

## ПРОМОТИРУЕМЫЕ *t*-BuOK РЕАКЦИИ 2,3-ДИБРОМ 2-МЕТИЛПРОПАНАМИДОВ

© 2021 г. А. М. Галеева, З. Р. Валиуллина\*, Н. К. Селезнева, М. С. Мифтахов

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

Поступила в редакцию 13.06.2021 г.  
После доработки 27.06.2021 г.  
Принята к публикации 28.06.2021 г.

Синтезированные 2,3-дибром-2-метилпропанамиды, отличающиеся нуклеофильностью аминной составляющей, изучены в реакциях с *t*-BuOK в ТГФ. Показано, что в случае анизилиновых амидов 2,3-дибром-*N*-(4-метоксифенил)-2-метилпропанамида и 2,3-дибром-*N*-(2,5-дибром-4-метоксифенил)-2-метилпропанамида использование 1-2 эквивалентов *t*-BuOK позволяет получить с приемлемыми селективностью и выходами соответствующие азетидиноны и  $\alpha$ -метилен- $\beta$ -лактамы. Увеличение количества *t*-BuOK (3–5 экв) приводит к значительному снижению выхода конечных винилбромидов и  $\alpha$ -метилен- $\beta$ -лактамов. Напротив, из этой серии 2,3-дибром-*N*-(*трет*-бутил)-2-метилпропанамида реагирует с *t*-BuOK и с хорошим выходом и селективностью приводит к 3-(*трет*-бутоксиметил)-1-*трет*-бутил-азетидин-2-ону.

**Ключевые слова:** 2,3-дибромпропанамиды, *трет*-бутилат калия, реакция, 2-метилен- $\beta$ -лактамы,  $\beta$ -бром-метакрилоиламида, азетидин-2-оны

**DOI:** 10.31857/S0514749221100128

### ВВЕДЕНИЕ

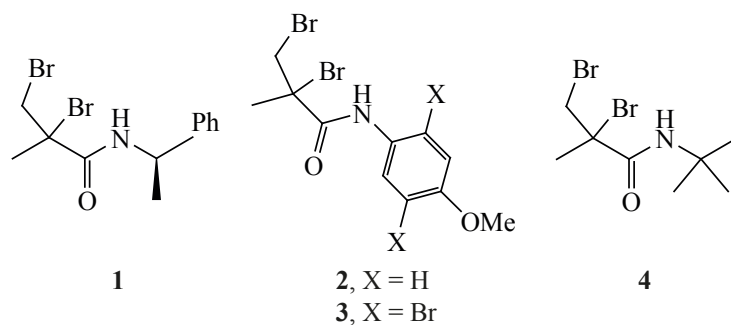
Ранее мы показали [1], что дибромид **1** в зависимости от применяемого основания (*t*-BuOK, NaH, DBU) приводит к синтетически ценным продуктам внутримолекулярных превращений: азетидин-2-онам,  $\alpha$ -метилен- $\beta$ -лактамам и  $\beta$ -бром-метилакрилоиламидам. Моноциклические  $\beta$ -лактамы – это кольцевая часть антибактериальных монобактама и сульбактама [2], ингибитора абсорбции холестерина Эстемиба [3], азетидинонов для карбапенемов [4] и др [5]. Своеобразен и высок синтетический потенциал  $\alpha$ -метилен- $\beta$ -лактамов, с их участием возможно осуществление реакций Михаэля, электрофильного присоединения и циклораскрытия по лактамному кольцу. Далее приводим некоторые публикации по теме: синтезы азетидин-2-онов [4–7],  $\alpha$ -метилен- $\beta$ -лактамов см. [8–14].

$\beta$ -Бромметакрилоиламида могут быть использованы в реакциях кросс-сочетания Хека [15], альдольной конденсации Нозаки–Хияма–Киши [16], для генерирования винильных радикалов и др.

В данной работе с целью получения новых синтетически и фармакологически перспективных соединений мы изучили реакции с *t*-BuOK дибромидов **2–4**, которые, в отличие от бензиламинного типа заместителя **1**, содержат менее нуклеофильные анизилиновые фрагменты в соединениях **2**, **3** и более нуклеофильный *t*-BuNH заместитель в соединении **4**.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Использованные в работе блоки **2–4** были синтезированы реакцией Br<sub>2</sub> с метакрилоиламидами **5** и **6**, полученными из метакрилоилхлорида, анизилина и *трет*-бутиламина соответственно



(схема 1). Отметим, что при бромировании амида **5** с использованием 3 экв  $\text{Br}_2$  реакция протекала с замещением атомов водорода в бензольном кольце.

Реакции дибромидов **2–4** с  $t\text{-BuOK}$  в ТГФ приведены на схемах 2–4. Так, при одинаковом времени реакции распределение продуктов зависит от соотношения реагентов. При использовании 1 экв  $t\text{-BuOK}$  из дибромидов **2** образуются азетидиноны **8, 9**, при увеличении количества  $t\text{-BuOK}$ , кроме соединений **8, 9**, выделили винилбромид **10** и амид **11**. В случае же соединения **3** (схема 3) нуклеофильность аминного фрагмента в амиде существенно ниже, чем в соединении **2**, использование 2 экв  $t\text{-BuOK}$  селективно приводит к азетидинону **12**. Однако последующая реакция соединения **12** с 2.5 экв  $t\text{-BuOK}$  сопровождается разрушением молекулы, и выход соединения **13**

составляет всего 10%. Низкий выход винилбромида **14** наблюдается также при использовании 5 экв  $t\text{-BuOK}$  в реакции с соединением **3**. В отличие от соединений **2** и **3** дибромид **4** при действии 5 экв  $t\text{-BuOK}$  селективно с высоким выходом дает азетидинон **15**. Очевидно, блок **15** образуется через соответствующий  $\alpha$ -метилена- $\beta$ -лактамы с последующим присоединением  $t\text{-BuO}^-$  по окса-реакции Михаэля. Кипячением **15** в  $\text{HCOOH}$  получен формат **16**.

#### 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  $\text{CDCl}_3$ ,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ . В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  за внутренний стандарт принято

Схема 1

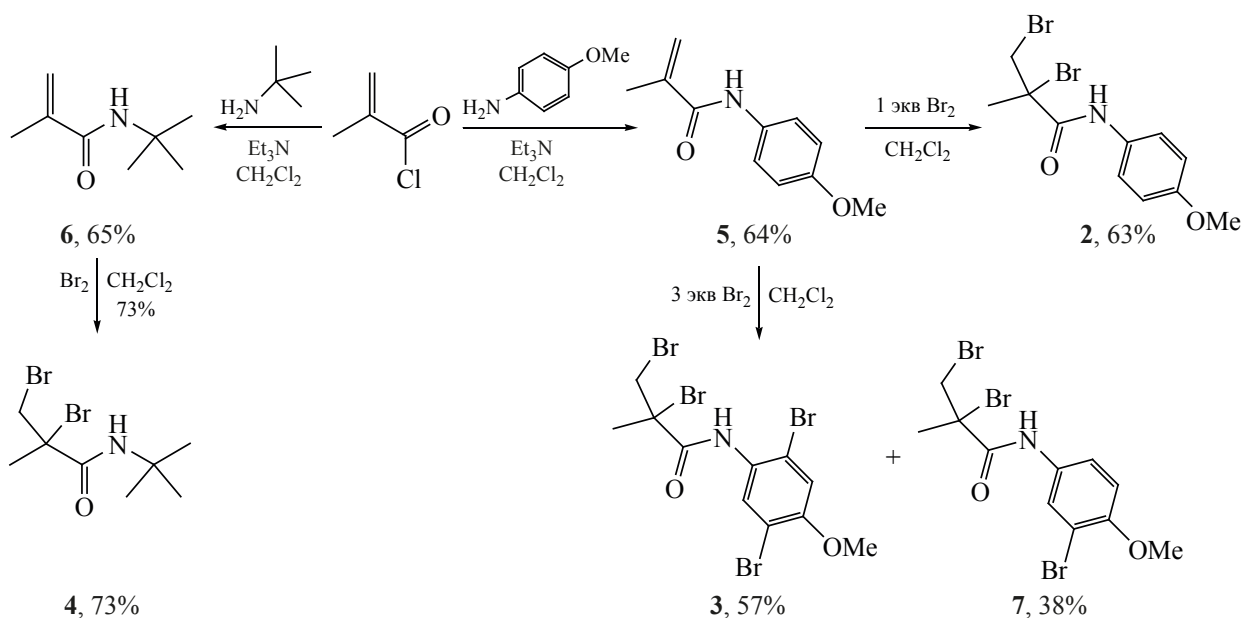
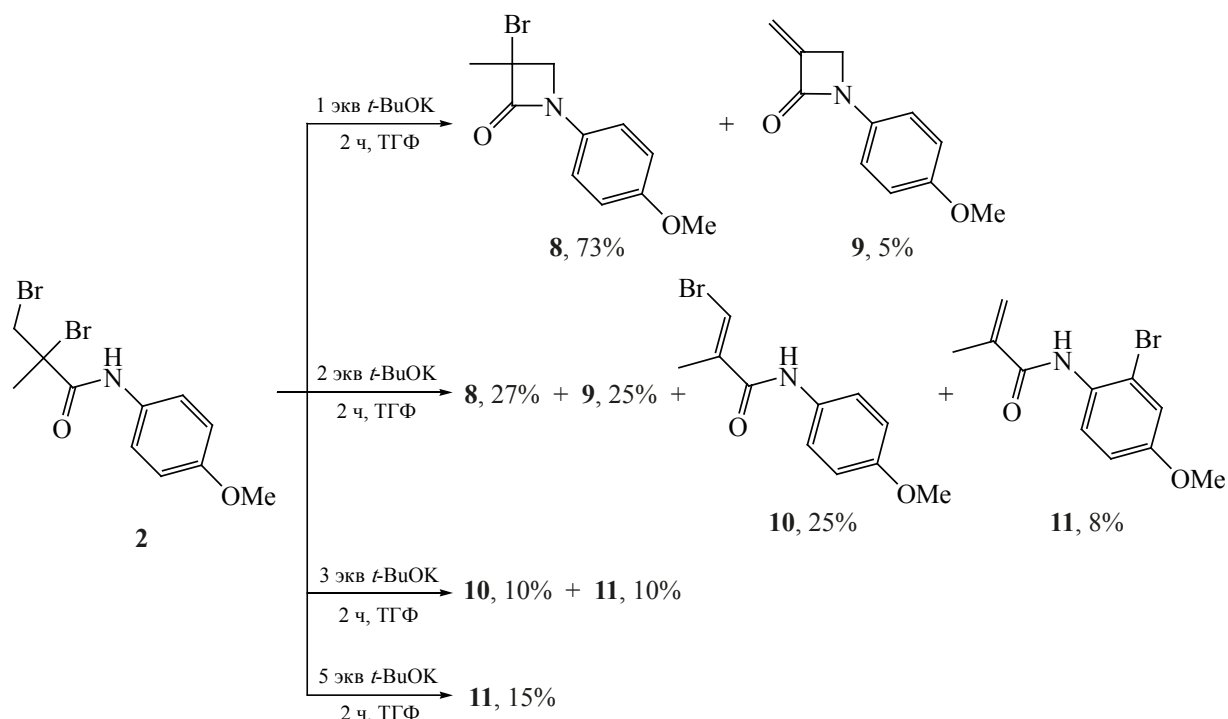


Схема 2



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 и отрицательных ионов при потенциале игольчатого ионизирующего электрода 4.5 и  $-3.5$  кВ соответственно. Температура капилляра интерфейса  $250^\circ\text{C}$ ,

Схема 3

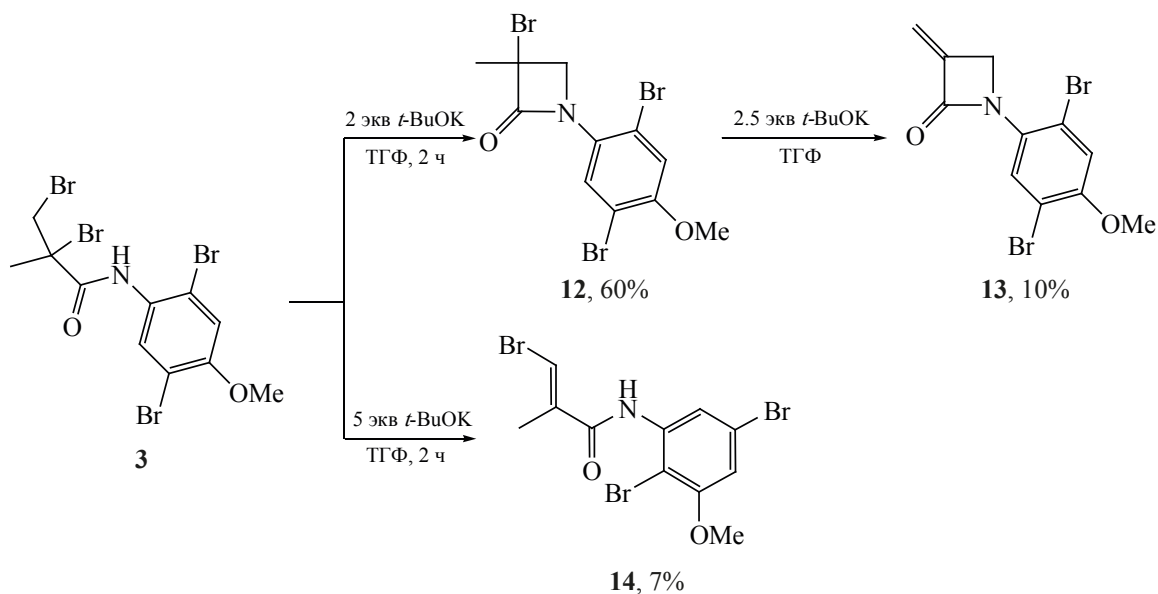
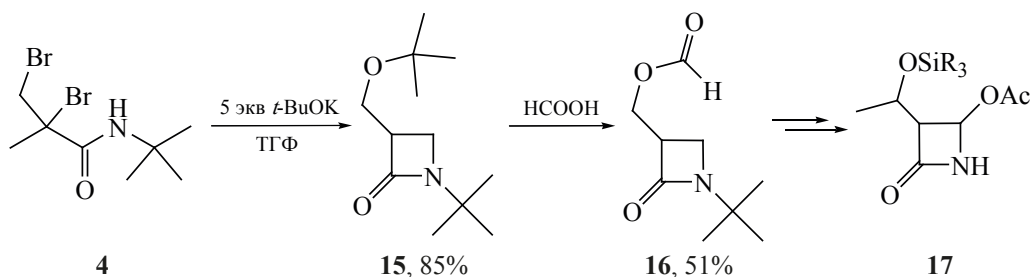


Схема 4



скорость потока небулизирующего (распыляющего) газа (азот) 1.5 л/мин для ХИАД. 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). Очистка растворителей осуществлена по стандартным методикам [17].

**N-(4-Метоксифенил)-2-метилакриламид (5).** При перемешивании к раствору 3.0 г (28.71 ммоль) метакрилоилхлорида в 30 мл безводного  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при 0°C добавляли по каплям 13.21 мл (94.74 ммоль)  $\text{Et}_3\text{N}$ , затем 4.24 г (34.45 ммоль) *n*-анизида. Реакционную массу перемешивали 4 ч, затем разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывали насыщенным раствором  $\text{NaCl}$  (2×10 мл), органический слой сушили  $\text{MgSO}_4$ . Упаривали растворитель в вакууме и очищали остаток перекристаллизацией (петролейный эфир–этилацетат, 2:1). Выход 2.6 г (64%). Серебристые кристаллы, т.пл. 88–89°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3313, 1665, 1624, 1529, 1515, 1408, 1321, 1249, 1034, 963, 827. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.04 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.78 с (3H, OMe), 5.41 с (1H,  $=\text{CH}^{\text{A}}$ ), 5.76 с (1H,  $=\text{CH}^{\text{B}}$ ), 6.86 д (2H<sub>аром</sub>,  $J$  8.9 Гц), 7.43 д (2H<sub>аром</sub>,  $J$  8.9 Гц), 7.55 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 18.79 (Me), 55.48 (OMe), 114.14 ( $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 119.64 ( $\text{C}^3$ ), 121.95 ( $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 130.90 ( $\text{C}_{\text{аром}}-\text{NH}$ ), 140.84 ( $\text{C}^2$ ), 156.50 ( $\text{C}_{\text{аром}}-\text{OMe}$ ), 166.54 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 192 (100) [ $M + \text{H}$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 69.26; H 6.71; N 7.44.  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ . Вычислено, %: C 69.09; H 6.85; N 7.32.

**2,3-Дибром-N-(4-метоксифенил)-2-метилпропанамид (2).** К раствору 0.50 г (2.61 ммоль) амида **5** в 20 мл безводного  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляли 0.41 г (2.61 ммоль) раствора  $\text{Br}_2$  в 5 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Реакционную массу перемешивали 3 ч (ТСХ), промывали насыщенными растворами  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (2×5 мл),  $\text{NaCl}$  (2×5 мл), органический слой сушили  $\text{MgSO}_4$ . Очищали остаток колоночной хроматографией на  $\text{SiO}_2$  (петролейный эфир–этилацетат, 6:1). Выход 0.58 г (63%). Белые кристаллы. т.пл. 78–80°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3305, 1653, 1602, 1540, 1510, 1462, 1377, 1237, 1030, 825. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ацетон- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.14 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.77 с (3H, OMe), 4.08 д (1H,  $\text{H}^{\text{A}}$ ,  $J$  10.2 Гц), 4.44 д (1H,  $\text{H}^{\text{B}}$ ,  $J$  10.2 Гц), 6.89 д (2H<sub>аром</sub>,  $J$  10.1 Гц), 7.56 д (2H<sub>аром</sub>,  $J$  10.1 Гц), 9.08 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ацетон- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 29.00 ( $\text{CH}_3$ ), 39.49 ( $\text{C}^3$ ), 54.81 (OMe), 59.82 ( $\text{C}^2$ ), 113.76 ( $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 122.29 ( $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 131.30 ( $\text{C}_{\text{аром}}-\text{NH}$ ), 156.76 ( $\text{C}_{\text{аром}}-\text{OMe}$ ), 166.01 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 352 (46) [ $M + \text{H}$ ]<sup>+</sup>, 313 (40), 270 (80), 233 (33), 192 (100). Найдено, %: C 37.79; H 3.61; Br 45.39; N 3.82.  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{NO}_2$ . Вычислено, %: C 37.64; H 3.73; Br 45.52; N 3.99.

**Реакция бромирования амида 5 с 3 экв брома.** К раствору 0.50 г (2.61 ммоль) амида **5** в 20 мл безводного  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляли 1.26 г (7.84 ммоль) раствора  $\text{Br}_2$  в 5 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Реакционную массу перемешивали при 20°C, после расходования амида **5** (ТСХ, 3 ч) реакционную массу промывали насыщенными растворами  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (2×10 мл),  $\text{NaCl}$  (2×10 мл), органический слой сушили  $\text{MgSO}_4$ , отфильтровывали, упаривали растворитель в вакууме. После очистки остатка колоночной хроматографией на  $\text{SiO}_2$  (петролейный эфир–этилацетат, 6:1) выделяли 0.76 г (57%) бромид **3** и 0.42 г (38%) соединения **7**.

**2,3-Дибром-*N*-(2,5-дибром-4-метоксифенил)-2-метилпропанамид (3).** Белые кристаллы, т.пл. 110–112°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3263, 1665, 1512, 1487, 1377, 1261, 1152, 867, 722. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ацетон- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.17 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.95 с (3H, OMe), 4.14 д (1H,  $\text{H}^{3A}$ ,  $J$  10.5 Гц), 4.33 д (1H,  $\text{H}^{3B}$ ,  $J$  10.5 Гц), 7.36 с ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.98 с ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ), 8.95 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 29.09 ( $\text{CH}_3$ ), 40.68 ( $\text{C}^3$ ), 56.74 (OMe), 63.47 ( $\text{C}^2$ ), 111.25 (CBr), 113.55 (CBr), 115.28 ( $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 126.42 ( $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 129.09 ( $\text{C}_{\text{аром}}\text{-NH}$ ), 153.49 ( $\text{C}_{\text{аром}}\text{-OMe}$ ), 166.62 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 509.9 (10) [ $M + \text{H}$ ] $^+$ , 391 (50), 130 (100). Найдено, %: C 25.81; H 2.29; Br 62.73; N 2.91.  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Br}_4\text{NO}_2$ . Вычислено, %: C 25.97; H 2.18; Br 62.81; N 2.75.

**2,3-Дибром-*N*-(3-бром-4-метоксифенил)-2-метилпропанамид (7).** Белые кристаллы, т.пл. 92–94°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3333, 1723, 1668, 1591, 1497, 1460, 1266, 1222, 1052, 807, 731. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ацетон- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.14 с (3H, Me), 3.87 с (3H, OMe), 4.09 д (1H,  $\text{H}^{3A}$ ,  $J$  10.3 Гц), 4.44 д (1H,  $\text{H}^{3B}$ ,  $J$  10.3 Гц), 7.06 д ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.9 Гц), 7.61 д.д. ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  2.6, 8.9 Гц), 7.97 д ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  2.6 Гц), 9.20 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ацетон- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 26.52 ( $\text{CH}_3$ ), 39.21 ( $\text{C}^3$ ), 55.90 (OMe), 59.40 ( $\text{C}^2$ ), 110.52 (CBr), 112.19 ( $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 121.06 ( $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 125.52 ( $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 132.09 ( $\text{C}_{\text{аром}}\text{-NH}$ ), 152.97 ( $\text{C}_{\text{аром}}\text{-OMe}$ ), 166.19 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 430/432 (83) [ $M + \text{H}$ ] $^+$ , 130 (100). Найдено, %: C 30.61; H 2.93; Br 55.81; N 3.11.  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Br}_3\text{NO}_2$ . Вычислено, %: C 30.73; H 2.81; Br 55.76; N 3.26.

**Реакция бромидов 2, 3 с *t*-BuOK (общая методика).** К суспензии *t*-BuOK (1–5 экв) (схемы 2, 3) в 10–20 мл ТГФ в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли 0.30 г (0.85 ммоль) дибромиды 2 или 0.20 г (0.39 ммоль) соединения 3, реакционную массу перемешивали 2 ч. К реакционной смеси добавляли 5–10 мл насыщенного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , ТГФ упаривали, остаток экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl, сушили  $\text{MgSO}_4$ , растворитель упаривали в вакууме. После очистки остатка колоночной хроматографией на  $\text{SiO}_2$  (петролейный эфир–этилацетат, 10:1→2:1) выделяли продукты реакции 8–11 или 12, 14 в зависимости от соотношения реагентов (схемы 2, 3).

**3-Бром-1-(4-метоксифенил)-3-метилазетидин-2-он (8).** Получен из 0.30 г (0.85 ммоль) соединения 2. Выход 0.17 г (73%) или 0.062 г (27%) при использовании 0.095 г (0.85 ммоль) или 0.19 г (1.70 ммоль) *t*-BuOK соответственно. Белые кристаллы, т.пл. 91–93°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1751, 1517, 1464, 1396, 1298, 1244, 1164, 1031, 839. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.99 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.78 с (3H, OCH $_3$ ), 3.86 д (1H,  $\text{H}^{4A}$ ,  $J$  6.2 Гц), 4.01 д (1H,  $\text{H}^{4B}$ ,  $J$  6.2 Гц), 6.87 д ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.9 Гц), 7.28 д ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.9 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 25.21 ( $\text{CH}_3$ ), 55.55 (OMe), 55.11 ( $\text{C}^3$ ), 57.26 ( $\text{C}^4$ ), 114.56 ( $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 118.06 ( $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 131.06 ( $\text{C}_{\text{аром}}\text{-N}$ ), 156.75 ( $\text{C}_{\text{аром}}\text{-OMe}$ ), 163.02 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 270/272 (37) [ $M + \text{H}$ ] $^+$ , 311/313 (100) [ $M + \text{MeCN} + \text{H}$ ] $^+$ . Найдено, %: C 48.77; H 4.62; Br 29.40; N 5.33.  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$ . Вычислено, %: C 48.91; H 4.48; Br 29.58; N 5.19.

**1-(4-Метоксифенил)-3-метиленазетидин-2-он (9).** Получен из 0.30 г (0.85 ммоль) соединения 2. Выход 8 мг (5%) или 40 мг (25%) при использовании 0.095 г (0.85 ммоль) или 0.19 г (1.70 ммоль) *t*-BuOK соответственно. Белые кристаллы, т.пл. 105–106°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1735, 1513, 1464, 1377, 1302, 1245, 1146, 1031, 934, 822. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.78 с (3H, OMe), 4.10 с ( $2\text{H}$ ,  $\text{H}^4$ ), 5.31 с (1H,  $\text{CH}^A=$ ), 5.84 с (1H,  $\text{CH}^B=$ ), 6.91 д ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.9 Гц), 7.33 д ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.9 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 47.86 ( $\text{CH}_2$ ), 55.54 (OMe), 110.57 ( $=\text{CH}_2$ ), 114.51 ( $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 117.69 ( $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 131.98 ( $\text{C}^3$ ), 143.55 ( $\text{C}_{\text{аром}}\text{-NH}$ ), 156.31 ( $\text{C}_{\text{аром}}\text{-OMe}$ ), 159.73 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 102 (71), 190 (35) [ $M + \text{H}$ ] $^+$ , 231 (100) [ $M + \text{CH}_3\text{CN} + \text{H}$ ] $^+$ . Найдено, %: C 69.71; H 5.98; N 7.31.  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ . Вычислено, %: C 69.83; H 5.86; N 7.40.

**(*E*)-3-Бром-*N*-(4-метоксифенил)-2-метилакриламид (10).** Получен из 0.30 г (0.85 ммоль) соединения 2. Выход 60 мг (25%) или 23 мг (10%) при использовании 0.19 г (1.70 ммоль) или 0.28 г (2.55 ммоль) *t*-BuOK соответственно. Белые кристаллы, т.пл. 107–109°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3302, 1644, 1617, 1526, 1513, 1465, 1373, 1295, 1245, 1033, 826. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ацетон- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.04 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.66 с (3H, OCH $_3$ ), 6.88 д ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  9.0 Гц), 7.26 с (1H,  $\text{H}^3$ ), 7.60 д ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  9.0 Гц), 9.10 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ацетон- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 15.77 ( $\text{CH}_3$ ), 54.76 (OMe), 113.71 ( $\text{CH}_{\text{аром}}$ ),

114.61 (C<sup>3</sup>), 121.59 (CH<sub>аром</sub>), 132.05 (C<sub>аром</sub>-NH), 138.99 (C<sup>2</sup>), 156.32 (C<sub>аром</sub>-OMe), 164.04 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 270/272 (100) [ $M + H$ ]<sup>+</sup>, 311/313 (22) [ $M + MeCN + H$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 48.78; H 4.31; Br 29.71; N 5.32. C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>BrNO<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 48.91; H 4.48; Br 29.58; N 5.19.

***N*-(2-Бром-4-метоксифенил)-2-метилакриламид (11)**. Получен из 0.30 г (0.85 ммоль) соединения **2**. Выход 18 мг (8%), 23 мг (10%) или 35 мг (15%) при использовании 0.19 г (1.70 ммоль), 0.28 г (2.55 ммоль) или 0.48 г (4.25 ммоль) *t*-BuOK соответственно. Белые кристаллы, т.пл. 65–67°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3294, 1657, 1621, 1527, 1458, 1377, 1282, 1220, 1035, 929, 814. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 2.12 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.79 с (3H, OMe), 5.49 с (1H, =CH<sup>A</sup>), 5.91 с (1H, =CH<sup>B</sup>), 6.59 д.д (1H<sub>аром</sub>,  $J$  9.1, 2.7 Гц), 7.10 д (1H<sub>аром</sub>,  $J$  2.7 Гц), 7.59 уш.с (1H, NH), 8.30 д (1H<sub>аром</sub>,  $J$  9.1 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 18.64 (Me), 55.73 (OMe), 113.87 (CH<sub>аром</sub>), 114.44 (CBr), 117.58 (CH<sub>аром</sub>), 120.65 (C<sup>3</sup>), 122.86 (CH<sub>аром</sub>), 129.09 (C<sub>аром</sub>-NH), 140.40 (C<sup>2</sup>), 156.43 (C<sub>аром</sub>-OMe), 166.93 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 270/272 (100) [ $M + H$ ]<sup>+</sup>, 311/313 (56) [ $M + MeCN + H$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 48.80; H 4.59; Br 29.39; N 5.03. C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>BrNO<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 48.91; H 4.48; Br 29.58, N 5.19.

**3-Бром-1-(2,5-дибром-4-метоксифенил)-3-метилазетидин-2-он (12)**. Получен из 0.20 г (0.39 ммоль) соединения **3** и 0.088 г (0.78 ммоль) *t*-BuOK. Выход 0.10 г (60%). Белые кристаллы, т.пл. 132–134°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1749, 1501, 1465, 1385, 1377, 1297, 1244, 1145, 1054, 881. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ацетон-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 2.02 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.96 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.27 д (1H, H<sup>4A</sup>,  $J$  6.4 Гц), 4.34 д (1H, H<sup>4B</sup>,  $J$  6.4 Гц), 7.33 с (1H<sub>аром</sub>), 7.91 с (1H<sub>аром</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ацетон-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 24.20 (CH<sub>3</sub>), 56.52 (OMe), 58.72 (C<sup>3</sup>), 61.20 (C<sup>4</sup>), 110.16 (CBr), 116.44 (CBr), 116.66 (CH<sub>аром</sub>), 129.06 (C<sub>аром</sub>-N), 130.31 (CH<sub>аром</sub>), 155.31 (C<sub>аром</sub>-OMe), 164.83 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 428/430 (17) [ $M + H$ ]<sup>+</sup>, 471/473 (100) [ $M + MeCN + H$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 30.69; H 2.49; Br 56.19; N 3.12. C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 30.87; H 2.36; Br 56.02; N 3.27.

**(*E*)-3-Бром-*N*-(2,5-дибром-4-метоксифенил)-2-метилакриламид (14)**. Получен из 0.20 г (0.39 ммоль) соединения **3** и 0.22 г (1.95 ммоль)

*t*-BuOK. Выход 12 мг (7%). Белые кристаллы, т.пл. 126–128°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3305, 1649, 1619, 1531, 1504, 1469, 1376, 1281, 1039, 821. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ацетон-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 2.05 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.91 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 7.34 с (1H<sub>аром</sub>), 7.43 с (1H, H<sup>3</sup>), 8.05 с (1H<sub>аром</sub>), 8.67 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ацетон-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 15.59 (CH<sub>3</sub>), 56.36 (OMe), 109.78 (CBr), 115.82 (CH<sub>аром</sub>), 116.35 (C<sup>3</sup>), 117.42 (CBr), 129.88 (C<sub>аром</sub>-NH), 130.09 (CH<sub>аром</sub>), 138.05 (C<sup>2</sup>), 154.20 (C<sub>аром</sub>-OMe), 164.31 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 428/430 (100) [ $M + H$ ]<sup>+</sup>, 469/471 (75) [ $M + MeCN + H$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 30.98; H 2.21; Br 56.21; N 3.42. C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 30.87; H 2.36; Br 56.02; N 3.27.

**1-(2,5-Дибром-4-метоксифенил)-3-метиленазетидин-2-он (13)**. К суспензии 0.12 г (1.06 ммоль) *t*-BuOK в 10 мл ТГФ в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли 0.18 г (0.42 ммоль) бромида **12**, реакцию массу перемешивали 4 ч (TCX). К реакционной смеси добавляли 5 мл NH<sub>4</sub>Cl, ТГФ упаривали, остаток экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (1×5 мл), сушили MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме. Очищали остаток колоночной хроматографией на SiO<sub>2</sub> (петролейный эфир–этилацетат, 9:1). Выход 0.015 г (10%). Белые кристаллы, т.пл. 146–148°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1730, 1546, 1464, 1377, 1280, 954. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 3.88 с (3H, OMe), 4.47 с (2H, H<sup>4</sup>), 5.35 с (1H, CH<sup>A</sup>=), 5.90 с (1H, CH<sup>B</sup>=), 7.04 с (1H<sub>аром</sub>), 8.03 с (1H<sub>аром</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 52.51 (C<sup>4</sup>), 56.72 (OMe), 111.11 (CBr), 111.67 (=CH<sub>2</sub>), 113.70 (CBr), 116.43 (CH<sub>аром</sub>), 129.10 (CH<sub>аром</sub>), 130.32 (C<sup>3</sup>), 144.48 (C<sub>аром</sub>-N), 154.30 (C<sub>аром</sub>-OMe), 161.88 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 389 (100) [ $M + MeCN + H$ ]<sup>+</sup>, 348 (25) [ $M + H$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 38.22; H 2.47; Br 46.21; N 3.97. C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 38.07; H 2.61; Br 46.05; N 4.04.

***N*-(*трет*-Бутил)-2-метилакриламид (6)**. При перемешивании к раствору 3.0 г (28.71 ммоль) метакрилоилхлорида в 30 мл безводного CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при 0°C добавляли по каплям 13.21 мл (94.74 ммоль) Et<sub>3</sub>N, затем 3.62 г (34.45 ммоль) *трет*-бутиламина. Реакционную массу перемешивали 4 ч, затем разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, промывали насыщенным рас-

твором NaCl (2×10 мл), органический слой сушили MgSO<sub>4</sub>. После упаривания растворителя в вакууме остаток очищали колоночной хроматографией на SiO<sub>2</sub> (петролейный эфир–этилацетат, 8:1). Выход 2.6 г (65%). Белые кристаллы. т.пл. 74–76°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3304, 1656, 1620, 1527, 1461, 1452, 1377, 1362, 1240, 931. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.36 с (9H, CH<sub>3</sub>), 1.90 с (3H, CH<sub>3</sub>), 5.23 с (1H, H<sup>3A</sup>), 5.56 с (1H, H<sup>3B</sup>), 5.62 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 18.74 (CH<sub>3</sub>), 28.72 (CH<sub>3</sub>), 51.14 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 118.35 (C<sup>3</sup>), 141.41 (C<sup>2</sup>), 169.00 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 142 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 183 (55) [M + MeCN + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 67.91; H 10.89; N 9.83. C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO. Вычислено, %: C 68.04; H 10.71; N 9.92.

**2,3-Дибром-N-(трет-бутил)-2-метилпропанамид (4).** К раствору 1.25 г (8.87 ммоль) амина **6** в 20 мл безводного CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> добавляли раствор 4.26 г (26.60 ммоль) Br<sub>2</sub> в 10 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и реакционную массу перемешивали при комнатной температуре, после расходования амида **6** (ТСХ, 2 ч) реакционную массу промывали насыщенными растворами Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2×5 мл), NaCl (2×10 мл), органический экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали, упаривали в вакууме. Очищали остаток колоночной хроматографией на SiO<sub>2</sub> (петролейный эфир–этилацетат, 7:1). Выход 1.96 г (73%). Белые кристаллы. т.пл. 89–91°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3343, 1656, 1652, 1538, 1456, 1377, 1363, 1308, 1220, 883. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.37 с (9H, CH<sub>3</sub>), 2.01 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.83 д (1H, H<sup>3A</sup>,  $J$  10.7 Гц), 3.92 д (1H, H<sup>3B</sup>,  $J$  10.7 Гц), 6.43 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 28.33 (CH<sub>3</sub>), 29.17 (CH<sub>3</sub>), 41.66 (C<sup>3</sup>), 52.22 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 64.60 (C<sup>2</sup>), 167.48 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 300/302/304 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 142 (50). Найдено, %: C 31.78; H 5.18; Br 52.94; N 4.82. C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>Br<sub>2</sub>NO. Вычислено, %: C 31.92; H 5.02; Br 53.09; N 4.65.

**3-(трет-Бутоксиметил)-1-трет-бутилазетидин-2-он (15).** К суспензии 0.93 г (8.28 ммоль) *t*-BuOK в 20 мл ТГФ в атмосфере аргона добавляли 0.50 г (1.66 ммоль) дибромиды **4**, реакционную массу перемешивали 6 ч (ТСХ), затем добавляли 6 мл NH<sub>4</sub>Cl, ТГФ упаривали, остаток экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×15 мл), объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (1×5 мл), сушили MgSO<sub>4</sub>, отфиль-

тровывали, растворитель упаривали в вакууме. Очищали остаток колоночной хроматографией на SiO<sub>2</sub> (петролейный эфир–этилацетат, 5:1). Выход 0.30 г (85%). Светло-жёлтое маслообразное вещество. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1735, 1653, 1558, 1458, 1374, 1157. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.16 с (9H, CH<sub>3</sub>), 1.30 с (9H, CH<sub>3</sub>), 3.07 д.д (1H, H<sup>4A</sup>,  $J$  5.0, 2.1 Гц), 3.12 м (1H, H<sup>3</sup>), 3.22 т (1H, H<sup>4B</sup>,  $J$  5.0 Гц), 3.52 д.д (1H, OCH<sup>A</sup>,  $J$  9.4, 7.1 Гц), 3.63 д.д (1H, OCH<sup>B</sup>,  $J$  9.4, 3.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 27.45 (CH<sub>3</sub>), 27.69 (CH<sub>3</sub>), 40.51 (C<sup>4</sup>), 48.44 (C<sup>3</sup>), 52.97 [N<sub>C</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 59.16 (OCH<sub>2</sub>), 72.90 [OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 167.37 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 214 (27) [M + H]<sup>+</sup>, 199 (35), 158 (100). Найдено, %: C 67.71; H 10.99; N 6.40. C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 67.57; H 10.87; N 6.57.

**(1-трет-Бутил-2-оксоазетидин-3-ил)метилформат (16).** Раствор 0.09 г (0.44 ммоль) азетидинона **15** в 3 мл HCOOH кипятили 3 ч, разбавляли этилацетатом, реакционную массу промывали H<sub>2</sub>O, насыщенным раствором NaCl (2×10 мл), органический экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали, упаривали в вакууме. Очищали остаток колоночной хроматографией на SiO<sub>2</sub> (петролейный эфир–этилацетат, 3:1). Выход 0.036 г (51%). Бесцветное маслообразное вещество. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1739, 1458, 1386, 1365, 1244, 1186, 1167. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.27 с (9H, CH<sub>3</sub>), 3.06 м (1H, H<sup>4A</sup>), 3.28 м (2H, H<sup>4B</sup>, H<sup>3</sup>), 4.38 м (2H, OCH<sub>2</sub>), 8.03 с (CHO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 27.59 (CH<sub>3</sub>), 40.05 (C<sup>4</sup>), 46.52 (C<sup>3</sup>), 53.30 [N<sub>C</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 60.89 (OCH<sub>2</sub>), 160.65 (CHO), 165.31 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 186 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 158 (35). Найдено, %: C 58.21; H 8.31; N 7.41. C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 58.36; H 8.16; N 7.56.

## ВЫВОДЫ

Предпринятые превращения дибромпропанамидов, прежде всего, направлены на получение новых синтетически и фармакологически перспективных соединений, в частности анизидинамиды рассматриваются нами как базовые структуры для модифицирования, а легкодоступные функционализированные азетидиноны типа **16** – это прекурсоры для практически важных азетидиновых блоков **17** [4].

## БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ РАН.

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме АААА-А20-120012090021-4 госзадания.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Selezneva N.K., Galeeva A.M., Khalilov L.M., Valiullina Z.R., Miftakhov M.S. *Mendeleev Commun.* **2020**, *30*, 313–314. doi 10.1016/j.mencom.2020.05.017
2. Singh G.S. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2004**, *4*, 69–92. doi 10.2174/1389557043487501
3. Sniezek M., Stecko S., Panfil I., Furman B., Chmielewski M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7048–7057. doi 10.1021/jo400807c
4. Berks A.H. *Tetrahedron.* **1996**, *52*, 331–375. doi 10.1016/0040-4020(95)00842-X
5. Brandi A., Cicchi S., Cordero F.M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3988–4035. doi 10.1021/cr800325e
6. Torii S., Okumoto H., Yabuki H. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 517–523. doi 10.1080/00397919308009807
7. Shustov G.V., Rauk A. *Tetrahedron Asymmetry.* **1996**, *7*, 699–708. doi 10.1016/0957-4166(96)00065-1
8. Mori M., Chiba K., Okita M., Kayo I., Ban Y. *Tetrahedron.* **1985**, *41*, 375–385. doi 10.1016/S0040-4020(01)96429-4
9. Betou M., Male L., Steed J.W., Grainger R.S. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6505–6517. doi 10.1002/chem.201304982
10. Ihara M., Hags Yo, Yonekura M., Ohsawa T., Fukumoto K., Kametani T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7345–7352. doi 10.1021/ja00363a023
11. Thi H.D., Danneels B., Desmet T., Hecke K.V., Nguen T.V., D'hooghe M. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 1480–1491. doi 10.1002/ajoc.201600387
12. Li W., Liu C., Zhang H., Ye K., Zhang G., Zhang W., Duan Z., You S., Lei A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 2443–2446. doi 10.1002/anie.201309081
13. Tavani C., Bianchi L., Giorgi G., Maccagno M., Petriolo G. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 126–136. doi 10.1002/ejoc.201701467.
14. Zhu L., Xiong Y. Li C. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 628–633. doi 10.1021/jo502265a
15. Belestskaya I.P., Cheprakov A.V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066. doi 10.1021/cr9903048
16. Kishi Y. *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 343–350. doi 10.1351/pac199264030343
17. Гордон А., Форд Р. *Спутник химика*. М.: Мир, **1976**.



## Promoted by *t*-BuOK Reactions of 2,3-Dibromo 2-Methylpropanamides

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

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

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

Received June 13, 2021; revised June 27, 2021; accepted June 28, 2021

The synthesized 2,3-dibromo-2-methyl-propanamides, differing in the nucleophilicity of the amine component, were studied in reactions with *t*-BuOK in THF. It was shown that in the case of anisidine amides 2,3-dibromo-*N*-(4-methoxyphenyl)-2-methylpropanamide and 2,3-dibromo-*N*-(2,5-dibromo-4-methoxyphenyl)-2-methylpropanamide, the use of 1-2 equivalents of *t*-BuOK allows one to obtain the corresponding azetidinones and  $\alpha$ -methylene- $\beta$ -lactams with acceptable selectivity and yields. An increase of the amount of *t*-BuOK (3–5 equiv) leads to a strong decrease in the yield of the final vinyl bromides and  $\alpha$ -methylene- $\beta$ -lactams. In contrast, from this series, 2,3-dibromo-*N*-(*tert*-butyl)-2-methylpropanamide reacts with *t*-BuOK, giving 3-(*tert*-butoxymethyl)-1-*tert*-butylazetidine-2-one.

**Keywords:** 2,3-dibromopropanamides, potassium *tert*-butylate, reaction, 2-methylene- $\beta$ -lactams,  $\beta$ -bromo-methacryloylamides, azetidin-2-ones