

УДК 547-318 + 547-326 + 547-327

# ПРОМОТИРУЕМЫЕ ПЕРВИЧНЫМИ АМИНАМИ ДЕЦИКЛИЗАЦИОННЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ *n*-НИТРОБЕНЗИЛОВЫХ ЭФИРОВ КАРБАПЕНЕМОВ

© 2020 г. З. Р. Валиуллина\*, А. М. Галеева, А. Н. Лобов, М. С. Мифтахов

ФГБУН «Уфимский Институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,  
450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября 71

\*e-mail: valiullina.zulya@mail.ru

Поступила в редакцию 07 октября 2019 г.

После доработки 17 января 2020 г.

Принята к публикации 20 января 2020 г.

Этиламин и этаноламин реагируют с 4-нитробензил-(4*R*,5*S*,6*S*)-3-[(2-фурилметил)тио]-6-[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилатом, приводя к продуктам дециклизации β-лактамного цикла с разрывом C<sup>7</sup>-N связи и одновременным переамидированием в сложноэфирной части. В этом переходе анионоидной природы енамин-иминная перегруппировка с последующим стереоселективным протонированием обеспечивают образование энантимерно чистых производных пирролидинов (2*S*,3*R*,4*S*)-*N*-этил-2-[(1*S*,2*R*)-1-[(этиламино)карбонил]-2-гидроксипропил]-4-[(2-фурилметил)тио]-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-5-карбоксамид и (2*S*,3*R*,4*S*)-4-[(2-фурилметил)тио]-*N*-(2-гидроксиэтил)-2-[(1*S*,2*R*)-2-гидрокси-[(2-гидроксиэтил)амино]карбонил}пропил]-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-5-карбоксамид.

**Ключевые слова:** синтез, карбапенем, этаноламин, этиламин, дециклизационные превращения, енамин-иминная перегруппировка.

**DOI:** 10.31857/S0514749220030039

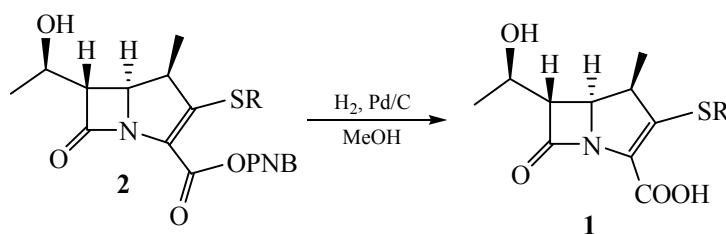
В ряду β-лактамных антибиотиков карбапенемы – признанные и широко используемые на практике антибактериальные средства [1]. Карбапенемы получают путем химического синтеза [2]. Одна из «затратных» стадий в синтезе карбапенемов **1** – это стадия гидрогенолиза нитробензильного эфира **2** и очистка кислоты **1**. Выходы кислоты **1** на этой стадии, в основном, низкие и составляют ~ 20–30% (схема 1) [3–6].

Учитывая то, что при выделении и очистке кислоты **1** как возможные «разрушители» могут выступать присутствующие алкокси- и гидрокси-анионы, мы изучили реакцию модельного карбапенема **3** [7] с

водным EtNH<sub>2</sub> и этаноламином, предполагая конкурентное с раскрытием лактама протекание реакции переамидирования в сложноэфирной части с образованием вместо соединения **2** соответствующих более стабильных этил- и этаноламидов, что может обеспечить более однозначные результаты в последующих возможных превращениях.

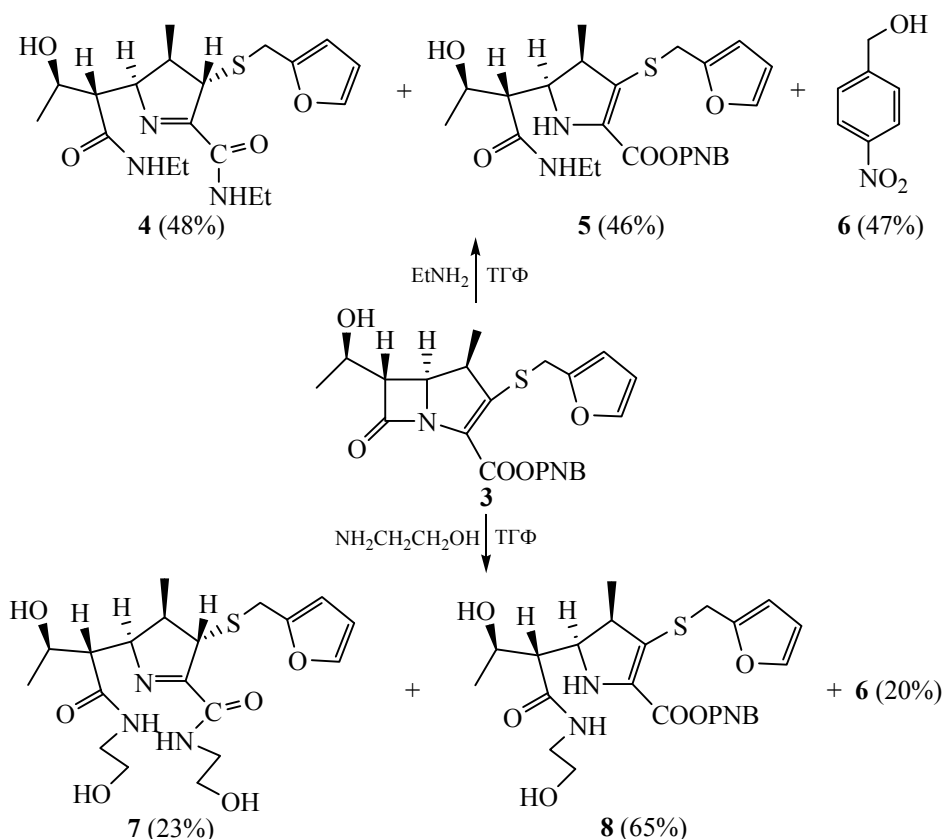
Выдерживанием раствора **3** в ТГФ с 2 экв 70% водного раствора EtNH<sub>2</sub> при комнатной температуре в течение 12 ч были получены циклические имин **4**, енамин **5** и *n*-нитробензильный спирт **6**. Аналогичная реакция эквимольных количеств карбапенема **3** и

Схема 1.



PNB-*n*-нитробензил.

Схема 2.



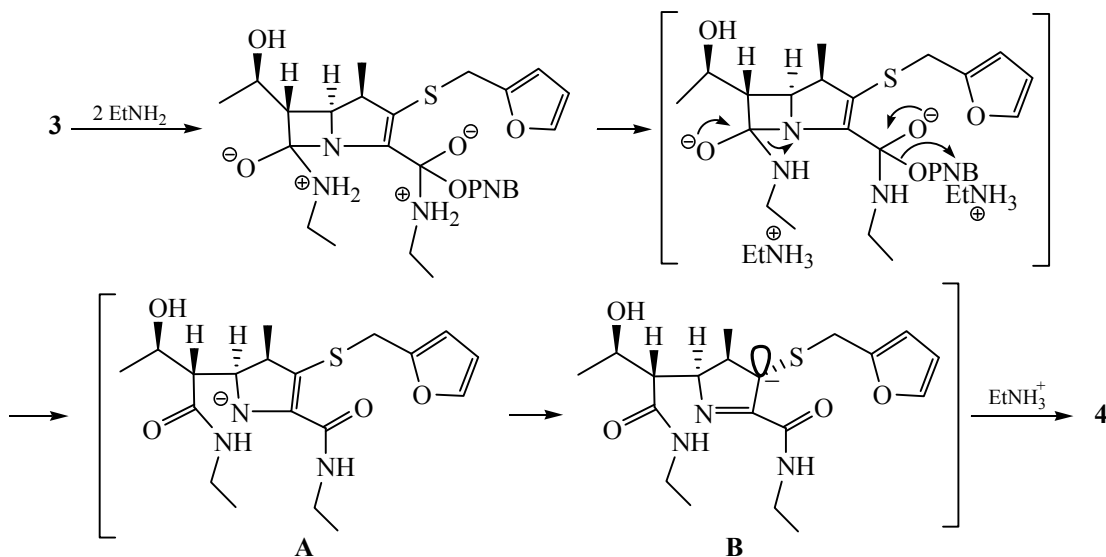
моноэтаноламина в ТГФ (20°C, 12 ч) протекала по сходной схеме, приводя к соединениям **7**, **8** и **6** (схема 2).

Как известно, раскрытие напряженного  $\beta$ -лактамного кольца гидрокси- и amino-нуклеофилами протекает через тетраэдрический интермедиат с последующим разрывом  $\text{C}^7$ - $\text{N}$ -связи [8–10]. Аналогичный вариант тетраэдри-

ческого интермедиата должен реализовываться и в случае переамидирования в активированной эфирной части карбапенема **3**. Возможные пути образования имина **4** поясняет схема 3.

Из схемы 3 видно, что образующийся после раскрытия лактамного цикла  $\text{N}$ -центрированный карбанион **A**

Схема 3.



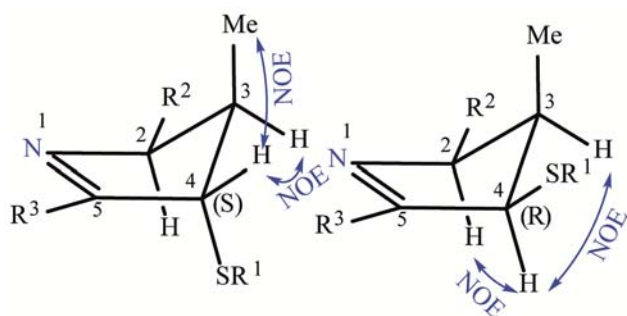


Рис. 1. Структуры 4(*S*)- и 4(*R*)-диастереомеров соединения 4.

перегруппировывается в заряженный циклический имин **B**, в котором неподеленная электронная пара пирамидального анионного центра направлена в  $\beta$ -область. Этим снимаются стерические ограничения, ожидаемые при  $\alpha$ -ориентации электронной пары, и в конце протонирование **B**  $\text{EtNH}_3^+$  приводит к имину **4**. Аналогичный путь распада принят и в случае образования соединения **7**.

Спектральные данные также подтверждают принятые отнесения в  $\text{C}^4$ -центре. Оптимизация геометрических параметров для имина **4** с (*R*)- и (*S*)-конфигурацией вновь образующегося хирального  $\text{C}^4$  центра в приближении B3LYP/6-311+G(d,p) показала, что для 4(*S*)-диастереомера сближенными в пространстве являются протоны  $\text{H}^4/\text{H}^3$  и  $\text{H}^4/\text{C}^3\text{-Me}$ , тогда как для 4(*R*)-диастереомера ожидаемы NOE-взаимодействия между  $\text{H}^4/\text{H}^2$  и  $\text{H}^4/\text{H}^3$  (рис. 1). В NOESY спектре соединения **4** (рис. 2) наблюдаются NOE кросс-пики  $\delta_{\text{H}}$  3.92/2.40 м.д. и 3.92/0.95 м.д., что согласно проведенным отнесениям соответствует структуре с конфигурацией 4(*S*) центра. Кроме того, установлено, что для 4(*S*)-диастереомера диэдральный угол  $\text{H}^4\text{-H}^3$  близок к  $90^\circ$ , что находит отражение в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ : сигнал  $\text{H}^4$  представлен синглетом при  $\delta_{\text{H}}$  3.92 м.д., а в дублет-квартетном сигнале  $\text{H}^3$  ( $\delta_{\text{H}}$  2.40 м.д.,  $^3J_{3-2}$  5.7 Гц,  $^3J_{3-\text{Me}}$  7.1 Гц) отсутствует расщепление на протоне  $\text{H}^4$ .

На примере карбапенема **3** мы продемонстрировали 2 характеристичных направления распада карбапенемов при действии первичных аминов. На практике в опытах по выделению после гидрогенолиза РНВ-эфира **3** соответствующей кислоты **1** наблюдали образование смеси трудно идентифицируемых побочных соединений. Отметим, что соединения **4**, **5** и **7**, **8** представляют интерес как новые биологически активные структуры и потенциальные ингибиторы  $\beta$ -лактамаз [11].

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрофотометре «IR Prestige-21 Shimadzu» (Япония) в пленке или в вазелиновом масле. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на спектрометре «Bruker AVANCE-500» (Германия) [рабочие частоты 500.13 ( $^1\text{H}$ ) и 125.77 ( $^{13}\text{C}$ ) МГц] в  $\text{CDCl}_3$ ,

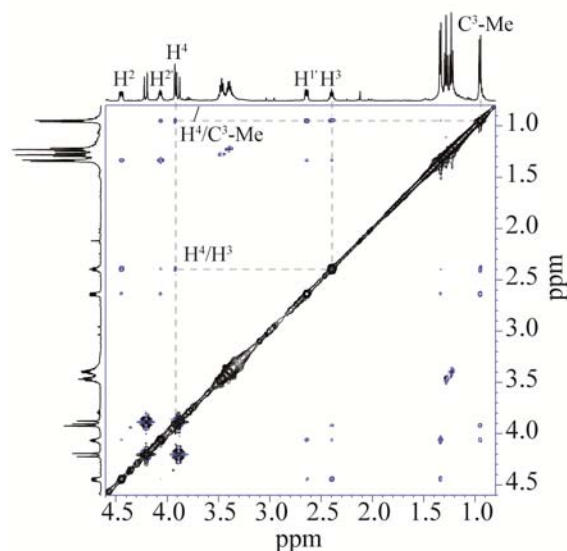


Рис. 2. Спектр  $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$  NOESY соединения 4 (4*S*).

( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{CO}$ . В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  за внутренний стандарт принято значение сигналов  $\text{CDCl}_3$ , ( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{CO}$  ( $\delta_{\text{C}}$  77.00, 28.83 м.д.) в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  за внутренний стандарт принято значение сигналов остаточных протонов в  $\text{CDCl}_3$ , ( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{CO}$  ( $\delta_{\text{H}}$  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 потенциале игольчатого ионизирующего электрода 4.5 кВ. Температура капилляра интерфейса  $250^\circ\text{C}$ , скорость потока небулизирующего (распыляющего) газа (азот) 1.5 л/мин для ХИАД. Углы вращения измерены на приборе «Perkin-Elmer 341 M» (США). 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  $120\text{--}150^\circ\text{C}$ . Продукты синтеза выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле фирмы Macherey-Nayel (Германия) (30–60 г адсорбента на 1 г вещества). Очистка растворителей осуществлена по стандартным методикам [12].

(2*S*,3*R*,4*S*)-*N*-Этил-2-[(1*S*,2*R*)-1-[(этиламино)карбонил]-2-гидроксипропил]-4-[(2-фурилметил)тио]-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-5-карбоксамид (**4**) и 4-нитробензил-(4*R*,5*S*)-5-[(1*R*)-1-[(этиламино)карбонил]-2-метилпропил]-3-[(2-фурилметил)тио]-4-метил-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-карбоксилат (**5**). К перемешиваемому раствору 95 мг (0.21 ммоль) карбапенема **3** в 5 мл ТГФ добавляли 37 мкл (0.46 ммоль) 70% водного раствора  $\text{EtNH}_2$ , массу перемешивали при

комнатной температуре в течение 12 ч. Затем растворитель упаривали, продукты очищали хроматографированием на колонке с SiO<sub>2</sub> (элюент – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>OH, 80:1→10:1). Выход 50 мг (48%) енамина **4**, 38 мг (46%) имида **5** и 15 мг (47%) спирта **6**.

**Имин 4.** Светло-желтая маслообразная жидкость.  $[\alpha]_D^{20}$  –107° (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3420, 3360, 2955, 1703, 1680, 1655, 1445, 1225, 1100, 1030. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 0.95 д (3H, C<sup>3</sup>–CH<sub>3</sub>, *J* 7.2 Гц), 1.23 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.2 Гц), 1.28 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.3 Гц), 1.34 д (3H, C<sup>2</sup>–CH<sub>3</sub>, *J* 6.3 Гц), 2.40 д.к (1H, H<sup>3</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>3-2</sub> 5.7, <sup>3</sup>*J*<sub>3-Ме</sub> 7.1 Гц), 2.64 д.д (1H, H<sup>1</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>1-2</sub> 9.8, <sup>3</sup>*J*<sub>1-2'</sub> 4.8 Гц), 3.30–3.50 м (4H, CH<sub>2</sub>N), 3.89 д (1H, CH<sub>2</sub>S, <sup>2</sup>*J* 14.8 Гц), 3.92 с (1H, H<sup>4</sup>), 4.05 д.к (1H, H<sup>2</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>2-1'</sub> 4.8, *J*<sub>2'-Ме</sub> 6.3 Гц), 4.20 д (1H, CH<sub>2</sub>S, <sup>2</sup>*J* 14.8 Гц), 4.46 д.д (1H, H<sup>2</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>2-1'</sub> 9.8, *J*<sub>2-3</sub> 5.7 Гц), 6.39 м (2H<sub>фуран</sub>), 6.58 т (1H, NH, *J* 5.3 Гц), 7.10 т (1H, NH, *J* 5.9 Гц), 7.45 с (1H<sub>фуран</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 14.61 (CH<sub>3</sub>), 11.64 (C<sup>3</sup>–CH<sub>3</sub>), 20.17 (C<sup>2</sup>–CH<sub>3</sub>), 29.29 (CH<sub>2</sub>S), 34.22 (CH<sub>2</sub>N), 34.37 (CH<sub>2</sub>N), 44.98 (C<sup>3</sup>), 51.63 (C<sup>1</sup>), 55.01 (C<sup>4</sup>), 67.55 (C<sup>2</sup>), 71.29 (C<sup>2</sup>), 108.36 (CH<sub>фуран</sub>), 110.51 (CH<sub>фуран</sub>), 142.39 (CH<sub>фуран</sub>), 151.04 (C<sub>эффуран</sub>), 161.17 (C<sup>5</sup>–CONH), 170.43 (C<sup>5</sup>), 172.93 (CONH). Спектр ЯМР <sup>15</sup>N (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 114.45 (NH, C<sup>5</sup>–CONHет), 124.59 (NH, C<sup>1</sup>–CONHет). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 396 (100) [*M* + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 57.59; H 7.52; N 10.48; S 8.25. C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: C 57.70; H 7.39; N 10.62; S 8.11.

**Енамин 5.** Бесцветная маслообразная жидкость.  $[\alpha]_D^{20}$  –44° (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3460, 3345, 2923, 1730, 1695, 1655, 1596, 1514, 1445, 1345, 1225, 1115, 1045, 895. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ацетон-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.03 д (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 6.8 Гц), 1.08 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.2 Гц), 1.14 д (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 6.2 Гц), 2.70 д.д (1H, H<sup>1</sup>, *J* 10.2, 5.6 Гц), 3.12–3.32 м (3H, H<sup>4</sup>, CH<sub>2</sub>N), 3.67 м (1H, H<sup>5</sup>), 3.95 д (1H, CH<sub>2</sub>S, *J* 14.6 Гц), 3.97 м (1H, H<sup>2</sup>), 4.10 д (1H, CH<sub>2</sub>S, *J* 14.6 Гц), 4.24 уш.с (1H, OH), 5.35 д (1H, OCH<sub>2</sub>, *J* 13.7 Гц), 5.40 д (1H, OCH<sub>2</sub>, *J* 13.7 Гц), 6.26 д (1H<sub>фуран</sub>, *J* 2.9 Гц), 6.35 д.д (1H<sub>фуран</sub>, *J* 2.9, 1.8 Гц), 7.20 уш.с (2H, NH), 7.47 д (1H<sub>фуран</sub>, *J* 0.8 Гц), 7.72 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.7 Гц), 8.25 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.7 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ацетон-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 11.10 (CH<sub>3</sub>), 14.29 (CH<sub>3</sub>), 19.78 (CH<sub>3</sub>), 28.36 (CH<sub>2</sub>S), 33.57 (CH<sub>2</sub>N), 42.82 (C<sup>4</sup>), 53.40 (C<sup>1</sup>), 61.19 (C<sup>5</sup>), 64.67 (CH<sub>2</sub>O), 66.98 (C<sup>2</sup>), 107.54 (CH<sub>фуран</sub>), 110.52 (CH<sub>фуран</sub>), 123.44 (CH<sub>аром</sub>), 128.07 (C<sup>3</sup>), 128.55 (CH<sub>аром</sub>), 134.94 (C<sup>2</sup>), 142.94 (CH<sub>фуран</sub>), 143.94 (C<sub>аром</sub>), 147.66 (C–NO<sub>2</sub>), 151.75 (C<sub>эффуран</sub>), 160.80 (CO<sub>2</sub>), 171.80 (CONH). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 504 (100) [*M* + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 57.12; H 5.67; N 8.41; S 6.46. C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S. Вычислено, %: C 57.24; H 5.80; N 8.34; S 6.37.

**(2*S*,3*R*,4*S*)-4-[(2-Фурилметил)тио]-*N*-(2-гидроксиэтил)-2-((1*S*,2*R*)-2-гидрокси-[(2-гидроксиэтил)амино]карбонил)пропил)-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-5-карбоксамид (**7**) и 4-нитробензил-(4*R*,5*S*)-3-[(2-фурилметил)тио]-5-((2*R*)-2-гидрокси-1-[(2-гидроксиэтил)амино]карбонил)пропил)-4-метил-4,5-дигидро-1*H*-**

**пиррол-2-карбоксилат (8).** Раствор 0.10 г (0.22 ммоль) карбапенема **3** и 0.14 мл (0.24 ммоль) этаноламина в 6 мл безводного ТГФ перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После концентрирования реакционной смеси в вакууме остаток хроматографировали на колонке с SiO<sub>2</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>OH, 80:1→10:1). Выход 74 мг (65%) енамина **8**, 22 мг (23%) имида **7** и 6 мг (20%) спирта **6**.

**Имин 7.** Бесцветная маслообразная жидкость.  $[\alpha]_D^{20}$  –105° (*c* 1.0, CH<sub>3</sub>OH). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3460, 3350, 2985, 1700, 1675, 1655, 1439, 1221, 1110, 1015. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ацетон-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 0.89 д (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.2 Гц), 1.20 д (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 6.6 Гц), 2.50 д.к (1H, H<sup>3</sup>, *J* 7.2, 5.5 Гц), 2.60 д.д (1H, H<sup>1</sup>, *J* 9.7, 7.5 Гц), 3.30–3.70 м (8H, 2CH<sub>2</sub>N, 2CH<sub>2</sub>OH), 3.84 с (1H, H<sup>4</sup>), 3.85 д (1H, CH<sub>2</sub>S, *J* 14.7 Гц), 4.08 д.к (1H, H<sup>2</sup>, *J* 6.6, 7.5 Гц), 4.12 д (1H, CH<sub>2</sub>S, *J* 14.7 Гц), 4.42 д.д (1H, H<sup>2</sup>, *J* 9.7, 5.5 Гц), 6.35 с (2H<sub>фуран</sub>), 7.35 уш.с (1H, NH), 7.45 с (1H<sub>фуран</sub>), 8.00 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ацетон-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 14.81 (CH<sub>3</sub>), 21.07 (CH<sub>3</sub>), 28.44 (CH<sub>2</sub>S), 41.59 (CH<sub>2</sub>N), 41.94 (CH<sub>2</sub>N), 45.41 (C<sup>3</sup>), 53.31 (C<sup>1</sup>), 55.51 (C<sup>4</sup>), 60.66 и 60.83 (CH<sub>2</sub>OH), 67.70 (C<sup>2</sup>), 73.50 (C<sup>2</sup>), 107.89 (CH<sub>фуран</sub>), 110.37 (CH<sub>фуран</sub>), 142.39 (CH<sub>фуран</sub>), 151.66 (C<sub>эффуран</sub>), 161.95 (CONH), 169.56 (C<sup>5</sup>), 173.57 (CONH). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 428 (100) [*M* + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 53.47; H 6.72; N 9.69; S 7.62. C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S. Вычислено, %: C 53.38; H 6.84; N 9.83; S 7.50.

**Енамин 8.** Бесцветная маслообразная жидкость.  $[\alpha]_D^{20}$  –6° (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3455, 3335, 2930, 1735, 1681, 1662, 1586, 1520, 1431, 1352, 1218, 1108, 1021, 887. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ацетон-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.05 д (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 6.7 Гц), 1.16 д (3H, C<sup>2</sup>–CH<sub>3</sub>, *J* 6.3 Гц), 2.80 д.д (1H, H<sup>1</sup>, *J* 9.8, 5.5 Гц), 3.24 д.к (1H, H<sup>4</sup>, *J* 6.7, 7.9 Гц), 3.35 м (2H, CH<sub>2</sub>N), 3.60 т (2H, CH<sub>2</sub>OH, *J* 5.5 Гц), 3.67 д.д (1H, H<sup>5</sup>, *J* 9.8, 7.9 Гц), 3.98 д (1H, CH<sub>2</sub>S, *J* 14.6 Гц), 4.0 м (1H, H<sup>2</sup>), 4.12 д (1H, CH<sub>2</sub>S, *J* 14.6 Гц), 5.34 д (1H, CH<sub>2</sub>OPh, *J* 13.8 Гц), 5.42 д (1H, CH<sub>2</sub>OPh, *J* 13.8 Гц), 6.28 д.д (1H<sub>фуран</sub>, *J* 3.0, 0.9 Гц), 6.36 д.д (1H<sub>фуран</sub>, *J* 3.0, 1.8 Гц), 7.37 т (2H, 2NH, *J* 5.65 Гц), 7.47 д.д. (1H<sub>фуран</sub>, *J* 1.8, 0.9 Гц), 7.74 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.5 Гц), 8.25 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.5 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ацетон-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 11.96 (C<sup>4</sup>–CH<sub>3</sub>), 20.47 (C<sup>2</sup>–CH<sub>3</sub>), 29.84 (CH<sub>2</sub>S), 42.67 (CH<sub>2</sub>N), 43.62 (C<sup>4</sup>), 54.22 (C<sup>1</sup>), 61.83 (C<sup>5</sup>), 61.88 (CH<sub>2</sub>OH), 65.56 (OCH<sub>2</sub>Ph), 67.72 (C<sup>2</sup>), 108.45 (CH<sub>фуран</sub>), 111.42 (CH<sub>фуран</sub>), 124.35 (CH<sub>аром</sub>), 129.12 (C<sup>3</sup>), 129.44 (CH<sub>аром</sub>), 135.78 (C<sup>2</sup>), 143.15 (CH<sub>фуран</sub>), 144.86 (C<sub>аром</sub>), 148.56 (C<sub>аром</sub>), 152.65 (C<sub>фуран</sub>), 161.67 (CO<sub>2</sub>), 173.46 (CONH). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 520 (100) [*M* + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 55.61; H 5.72; N 7.97; S 6.02. C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S. Вычислено, %: C 55.48; H 5.63; N 8.09; S 6.17.

#### 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. Papp-Wallace K.M., Endimiani A., Taracila M.A., Bonomo R.A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 4943–4960. doi 10.1128/AAC.00296-11
2. Kamath A., Ojima I. *Tetrahedron.* **2012**, *68*, 10640–10664. doi 10.1016/j.tet.2012.07.090
3. Berks A.H. *Tetrahedron.* **1996**, *52*, 331–375. doi 10.1016/0040-4020(95)00842-X
4. Kang Y.K., Shin K.J., Yoo K.H., Seo K.J., Hong C.Y., Lee C.-S., Park S.Y., Kim D.J., Park S.W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 95–99. doi 10.1016/S0960-894X(99)00646-0
5. Sunagawa M., Matsumura H., Inoue T., Fukasawa M., Kato M. *J. Antibiotics.* **1990**, *43*, 519–532. doi 10.7164/antibiotics.43.519
6. Nagao Y., Iimori H., Nam K.H., Sano S., Shiro M. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 1660–1661. doi 10.1248/cpb.49.1660
7. Валиуллина З.Р., Галеева А.М., Гималова Ф.А., Селезнева Н.К., Хасанова Л.С., Мавзютов А.Р., Мифтахов М.С. *Ж. биоорг. хим.* **2019**, *45*, 412–418. doi 10.1134/S0132342319040134 [Valiullina Z.R., Galeeva A.M., Gimalova F.A., Selezneva N.K., Khasanova L.S., Mavzyutov A.R., Miftakhov M.S. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2019**, *45*, 398–404.] doi 10.1134/S1068162019040125
8. Rao V.S., Fung-Tomc J.C., Desiderio J.V. *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 167–176. doi 10.7164/antibiotics.46.167
9. Hop C.A., Yu X., Xu X., Singh R., Wong B.K. *J. Mass Spectrom.* **2001**, *36*, 575–579. doi 10.1002/jms.154
10. Rao V.S. *Spectroscopy.* **1991**, *9*, 93–96.
11. Liu X.-L., Xiang Y., Chen C., Yang K.-W. *J. Antibiot.* **2019**, *72*, 118–121. doi 10.1038/s41429-018-0121-4
12. Гордон А., Форд Р. *Спутник химика*. М.: Мир, **1976**, 542.

## Primary Amines Promoted Decyclization Transformations of *p*-Nitrobenzyl Ethers of Carbapenems

Z. R. Valiullina\*, A. M. Galeeva, A. N. Lobov, and M. S. Miftakhov

Ufa Institute of Chemistry UFRC RAS, 450054, Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa, pr. Oktyabrya 71

\*e-mail: valiullina.zulya@mail.ru

Received October 7, 2019; revised January 17, 2020; accepted January 20, 2020

Ethylamine and ethanolamine react with 4-nitrobenzyl (4*R*,5*S*,6*S*)-3-[(2-furylmethyl)thio]-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylate, leading to products of decyclization of the  $\beta$ -lactam cycle with cleavage of the C<sup>7</sup>-N bond and simultaneous amidation in the ester part. In this transition of an anionoid nature, the enamine-imine rearrangement followed by stereoselective protonation provides the formation of enantiomerically pure pyrrolidine derivatives (2*S*,3*R*,4*S*)-*N*-ethyl-2-[(1*S*,2*R*)-1-[(ethylamino)carbonyl]-2-hydroxypropyl]-4-[(2-furylmethyl)thio]-3-methyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrole-5-carboxamide and (2*S*,3*R*,4*S*)-4-[(2-furylmethyl)thio]-*N*-(2-hydroxyethyl)-2-[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-[(2-hydroxyethyl)amino]carbonyl]propyl]-3-methyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrole-5-carboxamide.

**Keywords:** synthesis, carbapenem, ethanolamine, ethylamine, decyclization transformations, enamine-imine rearrangement