

Посвящается
академику Н. К. Кочеткову
в связи с юбилеем

М. Ворона, Г. Вейнберг, И. Туровский, Э. Лукевиц

**ОСОБЕННОСТИ БРОМИРОВАНИЯ СУЛЬФОНОВ
трет-БУТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 7 α -ХЛОР- И 7-АЛКИЛИДЕН-
ЗАМЕЩЕННЫХ ДЕАЦЕТОКСИЦЕФАЛОСПОРАНОВЫХ КИСЛОТ**

Действие на сульфоны *трет*-бутиловых эфиров 7 α -хлор- и 7-алкилидензамещенных деацетоксицефалоспоровых кислот N-бромсукцинимидом при облучении видимым светом приводит к образованию смеси продукта аллильного бромирования группы 3-Ме и продукта замещения в последнем протоне в положении 2 – 3-бромметил- и 3-бромметил-2-бромдеацетоксицефалоспоровых соответственно. В случае *Z*-изомера 7-(4-нитробензилден)замещенного сульфона наряду с *Z*-изомерами моно- и дибромида получены также небольшие количества их *E*-изомеров. При бромировании без освещения имеет место только замещение одного или двух протонов в положении 2, а в случае 7 α -хлорзамещенного сульфона процесс сопровождается изомеризацией двойной связи в цефемовом ядре.

Ключевые слова: N-бромсукцинимид, *трет*-бутиловые эфиры сульфонов замещенных деацетоксицефалоспоровых кислот, аллильное бромирование.

Аллильное бромирование деацетоксицефалоспорины является эффективным методом структурной модификации его группы 3-Ме для синтеза аналогов антибиотика с улучшенными антибактериальными свойствами, а также получения предшественников соединений с антибактериальной или противораковой активностью, которые освобождаются в результате энзиматического гидролиза β -лактамного цикла [1–3]. В последние годы это направление получило дальнейшее развитие в связи с обнаружением ингибирующих свойств у некоторых сложных эфиров сульфона цефалоспорины, синтезированных в результате аналогичного модифицирования метильной группы, в отношении сериновых протеаз [4–6].

По известной методике [4] аллильное бромирование *трет*-бутилового эфира сульфона 7 α -хлордеацетоксицефалоспоровой кислоты (**1**) N-бромсукцинимидом (NBS) проводится в кипящем CCl₄ в присутствии азодиизобутиронитрила (AIBN) в течение 5 ч [4].

В настоящей работе реакция соединения **1** с NBS была осуществлена с применением вместо AIBN наружного облучения колбы со смесью реагентов в кипящем бензоле лампой накаливания (250–500 Вт) или облучения раствора реагентов в хлористом метиле при комнатной температуре погруженной в него галогеновой лампой (12 Вт).

В обоих случаях контроль состава реакционной массы с помощью ТСХ фиксировал исчезновение исходного эфира **1** в течение 20–30 мин, а также наличие целевого продукта **2** и менее полярного нестабильного вещества,

которое исчезало после добавления к реакционной смеси трифенилфосфина. Описанное ранее образование в процессе аллильного бромирования триметилсилилового эфира сульфоксида 3-метил-7 β -фенилацетидацефалоспоровой кислоты и его 2-бром-3-бромметилпроизводного и дебромирование последнего в положении 2 [7] дает основание предположить для указанного нестабильного продукта структуру 2-бром-3-бромметилцефалоспорованата **3** (см. схему 1).

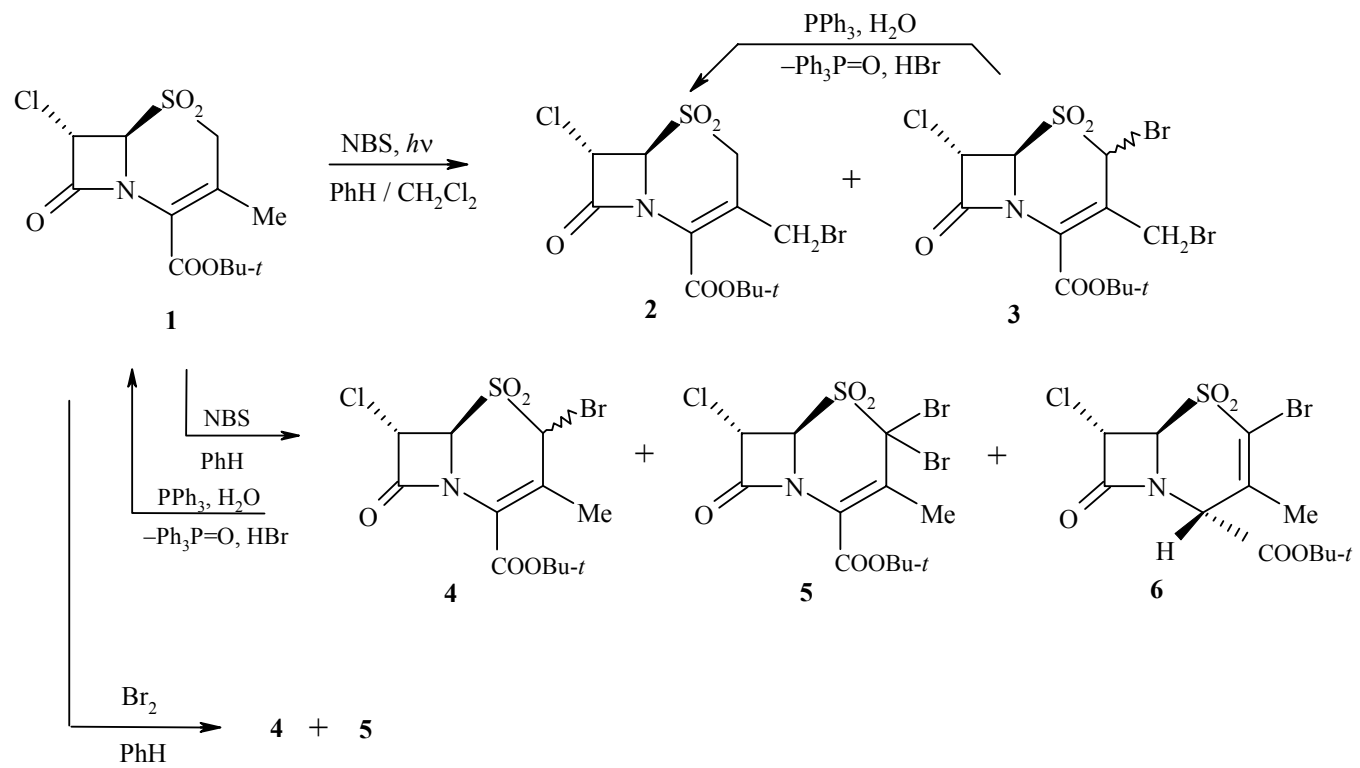
Взаимодействие эфира **1** с NBS в бензоле при комнатной температуре без освещения или катализатора завершилось в течение 2 ч. Замена бензола на дихлорметан замедляла процесс, а при добавлении в раствор лутидина реакция заканчивалась в течение нескольких минут. В результате реакции были получены продукты бромирования в положении 2 цефалоспоринового ядра **4–6**, которые действием PPh₃ превращались в исходное соединение **1**. При разделении реакционной смеси с помощью колоночной хроматографии (элюент этилацетат–гексан, 1:2) были получены две фракции. Менее полярная фракция с R_f 0.71, согласно данным ЯМР ¹H и ВЭЖХ, содержала смесь эфиров **4** и **5**, 3:7, а более полярная с R_f 0.66 – смесь эфиров **5** и **6**, 4:6. Использование Br₂ вместо NBS привело к образованию смеси соединений **4** и **5** (данные ВЭЖХ), 3:7, которую разделить не удалось.

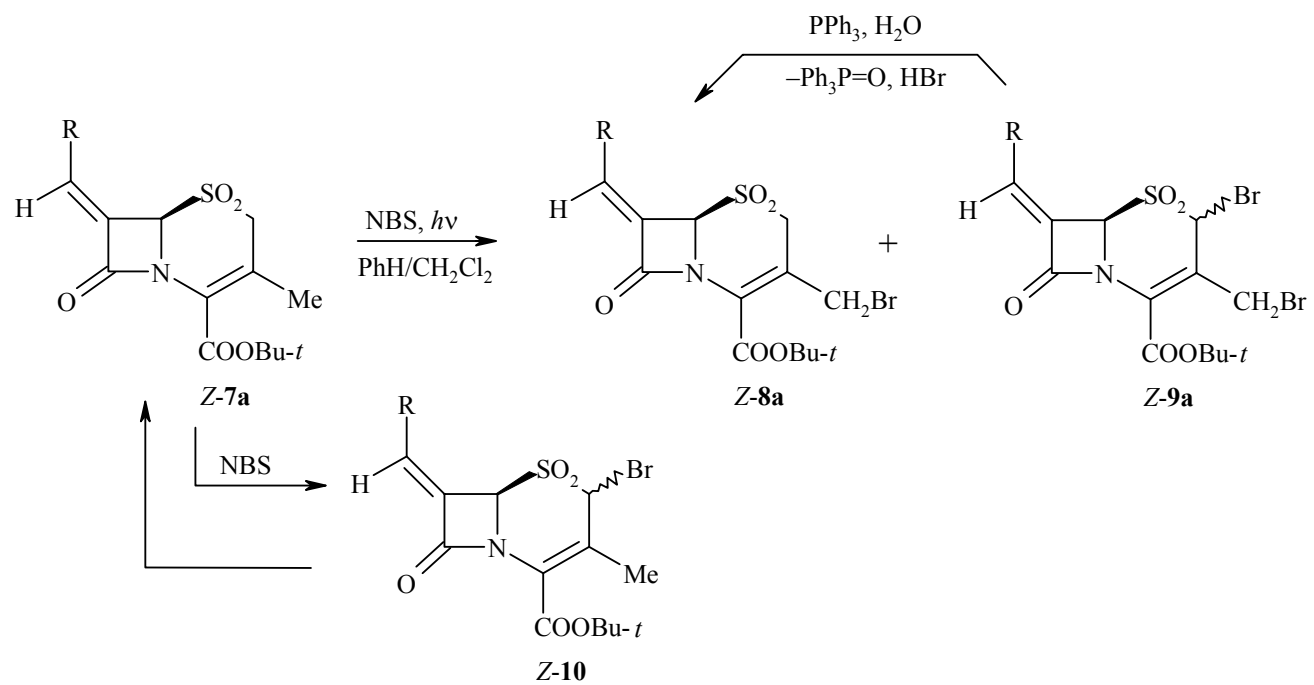
Анализ спектров ЯМР ¹H фракций с R_f 0.71 и 0.66 подтвердил, что продукты **4–6** различаются только по характеру замещения протонов у атома C₍₂₎ и расположению двойной связи в цефемовой системе. Сопоставление сигналов метиновых протонов с приведенными в литературе аналогичными сигналами близких по строению аналогов цефалоспорина, а также соотношение их интегральных интенсивностей и процентного содержания веществ в каждой фракции позволили идентифицировать два изомерных монобромида **4**, **6** и дибромид **5**.

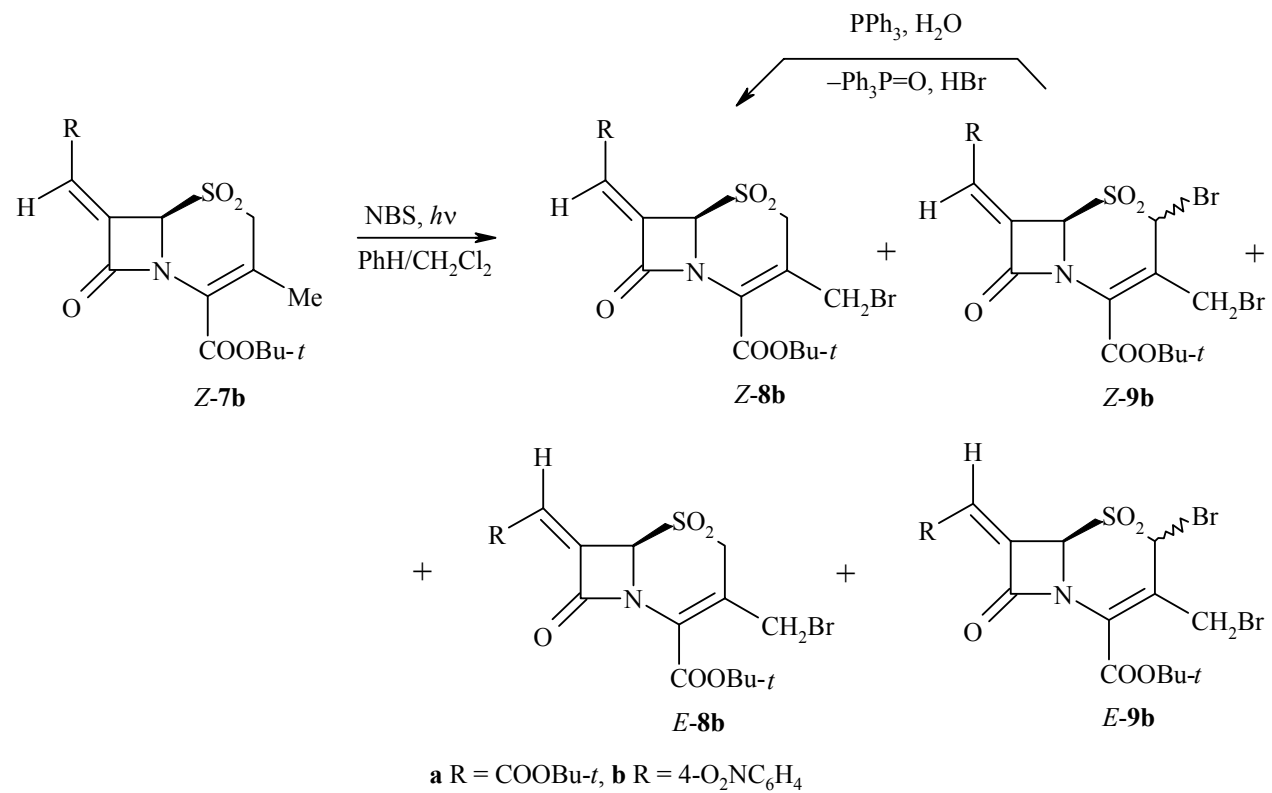
При аллильном бромировании *Z*-изомеров сульфонов алкилиденцефалоспорованатов **7a,b** наряду с целевыми *Z*-изомерами 3-бромметилцефалоспорованатов **8a,b** наблюдалось также образование *Z*-изомеров дибромидов **9a,b**, легко превращающихся при обработке трифенилфосфином в *Z*-монобромиды **8a,b** (схема 2). Дибромиды *Z*-**9a,b**, в отличие от их 7 α -хлор-аналога **3**, оказались более стабильными веществами, что позволило выделить и охарактеризовать эти соединения.

В случае соединения *Z*-**7b** с 7*Z*-4-нитробензилиденовой боковой цепью, в дополнение к *Z*-изомерам моно- и дибромидов **8b** и **9b**, соответственно, из реакционной смеси были выделены также небольшие количества их *E*-изомеров **8b** и **9b**, что согласуется со способностью исходного эфира *Z*-**7b** превращаться в смесь *Z*- и *E*-изомеров, 43:57, при кратковременном облучении галогеновой лампой.

Без облучения взаимодействие эфира *Z*-**7a** с NBS протекало по ионному механизму с образованием 2-бромзамещенного цефалоспорованата *Z*-**10**, который превращался в исходный эфир *Z*-**7a** при дебромировании трифенилфосфином.







ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H сняты на спектрометре Bruker WH-90/DS (90 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполнен на анализаторе Carlo Erba 1108. Контроль за ходом реакции осуществлялся методом ТСХ на пластинках Merck Kieselgel, проявление УФ. Данные ВЭЖХ получены на приборе Du-Pont Model 8800, снабженном УФ детектором ($\lambda = 254 \text{ нм}$) и колонкой ($4.6 \times 250 \text{ мм}$), заполненной фазой Ultrasphere Si, элюент этилацетат–гексан, 1:3, скорость 0.8–1.5 мл/мин. Для препаративной колоночной хроматографии применялся силикагель марки Merck Kieselgel (0.063–0.230 мм). Использовались реагенты и материалы фирм Acros и Aldrich. Бромирование проводилось в абсолютном бензоле (предварительно обработанном конц. H_2SO_4) или хлористом метиле.

Соединение **1** синтезировано по методике работы [4].

Z-Изомеры трет-бутиловых эфиров сульфонов 7-алкилиденцефалоспоровых кислот (Z-7a,b) синтезировали по известной методике [10]. К раствору 5 ммоль трет-бутилового эфира 7-окседеацетоксицефалоспоровой кислоты (**11**) [9] в 20 мл дихлорметана добавляют алкилидентрифенилфосфоран и смесь перемешивают при комнатной температуре 40 мин. Далее растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток очищают на хроматографической колонке (элюент этилацетат–гексан, 1:1). Полученную смесь изомерных трет-бутиловых эфиров 7-алкилидендеацетоксицефалоспоровых кислот окисляют 12 ммоль 3-хлорнадбензойной кислоты в 20 мл дихлорметана 2 ч при комнатной температуре. Реакционную массу промывают 5% водным раствором Na_2CO_3 и водой. Органическую фазу высушивают безводным Na_2SO_4 , растворитель упаривают при пониженном давлении, из остатка колоночной хроматографией (элюент этилацетат–гексан, 1:1) выделяют эфир Z-7.

Z-Изомер трет-бутилового эфира сульфона 7-(трет-бутоксикарбонилметил)деацетоксицефалоспоровой кислоты Z-7a получают из трет-бутоксикарбонилметилдентрифенилфосфорана. Выход 28% (в пересчете на исходный эфир **11**). R_f 0.43 (этилацетат–гексан, 1:1). Т. пл. 65–67 °С (из этилацетата). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.53 (18H, с, 2 C_4H_9); 2.15 (3H, с, CH_3); 3.64, 3.95 (2H, АВ-система, $J = 18.0$, SCH_2); 5.51 (1H, уш. с, 6-H); 6.51 (1H, д, $J = 1.0$, $-\text{CH}=\text{}$). Найдено, %: С 54.42; Н 6.49; N 3.63. $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_7\text{S}$. Вычислено, %: С 54.12; Н 6.31; N 3.51.

Z-Изомер трет-бутилового эфира сульфона 7-(4-нитробензилиден)деацетоксицефалоспоровой кислоты (Z-7b) получают из (4-нитробензилиден)дентрифенилфосфорана. Выход 21% (на эфир **11**). R_f 0.34 (этилацетат–гексан, 1:1). Т. пл. 115–116 °С (из этилацетата). Содержание эфира Z-7b 97% (данные ВЭЖХ). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.55 (9H, с, C_4H_9); 2.08 (3H, с, CH_3); 3.71, 4.06 (2H, АВ-система, $J = 18.0$, SCH_2); 5.57 (1H, уш. с, 6-H); 7.42 (1H, уш. с, $-\text{CH}=\text{}$); 7.93 и 8.28 (2H, д, $J = 8.0$ и 2H, д, $J = 8.0$, C_6H_4).

Аллильное бромирование сульфонов трет-бутиловых эфиров 7 α -хлор- (1) и Z-7-алкилидензамещенных деацетоксицефалоспоровых кислот (7a,b) (общие методики). А (см. также [7]). Смесь 1.0 ммоль эфира **1**, Z-7a или Z-7b и 1.1 ммоль NBS в 50 мл кипящего абсолютного бензола освещают лампой накаливания (500 Вт) в течение 30 мин до завершения реакции по данным ТСХ. Далее растворитель упаривают. Из остатка колоночной хроматографией (этилацетат–гексан, 1:2) выделяют продукт **2** (в случае исходного эфира **1**), продукты Z-8a и Z-9a (исходный эфир Z-7a) или Z-8b, Z-9b, E-8b и E-9b (исходный эфир Z-7b).

Б. Смесь 1 ммоль эфира **1** и 1.1 ммоль NBS в 50 мл абсолютного хлористого метилена освещают галогеновой лампой (12 Вт), погруженной непосредственно в растворитель, при комнатной температуре до завершения реакции по данным ТСХ (~30 мин). Далее реакционную смесь обрабатывают и продукты выделяют по методике А.

трет-Бутиловый эфир сульфона 3-бромметил-7 α -хлордеацетоксицефалоспоровой кислоты (2). Выход 40 (А), 53% (Б). Т. пл. 139–141 °С (из этилацетата). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.58 (9H, с, C_4H_9); 3.82 и 4.22 (2H, АВ-система, $J = 18.0$, SCH_2); 4.17 и 4.51 (2H, АВ-система, $J = 10.0$, CH_2Br); 4.82 (1H, уш. с, H-6); 5.24 (1H, уш. с, H-7). Найдено, %: С 35.57; Н 3.75; N 3.29. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrClNO}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 35.97; Н 3.77; N 3.50.

трет-Бутиловый эфир сульфона Z-3-бромметил-7-(трет-бутоксикарбонилметил)деацетоксицефалоспоровой кислоты (Z-8a). Выход 67 (А), 71% (Б). R_f 0.37 (этилацетат–гексан, 1:3). Т. пл. 146–147 °С (из этилацетата). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.55 (18H, с, $2\text{C}_4\text{H}_9$); 3.77 и 4.20 (2H, АВ-система, $J = 18.0$, SCH_2); 4.24, 4.58 (2H, АВ-система, $J = 10.0$, CH_2Br); 5.69 (1H, д, $J = 1.0$, Н-6); 6.57 (1H, д, $J = 1.0$, $-\text{CH}=\text{}$). Найдено, %: С 45.29; Н 5.11; N 3.05. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BrNO}_7\text{S}$. Вычислено, %: С 45.20; Н 5.06; N 2.93.

трет-Бутиловый эфир сульфона Z-3-бромметил-7-(4-нитробензилиден)деацетоксицефалоспоровой кислоты (Z-8b) получают из эфира Z-7b. Выход 43 (А), 56% (Б). R_f 0.17 (этилацетат–гексан, 1:2). Т. пл. 139–141 °С (из этилацетата). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.57 (9H, с, C_4H_9); 3.86, 4.31 (2H, АВ-система, $J = 19.0$, SCH_2); 4.20, 4.57 (2H, АВ-система, $J = 10.0$, CH_2Br); 5.66 (1H, уш. с, Н-6); 7.49 (1H, уш. с, $-\text{CH}=\text{}$); 7.84, 8.29 (2H, д, и 2H, д, $J = 9.0$, C_6H_4). Найдено, %: С 45.94; Н 4.15; N 5.49. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_7\text{S}$. Вычислено, %: С 45.70; Н 3.84; N 5.61.

трет-Бутиловый эфир сульфона E-3-бромметил-7-(4-нитробензилиден)цефалоспоровой кислоты (E-8b). Выход 6% (А). R_f 0.17 (этилацетат–гексан, 1:2). Т. пл. 105–107 °С (из этилацетата). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.64 (9H, с, C_4H_9); 3.82, 4.28 (2H, АВ-система, $J = 17.0$, SCH_2); 4.20, 4.57 (2H, АВ-система, $J = 10.0$, CH_2Br); 5.31 (1H, уш.с, Н-6); 7.00 (1H, уш. с, $-\text{CH}=\text{}$); 8.13, 8.33 (2H, д, и 2H, д, $J = 10.0$, C_6H_4). Найдено, %: С 45.98; Н 4.10; N 5.33. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_7\text{S}$. Вычислено, %: С 45.70; Н 3.84; N 5.61.

трет-Бутиловый эфир сульфона Z-2-бром-3-бромметил-7-трет-бутоксикарбонилметил)деацетоксицефалоспоровой кислоты (Z-9a). Выход 6% (А). R_f 0.17 (этилацетат–гексан, 1:3). Т. пл. 124–126 °С (из этилацетата). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.55 (18H, с, $2\text{C}_4\text{H}_9$); 4.11, 4.57 (2H, АВ-система, $J = 10.0$, CH_2Br); 4.95 (1H, с, 2-Н); 6.22 (1H, д, $J = 1.0$, Н-6); 6.64 (1H, д, $J = 1.0$, $-\text{CH}=\text{}$). Найдено, %: С 39.12; Н 4.30; N 2.61. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{Br}_2\text{NO}_7\text{S}$. Вычислено, %: С 38.80; Н 4.16; N 2.51.

трет-Бутиловый эфир сульфона Z-2-бром-3-бромметил-7-(4-нитробензилиден)деацетоксицефалоспоровой кислоты (Z-9b). Выход 1.5% (А). R_f 0.54 (этилацетат–гексан, 1:2). Т. пл. 82–85 °С (из этилацетата). Содержание эфира Z-9b >93% (данные ВЭЖХ). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.62 (9H, с, C_4H_9); 4.15, 4.58 (2H, АВ-система, $J = 10.0$, CH_2Br); 5.62 (1H, с, 2-Н); 6.26 (1H, д, $J = 1.0$, 6-Н); 7.58 (1H, уш. с, $-\text{CH}=\text{}$); 7.86, 8.33 (2H, д, и 2H, д, $J = 9.0$, C_6H_4).

трет-Бутиловый эфир сульфона E-2-бром-3-бромметил-7-(4-нитробензилиден)цефалоспоровой кислоты (E-9b). Аморфное вещество, содержание эфира E-9b >94% (данные ВЭЖХ). Выход 1.0% (А). R_f 0.46 в системе этилацетат–гексан (1:2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.62 (9H, с, C_4H_9); 4.13, 4.53 (2H, АВ-система, $J = 11.0$, CH_2Br); 5.57 (1H, с, 2-Н); 5.93 (1H, д, $J = 0.5$, 6-Н); 7.07 (1H, д, $J = 0.5$, $-\text{CH}=\text{}$); 8.13, 8.31 (2H, д, $J = 10.0$ и 2H, д, $J = 10.0$, C_6H_4).

Ионное бромирование эфиров 1 и Z-7a. Смесь 100 мг (0.30 ммоль) эфира 1 и 66 мг (0.37 ммоль) NBS в 10 мл абсолютного бензола перемешивают в темноте при комнатной температуре 2 ч. Растворитель упаривают, из остатка колоночной хроматографией (система этилацетат–гексан, 1:3) выделяют 23 мг смеси, 3:7, (данные ВЭЖХ) продуктов 4 и 5, R_f 0.71 (этилацетат–гексан, 1:3) и 25 г смеси, 4:6, (данные ВЭЖХ) продуктов 4 и 6, R_f 0.66 (этилацетат–гексан, 1:3). Суммарное содержание указанных продуктов в смесях составляет >97% (данные ВЭЖХ).

При использовании в тех же условиях 0.30 ммоль Br_2 вместо NBS получают смесь, 3:7, соединений 4 и 5. R_f 0.71 (этилацетат–гексан, 1:3).

трет-Бутиловый эфир сульфона 2-бром-7 α -хлордеацетоксицефалоспоровой кислоты (4). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.55 (9H, с, C_4H_9); 2.28 (3H, с, CH_3); 4.95 (1H, с, 2-Н); 5.37 (1H, д, $J = 0.5$, 6-Н); 5.71 (1H, д, $J = 0.5$, 7-Н).

трет-Бутиловый эфир 2,2-дибром-7 α -хлордеацетоксицефалоспоровой кислоты (5). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.51 (9H, с, C_4H_9); 2.13 (3H, с, CH_3); 4.82 (1H, д, $J = 0.5$, 6-Н); 5.49 (1H, д, $J = 0.5$, 7-Н).

трет-Бутиловый эфир 2-бром-7 α -хлор-3-метилцеф-2-ем-4-карбоновой кислоты (6). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.55 (9H, с, C_4H_9); 2.08 (3H, с, CH_3); 4.66 (1H, д, $J = 0.5$, 6-Н); 5.42 (1H, д, $J = 0.5$, 7-Н); 6.28 (1H, с, 4-Н).

трет-Бутиловый эфир сульфона Z-2-бром-7-трет-бутоксикарбонилметиледе-ацетоксицефалоспоровой кислоты (10) образуется в описанных выше условиях бромирования 25 мг (0.1 ммоль) эфира Z-7a 18.4 мг (0.1 ммоль) NBS в 3 мл абсолютного бензола в течение 30 мин. Получают 10 мг маслообразного вещества, содержание эфира **10** >97% (данные ВЭЖХ). Выход 20%. R_f 0.60 (этилацетат–гексан, 1:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.55 (18H, с, 2 C_4H_9); 2.17 (3H, с, CH_3); 5.00 (1H, с, 2-H); 6.20 (1H, уш. с, 6-H); 6.62 (1H, уш. с, $-\text{CH}=\text{}$). Найдено, %: C 45.42; H 5.21; N 3.11. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BrNO}_7\text{S}$. Вычислено, %: C 45.20; H 5.06; N 2.93.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. B. R. Cowley, D. C. Humber, B. Laundon, A. G. Long, *Tetrahedron*, **39**, 337 (1983).
2. M. Botta, F. De Angelis, A. Gambacorta, F. Giannessi, R. Nicoletti, *Gazz. Chim. Ital.*, **115**, 169 (1985).
3. L. N. Jungheim, T. A. Shepherd, *Chem. Rev.*, **94**, 1553 (1994).
4. M. Alpegiani, A. Baici, P. Bissoino, P. Carminati, G. Cassinelli, S. Del Nero, G. Franceschi, P. Orezzi, E. Perrone, V. Rizzo, N. Sacchi, *Eur. J. Med. Chem.*, **27**, 875 (1992).
5. M. Alpegiani, P. Bissolino, R. Corigli, S. Del Nero, E. Perrone, V. Rizzo, N. Sacchi, G. Cassinelli, G. Franceschi, *J. Med. Chem.*, **37**, 4003 (1994).
6. G. Veinberg, I. Shestakova, L. Petrulanis, N. Grigan, D. Musel, D. Zeile, I. Kanepe, I. Domrachova, I. Kalvinsh, A. Strakovs, E. Lukevics, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **7**, 843 (1997).
7. J. Verweij, E. de Vroom, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **112**, 66 (1993).
8. G. Veinberg, I. Shestakova, N. Grigan, D. Musel, I. Kanepe, I. Domrachova, V. Grigoryeva, O. Zharkova, I. Turovskis, I. Kalvinsh, A. Strakovs, E. Lukevics, *Eur. J. Med. Chem.*, **33**, 755 (1998).
9. J. D. Buynak, A. Srinivasa Rao, S. D. Nidamarthy, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 4945 (1998).
10. G. Veinberg, M. Vorona, I. Shestakova, I. Kanepe, O. Zharkova, R. Mezapuke, I. Turovskis, I. Kalvinsh, E. Lukevics, *Bioorg. Med. Chem.*, **8**, 1033 (2000).

Латвийский институт органического
синтеза, Пуга LV-1006
e-mail: vorona@osi.lv

Поступило в редакцию 15.02.2003
После доработки 10.03.2004