

И. Поторочина, М. Ворона, Г. Вейнберг*, И. Шестакова, И. Канепе,
М. Петрова, Э. Лиепиньш, Э. Лукевиц

**СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
ПРОИЗВОДНЫХ *трет*-БУТИЛОВОГО ЭФИРА 7Z-АЦЕТИЛМЕТИЛЕН-
3-МЕТИЛ-3-ЦЕФЕМ-4-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

Конденсацией ацетилметиленовой группы в *трет*-бутиловом эфире 7Z-ацетилметилен-3-метил-3-цефем-4-карбоновой и 7Z-ацетилметилен-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислот и в 7Z-ацетилметилен-3-метил-1,1-диоксо-3-цефеме с арилметоксиаминами и О-алкилированием *трет*-бутилового эфира 7Z-(2-гидроксимино)пропилиден-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты замещенными бензилбромидами, а также пиридилметилхлоридами синтезированы арилметоксимино- и пиридилметоксиминопроизводные этих соединений в *син*- и *анти*-изомерной форме.

С помощью реагента Вильсмайера введена N,N-диметиламинометиленовая группа в положение 2 цефемового ядра *трет*-бутиловых эфиров 7Z-[2-(арилметоксимино)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты. Последующая трансформация N,N-диметиламинометилензамещенных цефемов гидроксиламином привела к получению 3Z-[2-(*анти*-арилметоксимино)пропилиден]-*трет*-бутоксикарбонилметил-4-(5-метил-4-изоксазолилсульфонил)азетидин-2-онов.

Конденсацией ацетильной группы в *трет*-бутиловом эфире 7Z-ацетилметилен-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты с 4-бромфенилгидразином синтезирован цефем с 2-(4-бромфенилгидразано)пропилиденовой группой в положении 7. Ацилированием *трет*-бутилового эфира 7Z-(2-гидроксимино)пропилиден-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты хлорангидридом 2-бромбензойной кислоты синтезирован цефем с 2-(2-бромбензоилоксимино)пропилиденовой группой в положении 7.

Биологический скрининг синтезированных соединений в отношении раковых и нормальных клеток *in vitro* показал, что их противораковая активность и цитотоксическая селективность в отношении раковых и нормальных клеток зависят от строения и конфигурации арилметоксимино- и пиридилметоксиминогруппы в составе 7-алкилиденного заместителя, а также от наличия или отсутствия N,N-диметиламинометиленовой и карбоксильной групп, соответственно, в положениях 2 и 4 цефемового ядра.

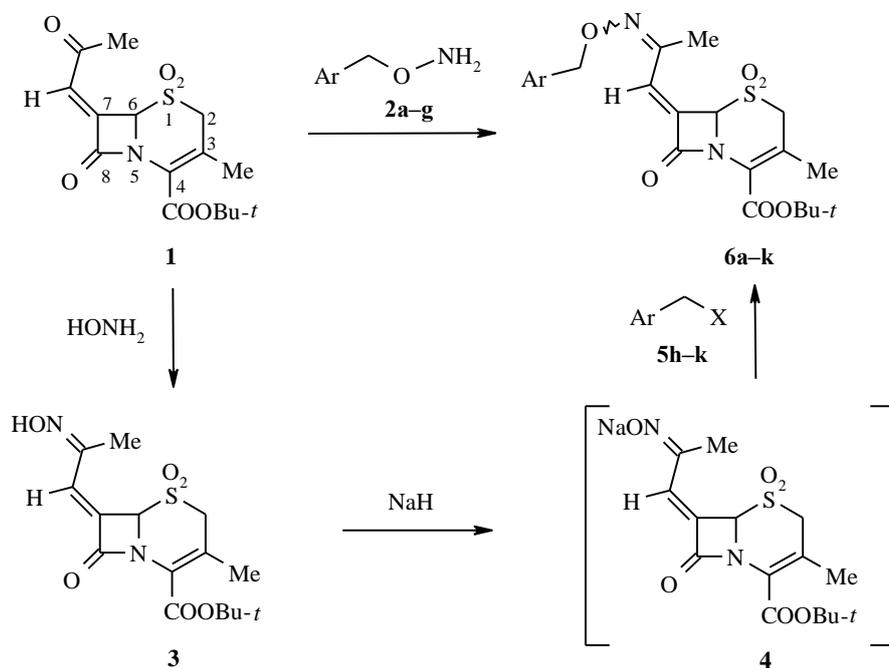
Ключевые слова: 3Z-[2-(арилметоксимино)пропилиден]-1-*трет*-бутоксикарбонилметил-4-(5-метил-4-изоксазолилсульфонил)азетидин-2-оны, *трет*-бутиловый эфир 7Z-[2-(арилметоксимино)пропилиден]-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты, *трет*-бутиловый эфир 7Z-[2-(2-бромбензоилоксимино)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты, *трет*-бутиловый эфир 7Z-[2-(4-бромфенилгидразано)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты, *трет*-бутиловый эфир 7Z-[2-(гидроксимино)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты, *трет*-бутиловые эфиры 7Z-[2-(арилметоксимино)пропилиден]-2-(диметиламинометилен)-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты, *трет*-бутиловые эфиры 7Z-[2-(арилметоксимино)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты, *трет*-бутиловые эфиры 3-метил-1,1-диоксо-7Z-[2-(пиридилметоксимино)пропилиден]-3-цефем-4-карбоновой кислоты.

В продолжение исследований по изучению взаимозависимости между строением и противораковыми свойствами производных цефалоспорина нами реализована модификация цефемового ядра и его заместителей в ранее синтезированном *трет*-бутиловом эфире 7*Z*-ацетилметилен-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты (**1**) [1].

Трансформация соединения **1** в его арилметоксимино- и пиридилметоксиминопроизводные **6a–k** проведена двумя методами:

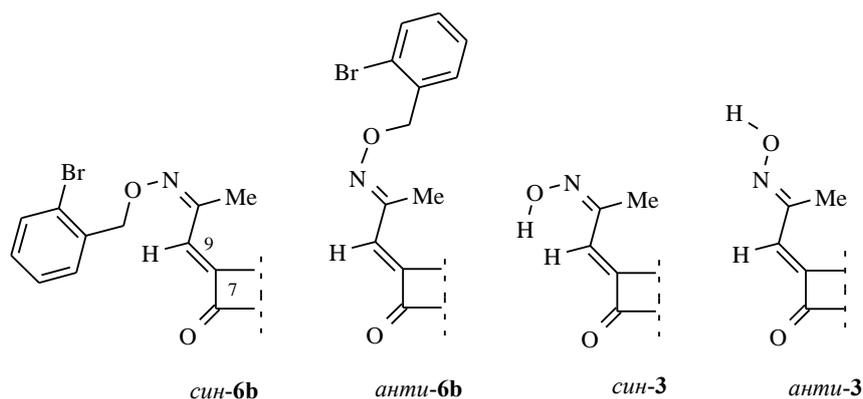
А. Конденсацией ацетилметиленовой группы с солянокислыми арилметоксиминами **2a–g** в метаноле в присутствии ацетата натрия;

Б. Оксимированием ацетильной группы в **1** с последующим замещением водорода в гидроксиминогруппе *трет*-бутилового эфира 7*Z*-[2-(гидроксимино)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты (**3**) на натрий и О-аралкилированием промежуточного 3-цефема **4** замещенными бензилбромидами **5h,i**, а также 3- и 4-пиридилметилхлоридами **5j,k**.



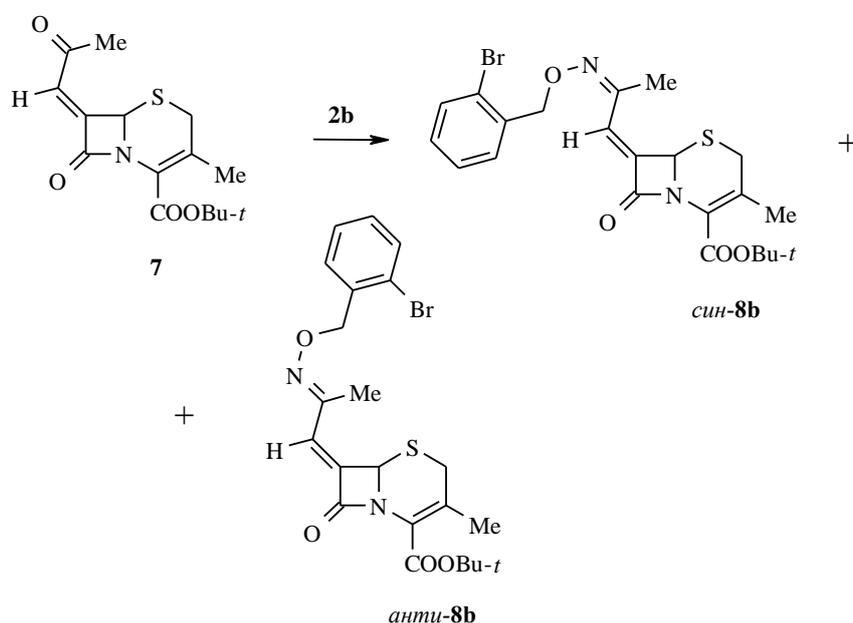
2, 6 a Ar = Ph, **b** Ar = 2-BrC₆H₄, **c** Ar = 3-BrC₆H₄, **d** Ar = 4-BrC₆H₄, **e** Ar = 2-ClC₆H₄,
f Ar = 2-FC₆H₄, **g** Ar = 2-CF₃C₆H₄; **5, 6 h** Ar = 2,6-Cl₂C₆H₃, **i** Ar = 3,4-Cl₂C₆H₃,
j Ar = 3-Py, **k** Ar = 4-Py; **5 h,i** X = Br, **j,k** X = Cl

Синтезированные обоими методами производные цефалоспорина **6a–k** образуются в виде смеси *син*- и *анти*-изомеров. Соединения **6a,b,e,f,g** с помощью колоночной хроматографии удалось разделить на индивидуальные изомеры. Структурная идентификация *син*- и *анти*-изомеров проведена с помощью спектроскопии ЯМР ¹H 2D-NOESY на примере цефемов **6b** и **3**.



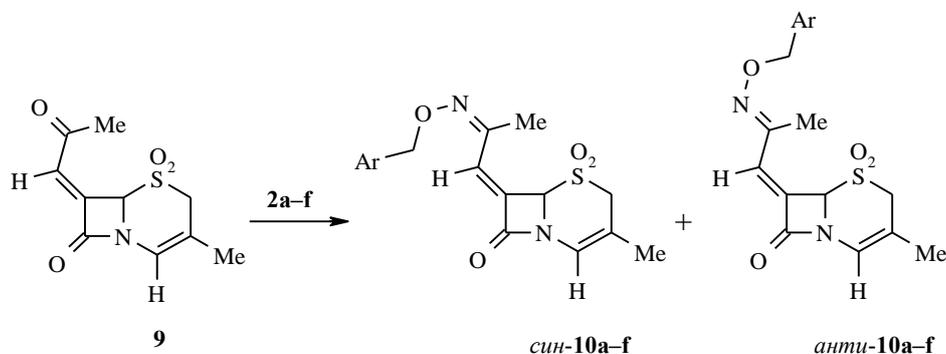
Спектры *син*-изомеров обоих соединений характеризуются наличием кросс-пиков между протонами групп 9-CH и CH₂ON в цефеме **6b** и, соответственно, между протонами групп 9-CH и HON в цефеме **3**. Этот эффект сопровождался слабополюсным сдвигом сигнала протона 9-CH по сравнению с аналогичным сигналом в *анти-6b* и *анти-3* изомерах, в которых эффект Оверхаузера не наблюдался.

Для установления зависимости биологической активности от степени окисления гетероциклического атома серы исходя из *трет*-бутилового эфира 7*Z*-ацетилметил-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты (**7**) [1], согласно методу А, были получены в индивидуальном виде его 2-бромбензилоксиминопроизводные *син-8b* и *анти-8b*.



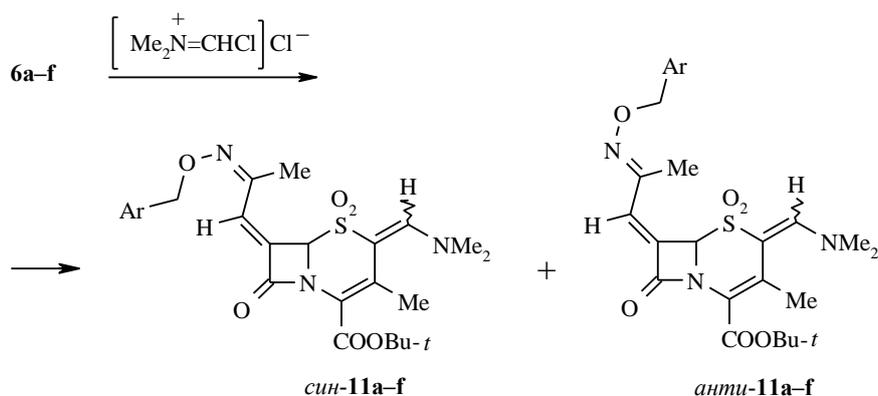
С аналогичной целью, для оценки влияния эстерифицированной карбоксильной группы на противораковые свойства цефемов, согласно методу А, проведена конденсация ранее синтезированного 7*Z*-ацетил-

метилен-3-метил-1,1-диоксо-3-цефема (**9**) [2] с арилметоксиаминами **2a-f**. Образующаяся в результате смесь *анти*- и *син*-изомеров декарбоксилированных цефемов **10a-f** была поделена с помощью колоночной хроматографии. В соответствии со строением спектры ЯМР ^1H соединений **10a-f** характеризуются наличием сигнала протона Н-4 в области 6.56 м. д.



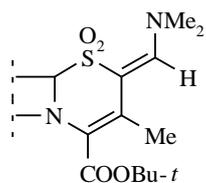
2, 10 a Ar = Ph, **b** Ar = 2-BrC₆H₄, **c** Ar = 3-BrC₆H₄, **d** Ar = 4-BrC₆H₄,
e Ar = 2-ClC₆H₄, **f** Ar = 2-FC₆H₄

Введение N,N-диметиламинометиленовой группы в положение 2 цефемового ядра *син*- и *анти*-изомерных смесей соединений **6a-f** с помощью реагента Вильсмайера осуществлено по методу работы [3].

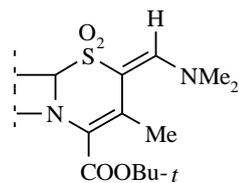


6, 11 a Ar = Ph, **b** Ar = 2-BrC₆H₄, **c** Ar = 3-BrC₆H₄, **d** Ar = 4-BrC₆H₄,
e Ar = 2-ClC₆H₄, **f** Ar = 2-FC₆H₄

Фракционирование продуктов реакции с помощью колоночной хроматографии способствовало выделению *син*-**11a-f** и *анти*-**11a-f** изомеров в индивидуальном виде. Наличие двойной связи в этом заместителе создает предпосылки для нахождения N,N-диметиламинометиленовой группы в *Z*- и *E*-изомерной форме.



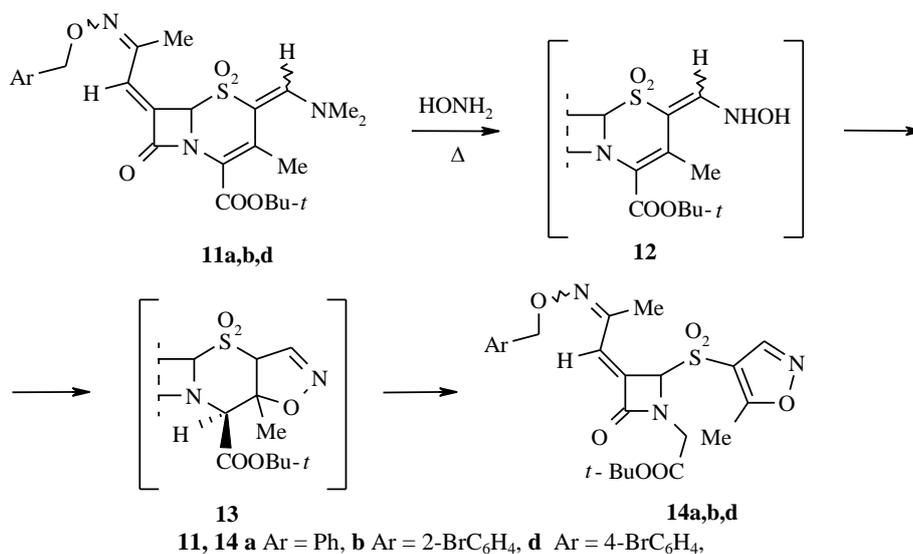
2Z-11a-f



2E-11a-f

В соответствии с данными спектроскопического исследования этого типа соединений методом двумерной спектроскопии ЯМР ^1H 2D-NOESY [3] установлено, что близкое расположение в изомере 2Z-11a-f сульфоновой группы и диметиламиногруппы приводит к характерному слабopольному сдвигу сигналов протонов NMe_2 по сравнению с аналогичными сигналами в изомерах 2E-11a-f.

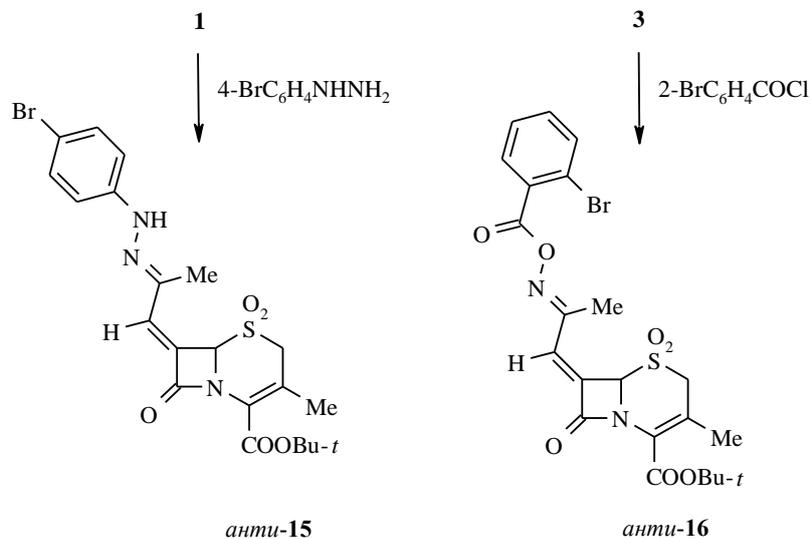
Действие солянокислого гидросиламина на смесь *син*- и *анти*-изомеров N,N-диметиламинометилзамещенных цефемов 11a,b,d в среде ацетонитрила при 40–50 °C в течение 2 ч привело к расщеплению двойной связи в 3-цефеме и образованию 2-азетидинонов 14a,b,d, замещенных в положении 4 5-метилизоксазоллил-4-сульфонильной системой. Согласно нашему предыдущему исследованию [3], механизм этой реакции включает образование двух промежуточных веществ – продукта замещения N,N-диметиламиногруппы на гидроксиаминогруппу 12 и нестабильной трициклической системы 13, образующейся в результате присоединения гидроксиаминогруппы к связи 3C=4C 3-цефема 12.



Для установления роли фрагмента $-\text{CH}_2\text{O}-$ в 7-алкилиденовой боковой цепи цефемов на их биологическую активность мы заменили его имино- и карбонильными группами.

В первом случае с этой целью была проведена конденсация ацетильной группы исходного цефема 1 с 4-бромфенилгидразином, которая привела к образованию цефема 15 с 2-*анти*-(4-бромфенилгидразо)пропилиде-

новой группой в положении 7, о чем свидетельствует сигнал протона группы $=\text{CHC}(\text{Me})$ в районе 6.97 м. д.



Во втором – поставленная цель была достигнута ацилированием гидроксиминогруппы в цефеме **3** хлорангидридом 2-бромбензойной кислоты. При этом из реакционной среды был выделен только цефем **16** с *анти*-конфигурацией ацилоксиминогруппы.

Биологический скрининг синтезированных веществ *in vitro* включал определение их цитотоксических свойств в отношении монослойных линий раковых клеток HT-1080 (фибросаркома человека) и MG-22A (мышинная гепатома) в сравнении с таковыми для нормальных клеток 3Т3 (эмбриональные фибробласты мыши). Окрашивание фибробластов 3Т3 нейтральным красным позволило, не прибегая к экспериментам *in vivo*, с помощью специального уравнения вычислить значения ожидаемой токсичности LD₅₀ для тестируемых соединений [4].

Данные скрининга соединений **6a–k**, приведенные в табл. 1, свидетельствуют о том, что их биологические свойства зависят как от строения ароматического фрагмента, так и от конфигурации арилметоксимино- и пиридилметоксиминогруппы в составе 7-алкилиденового заместителя.

Так, наличие в бензольном ядре соединений **6b–i** одного или двух атомов галогена, как правило, усиливает их цитотоксический эффект не только в отношении раковых, но и нормальных клеток по сравнению с аналогичным эффектом, проявляемым цефемами **6a,j,k**, ароматический фрагмент в которых представлен фенилом или пиридилом. Пространственная *анти*- или *син*-конфигурация арилметоксиминогруппы также является существенным фактором, определяющим селективность цито-

Биологические свойства *трет*-бутиловых эфиров 7Z-[2-(арил- и пиридилметоксимино)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты **6***

Соединение	LC ₅₀ , мкг/мл							LD ₅₀ , мг/кг
	HT-1080			MG-22A			3T3	
	CV	МТТ	TG ₁₀₀	CV	МТТ	TG ₁₀₀	NR	
<i>анти-6a</i>	3	3	250	3	2	300	7	313
<i>син-6a</i>	3	2	350	3	3	233	100	982
<i>анти-6b</i>	24	18	54	45	23	23	2	194
<i>син-6b</i>	3	3	200	3	3	300	5	289
<i>анти/син-6c</i>	3	3	250	2	2	250	5	294
<i>анти/син-6d</i>	3	3	800	1	1	700	6	315
<i>анти-6e</i>	33	28	50	100	89	16	4	240
<i>син-6e</i>	3	2	250	2	2	300	5	289
<i>анти-6f</i>	3	2	200	3	3	200	6	279
<i>син-6f</i>	14	14	200	3	3	250	28	557
<i>анти-6g</i>	1.5	1.5	250	3	2	150	6	309
<i>син-6g</i>	2	2	250	3	3	133	6	309
<i>анти/син-6h</i>	0.8	1.3	200	1.8	3.2	350	5.8	309
<i>анти/син-6i</i>	1.5	2.6	133	0.04	0.03	82	4.8	309
<i>анти/син-6j</i>	2.1	0.8	350	0.8	0.5	400	6	671
<i>анти/син-6k</i>	2.6	1.5	550	1.5	2.0	267	54	716

* LC₅₀ – концентрация, обеспечивающая гибель 50% клеток; CV – окрашивание кристаллическим фиолетовым; МТТ – окрашивание бромидом 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолия; TG₁₀₀ – специфическая NO генерирующая активность соединения; NR – окрашивание нейтральным красным; LD₅₀ – вычисленные значения ожидаемой токсичности.

токсического действия тестированных соединений преимущественно в отношении только раковых клеток. Выделенные в индивидуальном виде *син*-изомеры **6a,b,e,f** (за исключением соединения *син-6g*) в сравнении с их *анти*-изомерами оказались менее токсичными по отношению к нормальным клеткам 3Т3, чем к раковым клеткам HT-1080 и MG-22A. Причем в случае **6f**, согласно данным LD₅₀, эта разница характеризуется двукратным, а в случае **6a** – трехкратным значением.

Данные табл. 2 отражают негативный биологический эффект структурной модификации *трет*-бутиловых эфиров 7Z-[2-(арилметоксимино)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты, связанный с заменой сульфона на сульфидную группу и удалением карбоксильной группы. В первом случае изомерные соединения *анти-8b* и *син-8b* характеризуются существенным ослаблением цитотоксической активности. А во втором, независимо от конфигурации заместителя в положении 7, усиление цитотоксической активности цефемов **10a-f** наблюдалось, главным образом, в отношении нормальных клеток, отразившееся в существенном снижении значений LD₅₀.

Согласно данным табл. 3, введение N,N-диметиламинотиленовой

группы в положение 2 цефемового ядра привело к значительному повышению цитотоксической селективности соответствующих производных *трет*-бутилового эфира 7Z-[2-(арилметоксимино)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты **11a-f**. Сравнение данных биологического скрининга *анти*- и *син*-изомеров свидетельствует о том, что в случае соединений **11a** лучшая селективность наблюдается у его *анти*-изомера, а в случае соединений **11c,d,f** – у *син*-изомеров. Расщепление цефемового ядра по связи 3C=4C с образованием азетидинонов **14a-c** сопровождалось ослаблением противораковой активности *in vitro*. Аналогичные свойства были проявлены цефемом **15** с 2-(4-бромфенилгидразоно)пропилиденовой группой в положении 7. И, наоборот, замена метиленовой группы на карбонил в 2-бромбензильном радикале цефема *анти*-**16** представляется перспективной в биологическом отношении модификацией.

Т а б л и ц а 2

Биологические свойства *трет*-бутиловых эфиров
7Z-[2-(2-бромбензилоксимино)пропилиден]-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты **8**
и 7Z-[2-(2-арилметоксимино)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефемов **10**

Соединение	LC ₅₀ , мкг/мл							LD ₅₀ , мг/кг
	НТ-1080			МГ-22А			3Т3	
	CV	МТТ	TG ₁₀₀	CV	МТТ	TG ₁₀₀	NR	
<i>анти</i> - 8b	60	56	9	70	63	11	>1000	2812
<i>син</i> - 8b	100	>100	5	81	>100	7	922	2714
<i>анти</i> - 10a	2	1	400	1	2	300	4	233
<i>син</i> - 10a	2	2	250	2	1	250	5	234
<i>анти</i> - 10b	2	2	350	2	2	450	3	210
<i>син</i> - 10b	0.2	0.4	250	0.2	0.3	100	2	170
<i>анти</i> - 10c	2	2	300	1	1	300	5	272
<i>син</i> - 10c	0.6	0.5	300	0.3	0.6	300	2	183
<i>анти</i> - 10d	1	1	300	0.3	0.3	300	3	235
<i>син</i> - 10d	1	2	500	2	1	350	3	235
<i>анти</i> - 10e	1	1	200	2	2	150	2	160
<i>син</i> - 10e	0.2	0.7	200	0.2	0.3	60	2	160
<i>анти</i> - 10f	0.2	0.2	200	0.3	0.3	120	2	146
<i>син</i> - 10f	0.2	0.3	100	0.2	0.3	100	5	219

Биологические свойства цефемов 11a–f, 15, 16 и азетидиновых 14a–c

Соединение	LC ₅₀ , мкг/мл							LD ₅₀ , мг/кг
	HT-1080			MG-22A			3T3	
	CV	МТТ	TG ₁₀₀	CV	МТТ	TG ₁₀₀	NR	
<i>анти-11a</i>	3	3	1000	2	2	1000	87	1003
<i>син-11a</i>	3	3	500	3	2	150	12	417
<i>анти-11b</i>	90	37	200	3	3	37	534	2380
<i>анти-11c</i>	10	10	67	3	3	200	100	1161
<i>син-11c</i>	10	11	175	2	2	300	920	2961
<i>анти-11d</i>	3	3	500	1	2	300	30	639
<i>син-11d</i>	3	3	800	2	2	850	151	1335
<i>анти-11e</i>	4	4	100	2	2	300	100	1072
<i>син-11e</i>	1	3	325	1	1	533	72	965
<i>анти-11f</i>	3	3	300	4	3	64	23	572
<i>син-11f</i>	10	22	250	4	6	250	100	1091
<i>анти-14a</i>	32	30	200	23	29	350	167	1273
<i>анти-14b</i>	7	10	450	3	6	267	16	512
<i>анти-14c</i>	21	20	150	19	17	300	100	1080
<i>анти-15</i>	21	26	250	49	49	19	100	1072
<i>анти-16</i>	1	1	150	1	<1	200	13	432

Для большинства тестированных соединений их цитотоксический эффект взаимосвязан со способностью генерировать в клеточной среде радикалы оксида азота. Как правило, высокая токсичность соединений сопровождается повышенной генерацией NO радикалов и наоборот.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на приборе Varian Mercury-200 (200 МГц) в CDCl₃ (соединения **6**, **8**, **11**, **14**, **16**), в DMSO-d₆ (соединение **15**) и на приборе Varian Mercury-400 (400 МГц) в DMSO-d₆, (соединение **3**), внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.). Элементный анализ выполнен на анализаторе Carlo Erba 1108. Масс-спектры ESI–MS (масс-спектрометр с индуктивно связанной плазмой) выполнены на приборе Micromass Quatro MicroTM API в MeCN (соединения **6**, **10**, *анти-11a,b,f*, **15**, **16**), MeOH+HCOOH (*син-11a*) и MeOH (**11c–e**, **14–16**). Контроль за ходом реакции осуществлялся методом ТСХ на пластинках Merck Kieselgel с проявлением в УФ свете. Для препаративной колоночной хроматографии применялся силикагель марки Merck Kieselgel (0.060–0.200 мм). В экспериментах использовались реагенты и материалы фирмы Acros, Aldrich.

При регистрации 2D-спектра использовалась матрица данных размером 4096 × 1024, что обеспечивало для ¹H τ_{2max} = 250 мс при регистрации по оси F2 и τ_{1max} = 100 мс по оси F1. Для улучшения отношения сигнал-шум матрица данных перед Фурье-преобразованием дополнялась нулями дважды и умножалась на косинус-функцию. Продолжительность времени смешивания в 2D-NOESY составляло 1 с.

Оптическая плотность в биологических тестах, проводимых на 96-луночных панелях, определялась горизонтальным спектрофотометром Tetretek Multiscan MCC/340.

Смесь *трет*-бутилового эфира 7Z-[2-(*анти*-гидроксимино)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты (*анти*-3) и *трет*-бутилового эфира 7Z-[2-(*син*-гидроксимино)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты (*син*-3) (3:1). К раствору 715 мг (2.1 ммоль) *трет*-бутилового эфира 7Z-ацетилметил-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты в 30 мл метанола добавляют 188 мг (2.7 ммоль) солянокислого гидроксиламина и 224 мг (2.7 ммоль) ацетата натрия. Реакционную смесь перемешивают 24 ч при комнатной температуре и упаривают при пониженном давлении. Остаток фракционируют на хроматографической колонке с силикагелем. Из фракций с R_f 0.34 (этилацетат–гексан, 1:4) получают 495 мг (66%) смеси *анти*-3 и *син*-3. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): *анти*-3 – 1.46 (9H, с, C_4H_9); 1.92 (3H, с, CH_3); 2.02 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 4.18–4.40 (2H, м, SO_2CH_2); 6.20 (1H, уш. с, H-6); 6.88 (1H, д, $^4J = 1.2$, $=\text{CHC}(\text{Me})=\text{N}$); 12.32 (1H, с, OH); *син*-3 – 1.46 (9H, с, C_4H_9); 1.92 (3H, с, CH_3); 2.10 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 4.18–4.40 (2H, м, SO_2CH_2); 6.19 (1H, с, H-6); 7.41 (1H, д, $^4J = 1.2$, $=\text{CHC}(\text{Me})=\text{N}$); 11.32 (1H, с, OH). Найдено, %: C 50.65; H 5.78; N 7.91. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 50.55; H 5.66; N 7.87.

Получение *трет*-бутиловых эфиров 7Z-[2-(арилметоксимино)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты **6a–g**. Типовой метод А. К раствору 857 мг (2.51 ммоль) *трет*-бутилового эфира 7Z-ацетилметил-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты в 30 мл метанола, добавляют 3.26 ммоль солянокислого арилметоксиамины **2a–g** и 267 мг (3.26 ммоль) ацетата натрия. Реакционную смесь перемешивают 24 ч при комнатной температуре и упаривают при пониженном давлении. Остаток фракционируют на хроматографической колонке с силикагелем и получают цефемы **6a–g**.

трет-Бутиловый эфир 7Z-[2-*анти*-(бензилоксимино)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты (*анти*-6a) и *трет*-бутиловый эфир 7Z-[2-*син*-(бензилоксимино)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты (*син*-6a) (2:1) получают, используя солянокислый бензилоксамин. Выход 89%. Масс-спектр, m/z : 469 [$\text{M}+\text{Na}^+$]. Найдено, %: C 58.90; H 6.13; N 6.57. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 59.18; H 5.87; N 6.27.

Из фракций с R_f 0.71 (этилацетат–гексан, 1:1) получают *анти*-6a. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.53 (9H, с, C_4H_9); 2.07 (3H, с, CH_3); 2.10 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 3.64, 3.87 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 18$, SO_2CH_2); 5.25 (2H, с, CH_2Ph); 5.37 (1H, уш. с, H-6); 6.90 (1H, д, $^4J = 1.2$, $=\text{CHC}(\text{Me})=\text{N}$); 7.31–7.40 (5H, м, C_6H_5).

Из фракций с R_f 0.63 (этилацетат–гексан, 1:1) получают *син*-6a. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.53 (9H, с, C_4H_9); 2.07 (3H, с, CH_3); 2.19 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 3.64, 3.87 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 18$, SO_2CH_2); 5.18 (2H, с, CH_2Ph); 5.28 (1H, уш. с, H-6); 7.56 (1H, д, $^4J = 1.2$, $=\text{CHC}(\text{Me})=\text{N}$); 7.31–7.40 (5H, м, C_6H_5).

трет-Бутиловый эфир 7Z-[2-*анти*-(2-бромбензилоксимино)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты (*анти*-6b) и *трет*-бутиловый эфир 7Z-[2-*син*-(2-бромбензилоксимино)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты (*син*-6b) (4:1) получают, используя солянокислый 2-бромбензилоксамин. Выход 75%.

Из фракций с R_f 0.61 (этилацетат–гексан, 1:1) получают *анти*-6b. Выход 60%. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.54 (9H, с, C_4H_9); 2.08 (3H, с, CH_3); 2.14 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 3.65, 3.89 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 18$, SO_2CH_2); 5.35 (2H, с, CH_2Ph); 5.39 (1H, уш. с, H-6); 6.90 (1H, д, $^4J = 1.2$, $=\text{CHC}(\text{Me})=\text{N}$); 7.10–7.44 (3H, м, H-4,5,6 C_6H_4); 7.57 (1H, д, $^3J = 7.3$, H-3 C_6H_4). Масс-спектр, m/z : 547/549 [$\text{M} + \text{Na}^+$].

Из фракций с R_f 0.53 (этилацетат–гексан, 1:1) получают *син*-6b. Выход 15%. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.54 (9H, с, C_4H_9); 2.08 (3H, с, CH_3); 2.20 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 3.65, 3.89 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 18$, SO_2CH_2); 5.27 (2H, с, CH_2Ph); 5.35 (1H, уш. с, H-6); 7.11–7.44 (3H, м, H-4,5,6 C_6H_4); 7.56 (1H, д, $^3J = 7.8$, H-3 C_6H_4); 7.62 (1H, д, $^4J = 1.2$, $=\text{CHC}(\text{Me})=\text{N}$). Масс-спектр, m/z : 547/549 [$\text{M} + \text{Na}^+$].

Смесь *трет*-бутилового эфира 7Z-[2-*анти*-(3-бромбензилоксимино)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты (*анти-6с*) и *трет*-бутилового эфира 7Z-[2-*син*-(3-бромбензилоксимино)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты (*син-6с*) (2:3) получают, используя солянокислый 3-бромбензилоксиамин. Выход 64%. Из фракций с R_f 0.70 (этилацетат–гексан, 1:1) получают смесь изомеров *анти-6с* и *син-6с*. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): *анти-6с* – 1.53 (9H, с, C_4H_9); 2.06 (3H, с, CH_3); 2.10 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 3.64, 3.89 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 18$, SO_2CH_2); 5.20 (2H, с, CH_2Ph); 5.37 (1H, уш. с, Н-6); 6.87 (1H, д, $^4J = 1.2$, $=\text{CHC}(\text{Me})=\text{N}$); 7.16–7.53 (4H, м, C_6H_4); *син-6с* – 1.53 (9H, с, C_4H_9); 2.06 (3H, с, CH_3); 2.18 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 3.64, 3.87 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 18$, SO_2CH_2); 5.12 (2H, с, CH_2Ph); 5.31 (1H, уш. с, Н-6); 7.16–7.53 (4H, м, C_6H_4); 7.54 (1H, д, $^4J = 1.2$, $=\text{CHC}(\text{Me})=\text{N}$). Найдено, %: С 49.99; Н 4.55; N 5.16. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 50.29; Н 4.80; N 5.33.

Смесь *трет*-бутилового эфира 7Z-[2-*анти*-(4-бромбензилоксимино)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты (*анти-6d*) и *трет*-бутилового эфира 7Z-[2-*син*-(4-бромбензилоксимино)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты (*син-6d*) получают, используя солянокислый 4-бромбензилоксиамин. Выход 62%. Из фракций с R_f 0.70 (этилацетат–гексан, 1:1) получают смесь изомеров *анти-6d* и *син-6d*. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): *анти-6d* – 1.53 (9H, с, C_4H_9); 2.07 (3H, с, CH_3); 2.09 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 3.65, 3.90 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 18$, SO_2CH_2); 5.19 (2H, с, CH_2Ph); 5.39 (1H, уш. с, Н-6); 6.87 (1H, д, $^4J = 1.5$, $=\text{CHC}(\text{Me})=\text{N}$); 7.23 (2H, д, $^3J = 8.8$, Н-2,6 C_6H_4), 7.48 (2H, д, $^3J = 8.8$, Н-3,5 C_6H_4); *син-6d* – 1.53 (9H, с, C_4H_9); 2.07 (3H, с, CH_3); 2.17 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 3.65, 3.90 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 18$, SO_2CH_2); 5.11 (2H, с, CH_2Ph); 5.34 (1H, уш. с, Н-6); 7.23 (2H, д, $^3J = 8.8$, Н-2,6 C_6H_4), 7.48 (2H, д, $^3J = 8.8$, Н-3,5 C_6H_4); 7.54 (1H, д, $^4J = 1.4$, $=\text{CHC}(\text{Me})=\text{N}$). Масс-спектр, m/z : 548 $[\text{M}+\text{Na}^+]$. Найдено, %: С 50.31; Н 4.70; N 5.33. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 50.29; Н 4.80; N 5.33.

трет-Бутиловый эфир 3-метил-1,1-диоксо-7Z-[2-*анти*-(2-хлорбензилоксимино)пропилиден]-3-цефем-4-карбоновой кислоты (*анти-6е*) и *трет*-бутиловый эфир 3-метил-1,1-диоксо-7Z-[2-*син*-(2-хлорбензилоксимино)пропилиден]-3-цефем-4-карбоновой кислоты (*син-6е*) получают, используя солянокислый 2-хлорбензилоксиамин.

Из фракций с R_f 0.63 (этилацетат–гексан, 1:1) получают *анти-6е*. Выход 43%. Т. пл. 190–192 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.53 (9H, с, C_4H_9); 2.07 (3H, с, CH_3); 2.13 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 3.64, 3.88 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 18$, SO_2CH_2); 5.37 (2H, с, CH_2Ph); 5.40 (1H, уш. с, Н-6); 6.89 (1H, д, $^4J = 1.3$, $=\text{CHC}(\text{Me})=\text{N}$); 7.22–7.43 (4H, м, C_6H_4). Масс-спектр, m/z : $[\text{M} + \text{Na}^+]$ 503.

Из фракций с R_f 0.57 (этилацетат–гексан, 1:1) получают *син-6е*. Выход 30%. Т. пл. 168–170 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.53 (9H, с, C_4H_9); 2.07 (3H, с, CH_3); 2.19 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 3.66, 3.90 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 18$, SO_2CH_2); 5.30 (2H, с, CH_2Ph); 5.33 (1H, уш. с, Н-6); 7.22–7.44 (4H, м, C_6H_4); 7.61 (1H, д, $^4J = 1.4$, $=\text{CHC}(\text{Me})=\text{N}$). Масс-спектр, m/z : 503 $[\text{M} + \text{Na}^+]$.

трет-Бутиловый эфир 3-метил-1,1-диоксо-7Z-[2-*анти*-(2-фторбензилоксимино)пропилиден]-3-цефем-4-карбоновой кислоты (*анти-6f*) и *трет*-бутиловый эфир 3-метил-1,1-диоксо-7Z-[2-*син*-(2-фторбензилоксимино)пропилиден]-3-цефем-4-карбоновой кислоты (*син-6f*) получают, используя солянокислый 2-фторбензилоксиамин.

Из фракций с R_f 0.63 (этилацетат–гексан, 1:1) получают *анти-6f*. Выход 60%. Т. пл. 162–166 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.53 (9H, с, C_4H_9); 2.06 (3H, с, CH_3); 2.08 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 3.64, 3.88 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 18$, SO_2CH_2); 5.32 (2H, с, CH_2Ph); 5.41 (1H, уш. с, Н-6); 6.89 (1H, д, $^4J = 1.3$, $=\text{CHC}(\text{Me})=\text{N}$); 6.99–7.44 (4H, м, C_6H_4). Масс-спектр, m/z : 487 $[\text{M} + \text{Na}^+]$.

Из фракций с R_f 0.54 (этилацетат–гексан, 1:1) получают *син-6f*. Выход 24%. Т. пл. 167–172 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.54 (9H, с, C_4H_9); 2.07 (3H, с, CH_3); 2.18 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 3.65, 3.89 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 18$, SO_2CH_2); 5.24 (2H, с, CH_2Ph); 5.31 (1H, уш. с, Н-6); 6.99–7.45 (4H, м, C_6H_4); 7.56 (1H, д, $^4J = 1.3$, $=\text{CHC}(\text{Me})=\text{N}$). Масс-спектр, m/z : 487 [$\text{M} + \text{Na}^+$].

трет-Бутиловый эфир 3-метил-1,1-диоксо-7Z-[2-анти-(2-трифторметилбензилоксимино)пропилиден]-3-цефем-4-карбоновой кислоты (анти-6g) и трет-бутиловый эфир 3-метил-1,1-диоксо-7Z-[2-син-(2-трифторметилбензилоксимино)пропилиден]-3-цефем-4-карбоновой кислоты (син-6g) получают, используя солянокислый 2-трифторметилбензилоксиамин.

Из фракций с R_f 0.66 (этилацетат–гексан, 1:1) получают *анти-6g*. Выход 48%. Т. пл. 152–156 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.53 (9H, с, C_4H_9); 2.06 (3H, с, CH_3); 2.12 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 3.64, 3.88 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 18$, SO_2CH_2); 5.40 (1H, уш. с, Н-6); 5.46 (2H, с, CH_2Ph); 6.89 (1H, д, $^4J = 1.4$, $=\text{CHC}(\text{Me})=\text{N}$); 7.35–7.48 (2H, м, Н-5,6 C_6H_4); 7.54 (1H, м, Н-4 C_6H_4); 7.66 (1H, д, $^3J = 7.3$, Н-3 C_6H_4). Масс-спектр, m/z : 537 [$\text{M} + \text{Na}^+$].

Из фракций с R_f 0.54 (этилацетат–гексан, 1:1) получают *син-6g*. Выход 31%. Т. пл. 155–158 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.54 (9H, с, C_4H_9); 2.08 (3H, с, CH_3); 2.20 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 3.66, 3.90 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 18$, SO_2CH_2); 5.33 (1H, уш. с, Н-6); 5.39 (2H, с, CH_2Ph); 7.35–7.49 (2H, м, Н-5,6 C_6H_4); 7.51–7.59 (1H, м, Н-4 C_6H_4); 7.62 (1H, д, $^4J = 1.5$, $=\text{CHC}(\text{Me})=\text{N}$); 7.66 (1H, д, $^3J = 7.8$, Н-3 C_6H_4). Масс-спектр, m/z : 537 [$\text{M} + \text{Na}^+$].

Получение трет-бутиловых эфиров 7Z-[2-(арил- и пиридилметоксиимино)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты 6h–k. Типовой метод Б. К раствору 60 мг (0.17 ммоль) смеси *анти*- и *син*-изомеров трет-бутилового эфира 7Z-[2-(гидроксиимино)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты в 5 мл ДМФА при 0 °С, добавляют 34 мг 60% NaH (0.85 ммоль) и 0.20 ммоль арилметилбромиды **5h,i** или пиридилметилхлорида **5j,k**. Смесь нагревают до комнатной температуры, перемешивают 3 ч, разбавляют 50 мл этилацетата и промывают 2 × 50 мл 5% водным раствором NaCl. Органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 и упаривают. Остаток фракционируют на хроматографической колонке с силикагелем и получают цефемы **6h–k**.

Смесь трет-бутилового эфира 3-метил-1,1-диоксо-7Z-[2-анти-(2,6-дихлорбензилоксимино)пропилиден]-3-цефем-4-карбоновой кислоты (*анти-6h*) и трет-бутилового эфира 3-метил-1,1-диоксо-7Z-[2-син-(2,6-дихлорбензилоксимино)пропилиден]-3-цефем-4-карбоновой кислоты (*син-6h*) (1:6) получают, используя 2,6-дихлорбензилбромид. Из фракций с R_f 0.22 (этилацетат–гексан, 1:4). Выход 55%. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): *анти-6h* – 1.53 (9H, с, C_4H_9); 2.05 (3H, с, CH_3); 2.10 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 3.63, 3.88 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 18$, SO_2CH_2); 5.30 (2H, с, CH_2Ph); 5.53 (1H, уш. с, Н-6); 6.90 (1H, д, $^4J = 1.4$, $=\text{CHC}(\text{Me})=\text{N}$); 7.16–7.36 (3H, м, C_6H_3); *син-6h* – 1.53 (9H, с, C_4H_9); 2.07 (3H, с, CH_3); 2.19 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 3.64, 3.88 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 18$, SO_2CH_2); 5.30 (2H, с, CH_2Ph); 5.53 (1H, уш. с, Н-6); 7.16–7.36 (3H, м, C_6H_3); 7.54 (1H, д, $^4J = 1.4$, $=\text{CHC}(\text{Me})=\text{N}$). Найдено, %: С 51.35; Н 4.72; N 5.36. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 51.27; Н 4.69; N 5.44.

Смесь трет-бутилового эфира 3-метил-1,1-диоксо-7Z-[2-анти-(3,4-дихлорбензилоксимино)пропилиден]-3-цефем-4-карбоновой кислоты (*анти-6i*) и трет-бутилового эфира 3-метил-1,1-диоксо-7Z-[2-син-(3,4-дихлорбензилоксимино)пропилиден]-3-цефем-4-карбоновой кислоты (*син-6i*) (4:1) получают, используя 3,4-дихлорбензилбромид. Из фракций с R_f 0.20 (этилацетат–гексан, 1:3). Выход 48%. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): *анти-6i* – 1.53 (9H, с, C_4H_9); 2.07 (3H, с, CH_3); 2.09 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 3.64, 3.87 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 18$, SO_2CH_2); 5.09 (2H, с, CH_2Ph); 5.18 (1H, уш. с, Н-6); 6.85 (1H, д, $^4J = 1.4$, $=\text{CHC}(\text{Me})=\text{N}$);

7.14–7.25 (1H, м, Н-2 C₆H₃); 7.37–7.54 (2H, м, Н-5,6 C₆H₃); *син-6i* – 1.53 (9H, с, C₄H₉); 2.07 (3H, с, CH₃); 2.17 (3H, с, CH₃C=N); 3.64, 3.87 (2H, два д, АВ-система, ²J = 18, SO₂CH₂); 5.31 (1H, уш. с, Н-6); 5.35 (2H, с, CH₂Ph); 7.14–7.25 (1H, м, Н-2 C₆H₃); 7.37–7.54 (2H, м, Н-5,6 C₆H₃); 7.54 (1H, д, ⁴J = 1.4, =CHC(Me)=N). Найдено, %: С 51.42; Н 4.75; N 5.50. C₂₂H₂₄Cl₂N₂O₆S. Вычислено, %: С 51.27; Н 4.69; N 5.44.

Смесь *трет*-бутилового эфира 3-метил-1,1-диоксо-7Z-[2-*анти*-(3-пиридилметоксимино)пропилиден]-3-цефем-4-карбоновой кислоты (*анти-6j*) и *трет*-бутилового эфира 3-метил-1,1-диоксо-7Z-[2-*син*-(3-пиридилметоксимино)пропилиден]-3-цефем-4-карбоновой кислоты (*син-6j*) (2:3) получают, используя 3-пиридилметилхлорид. Из фракций с R_f 0.08 (этилацетат–гексан, 3:1). Выход 15%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): *анти-6j* – 1.53 (9H, с, C₄H₉); 2.08 (3H, с, CH₃); 2.08 (3H, с, CH₃C=N); 3.64, 3.96 (2H, два д, АВ-система, ²J = 18, SO₂CH₂); 5.19 (2H, с, CH₂Py); 5.28 (1H, уш. с, Н-6); 6.82 (1H, д, ⁴J = 1.0, =CHC(Me)=N); 7.30–7.45 (1H, м, Н-5 Py); 7.70–7.85 (1H, м, Н-4 Py); 8.50–8.80 (2H, уш. с, Н-2,6 Py); *син-6j* – 1.53 (9H, с, C₄H₉); 2.08 (3H, с, CH₃); 2.17 (3H, с, CH₃C=N); 3.64, 3.90 (2H, два д, АВ-система, ²J = 18, SO₂CH₂); 5.30 (1H, уш. с, Н-6); 5.37 (2H, с, CH₂Py); 7.30–7.45 (1H, м, Н-5 Py); 7.52 (1H, д, ⁴J = 1.0, =CHC(Me)=N); 7.70–7.85 (1H, м, Н-4 Py); 8.50–8.80 (2H, уш. с, Н-2,6 Py). Найдено, %: С 56.51; Н 5.73; N 9.42. C₂₁H₂₅N₃O₆S. Вычислено, %: С 56.36; Н 5.63; N 9.39.

Смесь *трет*-бутилового эфира 3-метил-1,1-диоксо-7Z-[2-*анти*-(4-пиридилметоксимино)пропилиден]-3-цефем-4-карбоновой кислоты (*анти-6k*) и *трет*-бутилового эфира 3-метил-1,1-диоксо-7Z-[2-*син*-(4-пиридилметоксимино)пропилиден]-3-цефем-4-карбоновой кислоты (*син-6k*) (2:1) получают, используя 4-пиридилметилхлорид.

Из фракций с R_f 0.08 (этилацетат–гексан, 3:1). Выход 15%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): *анти-6k* – 1.53 (9H, с, C₄H₉); 2.08 (3H, с, CH₃); 2.15 (3H, с, CH₃C=N); 3.65, 3.85 (2H, два д, АВ-система, ²J = 18, SO₂CH₂); 5.21 (1H, уш. с, Н-6); 5.36 (2H, с, CH₂Py); 6.84 (1H, д, ⁴J = 1.0, =CHC(Me)=N); 7.33 (2H, уш. с, Н-3,5 Py); 8.61 (2H, уш. с, Н-2,6 Py); *син-6k* – 1.53 (9H, с, C₄H₉); 2.08 (3H, с, CH₃); 2.20 (3H, с, CH₃C=N); 3.66, 3.91 (2H, два д, АВ-система, ²J = 18, SO₂CH₂); 5.21 (1H, уш. с, Н-6); 5.36 (2H, с, CH₂Py); 7.33 (2H, уш. с, Н-3,5 Py); 7.60 (1H, д, ⁴J = 1.0, =CHC(Me)=N); 8.61 (2H, уш. с, Н-2,6 Py). Найдено, %: С 56.47; Н 5.70; N 9.45. C₂₁H₂₅N₃O₆S. Вычислено, %: С 56.36; Н 5.63; N 9.39.

трет-Бутиловый эфир 7Z-[2-*анти*-(2-бромбензилоксимино)пропилиден]-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты (*анти-8b*) и *трет*-бутиловый эфир 7Z-[2-*син*-(2-бромбензилоксимино)пропилиден]-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты (*син-8b*) (2:1) получают методом А из *трет*-бутилового эфира 7Z-ацетилметил-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты **7** и солянокислого 2-бромбензилоксимиона. Найдено, %: С 53.67; Н 5.20; N 5.75. C₂₂H₂₅BrN₂O₄S. Вычислено, %: С 53.55; Н 5.11; N 5.68.

Из фракций (элюент этилацетат–гексан, 1:3) с R_f 0.57 получают *анти-8b*. Выход 41%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.53 (9H, с, C₄H₉); 2.03 (3H, с, CH₃); 2.07 (3H, с, CH₃C=N); 3.14, 3.50 (2H, два д, АВ-система, ²J = 18, SCH₂); 5.26 (1H, уш. с, Н-6); 5.31 (2H, с, CH₂Ph); 6.68 (1H, д, ⁴J = 1.4, =CHC(Me)=N); 7.12–7.43 (3H, м, Н-4,5,6 C₆H₄); 7.56 (1H, д, ³J = 7.8, Н-3 C₆H₄).

Из фракций с R_f 0.48 (этилацетат–гексан, 1:3) получают *син-8b*. Выход 21%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.53 (9H, с, C₄H₉); 2.03 (3H, с, CH₃); 2.13 (3H, с, CH₃C=N); 3.18, 3.53 (2H, два д, АВ-система, ²J = 19, SCH₂); 5.24 (2H, с, CH₂Ph); 5.27 (1H, уш. с, Н-6); 7.10–7.41 (3H, м, Н-4,5,6 C₆H₄); 7.45 (1H, д, ⁴J = 1.4, =CHC(Me)=N); 7.55 (1H, д, ³J = 8.8, Н-3 C₆H₄).

7Z-[2-*анти*-(Бензилоксимино)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем (*анти-10a*) и 7Z-[2-*син*-(бензилоксимино)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем (*син-10a*) получают методом А исходя из 7Z-ацетилметил-3-метил-

1,1-диоксо-3-цефема и солянокислого бензилоксиамина. Выход 47%. Найдено, %: С 59.03; Н 5.32; N 8.15. $C_{17}H_{18}N_2O_4S$. Вычислено, %: С 58.94; Н 5.24; N 8.09.

Из фракций с R_f 0.68 (этилацетат–гексан, 1:1) получают **анти-10а**. Выход 28%. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.80 (3H, с, CH_3); 2.11 (3H, с, $CH_3C=N$); 3.46, 3.96 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 17.6$, SO_2CH_2); 5.25 (2H, с, CH_2Ph); 5.38 (1H, уш. с, Н-6); 6.55 (1H, уш. с, Н-4); 6.92 (1H, д, $^4J = 1.5$, $=CHC(Me)=N$); 7.31–7.41 (5H, м, C_6H_5).

Из фракций с R_f 0.60 (этилацетат–гексан, 1:1) получают **син-10а**. Выход 19%. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.80 (3H, с, CH_3); 2.19 (3H, с, $CH_3C=N$); 3.46, 3.93 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 18.1$, SO_2CH_2); 5.17 (2H, с, CH_2Ph); 5.26 (1H, уш. с, Н-6); 6.55 (1H, уш. с, Н-4); 7.31–7.41 (5H, м, C_6H_5); 7.54 (1H, д, $^4J = 1.4$, $=CHC(Me)=N$).

7Z-[2-анти-(2-Бромбензилоксимино)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем (анти-10b) и 7Z-[2-син-(2-бромбензилоксимино)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем (син-10b) получают из 7Z-ацетилметилден-3-метил-1,1-диоксо-3-цефема и солянокислого 2-бромбензилоксиамина.

Из фракций с R_f 0.48 (этилацетат–гексан, 1:1) получают **анти-10b**. Выход 34%. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.80 (3H, с, CH_3); 2.15 (3H, с, $CH_3C=N$); 3.45, 3.95 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 18.1$, SO_2CH_2); 5.35 (2H, с, CH_2Ph); 5.39 (1H, уш. с, Н-6); 6.54 (1H, уш. с, Н-4); 6.91 (1H, д, $^4J = 1.4$, $=CHC(Me)=N$); 7.12–7.41 (3H, м, Н-4,5,6 C_6H_4); 7.56 (1H, д, $^3J = 7.9$, Н-3 C_6H_4). Масс-спектр, m/z : 447/449 [$M + Na^+$].

Из фракций с R_f 0.37 (этилацетат–гексан, 1:1) получают **син-10b**. Выход 24%. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.81 (3H, с, CH_3); 2.20 (3H, с, $CH_3C=N$); 3.46, 3.96 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 17.6$, SO_2CH_2); 5.27 (2H, с, CH_2Ph); 5.32 (1H, уш. с, Н-6); 6.56 (1H, уш. с, Н-4); 7.12–7.41 (3H, м, Н-4,5,6 C_6H_4); 7.56 (1H, д, $^3J = 8.3$, Н-3 C_6H_4); 7.60 (1H, д, $^4J = 1.0$, $=CHC(Me)=N$). Масс-спектр, m/z : 447/449 [$M + Na^+$].

7Z-[2-анти-(3-Бромбензилоксимино)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем (анти-10c) и 7Z-[2-син-(3-бромбензилоксимино)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем (син-10c) получают методом А исходя из 7Z-ацетилметилден-3-метил-1,1-диоксо-3-цефема и солянокислого 3-бромбензилоксиамина. Выход 60%. Найдено, %: С 48.21; Н 4.11; N 6.64. $C_{17}H_{17}BrN_2O_4S$. Вычислено, %: С 48.01; Н 4.03; N 6.59.

Из фракций с R_f 0.48 (этилацетат–гексан, 1:1) получают **анти-10c**. Выход 37%. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.80 (3H, с, CH_3); 2.11 (3H, с, $CH_3C=N$); 3.46, 3.96 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 17.6$, SO_2CH_2); 5.21 (2H, с, CH_2Ph); 5.36 (1H, уш. с, Н-6); 6.55 (1H, уш. с, Н-4); 6.88 (1H, д, $^4J = 1.4$, $=CHC(Me)=N$); 7.17–7.32 (2H, м, Н-5,6 C_6H_4); 7.44 (1H, д, $^3J = 7.4$, Н-4 C_6H_4); 7.51 (1H, с, Н-2 C_6H_4).

Из фракций с R_f 0.36 (этилацетат–гексан, 1:1) получают **син-10c**. Выход 23%. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.80 (3H, с, CH_3); 2.18 (3H, с, $CH_3C=N$); 3.46, 3.95 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 18.1$, SO_2CH_2); 5.11 (2H, с, CH_2Ph); 5.27 (1H, с, Н-6); 6.55 (1H, уш. с, Н-4); 7.16–7.32 (2H, м, Н-5,6 C_6H_4); 7.44 (1H, д, $^3J = 7.3$, Н-4 C_6H_4); 7.49 (1H, уш. с, $=CHC(Me)=N$); 7.51 (1H, с, Н-2 C_6H_4).

7Z-[2-анти-(4-Бромбензилоксимино)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем (анти-10d) и 7Z-[2-син-(4-бромбензилоксимино)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем (син-10d) получают методом А исходя из 7Z-ацетилметилден-3-метил-1,1-диоксо-3-цефема и солянокислого 4-бромбензилоксиамина. Выход 61%. Найдено, %: С 48.15; Н 4.17; N 6.63. $C_{17}H_{17}BrN_2O_4S$. Вычислено, %: С 48.01; Н 4.03; N 6.59.

Из фракций с R_f 0.48 (этилацетат–гексан, 1:1) получают **анти-10d**. Выход 36%. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.80 (3H, с, CH_3); 2.10 (3H, с, $CH_3C=N$); 3.45, 3.94 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 17.6$, SO_2CH_2); 5.19 (2H, с, CH_2Ph); 5.36 (1H, уш. с, Н-6); 6.55 (1H, уш. с, Н-4); 6.88 (1H, д, $^4J = 1.5$, $=CHC(Me)=N$); 7.23 (2H, д, $^3J = 8.3$, Н-2,6 C_6H_4); 7.48 (2H, д, $^3J = 8.3$, Н-3,5 C_6H_4).

Из фракций с R_f 0.36 (этилацетат–гексан, 1:1) получают **син-10d**. Выход 25%. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.81 (3H, с, CH_3); 2.18 (3H, с, $CH_3C=N$); 3.46, 3.94 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 17.6$, SO_2CH_2); 5.11 (2H, с, CH_2Ph); 5.27 (1H, уш. с, Н-6);

6.55 (1H, уш. с, Н-4); 7.22 (2H, д, $^3J = 8.3$, Н-2,6 C₆H₄); 7.48 (2H, д, $^3J = 8.3$, Н-3,5 C₆H₄); 7.53 (1H, д, $^4J = 1.4$, =CHC(Me)=N).

3-Метил-1,1-диоксо-7Z-[2-анти-(2-хлорбензилоксимино)пропилиден]-3-цефем (анти-10е) и 3-метил-1,1-диоксо-7Z-[2-син-(2-хлорбензилоксимино)пропилиден]-3-цефем (син-10е) получают методом А исходя из 7Z-ацетилметил-3-метил-1,1-диоксо-3-цефема и солянокислого 2-хлорбензилоксиамина.

Из фракций с R_f 0.43 (этилацетат–гексан, 1:1) получают **анти-10е**. Выход 64%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.79 (3H, с, CH₃); 2.14 (3H, с, CH₃C=N); 3.45, 3.95 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 18$, SO₂CH₂); 5.36 (2H, с, CH₂Ph); 5.40 (1H, уш. с, Н-6); 6.54 (1H, уш. с, Н-4); 6.90 (1H, д, $^4J = 1.5$, =CHC(Me)=N); 7.22–7.42 (4H, м, C₆H₄). Масс-спектр, m/z : 381/383 [M⁺].

Из фракций с R_f 0.31 (этилацетат–гексан, 1:1) получают **син-10е**. Выход 24%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.81 (3H, с, CH₃); 2.20 (3H, с, CH₃C=N); 3.46, 3.95 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 18$, SO₂CH₂); 5.29 (2H, с, CH₂Ph); 5.37 (1H, уш. с, Н-6); 6.56 (1H, уш. с, Н-4); 7.22–7.42 (4H, м, C₆H₄); 7.58 (1H, д, $^4J = 1.4$, =CHC(Me)=N). Масс-спектр, m/z : 381/383 [M⁺].

3-Метил-1,1-диоксо-7Z-[2-анти-(2-фторбензилоксимино)пропилиден]-3-цефем (анти-10f) и 3-метил-1,1-диоксо-7Z-[2-син-(2-фторбензилоксимино)пропилиден]-3-цефем (син-10f) получают методом А исходя из 7Z-ацетилметил-3-метил-1,1-диоксо-3-цефема и солянокислого 2-фторбензилоксиамина.

Из фракций с R_f 0.40 (этилацетат–гексан, 1:1) получают **анти-10f**. Выход 73%. Т. пл. 120–122 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.79 (3H, с, CH₃); 2.09 (3H, с, CH₃C=N); 3.44, 3.95 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 18$, SO₂CH₂); 5.32 (2H, с, CH₂Ph); 5.40 (1H, уш. с, Н-6); 6.54 (1H, уш. с, Н-4); 6.90 (1H, д, $^4J = 1.5$, =CHC(Me)=N); 6.99–7.44 (4H, м, C₆H₄). Масс-спектр, m/z : 387/388 [M + Na⁺].

Из фракций с R_f 0.33 (этилацетат–гексан, 1:1) получают **син-10f**. Выход 24%. Т. пл. 122–124 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.80 (3H, с, CH₃); 2.19 (3H, с, CH₃C=N); 3.46, 3.95 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 18$, SO₂CH₂); 5.24 (2H, с, CH₂Ph); 5.29 (1H, уш. с, Н-6); 6.55 (1H, уш. с, Н-4); 6.99–7.44 (4H, м, C₆H₄); 7.53 (1H, д, $^4J = 1.3$, =CHC(Me)=N). Масс-спектр, m/z : 387/388 [M + Na⁺].

Получение трет-бутиловых эфиров 7Z-[2-(арилметоксимино)пропилиден]-2-(N,N-диметиламинометил)-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты 11a–f. Типовой метод. К перемешиваемой суспензии 0.672 ммоль 7Z-[2-(арилметоксимино)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты в 15 мл ацетонитрила в среде аргона при –5 °С добавляют смесь, состоящую из 234 мкл (2.687 ммоль) оксалилхлорида и 209 мкл (2.687 ммоль) ДМФА в 15 мл ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивают 1.5 ч при 0 °С, нейтрализуют 217 мкл (2.687 ммоль) сухого пиридина, разбавляют 100 мл 5% водного NaCl и экстрагируют 2 × 30 мл этилацетата. Органическую фазу высушивают над безводным Na₂SO₄. Растворитель упаривают при пониженном давлении. Остаток фракционируют на хроматографической колонке с силикагелем элюентом этилацетат–гексан, меняя их соотношение с 1:10 до 1:2, и получают цефемы 11a–f.

трет-Бутиловый эфир 7Z-[2-анти-(бензилоксимино)пропилиден]-2(E/Z)-(N,N-диметиламинометил)-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты (анти-11a) и трет-бутиловый эфир 7Z-[2-син-(бензилоксимино)пропилиден]-2(E/Z)-(N,N-диметиламинометил)-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты (син-11a) получают из смеси **анти-** и **син-**изомеров 7Z-[2-(бензилоксимино)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты.

Из фракций с R_f 0.60 (этилацетат–гексан, 1:1) получают 195 мг (58%) смеси 2E- и 2Z-изомеров **анти-11a** в соотношении 4:1. Т. пл. 96–98 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.53 (9H, с, C₄H₉); 2.14 (3H, с, CH₃); 2.23 (3H, с, CH₃C=N); 3.04 (4.8H, с, N(CH₃)₂ 2E-изомер); 3.32 (1.2H, с, N(CH₃)₂ 2Z-изомер); 5.23 (2H, с, CH₂Ph); 5.42

(1H, $^4J = 1.0$, H-6); 6.85 (1H, уш. с, =CHC(Me)=N); 6.93 (0.2H, с, =CHNMe₂ 2Z-изомер); 7.23 (0.8H, с, =CHNMe₂ 2E-изомер); 7.31–7.40 (5H, м, C₆H₅). Масс-спектр, m/z : 399 [M⁺–COOC(CH₃)₃].

Из фракций с R_f 0.48 (этилацетат–гексан, 1:1) получают 88 мг (26%) смеси 2E/2Z изомеров *син*-**11a** в соотношении 4:1. Т. пл. 90–92 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.54 (9H, с, C₄H₉); 2.21 (3H, с, CH₃); 2.22 (3H, с, CH₃C=N); 3.05 (4.8H, с, N(CH₃)₂ 2E-изомер); 3.33 (1.2H, с, N(CH₃)₂ 2Z-изомер); 5.16 (2H, с, CH₂Ph); 5.34 (1H, с, H-6); 6.95 (0.2H, с, =CHNMe₂ 2Z-изомер); 7.25 (0.8H, с, =CHNMe₂ 2E-изомер); 7.31–7.40 (5H, м, C₆H₅); 7.50 (1H, с, =CHC(Me)=N). Масс-спектр, m/z : 399 [M⁺–COOC(CH₃)₃].

трет-Бутиловый эфир 7Z-[2-*анти*-(2-бромбензилоксимино)пропилиден]-2(E/Z)-(N,N-диметиламинометил)-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты (*анти*-**11b**) и **трет**-бутиловый эфир 7Z-[2-*син*-(2-бромбензилоксимино)пропилиден]-2(E/Z)-(N,N-диметиламинометил)-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты (*син*-**11b**) получают, используя смесь *анти*- и *син*-изомеров *трет*-бутилового эфира 7Z-[2-(2-бромбензилоксимино)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты.

Из фракций с R_f 0.78 (этилацетат–гексан, 2:1) получают 33 мг (30%) смеси 2E- и 2Z-изомеров *анти*-**11b** в соотношении 4:1. Т. пл. 134–136 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.53 (9H, с, C₄H₉); 2.18 (3H, с, CH₃); 2.23 (3H, с, CH₃C=N); 3.05 (4.8H, с, N(CH₃)₂ 2E-изомер); 3.32 (1.2H, с, N(CH₃)₂ 2Z-изомер); 5.32 (2H, с, CH₂Ph); 5.42 (1H, д, $^4J = 1.0$, H-6); 6.84 (1H, д, $^4J = 1.0$, =CHC(Me)=N); 6.93 (0.2H, с, =CHNMe₂ 2Z-изомер); 7.09–7.44 (3.8H, м, =CHNMe₂ 2E-изомер, H-4,5,6 C₆H₅); 7.56 (1H, д, $^3J = 7.8$, H-3 C₆H₄). Масс-спектр, m/z : 602/604 [M⁺–COOC(CH₃)₃].

Из фракций с R_f 0.62 (этилацетат–гексан, 2:1) получают 21 мг (19%) смеси 2E- и 2Z-изомеров *син*-**11b** в соотношении 4:1. Т. пл. 130–132 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.53 (9H, с, C₄H₉); 2.22 (3H, с, CH₃); 2.22 (3H, с, CH₃C=N); 3.05 (4.8H, с, N(CH₃)₂ 2E-изомер); 3.33 (1.2H, с, N(CH₃)₂ 2Z-изомер); 5.25 (2H, с, CH₂Ph); 5.36 (1H, с, H-6); 6.96 (0.2H, с, =CHNMe₂ 2Z-изомер); 7.10–7.44 (3.8H, м, =CHNMe₂ 2E-изомер, C₆H₄); 7.54 (1H, д, $^3J = 7.4$, H-3 C₆H₄); 7.55 (1H, с, =CHC(Me)=N). Масс-спектр, m/z : 602/604 [M⁺–COOC(CH₃)₃].

трет-Бутиловый эфир 7Z-[2-*анти*-(3-бромбензилоксимино)пропилиден]-2(E/Z)-(N,N-диметиламинометил)-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты (*анти*-**11c**) и **трет**-бутиловый эфир 7Z-[2-*син*-(3-бромбензилоксимино)пропилиден]-2(E/Z)-(N,N-диметиламинометил)-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты (*син*-**11c**) получают, используя смесь *анти*- и *син*-изомеров *трет*-бутилового эфира 7Z-[2-(3-бромбензилоксимино)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты.

Из фракций с R_f 0.28 (этилацетат–гексан, 1:2) получают 40 мг (36%) смеси 2E- и 2Z-изомеров *анти*-**11c** в соотношении 4:1. Т. пл. 82–84 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.53 (9H, с, C₄H₉); 2.14 (3H, с, CH₃); 2.22 (3H, с, CH₃C=N); 3.04 (4.8H, с, N(CH₃)₂ 2E-изомер); 3.32 (1.2H, с, N(CH₃)₂ 2Z-изомер); 5.17 (2H, с, CH₂Ph); 5.41 (1H, с, H-6); 6.82 (1H, с, =CHC(Me)=N); 6.94 (0.2H, с, =CHNMe₂ 2Z-изомер); 7.17–7.33 (2.8H, м, =CHNMe₂ 2E-изомер, H-5,6 C₆H₄); 7.44 (1H, д, $^3J = 7.4$, H-4 C₆H₄); 7.51 (1H, уш. с, H-2 C₆H₅). Масс-спектр, m/z : 603 [M + Na⁺].

Из фракций R_f 0.48 (этилацетат–гексан, 1:2) получают 21 мг (19%) смеси 2E- и 2Z-изомеров *син*-**11c** в соотношении 4:1. Т. пл. 73–75 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.53 (9H, с, C₄H₉); 2.20 (3H, с, CH₃); 2.22 (3H, с, CH₃C=N); 3.05 (4.8H, с, N(CH₃)₂ 2E-изомер); 3.32 (1.2H, с, N(CH₃)₂ 2Z-изомер); 5.10 (2H, с, CH₂Ph); 5.35 (1H, с, H-6); 6.96 (0.2H, с, =CHNMe₂ 2Z-изомер); 7.15–7.34 (2.8H, м, =CHNMe₂ 2E-изомер, H-5,6 C₆H₄); 7.44 (1H, д, $^3J = 7.3$, H-4 C₆H₄); 7.48 (2H, уш. с, =CHC(Me)=N, H-2 C₆H₅). Масс-спектр, m/z : 603 [M + Na⁺].

трет-Бутиловый эфир 7Z-[2-*анти*-(4-бромбензилоксимино)пропилиден]-2(E/Z)-(N,N-диметиламинометил)-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой

кислоты (*анти-11d*) и *трет*-бутиловый эфир **7Z**-[2-*син*-(4-бромбензилоксимино)пропилиден]-2(*E/Z*)-(N,N-диметиламинометил)-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты (*син-11d*) получают из смеси *анти*- и *син*-изомеров *трет*-бутилового эфира **7Z**-[2-(4-бромбензилоксимино)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты.

Из фракций с R_f 0.43 (этилацетат–гексан, 2:1) получают 47 мг (43%) смеси *2E*- и *2Z*-изомеров *анти-11d* в соотношении 4:1. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.53 (9H, с, C_4H_9); 2.13 (3H, с, CH_3); 2.23 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 3.04 (4.8H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ *2E*-изомер); 3.32 (1.2H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ *2Z*-изомер); 5.16 (2H, с, CH_2Ph); 5.41 (1H, с, H-6); 6.83 (1H, с, $=\text{CHC}(\text{Me})=\text{N}$); 6.93 (0.2H, с, $=\text{CHNMe}_2$ *2Z*-изомер); 7.23 (0.8H, с, $=\text{CHNMe}_2$ *2E*-изомер); 7.23 (2H, д, $^3J = 8.3$, H-2,6 C_6H_4), 7.48 (2H, д, $^3J = 8.3$, H-3,5 C_6H_4). Масс-спектр, m/z : 602/604 [$\text{M} + \text{Na}^+$].

Из фракций R_f 0.37 (этилацетат–гексан, 2:1) получают 32 мг (29%) смеси *2E*- и *2Z*-изомеров *син-11d* в соотношении 4:1. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.53 (9H, с, C_4H_9); 2.20 (3H, с, CH_3); 2.22 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 3.05 (4.8H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ *2E*-изомер); 3.33 (1.2H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ *2Z*-изомер); 5.09 (2H, с, CH_2Ph); 5.33 (1H, с, H-6); 6.95 (0.2H, с, $=\text{CHNMe}_2$ *2Z*-изомер); 7.17–7.25 (2.8H, м, $=\text{CHNMe}_2$ *2E*-изомер, H-2,6 C_6H_4); 7.46 (1H, уш. с, $=\text{CHC}(\text{Me})=\text{N}$); 7.48 (2H, д, $^3J = 8.3$, H-3,5 C_6H_4). Масс-спектр, m/z : 602/604 [$\text{M} + \text{Na}^+$].

трет-Бутиловый эфир **2(E/Z)**-(N,N-диметиламинометил)-3-метил-1,1-диоксо-**7Z**-[2-*анти*-(2-хлорбензилоксимино)пропилиден]-3-цефем-4-карбоновой кислоты (*анти-11e*) и *трет*-бутиловый эфир **2(E/Z)**-(N,N-диметиламинометил)-3-метил-1,1-диоксо-**7Z**-[2-*син*-(2-хлорбензилоксимино)пропилиден]-3-цефем-4-карбоновой кислоты (*син-11e*) получают из смеси *анти*- и *син*-изомеров *трет*-бутилового эфира 3-метил-1,1-диоксо-**7Z**-[2-(2-хлорбензилоксимино)пропилиден]-3-цефем-4-карбоновой кислоты.

Из фракций с R_f 0.30 (этилацетат–гексан, 1:1) получают 22 мг (36%) смеси *2E*- и *2Z*-изомеров *анти-11e* в соотношении 4:1. Т. пл. 134–136 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.53 (9H, с, C_4H_9); 2.17 (3H, с, CH_3); 2.23 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 3.04 (4.8H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ *2E*-изомер); 3.32 (1.2H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ *2Z*-изомер); 5.34 (2H, с, CH_2Ph); 5.42 (1H, уш. с, H-6); 6.84 (1H, уш. с, $=\text{CHC}(\text{Me})=\text{N}$); 6.93 (0.2H, с, $=\text{CHNMe}_2$ *2Z*-изомер); 7.20–7.43 (4.8H, м, $=\text{CHNMe}_2$ *2E*-изомер, C_6H_4). Масс-спектр, m/z : 558/560 [$\text{M} + \text{Na}^+$].

Из фракций R_f 0.21 (этилацетат–гексан, 1:1) получают 31 мг (51%) смеси *2E*- и *2Z*-изомеров *син-11e* в соотношении 4:1. Т. пл. 130–132 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.53 (9H, с, C_4H_9); 2.23 (6H, уш. с, CH_3 , $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 3.05 (4.8H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ *2E*-изомер); 3.33 (1.2H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ *2Z*-изомер); 5.28 (2H, с, CH_2Ph); 5.36 (1H, с, H-6); 6.96 (0.2H, с, $=\text{CHNMe}_2$ *2Z*-изомер); 7.20–7.44 (4.8H, м, $=\text{CHNMe}_2$ *2E*-изомер, C_6H_4); 7.54 (1H, уш. с, $=\text{CHC}(\text{Me})=\text{N}$). Масс-спектр, m/z : 558/560 [$\text{M} + \text{Na}^+$].

трет-Бутиловый эфир **2(E/Z)**-(N,N-диметиламинометил)-3-метил-1,1-диоксо-**7Z**-[2-*анти*-(2-фторбензилоксимино)пропилиден]-3-цефем-4-карбоновой кислоты (*анти-11f*) и *трет*-бутиловый эфир **2(E/Z)**-(N,N-диметиламинометил)-3-метил-1,1-диоксо-**7Z**-[2-*син*-(2-фторбензилоксимино)пропилиден]-3-цефем-4-карбоновой кислоты (*син-11f*) получают из смеси *анти*- и *син*-изомеров *трет*-бутилового эфира 3-метил-1,1-диоксо-**7Z**-[2-(2-фторбензилоксимино)пропилиден]-3-цефем-4-карбоновой кислоты.

Из фракций с R_f 0.29 (этилацетат–гексан, 1:1) получают 8 мг (35.5%) смеси *2E*- и *2Z*-изомеров *анти-11f* в соотношении 4:1. Т. пл. 85–87 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.53 (9H, с, C_4H_9); 2.13 (3H, с, CH_3); 2.23 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 3.04 (4.8H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ *2E*-изомер); 3.32 (1.2H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ *2Z*-изомер); 5.29 (2H, с, CH_2Ph); 5.42 (1H, уш. с, H-6); 6.84 (1H, уш. с, $=\text{CHC}(\text{Me})=\text{N}$); 6.93 (0.2H, с, $=\text{CHNMe}_2$ *2Z*-изомер); 6.97–7.19 (2H, м, H-4,5 C_6H_4); 7.23 (0.8H, с, $=\text{CHNMe}_2$ *2E*-изомер); 7.27–7.45 (2H, м, H-3,6 C_6H_4). Масс-спектр, m/z : 520 [M^+].

Из фракций R_f 0.20 (этилацетат–гексан, 1:1) получают 10 мг (45.6%) смеси 2*E*- и 2*Z*-изомеров *син*-**11f** в соотношении 4:1. Т. пл. 81–83 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.53 (9H, с, C_4H_9); 2.21 (3H, с, CH_3); 2.22 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 3.04 (4.8 H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 2*E*-изомер); 3.32 (1.2H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 2*Z*-изомер); 5.22 (2H, с, CH_2Ph); 5.34 (1H, уш. с, H-6); 6.95 (0.2H, с, $=\text{CHNMe}_2$ 2*Z*-изомер); 6.98–7.19 (2H, м, H-4,5 C_6H_4); 7.24 (0.8H, с, $=\text{CHNMe}_2$ 2*E*-изомер); 7.27–7.44 (2H, м, H-3,6 C_6H_4); 7.49 (1H, уш. с, $=\text{CHC}(\text{Me})=\text{N}$). Масс-спектр, m/z : 520 [M^+].

3*Z*-[2-*анти*-(Арилметоксимино)пропилиден]-1-*трет*-бутоксикарбонилметил-4-(5-метил-4-изоксазолсульфонил)азетидин-2-он (*анти*-14a,b,d). Типовой метод. К раствору 80 мг (0.159 ммоль) смеси *син*- и *анти*-изомеров *трет*-бутилового эфира 7*Z*-[2-(арилметоксимино)пропилиден]-2(*E/Z*)-(N,N-диметиламинометил)-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты в 25 мл ацетонитрила добавляют 22 мг (0.319 ммоль) солянокислого гидроксилamina. Реакционную смесь перемешивают 2 ч при 40–50 °С и упаривают при пониженном давлении. Остаток фракционируют на хроматографической колонке с силикагелем элюентом этилацетат–гексан, меняя их соотношение с 1:5 до 1:2, и получают азетидиноны **14a,b,d**.

3*Z*-[2-*анти*-(Бензилоксимино)пропилиден]-1-*трет*-бутоксикарбонилметил-4-(5-метил-4-изоксазолсульфонил)азетидин-2-он (*анти*-14a) получают из смеси *син*- и *анти*-изомеров *трет*-бутилового эфира 7*Z*-[2-(бензилоксимино)пропилиден]-2(*E/Z*)-(N,N-диметиламинометил)-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты.

Из фракций с R_f 0.33 (этилацетат–гексан, 1:1) получают 64% *анти*-**14a**. Т. пл. 76–78 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.47 (9H, с, C_4H_9); 2.15 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 2.50 (3H, с, CH_3 изоксазол); 4.05, 4.40 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 18$, NCH_2COO); 5.25 (2H, с, CH_2Ph); 5.75 (1H, с, H-4); 6.65 (1H, с, $=\text{CHC}(\text{Me})=\text{N}$); 7.30–7.44 (5H, м, C_6H_5); 8.17 (1H, с, H-3 изоксазол). Масс-спектр, m/z : 512 [$\text{M} + \text{Na}^+$].

3*Z*-[2-*анти*-(2-Бромбензилоксимино)пропилиден]-1-*трет*-бутоксикарбонилметил-4-(5-метилизоксазол-4-сульфонил)азетидин-2-он (*анти*-14b) получают из смеси *син*- и *анти*-изомеров *трет*-бутилового эфира 7*Z*-[2-(2-бромбензилоксимино)пропилиден]-2(*E/Z*)-(N,N-диметиламинометил)-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты.

Из фракций с R_f 0.43 получают 15% маслообразного вещества. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.47 (9H, с, C_4H_9); 2.19 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 2.54 (3H, с, CH_3 изоксазол); 4.05, 4.41 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 18$, NCH_2COO); 5.34 (2H, с, CH_2Ph); 5.77 (1H, с, H-4); 6.65 (1H, с, $=\text{CHC}(\text{Me})=\text{N}$); 7.12–7.38 (3H, м, H-4,5,6 C_6H_4); 7.58 (1H, д, $^3J = 7.4$, H-3 C_6H_4); 8.21 (1H, с, H-3 изоксазол). Масс-спектр, m/z : 590 [$\text{M} + \text{Na}^+$].

3*Z*-[2-*анти*-(4-Бромбензилоксимино)пропилиден]-1-*трет*-бутоксикарбонилметил-4-(5-метилизоксазол-4-сульфонил)азетидин-2-он (*анти*-14d) получают из смеси *син*- и *анти*-изомеров *трет*-бутилового эфира 7*Z*-[2-(4-бромбензилоксимино)пропилиден]-2(*E/Z*)-(N,N-диметиламинометил)-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты.

Из фракций с R_f 0.39 получают 8% маслообразного вещества. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.47 (9H, с, C_4H_9); 2.14 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 2.52 (3H, с, CH_3 изоксазол); 4.05, 4.40 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 18$, NCH_2COO); 5.19 (2H, с, CH_2Ph); 5.75 (1H, с, H-4); 6.62 (1H, с, $=\text{CHC}(\text{Me})=\text{N}$); 7.24 (2H, д, $^3J = 8.4$, H-2,6 C_6H_4); 7.50 (2H, д, $^3J = 8.4$, H-3,5 C_6H_4); 8.18 (1H, с, H-3 изоксазол). Масс-спектр, m/z : 590 [$\text{M} + \text{Na}^+$].

***трет*-Бутиловый эфир 7*Z*-[2-*анти*-(4-бромфенилгидразоно)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты (*анти*-15)**. К раствору 100 мг (0.293 ммоль) *трет*-бутилового эфира 7*Z*-ацетилметил-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты в 10 мл метанола, добавляют 85 мг

(0.381 ммоль) солянокислого 4-бромфенилгидразина и 32 мг (0.381 ммоль) ацетата натрия. Реакционную смесь перемешивают 24 ч при комнатной температуре и упаривают при пониженном давлении. Остаток фракционируют на хроматографической колонке с силикагелем. Из фракции с R_f 0.23 (этил-ацетат–гексан, 1:1) получают цефем *анти*-15. Выход 68%. Т. пл. 210–213 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.48 (9H, с, C_4H_9); 1.91 (3H, с, CH_3); 2.12 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 4.16, 4.34 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 17.6$, SO_2CH_2); 6.25 (1H, с, Н-6); 6.97 (1H, с, $=\text{CHC}(\text{Me})=\text{N}$); 7.24 (2H, д, $^3J = 8.8$, Н-2,6 C_6H_4); 7.43 (2H, д, $^3J = 8.8$, Н-3,5 C_6H_4); 10.15 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z : 534 [$\text{M} + \text{Na}^+$].

трет-Бутиловый эфир 7Z-[2-анти-(2-бромбензилоксимино)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты (анти-16). К раствору 20 мг (0.056 ммоль) трет-бутилового эфира смеси *син*- и *анти*-изомеров Z-[2-(гидроксимино)пропилиден]-3-метил-1,1-диоксо-3-цефем-4-карбоновой кислоты в 10 мл MeCN добавляют 36 мг (0.168 ммоль) хлорангидрида 2-бромбензойной кислоты и 4 мг (0.056 ммоль) пиридина. Реакционную смесь перемешивают 72 ч при комнатной температуре, разбавляют 100 мл 5% водного NaCl и экстрагируют 2 × 30 мл этилацетата. Органический слой высушивают над безводным Na_2SO_4 . Растворитель упаривают при пониженном давлении. Остаток фракционируют на хроматографической колонке с силикагелем. Из фракций с R_f 0.57 (этил-ацетат–гексан, 1:1) получают цефем *анти*-16. Выход 54%. Т. пл. 128–132 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.54 (9H, с, C_4H_9); 2.10 (3H, с, CH_3); 2.35 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 3.65, 3.93 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 17.6$, SO_2CH_2); 5.58 (1H, с, Н-6); 7.09 (1H, с, $=\text{CHC}(\text{Me})=\text{N}$); 7.34–7.48 (2H, м, Н-4,5 C_6H_4); 7.66–7.75 (1H, м, Н-3 C_6H_4); 7.77–7.86 (1H, м, Н-6 C_6H_4). Масс-спектр, m/z : 561/563 [$\text{M} + \text{Na}^+$].

Определение цитотоксической активности *in vitro*. Цитотоксические свойства синтезированных веществ в отношении культур монослойных раковых и нормальных клеток при $c = (2-5) \cdot 10^4$ клеток/мл: НТ-1080 (фибросаркома человека), МG-22А (мышинная гепатома), 3ТЗ (эмбриональные фибробласты мыши), определяли на 96 луночных пластиковых панелях с использованием красителей CV, МТТ, NR в соответствии с методиками [5].

Генерация клетками NO радикалов. Определение концентрации радикалов оксида азота в клеточной среде по Грейсу [6] проводили на 96 луночных пластиковых панелях. Полученные концентрации (нмоль) NO радикалов в культуральной среде с выжившими клетками после инкубации в течение 72 ч в присутствии тестируемого вещества при $c = 50$ мкг/мл в лунке объемом 200 мкл использовали для вычисления значений специфической NO генерирующей активности соединений (TG_{100}):

$$\text{TG}_{100} = G \cdot 100 / C \text{ (нмоль/мкл)},$$

где: G – концентрация NO (нмоль) в культуральной среде объемом 200 мкл с выжившими клетками; C – процент выживших клеток, определенный при их окрашивании CV.

Работа выполнена при содействии Европейского социального фонда в рамках проекта "Поддержка развития докторантуры РГУ" и Национальной программы "Содействие осуществлению программ докторантуры и исследований после нее".

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. Ворона, Г. Вейнберг, С. Беляков, М. Петрова, Э. Лиепиньш, Э. Лукевиц, *ХГС*, 618 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 486 (2008)].
2. М. Ворона, И. Поторочина, Г. Вейнберг, И. Шестакова, И. Канепе, Э. Лукевиц, *ХГС*, 918 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 739 (2008)].
3. М. Ворона, И. Поторочина, Г. Вейнберг, И. Шестакова, И. Канепе, М. Петрова, Э. Лиепиньш, Э. Лукевиц, *ХГС*, 769 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 646 (2007)].
4. *Guidance Document on Using in vitro Data to Estimate in vivo Starting Doses for Acute Toxicity*, National Institute of Health, 2001. US Dept. of Health and Human Services.
5. P. J. Freshney, in: *Culture of Animal Cells (A Manual of Basic Technique)*, Wiley-Liss, New York, 1994, p. 296.
6. D. J. Fast, R. C. Lynch, R. W. Leu, *J. Leukocyt. Biol.*, **52**, 255 (1992).

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

Поступило 12.11.2008