

УДК 547.747 + 547-318

СИНТЕЗ ГИДРОКСИПРОЛИНМОДИФИЦИРОВАННОГО ПО С-3 ПОЛОЖЕНИЮ КАРБАПЕНЕМА

© 2022 г. З. Р. Валиуллина*, А. М. Галеева, М. С. Мифтахов

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 69
*e-mail: valiullina.zulya@mail.ru

Поступила в редакцию 24.02.2022 г.
После доработки 10.03.2022 г.
Принята к публикации 12.03.2022 г.

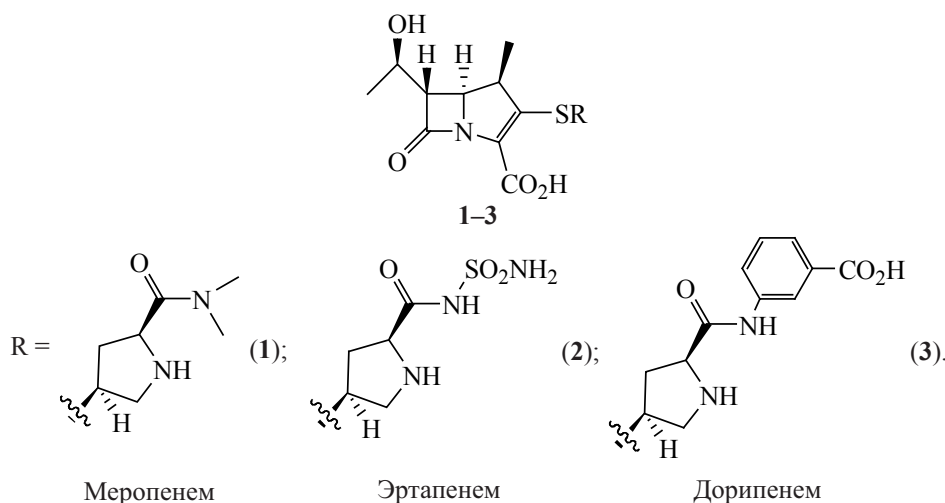
Из гидрохлорида метилового эфира *транс*-4-*L*-гидроксипролина синтезирован метил-(4*R*)-4-гидрокси-1-(меркаптоацетил)-*L*-пролинат, который в сочетании с карбапенеменолфосфатом приводит к соответствующему карбапенему и далее к химически более стабильному метиловому эфиру.

Ключевые слова: β-лактамы антибиотики, карбапенемы, *транс*-4-*L*-гидроксипролин, карбапенеменолфосфат, 2-этокситиоланон

DOI: 10.31857/S0514749222110167, **EDN:** LTEZDP

Антибиотики β-лактаманного ряда благодаря высокой активности и широте спектра действия, а также благоприятным фармакокинетическим параметрам и низкой токсичности с начала эры антибиотиков и до настоящих дней остаются важней-

шим классом антибактериальных лекарственных средств [1–4]. Из их числа широко используемые на практике карбапенемы 1–3 содержат в положении С-3 боковой цепи образующийся из *L*-пролина сульфидный остаток [5–7] (см. рисунок).



Структура карбапенемов 1–3

Схема 1



В синтезе карбапенемов **1–3** наиболее практичны подходы, исходящие из ключевого карбапенеменолфосфата **4** [8], в котором в положении С-3 дифенилфосфатная группа легко в мягких условиях замещается соответствующим меркаптаном R–SH **5** с образованием защищенного по карбоксигруппе карбапенема **6** (схема 1).

Для выхода к новому карбапенему, модифицированному по положению С-3 пролиновой части, в реакциях $A_{d,E}$ -замещения фосфатной группы **4** испытали тиопроизводное метилового эфира *транс*-4-*L*-гидроксипролин **7**. Тиол **7** получали конденсацией 2-этокситиоланона (**8**) [9] с метиловым эфиром *транс*-4-*L*-гидроксипролина (**9**). Отметим, что реакция последнего с 2-этокситиоланонам **8** протекала с образованием побочного дисульфида **10** (схема 2).

Реакция карбапенеменолфосфата **4** с тиолом **7** в присутствии диизопропилэтиламина (DIPEA) в MeCN приводила к целевому соединению **11**. Стадия гидрогенолиза PNB защитной группы в соединении **11** гладко протекает в растворе MeOH в присутствии 10%-ного Pd/C [10]. Ввиду нестабильности кислотной формы **11**, образующийся после гидрогенолиза PNB-эфира, обработкой MeI в MeCN–DIPEA превратили в метиловый эфир **12** с выходом 45% в 2 стадии (схема 3).

Метил-(4*R*)-4-гидрокси-1-(меркаптоацетил)-*L*-пролинат (7**)**. К раствору 0.5 г (2.75 ммоль) гидрохлорида метилового эфира *транс*-4-*L*-гидроксипролина (**9**) в 15 мл безводного дихлорметана (DCM) добавляли 0.42 мл (2.96 ммоль) NEt_3 , перемешивали 15 мин, затем добавляли 0.53 г (3.57 ммоль) 2-этокситиоланона (**8**). Реакционную смесь перемешивали 12 ч, упаривали. После очист-

Схема 2

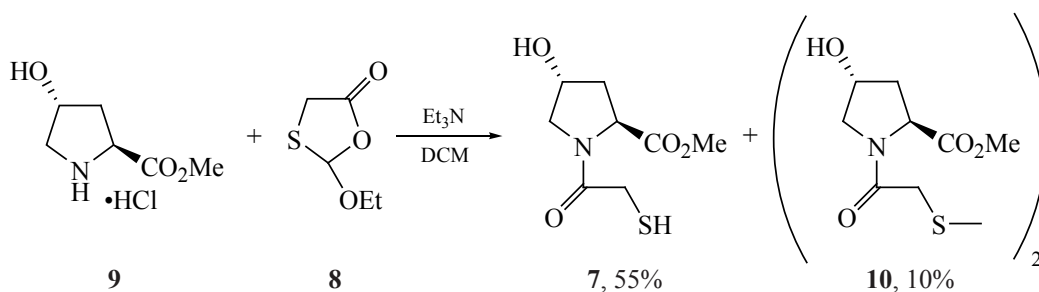
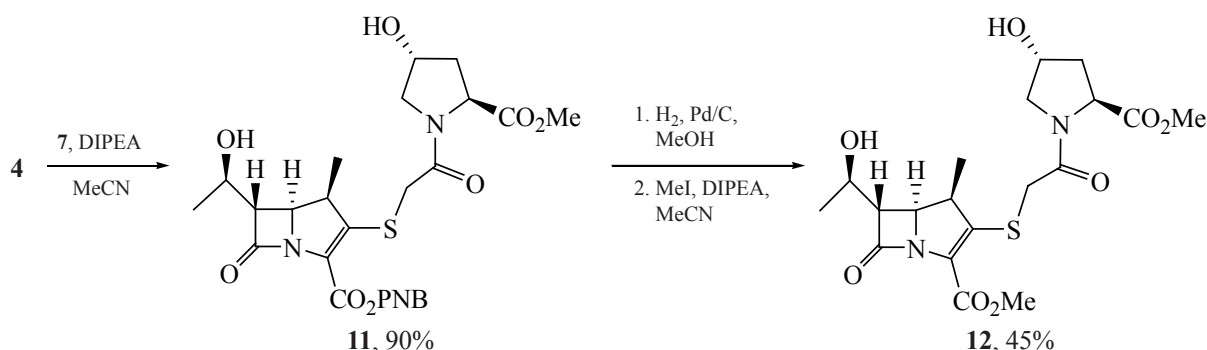


Схема 3



ки остатка колоночной хроматографией на SiO_2 получали 0.33 г (55%) тиола **7** и 0.12 г (10%) димера **10**. Кристаллы белого цвета, т.пл. 110–112°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -94^\circ$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3463, 1734, 1636, 1457, 1377, 1366, 1216. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.02–2.13 м (1H, $\text{H}^{3\text{A}}$, SH), 2.28–2.34 м (1H, $\text{H}^{3\text{B}}$), 3.12 уш.с (1H, OH), 3.30 д (2H, CH_2S , J 7.4 Гц), 3.56–3.60 м (1H, $\text{H}^{5\text{A}}$), 3.73 с (3H, OMe), 3.80 д.д (1H, $\text{H}^{5\text{B}}$, J 4.3, 10.8 Гц), 4.55–4.60 м (2H, H^2 , H^4). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 27.24 (CH_2SH), 37.75 (C^3), 52.46 (OCH_3), 55.42 (C^5), 58.08 (C^2), 70.27 (C^4), 169.12 ($\text{C}=\text{O}$), 172.53 (CO_2CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 220 (100) $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 43.75; Н 5.79; N 6.45; S 14.53. $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 43.82; Н 5.98; N 6.39; S 14.62.

2',2''-Тиобис[метил-(4R)-4-гидрокси-1-(меркаптоацетил)-L-пролинат] (10). Кристаллы белого цвета, т.пл. 141–143°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -108^\circ$ (*c* 1.0, MeOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3393, 1730, 1617, 1433, 1417, 1209, 1199, 1179, 1084, 755. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.60–2.06 м (2H, $\text{H}^{3\text{A}}$), 2.35–2.43 м (1H, $\text{H}^{3\text{A}}$), 3.40 д (1H, CH^{AS} , J 14.2 Гц), 3.68 д (1H, CH^{BS} , J 14.2 Гц), 3.69–3.75 м (2H, $\text{H}^{5\text{A}}$, OH), 3.72 с (3H, OCH_3), 3.86–3.91 м (1H, $\text{H}^{5\text{B}}$), 4.44–4.49 м (1H, H^2), 4.66–4.72 м (1H, H^4). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 38.03 (CH_2S), 40.44 (C^3), 52.47 (OCH_3), 56.17 (C^5), 58.20 (C^2), 70.66 (C^4), 168.42 ($\text{C}=\text{O}$), 172.51 (CO_2CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 437 (100) $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 44.18; Н 5.57; N 6.32; S 14.75. $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2$. Вычислено, %: С 44.03; Н 5.54; N 6.42; S 14.69.

4-Нитробензил-(4R,5S,6S)-3-({2-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-(метоксикарбонил)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил}тио)-6-[(R)-1-гидроксиэтил]-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат (11). К перемешиваемому раствору 0.30 г (0.50 ммоль) фосфоната **4** в 10 мл безводного MeCN при 0°C добавляли 0.15 г (0.68 ммоль) меркаптана **7** и 0.11 мл (0.65 ммоль) DIPEA, реакцию перемешивали 3 ч при 0°C→20°C (контроль ТСХ), упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (CHCl_3 –MeOH, 30:1) на SiO_2 . Выход 0.25 г (90%). Светло-желтое маслообразное вещество. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +20^\circ$ (*c* 1.0, DCM). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3446, 1766, 1733, 1695, 1640, 1635, 1520, 1436, 1345, 1211, 1084, 736. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 1.22 д (3H, CH_3 , J 7.3 Гц), 1.25

д (3H, CH_3 , J 6.3 Гц), 1.95–2.04 м (1H, $\text{H}^{3\text{A}}$), 2.20–2.26 м (1H, $\text{H}^{3\text{B}}$), 2.82 уш.с (1H, OH), 3.30 д.д (1H, H^6 , J 2.6, 6.8 Гц), 3.61 с (3H, OMe), 3.62–3.66 м (1H, $\text{H}^{5\text{A}}$), 3.75–3.87 м (5H, CH_2S , $\text{H}^{5\text{B}}$, H^4 , OH), 4.16 д.к (1H, CH-OH , J 6.8, 6.3 Гц), 4.22 д.д (1H, H^5 , J 2.6, 9.1 Гц), 4.44 т (1H, $\text{H}^{2'}$, J 8.1 Гц), 4.51–4.55 м (1H, H^4), 5.05 д (1H, OCH^{B} , J 14.0 Гц), 5.30 д (1H, OCH^{A} , J 14.0 Гц), 7.57 д (1H_{аром}, J 8.8 Гц), 8.25 д (1H_{аром}, J 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ , м.д.: 16.21 (CH_3), 21.31 (CH_3), 34.00 (CH_2S), 37.60 (C^3), 43.18 (C^4), 51.32 (OCH_3), 55.39 ($\text{C}^{5'}$), 56.21 (C^6), 58.06 ($\text{C}^{2'}$), 60.06 (C^5), 64.66 (OCH_2), 65.37 (CHON), 69.82 ($\text{C}^{4'}$), 123.37 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.30 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 144.11 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 147.60 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 151.28 (C^2 , C^3), 160.21 ($\text{C}=\text{O}$), 166.65 ($\text{C}=\text{O}$), 172.02 ($\text{C}=\text{O}$), 173.36 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 564 (100) $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 58.08; Н 5.29; N 7.55; S 5.59. $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$. Вычислено, %: С 53.28; Н 5.19; N 7.46; S 5.69.

Метил-(4R,5S,6S)-3-({2-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-(метоксикарбонил)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил}тио)-6-[(R)-1-гидроксиэтил]-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат (12). Раствор карбапенема **11** (0.14 г, 0.25 ммоль) и 10%-ного Pd/C (0.13 г) в 7 мл абсолютного MeOH перемешивали в атмосфере водорода в течение 7 ч при комнатной температуре до полного расходования исходного соединения (контроль ТСХ). Катализатор отфильтровывали в атмосфере аргона и промывали MeOH, затем фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли 10 мл MeCN, добавляли 0.09 мл (1.49 ммоль) MeI, 0.13 мл (0.74 ммоль) DIPEA и реакцию перемешивали в атмосфере аргона до полного расходования исходного соединения **11** (12 ч, контроль ТСХ). Раствор концентрировали в вакууме. Очищали остаток колоночной хроматографией на SiO_2 (CHCl_3 –MeOH, 30:1). Выход 0.046 г (45%) в 2 стадии. Бесцветное маслообразное вещество. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +15^\circ$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3387, 1755, 1748, 1635, 1436, 1348, 1215, 1138, 734. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 1.20 д (3H, CH_3 , J 7.3 Гц), 1.23 д (3H, CH_3 , J 6.3 Гц), 1.06–2.05 м (1H, $\text{H}^{3\text{A}}$), 2.20–2.26 м (1H, $\text{H}^{3\text{B}}$), 2.85 уш.с (1H, OH), 3.24 д.д (1H, H^6 , J 2.3, 6.9 Гц), 3.40 д.к (1H, H^4 , J 7.3, 7.1 Гц), 3.61 с (3H, OMe), 3.64–3.93 м (7H, CH_2S , CH_2^{S} , OMe), 4.07–4.14 м (1H, CH-OH), 4.19 д.д (1H, H^5 , J 2.9, 7.9 Гц), 4.44 т (1H, $\text{H}^{2'}$, J 8.1 Гц),

4.52–4.54 м (1H, H⁴). Спектр ЯМР ¹³C (ацетон-*d*₆), δ, м.д.: 16.19 (CH₃), 21.31 (CH₃), 34.05 (CH₂S), 37.57 (C³), 43.06 (C⁴), 51.06 (OCH₃), 51.29 (OCH₃), 55.40 (C⁵), 56.26 (C⁶), 58.09 (C²), 59.95 (C⁵), 65.51 (СНОН), 69.80 (C⁴), 124.90 (C²), 149.87 (C³), 161.15 (C=O), 166.71 (C=O), 172.02 (CO₂CH₃), 173.10 (CO₂CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 443 (100) [*M*+H]⁺. Найдено, %: С 51.38; Н 5.98; N 6.38; S 7.35. С₁₉Н₂₆Н₂О₈S. Вычислено, %: С 51.57; Н 5.92; N 6.33; S 7.25.

ИК спектры получены на спектрофотометре «IR Prestige-21 Shimadzu» (Япония) в пленке или в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре «Bruker AVANCE-500» (Германия) [рабочие частоты 500.13 (¹H) и 125.77 (¹³C) МГц] в CDCl₃, (CD₃)₂CO. В спектре ЯМР ¹³C за внутренний стандарт принято значение сигналов CDCl₃, (CD₃)₂CO (δ_C 77.00, 28.83 м.д.), в спектре ЯМР ¹H за внутренний стандарт принято значение сигналов остаточных протонов в CDCl₃, (CD₃)₂CO (δ_H 7.27, 2.07 м.д.). 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 ионов при потенциале игольчатого ионизирующего электрода 4.5 кВ. Температура капилляра интерфейса 250°C, скорость потока небулизирующего (распыляющего) газа (азота) 1.5 л/мин для ХИАД. Углы вращения измерены на приборе «Perkin-Elmer 341 M» (США). Элементный анализ выполнен на СНNS-анализаторе «Euro-EA 3000» (Италия). 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 фирмы Macherey-Nayel (Германия) (30–60 г адсорбента на 1 г вещества). Очистка растворителей осуществлена по стандартным методикам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезирован новый, удобный при хранении и в применении карбапенем в виде легко гидроли-

зуемого *in vivo* метилового эфира, содержащего в положении С-3 *N*-меркаптоацетилпроизводное *транс*-4-гидрокси-*L*-пролина.

БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме «Дизайн и синтез биоактивных природных и не природных циклопентаноидов, гетероциклов, эпотилонов и аналогов», № 122031400261-4 госзадания.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Валиуллина Зулейха Рахимьяновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6868-4870>

Галеева Аделия Маратовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4334-3989>

Мифтахов Мансур Сагарьярович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0269-7484>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Papp-Wallace K.M., Endimiani A., Taracela M.A., Bonomo R.A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, 55, 4943–4960. doi 10.1038/ja.2010.164
2. Saidjalolov S., Edoo Z., Fonvielle M., Mayer L., Iannazzo L., Michel A., Etheve-Quelquejeu M., Braud E. *Chem. Eur. J.* **2021**, 27, 3542–3551. doi 10.1002/chem.202004831
3. Gideon F.T., Amit K.H., Collins U.I., Monsurat M.L., Thandokuhle N., Thavendran G., Glenn E.M., Gyanu L., Hendrik G.K., Bahareh H. *Chemistry Select.* **2018**, 3, 13603–1361. doi 10.1002/slct.201803184
4. Sodhi V., Kronsberg K.A., Clark M., Cho J.C. *Pharmacotherapy.* **2021**, 41, 748–761. doi 10.1002/phar.2614
5. Tanaka S., Matsui H., Kasai M., Kunishiro K., Kakeya N., Shirahase H. *J. Antibiot.* **2011**, 64, 233–242. doi 10.1038/ja.2010.164
6. Singh S.B., Rindgen D., Bradley P., Suzuki T., Wang N., Wu H., Zhang B., Wang L., Ji C., Yu H., Soll R.M., Olsen D.B., Meinke P.T., Nicoll-Griffith D.A. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 8421–8444. doi 10.1021/jm500879a

7. Yuan Y., Zhou W.-Ch., Zhang J., Zhang M., Xu D.-Y., Tang Y., Li B.-G., Yu X.-Q. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 829–832. doi 10.1021/op0600714
8. Berks A.H. *Tetrahedron.* **1996**, *52*, 331–375. doi 10.1016/0040-4020(95)00842-X
9. Давидович Ю.А., Семенова Н.Н., Бабиевский К.К., Рогожин С.В. *Изв. Акад. наук СССР. Сер. хим.* **1986**, *9*, 2139–2141.
10. Валиуллина З.Р., Галеева А.М., Гималова Ф.А., Селезнева Н.К., Хасанова Л.С., Мавзютов А.Р., Мифтахов М.С. *Биоорг. хим.* **2019**, *45*, 412–418. [Valiullina, Z.R., Galeeva A.M., Gimalova F.A., Selezneva N.K., Khasanova L.S., Mavzyutov A.R., Miftakhov M.S. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2019**, *45*, 398–404.] doi 10.1134/S1068162019040125

Synthesis of C-3 Hydroxyproline Modified Carbapenem

Z. R. Valiullina*, A. M. Galeeva, and M. S. Miftakhov

Ufa Institute of Chemistry UFRC RAS, prosp. Oktyabrya 69, Ufa, 450054 Russia

**e-mail: valiullina.zulya@mail.ru*

Received February 24, 2022; revised March 10, 2022; accepted March 12, 2022

From *trans*-4-L-hydroxyproline methyl ester hydrochloride methyl (4*R*)-4-hydroxy-1-(mercaptoacetyl)-L-proline was synthesized the combination of which with the known carbapenemenol phosphate gave the corresponding carbapenem and then a more chemically more stable methyl ester.

Keywords: β -lactam antibiotics, carbapenems, *trans*-4-L-hydroxyproline, carbapenemenol phosphate, 2-ethoxythiolanon