

АКАДЕМИЯ НАУК УКРАИНЫ
ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ им. А. И. БОГАТСКОГО

На правах рукописи

Венуали Джиллали

УДК 547.869.1.05

ИССЛЕДОВАНИЕ ПУТЕЙ СИНТЕЗА
АЛКИЛ-7-АЦИЛАМИДО-3-БРОММЕТИЛ-3-ЦЕФЕМ-4-КАРБОКСИЛАТА

02.00.03 Органическая химия

А в т о р е ф е р а т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Одесса - 1993

№ 26.56

Работа выполнена на кафедре органической химии Одесского государственного университета имени И. И. Мечникова.

Научный руководитель: кандидат химических наук, доцент
Колянковский А. А.

Официальные оппоненты: член-корреспондент, доктор химических наук, профессор
Лукьяненко Н. Г.

кандидат химических наук,
Вострова Л. Н.

Ведущая организация: Херсонский индустриальный институт,
кафедра органической химии

Защита диссертации состоится "17" II. 1993 года в "14⁰⁰" часов на заседании специализированного совета шифр Д 016.58.02 при Физико-химическом институте им. А. В. Богатского АН Украины.

Адрес: 270080, Одесса, Черноморская дорога, 86

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Физико-химического института им. А. В. Богатского АН Украины.

Автореферат разослан "11" I. 1993 года.

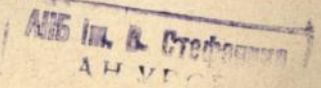
Ученый секретарь
специализированного совета,
кандидат химических наук

Л. А.
Л. А. Лигвинова

ЛННБ України ім. В. Стефаніка



00825745 (V)



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы: Антибиотики - наиболее эффективные лекарственные препараты при лечении большинства инфекционных заболеваний. β -лактамы антибиотики здесь занимают ведущие позиции. По ряду свойств выделяются цефалоспориновые полусинтетические антибиотики. Потребность в них не удовлетворена и поэтому представляется актуальной проблема поиска путей синтеза цефалоспориновых антибиотиков. При отсутствии микробиологического производства, а также в связи с низкой производительностью штаммов-продуцентов цефалоспорина 'С' представляется актуальной трансформация и последующая модификация традиционными методами органической химии пенициллина 'G' и 'V' в 3-метил, 7- ϵ -нилацетиамидо, 3-цефем, 4-карбоновую кислоту (7-ФДЦК). Производство ее может быть организовано довольно быстро при наличии пенициллина 'G'.

В литературе имеются отрывочные сведения по синтезу и химическим свойствам 7-ФДЦК и некоторых ее производных. Отсутствуют сведения по некоторым важным физико-химическим свойствам, таким как растворимость дезацетоксицефалоспориновых соединений. Недостаточно изучено влияние различных защитных групп и условий реакции окисления, бромирования на выход 3-бромметил и 1-окси дезацетоксицефалоспориновой кислоты. При деблокировании серы дегидротиазинового цикла не представляется возможным выяснить какой из многочисленных восстановителей является лучшим в этом многостадийном превращении.

Класс активных цефалоспориновых антибиотиков представлен, как правило, соединениями имеющими по 7-амино-группе ацильный остаток, замещенный по α -углеродному атому -SH, -OH, -NH и подобными группами. В исследованной литературе отсутствуют сведения о влиянии кратной >C=C< связи в α, β -положении ацильного остатка по 7-амино-группе на антибиотическую активность. Представляется интересным как повлияет введение кратной связи в α, β -положение на антибиотическую активность 7-аминодезацетоксицефалоспориновой кислоты (7-АДЦК) и 7-аминоцефалоспориновой кислоты (7-АЦК).

Цель работы: В настоящей работе ставилась задача исследовать реакцию бромирования деацетоксицефалоспориновой кислоты по 4-х стадийной схеме (схема 1) с целью получения 3-бромметил, деацетоксицефалоспориновой кислоты в качестве "ключевого" соединения. В частности исследовать влияние различных защитных групп 4-карбоксовой группы цефем-ядра, характера растворителя и температуры на выход 3-бромметил-производного; определить растворимость исследуемых деацетоксицефалоспориновых соединений и влияние растворимости на образование побочного продукта 1,1-диоксида в реакции окисления; исследовать реакцию восстановления 1-сульфоксидной группы различными восстановителями и влияние ее на реакционную способность брома 3-бромметильной группы; синтезировать натрий, 3-метил- и 3-ацетоксиметил, 7[β -(2,4-гексадиеноил)-амино], 3-цефем, 4-карбоксилат производные, а также определить их антибиотическую активность.

Научная новизна. Разработан способ получения метиловых эфиров деацетоксицефалоспориновой и пенициллиновой кислот метилированием диметилсульфатом в присутствии карбоната калия в среде органического растворителя с высоким выходом. Показана устойчивость цефем- и пене-м-цикла в условиях реакции метилирования.

Исследованы различные окислительные реагенты и показано, что образование побочного продукта, 1,1-диоксида по конкурирующей быстрой реакции можно предотвратить переводом ее в гетерогенную фазу подбором растворителя. Определена растворимость цефем-производных и их 1-оксидов в различных органических растворителях.

Синтезированы новые цефалоспориновые соединения: натрий, 3-метил, 7[β -(2,4-гексадиеноил)амино], 3-цефем, 4-карбоксилат и натрий, 3-ацетоксиметил, 7[β -(2,4-гексадиеноил)амино], 3-цефем, 4-карбоксилат с хорошим выходом. Показано, что они обладают антибиотической активностью.

Практическая значимость работы.

Метод метилирования с диметилсульфатом может быть использован для получения метиловых эфиров β -лактамных производных.

Метод окисления может быть использован для получения 4-сульфоксидов деацетоксицефалоспоринов свободных от сульфонов в растворителях, в которых соотношение их растворимостей примерно 200:1.

Полученные новые цефалоспориновые соединения, пройдя все стадии испытаний, могут быть использованы в качестве антибиотиков.

Основные положения, выносимые на защиту:

Избранная схема многостадийного процесса синтеза "ключевого" соединения - алкил, 3-бромметил, 7-ациламино, 3-цефем, 4-карбоксилатов и влияние различных факторов на выход целевого продукта.

Метод получения метиловых эфиров β -лактамных соединений.

Влияние растворимости цефалоспоринов и соответствующих окисей на образование побочного продукта - 1,1-диоксида.

Исследование реакции бромирования деацетоксицефалоспоринов по 3-метиловой группе и влияние на этот процесс характера защитных групп.

Синтез двух новых цефалоспориновых соединений, содержащих α, β -ненасыщенный ацильный остаток по 7-аминогруппе.

Публикации. По результатам исследования опубликовано 2 статьи и 1 тезис.

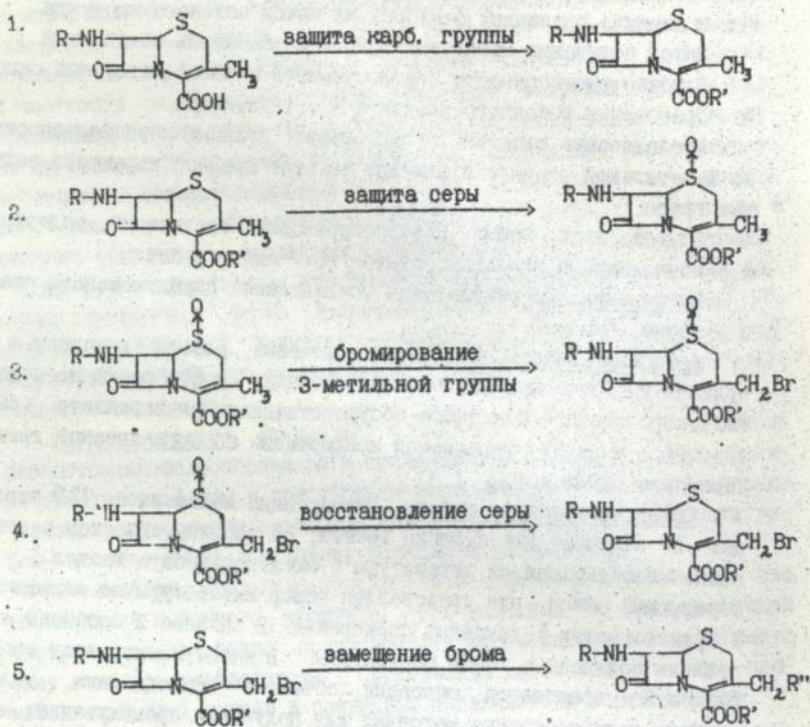
Апробация работы. Основные положения работы доложены и обсуждены на отчетных научных конференциях профессорско-преподавательского состава Одесского государственного университета (1988-1991 гг.) и на XVI Украинской конференции по органической химии в Тернополе (1992 г.).

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 125 страницах и включает 106 страниц текста, 25 таблицы, 27 схем реакции, список использованной литературы (167 источников). Раздел 1 - литературный обзор, где представлен обзор литературы по модификации и трансформации β -лактамных соединений. В разделе 2 сообщены и обсуждены полученные нами результаты. В экспериментальной части - раздел 3 - приводятся описания объектов исследования, условий синтеза и лабораторные методики для получения промежуточных и конечных продуктов, а также их физико-химические данные.

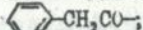
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Введение заместителей по 3-метиловой группе цефалоспориновых соединений возможно через стадию образования 3-бромметильного производного. Однако, процесс бромирования требует предварительной защиты карбоксильной группы, а также сульфидной серы. Таким образом, получение 3-метилазамещенных цефалоспориновых соединений представляет собой многостадийный процесс (схема 1).

Схема 1. Модификация 7-ФДК по 3-метильной группе



где R' - блок- группа;

R -  -CH₂CO-

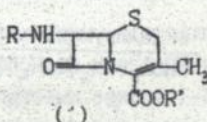
R'' - разные заместители.

1. Методы защиты 4-карбоксильной группы
дезацетоксицефалоспоринов

При выборе алкирующего агента для защиты COOH-группы следует учитывать не только легкость образования сложного эфира, но и устойчивость и стабильность такой защиты во всех стадиях процесса. Нами проведены опыты по защите COOH-группы путем превращения ее в метиловый, этиловый, трет-бутиловый, пара-нитробензиловый и триметилсилиловые эфиры (т.бл. 1).

Таблица 1.

Этерификация цефалоспоринов



а, б, в, г: R = -CH₂CO-; д: R = -CH₂CO-

№ со- ед.	Реагент	R'	tпл - °C	Вы- ход %	ТСХ 18-20°C	
					R _f	элюент Ацет.:CHCl ₃
1а	(CH ₃ O) ₂ SO ₂ (ДМС)	CH ₃ -	182-183	90	0.83	1 : 3
1б	(COCl) ₂ / (CH ₃) ₃ COH	(CH ₃) ₃ C-	185-186	25	0.84	- " -
1в	CH ₃ CH ₂ COCl	CH ₃ CH ₂ -	125-130	75	0.80	5 : 1
1г	-Br	-	214-215	69	0.66	1 : 5
1д	- " -	- " -	201.5-202	76	0.66	- " -

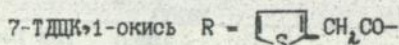
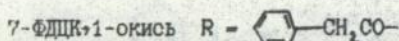
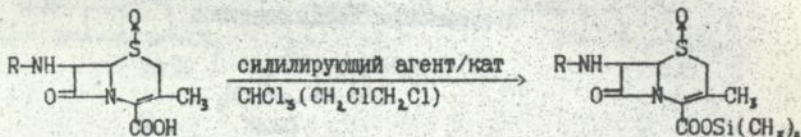
Метилирование 7-ФДК обычно проводится диазометаном. нами был разработан синтез метиловых эфиров, применением для этой цели диметилсульфата (ДМС) в сочетании с карбонатом калия в апротонном растворителе, найдены оптимальные условия реакции, при которых достигается 92-95% выход метилового эфира 7-ФДК. Разработанная нами для 7-ФДК методика была успешно использована для метилирования 6-фенилацетиламидо-пенициллиновой кислоты и ее 1-окси.

Введение триметилсилильной защиты потребовало изменить последовательность стадий, поскольку при окислении серы происходит гидролиз силиловых эфиров. В связи с этим окислению были подвергнуты исходные кислоты - 7-ФДК и 3-метил,7(2-триенилацетиамидо).

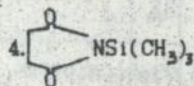
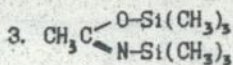
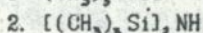
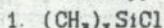
3-цеф м, 4-карбоновая кислота (7-ТДЦ), а затем уже их сульфоксиды превращены в триметилсилиловые эфиры.

Большое внимание нами было уделено разработке метода введения триметилсилильной защиты, а также метода очистки триметилсилиловых эфиров 1-сульфоидов 7-ФДЦ и 7-ТДЦ. Для этой цели нами были испытаны различные силилирующие агенты: триметилхлорсилан (ТМХС), гексаметилдисилазан (ГМДС), N-триметилсилилсунцинимид, N,O-бистриметилсилацетамид (схема 2).

Схема 2. Силилирование 7-ФДЦ, 1-окси и 7-ТДЦ, 1-окси



силилирующие агенты:



катализаторы: сахарин; серная кислота

При подборе силилирующих агентов мы исходили прежде всего из реакционной способности реагентов, а также учитывать возможность направленности реакции силилирования и характера побочных продуктов. Силилирование с помощью ТМХС проводили в бензоле или дихлорэтане в атмосфере азота в присутствии двух-трехкратного избытка триэтиламина. В данном методе главные трудности возникали при очистке триметилсилилового эфира от избытка третичного амина и его соли. При использовании ГМДС образующийся в реакции аммиак удаляется из сферы реакции. применение в данной реакции сахарина в качестве катализатора позволяет сократить продолжительность реакции с 5 часов до 1-1,5 часов. Однако, реакция не завершается полностью и в смеси присутствует аммонийная соль соответствующей кислоты.

Учитывая высокие требования к степени чистоты сложных эфиров, для бромирования, необходимо было триметилсилиловые эфиры подверг-

нуть тщательной очистке, что оказалось чрезвычайно трудной задачей ввиду их лабильности.

В результате проведенной работы мы пришли к выводу, что очистка лабильного триметилсилильного эфира при получении его в вышеприведенных условиях практически невозможна. В связи с этим нами был синтезирован силилирующий агент N-триметилсилилоукцинимид. Преимущество данного реагента состоит в том, что он содержит такой же сукцинимидный остаток, как и бромлирующий агент N-броксукцинимид (NBS), и позволяет проводить бромирование без очистки полученного триметилсилилового эфира.

Образование силилового эфира контролировалась методом ИК-спектроскопии. Нами был отработан метод ИК-контроля реакции.

ИК-спектры триметилсилиловых эфиров 1-сульфоксидов 7-ФДЦК и 7-ТДЦК, полученные при метилсилилировании различными реагентами, практически идентичны и отличаются только в части, обусловленной поглощением параллельно образующихся продуктов. Сравнивая ИК-спектр исходной кислоты и полученных эфиров можно идентифицировать последние набором полос: 1795 см^{-1} очень сильная $\nu_{\text{C=O}}$ - бета-лактаманного цикла; 1700 см^{-1} очень сильная $\nu_{\text{C=O}}$ - триметилсилильной сложноэфирной группой; 1640 и 1520 см^{-1} сильные полосы CONH -амидной группировки в 7 положении; 1100 и 1150 см^{-1} средней интенсивности полосы $\nu_{\text{Si-O-C}}$ - сложноэфирной группы; 1250 см^{-1} сильная полоса $\nu_{\text{Si-C}}$ триметилсилильной группы; 1020 - 1050 см^{-1} сложная полоса средней интенсивности $\text{S}\rightarrow\text{O}$ группы. Смещение полосы $\nu_{\text{S}\rightarrow\text{O}}$ на 40 - 60 см^{-1} в высокочастотную область при этерификации исходных 7-ФДЦК, 1-оксида и 7-ТДЦК указывает на отсутствие внутримолекулярной водородной связи, и таким образом, на образование эфира. Следовательно ИК-спектр позволяет сделать вывод о полноте реакции силилирования по отсутствию полосы поглощения в области 990 см^{-1} .

2. Защита серы дегидроптиазинового цикла дезацетоксицефалоспоринов

Защита серы дегидроптиазинового цикла осуществлялась путем ее окисления до сульфоксидной группы. Окислению были подвержены 7-ФДЦК и 7-ТДЦК (табл. 2), а также полученные эфиры (табл. 3).

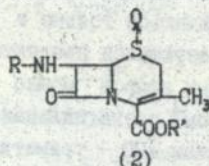
Окисление 7-ФДЦК и 7-ТДЦК

Соединение	Реагент	tпл - °C	Вы- ход %	ТСХ 18-20°C	
				R _F	элюент
7-ФДЦК, 1-окись	H ₂ O ₂ /CH ₃ COOH	215 с разл	86	0.84	Ацет. : (CH ₂ Cl) ₂ 10 : 1
7-ТДЦК, 1-окись	- " -	203-205	55	0.35	Ацет. : CHCl ₃ 5 : 1

ИК-спектры полученных соединений показывают, что 1-окиси легко идентифицировать по высокой интенсивности полосы поглощения S→O группы в области 990-1000 см⁻¹. Положение ее характерно для

Таблица 3

Окисление эфиров цефалоспориновых соединений



а, б, в, г: R - -CH₂CO- ; д: R - -CH₂CO-

N п/п	R'	tпл - °C	Вы- ход %	ТСХ 18-20°C	
				R _F	элюент
2а	CH ₃ -	220-223	85	0.54	Ацетон : CH ₂ Cl ₂ - 1:4
2б	(CH ₃) ₂ C-	188-190	55.6	0.40	Ацетон : CHCl ₃ - 1:3
2в	CH ₃ CH ₂ -	212-215	65	0.60	Ацетон : CHCl ₃ - 5:1
2г	O ₂ N--CH ₂ -	215.5-216	71	0.33	Ацетон : CHCl ₃ - 1:5
2д	- " -	214.5-215	74	0.66	Ацетон : CHCl ₃ - 1:3

сульфоксидов, имеющих водородные связи, то есть для 7-ФДЦК и 7-ТДЦК, 1-окисей. У соответствующих эфиров водородная связь отсутствует и полоса \downarrow S→O обнаруживается при 1030-1050 см⁻¹.

В стадии окисления сульфидной серы до сульфоксидной возможно более глубокое окисление серы, то есть образование 1,1-диоксида (сульфона) - нежелательного побочного продукта. При окислении

эфиров при помощи различных окислителей было отмечено влияние растворимости исходных продуктов - эфиров соответствующих кислот на образование их 1-оксицей и дальнейшее окисление 1-оксицей до 1,1-диоксидов.

Отсутствие литературных данных по данному вопросу вынудило нас определить растворимость эфиров и сульфоксидов в различных органических растворителях (табл. 4). При этом было установлено, что соотношение растворимости исходных эфиров и сульфоксидов существенно влияет на последующую стадию окисления: если отношение растворимости исходного эфира и конечного продукта выше 200:1, то главным продуктом реакции становится 1-окись. Нами также были изучены и установлены оптимальные соотношения растворитель: H_2O_2 : уксусная кислота и соотношения исходный эфир: растворитель. Установлено, что более высокий выход S-оксицей достигается в том случае, если сложный эфир хорошо растворяется, а 1-окись быстро выводится из сферы реакции. Изучено также влияние температуры на продолжительность реакции. Это позволило сократить время проведения реакции окисления от суток до нескольких часов.

Таблица 4

Растворимость эфир-производных

N со- ед.		Растворимость, %, в							
		Ацетон		Этанол		Хло- роф.	Укс. к-та	Смесь 1	Смесь 2
		тк	ткип	тк	ткип	тк	ткип	тк	тк
-	7-ФДЦ	1.90	—	1.50	8.90	0.16	2.92	1.46	0.91
-	7-ФДЦ, 1-окись	0.01	0.13	0.20	0.83	0.03	0.24	0.01	0.01
1а	Me, 7-ФДЦ	3.90	—	0.58	4.23	7.10	3.40	12.05	9.10
2б	Me, 7-ФДЦ, 1-окись	0.09	1.40	—	—	С. 20	1.40	0.28	0.40
-	7-ТДЦ	11.90	—	—	—	0.13	1.98	—	0.55
-	7-ТДЦ, 1-окись	0.19	—	0.10	0.64	0.01	0.24	—	0.01
1в	Et, 7-ФДЦ	—	—	—	—	—	—	6.94	—
2в	Et, 7-ФДЦ, 1-окись	0.63	—	0.16	4.50	0.14	—	2.50	—

где тк - комнатная температура; ткип - температура кипения, смесь 1 - $CH_3COOH:CH_2Cl_2 = 1:10$; смесь 2 - $CH_3COOH:CHCl_3 = 1:10$.

3. Введение заместителя по 3-метильной группе
дезацетоксицефалоспоринов

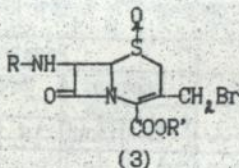
3.1. Бромирование 3-метильной группы деацетоксицефалоспоринов

Бромирование полученных эфиров 1-окисей N-бромсукцинимидом (табл. 5) проводилось в различных растворителях. Уксусная кислота позволяет инициировать реакцию бромирования облучением лампой накаливания или УФ-облучением и не применять перекиси, а также удовлетворительной растворимости исходных продуктов. В других растворителях 1-окиси растворяются слабо.

Бромирование эфиров 7-ТДЦ, 1-окиси показало, что в этом случае реакция идет менее целенаправленно. Выход бром-производного в несколько раз ниже такового для 7-ФДЦ. Наличие тиенилацетамидного остатка приводит к реакции бромирования по тиенильной сере и это объясняется неустойчивостью тиенильного цикла. Бромирование p-нитробензиловых эфиров 7-ФДЦ и 7-ТДЦ даже с большим избытком NBS идет не до конца, в смеси всегда присутствует не вступивший в реакцию исходный продукт.

Таблица 5.

3-бромметил цефемпроизводные



N п/п	R	R'	тпл- °C	Вы- ход %	ТСХ 18-20°C	
					R _F	элюент
3а		CH ₃ -	177-180	75	0.66	Ацетон: СНСl ₃ - 1:4
3б	- " -	(CH ₃) ₃ C-	180-183	80	0.32	Ацетон: СНСl ₃ - 1:3
3в	- " -		187-190	4'	0.50	- " -
3г		- " -	178.5 - 180.5	16.4	- " -	- " -

Бромирование триметилсилиловых эфиров 7-ФДЦ и 7-ТДЦ, 1-окисей было успешным. В результате бромирования получена 3-бромме-

тил, 7-(2-триенилацетиамидо), 3-цефем 4-карбоновая кислота, 1-окись после перекристаллизации из этанола с выходом 9%, температурой плавления 210°С с разложением. Анализ на бром и серу дал следующие результаты: Br% - 19,2%; S% - 15,2%, что близко к расчетному $C_{44}H_{43}N_2BrO_4S_2$ Br% - 18,47%; S% - 14,55%. 3-бромметил, 7-фенилацетиамидо, 3-цефем 4-карбоновую кислоту, 1-окись получили с выходом 54,8% и тпл. 204-206°С с разложением. Анализ на бром и серу дал следующие результаты: Br% - 18,0-18,11%; S% - 7,24 и 7,27%, что близко к расчетному $C_{44}H_{45}N_2BrO_5S$ Br% - 18,73%; S% - 7,49%.

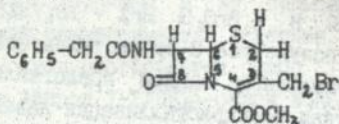
Однако, выделить полученное 3-бромметилпроизводное в чистом виде после снятия силильной защиты представляло значительные трудности. Неоднократная перекристаллизация давала потерю исходного продукта, что объясняется легкостью лактонизации полученного продукта в условиях очистки. Таким образом, в этом варианте триметилсилильная защита недостаточно удобна для стадии бромирования.

Трет-бутильная блок-карбокисильная группа также как метильная и этильная, не создает трудностей при окислении и бромирование по 3-метильной группе идет с хорошим выходом. Это наталкивает на мысль, что трет-бутильная группа не создает стерических препятствий бромированию в отличие от р-нитробензильной. Сопоставляя данные по бромированию в уксусной кислоте различных (метилового, этилового, трет-бутилового и р-нитробензилового) эфиров, полученные, а также приведенные в литературе, с этими блок-группами и с 2,2,2-трихлорэтильной защитой можно сделать вывод, что бромирование идет наиболее успешно с алкильной защитой и при низкой температуре 8-10°С.

3.2. Восстановление серы

Исследование реакции восстановления алкил, 3-бромметил, 3-цефемпроизводных, 1-окисей различными восстановительными системами показало, что реакция восстановления протекает успешно при проведении ее в растворе. Наилучшим растворителем является диметилформамид (ДМФА). Применение треххлористого и трехбромистого фосфора показало, что они перспективные восстановители и дают хорошие результаты. Избыток восстановителя колеблется в пределах 3-5

кратного (в молях). Иодистый калий - ацетилхлорид как восстановитель требует значительно большего избытка 15-16 кратного (в молях). При помощи PCl_5 получили метил, 7-β-фенилацетиамидо, 3-бромметил-3-цефем, 4-карбоксилат с выходом 65%, тпл. = 173°C, R_f = 0,80 (Ацетон : $ClCH_2CH_2Cl$ = 1:5). Характерные полосы в ИК-спектре (KBr): 3360, 1780, 1730, 1666, 1528 и 626 cm^{-1} . ПМР-спектр дал соответствующие сигналы:



мультиплет с химическим сдвигом с центром δ -7,28 мд. (5H)-протонов фенильного остатка; синглет δ -3,56 мд. (2H)-протона, CH_2 -группы ацетиамидного заместителя, дублет-дублетов δ -5,96 мд. (1H)-протон у C-7 атома и (1H)-протон у C-6 атома; синглет δ -3,7 мд. (2H)-протонов у C-2 атома, синглет δ -3,79 мд. (3H)-протонов метильной сложнэфирной группы и синглет с химическим сдвигом δ -4,5 мд. (2H)-протонов - CH_2Br у C-3 атома.

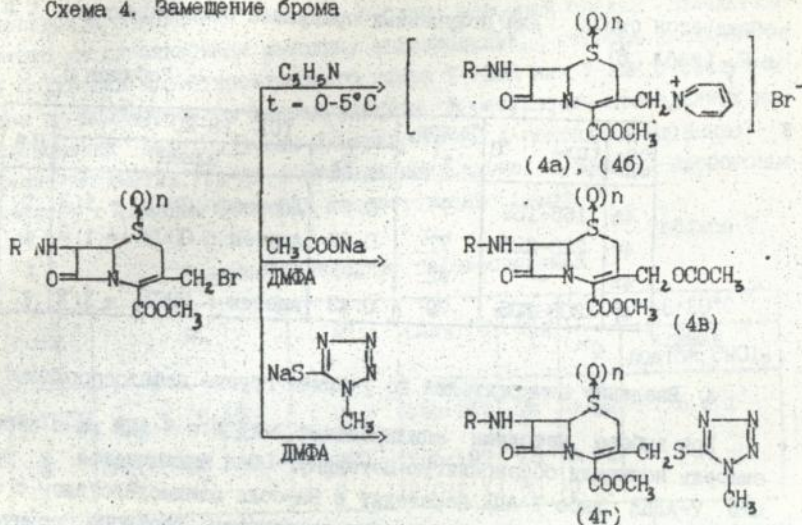
3.3. Замещение брома

Принимая за основу предложенную в литературе методику, мы проводили сочетание метил, 3-бромметил, 7-ФДЖК, 1-окиси с различными реагентами (схема 4).

Было показано, что выход и качество продукта кватернизации с тиридином зависит от количества взятого реагента и растворителя. Пиридин в этой реакции играет роль растворителя и реагента. При мольном отношении пиридин: 3-бромметил производное = 24:1 и комнатной температуре получен максимальный выход 92% метил, 7-β-фенилацетиамидо, 3-цефем, [(3-ил-метил)-пиридиний бромид] 4-карбоксилат, 1-окиси. Максимальная продолжительность синтеза 1 час.

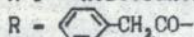
Ацетоксилирование метил, 3-бромметил, 7-β-фенилацетиамидо, 3-цефем, 4-карбоксилат, 1-окиси мы проводили в диметилформамиде и уксусной кислоте, так как ДМФА хорошо растворяет субстрат и реагент и должен способствовать реакции. Учитывая неустойчивость цефем соединений к повышенным температурам, ацетоксилирование проводили при температуре 20-30°C.

Схема 4. Замещение брома



где, при $n=0$ - восстановленный продукт

$n=1$ - невосстановленный продукт



Из приведенных по ацетоксилированию данных следует, что максимальный выход достигнут там, где в качестве растворителя использовался ДМФА: уксусная кислота - 5:1 (объемных) и отношении субстрат: реагент (ацетат натрия) - 1:10 - 1:15. Большой избыток ацетата натрия и проведение реакции в ДМФА не приводит к повышению выхода. В других испытанных растворителях - ацетоне, уксусной кислоте, 1,4-диоксане реакция не проходит даже в течение 3 суток.

Метил, 3-тиометил (1-метил, 1,2,3,4-тетразол) 7-ФДЦК,1-окись получали при комнатной температуре в ацетоновом растворе сочетанием 1-метил-1Н-1,2,3,4-тетразол 5-тиола с метил, 3-бромметил 7-ФДЦК,1-окисью. Проведение реакции при различном отношении субстрат: реагент показано, что максимальный выход целевого продукта достигается при мольном отношении 2:1. Увеличение количества реагента приводит к снижению выхода и при отношении 3:1 составляет 38%, а при уменьшении до мольного 1:1 - 35%. Обратный указанному порядку прибавления реагир.ющих веществ вообще не дает продукта -

образуется смола. Для полученных продуктов были определены $t_{пл}$ и R_f (табл. 6).

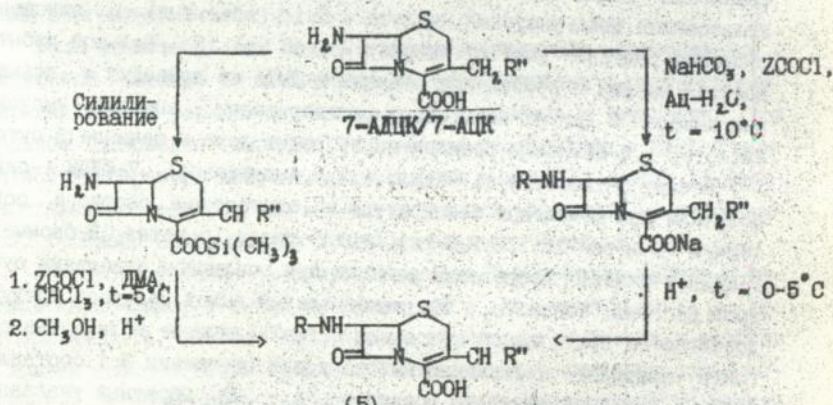
Таблица 6

N со-ед.	$t_{пл}$ - °C	Выход, %	ТСХ 18-20°C		R _f
			элюент		
4а	155-158	77	0.77	Ацетон : СНСl ₃ - 1:2	0
4б	220-225	77	0.37	Ацетон : СНСl- - 1:3	1
4в	-	92	-	-	1
4г	203-205	79	0.43	Ацетон : СНСl ₃ - 1:2	1

4. Введение заместителей по 7-амино-группе цефалоспоринов

При выборе методики ацилирования 7-АДЦК и 7-АЦК мы в первую очередь испытали общепринятую методику. Она заключается в том, что 7-АДЦК либо 7-АЦК переводят в Na-соль взаимодействием с бикарбонатом натрия, а затем в водно-ацетоновом растворе сочетали их с хлорангидридами карбоновых кислот. Однако, с хлорангидридом сорбиновой кислоты нам не удалось достигнуть выхода целевого продукта выше 3-5%. Это, возможно, связано с легким гидролизом хлор-

Схема 5. Получение 7-амино-замещенных цефалоспоринов;



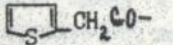
где $Z = \text{CH}_3(\text{CH}_2)_2 -$, $\text{DMA} = \text{диметиланилин}$

7-АДЦК $\text{R}'' = \text{H} -$, 7-АЦК $\text{R}'' = \text{CH}_2\text{CO} -$

ангидрида сорбиновой кислоты в слабо щелочной среде. Вследствие этого мы использовали методику ацилирования, которая заключается в получении триметилсилилового эфира 7-АДПК или 7-АПК с последующим их ацилированием хлорангидридом. В результате проведенных исследований нами получены 3-метил, 7[β -(2,4-гексадиеноил)амино]- и 3-ацетоксиметил, 7[β -(2,4-гексадиеноил)амино]-3-цефем, 4-карбоновые кислоты с выходом 60 и 25% соответственно (табл. 7).

Таблица 7

7-аминопроизводные цефалоспоринов

N соед., соед.	R	R''	тпл- °C	Вы- ход %	ТСХ 18-20°C	
					R _f	элюент ацетон: СНСl ₃
7-ТДПК		H -	163-164	75	0.80	b : 1
5a	CH ₃ (CH=CH) ₂ CO-	CH ₃ OCO -	195-197	25	0.74	- " -
5б	- " -	H -	210-211	60	0.85	- " -

Полученные продукты (5a) и (5б) переведены в Na-соли и испытаны их антибиотические свойства на примере E. coli, определена минимальная ингибирующая концентрация (МИК) равная 65 мг/мл и 51 мг/мл соответственно, что указывает на их активность.

ВЫВОДЫ

1. Исследована 4-стадийная схема модификации деацетоксицефалоспоринового соединения-3-метил, 7[β -фенилацетиамидо]-3-цефем, 4-карбоновой кислоты и показано, что максимальный общий выход 3-бромметилпроизводного составляет 48-50% в расчете на исходную кислоту.

Показано, что выход "ключевого" соединения-3-бромметил, 7[β -фенилацетиамидо]-3-цефем, 4-карбоксилата в значительной мере зависит от характера защитной группы. Наиболее высокий выход достигается, когда защитной группой является алкильная группа.

2. Исследованы различные окислительные реагенты и показано, что образование побочного продукта, 1,1-диоксида, по конкурирующей быстрой реакции можно предотвратить переводом ее в гетерогенную фазу подбором растворителя, роль окислителя здесь менее важна. Определена растворимость 7-цефем-производных и их 1-оксидов в различных органических растворителях.

ЛИБ. ИМ. В. СТОЯНИНА
АН УРСР

3. Исследована реакция бромирования 1-окиси различных цефем-производных при помощи NBS. Показано, что уксусная кислота является хорошим растворителем деацетоксицефалоспоринов, не требует введения в качестве инициаторов перекисей и позволяет с высоким выходом получать бром-производные.

4. Показана высокая реакционная способность брома 3-бромметильной группы в реакции с ацетатом натрия, пиридином и 1-метил, 1,2,3,4-тетразол-5-тиолатом натрия при наличии 1-сульфоксидной группы и снижение реакционной способности в случае свободной сульфидной группы.

5. Разработан способ получения метиловых эфиров деацетоксицефалоспориновой и пенициллиновой кислот метилированием диметилсульфатом в присутствии карбоната калия в среде органического растворителя с высоким выходом. Показана устойчивость цефем- и пенициллина в условиях реакции метилирования.

6. Синтезированы два новых цефалоспориновых соединения: натрий, 3-метил, 7[β -(2,4-гексадиеноил)амино]-3-цефем-4-карбоксилат и натрий, 3-ацетоксиметил, 7[β -(2,4-гексадиеноил)амино]-3-цефем-4-карбоксилат с хорошим выходом. Определены их некоторые физико-химические показатели и структура их подтверждена УФ-, ИК и ПМР спектроскопией. Показано, что они обладают активностью.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Колянковський А. А., Киценко Н. А., Венуали Д. Синтез метилового эфира пенициллиновой и деацетоксицефалоспориновой кислот. /Деп. в УкрНИИНТИ 15.11.91, N 1461-Ук91.

2. Киценко Н. А., Венуали Д., Колянковський А. А. Синтез 1-окиси метилового эфира деацетоксицефалоспориновой кислоты. /Деп. в УкрНИИНТИ 15.11.91, N 1462-Ук91.

3. Колянковський А. А., Венуали Д., Киценко Н. А. Исследование метода модификации деацефемов /Тези доповідей XVI Укр. конф. в орг. хімії, м. Тернопіль, 1992. - С. 190.

38

Подп к печати 4.01.93г. Формат 60x84 1/16.
Объем 0,7уч.изд.л. I, Оп.л. Заказ № 3. Тираж 100экз.
Гортипография Одесского облуправления по печати, цех №3.
Денина 49;

470212

AB 26.561