

Посвящается академику А. Стракову
в связи с юбилеем

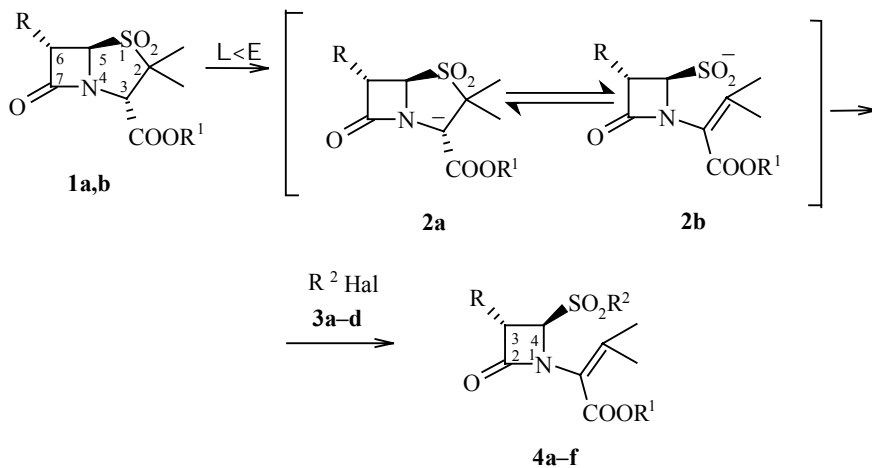
Г. Вейнберг, М. Ворона, Д. Мусел, Р. Бокалдере,
И. Шестакова, И. Канепа, Э. Лукевиц

СИНТЕЗ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ 4-СУЛЬФОНИЛ-, 4-СУЛЬФОНИЛТИО- И 4-СУЛЬФОТИОАЗЕТИДИНОВ-2

Действием ДБУ и органических галогенидов на эфиры сульфонов пенициллина синтезированы 4-сульфонилазетидиноны-2. 4-Сульфонилазетидиноны-2 синтезированы нуклеофильным замещением 2-бензотиазолиптиогруппы в 4-(бензотиазолиптио)азетидинонах-2 при действии натриевых солей сульфоновых кислот или бисульфита натрия. Изучение их цитотоксической активности выявило противораковый эффект соединений, содержащих в положении 4 β-лактамного цикла метилсульфонилтио-, 4-толилсульфонилтио- и 4-метоксикарбониламинофенилсульфонилтио заместители, в отношении широкого диапазона монослойных культур раковых клеток *in vitro*.

Ключевые слова: эфиры 2-[4-сульфонил-2-оксазетидинил-1]-2-(изопропилиден)уксусных кислот, эфиры 2-[4-сульфонилтио-2-оксазетидинил-1]- и 2-[4-сульфотио-2-оксазетидинил-1]-2-(изопропенил)уксусных кислот, цитотоксическая активность.

В продолжение исследований, посвященных синтезу 1,3,4-тризамещенных β-лактамов и анализу взаимосвязи между их структурой и цитотоксическими свойствами [1, 2], в качестве нового объекта нами были выбраны азетидиноны-2, образующиеся в результате расщепления связи S(1)–C(2) в тиазолидиновом ядре сульфона пенициллина.

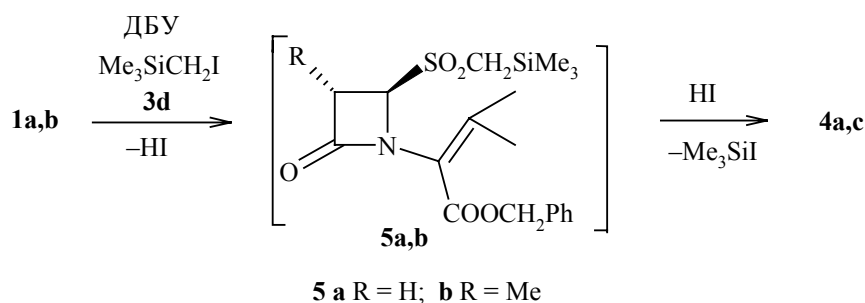


1 a R = H; R¹ = CHPh₂; **b** R = Cl, R¹ = CH₂Ph; **3 a** R² = Me, Hal = I; **b** R² = CH₂Ph, Hal = Br;
c R² = CH₂CH=CH₂, Hal = Br; **d** R² = CH₂SiMe₃, Hal = I; **4 a** R = H; R¹ = CHPh₂, R² = Me;
b R = H; R¹ = CHPh₂, R² = CH₂Ph; **c** R = Cl, R¹ = CH₂Ph, R² = Me; **d** R = Cl, R² = CH₂Ph;
e R = Cl, R¹ = CH₂Ph, R² = CH₂CH=CH₂; **f** R = Cl, R¹ = CH₂Ph, R² = CH=CHMe-*trans*

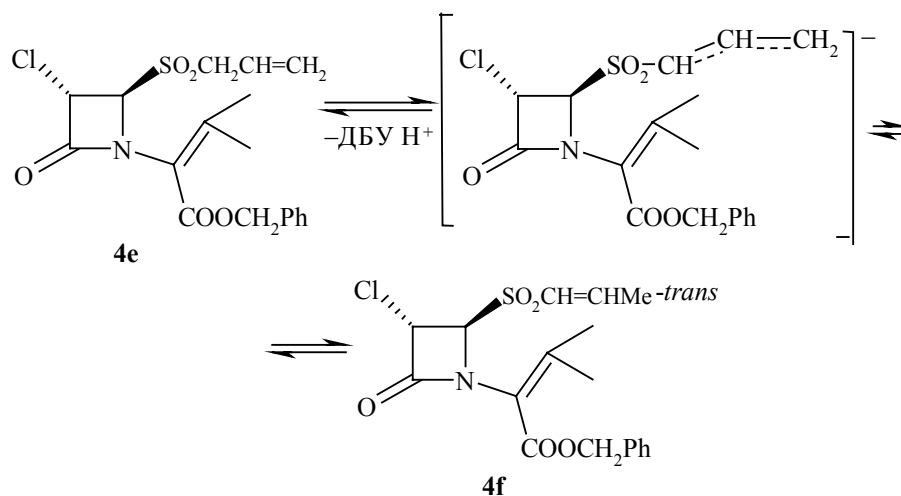
Синтез целевых 4-сульфонилзамещенных азетидинов **4a-i** был реализован с помощью реакций, изученных в работах [3, 4] и включающих: депротонирование атома С(3) в сульфоне пенициллина **1** с помощью ДБУ, приводящее к образованию равновесной смеси анионов, в которых тиазолидиновый цикл сохранился (**2a**), и продукта его раскрытия (**2b**); алкилирование аниона **2b** органическими галогенидами **3**.

В отличие от альтернативного метода, базирующегося на десульфировании 4-дитиозамещенных азетидинов-2 трифенилфосфином и последующего окисления 4-тиоазетидинона-2 в соответствующий сульфон [5], реакция с применением ДБУ и органических галогенидов протекает с сохранением конфигурации при атоме С(4), о чем свидетельствует характерная КССВ $J = 1-2$ Гц вицинальных *транс*-ориентированных протонов при С(3) и С(4) в соединениях **4a-f**.

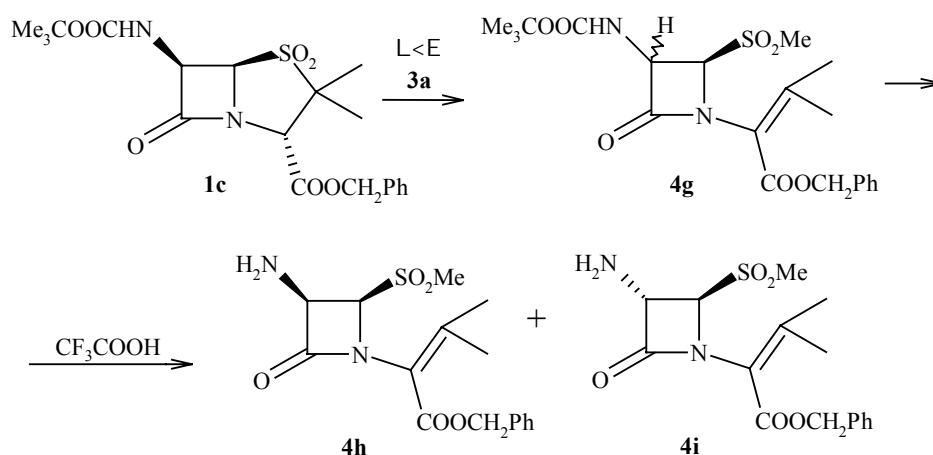
При использовании в качестве алкилирующего агента иодметилтриметилсилана (**3d**), вместо ожидаемых 4-триметилсилилметилсульфонилазетидинов-2 **5a,b** были выделены 4-метилсульфонилазетидиноны-2 **4a,c**, что свидетельствует об электрофильном замещении триметилсилильной группы в промежуточном 4-(триметилсилилметилсульфонил)азетидиноне-2 **5a,b** протоном.



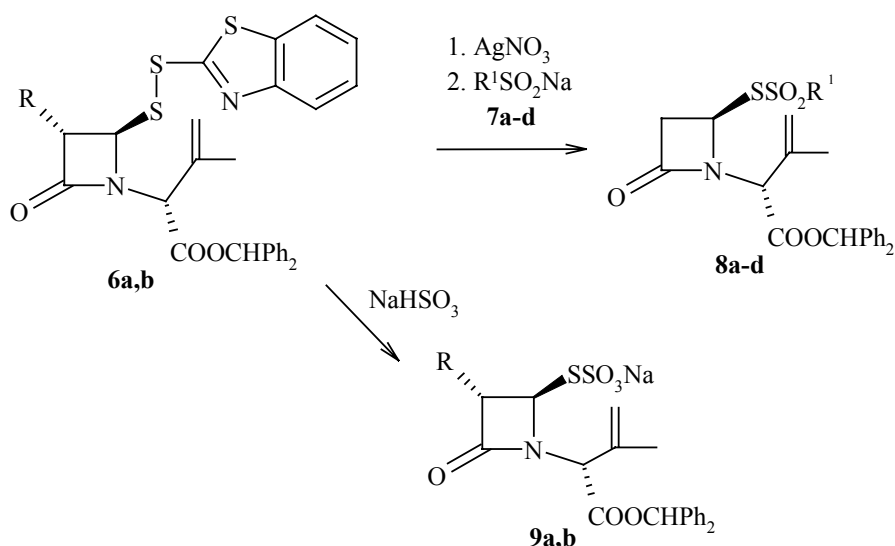
Образование смеси изомеров **4e** и **4f** при взаимодействии пенициллина **1b** с аллилбромидом **3c** указывает на депротонирование метиленовой группы в 4-алкилсульфонильном заместителе под действием ДБУ, приводящее к миграции двойной связи.



При взаимодействии ДБУ с сульфеном 6β-(*трет*-бутоксикарбонил)-аминопеницилланата **1c**, наряду с депротонированием атома С(3) и разрывом тиазолидинового цикла, имеет место обращение конфигурации при атоме С(6) и образование смеси 3*R*- и 3*S*-изомерных азетидинонов-2 (**4g**). Изомерные 3-амино-4-метилсульфонилазетидиноны **4h** и **4i**, образующиеся в результате обработки соединения **4g** трифторуксусной кислотой, удалось выделить из реакционной смеси в индивидуальном виде с помощью препаративной колоночной хроматографии.



Нуклеофильное замещение 2-тиобензотиазолильной группы в 4-дитио-замещенных азетидинонах-2 **6** натриевыми солями сульфоновых кислот **7** или бисульфитом натрия, согласно методам, приведенным в патентах [6, 7], привело к получению ранее неизвестных 4-сульфонилтио- и 4-сульфотио-азетидинонов-2 **8a-d** и **9a,b**.



6, 9 a R = H, **b** R = Cl; **7, 8 a** R¹ = Me, **b** R¹ = 4-MeC₆H₄, **c** R¹ = 4-MeOCONHC₆H₄,
d R¹ = 2-нафтил

Биологические свойства производных 1,3,4-тризамещенных азетидинов-2

№	Соединение	Цитотоксический эффект (мкг/мл) и специфическая NO-генерирующая способность в отношении опухолевых клеток*					
		HT-1080			MG-22A		
		TD ₅₀ (CV)	TD ₅₀ (MTT)	TG ₁₀₀	TD ₅₀ (CV)	TD ₅₀ (MTT)	TG ₁₀₀
1	1a	>100	100	36	>100	100	43
2	1b	>100	>100	8	>100	>100	7
3	1c	>100	>100	6	>100	>100	9
4	4a	>100	>100	3	>100	>100	5
5	4b	>100	>100	2	>100	>100	6
6	4c	57	54	200	24	28	200
7	4d	43	93	67	13	16	44
8	4e, 4f	6	4.9	250	8.2	9.5	250
10	4g	>100	>100	20	22	21.3	40
11	4h	>100	>100	15	27	10	50
12	4i	>100	>100	21	37	>100	59
13	8a	2.8	30	400	0.8	9.0	450
14	8b	8.7	10	500	6.8	4.5	450
15	8c	4	35.7	200	5.6	5	250
16	8d	26.8	39.2	150	34.3	46.4	100
17	9a	53	52	500	52	48	600
18	9b	56	60	286	48	50	750

* TD₅₀ – концентрация, обеспечивающая 50% гибель клеток; CV – кристаллический фиолетовый; MTT – окрашивание бромидом 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия; TG₁₀₀ – специфическая NO генерирующая способность [9].

Биологическая часть исследований *in vitro* включала определение цитотоксических свойств синтезированных веществ в отношении монослойных раковых клеток, а также их способности инициировать биосинтез радикалов оксида азота (TG₁₀₀), высокая реакционная способность которых является важной составляющей цитотоксического эффекта [8, 9].

Концентрации веществ TD₅₀ определялись по стандартной методике на четырех линиях опухолевых клеток: HT-1080 (фибросаркома человека), MG-22A (мышьяная гепатома), В 16 (мышьяная меланома) и Neuro 2A (мышьяная нейробластома) [9].

Согласно проявленному биологическому эффекту, синтезированные соединения можно разделить на три группы. В первую входят вещества, не обладающие цитотоксическими свойствами в концентрациях до 100 мкг/мл. К ним относятся исходные сложные эфиры сульфонов пенициллановых кислот **1a–c**, 4-сульфонил-3,3-дигидроазетидиноны-2 **4a,b** и 4-метилсульфонил-3-аминоазетидиноны-2 с защищенной и свободной аминогруппой **4g–i** (табл. 1, № 1–5, 10–12).

Биологические свойства производных 1,3,4-тризамещенных азетидинов-2

№	Соединение	Цитотоксический эффект (мкг/мл) и специфическая NO-генерирующая способность в отношении опухолевых клеток					
		В 16			Neuro 2A		
		TD ₅₀ (CV)	TD ₅₀ (MTT)	TG ₁₀₀	TD ₅₀ (CV)	TD ₅₀ (MTT)	TG ₁₀₀
1	4e, 4f	6.2	8.8	200	4.1	4.5	150
2	8a	3.0	38	450	5.3	58	400
3	8b	7.8	10.4	450	47	58	400
4	8c	<1	<1	200	59	53	100

Вторая группа, характеризующаяся умеренным цитотоксическим эффектом, представлена 4-сульфонил-3-хлоразетидинонами-2 **4c,d** и натриевыми солями 4-сульфотиоазетидинов-2 **9a,b** (табл. 1, № 6, 7, 17, 18).

В третью группу наиболее активных веществ, распространяющих свое цитотоксическое действие на широкий диапазон опухолевых клеток, вошли изомерная смесь 4-(проп-2-енилсульфонил)- и 4-(*транс*-проп-1-енилсульфонил)азетидинов-2 **4e,f** и все представители группы 4-сульфонилтиоазетидинов-2 **8a–c** (табл. 1 и 2). При этом, как и в [1, 2], для всех трех групп веществ наблюдается хорошая корреляция между цитотоксической концентрацией и интенсивностью внутриклеточной генерации радикалов оксида азота, свидетельствующая о взаимосвязи этих двух биологических эффектов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H сняты на спектрометре Bruker WH-90/DS (90 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС. Микроаналитические данные определены с помощью анализатора Carlo Erba 1108. Контроль за ходом реакции осуществлялся методом ТСХ на пластинках Merck Kieselgel, с УФ проявлением. Для препаративной колоночной хроматографии применялся силикагель марки Merck Kieselgel (0.063–0.230 мм). В экспериментах использовались реагенты и материалы фирм Aldrich, Acros и Sigma.

Бензиловый эфир сульфона 6β-(*трет*-бутоксикарбонил)аминопенициллановой кислоты (1c). К раствору 2.0 г (4.92 ммоль) бензинового эфира 6β-(*трет*-бутоксикарбонил)аминопенициллановой кислоты в 40 мл дихлорметана при 0 °С добавляют 3.30 г (14.28 ммоль) 75% 3-хлорнадбензойной кислоты. Раствор перемешивают при комнатной температуре 1 ч, разбавляют 20 мл дихлорметана, промывают 50 мл 5% раствора Na₂SO₃, 2 × 50 мл 5% раствором Na₂CO₃, сушат над безводным Na₂SO₄. Растворитель упаривают при пониженном давлении и остаток фракционируют на хроматографической колонке элюентом этилацетат–гексан, 1:3. Фракции с R_f 0.30 объединяют и упаривают. Получают 1.5 г (69%) соединения **1c** с т. пл. 70–73 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.44 (12H, уш. с, *t*-Bu, CH₃); 1.51 (3H, с, CH₃); 4.44 (1H, с, 3-H); 4.71 (1H, д, J = 4, 5-H); 5.11 и 5.26 (2H, АВ-система, J = 12, CH₂); 5.71–5.93 (2H, м, 6-H, NH); 7.33 (5H, с, C₆H₅). Найдено, %: С 59.29; Н 6.49; N 6.92. C₂₀H₂₆N₂O₅S. Вычислено, %: С 59.09; Н 6.45; N 6.89.

4-Сульфонилзамещенные азетидиноны-2 4a-g. К 0.5 ммоль сульфона эфира пенициллановой кислоты **1a-c** в 7 мл дихлорметане при 0 °С добавляют 0.6 ммоль ДБУ. Полученную смесь выдерживают при комнатной температуре 5 мин, после чего к ней добавляют 0.5 ммоль органического галогенида **3a-d**. Смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре, разбавляют 15 мл дихлорметана, промывают 10 мл 0.5 н HCl, 2 × 10 мл 5% раствора NaCl и сушат над безводным Na₂SO₄. Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток фракционируют на хроматографической колонке с силикагелем в системе этилацетат-гексан, 1:3. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяют и упаривают.

Бензгидриловый эфир 2-[4(R)-метилсульфонил-2-оксоазетидинил-1]-2-(изопропилиден)уксусной кислоты (4a). А. Соединение в виде аморфного вещества получают взаимодействием пенициллина **1a** с **3a** с выходом 72%. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 2.11 (3H, с, CH₃); 2.28 (3H, с, CH₃); 2.53 (3H, с, SO₂CH₃); 3.17 (1H, д, д, J = 16, J = 6, 3-H *cis*); 3.41 (1H, д, д, J = 16, J = 3, 3-H *trans*); 4.88 (1H, д, д, J = 6, J = 3, 4-H); 6.93 (1H, с, C₆H₅); 7.31 (10H, с, C₆H₅). Найдено, %: С 64.12; Н 5.75; N 3.48. C₂₂H₂₃NO₅S. Вычислено, %: С 63.90; Н 5.61; N 3.39.

Б. Идентичное соединение получают взаимодействием пенициллина **1a** и иодида **3d**. Выход 52%.

Бензгидриловый эфир 2-[4(R)-бензилсульфонил-2-оксоазетидинил-1]-2-(изопропилиден)уксусной кислоты (4b) в виде масла получают взаимодействием пенициллина **1a** с **3b**. Выход 15%. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 2.13 (3H, с, CH₃); 2.31 (3H, с, CH₃); 2.98 (1H, д, д, J = 16, J = 5, 3-H *cis*); 3.19 (1H, д, д, J = 16, J = 2, 3-H *trans*); 3.86 и 4.11 (2H, АВ-система, J = 15, SO₂CH₂); 4.80 (1H, д, д, J = 2, J = 5, 4-H); 6.91 (1H, с, C₆H₅); 7.22–7.56 (15H, м, 3C₆H₅). Найдено, %: С 68.74; Н 5.66; N 2.73. C₂₈H₂₇NO₅S. Вычислено, %: С 68.69; Н 5.56; N 2.86.

Бензгидриловый эфир 2-[4(R)-метилсульфонил-3(S)-хлор-2-оксоазетидинил-1]-2-(изопропилиден)уксусной кислоты (4c). А. Соединение в виде аморфного вещества получено взаимодействием **1b** и **3a**. Выход 23%. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 2.07 (3H, с, CH₃); 2.31 (3H, с, CH₃); 2.71 (3H, с, SO₂CH₃); 5.02 (1H, уш. с, 4-H); 5.09 (1H, уш. с, 3-H); 5.15 и 5.40 (2H, АВ-система, J = 12, C₆H₅); 7.40 (5H, с, C₆H₅). Найдено, %: С 51.76; Н 4.97; N 3.86. C₁₆H₁₈ClNO₅S. Вычислено, %: С 51.68; Н 4.88; N 3.77.

Б. Идентичное соединение получают взаимодействием **1b** и **3d**. Выход 19%.

Бензиловый эфир 2-[4(R)-бензилсульфонил-3(S)-хлор-2-оксоазетидинил-1]-2-(изопропилиден)уксусной кислоты (4d) в виде аморфного вещества получают взаимодействием **1b** и **3b**. Выход 32%. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 2.09 (3H, с, CH₃); 2.31 (3H, с, CH₃); 4.06 и 4.26 (2H, АВ-система, J = 15, SO₂CH₂); 4.82 (1H, д, J = 1, 4-H); 4.93 (1H, д, J = 1, 3-H); 5.06 и 5.24 (2H, АВ-система, J = 12, C₆H₅); 7.40 (10H, с, 2C₆H₅). Найдено, %: С 59.13; Н 5.07; N 3.26. C₂₂H₂₂ClNO₅S. Вычислено, %: С 58.99; Н 4.95; N 3.13.

Бензиловые эфиры 2-[4(R)-(проп-2-енил)сульфонил-3(S)-хлор-2-оксоазетидинил-1]-2-(изопропилиден)уксусной кислоты (4e) и 2-[4(R)-(транс-проп-1-енилсульфонил)-3(S)-хлор-2-оксоазетидинил-1]-2-(изопропилиден)уксусной кислоты (4f). Смесь изомерных соединений получают взаимодействием **1b** и **3c**. Выход 23%. Согласно данным ВЭЖХ (Ultrasphere Si, система хлороформ-гексан, 20:80), соотношении **4e** и **4f** 1:3, их суммарное содержание в выделенном веществе составляет >97%. Найдено, %: С 54.54; Н 4.99; N 3.76. C₁₈H₂₀ClNO₅S. Вычислено, %: С 54.34; Н 5.07; N 3.52.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц), **4e**: 2.09 (3H, с, CH₃); 2.31 (3H, с, CH₃); 3.42–3.74 (2H, м, CH₂-аллил); 4.88 (1H, д, J = 2, 4-H); 5.01 (1H, д, J = 2, 3-H); 5.24–5.44 (4H, м, C₆H₅, =CH₂); 5.44–5.80 (1H, м, CH-аллил); 7.33 (5H, с, C₆H₅); **4f**: 1.84 (3H, д, д, J = 7, J = 1.6, CH₃ пропенил); 2.06 (3H, с, CH₃); 2.27 (3H, с, CH₃); 4.88 (1H, д, J = 2, 4-H); 5.01 (1H, д, J = 2, 3-H); 5.11 и 5.33 (2H, АВ-система, J = 12, C₆H₅); 5.90 (1H, д, д, J = 14, J = 1.6, 1-H пропенил); 6.82 (1H, д, д, J = 14, J = 7, 2-H пропенил); 7.33 (5H, с, C₆H₅).

Бензиловый эфир 2-[4(R)-(метилсульфонил)-3-трет-бутоксикарбониламино-2-оксоазетидинил-1]-2-(изопропилиден)уксусной кислоты (4g) в виде аморфного вещества получают взаимодействием **1b** и **3a**. Выход 40%. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.46 (9H, с, *t*-Bu); 2.07 (3H, с, CH₃); 2.31 (3H, с, CH₃); 2.71 (3H, с, SO₂CH₃); 5.02 (1H, уш. с, 4-H); 5.09 (1H, уш. с, 3-H); 5.15 и 5.40 (2H, АВ-система, J = 12, C₆H₅);); 5.65–5.75 (1H, м, NH); 7.40 (5H, с, C₆H₅). Найдено, %: С 55.87; Н 6.32; N 6.30. C₂₈H₂₀N₂O₇S. Вычислено, %: С 55.74; Н 6.24; N 6.19.

Бензиловый эфир 2-[4(R)-(метилсульфонил-3(R)-амино-2-оксоазетидинил-1]-2-(изопропилиден)уксусной кислоты (4h), **бензиловый эфир 2-[4(R)-(метилсульфонил-3(S)-амино-2-оксоазетидинил-1]-2-(изопропилиден)уксусной кислоты (4i)**. Растворяют 650 мг (1.43 ммоль) соединения **4g** при 0 °С в 2 мл дихлорметана и 3 мл трифторуксусной кислоты. Раствор перемешивают 2 ч при 0 °С и 1 ч при комнатной температуре, разбавляют 70 мл дихлорметана, промывают 50 мл 5% K₂CO₃ до нейтральной реакции, водой и сушат над безводным Na₂SO₄. Растворитель упаривают при пониженном давлении и остаток фракционируют этилацетатом на хроматографической колонке. Фракции с R_f 0.48 содержат 100 мг (20%) эфира **4h**, т. пл. 90–92 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 2.06 (2H, уш. с, NH₂); 2.15 (3H, с, CH₃); 2.26 (3H, с, CH₃); 2.88 (3H, с, SO₂CH₃); 4.53 (1H, д, J = 5, 4-H); 4.95 (1H, д, J = 5, 3-H); 5.11, 5.31 (2H, АВ-система, J = 13, CH₂Ph); 7.37 (5H, с, C₆H₅). Найдено, %: С 54.81; Н 5.62; N 7.60. C₁₆H₂₀N₂O₅S. Вычислено, %: С 54.53; Н 5.72; N 7.95.

Фракции с R_f 0.31 содержат 51 мг (10%) эфира **4i** в виде маслообразного вещества 98% чистоты, согласно данным ВЭЖХ (Zorbax RxC₁₈, подвижная фаза ацетонитрил–вода, 45:55). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.69 (2H, уш. с, NH₂); 2.04 (3H, с, CH₃); 2.26 (3H, с, CH₃); 2.66 (3H, с, SO₂CH₃); 4.57 (1H, д, J = 2, 4-H); 4.66 (1H, д, J = 2, 3-H); 5.11 и 5.33 (2H, АВ-система, J = 13, CH₂Ph); 7.37 (5H, с, C₆H₅).

4-Сульфонилазетидиноны-2 8a–d. К 0.5 ммоль бензгидрилового эфира 2-[4-(2-бензотиазолилдитио)-2-оксоазетидинил-1]-2-(изопропенил)уксусной кислоты (**6a**) в 5 мл смеси ацетон–вода, 9:1, добавляют 105 мг (0.5 ммоль) нитрата серебра, смесь перемешивают при комнатной температуре 30 мин и затем к ней добавляют 0.5 ммоль сульфидата натрия **7a–d** в 5 мл смеси ацетон–вода, 9:1. Смесь перемешивают 2 ч при комнатной температуре и фильтруют через слой целлита. Полученный раствор сушат над безводным Na₂SO₄. Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток фракционируют на хроматографической колонке с силикагелем в системе этилацетат–гексан, 3:2. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяют и упаривают.

Бензгидриловый эфир 2-(4-метилсульфонилтио-2-оксоазетидинил-1)-2-(изопропенил)уксусной кислоты (8a) в виде аморфного вещества получают взаимодействием соединений **6a** и **7a**. Выход 21%. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.88 (3H, с, CH₃); 3.24 (1H, д, д, J = 16, J = 2, 3-H *trans*); 3.31 (3H, с, SO₂CH₃); 3.71 (1H, д, д, J = 16, J = 5, 3-H *cis*); 4.93 (2H, д, J = 7, =CH₂); 5.11 (1H, д, J = 1, NCHCOO); 5.68 (1H, д, д, J = 5, J = 2, 4-H); 7.00 (1H, с, CHPh₂); 7.35 (10H, с, 2C₆H₅). Найдено, %: С 59.46; Н 5.37; N 3.16. C₂₂H₂₃NO₅S₂. Вычислено, %: С 59.30; Н 5.20; N 3.14.

Бензгидриловый эфир 2-[4-(4-толил)сульфонилтио-2-оксоазетидинил-1]-2-(изопропенил)уксусной кислоты (8b) в виде аморфного вещества получают взаимодействием соединений **6a** и **7b**. Выход 35%. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.62 (3H, с, CH₃); 2.31 (3H, с, CH₃Ph); 2.91 (1H, д, д, J = 2, J = 16, 3-H *trans*); 3.53 (1H, д, д, J = 16, J = 5, 3-H *cis*); 4.66 (2H, д, J = 7, =CH₂); 4.89 (1H, д, J = 1, NCHCOO); 5.37 (1H, д, д, J = 5, J = 2, 4-H); 7.04 (1H, с, CHPh₂); 7.17 и 7.67 (4H, два д, J = 8, C₆H₄); 7.42 (10H, с, 2C₆H₅). Найдено, %: С 63.91; Н 5.26; N 2.66. C₂₈H₂₇NO₅S₂·0.25H₂O. Вычислено, %: С 63.85; Н 5.35; N 2.62.

Бензгидриловый эфир 2-[4-(4-метоксикарбониламинофенил)сульфонилтио-2-оксоазетидинил-1]-2-(изопропенил)уксусной кислоты (8c) получают взаимодействием соединений **6a** и **7c**. Выход 31%, т. пл. 60–63 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.77 (3H, с, CH₃); 2.99 (1H, д, д, J = 17, J = 2, 3-H *trans*); 3.52 (1H, д, д, J = 17, J = 6, 3-H *cis*); 3.80 (3H, с, OCH₃); 4.75 (2H, д, J = 7, =CH₂); 4.97 (1H, д, J = 1, NCHCOO); 5.46 (1H, д, д, J = 6, J = 2, 4-H); 6.82 (1H, уш. с, NH); 6.91 (1H, уш. с, CHPh₂); 7.35 (10H, с, 2C₆H₅) 7.79 и 7.82 (4H, два д, J = 10, C₆H₄). Найдено, %: С 59.99; Н 4.86; N 4.82. C₂₉H₂₈N₂O₇S₂. Вычислено, %: С 60.29; Н 4.89; N 4.64.

Бензгидриловый эфир 2-[4-(2-нафтил)сульфонилтио-2-оксоазетидинил-1]-2-(изопропенил)уксусной кислоты (8d) получают взаимодействием соединений **6a** и **7d**. Выход 36%, т. пл. 45–48 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.73 (3H, с, CH₃); 2.97 (1H, д, д, J = 15, J = 3, 3-H *trans*); 3.50 (1H, д, д, J = 15, J = 6, 3-H *cis*); 4.71 (2H, д, J = 12, =CH₂); 4.89 (1H, д, J = 1, NCHCOO); 5.53 (1H, д, д, J = 6, J = 3, 4-H); 6.82 (1H, с, CHPh₂); 7.26 (10H, с, 2C₆H₅) 7.57–8.04 (6H, м, 3-Н–8-Н нафтил); 8.42 (1H, с, 1Н нафтил). Найдено, %: С 66.7; Н 4.88; N 2.51. C₃₁H₂₇NO₅S₂. Вычислено, %: С 66.15; Н 4.82; N 2.57.

Натриевая соль 2-[4-сульфотио-2-оксоазетидинил-1]-2-(изопропенил)уксусной кислоты (9a). К 209 мг (0.37 ммоль) соединения **6a** в смеси 10 мл ТГФ и 3 мл воды добавляют 40 мг (0.38 ммоль) NaHSO₃. Смесь перемешивают при комнатной температуре

30 мин и упаривают. Остаток растворяют в воде и фильтруют. Фильтрат упаривают, остаток растворяют в абсолютном этаноле, фильтруют и упаривают. Получают 150 мг (80%) соединения **9a** с т. пл. 86–88 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м. д. (J, Гц): 1.75 (3H, с, CH₃); 2.86 (1H, д, д, J = 16, J = 3, 3-H *trans*); 3.53 (1H, д, д, J = 16, J = 6, 3-H *cis*); 5.00 (2H, уш. с, =CH₂); 5.15 (1H, с, NCHCOO); 5.24 (1H, к, J = 6, J = 3, 4-H); 6.82 (1H, с, C₁HPh₂); 7.42 (10H, с, 2C₆H₅). Найдено, %: 50.86; Н 4.33; N 2.82. C₂₁H₂₀NNaO₆S₂·1.5H₂O. Вычислено, %: С 50.80; Н 4.66; N 2.96.

Натриевая соль 2-[4(R)-сульфотио-3(S)-хлор-2-оксоазетидинил-1]-2-(изопропенил)-уксусной кислоты (9b). Соединение **9b** получают в виде аморфного вещества аналогично **9a** исходя из соединения **6b**. Выход 75%. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м. д. (J, Гц): 1.77 (3H, с, CH₃); 5.02 (2H, уш. с, =CH₂); 5.11 (1H, с, NCHCOO); 5.20 (1H, д, J = 1, 4-H); 5.26 (1H, д, J = 1, 3-H); 6.89 (1H, с, C₁HPh₂); 7.40 (10H, с, 2C₆H₅). Найдено, %: 48.34; Н 3.90; N 2.71. C₂₁H₁₉ClNNaO₆S₂·H₂O. Вычислено, %: С 48.32; Н 4.05; N 2.68.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. G. Veinberg, R. Bokaldere, K. Dikovskaya, M. Vorona, D. Musel, H. Kazhoka, I. Turovsky, I. Shestakova, I. Kanepa, I. Domrachova, E. Lukevics, *Chem. Heterocycl. Comp.*, **34**, 1266 (1998).
2. Г. Вейнберг, Р. Бокалдере, К. Диковская, М. Ворона, И. Канепа, И. Шестакова, Э. Лукевиц, *XTC*, 680 (2003).
3. C. M. Pant, R. J. Stoodley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1366 (1978).
4. I. Lukič, *Org. Prep. Proc. Int. Briefs*, **31**, 352 (1999).
5. K. Prasad, G. Schulz, H. Hamberger, P. Stutz, *Heterocycles*, **19**, 291 (1982).
6. S. Torii, H. Tanaka, M. Sasaoka, S. Nagao, S. Uto, S. Hayase, T. Shiroy, *Ger. Offen. DE 3443225*; *Chem. Abstr.*, **103**, 123265 (1985).
7. Fujisava Pharmaceutical Co., Ltd., *Jpn. Pat.* 57. 57474; *Chem. Abstr.*, **98**, 197890 (1983).
8. J. F. Jr. Kerwin, F. R. Jr. Lancaster, P. L. Feldman, *J. Med. Chem.*, **38**, 4343 (1995).
9. G. A. Veinberg, I. Shestakova, N. Grigan, D. Musel, I. Kanepa, I. Domrachova, V. Grigoryeva, O. Zharkova, I. Turovskis, I. Kalvinsh, A. Strakovs, E. Lukevics, *Eur. J. Med. Chem.*, **33**, 755 (1998).

Латвийский институт органического
синтеза, Puga LV-1006
e-mail: veinberg@osi.lv

Поступило в редакцию 07.12.2002