

# ДЕЦИКЛИЗАЦИЯ $\beta$ -ЛАКТАМА В РЕАКЦИИ РЕФОРМАТСКОГО (3*R*,4*R*)-3-((1*R*)-1-{{*трет*-бутил(диметил)силил}окси}этил)-4-АЦЕТОКСИАЗЕТИДИН-2-ОНА С ЭТИЛ-4-БРОМ-3-ОКСОПЕНТАНОАТОМ

© 2021 г. З. Р. Валиуллина\*, А. М. Галеева, 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: 28.04.2021 г.

После доработки 09.05.2021 г.

Принята к публикации 11.05.2021 г.

В реакции Реформатского (3*R*,4*R*)-3-((1*R*)-1-{{*трет*-бутил(диметил)силил}окси}этил)-4-ацетоксиазетидин-2-она с этил-4-бром-3-оксопентаноатом образующийся итоговый продукт замещения ацетата азетидинона  $C^2$ -карбанионом  $\beta$ -кетозэфира дециклизуется по схеме ретро-аза-Михаэля с образованием ациклического этил-(2*Z*,4*S*,5*R*)-4-(аминокарбонил)-5-{{*трет*-бутил(диметил)силил}окси}-2-пропионилгекс-2-еноата. Последний в условиях постановки Вос-защитной группы трансформируется в соответствующие производные гекс-3-еноата и дигидропиридин-6-она.

**Ключевые слова:** азетидин-2-он, этил-4-бром-3-оксопентаноат, реакция Реформатского, дециклизация  $\beta$ -лактама, дигидропиридин-6-он, ациклические диениламины

DOI: 10.31857/S0514749221090111

## ВВЕДЕНИЕ

С целью подхода к потенциальному предшественнику карбапенемов **1** [1] мы исследовали реакцию азетидинона **2** [2] с бромэфиром **3** [3] (схема 1). Как известно, подобные реакции замещения в соединении **2** с активированными  $\alpha$ -бромэфирами и др. протекают в условиях Реформатского через *in situ* генерируемый циклический имин **4** с последующим присоединением Zn-нуклеофила [4]. Бромэфир **3** представляет собой потенциально амбидентный нуклеофил Реформатского, способный реагировать как  $C^4$ -, так и  $C^2$ -енолят соответственно.

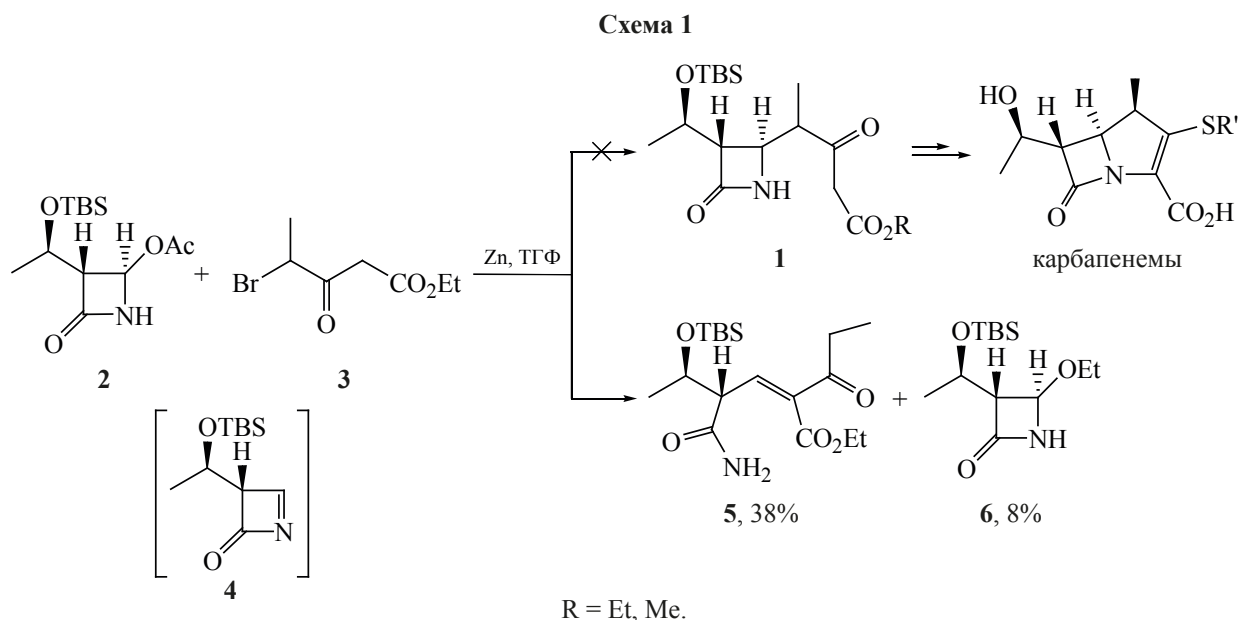
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При экспериментальной проверке в реакции азетидинона **2** с эквимолярным количеством

бромэфира **3** в присутствии 1.5 экв Zn в ТГФ ожидаемый продукт алкилирования **1** не обнаружен, получены соединения **5** и **6** [5] (схема 1).

Возможный путь образования соединения **5** представлен на схеме 2. Образующийся из **3** Zn-енолят **A** быстро перегруппировывается в более устойчивый енолят **B**, который и реагирует с иминном **4** с образованием соединения **7**. Последний в условиях реакции претерпевает ретро-распад Михаэля, приводя к ациклическому амиду **5**.

Интересные результаты были получены в реакции постановки Вос-защитной группы в амиде **5**. Вначале нестереоселективно генерируется система 2*E*,*Z*-диенола **8**, из нее 2*E*-изомер этерифицируется Вос-ангидридом с образованием ациклических диениламидов **9–10**, а 2*Z*-изомер циклизу-



ется в производные дигидропиридин-6-она **11**, **12** (схема 3).

Структуры полученных соединений установлены на основании данных спектров ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , снятых в режимах DEPT 90 и DEPT 135, а также двумерных корреляционных спектров  $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$  HSQC,  $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$  HMBC,  $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$  COSY и  $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$  NOESY. В амине **5** наблюдаемое NOE-взаимодействие протона при двойной связи с протонами  $\text{CH}_2$  групп при кетонной группе указывают на *Z*-расположение заместителей. В NOESY спектре соединения **9** наблюдаются NOE кросс-пики  $\delta_{\text{H}}$  1.46/6.85, 6.54/1.43 и 7.24/0.88 м.д., что согласно проведенным отнесениям соответствует структуре с *2E*-, *3E*-конфигурацией двойных связей. Основные NOE взаимодействия протонов в соединении **10** показаны на рисунке.

## 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 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 –

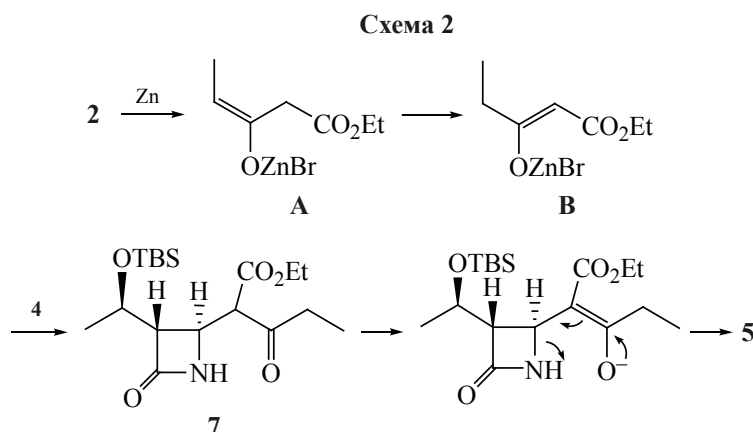
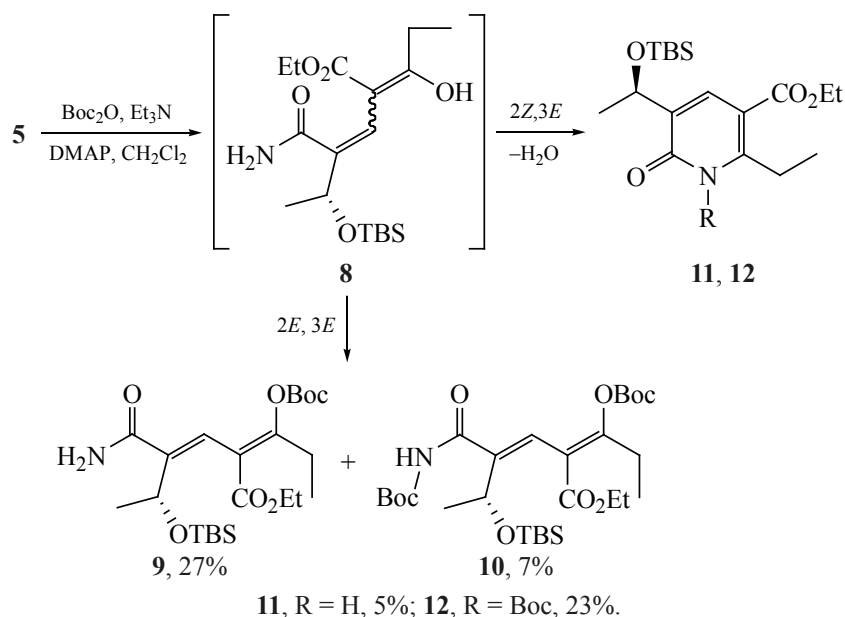


Схема 3

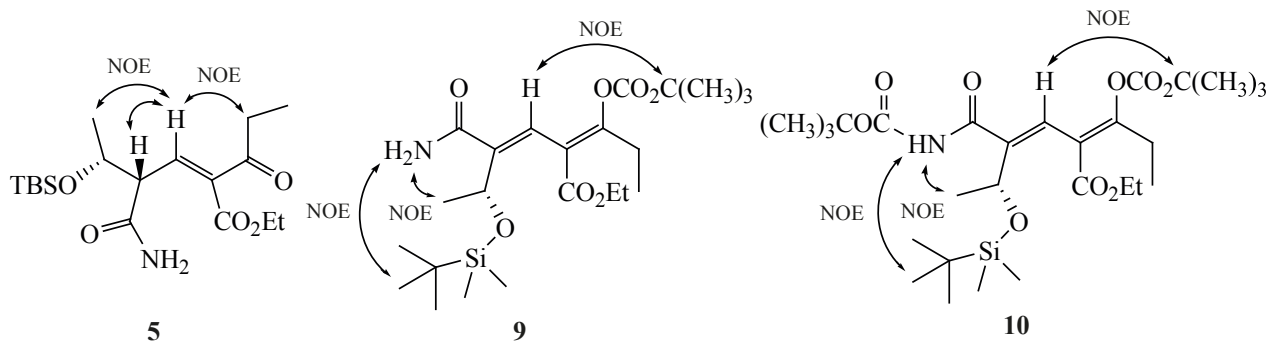


ацетонитрил–вода, 95:5) в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов при потенциале игольчатого ионизирующего электрода 4.5 и –3.5 кВ соответственно. Температура капилляра интерфейса 250°C, скорость потока небулирующего (распыляющего) газа (азот) 1.5 л/мин для ХИАД. Углы вращения измерены 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 120–150°C. Продукты синтеза выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле фирмы Macherey-Nayel (Германия) (30–60 г адсорбента на 1 г ве-

щества). Очистка растворителей осуществлена по стандартным методикам [6].

**Zn-Промотирующая реакция азетидин-2-она (2) с этил-4-бром-3-оксопентаноатом (3).** Смесь 0.25 г (0.89 ммоль) азетидинона (2), 0.20 г (0.89 ммоль) бромиды 3, 0.09 г (1.34 ммоль) Zn в 10 мл абс. ТГФ перемешивали 12 ч (ТСХ). Реакционную смесь отфильтровывали, упаривали. После очистки остатка с помощью колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> (петролейный эфир–этилацетат, 3:1) выделяли 0.12 г (38%) амина 5, 0.02 г (8%) лактама 6 [5].

**Этил-(2Z,4S,5R)-4-(аминокарбонил)-5-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-2-пропионилгекс-2-еноат (5).** Светло-желтое маслообразное вещество.  $[\alpha]_D^{20} -42^\circ$  (*c* 0.33, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3428, 3345, 3191, 1724, 1686,



Основные NOE взаимодействия в соединениях 5, 9, 10

1624, 1472, 1378, 1253, 1217, 1095, 1024. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ацетон- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.084 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 0.87 с (9H,  $\text{CH}_3$ ), 1.04 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.2 Гц), 1.17 д (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  6.1 Гц), 1.28 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1 Гц), 2.68 д.к (1H,  $\text{CH}^A$ ,  $J$  7.2, 17.7 Гц), 2.75 д.к (1H,  $\text{CH}^B$ ,  $J$  7.2, 17.7 Гц), 3.37 д.д (1H,  $\text{H}^4$ ,  $J$  5.5, 10.8 Гц), 4.26 к (2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J$  7.1 Гц), 4.33 д.к (1H,  $\text{CHOTBS}$ ,  $J$  6.1, 5.5 Гц), 6.56 уш.с (1H, NH), 6.81 уш.с (1H, NH), 7.02 д (1H,  $\text{H}^3$ ,  $J$  10.8 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ацетон- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: -4.58 ( $\text{CH}_3$ ), -4.11 ( $\text{CH}_3$ ), 8.16 ( $\text{CH}_3$ ), 14.53 ( $\text{CH}_3$ ), 18.59 ( $\text{C}_q\text{-Si}$ ), 22.50 ( $\text{CH}_3$ ), 26.27 ( $\text{CH}_3$ ), 26.34 ( $\text{CH}_3$ ), 32.80 ( $\text{CH}_2$ ), 55.98 ( $\text{C}^4$ ), 61.86 ( $\text{OCH}_2$ ), 70.74 ( $\text{CHOTBS}$ ), 139.61 ( $\text{C}^2$ ), 143.60 ( $\text{C}^3$ ), 167.00 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 171.98 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 198.15 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 372 (100) [ $M + \text{H}$ ] $^+$ , 328 (33) [ $M - \text{OC}_2\text{H}_5 + \text{H}$ ] $^+$ . Найдено, %: С 58.31; Н 8.82; N 3.84; Si 7.41.  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{Si}$ . Вычислено, %: С 58.19; Н 8.95; N 3.77; Si 7.56.

**(3R,4R)-3-((1R)-1-{{трет-Бутил(диметил)силлил}окси}этил)-4-этоксизетидин-2-он (6).** ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3204, 1761, 1716, 1650, 1477, 1373, 1251, 1110, 1069. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ацетон- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.074 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.092 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.88 с (9H,  $\text{CH}_3$ ), 1.18 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1 Гц), 1.24 д (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  6.3 Гц), 2.90 д.д (1H,  $\text{H}^3$ ,  $J$  1.1, 4.5 Гц), 3.53 д.к (1H,  $\text{OCH}^A$ ,  $J$  7.1, 9.3 Гц), 3.59 д.к (1H,  $\text{OCH}^B$ ,  $J$  7.1, 9.3 Гц), 4.14 д.к (1H,  $\text{CHOTBS}$ , 4.5, 6.3 Гц), 5.03 д (1H,  $\text{H}^4$ ,  $J$  1.1 Гц), 8.02 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ацетон- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: -4.83 ( $\text{CH}_3$ ), -4.13 ( $\text{CH}_3$ ), 15.50 ( $\text{CH}_3$ ), 18.52 ( $\text{C}_q\text{-Si}$ ), 22.75 ( $\text{CH}_3$ ), 26.16 ( $\text{CH}_3$ ), 63.98 ( $\text{OCH}_2$ ), 65.61 ( $\text{C}^3$ ), 66.35 ( $\text{CHOTBS}$ ), 80.92 ( $\text{C}^4$ ), 167.66 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 230 (100) [ $M - \text{OC}_2\text{H}_5 + \text{H}$ ] $^+$ , 222 (50) [ $M + \text{H}$ ] $^+$ , 157 (37).

**Функционализация амина 5 в условиях  $\text{Woc}_2\text{O}-\text{Et}_3\text{N}-\text{DMAP}$ .** К раствору 0.10 г (0.27 ммоль) амида **5** в 7 мл безводном  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляли 0.12 г (0.54 ммоль)  $\text{Woc}_2\text{O}$ , 3 мг (0.027 ммоль) DMAP, 0.09 мл (0.68 ммоль)  $\text{NEt}_3$ . Реакционную смесь перемешивали 5 ч (ТСХ). После упаривания растворителя в вакууме и очистки остатка с помощью колоночной хроматографии на  $\text{SiO}_2$  (петролейный эфир–этилацетат, 7:1→3:1) выделяли 0.034 г (27%) соединения **9**, 0.01 г (7%) соединения **10**, 0.005 г (5%) соединения **11** и 0.028 г (23%) соединения **12**.

**Этил-(2E,3E,5R)-4-(аминокарбонил)-2-{1-((трет-бутоксикарбонил)окси)пропилиден}-**

**5-{{трет-бутил(диметил)силлил}окси}гекс-3-еноат (9).** Бесцветное маслообразное вещество.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +50^\circ$  ( $c$  1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3419, 3181, 1763, 1722, 1682, 1626, 1604, 1463, 1371, 1235, 1147, 1126, 1003. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ацетон- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.04 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.086 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.88 с (9H,  $\text{CH}_3$ ), 1.14 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.6 Гц), 1.27 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1 Гц), 1.43 д (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  6.5 Гц), 1.46 с (9H,  $\text{CH}_3$ ), 2.66 д.к (1H,  $\text{CH}^A$ ,  $J$  7.6, 14.5 Гц), 2.81 д.к (1H,  $\text{CH}^B$ ,  $J$  7.6, 14.5 Гц), 4.23 к (2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J$  7.1 Гц), 4.67 к (1H,  $\text{CHOTBS}$ ,  $J$  6.5 Гц), 6.54 уш.с (1H,  $\text{NH}_2$ ), 6.85 с (1H,  $\text{H}^3$ ), 7.24 уш.с (1H,  $\text{NH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ацетон- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: -5.83 ( $\text{CH}_3$ ), -5.77 ( $\text{CH}_3$ ), 10.85 ( $\text{CH}_3$ ), 13.53 ( $\text{CH}_3$ ), 17.57 ( $\text{C}_q\text{-Si}$ ), 21.37 ( $\text{CH}_3$ ), 25.19 ( $\text{CH}_3$ ), 25.39 ( $\text{CH}_2$ ), 26.81 ( $\text{CH}_3$ ), 60.95 ( $\text{OCH}_2$ ), 66.21 ( $\text{CHOTBS}$ ), 83.63 ( $\text{C}_q\text{-Woc}$ ), 118.15 ( $\text{C}^2$ ), 127.29 ( $\text{C}^3$ ), 139.30 ( $\text{C}^4$ ), 149.08 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 161.29 ( $\text{C}^1$ ), 165.48 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 166.63 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 472 (70) [ $M + \text{H}$ ] $^+$ , 240 (70), 223 (100). Найдено, %: С 58.69; Н 8.59; N 2.78; Si 5.99.  $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{NO}_7\text{Si}$ . Вычислено, %: С 58.57; Н 8.76; N 2.97; Si 5.95.

**Этил-(2E,3E,5R)-4-{{трет-бутоксикарбонил}амино}карбонил}-2-{1-((трет-бутоксикарбонил)окси)пропилиден}-5-{{трет-бутил(диметил)силлил}окси}-гекс-3-еноат (10).** Светло-желтое маслообразное вещество.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +48^\circ$  ( $c$  0.5,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3292, 1781, 1763, 1718, 1617, 1507, 1369, 1316, 1248, 1235, 1145, 1128, 1069. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ацетон- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.068 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.14 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.94 с (9H,  $\text{CH}_3$ ), 1.15 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.5 Гц), 1.28 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1 Гц), 1.42 д (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  6.5 Гц), 1.46 с (9H,  $\text{CH}_3$ ), 1.47 с (9H,  $\text{CH}_3$ ), 2.69 д.к (1H,  $\text{CH}^A$ ,  $J$  7.5, 14.9 Гц), 2.85 д.к (1H,  $\text{CH}^B$ ,  $J$  7.5, 14.9 Гц), 4.24 к (2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J$  7.1 Гц), 4.67 к (1H,  $\text{OCH-OTBS}$ ,  $J$  6.5 Гц), 6.86 с (1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 9.85 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ацетон- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: -5.01 ( $\text{CH}_3$ ), 11.70 ( $\text{CH}_3$ ), 14.41 ( $\text{CH}_3$ ), 18.37 ( $\text{C}_q\text{-Si}$ ), 22.19 ( $\text{CH}_3$ ), 26.05 ( $\text{CH}_3$ ), 26.33 ( $\text{CH}_2$ ), 27.68 ( $\text{CH}_3$ ), 28.21 ( $\text{CH}_3$ ), 62.06 ( $\text{OCH}_2$ ), 66.79 ( $\text{CHOTBS}$ ), 81.64 ( $\text{C}_q\text{-Woc}$ ), 84.92 ( $\text{C}_q\text{-Woc}$ ), 118.40 ( $\text{C}^2$ ), 130.96 ( $\text{C}^3$ ), 139.23 ( $\text{C}^4$ ), 149.56 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 149.83 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 163.32 ( $\text{C}^1$ ), 164.26 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 165.89 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 570 (31) [ $M - \text{H}$ ] $^-$ , 506 (93), 338 (100). Найдено, %: С 58.98; Н 8.51; N 2.58; Si 4.84.  $\text{C}_{28}\text{H}_{49}\text{NO}_9\text{Si}$ . Вычислено, %: С 58.82, Н 8.64, N 2.45, Si 4.91.

**Этил-5-((1R)-1-{{трет-бутил(диметил)силлил}окси}этил)-2-этил-6-оксо-1,6-дигидропири-**

**дин-3-карбоксилат (11).** Белые кристаллы, т.пл. 114–115°C.  $[\alpha]_D^{20} +38^\circ$  (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1718, 1643, 1462, 1220, 1103. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ацетон-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 0.037 с (3H, CH<sub>3</sub>), 0.10 с (3H, CH<sub>3</sub>), 0.94 с (9H, CH<sub>3</sub>), 1.32 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.5 Гц), 1.36 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.2 Гц), 1.39 д (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 6.2 Гц), 3.05 д.к (1H, CH<sup>A</sup>, *J* 7.5, 13.4 Гц), 3.15 д.к (1H, CH<sup>B</sup>, *J* 7.5, 13.4 Гц), 4.27 д.к (1H, OCH<sup>A</sup>, *J* 7.2, 10.8 Гц), 4.33 д.к (1H, OCH<sup>B</sup>, *J* 7.2, 10.8 Гц), 4.96 к (1H, СНОТBS, *J* 6.2 Гц), 8.25 с (1H, H<sup>4</sup>), 12.2 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ацетон-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: -5.04 (CH<sub>3</sub>), -4.79 (CH<sub>3</sub>), 13.59 (CH<sub>3</sub>), 14.19 (CH<sub>3</sub>), 18.17 (C<sub>q</sub>-Si), 23.86 (CH<sub>3</sub>), 25.64 (CH<sub>2</sub>), 25.84 (CH<sub>3</sub>), 60.71 (OCH<sub>2</sub>), 65.38 (СНОТBS), 108.46 (C<sup>3</sup>), 133.32 (C<sup>5</sup>), 137.50 (C<sup>4</sup>), 155.52 (C<sup>2</sup>), 163.14 (C=O), 164.91 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 354 (75) [*M* + H]<sup>+</sup>, 263 (37), 222 (100). Найдено, %: C 61.29; H 8.73; N 3.79; Si 7.99. C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>Si. Вычислено, %: C 61.15; H 8.84; N 3.96; Si 7.94.

**1-трет-Бутил-3-этил-5-((1R)-1-{трет-бутил(диметил)силил}окси)этил-2-этил-6-оксопиридин-1,3(6H)-дикарбоксилат (12).** Бесцветное маслообразное вещество.  $[\alpha]_D^{20} +55^\circ$  (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1763, 1726, 1566, 1463, 1370, 1257, 1233, 1140, 1103. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ацетон-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 0.004 с (3H, CH<sub>3</sub>), 0.10 с (3H, CH<sub>3</sub>), 0.93 с (9H, CH<sub>3</sub>), 1.23 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.5 Гц), 1.33 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.2 Гц), 1.37 д (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 6.3 Гц), 1.54 с (9H, CH<sub>3</sub>), 3.08 м (2H, CH<sub>2</sub>), 4.37 м (2H, OCH<sub>2</sub>), 5.04 к (1H, СНОТBS, *J* 6.3 Гц), 8.49 с (1H, H<sup>4</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ацетон-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: -5.79 (CH<sub>3</sub>), -5.68 (CH<sub>3</sub>), 12.86 (CH<sub>3</sub>), 13.56 (CH<sub>3</sub>), 17.79 (C<sub>q</sub>-Si), 24.80 (CH<sub>3</sub>), 25.27 (CH<sub>3</sub>), 26.80 (CH<sub>3</sub>), 28.84 (CH<sub>2</sub>), 60.98 (OCH<sub>2</sub>), 64.83 (СНОТBS), 83.86 (C<sub>q</sub>-Вос), 124.07 (C<sup>3</sup>), 130.12 (C<sup>5</sup>), 139.43 (C<sup>4</sup>), 149.98 (C=O), 154.85 (C<sup>2</sup>), 162.38 (C=O), 165.38 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 354 (37), 263 (37), 222 (100). Найдено, %: C 60.73; H 8.79; N 3.21; Si 6.11. C<sub>23</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>6</sub>Si. Вычислено, %: C 60.89; H 8.67; N 3.09; Si 6.19.

### ВЫВОДЫ

В реакции Реформатского ацетоксиазетидин-2-она **2** с бромэфиром **3** образующийся β-кетэфир дециклизуется по схеме ретро-аза-Михаэля с образованием ациклического амида **5**. В целом, примеры N–C<sup>4</sup> раскрытия кольца β-лактама немногочисленны [7–9]. Обычный путь раскрытия

кольца β-лактама в карбапенемах включает атаку нуклеофила по амидному карбонилу с последующим разрывом N–CO связи [10, 11]. Разрушающее действие β-лактамаз на карбапенемы также начинается с разрыва N–CO связи в фрагменте β-лактама [12]. Ранее мы наблюдали необычную N–C<sup>4</sup> дециклизацию производного азетидинона в подходах к карбапенемам [13]. Представляет интерес механизм описанного N–C<sup>4</sup>-раскрытия. Движущей силой перехода является снятие стерической загрузки в варианте ретро-аза-Михаэля.

### БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ РАН.

### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Endo M., Droghini R. *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 1400–1404. doi 10.1139/v88-226
2. Berks A.H. *Tetrahedron.* **1996**, *52*, 331–375. doi 10.1016/0040-4020(95)00842-X
3. Валиуллина З.Р., Хасанова Л.С., Галеева А.М., Селезнева Н.К., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 1762–1767. [Valiullina Z.R., Khasanova L.S., Galeeva A.M., Selezneva N.K., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1726–1730.] doi 10.1134/S1070428019110137
4. Kondo K., Seki M., Kuroda T., Yamanaka T., Iwasaki T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2877–2884. doi 10.1021/jo961866j
5. Kita Y., Shibata N., Yoshida N., Tohjo T. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 1044–1046. doi 10.1248/cpb.40.1044

6. Гордон А., Форд Р. *Спутник химика*. М.: Мир, **1976**.
7. Murayama T., Yoshida A., Kobayashi T., Miura T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2271–2274. doi 10.1016/0040-4039(94)85196-4
8. Alcaide B., Amendros P., Cabrero G., Ruiz P.M. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 10761–10768. 10.1016/j.tet.2012.02.062
9. Mori M., Oida S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1993**, 3, 2389–2392. doi 10.1016/S0960-894X(01)80961-6
10. Валиуллина З.Р., Галеева А.М., Лобов А.Н., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2020**, 56, 290–295. [Valiullina Z.R., Galeeva A.M., Lobov A.N., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 287–291.] doi 10.1134/S1070428020020189
11. Rao V.S., Fung-Tomc J.C., Desiderio J.V. *J. Antibiot.*, **1993**, 46, 167–176. doi 10.7164/antibiotics.46.167
12. Worthington R.J., Melander C. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4207–4213. doi 10.1021/jo400236f
13. Валиуллина З.Р., Хасанова Л.С., Селезнева Н.К., Спирихин Л.В., Белоконь Ю.Н., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2018**, 54, 1019–1026. [Valiullina Z.R., Khasanova L.S., Selezneva N.K., Spirikhin L.V., Belokon Yu.N., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 1023–1030.] doi 10.1134/S1070428018070096

# Decyclization of $\beta$ -Lactam in the Reformatsky Reaction of (3*R*,4*R*)-3-((1*R*)-1-{{*tert*-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}ethyl)-4-acetoxy-azetidin-2-one with Ethyl 4-brom-3-oxopentanoat

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

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

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

Received April 28, 2021; revised May 9, 2021; accepted May 11, 2021

In Reformatsky's reaction of (3*R*,4*R*)-3-((1*R*)-1-{{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy}ethyl)-4-acetoxyazetidin-2-one with ethyl 4-bromo-3-oxopentanoate, the resulting product of substitution of azetidinone acetate with C<sup>2</sup>-carbanion of  $\beta$ -ketoester is decyclized according to the retro-aza-Michael scheme with the formation of acyclic ethyl (2*Z*,4*S*,5*R*)-4-(aminocarbonyl)-5-{{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy}-2-propionylhex-2-enoate. The latter, under the conditions of setting the Boc-protecting group, is transformed into the corresponding derivatives of hex-3-enoate and dihydropyridin-6-one.

**Keywords:** azetidin-2-one, ethyl 4-bromo-3-oxopentanoate, Reformatsky reaction, decyclization of  $\beta$ -lactam, dihydropyridin-6-one, acyclic dienyl amides