

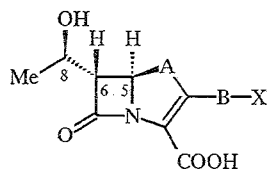
Н. Н. Романова, Т. Г. Талло, Ю. Г. Бундель

СИНТЕЗ И СТЕРЕОХИМИЯ ХИРАЛЬНЫХ  
АЗЕТИДИНОВ-2 И АЗЕТИДИНТИОНОВ-2

3\*. СТЕРЕОНАПРАВЛЕННОЕ ПОСТРОЕНИЕ  $\beta$ -ЛАКТАМНОГО  
ФРАГМЕНТА МОЛЕКУЛЫ ТИЕНАМИЦИНА

Показана возможность *транс*-стереоспецифичного введения  $\alpha$ -гидроксиэтильной группы в положение 3' 4-метил-1-( $\alpha$ -метилбензил)азетидинона-2. При этом стереохимия асимметрических центров C(3'), C(3) и C(4), полученных в большем количестве диастереомеров 3- $\alpha$ -гидроксиэтильного производного и соответствующих трех смежных хиральных центров C(8), C(6) и C(5) в тиенамицине, одинакова.

Почти двадцать лет прошло со времени открытия тиенамицина (I), имеющего, в отличие от пенициллинов и цефалоспоринов,  $\alpha$ -гидроксиэтильную группу в положении 3  $\beta$ -лактамного кольца вместо привычной амидогруппы и необычную *транс*-конфигурацию заместителей в  $\beta$ -лактамном кольце, а также являющегося ингибитором  $\beta$ -лактамного кольца и проявляющего широчайший спектр антимикробного действия. Среди других  $\beta$ -лактамных антибиотиков пеницевого и карбапенемового ряда, описанных в литературе, до сих пор не появился конкурент тиенамицину по его исключительному биологическому действию.



(8*R*, 6*S*, 5*R*)-Ia, б

I а A = CH<sub>2</sub>, B = S карбапенемы, X = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> тиенамицин;  
б A = S, B = CH<sub>2</sub> пенымы

Одной из наиболее распространенных стратегий в синтезе тиенамицина является стереоконтролируемое получение 3,4-*транс*-3-( $\alpha$ -гидроксиэтил)-азетидинона-2 с той же, что и у тиенамицина, стереохимией трех смежных хиральных центров C(3'), C(3) и C(4) и дальнейшее построение карбапенемовой кольцевой системы на его основе. Для этой цели необходимо, чтобы заместитель у атома C(4) легко трансформировался в ацилоксигруппу, а заместитель у атома азота снимался в мягких условиях. Существует ряд методов синтеза 3,4-*транс*-(3*S*, 3'*R*)-диастереоизомеров различных 3-( $\alpha$ -гидроксиэтил)азетидинонов-2, основанных на использовании в качестве исходных оптически чистых природных соединений, таких, как 6-аминопенициллановая кислота [2, 3], *L*-треонин [4], *L*-аспарагиновая кислота [5], аминоксахара [6], а также коммерчески доступный (Fluka) (*R*)-(+)- или (*S*)-(-)-этиловый эфир  $\beta$ -гидроксимасляной кислоты [7].

\* Сообщение 2 см. [1]

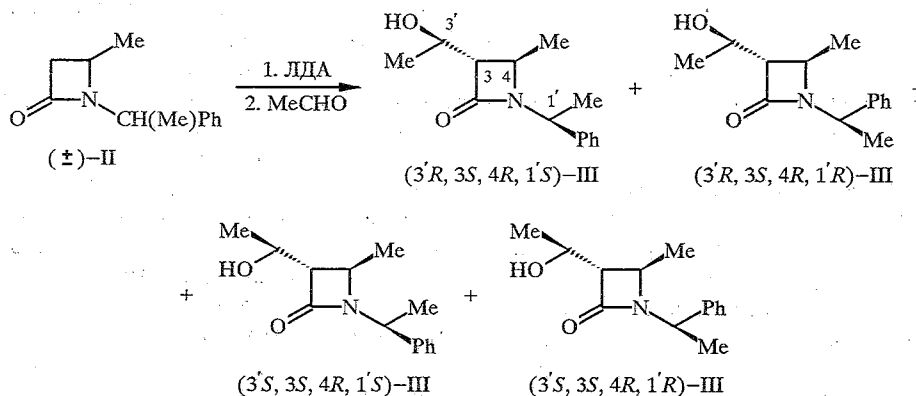
Однако важнейшей реакцией в синтезе тиенамицина и родственных ему карбапенемовых антибиотиков продолжает оставаться  $\alpha$ -гидроксиэтилирование 1,4-дизамещенных азетидинов-2 *транс*-стереоспецифическим способом. Диастереоселективность этой реакции определяется природой обоих заместителей  $\beta$ -лактамого цикла [8, 9].

Реакции литиевых производных 4-замещенных азетидинов-2 с ацетальдегидом идут с высокой 3,4-*транс*-стереоселективностью, достигающей 76...100% [10—17]. В связи с образованием нового хирального экзоциклического центра C(3') в реакции  $\alpha$ -гидроксиэтилирования азетидинов-2 соотношение диастереомеров меняется от 1 : 1 [10] до 4 : 1 [13].

Выше отмечалось, что при разработке путей синтеза тиенамицина и его аналогов на основе 4-замещенных азетидинов-2 существенную роль играет выбор защитной группы. Например, в случае триалкилсилильной группы *транс*-стереоселективность не является максимальной (85%) и соотношение диастереомеров относительно трех хиральных центров 46 : 37 [14]. Другой хорошей защитной группой является диалкиламинотетильная, приводящая к *транс*-стереоспецифичности, но с соотношением диастереомеров 1 : 1 [10]. Наилучшее соотношение диастереоизомеров, равное 4 : 1, обнаружено при гидроксиэтилировании 1,4-диарилазетидинов-2 [13].

Ранее нами циклизацией (3'S,3S)- и (3'S,3R)-диастереомеров  $\beta$ -амино-масляной кислоты [17] были получены соответственно (1'S,4S)- и (1'S,4R)-диастереомеры 4-метил-1-( $\alpha$ -метилбензил)азетидинона-2 (II) [18], доказана их абсолютная конфигурация и изучены хироптические свойства [1]. Показано, что совместное действие двух индуцирующих центров C(1') и C(4) обеспечивает полную *транс*-стереоспецифичность метилирования обоих (1'S,4S)- и (1'S,4R)-диастереомеров азетидинона II. Мы показали также, что заместитель у атома азота легко снимается натрием в жидком аммиаке без затрагивания асимметрических центров C(3) и C(4) [18, 19]. В связи с этим представлялось целесообразным изучить стереохимию  $\alpha$ -гидроксиэтилирования 4-метил-1-( $\alpha$ -метилбензил)азетидинона-2 (II) и возможность построения  $\beta$ -лактамого фундамента тиенамицина (I).

При действии избытка ацетальдегида на литиевое производное азетидинона ( $\pm$ )-II хроматографически мы выделили с выходом 48% 3,4-*транс*-3-( $\alpha$ -гидроксиэтил)-4-метил-1-( $\alpha$ -метилбензил)азетидинон-2 (III), состав и структура которого подтверждены данными элементного анализа и масс-спектрометрии. По данным ПМР (Bruker WM-400), полученное соединение представляет собой смесь четырех диастереомерных рацематов в соотношении 3 : 3 : 1 : 1\*:



\* Для простоты восприятия на схеме каждый из диастереомерных рацематов представлен одной из энантиомерных форм.

Величина вицинальной константы  $^3J_{34}$  для всех четырех изомеров, равная 2,2 Гц, свидетельствует о *транс*-ориентации заместителей. Следовательно, при взаимодействии литиевого производного азетидинона-2 II с ацетальдегидом наблюдается стереоспецифичное образование  $\alpha$ -гидроксиэтильного производного III только с 3,4-*транс*-геометрией и с преобладанием двух из четырех возможных 3,4-*транс*-диастереомерных рацематов. С помощью повторной колоночной хроматографии удается достигнуть существенного обогащения смеси этими диастереомерными рацематами с соотношением 16 : 16 : 1 : 1. В спектре ПМР смеси сигналы (дублеты квадруплетов) протонов 4-Н для двух диастереомерных рацематов, образующихся в большем количестве (3,55 и 3,63), и квадруплеты, отвечающие протонам 3'-Н для тех же диастереомеров (4,14 и 4,07 м. д.), проявляются в более слабых полях, чем сигналы тех же протонов для двух минорных диастереомерных рацематов (д. к 3,29 и 3,38 м. д. и к 4,02 и 3,94 м. д. соответственно).

Поскольку для (8*R*)-тиенамицина (I) сигналы протонов 5-Н и 8-Н (для азетидинона-2 4-Н и 3'-Н соответственно) также находятся в более слабом поле, чем для (8*S*)-диастереомеров [13, 20], то пространственное строение полученных нами двух преимущественно образующихся диастереомерных рацематов азетидинона III, по данным спектра ПМР, соответствует (8*R*, 6*S*, 5*R*)-стереохимии  $\beta$ -лактамного фрагмента молекулы природного тиенамицина I и отвечает (3'*R*, 3*S*, 4*R*, 1'*S*)- и (3'*R*, 3*S*, 4*R*, 1'*R*)-конфигурациям  $\beta$ -лактамного цикла.

Таким образом, предлагаемый путь к азетидинону III, являющемуся  $\beta$ -лактамной основой тиенамицина и родственных карбапенемовых и пенемовых антибиотиков, использующий промышленно доступные вещества ( $\alpha$ -метилбензиламин как источник хиральности и *транс*-кетоновую кислоту) [9], является предпочтительным по сравнению с существующими ввиду его простоты, доступности исходных материалов и многообразия синтетических возможностей.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектр записан на спектрометре UR-20 в пленке, УФ спектр — на приборе Varian Cary-15. Спектры ПМР сняты в дейтерохлороформе на спектрометре Bruker WM-400 при комнатной температуре с внутренним стандартом ТМС.

3,4-*транс*-( $\alpha$ -Гидроксиэтил)-4-метил-1-( $\alpha$ -метилбензил)азетидинон-2 (III). К 2,72 ммоль диизопропиламида лития, полученного из 2,72 ммоль диизопропиламина в 4 мл ТГФ и 1,3 мл (2,72 ммоль) 2 н. гексанового раствора бутиллития, в атмосфере аргона при  $-78^\circ\text{C}$  по каплям при перемешивании добавляют 2,27 ммоль ( $\pm$ )-азетидинона II в 5 мл ТГФ. Через 30 мин добавляют по каплям 1 мл (6 ммоль) ацетальдегида и перемешивают полученную смесь 45 мин при температуре  $-78^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь нейтрализуют ледяной уксусной кислотой до pH 5...6 и упаривают в вакууме. Остаток промывают водой и экстрагируют этилацетатом. Сушат сульфатом магния. После удаления растворителя хроматографируют на колонке (кисельгель 100, арт. 10184 Merck, гексан—этилацетат, 1 : 1). Получают 0,168 г (25%) исходного азетидинона II, 0,3 г (48%) смеси четырех диастереомерных рацематов азетидинона III в соотношении 3 : 3 : 1 : 1. ИК спектр: 1735 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 3430  $\text{cm}^{-1}$  (O—H); УФ спектр (гексан),  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ): 255 (150). Спектр ПМР двух диастереомерных рацематов, полученных в большем количестве: 1,07 и 1,20 (3 Н, д, 4-CH<sub>3</sub>), 1,25 (3 Н, д, 1'-CH<sub>3</sub>), 1,60 и 1,69 (3 Н, д, 3'-CH<sub>3</sub>), 2,66 (1 Н, м, 3-Н), 2,81 (1 Н, уш. с, ОН), 3,55 и 3,63 (1 Н, д, к, 4-Н), 4,07 и 4,14 (1 Н, к, 3'-Н), 4,65 и 4,92 (1 Н, к, 1'-Н), 7,25...7,36 м. д. (5 Н, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Спектр ПМР двух минорных диастереомерных рацематов: 1,07 и 1,19 (3 Н, д, 4-CH<sub>3</sub>), 1,20 (3 Н, д, 1'-CH<sub>3</sub>), 1,61 и 1,69 (3 Н, д, 3'-CH<sub>3</sub>), 2,66 (1 Н, м, 3-Н), 2,81 (1 Н, уш. с, O—H), 3,29 и 3,38 (1 Н, д, к, 4-Н), 3,94 и 4,02 (1 Н, к, 3'-Н), 4,64 и 4,93 (1 Н, к, 1'-Н), 7,25...7,36 м. д. (5 Н, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

При повторном хроматографическом разделении 100 мг полученной смеси на колонке с тем же носителем при элюировании хлороформом выделили 33,8 мг смеси диастереомерных рацематов III в соотношении 16 : 16 : 1 : 1 по спектру ПМР.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, код проекта 93-03-4593.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дунина В. В., Романова Н. Н. // ЖОрХ. — В печати.
2. Fliri H., Mak Ch.-P. // J. Org. Chem. — 1985. — Vol. 50. — P. 3438.
3. Pat. 905784 Belg. / Uyso S. // С. А. — 1988. — Vol. 108. — 37494.
4. Hanessian S., Desilets D., Bennani Y. L. // J. Org. Chem. — 1990. — Vol. 55. — P. 3098.
5. Reider P. J., Grabowski E. J. J. // Tetrah. Lett. — 1982. — Vol. 23. — P. 2293.
6. Ha D.-C., Hart D. J. // Tetrah. Lett. — 1987. — Vol. 28. — P. 4489.
7. Hart D. J., Ha D.-C. // Chem. Rev. — 1989. — Vol. 89. — P. 1447.
8. Романова Н. Н. // ХГС. — 1990. — № 9. — С. 1155.
9. Romanova N. N., Bundel' Ju. G. // XIII Intern. Symp. on Medicinal Chemistry: Abstracts Book. — Paris, 1994. — P. 147.
10. Hamlet A. B., Durst T. // Canad. J. Chem. — 1983. — Vol. 61. — P. 411.
11. Shinkai I., Liu T., Reamer R. A., Sletzing M. // Tetrah. Lett. — 1982. — Vol. 23. — P. 4899.
12. Bateson J. H., Quinn A. M., Smale T. C., Southgate R. // J. Chem. Soc. Perkin I. — 1985. — N 11. — P. 2219.
13. Otto H. H., Mayrhofer R., Bergmann H. J. // Ann. — 1983. — N 7. — S. 1159.
14. Bouffard F. A., Christensen B. G. // J. Org. Chem. — 1981. — Vol. 46. — P. 2208.
15. Salzmann T. N., Ratcliffe R. W., Christensen B. G., Bouffard F. A. // J. Amer. Chem. Soc. — 1980. — Vol. 102. — P. 6161.
16. Baxter A. J. G., Dickinson K. H., Roberts P. M., Smale T. C., Southgate R. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. — 1979. — N 5. — P. 236.
17. Романова Н. Н., Талло Т. Г., Бундель Ю. Г. // ЖОрХ. — В печати.
18. Романова Н. Н., Талло Т. Г., Борисенко А. А., Бундель Ю. Г. // ХГС. — 1990. — № 7. — С. 914.
19. Романова Н. Н., Будылин В. А., Гришина Г. В., Потапов В. М., Демчук М. Л., Сивкова И. Ю., Бундель Ю. Г. // ХГС. — 1986. — № 5. — С. 607.
20. Schmitt S. M., Johnston D. B. R., Christensen B. G. // J. Org. Chem. — 1980. — Vol. 45. — P. 1142.

Московский государственный университет  
им. М. В. Ломоносова, Москва 119899

Поступило в редакцию 14.12.94