

Посвящается памяти профессора А. А. Потехина

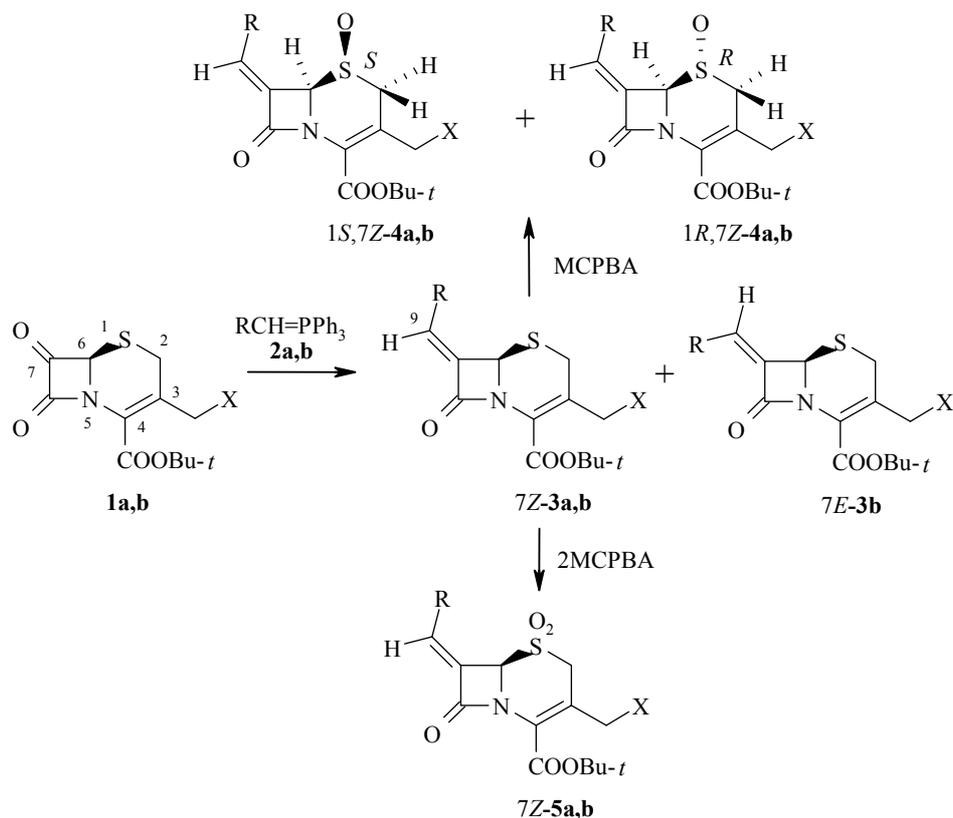
М. Ворона, Г. Вейнберг, С. Беляков, М. Петрова,
Э. Лиепиньш, Э. Лукевиц

СИНТЕЗ И СТЕРЕОИЗОМЕРИЯ
ПРОИЗВОДНЫХ *трет*-БУТИЛОВОГО ЭФИРА 7-АЛКИЛИДЕНЦЕФ-
3-ЕМ-4-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Конденсацией *трет*-бутилового эфира 3-метил-7-оксоцеф-3-ем-4-карбоновой кислоты и его 3-ацетоксиметильного аналога с ацетилметилентрифенилфосфораном и 3-триметилсилилпропин-2-илидентрифенилфосфораном синтезированы *трет*-бутиловый эфир 7*Z*-ацетилметилен-3-метилцеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, а также 7*Z*- и 7*E*-изомеры *трет*-бутилового эфира 3-ацетоксиметил-7-(3-триметилсилилпропин-2-илиден)цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты. Окислением этих соединений 1 экв. *мета*-хлорпербензойной кислоты получены их 1*R*- и 1*S*-сульфоксиды, а окислением 2 экв. — соответствующие сульфоны. Согласно данным спектроскопии ЯМР ¹H, карбонил β-лактама дезэкранирует протон Н-9 алкилиденной группы в 7*Z*-изомерах сильнее, чем в 7*E*-изомерах, смещая его сигналы в более слабое поле. Аналогичное смещение сигнала Н-6 в более слабое поле наблюдается в 1*R*-сульфоксидах по сравнению с таковым для 1*S*-сульфоксида. Эти данные согласуются с результатами РСА *трет*-бутиловых эфиров 7*Z*-ацетилметилен-3-метил-1*S*-оксоцеф-3-ем-4-карбоновой и 7*Z*-ацетилметилен-3-метил-1,1-диоксоцеф-3-ем-4-карбоновой кислот.

Ключевые слова: *трет*-бутиловые эфиры 7*Z*-ацетилметилен-3-метилцеф-3-ем-4-карбоновой и 3-ацетоксиметил-7*Z*-(3-триметилсилилпропин-2-илиден)цеф-3-ем-4-карбоновой кислот, 1(*S*)-, 1(*R*)-сульфоксиды и сульфоны *трет*-бутиловых эфиров 7*Z*-ацетилметилен-3-метилцеф-3-ем-4-карбоновой и 3-ацетоксиметил-7*Z*-(3-триметилсилилпропин-2-илиден)цеф-3-ем-4-карбоновой кислот, РСА, спектроскопия ЯМР ¹H.

Ранее нами показано, что *трет*-бутиловые эфиры 7-алкилиден-3-ацетоксиметилен-1,1-диоксоцеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, благодаря наличию алкилиденной группы, характеризуются высокой цитотоксичностью в отношении раковых клеток *in vitro*, зависящей не только от характера заместителей, но и от стереоизомерии алкилиденной группы в положении 7 цеф-3-емового гетероцикла [1]. В продолжение этих исследований нами предприняты синтез производных *трет*-бутилового эфира 7-алкилиденцеф-3-ем-4-карбоновой кислоты и исследование их спектров ЯМР ¹H с целью установления пространственной ориентации заместителей в алкилиденной, а также сульфоксидной группе, необходимой для изучения взаимосвязи между строением и биологической активностью этих веществ.



1–5 a X = H, b X = OAc; 2–5 a R = Ac, b R = Me₃SiC≡C–;
MCPBA – *мета*-хлорпербензойная кислота

7-Алкилидензамещенные *трет*-бутиловые эфиры цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты **3a,b** синтезированы с использованием реакции Виттига, согласно методам, приведенным в работах [1, 2], конденсацией *трет*-бутилового эфира 3-метил-7-оксоцеф-3-ем-4-карбоновой кислоты (**1a**) и его 3-ацетоксиметильного аналога **1b** с ацетилметилентрифенилфосфораном (**2a**) и 3-триметилсилилпропин-2-илидентрифенилфосфораном (**2b**). В результате получены *трет*-бутиловый эфир 7*Z*-ацетилметилен-3-метилцеф-3-ем-4-карбоновой кислоты (**7Z-3a**), а также смесь 7*Z*- и 7*E*-изомеров *трет*-бутилового эфира 3-ацетоксиметил-7-(3-триметилсилилпропин-2-илиден)цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты (**7Z-3b**, **7E-3b**) в соотношении 9:1.

Превращение синтезированных соединений в соответствующие сульфоксиды **4a,b** и сульфоны **5a,b** реализовано с помощью одного или более двух эквивалентов *мета*-хлорпербензойной кислоты (MCPBA). 1*R*- и 1*S*-Сульфоксиды **4a,b** выделены из реакционной смеси в индивидуальном виде с помощью колоночной хроматографии.

В соответствии с данными работы [2], идентификация 7*Z*- и 7*E*-изомерного состояния цефемов **3b** проводилась на основании анализа их спектров ЯМР ¹H. Близкое расположение β-лактамного карбонила дезэкранирует протон алкилиденной группы в 7*Z*-изомере сильнее, чем

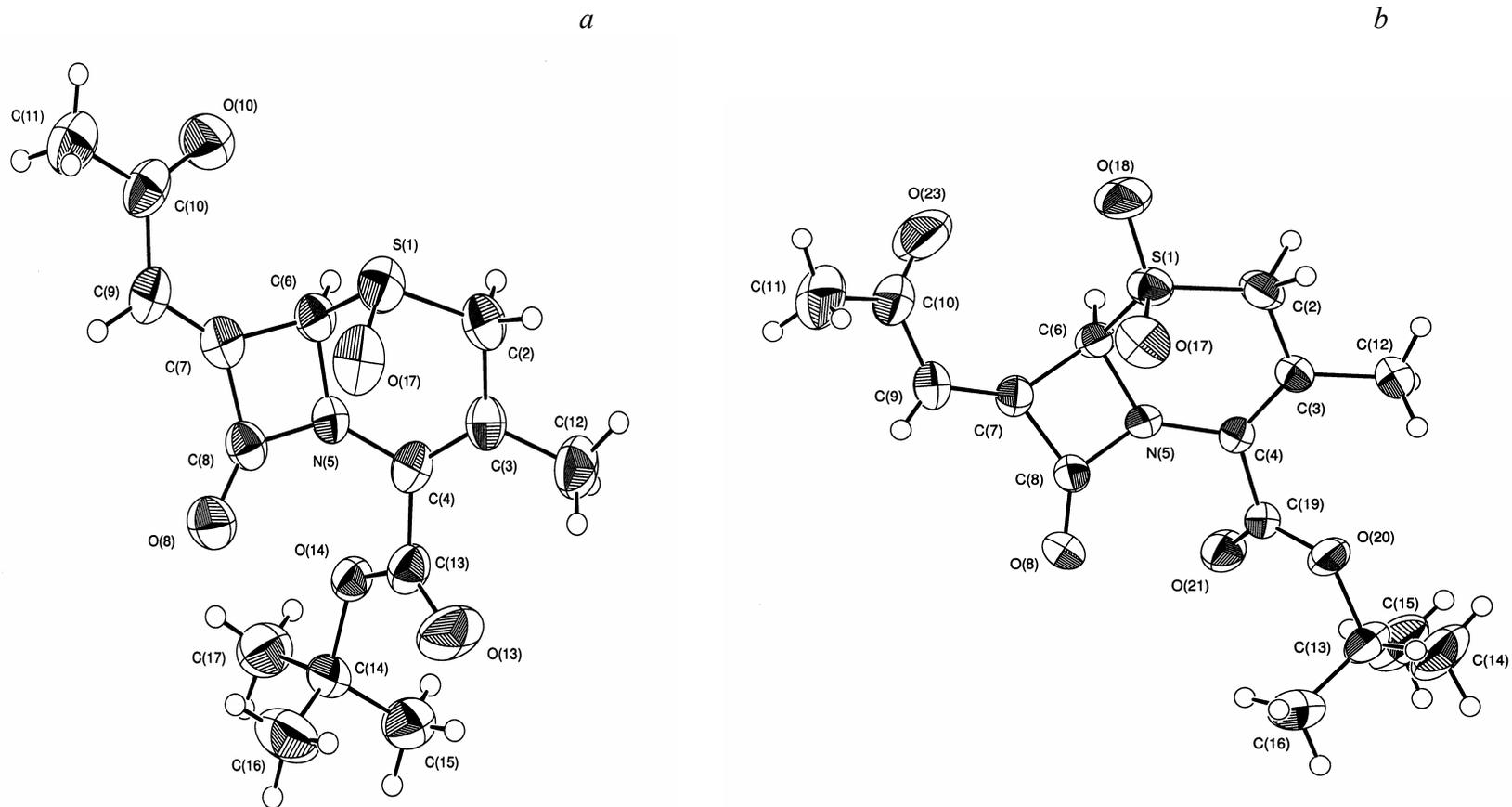
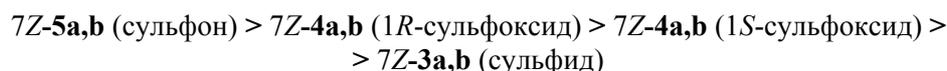


Рис. 1. Пространственные модели молекул соединения 1*S*,7*Z*-4*a* (*a*) и 7*Z*-5*a* (*b*) с обозначением атомов и их эллипсоидами тепловых колебаний

аналогичный протон в *7E*-изомере. Это приводит к слабопольному сдвигу резонансного сигнала Н-9 в цеф-3-еме **7Z-3b** по сравнению с этим сигналом в изомере **7E-3b**.

Аналогичный дезэкранирующий эффект проявляет атом кислорода *1R*-сульфоксидной группы в соединениях **7Z-4a,b** по отношению к протонам Н-6 и Н-2, смещая их сигналы в более слабое поле по сравнению с изомерным *1S*-сульфоксидом. Этот эффект еще более усиливается окислением этих соединений до сульфонов **7Z-5a,b**. Интенсивность смещения сигналов в более слабое поле в рассмотренных соединениях, в зависимости от степени окисления гетероатома серы, уменьшается в следующей последовательности (табл. 1):



Рассмотренная выше корреляция полностью согласуется с результатами РСА *трет*-бутиловых эфиров *7Z*-ацетилметилден-3-метил-1(*S*)-оксоцеф-3-ем-4-карбоновой (**1S,7Z-4a**) и *7Z*-ацетилметилден-3-метил-1,1-диоксоцеф-3-ем-4-карбоновой кислот (**7Z-5a**), однозначно свидетельствующего о *Z*-изомерном состоянии ацетилметиленовой группы в **7Z-4a** и **7Z-5a**, а также *1S*-конфигурации сульфоксидного кислорода в **1S,7Z-4a** (рис. 1). В соответствии с литературными данными [3], шестичленный цикл в обеих молекулах имеет конформацию *конверта*: атом серы существенно выходит из плоскости атомов С(2), С(3), С(4), N(5), С(6).

В табл. 2 приведены основные геометрические характеристики цефемовой системы в молекулах соединений **7Z-4a** и **7Z-5a**. Двугранный угол между этой плоскостью и плоскостью атомов С(2), S(1), С(6) составляет 124.9(8) и 130.7(7)° для молекул **1S,7Z-4a** и **7Z-5a** соответственно.

Т а б л и ц а 1

Характерные сигналы протонов в спектрах ЯМР ¹Н цеф-3-емов **7Z-3a,b-7Z-5a,b**

Соединение	Изомер	Химический сдвиг, δ, м. д. (<i>J</i> , Гц)		
		2-CH ₂ (два д, АВ-система)	Н-6 (д)	Н-9 (д)
3a	<i>7Z</i>	3.15 и 3.57 (² <i>J</i> = 18)	5.46 (⁴ <i>J</i> = 1)	6.66 (⁴ <i>J</i> = 1)
4a	<i>1S,7Z</i>	3.31 и 3.60 (² <i>J</i> = 18)	5.15 (⁴ <i>J</i> = 1)	6.81 (⁴ <i>J</i> = 1)
4a	<i>1R,7Z</i>	3.42 и 3.68 (² <i>J</i> = 18)	5.23 (⁴ <i>J</i> = 1)	6.78 (⁴ <i>J</i> = 1)
5a	<i>7Z</i>	3.68 и 3.94 (² <i>J</i> = 18)	5.56 (⁴ <i>J</i> = 1)	6.88 (⁴ <i>J</i> = 1)
3b	<i>7Z</i>	3.31 и 3.60 (² <i>J</i> = 16)	5.27 (⁴ <i>J</i> = 1.5)	6.27 (⁴ <i>J</i> = 1.5)
3b	<i>7E</i>	3.28 и 3.55 (² <i>J</i> = 18)	5.11 (⁴ <i>J</i> = 0.8)	5.89 (уш. с)
4b	<i>7Z,1S</i>	3.22 и 3.84 (² <i>J</i> = 20)	4.89 (⁴ <i>J</i> = 2)	6.44 (⁴ <i>J</i> = 2)
4b	<i>7Z,1R</i>	3.51 и 3.95 (² <i>J</i> = 18)	4.95 (⁴ <i>J</i> = 2)	6.44 (⁴ <i>J</i> = 2)
5b	<i>7Z</i>	3.67 и 4.02 (² <i>J</i> = 18)	5.27 (уш. с)	6.47 (⁴ <i>J</i> = 2)

Основные длины связей (l) и валентные углы (ω) в молекулах 1(*S*)-сульфоксида и сульфона *трет*-бутилового эфира 7*Z*-ацетилметилен-3-метилцеф-3-ем-4-карбоновой кислоты

Связь	$l, \text{Å}$		Угол	$\omega, \text{град}$	
	7 <i>Z</i> -4а	7 <i>Z</i> -5а		7 <i>Z</i> -4а	7 <i>Z</i> -5а
S(1)–O(17)	1.497(5)	1.438(4)	C(2)–S(1)–C(6)	92.7(2)	99.2(1)
S(1)–O(18)		1.434(4)	O(17)–S(1)–O(18)		119.8(1)
S(1)–C(2)	1.818(6)	1.773(4)	C(4)–N(5)–C(6)	126.5(4)	127.9(3)
S(1)–C(6)	1.843(5)	1.798(4)	C(4)–N(5)–C(8)	133.6(5)	133.5(3)
C(2)–C(3)	1.512(8)	1.514(7)	C(6)–N(5)–C(8)	93.5(4)	94.8(3)
C(3)–C(4)	1.334(7)	1.352(7)	S(1)–C(6)–C(7)	113.9(4)	117.3(2)
C(4)–N(5)	1.405(7)	1.405(6)	N(5)–C(6)–C(7)	87.7(4)	86.0(3)
N(5)–C(6)	1.469(7)	1.478(7)	C(8)–C(7)–C(9)	134.8(5)	133.5(4)
N(5)–C(8)	1.392(7)	1.384(6)	C(6)–C(7)–C(9)	136.8(5)	137.7(4)
C(6)–C(7)	1.491(7)	1.529(7)	C(6)–C(7)–C(8)	88.3(4)	88.4(3)
C(7)–C(8)	1.501(8)	1.494(7)	N(5)–C(8)–O(8)	132.1(6)	131.7(4)
C(7)–C(9)	1.327(7)	1.321(7)	C(7)–C(8)–O(8)	137.8(5)	137.4(4)
C(8)–O(8)	1.203(7)	1.210(6)	N(5)–C(8)–C(7)	90.2(4)	90.9(3)

В кристаллической структуре соединения 1*S*,7*Z*-4а один из параметров кристаллической решетки (параметр c) значительно превышает два других параметра, поэтому это вещество кристаллизуется в виде тонких пластинок, перпендикулярных кристаллографическому направлению z . Асимметрический атом С(6), имеющий *R*-конфигурацию, находится в окружении электроноакцепторных атомов; в связи с этим атом Н(6) участвует в образовании межмолекулярных водородных связей С(6)–Н(6)⋯О(8) длиной 3.092(6) (С–Н 0.97 Å, Н⋯О 2.18 Å, С–Н⋯О \angle 157°). Посредством этих связей молекулы в кристалле образуют цепи вдоль направления x . На рис. 2 представлена упаковка молекул 1*S*,7*Z*-4а в элементарной ячейке кристалла с указанием водородных связей СН⋯О. Следует отметить, что в структуре соединения 7*Z*-5а такой связи нет.

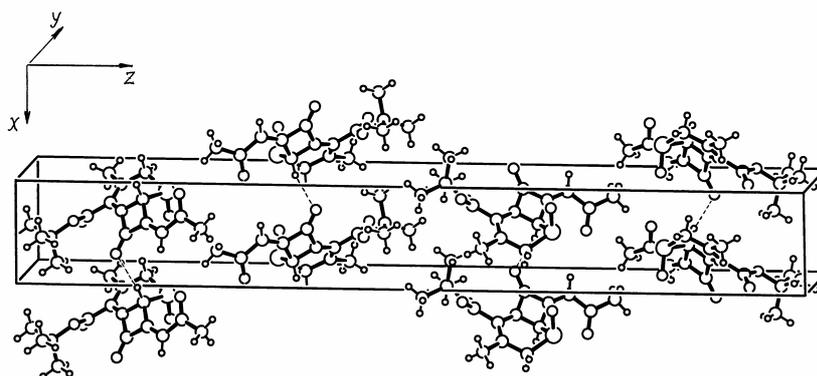


Рис. 2. Фрагмент упаковки молекул *трет*-бутилового эфира 7*Z*-ацетилметилен-3-метил-1(*R*)-оксоцеф-3-ем-4-карбоновой кислоты (1*S*,7*Z*-4а) в кристалле с указанием межмолекулярных водородных связей СН⋯О

**Кристаллографические данные и параметры уточнения
кристаллических структур 1(S)-сульфоксида и сульфона *трет*-бутилового эфира
7Z-ацетилметилен-3-метилцеф-3-ем-4-карбоновой кислоты**

Характеристика	1S,7Z-4a	7Z-5a
Брутто-формула	C ₁₅ H ₁₉ NO ₅ S	C ₁₅ H ₁₉ NO ₆ S
M _r	325.38	341.38
Цвет кристаллов	Желтоватый	Желтоватый
Форма кристаллов	Пластина	Призма
Размер, мм	0.03 × 0.21 × 0.37	0.19 × 0.25 × 0.28
Кристаллическая сингония	Ромбическая	Ромбическая
Параметры кристаллической решетки		
<i>a</i> , Å	5.6544(1)	7.7811(2)
<i>b</i> , Å	6.8559(1)	13.6880(5)
<i>c</i> , Å	42.9741(9)	15.8792(5)
<i>V</i> , Å ³	1665.93(5)	1691.32(6)
Пространственная группа	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
<i>Z</i>	4	4
<i>F</i> (000)	688	720
Плотность, г/см ³	1.297	1.341
μ , мм ⁻¹	0.22	0.29
2 θ _{max}	55.0	60.0
Число рефлексов		
измеренных	3494	5518
независимых	2361	4806
используемых	1295 (<i>I</i> > 3 σ (<i>I</i>))	3559 (<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>))
Число уточняемых параметров	199	208
<i>R</i> -Фактор	0.067	0.063
<i>wR</i> ²	0.194	0.184

Проведенное исследование позволило синтезировать новые производные *трет*-бутилового эфира 7-алкилиденцеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, а также с помощью спектроскопии ЯМР ¹H и РСА идентифицировать соединения, различающиеся пространственным расположением заместителей в алкилиденовой и сульфоксидной группах.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на приборах Bruker WH90/DS (90 МГц) в CDCl₃, внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполнен на анализаторе Carlo Erba 1108. Данные ВЭЖХ получены на приборе Du-Pont Model 8800, снабженном УФ детектором ($\lambda = 254$ нм) и колонкой (4.6 × 250 мм), заполненной фазой μ Porasil в системе этилацетат–гексан, 20:80, Alltima C18 в системе ацетонитрил–0.1 М фосфатный буфер (рН 2.5), 50:50; Zorbax R×C₁₈ в системе ацетонитрил–вода, 60:40. Контроль за ходом реакции осуществлялся методом ТСХ на пластинках Merck Kieselgel проявлением в УФ свете. Для препаративной колоночной хроматографии применялся силикагель марки Merck Kieselgel (0.063–0.230 мм). В экспериментах использовались реагенты и материалы фирм Acros, Aldrich, Sigma.

***трет*-Бутиловый эфир 7Z-ацетилметилен-3-метилцеф-3-ем-4-карбоновой**

кислоты (7Z-3a). К раствору 200 мг (0.74 ммоль) *трет*-бутилового эфира 3-метил-7-оксоцеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, полученного согласно методу [4], в 20 мл дихлорметана при 0 °С и перемешивании добавляют 248 мг (0.78 ммоль) ацетилметилентрифенилфосфорана. Смесь перемешивают при 18 °С в течение 30 мин. Растворитель упаривают при пониженном давлении. Остаток фракционируют на хроматографической колонке с силикагелем (элюент этилацетат–петролейный эфир, 1:3). Фракции с R_f 0.63 объединяют и упаривают. Выход 158 мг (69%) аморфного вещества, содержащего 95% основного вещества, согласно анализу ВЭЖХ. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.55 (9H, с, C_4H_9); 2.11 (3H, с, $-\text{CH}_3$); 2.40 (3H, с, $-\text{CH}_2\text{COC}=\text{}$); 3.15 и 3.57 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 18$, SOCH_2); 5.46 (1H, д, $^4J = 1$, Н-6); 6.66 (1H, д, $^4J = 1$, $\text{COCH}=\text{}$).

***трет*-Бутиловый эфир 7Z-ацетилметилен-3-метил-1S-оксоцеф-3-ем-4-карбоновой кислоты (1S,7Z-4a) и трет-бутиловый эфир 7Z-ацетилметилен-3-метил-1R-оксоцеф-3-ем-4-карбоновой кислоты (1R,7Z-4a).** К раствору 158 мг (0.51 ммоль) *трет*-бутилового эфира 7Z-ацетилметилен-3-метилцеф-3-ем-4-карбоновой кислоты в 20 мл дихлорметана при 0 °С и перемешивании добавляют 117 мг (0.51 ммоль) 75% 3-хлорпербензойной кислоты. Смесь перемешивают при комнатной температуре 4 ч, разбавляют 20 мл дихлорметана, промывают 50 мл 5% раствора Na_2SO_3 , 2 × 50 мл 5% раствором Na_2CO_3 и сушат над безводным Na_2SO_4 . Растворитель упаривают при пониженном давлении и остаток фракционируют на хроматографической колонке с силикагелем (элюент этилацетат–петролейный эфир, 1:3).

Фракции с R_f 0.14 объединяют, упаривают и получают 101 мг (61%) соединения 1S,7Z-4a. Т. пл. 153–155 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.53 (9H, с, C_4H_9); 2.09 (3H, с, CH_3); 2.38 (3H, с, $\text{CH}_2\text{COC}=\text{}$); 3.31, 3.60 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 18$, SOCH_2); 5.15 (1H, д, $^4J = 1$, Н-6); 6.81 (1H, д, $^4J = 1$, $\text{COCH}=\text{}$). Найдено, %: С 55.45; Н 5.95; N 4.28. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 55.37; Н 5.89; N 4.30.

Фракции с R_f 0.08 объединяют, упаривают и получают 50 мг (30%) соединения 1R,7Z-4a. Т. пл. 177 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.53 (9H, с, C_4H_9); 2.25 (3H, с, CH_3); 2.46 (3H, с, $\text{CH}_2\text{COC}=\text{}$); 3.42, 3.68 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 18$, SOCH_2); 5.23 (1H, д, $^4J = 1$, Н-6); 6.78 (1H, д, $^4J = 1$, $\text{COCH}=\text{}$). Найдено, %: С 55.41; Н 5.97; N 4.35. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 55.37; Н 5.89; N 4.30.

***трет*-Бутиловый эфир 7Z-ацетилметилен-3-метил-1,1-диоксоцеф-3-ем-4-карбоновой кислоты (7Z-5a).** К раствору 300 мг (0.97 ммоль) *трет*-бутилового эфира 7Z-ацетилметилен-3-метилцеф-3-ем-4-карбоновой кислоты в 40 мл дихлорметана при 0 °С и перемешивании добавляют 669 мг (2.91 ммоль) 75% 3-хлорпербензойной кислоты. Смесь перемешивают при комнатной температуре 4 ч, разбавляют 40 мл дихлорметана, промывают 2 × 50 мл 5% раствора Na_2SO_3 , 2 × 50 мл 5% раствора Na_2CO_3 и сушат над безводным Na_2SO_4 . Растворитель упаривают при пониженном давлении и остаток фракционируют на хроматографической колонке с силикагелем (элюент этилацетат–петролейный эфир, 1:3). Фракции с R_f 0.28 объединяют, упаривают и получают 258 мг (78%) соединения 7Z-5a. Т. пл. 187–188 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.53 (9H, с, C_4H_9); 2.12 (3H, с, CH_3); 2.42 (3H, с, $\text{CH}_2\text{COC}=\text{}$); 3.68, 3.94 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 18$, SO_2CH_2); 5.56 (1H, д, $^4J = 1$, Н-6); 6.88 (1H, д, $^4J = 1$, $\text{COCH}=\text{}$). Найдено, %: С 52.83; Н 5.65; N 3.94. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 52.77; Н 5.61; N 4.10.

***трет*-Бутиловый эфир 3-ацетоксиметил-7Z-(3-триметилсилилпропин-2-илиден)цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты (7Z-3b) и трет-бутиловый эфир 3-ацетоксиметил-7E-(3-триметилсилилпропин-2-илиден)цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты (7E-3b).** К суспензии 367 мг (0.81 ммоль) бромид (3-триметилсилилпропинил)трифенилфосфония в 10 мл абсолютного ТГФ при 10 °С добавляют при перемешивании 0.7 мл 1.6 М раствора бутиллития в гексане до образования прозрачного раствора. Перемешивают 30 мин при 10 °С, охлаждают до –78 °С

и добавляют раствор 265 мг (0.81 ммоль) *трет*-бутилового эфира 3-ацетоксиметил-7-оксоцеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, полученного согласно методу [4], в 5 мл абсолютного ТГФ. Смесь перемешивают 30 мин при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ и выливают в 100 мл насыщенного раствора NH_4Cl со льдом. Смесь перемешивают до растворения льда и экстрагируют 2×20 мл дихлорметана. Органическую фазу промывают охлажденным раствором NH_4Cl , сушат над безводным Na_2SO_4 . Растворитель упаривают при пониженном давлении и остаток фракционируют на хроматографической колонке с силикагелем (элюент этилацетат–петролейный эфир, 1:3). Фракции с R_f 0.25 объединяют и упаривают. Получают 147 мг (43%) соединения **7Z-3b**. Продукт содержит 97% основного вещества, согласно анализу ВЭЖХ. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.24 (9H, с, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$); 1.33 (9H, с, C_4H_9); 2.06 (3H, с, CH_3OCO); 3.31 и 3.60 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 16$, SCH_2); 4.78 и 5.06 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 14$, 3- CH_2OCO); 5.27 (1H, д, $^4J = 1.5$, Н-6); 6.27 (1H, д, $^4J = 1.5$, $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{}$). Фракции с R_f 0.08 объединяют, упаривают и получают 15 мг (4%) соединения **7E-3b**. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.22 (9H, с, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$); 1.33 (9H, с, C_4H_9); 2.06 (3H, с, CH_3OCO); 3.28 и 3.55 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 18$, SCH_2); 4.73 и 5.04 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 12$, 3- CH_2OCO); 5.11 (1H, д, $^4J = 0.8$, Н-6); 5.89 (1H, уш. с, $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{}$).

***трет*-Бутиловый эфир 3-ацетоксиметил-7Z-(3-триметилсилилпропин-2-илиден)-1R-оксоцеф-3-ем-4-карбоновой кислоты (1R,7Z-4b) и трет-бутиловый эфир 3-ацетоксиметил-7Z-(3-триметилсилилпропин-2-илиден)-1S-оксоцеф-3-ем-4-карбоновой кислоты (1S,7Z-4b)**. К раствору 80 мг (0.19 ммоль) соединения **7Z-3b** в 20 мл дихлорметана при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и перемешивании добавляют 46 мг (0.20 ммоль) 75% 3-хлорпербензойной кислоты. Смесь перемешивают при комнатной температуре 4 ч, разбавляют 20 мл дихлорметана, промывают 50 мл 5% раствора Na_2SO_3 , 2×50 мл 5% раствора Na_2CO_3 и сушат над безводным Na_2SO_4 . Растворитель упаривают при пониженном давлении и остаток фракционируют на хроматографической колонке с силикагелем (элюент этилацетат–петролейный эфир, 1:3). Фракции с R_f 0.25 объединяют, упаривают и получают 10 мг (12%) соединения **1R,7Z-4b**. Продукт содержит 95% основного вещества, согласно анализу ВЭЖХ. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.24 (9H, с, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$); 1.55 (9H, с, C_4H_9); 2.09 (3H, с, CH_3OCO); 3.51 и 3.95 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 18$, SOCH_2); 4.78 и 5.04 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 14$, 3- CH_2OCO); 4.95 (1H, д, $^4J = 2$, Н-6); 6.44 (1H, д, $^4J = 2$, $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{}$). Фракции с R_f 0.18 объединяют, упаривают и получают 30 мг (36%) соединения **1S,7Z-4b**. Т. пл. $30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Продукт содержит 95% основного вещества, согласно анализу ВЭЖХ. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.24 (9H, с, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$); 1.58 (9H, с, C_4H_9); 2.09 (3H, с, CH_3OCO); 3.22 и 3.84 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 20$, SOCH_2); 4.69 и 5.31 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 14$, 3- CH_2OCO); 4.89 (1H, д, $^4J = 2$, Н-6); 6.44 (1H, д, $^4J = 2$, $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{}$). Найдено, %: С 56.50; Н 6.63; N 2.68. $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{SSi}\cdot 0.25\text{C}_6\text{H}_{14}$. Вычислено, %: С 56.24; Н 6.69; N 3.05.

***трет*-Бутиловый эфир 3-метил-7Z-(3-триметилсилилпропин-2-илиден)-1,1-диоксоцеф-3-ем-4-карбоновой кислоты (7Z-5b)**. К раствору 100 мг (0.24 ммоль) соединения **7Z-3b** в 20 мл дихлорметана при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и перемешивании добавляют 138 мг (0.60 ммоль) 75% 3-хлорпербензойной кислоты. Смесь перемешивают при комнатной температуре 4 ч, разбавляют 20 мл дихлорметана, промывают 50 мл 5% раствора Na_2SO_3 , 2×50 мл 5% раствора Na_2CO_3 и сушат над безводным Na_2SO_4 . Растворитель упаривают при пониженном давлении и остаток фракционируют на хроматографической колонке с силикагелем (элюент этилацетат–петролейный эфир, 1:3). Фракции с R_f 0.35 объединяют, упаривают и получают 25 мг (23%) соединения **7Z-5b**. Т. пл. $40\text{--}41\text{ }^{\circ}\text{C}$. По данным анализа ВЭЖХ, продукт содержит 97% основного вещества. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.23 (9H, с, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$); 1.56 (9H, с, C_4H_9); 2.08 (3H, с, CH_3OCO); 3.67 и 4.02

(2H, два д, АВ-система, $^2J = 18$, SO_2CH_2); 4.69 и 5.08 (2H, два д, АВ-система, $^2J = 14$, $3\text{-CH}_2\text{OCO}$); 5.27 (1H, уш. с, H-6); 6.47 (1H, д, $^4J = 2$, $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{}$).

Рентгеноструктурный анализ проводили на автоматическом дифрактометре Nonius KappaCCD (съемка при комнатной температуре, молибденовое излучение с $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, графитовый монохроматор, φ - и ω -сканирование). Структуры расшифровывали прямым методом [5] и уточняли полноматричным МНК с помощью комплексов *maXus* [6] (для **1S,7Z-4a**) и SHELXL [7] (для **7Z-5a**). Абсолютную конфигурацию хиральных кристаллических структур определяли по аномальному рассеянию атома серы. Основные кристаллографические характеристики для соединений **1S,7Z-4a** (этилацетат–петролейный эфир, 1:3) и **7Z-5a** (этилацетат–петролейный эфир, 1:3), а также условия съемки и параметры уточнения даны в табл. 3. Кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных [депонент № CCDC 681162 (**7Z-4a**) и 681163 (**7Z-5a**)].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. G.Veinberg, M. Vorona, I. Shestakova, I. Kanepe, O. Zharkova, R. Mezapuke, I. Turovskis, I. Kalvinsh, E. Lukevics, *Bioorg. Med. Chem.*, **8**, 1033 (2000).
2. J. D. Buynak, K. Wu, B. Bachman, D. Khasnis, L. Hua, H. K. Nguyen, C. L. Carver, *J. Med. Chem.*, **38**, 1022 (1995).
3. P. E. Finke, S. K. Shah, B. M. Ashe, R. G. Ball, J. T. Blacklock, R. J. Bonney, K. A. Brause, G. O. Chandler, M. Cotton, P. Davies, P. S. Dellea, C. P. Dorn, Jr, D. S. Fletcher, L. O'Grady, W. K. Hagmann, K. M. Hand, W. B. Knight, A. L. Maycock, R. A. Mumford, D. G. Osinga, P. Sohar, K. R. Thompson, H. Weston, J. B. Doherty, *J. Med. Chem.*, **35**, 3731 (1992).
4. J. D. Buynak, A. S. Rao, S. D. Nidamarthy, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 4945 (1998).
5. A. Altomare, M. C. Burla, M. Camaali, G. L. Casciarano, C. Giacovazzo, C. Guagliardi, A. Moliterni, R. Spagna, *J. Appl. Crystallogr.*, **32**, 115 (1999).
6. S. Mackay, C. J. Gilmore, C. Edwards, N. Stewart, K. Shankland (1999), *maXus Computer Program for the Solution and Refinement of Crystal Structures*, Bruker Nonius, The Netherlands, MacScience, Japan & The Univ. of Glasgow.
7. G. M. Sheldrick, *SHELXL97. Program for the Refinement of Crystal Structures*, Univ. of Göttingen, Germany, 1997.

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

Поступило 10.03.2008