

УДК 547-318 + 547-327 + 547-311

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

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

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

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

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

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

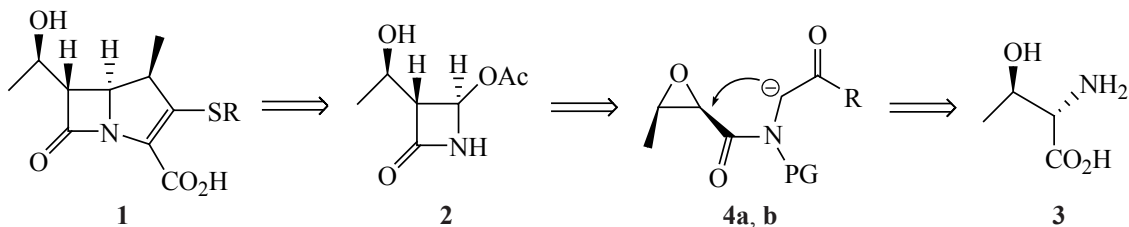
DOI: 10.31857/S0514749223010111, EDN: PGHVIK

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

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

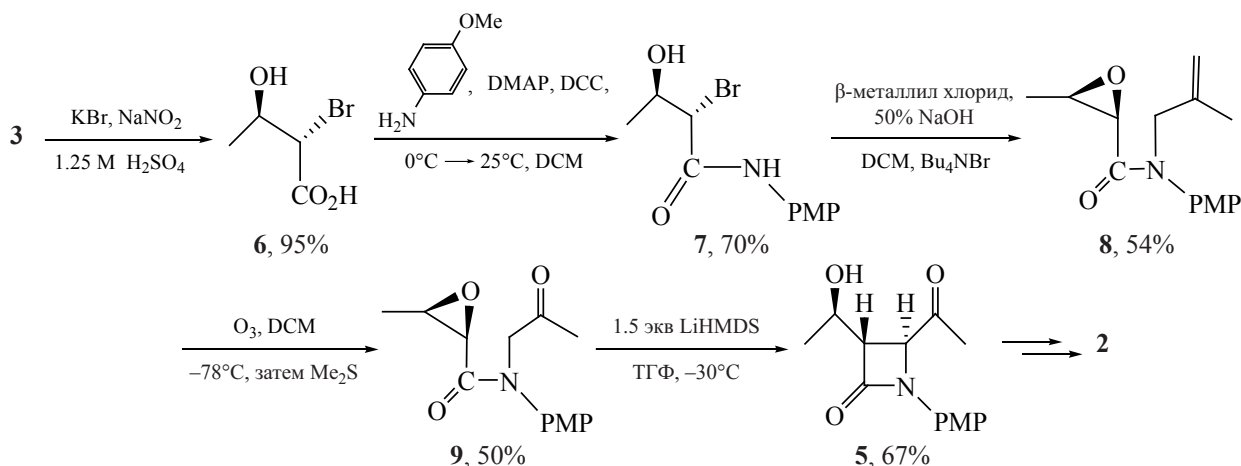
В синтезе хиральных β-лактамов представляет интерес подход, основанный на L-треонине (**3**), поскольку стереохимия гидроксинесущего центра соответствует таковой у боковой цепи соединения **2** (схема 1). Эпоксиамид **4a** предназначен для использования на ключевой стадии внутримолекулярной «эпоксид-енолятной»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

Схема 1



**4a**, R = *i*-Pr, фенил, *t*-Bu, циклопропил; **4b**, R = CO<sub>2</sub>Me.

Схема 2



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

атоме С<sup>4</sup> вместо ацетатной метоксиоксалатную [OC(O)CO<sub>2</sub>Me] группу [11].

В настоящей работе описан синтез азетидинона **5** с ацетильной группой при атоме С<sup>4</sup>, представляющей интерес как «близкий» предшественник соединения **2** и как перспективный блок в последующем формировании бициклической структуры **1** (схема 2). «Источником» ацетильной функции в **5** послужил β-металлилхлорид, вовлекаемый в реакцию сочетания с легкодоступным из соединения **6** [12] амидом **7** в условиях межфазного катализа, образующийся при этом блок **8** при обработке диизопропиламином лития LDA (ТГФ, –30°C) привел к смеси продуктов. В случае полученного из соединения **8** озонолитическим расщеплением кетона **9**, внутримолекулярная циклизация которого гладко протекала при действии гексаметилдисилазида лития LiHMDS при –30°C и приводила с хорошим выходом к кетону **5**. Переход последнего к соединению **2** может быть выполнен известными методами в 2 стадии окислением кетона по Байеру–Виллигеру и снятием PMP-защиты. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H соединения **5** демонстрирует характерные константы взаимодействия протонов Н<sup>3</sup> и Н<sup>4</sup> азетидинонового кольца, небольшие значения которых (2.4 Гц) указывают на *транс*-конфигурацию заместителей [10].

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

DCM в атмосфере аргона добавляли 0.33 г (2.68 ммоль) *n*-анизидина и 0.08 г (0.66 ммоль) DMAP. Реакционную массу охлаждали до 0°C и добавляли по каплям 0.61 г (2.96 ммоль) DCC в 3 мл DCM, температуру смеси поднимали до комнатной и перемешивали смесь в течение 8 ч. Затем реакционную массу фильтровали на фильтре Шотта, осадок промывали 3–4 раза небольшими порциями DCM. Объединенные фильтраты промывали 5%-ным раствором HCl, затем насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, водой, сушили MgSO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> (петролейный эфир–этил-ацетат). Выход 0.55 г (70%). Кристаллы белого цвета, т.пл. 106–108°C, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> –17.9° (с 1.0, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.33 д (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 6.2 Гц), 3.45 уш.с (1H, OH), 3.77 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.17–4.20 м (1H, H<sup>2</sup>), 4.40 д (1H, H<sup>3</sup>, *J* 2.6 Гц), 6.84 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.7 Гц), 7.40 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.7 Гц), 8.60 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 20.92 (CH<sub>3</sub>), 55.44 (OCH<sub>3</sub>), 56.62 (C<sup>2</sup>), 67.40 (C<sup>3</sup>), 114.13 (C<sub>аром</sub>), 122.21 (C<sub>аром</sub>), 129.93 (C<sub>аром</sub>), 156.93 (C<sub>аром</sub>), 166.82 (CONH).

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

добавляли 2 мл насыщенного раствора NaCl, органический слой отделяли, водный слой экстрагировали DCM (3×5 мл), объединенные экстракты промывали насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). Выход 0.11 г (65%). Светло-желтое маслообразное вещество,  $[\alpha]_D^{20} +261^\circ$  (*c* 1.32, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1674, 1511, 1441, 1299, 1249, 1033. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.39 д (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 5.4 Гц), 1.75 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.02–3.04 м (1H, H<sup>3</sup>), 3.24 д (1H, H<sup>2</sup>, *J* 4.4 Гц), 3.82 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.14 д (1H, H<sup>1A'</sup>, *J* 14.6 Гц), 4.45 д (1H, H<sup>1B'</sup>, *J* 14.6 Гц), 4.68 с (1H, H<sup>3A</sup>), 4.82 с (1H, H<sup>3B</sup>), 6.89 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.7 Гц), 7.07 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.7 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 13.28 (CH<sub>3</sub>), 20.26 (CH<sub>3</sub>), 53.58 (C<sup>3</sup>), 54.46 (OCH<sub>3</sub>), 55.46 (C<sup>2</sup>), 55.48 (C<sup>1'</sup>), 114.05 (C<sup>3'</sup>), 114.82 (CH<sub>аром</sub>), 128.96 (CH<sub>аром</sub>), 133.18 (C<sup>2'</sup>), 140.28 (C<sub>аром</sub>-N), 159.25 (C<sub>аром</sub>-OCH<sub>3</sub>), 166.51 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 262 (100) [*M* + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 68.79; H 7.48; N 5.51. C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 68.94; H 7.33; N 5.36.

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

%: C 63.99; H 6.32; N 5.50. C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 63.87; H 6.51; N 5.32.

**(3S,4S)-4-Ацетил-3-(1R)-1-гидроксиэтил-1-(4-метоксифенил)азетидин-2-он (5).** В атмосфере аргона к перемешиваемому раствору 0.10 г (0.38 ммоль) амида **9** в 5 мл ТГФ при –40°C добавляли по каплям 0.57 мл (0.57 ммоль) 1 М раствора LiHMDS. Реакционную массу перемешивали 1 ч (TCX). Затем температуру смеси повышали до –10°C, добавляли 1 мл насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl, ТГФ упаривали, продукт реакции экстрагировали DCM (3×5 мл), объединенные органические экстракты сушили MgSO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO<sub>2</sub> (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). Выход 0.067 г (67%).  $[\alpha]_D^{20} -110^\circ$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.37 д (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 6.3 Гц), 2.23 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.15 д.д (1H, H<sup>3</sup>, *J* 2.4, 5.1 Гц), 3.77 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.32 пентет (1H, CH–OH, *J* 5.9 Гц), 4.55 д (1H, H<sup>4</sup>, *J* 2.4 Гц), 6.84 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.9 Гц), 7.19 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.9 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 21.74 (CH<sub>3</sub>), 25.86 (CH<sub>3</sub>), 55.52 (OCH<sub>3</sub>), 59.95 (C<sup>3</sup>), 61.53 (C<sup>4</sup>), 64.89 (CH–OH), 114.56 (C<sub>аром</sub>), 117.95 (C<sub>аром</sub>), 130.83 (C<sub>аром</sub>), 156.58 (C<sub>аром</sub>-OMe), 163.34 (CONH), 205.58 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 264 (100) [*M* + H]<sup>+</sup>, 305 (100) [*M* + H + MeCN]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 63.97; H 6.38; N 5.48. C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 63.87; H 6.51; N 5.32.

ИК спектры получены на спектрофотометре «IR Prestige-21 Shimadzu» (Япония) в пленке или в вазелиновом масле. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C записаны на спектрометре «Bruker Avance-500» (Германия) [рабочие частоты 500.13 (<sup>1</sup>H) и 125.77 (<sup>13</sup>C) МГц] в CDCl<sub>3</sub>, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO. В спектре ЯМР <sup>13</sup>C за внутренний стандарт принято значение сигналов CDCl<sub>3</sub>, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO ( $\delta_C$  77.00, 28.83 м.д.), в спектре ЯМР <sup>1</sup>H за внутренний стандарт принято значение сигналов остаточных протонов в CDCl<sub>3</sub>, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO ( $\delta_H$  7.27, 2.07 м.д.). Масс-спектры ионизации электрораспылением (ИЭР, ESI [electrospray ionization]) были получены на ВЭЖХ-масс-спектрометре LCMS-2010EV (Shimadzu, Япония), шприцевой ввод, раствор образца в хлороформе–ацетонитриле при расходе 0.1 мл/мин, элюент – ацетонитрил–вода, 95:5, в режиме регистрации положительных ионов при потенциа-

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

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ РАН.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме № 122031400261-4 госзадания.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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

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

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

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

*\*e-mail: galeeva\_adeliya@mail.ru*

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

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

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