

Átrendeződések a β -laktám antibiotikumok körében.

GUNDA Tamás*

Debreceni Egyetem OEC, Gyógyszerési Kémiai Intézet, Egyetem tér 1, 4010 Debrecen, Pf 70

1. Bevezetés

A penicillinkémia már kb. 70 éves múltra tekint vissza. Már az 1940-es évek elején végzett szerkezetfelfedezések során is a kémiai érzékeny biciklusos alapváz több érdekes reakcióját leírták. A következő két évtizedben főleg az új félszintetikus, módosított oldalláncú származékokra koncentrált a kutatás, azonban a 60-as évek végétől igen fellendült a rész vagy teljes szintézissel előállított új gyűrűrendszerek kutatása. Ez igen sok új ismeretet adott a β -laktám vázas kémiájához és jónéhány új átrendeződési reakciót írtak le.

Az elmúlt évek során a β -laktám antibiotikumok körében végzett vizsgálataink során új penicillin és kefalosporin származékok, valamint különféle enzimgátló hatású β -laktám gyűrűt tartalmazó vegyületeket állítottunk elő. Kiindulási anyagul általában valamilyen könnyen előállítható vagy beszerezhető antibiotikum-származék szolgált. Ezen vizsgálataink során több olyan érdekes reakcióval találkoztunk, amelyek a β -laktám gyűrű új, eddig nem, vagy csak más körülmények között tapasztalt átrendeződéséhez vezettek. A következőkben ezekről adunk egy áttekintő összefoglalást.

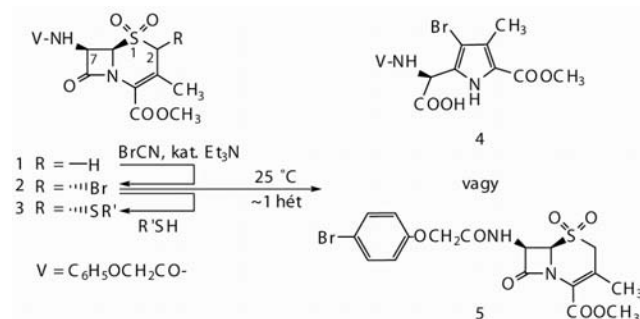
2. Kefalosporin származékok halogénezése a 2-es helyzetben.

2.1. Reakciók brómcíánnal és N-brómszukcinimiddel.

A kefalosporin-szulfonok és szulfonok C-2 helyzetébe különböző szubsztituenseket kívántunk bevinni és kiindulási anyagul ehhez a halogén származékokat választottuk, amelyek feltételezhetően jól reagálnak majd nukleofil partnerekkel. A kefalosporinok C-2 helyzetének halogénezéséről és a halogén származékok továbbalakításáról elég kevés adat volt ismeretes, a 2-halogén származékok korábban többnyire a C-3 metil csoport allilos, gyökös brómozásánál, mint melléktermékek keletkeztek. A kefalosporin-szulfonok brómozását kezdetben irodalmi példák alapján N-brómszukcinimiddel bázis katalízissel (ionos brómozás) próbáltuk eléggé gyenge eredménnyel, később azonban rájöttünk, hogy a brómozásra ritkán használt brómcíán gyorsan és közel kvantitatív hozammal eredményezi a várt 2-bróm származékot.¹ Ez a bomlékony vegyület továbbalakítható 3-típusú anyagokká. megfigyeltük azonban, hogy állás közben az oldószertől függően lassan átalakul és két különböző átrendeződés játszódik le.^{2,3}

Acetonitrilben állás közben 2 lassan a 4 brómpirrol származékká alakul át, míg THF-ben vagy diklórmetánban 5 az egyetlen termék. Mindkét átrendeződés okaként a

legvalószínűbb a C-2 – Br kötés inverz polaritása, másszóval a brómatom a szénhez képest pozitív polározottságú. Erre mind a saját, mind korábbi irodalmi kísérleti adatok alapján több tény is utal, másrészt kvantumkémiai számításaink is egyértelműen alátámasztják. A C-2 – Br kötés kötés heterolitikus hasadásakor formálisan egy pozitív töltésű bróm kation keletkezik, s ez a benzolgyűrűt egy aromás elektrofil szubsztitúció során megbrómozza 5 képződéséhez vezetve.



1. Ábra.

Nehezebb megmagyarázni 4 keletkezését. A molekula képződéséhez a HBr elimináció mellett egy SO₂ kilépése is szükséges, hasonlóan a Ramberg-Bäcklund átrendeződéshez. Az α -halogenoszulfonok klasszikus Ramberg-Bäcklund átrendeződéséhez kifejezetten bázikus közeg szükséges, amiről esetünkben nincs szó. 5 keletkezését egy „fordított irányú” Ramberg-Bäcklund folyamattal magyarázhatjuk, amikor a reakciót egy formálisan egy 1,3-HBr elimináció indítja. A mechanizmust részletesen taglaljuk a 2. irodalomban.

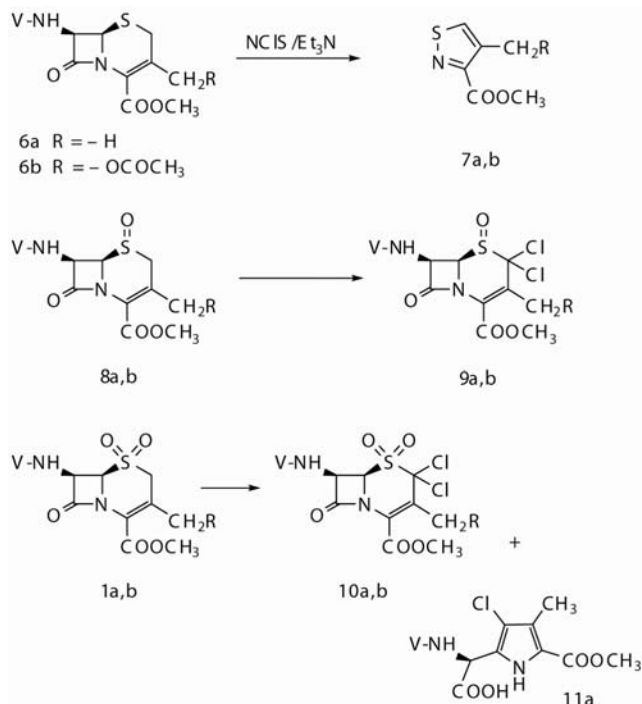
A kefalosporin-szulfonok C-2 atomjának kiemelt reakciókézségét mutatja, hogy például aromás diazovegyületekkel kapcsolási reakcióra hajlamosak.⁴

2.2. Különböző oxidációs állapotú kefalosporinok reakciója N-klórszukcinimiddel.

A 2-brómkefalosporin-szulfonokkal tapasztaltak alapján megnéztük, hogy miként reagálnak a megfelelő szulfidok, szulfonok és szulfonok N-klórszukcinimiddel.

Az irodalomban található néhány példa, hogy a kefalosporinok nem túl jó hozammal, de klórozhatók N-klórszukcinimiddel a 2-klórszármazékot eredményezve több-kevesebb 7-típusú izotiazollal keverten. Ezt a reakciót, legalábbis az általunk használt származékokkal nem sikerült megismételni. Minden esetben az egyetlen termék a 7 izotiazol volt. A 6 szulfidok esetén NCS hatására valószínűleg egy >S⁺-Cl szerkezetű szulfónium ion keletkezik és ez indítja a 7 képződéséhez vezető átrendeződési folyamatot.⁵

*Tel.: (52)512-900 22472; e-mail: tgunda2@puma.unideb.hu

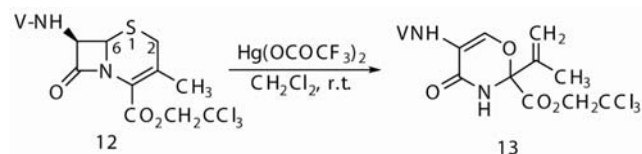


2. Ábra. Kefalosporin szulfidok, szulfoxidok és szulfonok reakciója azonos körülmények között N-klórszukcinimiddel.

Ugyanilyen körülmények között a **8** szulfoxidból a **9** 2,2-diklór-származék képződött, izotiazol származékot nem tudunk kimutatni. Érdekes, hogy a megfelelő monoklór származékot akkor sem lehetett előállítani, ha csak 1 ekvivalens N-klórszukcinimidet adtunk nagyon lassan a reakcióelegyhez. Ez mindig a diklórszármazék és a kiindulási anyag elegyét eredményezte. Kefalosporin-szulfonok esetén a megfelelő és jól izolálható **10** diklórszármazékok keletkeztek, a reakcióelegyben azonban megjelent egy másik termék is (**11**), amelynek a mennyisége oldatban állás közben lassan növekedett. Spektroszkópiai és egyéb analitikai adatok alapján **11** a korábbról megismert **4** brómpirrol származék klór analógja.⁵

3. Kefalosporin és penicillin származékok reakciója higany-(II)-trifluoracetáttal.

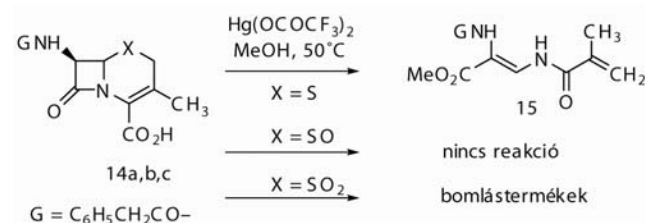
A kefalosporinok allilos helyzetű 3-metil csoportjának funkcionálására már régebben tettünk kísérleteket higany-(II)-trifluoracetát segítségével. A ketonok és olefinek aciloxilezése higany-(II)-sókkal (Treibbs reakció) régen ismert eljárás. Izomer Δ^2 -kefalosporinoknál szintén ismert egy példa az acetoxicsoport illetően bevitelére. Tapasztalataink szerint azonban a várt reakció helyett igen gyorsan, szinte kvantitatív hozammal a **13** dihidro-1,3-oxazin származék keletkezett 2 ekv. Hg-(II)-trifluoracetát használata során (3. ábra).⁶



3. Ábra.

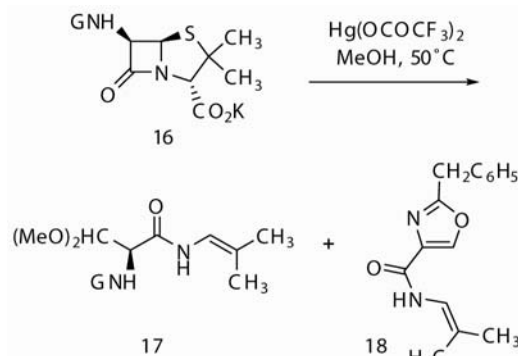
A reakciót egy higany \rightarrow kén támadás vezeti be, ami a dihidrotiazin gyűrű S-C-2 kötésének felnyílásával jár. A képződött intermedier egy -SHOTFA csoportot tartalmaz, ez a továbbiakban -OTFA-vá alakul, majd egy belső Michael-típusú addícióval **13** keletkezik.

A Hg(OCOCF₃)₂ előidézte átrendeződéseket megvizsgáltuk a kénatom oxidációs fokának függvényében, ezúttal szabad savak felhasználásával. Metanolban végezve a reakciót a **14a** szulfid gyakorlatilag egyetlen terméké, a **15** akrilamid származékká bomlott le.⁷ (Korábban ezt a terméket tévesen a **13** oxazolin metoxi-származékaként azonosítottuk).⁵ Azonos reakciókörülmények között a **14b** szulfoxid egyáltalán nem reagált, míg a **14c** szulfon sok, azonosíthatatlan bomlástermékhez vezetett. Mint fentebb írtuk, a **13**-hoz vezető út az S-C-2 kötés hasadásával indul, azonban **15** kialakulásakor a higany-só hatására az S-C-6 kötés szakad fel.



4. Ábra. Kefalosporin szulfidok, szulfoxidok és szulfonok reakciója azonos körülmények között metanolban higany-(II)-trifluoracetáttal.

A kíváncsiság kedvéért megvizsgáltuk, hogy mi történik a **14a**-val analóg **16** penicillinszármazék esetén?⁷

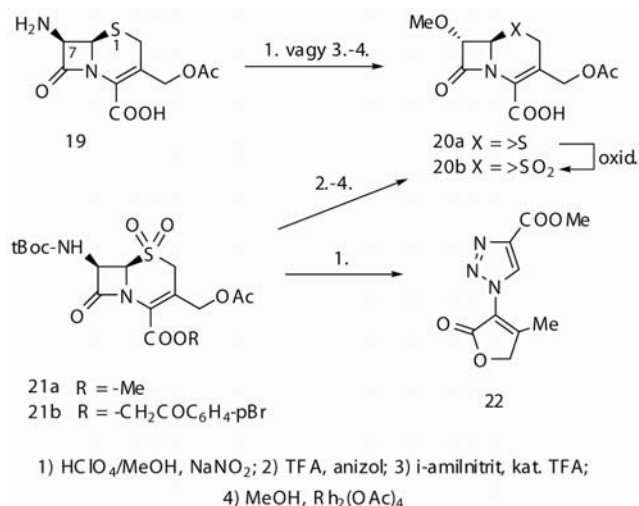


5. Ábra. G-Penicillin reakciója metanolban higany-(II)-trifluoracetáttal.

Stodley és mtsai korábban alaposan tanulmányozták penicillineknek azetidín-2-on származékokká való átalakítását higany-(II)-acetáttal.⁸ Bár esetünkben némileg más anyagok keletkeztek, a **17**-hez és **18**-hoz vezető út hasonló az ő általuk is leírtakkal.

4. 7-Diazo-kefalosporánsavak átrendeződése triazolokká.

A humán leukocita elasztáz vagy β -laktamáz enzimgátló 6 α -alkiloxipenicillin-származékok analógiájára több 7 β -alkiloxi-kefalosporin szulfont állítottunk elő.⁹ Sajnos **19** diazotálásával, majd a kapott diazovegyület cserereakciójával **20a** az optimalizálási kísérletek ellenére elég gyenge hozammal állítható elő (6. ábra).



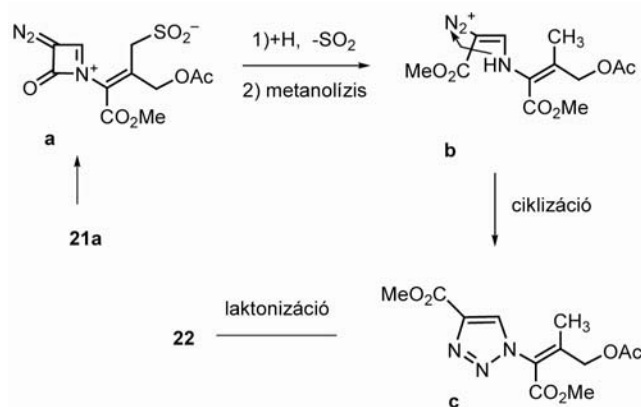
6. Ábra. 7 α -Metoxikefalosporin-szulfon előállítása különféle utakon.

Kézenfekvő volt így a **21a** szulfonból kiindulni mivel a kefalosporin szulfonok általában jóval stabilabbak a megfelelő szulfidoknál. A perklórsav/metanol/Na-nitrit reakcióeleggyel pedig három folyamatot reméltünk elvégezni egy lépésben: a t-Boc védőcsoport eltávolítását, a diazotálást és a csere reakciót. A várt **20b** megfelelő észtere helyett azonban a β -laktám gyűrűt nem tartalmazó **22** triazol származék keletkezett jó hozammal.¹⁰ Az először még ismeretlen szerkezetű termék röntgendiffrakciós

Hivatkozások

- Gunda, T. E.; Szőke, G. N. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 3395-3404.
- Gunda, T. E.; Szőke, G. N. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6565-6570.
- Gunda, T. E.; Szőke, G. N.; Tamás, L.; Sályi, S. *Acta Pharm. Hung.* **1998**, *68*, 79-85.
- Gunda, T. E.; Batta, G. *J. Heterocyclic. Chem.* **2006**, *43*, 183-186.
- Gunda, T. E.; Szőke, G. N. In "Electronic Conference on Heterocyclic Chemistry '98", Article 105, H. S. Rzepa and O. Kappe, (eds), Imperial College Press, 1998.
- Gunda, T. E.; Eneback, C. *Acta Chem. Scand. B* **1983**, *37*, 75-76.
- Gunda, T. E.: *Org. Lett.* **2000**, *2*, 103-105.
- Stoodley, R. J.; Whitehorse, N. R. *J. Chem. Soc. Perk. T. 1.* **1974**, 181-184.
- Sályi, S.; Tamás, L.; Gunda, T. E.; Sztaricskai, F. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 445-452.
- Gunda, T. E.; Tamás, L.; Sályi, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3061-3064

szerkezetmeghatározását megkönnyítendő, elvégeztük ugyanezt a reakciót a **21b** brómtartalmú észterrel is, azonban ekkor is **22**-t kaptuk. Ez utólagosan nem meglepő a laktongyűrűs szerkezet miatt. Az átrendeződés fontosabb lépéseit a 7. ábra mutatja. A t-Boc csoport elbomlása és a diazotálás után a szulfon-csoport jó leaving-group karaktere miatt (hasonló gyűrűnyílási folyamatok ismertek a penicillin szulfonok körében) formálisan az **a** közbülső állapot jön létre. Protonálás és SO₂ elimináció, majd a β -laktám gyűrű metanolízise után a **b** diazo intermedier ciklizálódik a triazol gyűrűt eredményezve. A triazolok előállítására aminokból és diazo vagy diazónium vegyületekből jól ismert analóg szerves kémiai reakció.



7. Ábra. A **21** → **22** átalakulás fontosabb állomásai.

Some Rearrangement Reactions of the β -Lactam Antibiotics

This review article briefly summarizes several new rearrangement and degradation reactions found during our earlier investigations on the β -lactam antibiotics.

2 α -Bromocephem sulphones exhibit two different rearrangements in acetonitrile solution (Figure 1.): the elimination of the bromine as a bromonium ion leads to its formal movement to the para position of the 7 β -aromatic ring. On the other hand, a bromopyrrole derivative may also form, which can possibly be attributed to an unusual Ramberg-Bäcklund-like rearrangement followed by bromination. The NCIS chlorination reactions of cephem sulfides, sulfoxides and sulfones give rise to very different products, as outlined in Figure 2. The outcome of the reactions with Hg(OTFA)₂ are highly influenced on the solvent used and on the oxidation state of the sulfur atoms: dihydrooxazine, oxazole and open-chain derivatives have been observed (Figures 3.-5.) Finally, the diazotation of 7 β -amino-cefalosporin sulfones in HClO₄/MeOH mixture yields to triazoles (Figure 6.).