УДК 547-318 + 547-326

НИЗКОТЕМПЕРАТУРНЫЕ РЕАКЦИИ ХЛОРАНГИДРИДА α-БРОМПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ С ЛИТИЙПРОИЗВОДНЫМ ЭТИЛАЦЕТАТА И ДИМЕТИЛМАЛОНАТОМ НАТРИЯ

© 2019 г. З. Р. Валиуллина, Л. С. Хасанова, А. М. Галеева, Н. К. Селезнева, М. С. Мифтахов*

ФГБУН «Уфимский Институт химии УФИЦ РАН», 450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября 71
**e-mail: bioreg@anrb.ru*

Поступила в редакцию 06 мая 2019 г.
После доработки 13 сентября 2019 г.
Принята к публикации 13 сентября 2019 г.

В реакции хлорангидрида α-бромпропионовой кислоты с литийпроизводным этилацетата, генерируемым *in situ* взаимодействием эквимолярных количеств диизопропиламида лития (LDA) и этилацетата, в зависимости от условий (температура, время, соотношение реактантов), наряду с ожидаемым продуктом ацилирования – этил-4-бром-3-оксопентаноатом, образуются минорные побочные диэтил-2,2'-(3-метилоксиран-2,2-диил)диацетат, 2,2-дибром-*N*,*N*-диизопропилпропанамид и этил(5-метил-4-оксо-4,5-дигидрофуран-2-ил)ацетат. При использовании в данной реакции 2 или 5 эквивалентов литийпроизводного этилацетата (–78°C→–20°C), кроме упомянутого α-бромкетоэфира, выделили также винилоговый лактон – этил(5-метил-4-оксо-4,5-дигидрофуран-2-ил)ацетат, полученный из продукта присоединения к этил-4-бром-3-оксопентаноату еще одной молекулы $LiCH_2CO_2Et$ с последующими превращениями. Взаимодействием хлорангидрида α-бромпропионовой кислоты натриймалоновым эфиром получили диметил{2-бром-1-[(2-бромпропаноил)окси]пропилиден}малонат, образующийся в результате ацилирования хлорангидридом енольной формы первичного продукта замещения.

Ключевые слова: хлорангидрид α-бромпропионовой кислоты, литийпроизводное этилацетата, натрий-малоновый эфир, реакция, продукты ацилирования.

DOI: 10.1134/S0514749219110144

Производные α-бромпропионовых кислот используются для алкилирования азетидинона (**1**) [1] и выхода к предшественникам карбапенемов **2** (схема 1) [2–4]. Как известно, карбапенемы наиболее востребованы в ряду практически важных β-лактамных антибиотиков [5].

С целью использования при переходе **1→2** бромэфиров типа **5** [6] (схема 2) исследовали реакцию хлорангидрида α-бромпропионовой кислоты (**3**) с литийпроизводным этилацетата **4**.

Реакцию проводили генерируемым *in situ* взаимодействием эквимолярных количеств диизопропиламида лития (LDA) и этилацетата в ТГФ при –40°C. Далее к готовому раствору енолята этилацетата (**4**) при –78°C по каплям добавляли предварительно охлажденный до –40÷–50°C раствор хлорангидрида α-бромпропионовой кислоты (**3**) в ТГФ. Соотношение вводимого в реакцию с хлорангидридом **3** литийпроизводного **4** менялось от 1 до 5. Образующиеся при этом продукты и условия реакций представлены на схемах. Так, реакция эквимолярных количеств хлорангидрида **3** и литийпроизводного **4** при –78°C в течение 1 ч приводит к амиду **6**. Если в реакцию ввести соединения **3** и **4** в соотношении 1:1.5, то после стандартной обработки реакционной смеси выделяют соединения **5–7**.

Согласно данным ЯМР ^{1}H, β-кетоэфир **5** в растворе $CDCl_3$ частично енолизирован (схема 3), содержание енольной формы **5a** составляет ~16%.

По всей вероятности, эпоксид **7** образуется из бромэфира **5** присоединением по кетогруппе следующей молекулы литийпроизводного **4** и

Схема 1.

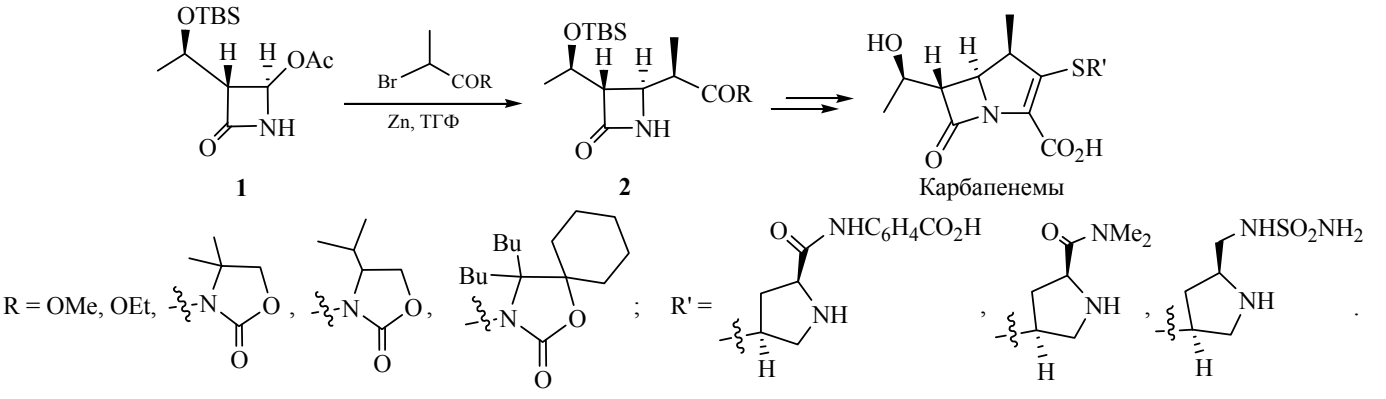
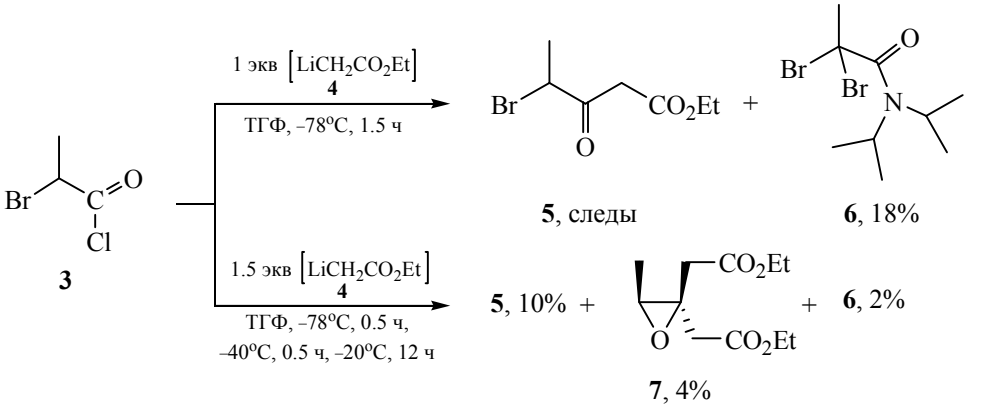


Схема 2.

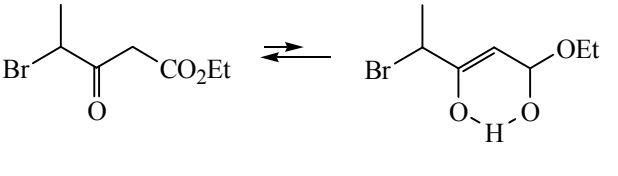


циклозамыканием промежуточного тетраэдрического интермедиата. Для амидирования исходного хлорангидрида бромпропионовой кислоты **3** в реакционной массе, очевидно, расходуется выделившийся на стадии металлирования этилцетата LDA диизопропиламин, но при этом возможные источники бромирования предшествующего соединению **6** соответствующего монобромпроизводного не совсем ясны. Один из вариантов – это «отщепившийся» от бромпроизводного **5** или от исходного хлорангидрида **3** HBr.

Несколько иной ход реакции наблюдается при проведении реакции соединений **3** с **4** при двукратном избытке литийпроизводного **4** в условиях получения бромэфира **5**. При этом, наряду с соединением **5**, выделили и винилоговый лактон **8**. Выходы соединений **5** и **8** удалось несколько повысить при использовании 5-кратного избытка литийпроизводного **4**. В том же соотношении реактантов в реакции при –78°C в течение 1 ч достигнуто селективное образование бромэфира **5** с выходом 46% (схема 4).

Спектральные данные лактона **8** соответствуют предлагаемой структуре, наличие NOE-взаимодействия между винильным H и протонами CH_2 также представляется дополнительным подтверждением строения соединения **8**. В масс-спектре наблюдается интенсивный пик молекулярного иона лактона **8**. Происхождение соединения **8** объясняется присоединением избытка литийпроиз-

Схема 3.



5 6:1 **5a**

Схема 4.

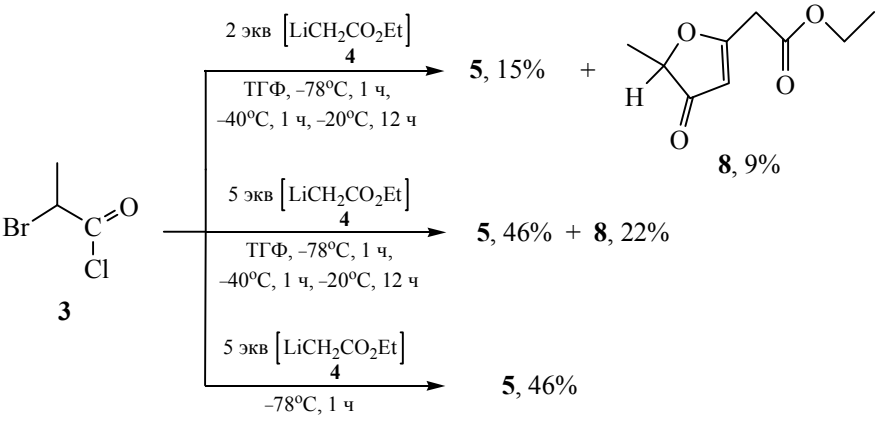
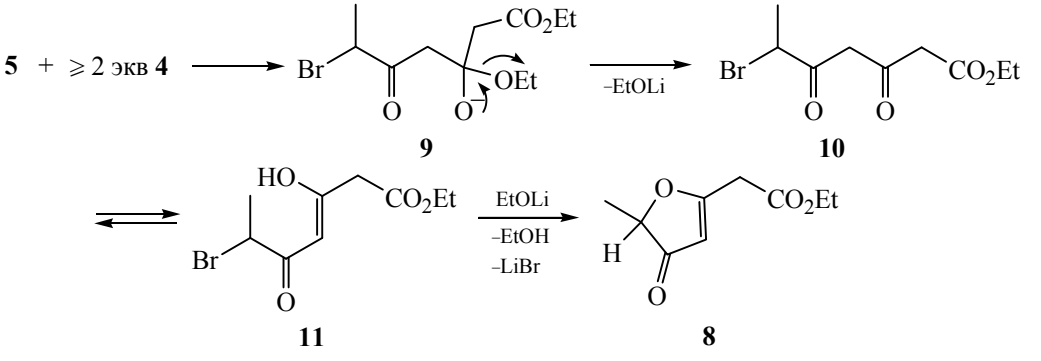


Схема 5.



водного **4** к первичному β-кетоэфиру **5**, затем генерируемый при этом интермедиат **9** трансформируется в дикетон **10**, и последующая внутримолекулярная циклизация равновесного эфиру **10** енола **11** завершает процесс образования винилогого лактона **8** (схема 5).

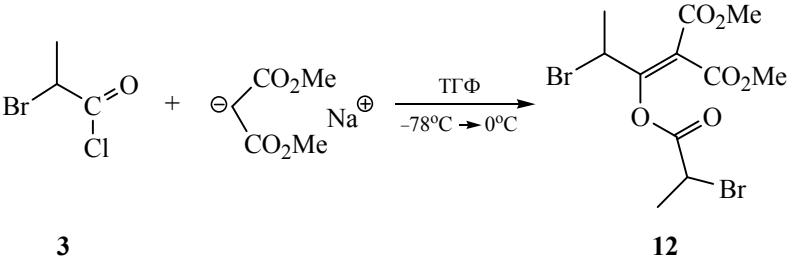
Далее изучена реакция хлорангидрида α-бромпропионовой кислоты (**3**) с Na-диметилмалонатом. В аналогичных синтезу бромэфира **5** условиях (ТГФ, –78°C→0°C) при эквимольном соотношении реактантов с выходом 31% получили енолацетат **12**. При введении в реакцию с Na-диметилмалонатом более 2-кратного мольного избытка хлорангидрида бромпропионовой кислоты **3** (схема 6) выход **12** составил 56%. Последний представляет собой смесь неразделяемых на SiO_2 диастереомеров в соотношении 2.5:1 (по интенсивности дублетных сигналов одного из Me-групп с *J* 6.9 и 7.0 Гц для мажорного и минорного диастереомеров соответственно).

Таким образом, описаны новые ацилирующие соединения – бромэфиры **5** и **12**, предназначенные для модификации (схема 1) азетидинона (**1**) с целью улучшения фармакологического профиля β-лактамных антибиотиков.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрофотометре «Shimadzu IR Prestige-21» (Япония) в пленке или

Схема 6.



вазелиновом масле. Спектры ЯМР записаны на спектрометре Bruker AVANCE-500 (Германия) [рабочие частоты 500.13 (^{1}H) и 125.77 (^{13}C) МГц] в $CDCl_3$, в спектре ЯМР ^{13}C за внутренний стандарт принято значение сигналов $CDCl_3$ (δ_C 77.00), в спектре ЯМР ^{1}H за внутренний стандарт принято значение сигналов остаточных протонов в $CDCl_3$ (δ_H 7.27). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе Euro-EA3000 (Италия). Масс-спектры ионизации электрораспылением [ИЭР, ESI (electrosprayionization)] 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 и отрицательных ионов при потенциале игольчатого ионизирующего электрода 4.5 и –3.5 кВ соответственно. Температура капилляра интерфейса 250°C, скорость потока небулизирующего (распыляющего) газа (азот) 1.5 л/мин для ХИАД. Протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинах «Sorbfil» (Россия) с обнаружением веществ с помощью 10%-ного раствора анисового альдегида в этаноле с добавкой серной кислоты. Очистка растворителей осуществлена по стандартным методикам [7]. Продукты синтеза выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле фирмы Macherey-Nayel (Германия) (30–60 г адсорбента на 1 г вещества).

Общая методика реакции хлорангидрида α-бромпропионовой кислоты (3) с литийпроизводным этилацетата 4. К раствору 0.47 г (4.70 ммоль) *i*-Pr_2NH в 10 мл безводного ТГФ при –40°C в атмосфере аргона добавляли 4.70 мл (4.70 ммоль) 1.0 н. раствора *n*-BuLi. Реакционную смесь перемешивали 30 мин при –40°C → 0°C, затем при –78°C по каплям добавляли 0.45 мл (4.70 ммоль) этилацетата. После перемешивания реакционной смеси в течение 30 мин при –78°C по каплям добавляли раствор хлорангидрида α-бромпропионовой кислоты (**3**) в безводном ТГФ. Реакционную массу перемешивали при –78°C (условия см. на схемах 2, 4), разлагали добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl, добавляли равный объем этилацетата, органический слой промывали насыщенным раствором NaCl, сушили $MgSO_4$. После упаривания растворителя в вакууме и очистки остатка с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 50:1→10:1) выделяли продукты реакций **5**–**8** в зависимости от условий реакций (условия и выходы см. на схемах 2, 4).

Этил-4-бром-3-оксопентаноат (5) [6]. Светло-желтое маслообразное вещество. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1748, 1718, 1653, 1444, 1368, 1316, 1234, 1191, 1026. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.27 т (3H, CH_3, *J* 7.1 Гц), 1.76 д (3H, CH_3, *J* 6.7 Гц), 3.64 д (1H, $H^{2A'}$, *J* 16.1 Гц), 3.83 д (1H, $H^{2B'}$, *J* 16.1 Гц), 4.19 к (2H, OCH_2, *J* 7.1 Гц), 4.62 к (1H, CHBr, *J* 6.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 14.06 (CH_3), 19.63 (CH_3), 45.26 (C^2), 47.13 (CHBr), 61.65 (OCH_2), 167.00 (CO_2), 196.44 (C=O). Енольная форма **5a**. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.29 т (3H, CH_3, *J* 7.1 Гц), 1.83 д (3H, CH_3, *J* 7.0 Гц), 4.21 к (2H, OCH_2, *J* 7.1 Гц), 4.45 к (1H, CHBr, *J* 7.0 Гц), 5.23 с (1H, CH=), 12.07 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 14.18 (CH_3), 22.28 (CH_3), 47.13 (CHBr), 60.65 (OCH_2), 89.25 (CH=), 172.37 (CO_2), 174.23 (C=O). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 222 (100) [M – H]$^-$.

2,2-Дибром-*N*,*N*-диизопропилпропанамид (6). Белые кристаллы, т.пл. 80–82°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1652, 1637, 1464, 1457, 1439, 1377, 1319, 1206, 1139, 1064, 1052, 1032, 585. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.25 д (3H, CH_3, *J* 6.6 Гц), 1.38 д (3H, CH_3, *J* 6.8 Гц), 2.70 с (3H, CH_3), 3.43 гептет (1H, CH, *J* 6.8 Гц), 5.00 гептет (1H, CH, *J* 6.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 19.51 (CH_3), 19.79 (CH_3), 40.20 (CH_3), 47.37 (CH), 50.72 (CH), 56.13 (C^2), 163.65 (C=O). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 316 (100) [M + H]$^+$. Найдено, %: C 34.22; H 5.57; Br 50.61; N 4.58. $C_9H_{17}Br_2NO$. Вычислено, %: C 34.31; H 5.44; Br 50.73; N 4.45. *M* 315.0454.

Диэтил-2,2'-(3-метилоксиран-2,2-диил)диацетат (7). Светло-желтое маслообразное вещество. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1733, 1465, 1372, 1267, 1182, 1102, 1032. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.20–1.28 м (6H, CH_3), 1.32 д (3H, CH_3, *J* 5.5 Гц), 2.58 д (1H, H^{2A}, *J* 16.6 Гц), 2.64 д (1H, $H^{2A'}$, *J* 16.0 Гц), 2.78 д (1H, $H^{2B'}$, *J* 16.0 Гц), 2.93 д (1H, H^{2B}, *J* 16.6 Гц), 3.00 к (1H, CH–O, *J* 5.5 Гц), 4.15 к (4H, OCH_2, *J* 7.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 13.83 (CH_3), 14.14 (CH_3), 36.31 (CH_2), 41.48 (CH_2), 57.25 (C^2), 58.84 (CH–O), 60.72 (OCH_2), 60.78 (OCH_2), 170.20 (CO_2). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 231 (100) [M + H]$^+$. Найдено, %: C 57.25; H 7.97. $C_{11}H_{18}O_5$. Вычислено, %: C 57.38; H 7.88. *M* 230.2576.

Этил(5-метил-4-оксо-4,5-дигидрофуран-2-ил)-ацетат (8). Светло-желтое маслообразное вещество. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1757, 1739, 1645, 1447, 1373, 1324, 1294, 1250, 1164, 1068, 1026, 952, 874. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.27 т (3H, CH_3, *J* 7.1 Гц), 1.44 д (3H, CH_3, *J* 6.9 Гц), 3.30 д (1H, $H^{2A'}$, *J*

17.3 Гц), 3.49 д (1H, $H^{2B'}$, *J* 17.3 Гц), 4.19 к (2H, OCH_2, *J* 7.1 Гц), 5.13 к (1H, H^5, *J* 6.9 Гц), 6.02 с (1H, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 14.09 (CH_3), 18.00 (CH_3), 33.70 (C^2), 61.77 (OCH_2), 80.14 (C^5), 118.75 (C^3), 164.79 (CO_2), 167.86 (C^2), 172.13 (C^4=O). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 185 (100) [*M* + H]$^+$. Найдено, %: C 58.78; H 6.61. $C_9H_{12}O_4$. Вычислено, %: C 58.69; H 6.57. *M* 184.1892.

Диметил{2-бром-1-[(2-бромпропаноил)окси]-пропилиден}малонат (12). В атмосфере аргона при –30°C к суспензии 0.19 г (4.92 ммоль) 60% NaH в масле в 10 мл безводного ТГФ добавляли по каплям раствор 0.50 г (3.78 ммоль) диметилмалоната в 2 мл безводного ТГФ. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 0.5 ч, затем при –78°C добавляли раствор 1.29 г (7.56 ммоль) хлорангидрида бромпропионовой кислоты **3** в 2 мл безводного ТГФ. Реакционную смесь перемешивали при –78°C в течение 0.5 ч, затем постепенно поднимали температуру до комнатной, разлагали добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl, добавляли равный объем этилацетата, органический слой промывали насыщенным раствором NaCl, сушили $MgSO_4$. После упаривания растворителя в вакууме и очистки остатка с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 10:1→5:1) выделяли 0.86 г (56%) соединения **12**. Светло-желтое маслообразное вещество. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1778, 1729, 1641, 1436, 1380, 1325, 1261, 1228, 1195, 1111, 1072, 1057, 978, 821. Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.81 д (3H, CH_3, *J* 6.9 Гц), 1.91* д (3H, CH_3, *J* 7.0 Гц), 1.93 д (3H, CH_3, *J* 6.9 Гц), 3.74 с (3H, OCH_3), 3.85 с (3H, OCH_3), 4.56 пентет (1H, CH-Br, *J* 6.9 Гц), 5.31 к (1H, CH–Br, *J* 6.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 21.35*, 22.15 (CH_3), 21.19*, 22.15 (CH_3), 38.71*, 38.98 (CHBr), 41.14, 41.21* (CHBr), 52.84 (OCH_3), 53.15 (OCH_3), 117.39, 117.43* (CH=), 158.73, 159.04* (CO_2), 162.25*, 162.29 (CO_2), 163.59 (O–CH=), 166.18, 166.64* (CO_2). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 266 (100) [*M* – Me(Br)C=C=O–H]$^-$. Найдено, %: C 32.71; H 3.67; Br 39.70. $C_{11}H_{14}Br_2O_6$. Вычислено, %: C 32.86; H 3.51; Br 39.75. *M* 402.0333.

БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 15-13-00039-П).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Singh J.S. *Mini Reviews Med. Chem*. **2004**, *4*, 93. doi 10.2174/1389557043487547
2. Tanaka Sh., Matsui H., Kasai M., Kunishiro K., Kakeya N., Shirahase H. *J. Antibiot.* **2011**, *64*, 233. doi 10.1038/ja.2010.164
3. Berks A.H. *Tetrahedron*. **1996**, *52*, 331. doi 10.1016/0040-4020(95)00842-X
4. Валиуллина З.Р., Хасанова Л.С., Селезнева Н.К, Спирихин Л.В., Белоконь Ю.Н., Мифтахов М.С. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 1019. [Valiullina Z.R., Khasanova L.S., Selezneva N.K., Spirikhin L.V., Belokon Yu.N., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem*. **2018**, *54*, 1023.] doi 10.1134/S1070428018070096
5. Xu G. *Tetrahedron.* **2012**, *68*, 10696. doi 10.1016/j.tet.2012.04.007
6. Han M., Nam K.D., Shin D., Jeong N., Hahn H.G. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 518. doi 10.1021/cc100041m
7. Гордон А., Форд Р. *Спутник химика*. М.: Мир, **1976**, 542.

* Сигналы минорного изомера.

Low-Temperature Reaction of Chloro Anhydride α-Bromopropionic Acid with Lithium Derivative of Ethyl Acetate

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

Ufa Institute of Chemistry UFRC RAS, 450054, Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa, pr. Oktyabrya 71
**e-mail: bioreg@anrb.ru*

Received May 6, 2019; revised September 13, 2019; accepted September 13, 2019

In the reaction of 2-bromopropionic acid chloride with lithium ethyl acetate, generated *in situ* by the interaction of equimolar amounts of lithium diisopropylamide (LDA) and ethyl acetate, depending on the conditions (temperature, time, ratio of reactants) along with the expected acylation product – ethyl-4-bromo-3-oxopentanoate minor diethyl-2,2'-(3-methyloxyran-2,2-diyl)diacetate, 2,2-dibromo-*N*,*N*-diisopropylpropanamide and ethyl(5-methyl-4-oxo-4,5-dihydrofuran -2-yl)acetate are formed. When used in this reaction 2 or 5 equiv lithium ethyl acetate (–78°C → –20°C) in addition to the mentioned α-bromoester ethyl(5-methyl-4-oxo-4,5-dihydrofuran-2-yl) acetate was obtained. The latter compound formed from the product of addition second molecule $LiCH_2CO_2Et$ to ethyl-4-bromo-3-oxopentanoate with subsequent transformations. By the interaction of 2-bromopropionic acid chloride with sodium malonic ester, dimethyl{2-bromo-1-[(2-bromopropanoyl)oxy]-propylidene} malonate, resulting from acylation of the enol form of the primary expected acylation product was obtained.

Keywords: 2-bromopropionic acid chloride, lithium derivative of ethyl acetate, sodium malonic ether, reaction, acylation products