

# Tổng hợp một dẫn xuất Oxacepham từ 1,2-O-Cyclohexylidene- $\alpha$ -D-Xylofuranose

- Lữ Thị Mộng Thy <sup>1</sup>
- Tống Thanh Danh <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Trường Đại Học Công Nghiệp Thực Phẩm, TPHCM

<sup>2</sup> Trường Đại Học Bách Khoa, ĐHQG-HCM

(Bản nhận ngày 15 tháng 6 năm 2015, hoàn chỉnh sửa chữa ngày 14 tháng 8 năm 2015)

## TÓM TẮT

Các hợp chất *carbohydrate* được sử dụng nhiều trong tổng hợp bất đối xứng như là một nguyên liệu khởi đầu. Các hợp chất *beta-lactam* ( $\beta$ -*lactam*) vẫn được sử dụng chính trong việc điều trị các bệnh nhiễm khuẩn. Việc tổng hợp các dẫn xuất *beta-lactam* từ các tiền chất *carbohydrate* đóng một vai trò đặc biệt do tầm quan trọng của

các nhóm chất này trong hóa trị liệu hiện đại. Trong bài báo này, chúng tôi tiến hành tổng hợp dẫn xuất *beta-lactam* (*oxacepham*) qua phản ứng [2+2] của *chlorosulfonyl isocyanate* (CSI) vào *vinyl ether* có nguồn gốc từ *carbohydrate* ( $\alpha$ -D-*glucose*).

**Từ khóa:** *beta-lactam*, *oxacepham*, *cyclohexylidene*, *xylofuranose*

## 1. MỞ ĐẦU

Sau nhiều năm đưa vào sử dụng, nhiều vi khuẩn đã một phần hoặc hoàn toàn kháng thuốc đối với các kháng sinh nhóm *beta-lactam*. Vấn đề nghiêm trọng này, được quan sát ngay từ khi bắt đầu đưa vào sử dụng *penicillin* đã buộc các phòng thí nghiệm tiến hành nghiên cứu và tìm kiếm các loại dược phẩm kháng khuẩn tốt hơn. Trên thị trường, *penicillin* và *cephalosporin* dần dần được thay thế bằng các thế hệ kháng sinh mới. Việc phát hiện ra *clavulanic acid* [1] với hoạt tính ức chế mạnh *beta-lactamase* (enzyme của các vi khuẩn đề kháng lại các kháng sinh nhóm *beta-lactam*) đã mở ra phương pháp mới

trong điều trị. Các kháng sinh có hoạt tính yếu do bị kháng thuốc được sử dụng cùng với các chất ức chế *beta-lactamase*. Vào đầu những năm 1990, các thử nghiệm với hợp chất tổng hợp *Flomoxef* và *Latamoxef* (có nhân *oxacephem*) [2, 3] cho thấy chúng có hoạt tính sinh học mạnh hơn nhiều lần những dẫn xuất của *cephalosporin*. Điều này đã chứng tỏ các nguyên tử lưu huỳnh có thể được thay thế bằng nguyên tử oxygen mà vẫn không làm mất hoạt tính kháng sinh của các dẫn xuất *beta-lactam*.

## 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

## 2.1 Hóa chất và phương pháp phân tích

Các hóa chất dùng trong các phản ứng mua từ hãng Aldrich-Sigma. Sử dụng sắc ký bản mỏng (TLC) để theo dõi phản ứng, tinh chế sản phẩm sử dụng sắc ký cột. Sử dụng phương pháp đo phổ cộng hưởng từ hạt nhân ( $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR - Bruker Avance III) và khối phổ (ESI, micrOTOF-Q) để xác định cấu trúc sản phẩm. Mẫu được đo tại phòng phân tích thí nghiệm trường Đại Học Tự Nhiên – ĐHQG TPHCM hoặc tại Viện Hóa Học, Hà Nội.

## 2.2 Thực nghiệm

*Tổng hợp 1,2,5,6-di-O-cyclohexylidene- $\alpha$ -D-glucofuranose 2:* Cho từ từ 13 mL sulfuric acid đậm đặc vào bình cầu ba cổ có chứa 220 g (231 mL, 2.2 mol) cyclohexanone đang được khuấy và được làm lạnh xuống 0 °C, dung dịch chuyển sang màu vàng nhạt. Cho từ từ vào bình phản ứng đang khuấy 100 g (0.55 mol)  $\alpha$ -D-glucose **1** có dạng bột mịn màu trắng, sau đó rút bễ làm lạnh và để phản ứng được khuấy trộn liên tục ở nhiệt độ phòng khoảng 8 giờ. Dung dịch phản ứng tạo thành một khối đặc sánh và đóng rắn. Tiếp tục thêm vào 250 mL *n*-hexane và trung hòa lượng acid dư bằng 27 g  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  hòa tan trong 180 mL nước. Hỗn hợp được nung, tiếp tục khuấy cho đến khi phân lớp, chiết lấy pha hữu cơ đem kết tinh trong tủ lạnh, thu được sản phẩm **2** (75 g, 50%).  $[\alpha]_{\text{D}}^{30} = -0.05$  (*c* 5, EtOH). Nhiệt độ nóng chảy 128-130 °C phù hợp với tài liệu đã công bố [4].

*Tổng hợp 1,2-O-cyclohexylidene- $\alpha$ -D-glucofuranose 3:* Đun cách thủy dung dịch chứa 80.00 g (0.24 mol) sản phẩm **2** với 200 mL dung dịch acetic acid (75% v/v) ở nhiệt độ 70 – 80 °C trong 90 phút. Dung dịch ban đầu có màu trắng trong sau đó chuyển sang màu vàng nâu. Theo dõi tiến trình phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng,

với hệ dung môi khai triển là *n*-hexane: ethyl acetate là 3:7. Sau đó tách loại dung môi bằng cách cô quay ở áp suất chân không, hỗn hợp tạo thành dạng siro. Trung hòa lượng acid dư trong dịch sau cô quay bằng dung dịch 14.00 g  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  hòa tan trong 80 mL nước đến khi đạt môi trường trung tính. Sau đó chiết nóng hỗn hợp với *n*-hexane (3 x 100 mL), khi hỗn hợp tách thành hai lớp riêng biệt, gạn lấy lớp nước phía dưới, đem kết tinh trong tủ lạnh, lặp lại quá trình chiết ba lần. Phần chất rắn sau khi làm lạnh đem lọc với hệ thống lọc và tiến hành kết tinh ba lần sản phẩm bằng *n*-hexane thu được tinh thể tinh khiết màu trắng mịn **3** (44 g, 71%). Nhiệt độ nóng chảy 150-152 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{28}$  (*c* 5, MeOH) + 0.10. Phổ  $^1\text{H}$  NMR (được xác định qua hợp chất đã được acetyl hóa các nhóm hydroxyl) (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.92 (1H, d, *J* = 3.5 Hz, H-1), 5.35 (1H, d, *J* = 3.5 Hz, H-2), 5.22 (1H, m, H-5), 4.55 (1H, dd, *J* = 2.5, 12.5 Hz, H-6a), 4.47 (1H, dd, *J* = 3.5 Hz, H-3), 4.40 (1H, dd, *J* = 2.5, 9Hz, H-4), 4.13 (1H, dd, *J* = 5.5, 12 Hz, H-6b), 2.01-2.05 (9H, 3 x s, 3 x OAc), 1.3–1.7 (10H, m, 5 x  $\text{CH}_2$ ).

*Tổng hợp 1,2-O-cyclohexylidene- $\alpha$ -D-xylofuranose 5:* Cho 40 g (0.16 mol) 1,2-O-cyclohexylidene- $\alpha$ -D-glucofuranose **3** vào bình cầu có chứa 180 mL nước. Nhỏ từ từ dung dịch 32 g (6.44 mol)  $\text{NaIO}_4$  hòa tan trong 80 mL nước. Hỗn hợp khuấy đến khi phản ứng xảy ra hoàn toàn (TLC, 30 phút). Cho thêm vào dung dịch  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  bão hòa cho đến khi đạt pH=7, cho vào 2.5 g (0.06 mol)  $\text{NaBH}_4$  trong 80 mL nước. Tiếp tục khuấy 60 phút. Đem chiết với ethyl acetate (3 x 200 mL, AcOEt). Pha hữu cơ tách ra, làm khan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), đem cô cạn. Hỗn hợp thu được phân lập trên cột sắc ký (*n*-hexane: AcOEt 7:3) thu được sản phẩm **5** (32g, 86%).  $[\alpha]_{\text{D}}^{28}$  (*c* 5, MeOH) -0.1. Phổ  $^1\text{H}$  NMR (được xác

định qua hợp chất đã được acetyl hóa các nhóm hydroxyl) (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.94 (1H, d, J = 3.5 Hz, H-1), 5.26 (1H, d, J = 3.5 Hz, H-2), 4.49 (2H, m, H-3 & H-4), 4.29 (1H, dd, J = 5.0, 12 Hz, H-5a), 4.18 (1H, dd, J = 7.0, 11.5 Hz, H-5b), 2.07–2.09 (6H, 2 x s, 2 x OAc), 1.3–1.7 (10H, m, 5 x CH<sub>2</sub>).

**Tổng hợp 1,2-O-cyclohexylidene-5-O-trityl-α-D-xylofuranose 6:** Hòa tan 11 g (48 mol) **5** trong 50 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Cho vào 14 g (50 mmol) trityl chloride (TrCl), 8 mL Et<sub>3</sub>N, 5 mg DMAP (xúc tác). Hệ phản ứng khuấy cho đến khi phản ứng xảy ra hoàn toàn (TLC, 4 h). Chiết hỗn hợp với AcOEt và nước. Pha hữu cơ tách ra, làm khan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), lọc, cô cạn loại dung môi. Hỗn hợp thu được đem phân lập trên cột sắc ký (*n*-hexane : AcOEt 9:1) thu được sản phẩm **6** (17.8 g, hiệu suất 79%). [α]<sub>D</sub><sup>28</sup> (*c* 5.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) -0.15. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45–7.22 (15H, m, 3 x Ph), 6.00 (1H, d, J = 4.0 Hz, H-1), 4.51 (1H, d, J = 4.0 Hz, H-2), 4.25–4.27 (2H, m, H-3, H-5), 3.55 (1H, dd, J = 6.0, 11.0 Hz, CH<sub>2</sub>OTr), 3.47 (1H, dd, J = 4.0, 11.0 Hz, CH<sub>2</sub>OTr), 3.00 (1H, d, J = 3.0 Hz, -OH), 1.3–1.7 (10H, m, 5 x CH<sub>2</sub>).

**Tổng hợp 3-O-Allyl-1,2-O-cyclohexylidene-5-O-trityl-α-D-xylofuranose 7:** Cho 6.48 g (11.6 mmol) KOH, 54.8 mg (0.17 mmol) tetra-*n*-butylammonium bromide (Bu<sub>4</sub>NBr) và 2.07 mL (23.2 mmol) allyl bromide vào dung dịch chứa 5.48 (11.6 mmol) **6** đã được hòa tan trong 20 mL toluene. Hỗn hợp phản ứng khuấy cho đến khi phản ứng xảy ra hoàn toàn (TLC, 24 h). Chiết hỗn hợp với AcOEt (3 x 50 mL) và nước, pha hữu cơ làm khan với Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc, cô cạn, phân lập trên cột sắc ký (*n*-hexane: AcOEt 9:1) thu được **7** (8.0 g, hiệu suất 92%). [α]<sub>D</sub><sup>28</sup> (*c* 5.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) + 0.10. <sup>1</sup>H

NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48–7.20 (15H, m, 3x-Ph), 5.86 (1H, d, J = 4 Hz, H-1), 5.72 (1H, m, -CH=), 5.08–5.16 (2H, m, =CH<sub>2</sub>), 4.51 (1H, d, J = 4.0 Hz, H-2), 4.35 (1H, m, H-4), 4.05 (1H, m, CH<sub>2</sub>O), 3.97 (1H, d, J = 3.0 Hz, H-3), 3.91 (1H, m, CH<sub>2</sub>O), 3.47 (1H, dd, J = 6.0, 11.0 Hz, CH<sub>2</sub>OTr), 3.29 (1H, dd, J = 4.0, 11.0 Hz, CH<sub>2</sub>OTr), 1.3–1.7 (10H, m, 5 x CH<sub>2</sub>).

**Tổng hợp 1,2-O-cyclohexylidene-3-O-(prop-1'-enyl)-5-O-trityl-α-D-xylofuranose 8:** Cho 0.81 g (7.2 mmol) *t*-BuOK vào dung dịch có chứa 2.71 g (5.29 mmol) **7** trong 20 mL DMSO. Hỗn hợp phản ứng khuấy ở 60 °C cho đến khi phản ứng xảy ra hoàn toàn (TLC, 8 h). Chiết hỗn hợp với AcOEt (3 x 50 mL) và nước, phần hữu cơ làm khan với Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc, cô cạn, phân lập trên cột sắc ký (*n*-hexane: AcOEt 19:1) thu được **8** (2.6 g, hiệu suất 95%). [α]<sub>D</sub><sup>28</sup> (*c* 5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) + 0.20. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.19–7.44 (15H, m, 3x-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.98 (1H, m, -CH=), 5.88 (1H, d, J = 3.5 Hz, H-1), 4.51 (1H, d, J = 3.5 Hz, H-2), 4.23 (1H, d, J = 3.0 Hz, H-3), 4.41–4.34 (2H, m, H-4, -O-CH=), 3.44 (1H, dd, J = 5.5, 9 Hz, CH<sub>2</sub>OTr), 3.37 (1H, dd, J = 7.5, 9.0 Hz, CH<sub>2</sub>OTr), 1.37–1.39 (3H, dd, J = 1.5, 7.0 Hz, -CH<sub>3</sub>), 1.39–1.74 (10H, m, 5x-CH<sub>2</sub>).

**Tổng hợp 1,2-O-cyclohexylidene-3-O-(3'-methylazetid-2'-on-4'-yl)-5-O-trityl-α-D-xylofuranose 9:** Hòa tan 2.60 g (5.08 mmol) vinyl ether **8** trong 20 mL toluene khan, cho thêm vào dung dịch phản ứng 0.54 g Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.08 mmol). Hệ phản ứng được làm lạnh ở -78 °C trong môi trường Argon. Cho vào từ từ 0.68 mL (7.62 mmol) chlorosulfonyl isocyanate (CSI). Hệ phản ứng khuấy tiếp 2 giờ, sau đó cho vào 5.1 mL dung dịch Red-Al 1M (bis-(2-methoxyethoxy) aluminium hydride) trong toluene. Tiếp tục khuấy hỗn hợp trong 2 giờ.

Thêm vào 5 mL nước, khuấy thêm 15 phút rồi lọc qua celite, cô cạn, phân lập trên cột sắc ký (*n*-hexane: AcOEt 5:5) thu được sản phẩm **9** (1.95 g, hiệu suất 69%).  $[\alpha]_D^{28}$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) - 8.5. MS (ESI). C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>O<sub>6</sub>NNa dự kiến 578.27, tìm thấy [M +Na]<sup>+</sup> 578.27. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41–7.22 (15H, m, 3x-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.43 (1H, s, NH), 5.87 (1H, d, J = 4.0 Hz, H-1), 4.53 (1H, d, J = 3.5 Hz, H-2), 4.10 (1H, d, J = 2.5 Hz, H-3), 4.44–4.41 (1H, ddd, J = 3.0, 5.0, 9.5 Hz, H-4), 3.58–3.55 (1H, dd, J = 5.5, 9.0 Hz, CH<sub>2</sub>OTr), 3.17–3.14 (1H, dd, J = 8.5 Hz, CH<sub>2</sub>OTr), 1.77–1.53 (10H, m, 5x-CH<sub>2</sub>), 0.84 (3H, d, J = 7.5 Hz, -CH<sub>3</sub>).

**Tổng hợp 1,2-O-cyclohexylidene-3-O-(3'-methylazetidín-2'-on-4'-yl)-α-D-xylofuranose **10**:** Hòa tan 0.46 g (0.83 mmol) **9** trong 5 mL metanol và 10 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, cho vào 0.01 g (0.08 mmol) *p*-TsOH. Hỗn hợp phản ứng khuấy cho đến khi phản ứng xảy ra hoàn toàn (TLC, 4h). Cho thêm vào hỗn hợp 2 mL pyridine rồi đem cô cạn, phân lập bằng sắc ký cột (*n*-hexane: AcOEt 7 :3) thu được **10** (0.20 g, hiệu suất 78%).  $[\alpha]_D^{28}$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) - 15.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.43 (1H, s, NH), 5.97 (1H, d, J = 4.0 Hz, H-1), 4.59 (1H, d, J = 3.5 Hz, H-2), 4.36–4.33 (1H, m, H-4), 4.07 (1H, d, J = 3 Hz, H-3), 3.95–3.91 (1H, m, CH<sub>2</sub>OH), 3.84–3.79 (1H, m, CH<sub>2</sub>OH), 1.87–1.84 (1H, dd, J = 3.5 Hz, -OH), 1.74–1.50 (10H, m, 5x-CH<sub>2</sub>), 1.24 (3H, d, J = 7.5 Hz, -CH<sub>3</sub>).

**Tổng hợp 1,2-O-cyclohexylidene-3-O-(3'-methylazetidín-2'-on-4'-yl)-5-O-tosyl-α-D-xylofuranose **11**:** Hòa tan 0.22 g (0.71 mmol) **10** trong 5mL pyridine. Cho thêm vào 0.27 g (1.41 mmol) TsCl và 5 mg DMAP. Hỗn hợp khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi phản ứng xảy ra hoàn toàn (TLC, 24 h). Cô cạn, phân lập bằng

sắc ký cột (*n*-hexane: AcOEt 1:1) thu được **11** (0.23 g, hiệu suất 71%).  $[\alpha]_D^{28}$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) - 10.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79–7.35 (4H, m, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 5.87 (1H, d, J = 3.5 Hz, H-1), 5.11 (1H, d, J = 4.0 Hz, H-4'), 4.55 (1H, d, J = 3.5 Hz, H-2), 4.40–4.37 (1H, m, H-4), 4.25 (1H, dd, J = 8.0, 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>OTs), 4.13 (1H, dd, J = 5.5, 5.5 Hz, CH<sub>2</sub>OTs), 4.05 (1H, d, J = 3.5 Hz, H-3), 3.33–3.30 (1H, m, H-3'), 6.50 (1H, s, NH), 1.13 (3H, d, J = 7.5 Hz, -CH<sub>3</sub>), 1.66–1.25 (10H, m, 5x-CH<sub>2</sub>).

**Tổng hợp oxacepham **12**:** Hòa tan 0.17 g (0.36 mmol) **11** trong 5 mL acetonitril. Cho thêm vào 0.12 g (0.36 mmol) *n*-Bu<sub>4</sub>NBr và 0.50 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Hỗn hợp khuấy ở nhiệt độ 82 °C cho đến khi phản ứng xảy ra hoàn toàn (TLC, 3h). Lọc, cô cạn, phân lập bằng sắc ký cột (*n*-hexane: AcOEt 1:1) thu được **12** (0.08g, hiệu suất 77%).  $[\alpha]_D^{28}$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) - 30.5. MS (ESI) C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>N dự kiến 296, tìm thấy [M+H]<sup>+</sup> 296.12. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.96 (1H, d, J = 4.0 Hz, H-1), 4.97 (1H, d, J = 3.5 Hz, H-4'), 4.61 (1H, d, J = 4.0 Hz, H-2), 4.43–4.41 (1H, m, H-4), 4.32 (1H, d, J = 3.0 Hz, H-3), 3.78 (1H, dd, J = 4.0, 4.5 Hz, H-5a), 3.50 (1H, d, J = 14.0 Hz, H-5b), 3.33 (1H, m, H-3'), 1.70–1.25 (10H, m, 5x-CH<sub>2</sub>), 1.16 (3H, m, J = 7.5 Hz, -CH<sub>3</sub>).

### 3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

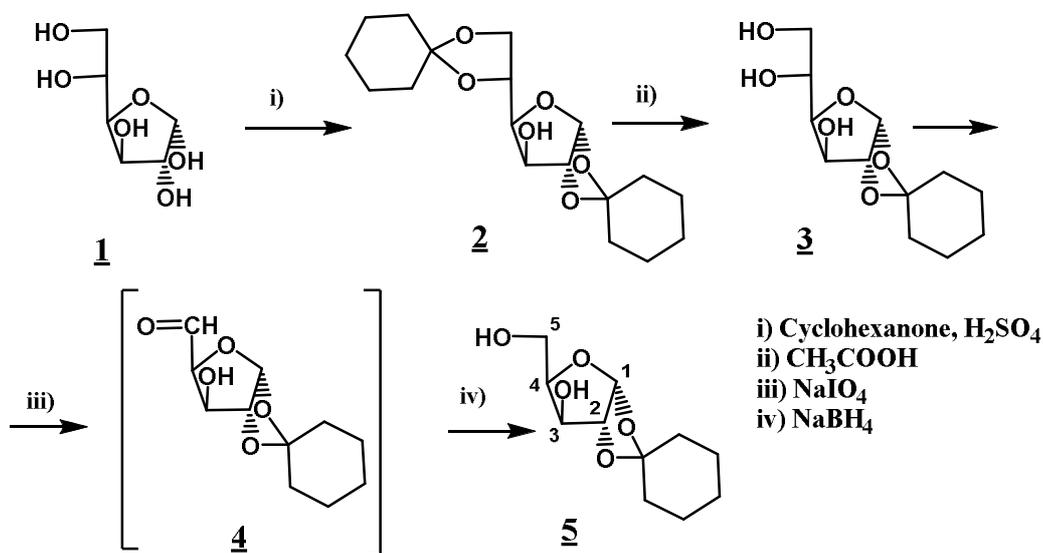
α-D-glucose là một carbohydrate quan trọng thường được sử dụng trong tổng hợp hữu cơ. Trong dung dịch, phân tử glucose có thể tồn tại ở dạng mạch hở (aldehyde -D-glucose), mạch vòng năm cạnh (furanose) hoặc sáu cạnh (pyranose) [4]. Trong môi trường acid, vòng 5 cạnh (α-D-glucofuranose) chiếm ưu thế và nhờ đó tạo thuận lợi để thực hiện phản ứng acetal hóa với các ketone khác nhau. α-D-glucose ở dạng **1** dễ dàng phản ứng với cyclohexanone

trong môi trường acid  $H_2SO_4$  để tạo thành diacetal **2**, bảo vệ các nhóm alcol tại các vị trí 1,2 và 5,6 của vòng furanose. Hợp chất **2** bị thủy phân khi đun nóng ở  $75\text{ }^\circ\text{C}$  trong môi trường acetic acid cho dẫn xuất triol **3**. Hai nhóm alcol ở vị trí vicinal của **3** có thể bị oxy hóa với dung dịch  $NaIO_4$  tạo thành aldehyde **4**. Vì aldehyde tạo thành dễ bị dimer hóa nên hỗn hợp sau phản ứng được kiềm hóa (dd  $NaOH$  1M) đến pH  $\sim 10$  và được khử bằng  $NaBH_4$  để cho diol **5** (hình 1).

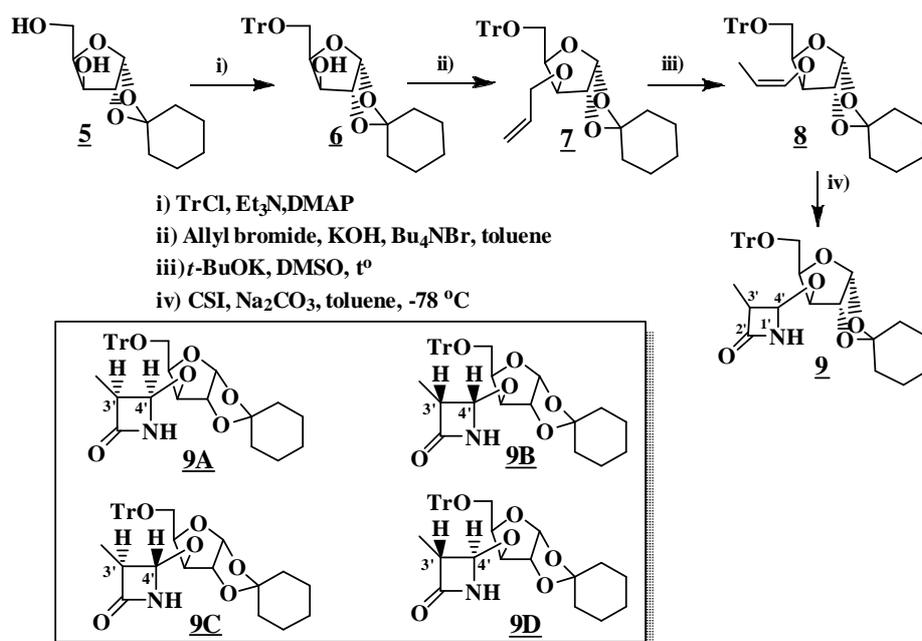
Nhóm hydroxyl bậc một trong hợp chất **5** được bảo vệ nhờ phản ứng trityl hóa [5] trong môi trường base sử dụng triethylamine. Hiệu suất của phản ứng này được nâng lên rõ rệt khi cho thêm một lượng xúc tác DMAP (4-Dimethylaminopyridine) [6]. Hợp chất **6** sau phản ứng được thực hiện phản ứng allyl hóa với allyl bromide. Phản ứng này có thể được thực hiện alkyl hóa sử dụng  $NaH$  để tạo tác nhân  $RO^-$  cho phản ứng thế  $S_N2$  [7]. Tuy nhiên phản ứng này đòi hỏi môi trường phản ứng khan rất khó thực hiện. Thay thế vào đó, phản ứng allyl hóa

được thực hiện trong môi trường dị pha sử dụng xúc tác chuyển pha là muối của amine bậc bốn  $Bu_4NBr$  [8]. Phản ứng này không đòi hỏi điều kiện khan và thường cho hiệu suất cao, lại dễ thực hiện. Các hợp chất allyl trong môi trường base mạnh sẽ chuyển nối đôi tạo thành các dẫn xuất vinyl ether bền hơn [9]. Do đó, chuyển vị hợp chất allyl **7** trong môi trường  $t\text{-BuOK}$  thu được vinyl ether **8**.

Các dẫn xuất của vinyl ether thường không bền (dễ bị polymer hóa) [10] nhất là trong môi trường acid. Do vậy phản ứng cộng [2+2] CSI vào hợp chất **8** được thực hiện ngay sau khi tinh chế. Phản ứng cộng hợp [2+2] là phản ứng tỏa nhiệt mạnh nên được thực hiện ở nhiệt độ thấp ( $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ). Sau phản ứng, Red-Al (sodium bis (2-methoxyethoxy) aluminium hydride) được cho vào để khử nhóm  $N\text{-SO}_2\text{Cl}$  thành nhóm  $NH$  [11] (hình 2). Phản ứng cộng [2+2] tạo vòng  $\beta$ -lactam hình thành thêm hai tâm bất đối xứng, trên lý thuyết sẽ hình thành 4 đồng phân xuyên lập thể **9A-9D**.



Hình 1: Tổng hợp 1,3 diol (**5**)



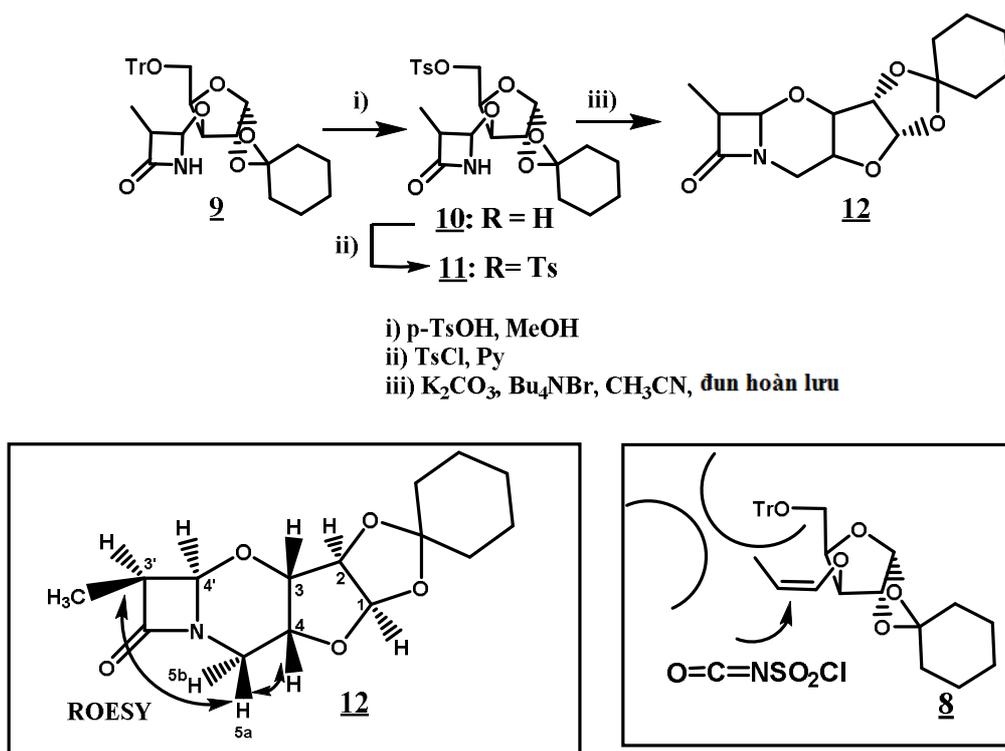
Hình 2: Phản ứng tổng hợp beta-lactam **9**

Đây là 4 đồng phân xuyên lập thể nên có thể phân lập nhờ sử dụng sắc ký cột thường. Việc xác định cấu hình của các beta-lactam có thể xác định được nhờ phân tích hiệu ứng NOE khi đo phổ  $^1\text{H NMR}$  hoặc đo phổ lưỡng cực vòng (CD) [12]. Trên thực tế, tỷ lệ hình thành các đồng phân **9A–D** phụ thuộc nhiều yếu tố như cấu hình, độ lớn các nhóm nguyên tử kề cạnh, nhiệt độ phản ứng [13].

Trong trường hợp đối với hợp chất **8**, phản ứng ở  $-78^\circ\text{C}$  cho thấy thu được một sản phẩm. Phổ  $^1\text{H NMR}$  cho thấy mũi  $\text{H}_{4'}$  của đồng phân này là một doublet với hằng số ghép  $J_{\text{H}_{3'}-\text{H}_{4'}} = 4.5$  Hz, cho thấy đây là đồng phân cấu hình *cis* **9A** hoặc **9B**. Việc xác định hợp chất oxacepham tương ứng sau đó cho thấy sản phẩm chính thu được là **9A**. Việc sản phẩm **9A** là sản phẩm chính có thể giải thích được khi nhìn vào công thức không gian của hợp chất **8**. Nhóm trityl với 3 vòng phenyl che chắn một bên, làm cho việc

tấn công của phân tử CSI vào nối đôi của vinyl ether được thực hiện dễ dàng hơn với phía còn lại (hình 3) [14].

Ngoài ra, xác định được cấu trúc hợp chất oxacepham **12** tổng hợp ở các bước tiếp theo cũng sẽ giúp cho việc xác định cấu hình của hợp chất  $\beta$ -lactam tạo thành. Do đó, hợp chất **9** được đem đi thủy giải để phá nhóm bảo vệ trityl trong môi trường acid. Do vòng  $\beta$ -lactam khá nhạy cảm nên phản ứng loại nhóm trityl được thực hiện trong môi trường acid nhẹ sử dụng dung dịch 10% *p*-TsOH trong  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH theo tỷ lệ 1:1 thu được **10**. Nhóm hydroxyl tự do trong hợp chất **10** được tosyl hóa với TsCl trong pyridin cộng thêm một ít xúc tác DMAP. Việc thêm DMAP là cần thiết vì nếu không có DMAP, thì phản ứng được theo dõi trong vòng một tuần nhưng vẫn không quan sát thấy sự tạo thành của sản phẩm.



Hình 3: Tổng hợp và xác định cấu trúc oxacepham **12**

Phản ứng alkyl hóa nội phân tử tại nguyên tử nitrogen sau đó được thực hiện trong acetonitril (CH<sub>3</sub>CN) giúp tạo thành sản phẩm oxacepham. Căn cứ vào phổ ROESY của hợp chất **12** có thể thấy vị trí tương đối gần nhau của hai proton H<sub>4</sub>-H<sub>5a</sub> và giữa H<sub>5a</sub> với nhóm -CH<sub>3</sub> của vòng β-lactam. Từ đó suy ra công thức cấu tạo của phân tử **12**, gián tiếp cho biết sản phẩm chính tạo thành trong phản ứng cộng [2+2] CSI vào vinyl ether **8** là **9A**.

#### 4. KẾT LUẬN

Đã thực hiện phản ứng [2+2] CSI vào vinyl ether. Kết quả thu được sản phẩm chính có cấu hình phù hợp với các nghiên cứu trước đây về phản ứng cộng của CSI. Azetidinone thu được sau phản ứng tiếp tục phản ứng đóng vòng nội phân tử tại nguyên tử nitrogen, thu được oxacepham. Hiệu suất của toàn quy trình phản ứng để tổng hợp oxacepham từ D-glucose là khoảng 7%. Cấu trúc của phân tử oxacepham được xác định phù hợp qua phổ <sup>1</sup>H NMR, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, và ROESY.

# Synthesis of an Oxacepham derivative from 1,2-*O*-Cyclohexylidene- $\alpha$ -D-Xylofuranose

- Lu Thi Mong Thy <sup>1</sup>
- Tong Thanh Danh <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ho Chi Minh City University of Food Industry

<sup>2</sup> Ho Chi Minh City University of Technology, VNU-HCM

## ABSTRACT

*Carbohydrates have gained much attention as cheap chiral starting materials in stereocontrolled target oriented synthesis.  $\beta$ -lactam antibiotics still remain the main tool against bacterial infections but the search for new active compounds has not been the aim of reported investigations. Synthesis of  $\beta$ -lactam antibiotics from carbohydrate precursors played a special*

*role owing to the importance of these classes of compounds in modern chemotherapy. In this report, we carried out this subject to synthesize  $\beta$ -lactam derivative (oxacepham) via [2 + 2] cycloaddition of chlorosulfonyl isocyanate (CSI) to vinyl ether derived from carbohydrate ( $\alpha$ -D-glucose).*

**Keywords:** beta-lactam, oxacepham, cyclohexylidene, xylofuranose

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Reading C.; Cole M., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 11 (5), 852, 1977.
- [2]. Cazzola M, Brancaccio V, Matera M., Rossi F., *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 31 (3), 148–152, 1993.
- [3]. Salem R., McIndoe A., Matkin J., Lidou A., Clarke A., Wood C., *Surg Gynecol Obstet*, 164 (6), 525–9, 1987.
- [4]. Vogel, *Text Book of Practical Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 3 Ed., 637–660, 1989.
- [5]. Murata S., Noyori R., *Tetrahedron Letters*, 22 (22) , 2107–2108, 1981.
- [6]. Kurahashi T., Mizutani T., *Tetrahedron*, 58(43):8669–8677, 2002.
- [7]. Cierpucha M., et al., *Bioorg. & Med. Chem.*, 12 (2), 405–416, 2004.
- [8]. Wang, M., et al. *Journal of Molecular Catalysis*, 62 (2) ,135–146, 1990.
- [9]. Taskinen E., et al., *Tetrahedron*, 49 (48), 11389–11394, 1993.

- [10].Borsuk K., Suwinska K., Chmielewski M.,  
*Tetrahedron: Asymmetry*, 12(7) , 979–981,  
2001.
- [11].Bartłomiej F., et al., *Current Organic  
Chemistry*, 8 (6), 463–473, 2004.
- [12].Frelek J., et al., *Tetrahedron: Asymmetry*,  
7(12), 3415–3426, 1996.
- [13].Lysek R., et al., *Tetrahedron: Asymmetry*,  
11 (15), 3131–3150, 2000.
- [14].Bartłomiej F., et al., *J. Chem. Soc. Perkin  
Trans. 2*, 217–224, 1999.