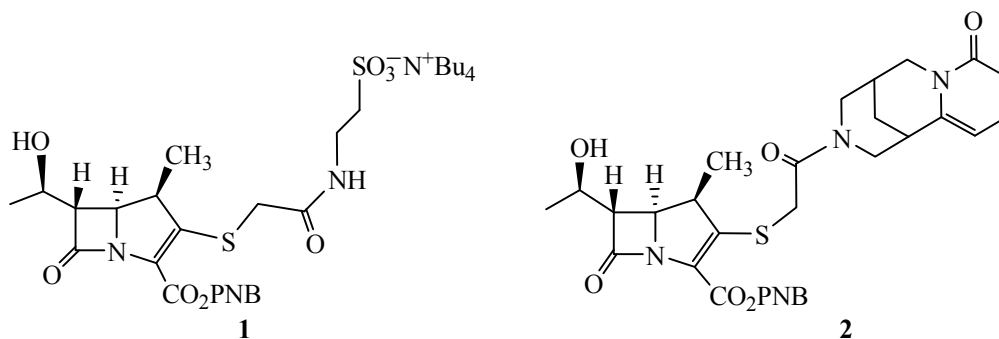
DOI: 10.31857/S0514749220010024

Карбапенемы – наиболее активные антибиотики широкого спектра действия ряда β-лактамов [1, 2]. Однако со временем активность используемых противомикробных препаратов падает. Это связано с тем, что в ответ на применение антибиотиков микробы вырабатывают новые ферменты – β-лактамазы, которые разрушают молекулу антибиотика. Хотя карбапенемы резистентны в отношении большинства лактамаз (сериновые лактамазы), другой важный класс Zn-зависимых металло-β-лактамаз разрушающе действует практически на все известные группы антибиотиков [3]. Инактивация антибиотика происходит в результате нуклеофильной атаки поверхностного NH-серина лактамазы по карбонилу β-лактама с последующим раскрытием кольца. В случае Zn-зависимых металло-β-лактамаз

разрушение происходит еще быстрее за счет участия более нуклеофильных Zn-алкоголятов. Для сохранения активности антибиотиков нужно их комбинированное применение с Zn-связывающими «добавками», которые нейтрализуют действие металло-β-лактамаз комплексобразованием.

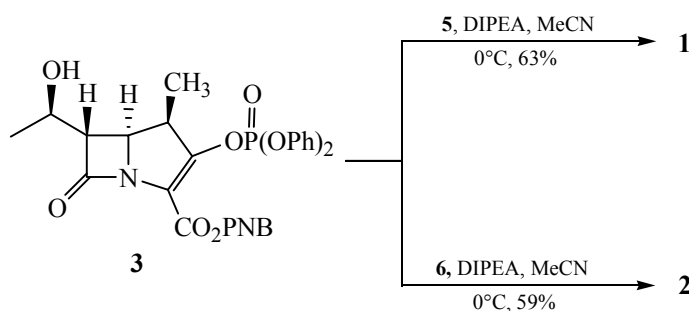
В работе предлагаются две новые карбапенемовые структуры **1** и **2** (см. рисунок), в которых бициклическая лактамная часть связана в виде амидов меркаптоуксусной кислоты с объемными концевыми фрагментами, что призвано обеспечить лучшее прохождение карбапенемов **1** и **2** через клеточный барьер.

Кроме того, наличие объемных групп вблизи лактамного цикла, как мы полагаем, создаст стерич-



Структуры карбапенемов **1** и **2**.

Схема 1.



PNB = *n*-нитробензил, DIPEA = диизопропилэтиламин.

ческие ограничения для подхода лактамаз, при этом характер C³-функционализации в соединениях **1** и **2** благоприятен для комплексообразования с лактамазами по схеме Н-связывания, взаимодействий Ван-дер-Ваальса и π-стэкинга.

В целом, комплексное действие всех этих факторов должно положительно сказаться на активности и стабильности этих соединений.

Синтезы карбапенемов **1** и **2** выполнены на основе фосфоната **3** [4] по стандартной технологии с использованием амидов меркаптоуксусной кислоты **5** и **6**. Реакции карбапенемового блока **3** с тиолами **5** и **6** гладко протекают в растворе ацетонитрила при 0°C в присутствии DIPEA (схема 1).

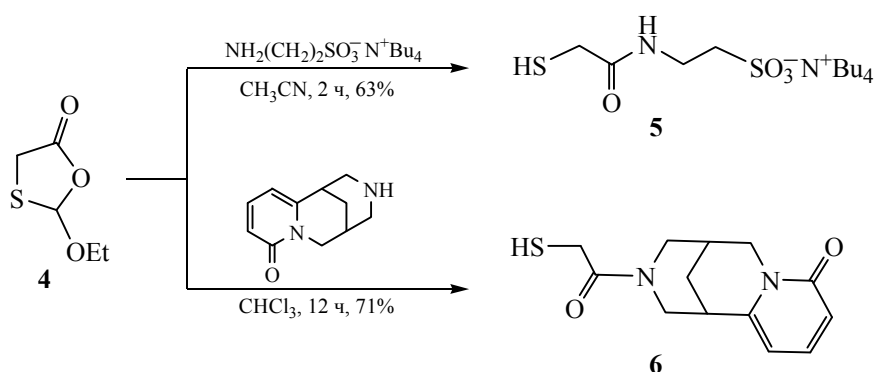
В свою очередь соединения **5** и **6** (схема 2) получены конденсацией тетрабутиламмониевой соли таурина и цитизина с тиоланом **4**, синтезированным согласно [5].

Таким образом, обоснован важный фармакологический потенциал новых карбапенемов **1** и **2**, которые синтезированы Ad_NE-замещением дифенилоксифосфатной группы в фосфонате **3** соответствующими амидами меркаптоуксусной кислоты.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрофотометре Shimadzu IR Prestige-21 (Япония) в пленке или вазелиновом масле. Спектры ЯМР записаны на спектрометре Bruker AM-300 [рабочие частоты 300.13 (¹H) и 75.47 (¹³C) МГц] или Bruker AVANCE-500 (Германия) [рабочие частоты 500.13 (¹H) и 125.77 (¹³C) МГц] в CDCl₃ и ацетоне-*d*₆; в спектре ЯМР ¹³C за внутренний стандарт принято значение сигналов углеродов CDCl₃ (δ_C 77.00) и ацетона-*d*₆ (δ_C 29.80), в спектре ЯМР ¹H за внутренний стандарт принято значение сигналов остаточных протонов в CDCl₃ и ацетоне-*d*₆ (δ_H 7.27 и 2.07 м.д. соответственно). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе Euro-EA 3000 (Италия). Масс-спектры ионизации электрораспылением (ИЭР, ESI [electrospray ionization]) были получены на ВЭЖХ масс-спектрометре LCMS-2010EV (Shimadzu, Япония) (шприцевой ввод, раствор образца в хлороформе–ацетонитриле при расходе 0.1 мл/мин, элюент – ацетонитрил–вода, 95:5) в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов при потенциале игольчатого ионизирующего электрода 4.5 кВ. Температура

Схема 2.



капилляра интерфейса 250°C, напряжение на капилляре интерфейса 5 В. Скорость потока небулизированного (распыляющего) газа (азот) 1.5 л/мин для ХИАД. Напряжение на высокочастотных линзах (Q-агау) 5 В. Углы оптического вращения измерены на приборе Perkin-Elmer-341 (США). Протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинках «Sorbfil» (Россия) с обнаружением веществ с помощью 10%-ного раствора анисового альдегида в этаноле с добавкой серной кислоты. Продукты реакции выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле фирмы Macherey-Nagel (Германия) (30–60 г адсорбента на 1.0 г вещества).

2-Этокси-1,3-оксатиолан-5-он (4) и тетрабутиламмониевая соль таурина синтезированы согласно [5] и [6] соответственно.

Тетрабутиламмоний 2-(меркаптоацетил)аминоэтансульфонат (5). К перемешиваемому раствору 70 мг (0.19 ммоль) тетрабутиламмониевой соли таурина в 15 мл ацетонитрила добавляли по каплям раствор 28 мг (0.19 ммоль) 2-этокси-тиоланона (4) в 5 мл безводного ацетонитрила, реакционную массу перемешивали до полного расходования соли таурина (~2 ч, контроль методом ТСХ). Затем растворитель упаривали, продукт реакции выделяли колоночной хроматографией на SiO₂ (хлороформ–метанол, 15:1). Выход 50 мг (63%), бесцветное маслообразное вещество. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3300, 2964, 2937, 1668, 1528, 1487, 1464, 1382, 1243, 1213, 1199, 1179, 1036, 751, 664, 523. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц), δ , м.д.: 1.01 т (12H, CH₃, *J* 7.2 Гц), 1.44 секстет (8H, CH₂, *J* 7.2 Гц), 1.62–1.88 м (8H, CH₂), 1.96 т (1H, SCH₂, *J* 8.7 Гц), 2.94 д.д (2H, NCH₂, *J* 3.0, 5.6 Гц), 3.18 д (1H, SCH₂, *J* 8.6 Гц), 3.30 т (8H, NCH₂, *J* 8.2 Гц), 3.68–3.73 м (2H, SCH₂), 8.11 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ , м.д.: 13.69 (CH₃), 19.76 (CH₂), 24.04 (CH₂), 28.74 (SCH₂), 36.32 (SCH₂), 50.22 (NCH₂), 58.88 (NCH₂), 169.32 (C=O). Масс-спектр (ХИ, 250°C), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 242 [NBu₄]⁺ (100); 198 [*M* – NBu₄]⁻ (100). Найдено, %: С 54.83; Н 9.98; N 6.44; S 14.87. C₂₀H₄₄N₂O₄S₂. Вычислено, %: С 54.51; Н 10.06; N 6.36; S 14.55.

3-(2-Меркаптоацетил)-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8H-1,5-H-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-8-он (6). К раствору 30 мг (0.158 ммоль) цитизина в 15 мл безводного CHCl₃ добавляли 23 мг (0.158 ммоль) 2-эокси-тиоланона (4). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного расходования исходных компонентов

(~2 ч, контроль методом ТСХ), растворитель упаривали. Продукт реакции выделяли колоночной хроматографией на SiO₂ (хлороформ–метанол, 20:1). Выход 30 мг (71%). Бесцветное вязкое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2939, 2865, 1651, 1575, 1564, 1546, 1443, 1425, 1347, 1265, 1220, 1157, 1142, 1074, 799, 733. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц), δ , м.д.: 2.07–2.11 м (2H, CH₂), 2.58 уш.с (1H, SH), 2.96 д (1H, NCH₂, *J* 13.4 Гц), 2.98–3.03 м (1H, CH), 3.26 уш.с (1H, CH), 3.47 д (1H, NCH₂, *J* 13.4 Гц), 3.55 д.д (1H, NCH₂, *J* 13.1, 1.9 Гц), 3.85 д.д (1H, SCH₂, *J* 5.8, 15.6 Гц) и 4.05 д (1H, SCH₂, *J* 15.6 Гц), 3.96 д (1H, NCH₂, *J* 13.4 Гц), 4.11 д (1H, NCH₂, *J* 13.4 Гц), 4.69 д.д (1H, NCH₂, *J* 13.2, 1.8 Гц), 6.36 д (1H, =CH_{цитиз}, *J* 6.9 Гц), 6.43 д (1H, =CH_{цитиз}, *J* 8.5 Гц), 7.46 д.д (1H, =CH_{цитиз}, *J* 6.8 и 8.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ , м.д.: 23.95 (SCH₂), 24.99 (CH₂), 27.67 (CH), 34.32 (CH), 47.90 (NCH₂), 48.83 (NCH₂), 51.60 (NCH₂), 107.16 (C_{цитиз}¹¹), 115.82 (C_{цитиз}⁹), 140.04 (C_{цитиз}¹⁰), 149.58 (C_{цитиз}¹²), 163.95 (CON), 170.85 (C=O). Масс-спектр (ХИАД, 200 эВ), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 265 (100) [*M* + H]⁺, 306 (12) [*M* + H + MeCN]⁺. Найдено, %: С 59.39; Н 6.19; N 10.77; S 12.53. C₁₃H₁₆N₂O₂S. Вычислено, %: С 59.07; Н 6.10; N 10.60; S 12.13.

Общая методика получения соединений 1, 2.

К перемешиваемому раствору 1 экв. фосфоната 3 в 10 мл безводного CH₃CN при 0°C добавляли 1.2 экв. соответствующего тиола и DIPEA, реакционную массу перемешивали 0.5–12 ч (контроль методом ТСХ), растворитель упаривали. Продукт реакции выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂.

Тетрабутиламмоний 2-[(4*R*,5*S*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-4-метил-2-(4-нитробензилокси)-карбонил]-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-3-ил]тиоацетиламиноэтансульфонат (1) получали из 60 мг (0.10 ммоль) енолфосфата 3, 53 мг (0.12 ммоль) тиола 5 и 16 мг (0.12 ммоль) DIPEA (2 ч, 0°C→20°C). Очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир–этилацетат, 1:1). Выход 50 мг (63%), бесцветное воскообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} +17.0^\circ$ (*c* 0.65, EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3281, 3065, 2965, 2877, 1767, 1699, 1669, 1594, 1521, 1489, 1456, 1381, 1346, 1323, 1247, 1212, 1179, 1135, 1108, 1096, 1037, 912, 893, 753, 692, 664. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д.: 0.95 т (12H, CH₃, *J* 7.3 Гц), 1.29 д (6H, CH₃, *J* 6.4 Гц), 1.34–1.40 м (8H, CH₂), 1.56–1.59 м (8H, CH₂), 2.88–2.90 м (2H, NCH₂), 2.97 д.д (1H, SCH₂, *J* 4.1, 7.2 Гц), 3.15 д (1H, SCH₂, *J* 7.3 Гц), 3.20 т (8H, NCH₂, *J* 8.2 Гц), 3.34–3.36 м (1H, H⁶), 3.51–3.55 м

(3H, H⁴, NCH₂), 3.64–3.66 м (1H, NCH₂), 4.09–4.11 м (1H, CH–OH), 4.27 д (1H, H⁵, J 8.3 Гц), 5.20 д (1H, OCH₂Ph, J 14.0 Гц), 5.44 д (1H, OCH₂Ph, J 13.9 Гц), 7.63 д (2H_{аром}, J 8.6 Гц), 7.80 уш.с (1H, NH), 8.17 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц), 10.43 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ, м.д.: 13.64 (CH₃), 17.23 (CH₃), 18.49 (CH₃), 19.69 (CH₂), 23.92 (CH₂), 42.04 (SCH₂), 43.36 (SCH₂), 50.30 (NCH₂), 53.65 (C⁴), 56.98 (C⁶), 58.76 (NCH₂), 59.63 (C⁵), 65.06 (OCH₂Ph), 66.36 (CH–OH), 120.38 (CH_{аром}), 123.14 (C²), 123.68 (CH_{аром}), 128.14 (CH_{аром}), 129.10 (CH_{аром}), 143.37 (C¹_{аром}), 147.48 (C³), 152.75 (C⁴_{аром}), 160.41 (CON), 172.86 (CO₂). Масс-спектр (ХИАД, 200 эВ), m/z (I_{отн}, %): 242 [NBU₄]⁺ (100); 542 [M – NBU₄][–] (100). Найдено, %: С 56.13; Н 7.81; N 7.32; S 8.53. C₃₇H₆₀N₄O₁₀S₂. Вычислено, %: С 56.61; Н 7.70; N 7.14; S 8.17.

4-Нитробензил (4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-4-метил-3-[[2-(8-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидро-1,5-3H-1,5-метано-8H-пиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-3-ил)-2-оксоэтил]тио]-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат (2). Из 0.28 г (0.479 ммоль) енолфосфата (3), 0.10 г (0.57 ммоль) меркаптана (6) и 0.10 мл (0.57 ммоль) DIPEA (3 ч, 0°C) получили 0.17 г (78%) соединения 2 (колоночная хроматография, хлороформ–метанол, 10:1) в виде смеси изомеров (5:1). Белый порошок, т.пл. 138–140°C. [α]_D²⁰ +158.0° (с 0.535, CH₂Cl₂). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1767, 1703, 1650, 1547, 1520, 1462, 1455, 1377, 1345, 1276, 1211, 1179, 1139, 1096, 1073, 1044, 852, 802, 737, 722. Масс-спектр (ХИАД, 200 эВ), m/z (I_{отн}, %): 609 (19) [M + H]⁺, 359 (100). Найдено, %: С 59.66; Н 5.43; N 9.33; S 5.66. C₃₀H₃₂N₄O₈S. Вычислено, %: С 59.20; Н 5.30; N 9.20; S 5.27.

Основной изомер. Спектр ЯМР ¹H (Me₂CO-d₆, 500 МГц), δ, м.д.: 0.92 д (3H, CH₃, J 7.2 Гц), 1.29 д (3H, CH₃, J 6.2 Гц), 2.07–2.08 м (1H, CH_{цитиз}), 2.15 д (1H, CH₂, J 13.0 Гц), 2.34 к (1H, CH_{цитиз}, J 7.8 Гц), 2.61 уш.с (2H, OH, NCH₂), 2.86–2.91 м (1H, NCH₂), 2.92 д (1H, CH₂, J 13.1 Гц), 3.08 д.д (1H, H⁶, J 2.1, 8.4 Гц), 3.54 с (2H, SCH₂), 3.58 д.д (1H, NCH₂, J 1.74, 13.5 Гц), 3.81 д.д (1H, NCH₂, J 7.3, 15.8 Гц), 3.94 д.д (1H, H⁵, J 2.2, 8.7 Гц), 4.01 д (1H, NCH₂, J 15.8 Гц), 4.02–4.08 м (2H, OCH, H⁴), 4.31 д (1H, NCH₂, J 15.8 Гц), 4.76 д.д (1H, NCH₂, J 1.5, 13.1 Гц), 5.27 д (1H, CH₂Ph, J 14.1 Гц) и 5.53 д (1H, CH₂Ph, J 14.1 Гц), 6.38 д (1H, =CH_{цитиз}, J 6.8 Гц), 6.44 д (1H, =CH_{цитиз}, J 8.6 Гц), 7.49 д.д (1H, =CH_{цитиз}, J 7.0, 8.9 Гц), 7.79 д (2H_{аром}, J 8.7 Гц) и 8.23 д (2H_{аром}, J 8.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (Me₂CO-d₆, 125 МГц), δ, м.д.: 16.20 (CH₃), 20.76 (CH₃), 27.60 (CH), 33.41

(SCH₂), 37.32 (CH₂), 35.01 (CH), 42.87 (CH), 48.45 (NCH₂), 48.87 (NCH₂), 52.12 (NCH₂), 57.51 (CH), 60.14 (OCH), 64.56 (OCH₂), 105.83 (C¹¹_{цитиз}), 116.59 (C⁹_{цитиз}), 123.36 (C_{аром}), 126.98 (C²), 128.19 (C_{аром}), 139.57 (C¹⁰_{цитиз}), 144.16 (C¹²_{цитиз}), 153.26 (C⁴_{аром}), 155.15 (C³), 160.10 (CON), 163.55 (C=O), 165.78 (C=O), 172.17 (CO₂).

Минорный изомер. Спектр ЯМР ¹H (Me₂CO-d₆, 500 МГц), δ, м.д.: 0.95 д (3H, CH₃, J 7.2 Гц), 1.27 д (3H, CH₃, J 6.2 Гц), 1.91 д (1H, CH₂, J 12.7 Гц), 2.07–2.08 м (1H, CH_{цитиз}), 2.34 к (1H, CH_{цитиз}, J 7.8 Гц), 2.86–2.91 м (2H, OH, NCH₂), 2.98 д (1H, CH₂, J 13.0 Гц), 3.13 д.д (1H, H⁶, J 2.1, 8.1 Гц), 3.22–3.23 м (2H, NCH₂), 3.30 с (2H, SCH₂), 3.46 д.д (1H, NCH₂, J 13.7 Гц), 3.65 д (1H, NCH₂, J 15.7 Гц), 4.02–4.08 м (3H, H⁴, H⁵, OCH), 4.57 д (1H, NCH₂, J 12.9 Гц), 5.33 д (1H, CH₂Ph, J 14.0 Гц) и 5.53 д (1H, CH₂Ph, J 14.1 Гц), 6.19 д (1H, =CH_{цитиз}, J 7.1 Гц) и 6.34 д (1H, =CH_{цитиз}, J 9.0 Гц), 7.33 д.д (1H, =CH_{цитиз}, J 7.1, 8.8 Гц), 7.82 д (2H_{аром}, J 8.8 Гц) и 8.24 д (2H_{аром}, J 8.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (Me₂CO-d₆, 125 МГц), δ, м.д.: 16.20 (CH₃), 20.76 (CH₃), 27.60 (CH), 33.41 (SCH₂), 37.32 (CH₂), 35.01 (CH), 42.87 (CH), 48.45 (NCH₂), 48.87 (NCH₂), 52.12 (NCH₂), 57.51 (CH), 60.14 (OCH), 64.56 (OCH₂), 105.83 (C¹¹_{цитиз}), 116.59 (C⁹_{цитиз}), 123.74 (C_{аром}), 128.36 (C_{аром}), 126.98 (C²), 128.36 (C_{аром}), 139.57 (C¹⁰_{цитиз}), 144.16 (C¹²_{цитиз}), 153.26 (C⁴_{аром}), 155.15 (C³), 160.10 (CON), 163.55 (C=O), 165.78 (C=O), 172.17 (CO₂).

БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН и РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 15-13-00039П).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zhanel G.G., Wiebe R., Dilay L., Thomson K., Rubinstein E., Hoban D.J., Noreddin A.M.,

- Karlowsky J.A. *Drugs*. **2007**, *67*, 1027–1052. doi 10.2165/00003495-200767070-00006
2. Papp-Wallace K.M., Endimiani A., Taracela M.A., Bonomo R.A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 4943–4960. doi 10.1128/AAC.00296-11
3. Conti P., Tamborini L., Pinto A., Blondel A., Minoprio P., Mozzarelli A., De Micheli C. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6919–6946. doi 10.1021/cr2000702
4. Shih D.H., Baker F., Cama L., Christensen B.G. *Heterocycles*. **1984**, *21*, 29–40. doi 10.3987/S-1984-01-0029
5. Давидович Ю.А., Семенова Н.Н., Бабиевский К.К., Рогожин С.В. *Изв. АН., Сер. хим.* **1986**, *35*, 2139–2140. [Davidovich Yu. A., Semenova N.N., Babievskii K.K., Rogozhin S.V. *Russ. Chem. Bull.* **1986**, *35*, 1951–1953.] doi 10.1007/BF00954046
6. Кингстон Д.Дж.А., Зао З.-Я. Пат. 2043346 (1995). РФ. Б.И. **1999**, № 22.

Synthesis of C³-Modified Carbapenems

S. A. Torosyan, Z. F. Nuriakhmetova, F. A. Gimalova, and M. S. Miftakhov*

*Ufa Institute of Chemistry of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences,
450054, Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa, pr. Oktyabrya 71*

*e-mail: bioreg@anrb.ru

Received June 5, 2019; revised November 21, 2019; accepted November 22, 2019

By the interaction of 4-nitrobenzyl-(4R,5R,6S)-3-[(diphenoxyphosphoryl)oxy]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylate with mercaptoacetic acid amides based on taurine and cytosine, the corresponding products of the Ad_NE-substitution of its diphenoxyphosphoryl group were obtained.

Keywords: 2-ethoxythiolanone, thiols, carbapenem enolphosphate, substitution reactions, carbapenems