

УДК 547-318 + 547-327 + 547-311

СИНТЕЗ (3*S*,4*S*)-4-АЦЕТИЛ-3-(1*R*)-1-ГИДРОКСИЭТИЛ-1-(4-МЕТОКСИФЕНИЛ)АЗЕТИДИН-2-ОНА

© 2023 г. Н. К. Селезнева, А. М. Галеева*, З. Р. Валиуллина, М. С. Мифтахов

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 69
*e-mail: galeeva_adeliya@mail.ru

Поступила в редакцию 27.02.2022 г.
После доработки 15.06.2022 г.
Принята к публикации 17.07.2022 г.

Описан синтез (3*S*,4*S*)-4-ацетил-3-(1*R*)-1-гидроксиэтил-1-(4-метоксифенил)азетидин-2-она из L-треонина с участием на стадии *N*-алкилирования амида β-металлилхлорида.

Ключевые слова: 2-бром-3-гидроксибутанамиды, β-металлилхлорид, *N*-алкилирование, озонлиз, внутримолекулярная «эпоксид-енолятная» циклизация, азетидин-2-оны

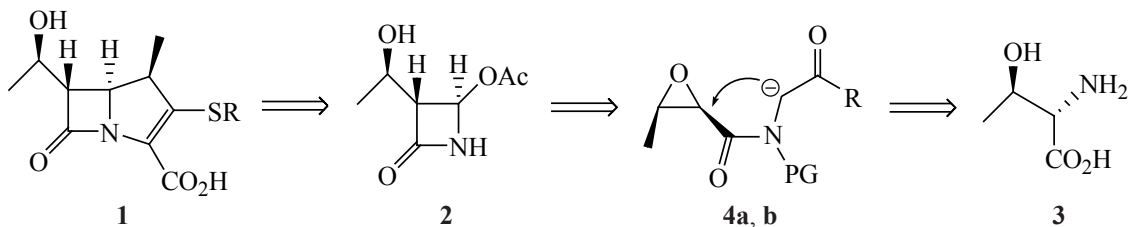
DOI: 10.31857/S0514749223010111, EDN: PGHVIK

В синтезе карбапенемовых антибиотиков **1**, тиенамицина, пенемов и монобактамов одним из наиболее используемых синтонов является 4-ацетоксиазетидинон (**2**) [1, 2]. Субъединица β-лактама в структурах антибиотиков отвечает за их противомикробную активность [3]. Химия β-лактамов хорошо изучена, предложен ряд оригинальных и эффективных методов синтеза этих соединений, в частности, образование β-лактамов в результате [2+2]-циклоприсоединения кетенов к иминам (реакция Штаудингера), конденсация енолятов эфиров с иминами, внутримолекулярные реакции

β-аминокислот, сочетание терминальных алкинов с нитронами (реакция Кинугаса) и др. [2–9].

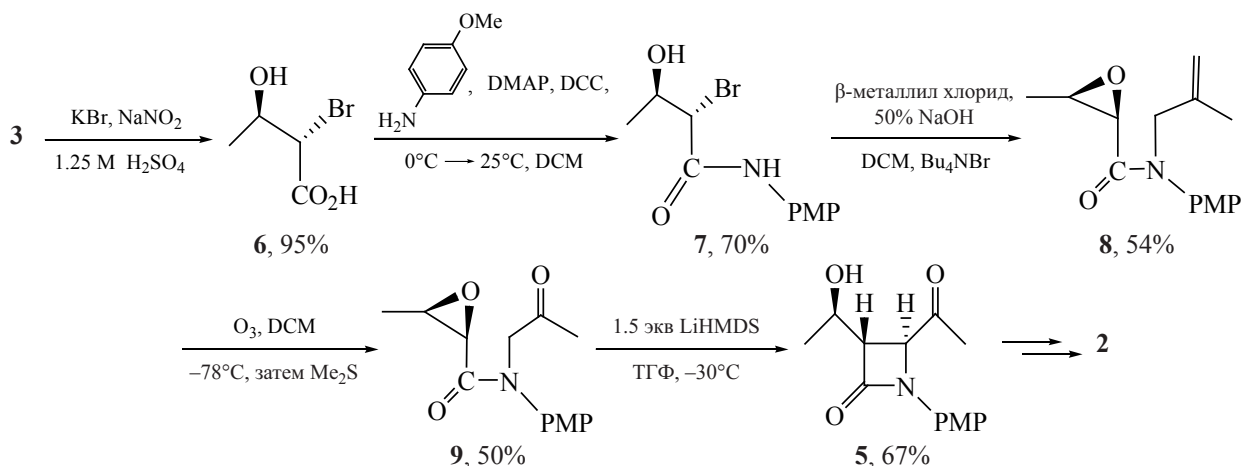
В синтезе хиральных β-лактамов представляет интерес подход, основанный на L-треонине (**3**), поскольку стереохимия гидроксинесущего центра соответствует таковой у боковой цепи соединения **2** (схема 1). Эпоксиамид **4a** предназначен для использования на ключевой стадии внутримолекулярной «эпоксид-енолятной» циклизации [10]. В связи с этим отметим, что ранее мы синтезировали эпоксиамид **4b** и далее соответствующий соединению **2** азетидиноновый блок, содержащий при

Схема 1



4a, R = *i*-Pr, фенил, *t*-Bu, циклопропил; **4b**, R = CO₂Me.

Схема 2



DCM – дихлорметан, DMAP – диметиламинопиридин,
DCC – 1,3-дициклогексилкарбодимид, LiHMDS – гексаметилдисилазид лития.

атоме С⁴ вместо ацетатной метоксиоксалатную [OC(O)CO₂Me] группу [11].

В настоящей работе описан синтез азетидинона **5** с ацетильной группой при атоме С⁴, представляющей интерес как «близкий» предшественник соединения **2** и как перспективный блок в последующем формировании бициклической структуры **1** (схема 2). «Источником» ацетильной функции в **5** послужил β-металлилхлорид, вовлекаемый в реакцию сочетания с легкодоступным из соединения **6** [12] амидом **7** в условиях межфазного катализа, образующийся при этом блок **8** при обработке диизопропиламином лития LDA (ТГФ, –30°C) привел к смеси продуктов. В случае полученного из соединения **8** озонолитическим расщеплением кетона **9**, внутримолекулярная циклизация которого гладко протекала при действии гексаметилдисилазида лития LiHMDS при –30°C и приводила с хорошим выходом к кетону **5**. Переход последнего к соединению **2** может быть выполнен известными методами в 2 стадии окислением кетона по Байеру–Виллигеру и снятием PMP-защиты. Спектр ЯМР ¹H соединения **5** демонстрирует характерные константы взаимодействия протонов Н³ и Н⁴ азетидинонового кольца, небольшие значения которых (2.4 Гц) указывают на *транс*-конфигурацию заместителей [10].

(2*S*,3*R*)-2-Бром-3-гидрокси-*N*-(4-метоксифенил)бутанамид (7). К перемешиваемому раствору 0.5 г (2.73 ммоль) бромкислоты **6** в 8 мл

DCM в атмосфере аргона добавляли 0.33 г (2.68 ммоль) *n*-анизидина и 0.08 г (0.66 ммоль) DMAP. Реакционную массу охлаждали до 0°C и добавляли по каплям 0.61 г (2.96 ммоль) DCC в 3 мл DCM, температуру смеси поднимали до комнатной и перемешивали смесь в течение 8 ч. Затем реакционную массу фильтровали на фильтре Шотта, осадок промывали 3–4 раза небольшими порциями DCM. Объединенные фильтраты промывали 5%-ным раствором HCl, затем насыщенным раствором NaHCO₃, водой, сушили MgSO₄, упаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO₂ (петролейный эфир–этил-ацетат). Выход 0.55 г (70%). Кристаллы белого цвета, т.пл. 106–108°C, [α]_D²⁰ –17.9° (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.33 д (3H, CH₃, *J* 6.2 Гц), 3.45 уш.с (1H, OH), 3.77 с (3H, OCH₃), 4.17–4.20 м (1H, H²), 4.40 д (1H, H³, *J* 2.6 Гц), 6.84 д (2H_{аром}, *J* 8.7 Гц), 7.40 д (2H_{аром}, *J* 8.7 Гц), 8.60 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 20.92 (CH₃), 55.44 (OCH₃), 56.62 (C²), 67.40 (C³), 114.13 (C_{аром}), 122.21 (C_{аром}), 129.93 (C_{аром}), 156.93 (C_{аром}), 166.82 (CONH).

(2*R*,3*R*)-*N*-(4-Метоксифенил)-3-метил-*N*-(2-метилпроп-2-ен-1-ил)оксиран-2-карбоксамид (8). К перемешиваемому раствору 0.20 г (0.70 ммоль) амида **7** и 0.12 мг (1.32 ммоль) β-металлилхлорида в 7 мл DCM при 0°C добавляли 7 мл 50%-ного раствора NaOH и 5 мг Bu₄NBr. Температуру повышали до комнатной и перемешивали реакционную массу в течение 8 ч. Затем

добавляли 2 мл насыщенного раствора NaCl, органический слой отделяли, водный слой экстрагировали DCM (3×5 мл), объединенные экстракты промывали насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO₄, упаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). Выход 0.11 г (65%). Светло-желтое маслообразное вещество, $[\alpha]_D^{20} +261^\circ$ (*c* 1.32, CH₂Cl₂). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1674, 1511, 1441, 1299, 1249, 1033. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.39 д (3H, CH₃, *J* 5.4 Гц), 1.75 с (3H, CH₃), 3.02–3.04 м (1H, H³), 3.24 д (1H, H², *J* 4.4 Гц), 3.82 с (3H, OCH₃), 4.14 д (1H, H^{1A'}, *J* 14.6 Гц), 4.45 д (1H, H^{1B'}, *J* 14.6 Гц), 4.68 с (1H, H^{3A'}), 4.82 с (1H, H^{3B'}), 6.89 д (2H_{аром}, *J* 8.7 Гц), 7.07 д (2H_{аром}, *J* 8.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 13.28 (CH₃), 20.26 (CH₃), 53.58 (C³), 54.46 (OCH₃), 55.46 (C²), 55.48 (C^{1'}), 114.05 (C^{3'}), 114.82 (CH_{аром}), 128.96 (CH_{аром}), 133.18 (C^{2'}), 140.28 (C_{аром}-N), 159.25 (C_{аром}-OCH₃), 166.51 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 262 (100) [*M* + H]⁺. Найдено, %: C 68.79; H 7.48; N 5.51. C₁₅H₁₉NO₃. Вычислено, %: C 68.94; H 7.33; N 5.36.

(2*R*,3*R*)-*N*-(4-Метоксифенил)-3-метил-*N*-(2-оксопропил)оксиран-2-карбоксамид (9). Через раствор 0.10 г (0.38 ммоль) соединения **8** в 10 мл безводного DCM при –78°C и перемешивании пропускали озонкислородную смесь до появления голубой окраски. Избыток O₃ из реакционной массы выдували аргоном, добавляли 1 мл Me₂S, перемешивали 30 мин при –60°C, затем 6 ч при комнатной температуре. Реакционную массу промывали насыщенным раствором NaCl, органический слой отделяли, сушили MgSO₄ и упаривали. Остаток очищали на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). Выход 0.05 г (50%). Бесцветное маслообразное вещество, $[\alpha]_D^{20} +18^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1751, 1632, 1450, 1341, 1221, 1129. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.41 д (3H, CH₃, *J* 5.4 Гц), 2.15 с (3H, CH₃), 3.02–3.04 м (1H, H³), 3.29 д (1H, H², *J* 4.4 Гц), 3.82 с (3H, OCH₃), 4.22 д (1H, H^{1A'}, *J* 17.7 Гц), 4.71 д (1H, H^{1B'}, *J* 17.7 Гц), 6.90 д (2H_{аром}, *J* 8.9 Гц), 7.25 д (2H_{аром}, *J* 8.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 13.14 (CH₃), 27.16 (CH₃), 53.76 (C³), 54.18 (OCH₃), 55.52 (C²), 59.58 (C^{1'}), 114.94 (CH_{аром}), 129.21 (CH_{аром}), 133.72 (C_{аром}-N), 159.53 (C_{аром}-OCH₃), 167.07 (CON), 201.68 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 264 (100) [*M* + H]⁺. Найдено,

%: C 63.99; H 6.32; N 5.50. C₁₄H₁₇NO₄. Вычислено, %: C 63.87; H 6.51; N 5.32.

(3*S*,4*S*)-4-Ацетил-3-(1*R*)-1-гидроксиэтил-1-(4-метоксифенил)азетидин-2-он (5). В атмосфере аргона к перемешиваемому раствору 0.10 г (0.38 ммоль) амида **9** в 5 мл ТГФ при –40°C добавляли по каплям 0.57 мл (0.57 ммоль) 1 М раствора LiHMDS. Реакционную массу перемешивали 1 ч (TCX). Затем температуру смеси повышали до –10°C, добавляли 1 мл насыщенного раствора NH₄Cl, ТГФ упаривали, продукт реакции экстрагировали DCM (3×5 мл), объединенные органические экстракты сушили MgSO₄, упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). Выход 0.067 г (67%). $[\alpha]_D^{20} -110^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.37 д (3H, CH₃, *J* 6.3 Гц), 2.23 с (3H, CH₃), 3.15 д.д. (1H, H³, *J* 2.4, 5.1 Гц), 3.77 с (3H, OCH₃), 4.32 пентет (1H, CH–OH, *J* 5.9 Гц), 4.55 д (1H, H⁴, *J* 2.4 Гц), 6.84 д (2H_{аром}, *J* 8.9 Гц), 7.19 д (2H_{аром}, *J* 8.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 21.74 (CH₃), 25.86 (CH₃), 55.52 (OCH₃), 59.95 (C³), 61.53 (C⁴), 64.89 (CH–OH), 114.56 (C_{аром}), 117.95 (C_{аром}), 130.83 (C_{аром}), 156.58 (C_{аром}-OMe), 163.34 (CONH), 205.58 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 264 (100) [*M* + H]⁺, 305 (100) [*M* + H + MeCN]⁺. Найдено, %: C 63.97; H 6.38; N 5.48. C₁₄H₁₇NO₄. Вычислено, %: C 63.87; H 6.51; N 5.32.

ИК спектры получены на спектрофотометре «IR Prestige-21 Shimadzu» (Япония) в пленке или в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре «Bruker Avance-500» (Германия) [рабочие частоты 500.13 (¹H) и 125.77 (¹³C) МГц] в CDCl₃, (CD₃)₂CO. В спектре ЯМР ¹³C за внутренний стандарт принято значение сигналов CDCl₃, (CD₃)₂CO (δ_C 77.00, 28.83 м.д.), в спектре ЯМР ¹H за внутренний стандарт принято значение сигналов остаточных протонов в CDCl₃, (CD₃)₂CO (δ_H 7.27, 2.07 м.д.). Масс-спектры ионизации электрораспылением (ИЭР, ESI [electrospray ionization]) были получены на ВЭЖХ-масс-спектрометре LCMS-2010EV (Shimadzu, Япония), шприцевой ввод, раствор образца в хлороформе–ацетонитриле при расходе 0.1 мл/мин, элюент – ацетонитрил–вода, 95:5, в режиме регистрации положительных ионов при потенциа-

ле игольчатого ионизирующего электрода 4.5 кВ. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе «Euro-EA 3000» (Италия). Ход реакции контролировали методом ТСХ на пластинках «Сорбфил» (Россия) с обнаружением веществ смачиванием пластинок раствором анисового альдегида и серной кислоты в этаноле с последующим нагреванием при 120–150°C. Продукты синтеза выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле фирмы Macherey-Nayel (Германия) (30–60 г адсорбента на 1 г вещества).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе L-треонина и β-металлилхлорида разработан новый хиральный блок для получения азетидинонов – (3*S*,4*S*)-4-ацетил-3-(1*R*)-1-гидроксиэтил-1-(4-метоксифенил)азетидин-2-он. Отличительной особенностью подхода стало совмещение стадий образования эпоксида и *N*-алкилирования амида в *one pot* процедуре в условиях межфазного катализа.

БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме № 122031400261-4 госзадания.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Селезнева Наталья Казимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9917-1912>

Галеева Аделия Маратовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4334-3989>

Валиуллина Зулейха Рахимьяновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6868-4870>

Мифтахов Мансур Сагарьярович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0269-7484>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Grzeszczyk B., Stecko S., Mucha Ł., Staszewska-Krajewska O., Chmielewski M., Furman B. *J. Antibiot.* **2013**, *66*, 161–163. doi 10.1038/ja.2013.8
2. Berks A.H. *Tetrahedron.* **1996**, *52*, 331–375. doi 10.1016/0040-4020(95)00842-X
3. Worthington R.J., Melander C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4207–4213. doi 10.1021/jo400236f
4. Xu J. *Tetrahedron.* **2012**, *68*, 10696–10747. doi 10.1016/j.tet.2012.04.007
5. Fu N., Tidwell T.T. *Tetrahedron.* **2008**, *64*, 10465–10496. doi 10.1016/S0040-4020(01)96429-4
6. Stecko S., Furman B., Chmielewski M. *Tetrahedron.* **2014**, *70*, 7817–7844. doi 10.1016/j.tet.2014.06.024
7. Wannemacher N., Pfeffer C., Frey W., Peters R. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 670–682. doi 10.1021/acs.joc.1c02640
8. Yamamoto Y., Kodama Sh., Nishimura R., Nomoto A., Ueshima M., Ogawa A. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 11571–11582. doi 10.1021/acs.joc.1c01128
9. Hosseini A., Schreiner P.R. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3746–3749. doi 10.1021/acs.orglett.9b01192
10. Laurent M., Cérésiat M., Marchand-Brynaert J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *16*, 3755–3766. doi 10.1002/ejoc.200600235
11. Selezneva N.K., Valiullina Z.R., Khasanova L.S., Gimalova F.A., Biglova R.Z., Miftakhov M.S. *Mendeleev Commun.* **2018**, *28*, 131–132. doi 10.1016/j.mencom.2018.03.005
12. Shimohigashi Y., Waki M., Nobuo I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 949–950. doi 10.1246/bcsj.52.949

Synthesis of (3*S*,4*S*)-4-Acetyl-3-(1*R*)-1-hydroxyethyl-1-(4-methoxyphenyl)azetidin-2-one

N. K. Selezneva, A. M. Galeeva*, Z. R. Valiullina, and M. S. Miftakhov

Ufa Institute of Chemistry UFRC RAS, prosp. Oktyabrya, 69, Ufa, 450054 Russia

**e-mail: galeeva_adeliya@mail.ru*

Received February 27, 2022; revised June 15, 2022; accepted July 17, 2022

The synthesis of the title compound from L-threonine with the participation of β -metallyl chloride amide in the *N*-alkylation step is described.

Keywords: 2-bromo-3-hydroxybutanamides, β -metallyl chloride, *N*-alkylation, ozonolysis, intramolecular “epoxide-enolate” cyclization, azetidin-2-ones