

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук
(УФИЦ РАН)

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского
федерального исследовательского центра Российской академии наук
(УФИХ УФИЦ РАН)

На правах рукописи



Галеева Аделя Маратовна

**РАЗРАБОТКА НОВЫХ ПОДХОДОВ К АЗЕТИДИНОВЫМ И
ПИРРОЛИДИНОВЫМ БЛОКАМ, СИНТЕЗ КАРБАПЕНЕМОВ**

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

кандидат химических наук

Валиуллина Зулейха Рахимьяновна

Уфа – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР. Синтез карбапенемов	9
1.1 Построение β -лактамного цикла.....	12
1.2 Подходы к ацетоксиазетидинону	24
1.3 Подходы к β -метил азетидинону	32
1.4. Синтез карбапенемового остова	39
1.5 Синтез представителей карбапенемов и их аналогов.....	43
1.5.1 Тиенамицин.....	43
1.5.2 Аналоги тиенамицина	45
1.5.3 Имипенем	48
1.5.4 Эртапенем	48
1.5.5 Аналоги эртапенема.....	51
1.5.6 Меропенем	56
1.5.7 Дорипенем.....	60
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	62
2.1 Синтез функционализированных пирролидинов.....	63
2.2 Подходы к функционализированным β -lakтамам.....	66
2.3 Синтез бромпроизводных и формирование C^4 боковой цепи в азетидинонах. 75	
2.4 Синтез модифицированных при C^3 карбапенемов	84
2.5 Реакции карбапенемов с N -нуклеофилами	94
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	99
3.1 К разделу 2.1. Синтез функционализированных пирролидинов.....	100
3.2 К разделу 2.2. Подходы к функционализированным β -lakтамам.....	107

3.3 К разделу 2.3. Синтез бромпроизводных и формирование C^4 боковой цепи в азетидинонах.....	123
3.4 К разделу 2.4. Синтез модифицированных при C^3 карбапенемов.....	131
3.5 К разделу 2.5. Реакции карбапенемов с <i>N</i> -нуклеофилами.....	145
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	149
ВЫВОДЫ	150
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	152
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	171
Приложение А	173

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Антибиотики β -лактамного ряда благодаря высокой активности и широте спектра действия, а также благоприятным фармакокинетическим параметрам и низкой токсичности с начала эры антибиотиков и до настоящих дней остаются важнейшим классом антибактериальных лекарств. Своим уникальным хемотерапевтическим свойствам β -лактамы обязаны наличию в их структурах высоко реакционноспособной системы азетидин-2-она. В ряду практически важных β -лактамов представители группы карбапенемов известны как наиболее эффективные, широкого спектра действия низкотоксичные антибиотики. Одна из глобальных проблем в лечении инфекционных заболеваний антибиотиками заключается в выработке микроорганизмами резистентных к лекарству штаммов, приводящей, в итоге, к снижению или полной потере активности лекарства.

Признанный и действенный подход в решении проблем резистентности – это создание и внедрение новых или структурно измененных аналогов известных антибиотиков. В связи с этим синтетические исследования по разработке эффективных вариантов синтеза предшественников и новых карбапенемов на их основе, безусловно, важны и актуальны.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Уфимского Института химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по теме: «Направленные синтезы природных и не природных биоактивных соединений, конструирование новых структур для оптоэлектроники» (№ АААА-А17-117011910032-4, № АААА-А20-120012090021-4) (2017-2021 г), при финансовой поддержке РФФИ (проект №16-03-00876) (2016-2017 г), РНФ (проект № 15-13-00039-П) (2015-2019 г).

Степень разработанности темы. В литературе опубликовано большое количество работ по получению β -лактамов, ключевых азетидиноновых блоков в рацемическом и хиральном вариантах. Ряд исследований посвящен синтезу модифицированных при C^3 карбапенемов и изучению их антибактериальной

активности. Опубликовано патенты, содержащие усовершенствованные варианты крупномасштабного синтеза, выделения и очистки карбапенемов. Однако работ по синтезу C^4 функционализированных азетидиновых и бициклических блок-синтонов для карбапенемов несравнимо мало. В целом разработка эффективных методологий построения карбапенемового остова до сих пор остается актуальной задачей для органического синтеза из-за его стерически напряженной 4,5-аннелированной кольцевой системы. Другая проблема в области антибиотиков – резистентность, которую бактерии вырабатывают по отношению к используемым препаратам. Синтез и исследование новых карбапенемов – это достаточно эффективный подход к решению актуальной проблемы данной области.

Цель работы. Разработка новых подходов к синтезу азетидиновых, пирролидиновых предшественников и новых карбапенемов.

Задачи работы: а) разработка новых подходов к синтезу производных пирролидинов и азетидин-2-онов; б) синтез функционализированных производных α -бромпропионовой кислоты, 4-бромпент-2-ина и формирование C^4 боковой цепи в азетидинонах; в) синтез новых аналогов карбапенемов, изучение их антибактериальной активности и химической стабильности.

Научная новизна. На основе метода внутримолекулярной циклизации по Дикману из метил 3-(*N*-(2-метокси-2-оксоэтил)ацетамидо)пропаноата разработан синтез нового функционализированного пирролидона – метил 1-ацетил-4-метил-3-оксопирролидин-2-карбоксилата. Показано, что 2,3-дибром-2-метилпропанамида в зависимости от используемого основания (NaH, *t*-BuOK, DBU) и соотношения реагентов селективно могут быть превращены в продукты внутримолекулярной циклизации и дегидробромирования. Разработан новый подход к синтезу (3*S*,4*S*)-4-ацетил-3[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-1-(4-метоксифенил)азетидин-2-она – ключевого синтона для получения карбапенемов на основе (2*R*,3*R*)-*N*-(4-метоксифенил)-3-метил-*N*-(2-метилпроп-2-ен-1-ил)оксиран-2-карбоксамид, полученного из *L*-треонина и β -металлилхлорида. Реакцией алкилирования (2*R*,3*R*)-3-((1*R*)-1-[[*трет*-бутил(диметил)силил]окси]этил]-4-оксоазетидин-2-ил ацетата 1-[[4-бромопент-2-ин-1-ил]окси]метил]-4-метоксибензилом, промотируемой Zn,

синтезирован новый блок-синтон для карбапенемов – (3*S*,4*R*)-3-((1*R*)-1-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}этил)-4-{4-[(4-метоксибензил)окси]-1-метилбут-2-ин-1-ил}азетидин-2-он. Установлено, что органические основания (NEt₃, DIPEA) катализируют изомеризацию менее стабильного 4-нитробензил (4*R*,5*S*,6*S*)-3-[[*(3R)*-4,4-диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил]тио]-6-[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилата в его термодинамически более стабильный 3'*S*-диастереомер. Синтезированы новые карбапенемы, содержащие при C³ фурилмеркаптан, тиопроизводные пантолактона, метиловый эфир и амиды меркаптоуксусной кислоты с *N*-метилпиперазином, *L*-метионином и *транс*-4-гидрокси-*L*-пролином.

Теоретическая и практическая значимость. Получены новые азетидиновые и функционализированные пирролидиновые блоки для карбапенемов. Реакцией *one pot* трехкомпонентного [C+NC+CC]-сочетания с использованием доступных аминокислот синтезированы новые пирролидиновые блоки для получения карбапенемов. Разработан короткий и хеморациональный путь синтеза α-метил-β-лактамов, β-лактамов и β-бромметакрилоиламидов с возможностью использования разнообразных *N*-замещенных производных в качестве первичного амина. В реакции (±)-4,4-диметил-3-меркаптодигидрофуран-2(3*H*)она с хиральным карбапенемовым енолфосфатом обнаружено протекание кинетического оптического расщепления и выделение тиола с высоким значением *ee* = 89%. Показаны два направления распада 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-карбоксилата при действии первичных аминов до иминов и енаминов. В результате изучения антибактериальной активности синтезированных новых карбапенемов выявлены соединения, содержащие при C³ производные фурилмеркаптана, *N*-метилпиперазина, превосходящие по *in vitro* активности (по отношению к микроорганизмам *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus oralis*, *Candida albicans*) известные препараты Меропенем и Цилапенем.

Методология и методы исследования. При выполнении исследования были

использованы современные методы органической химии. Выделение и очистка продуктов проводились методами осаждения, экстракции, колоночной хроматографии, перекристаллизации. Для установления структур и характеристики полученных соединений использовались физико-химические методы: спектроскопия ядерного магнитного резонанса, в том числе двумерные корреляционные эксперименты, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ, определение температуры плавления и поляриметрия. Исследования антибактериальной активности проводились на кафедре фундаментальной и прикладной микробиологии Башкирского Государственного Медицинского Университета (г. Уфа) под руководством д.б.н., проф. Мавзютова А.Р. Рентгеноструктурный анализ образцов проводился в лаборатории структурной химии Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (г. Уфа) под руководством д.х.н., проф. Халилова Л.М.

Положения, выносимые на защиту. Синтез новых азетидин-2-оновых и функционализированных пирролидиновых блоков для карбапенемов. Синтез производных α -бромпропионовой кислоты, 4-бромпент-2-ина и апробация их в качестве синтонов при формировании соответствующих C^4 -боковых цепей в ацетоксиазетидинонах. Синтез новых при C^3 модифицированных карбапенемов, содержащих производные меркаптоуксусной кислоты, *N*-метилпиперазина, *L*-метионина, 2-фурантиола, *L*-пролина, пантолактона и изучение их антибактериальной активности.

Степень достоверности результатов и апробация работы. Структуры всех синтезированных соединений подтверждены физико-химическими методами: ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, включая двумерные корреляционные эксперименты (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C HSQC), ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и данными элементного анализа. Основные результаты диссертационной работы докладывались на XIX молодёжной конференции по органической химии «ОргХим-2016» (Репино, Санкт-Петербург, 2016 г.), I всероссийской молодежной конференции "Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений" (Уфа, 2016 г.),

V международной молодежной научно-практической школы-конференции "Актуальные вопросы современного химического и биохимического материаловедения" (Уфа, 2018 г.), IV междисциплинарном симпозиуме по медицинской, органической, биологической химии и фармацевтике «МОБИ-ХимФарма» (Новый Свет, Крым, 2018 г.), Markovnikov congress on organic chemistry (Moscow-Kazan, 2019 г.), II Всероссийской молодежной научно-практической конференции, посвященной 70-летию Уфимского Института химии УФИЦ РАН и 70-летию Уфимского федерального исследовательского центра РАН (Уфа, 2021 г.).

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 12 статей в журналах, рекомендованных ВАК и тезисы 9 докладов на конференциях.

Личный вклад автора. Автором выполнена синтетическая экспериментальная часть работы, сбор и обработка литературных данных, проведена интерпретация и анализ полученных результатов, подготовка научных статей и тезисов докладов к публикации.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа изложена на 174 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов, списка сокращений и списка цитируемой литературы (187 наименований), приложения. Диссертация содержит 99 схем, 24 рисунка и 4 таблицы.

Благодарность. Автор выражает глубокую благодарность научному руководителю, старшему научному сотруднику лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов УФИХ УФИЦ РАН к.х.н. Валиуллиной Зулейхе Рахимьяновне за внимание, поддержку, неоценимую помощь в формулировке целей и задач диссертационной работы, научные консультации; доктору химических наук, профессору, заведующему лабораторией синтеза низкомолекулярных биорегуляторов УФИХ УФИЦ РАН Мифтахову Мансуру Сагарьяровичу за ценные советы и помощь при выполнении диссертационной работы, а также всем сотрудникам лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов УФИХ УФИЦ РАН.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР. Синтез карбапенемов

β -Лактамные антибиотики – это группа антибиотиков, содержащие в структуре β -лактамное кольцо. Известны бициклические и моноциклические β -лактамные антибиотики. К первым относятся соединения, в которых 4-членный лактамный цикл сконденсирован по атому азота и соседнему с ним атому углерода с 5-членным гетероциклом – тиазолидиновым (пенамы, к которым относятся пенициллины), пирролиновым (карбапенамы) и оксазолидиновым (оксапенамы) или с 6-членным дигидротиазининовым циклом (цефалоспорины и цефамицины). Сходство химической структуры предопределяет одинаковый механизм действия всех β -лактамов (нарушение синтеза клеточной стенки бактерий). Пенициллины, цефалоспорины и монобактамы чувствительны к гидролизующему действию особых ферментов – β -лактамаз, вырабатываемых рядом бактерий.

Открытие пенициллина в 1929 году и начало его клинического применения в 1940-х годах, а также синтез 7-аминоцефалоспориновой кислоты в 1962 году заложили основу дальнейшего бурного и успешного развития исследований по получению и применению β -лактамных антибиотиков. До середины 1970-х годов значимые результаты в области β -лактамов были получены путем модификации различных радикалов в структуре пенамов (пенициллины) и цефемов (цефалоспорины). Поскольку число вариаций молекул пенамов и цефемов ограничено, с конца 1970-х годов дальнейшие попытки получения новых пенициллинов и цефалоспоринов, превосходящих по активности и фармакологическим свойствам уже имеющиеся препараты, были неудачны. В клинической практике существует достаточно большое количество β -лактамных антибиотиков, спектр активности которых охватывает большинство клинически значимых грам(+) и грам(-) микроорганизмов, включая некоторые штаммы с приобретенными механизмами антибиотикорезистентности, в частности, пенициллин азопродуцирующие штаммы стафилококков и гемофильной палочки.

Однако проблема распространения резистентности микроорганизмов к большинству представителей этой группы антибактериальных препаратов

становится всё более очевидной. Тенденция роста резистентности способствует постоянному поиску новых, более эффективных препаратов (рисунок 1.1).

Карбапенемы, во многом благодаря сочетанию широкого спектра действия и активности, быстрому бактерицидному эффекту, относительно незначительным, в сравнении с другими классами антибактериальных препаратов, потенциалом селекции резистентных штаммов и хорошей переносимости, являются одной из наиболее удачных групп антибактериальных препаратов.

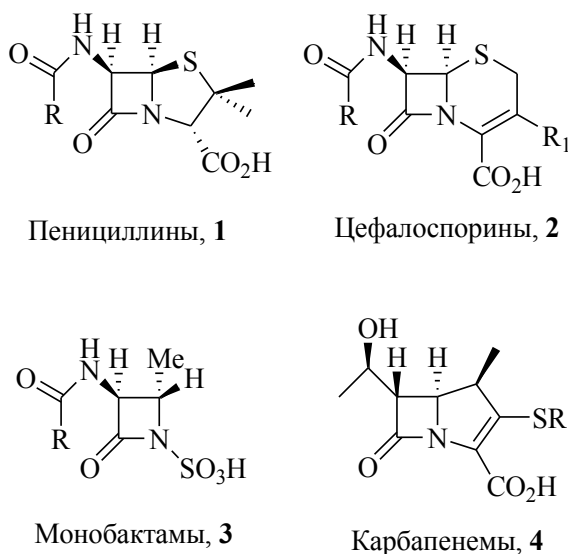


Рисунок 1.1 – β -Лактамные антибиотики

Карбапенемы отличаются от пенициллинов наличием атома углерода, замещающего атом серы в 1 позиции и ненасыщенной связи между атомами C² и C³. Широкий спектр активности карбапенемов обусловлен их устойчивостью к большинству β -лактамаз. Стабильность карбапенемов к действию этих ферментов бактерий проявляется из-за наличия *транс*- α -1-гидроксиэтильного заместителя у C⁶ атома карбапенемов, что отличает их молекулу от молекулы пенициллинов и цефалоспоринов, тем самым придает им уникальные свойства. Как и все β -лактамы, карбапенемы ингибируют синтез клеточной стенки бактерий посредством присоединения и последующей инактивации транспептидаз или пенициллинсвязывающих белков. Карбапенемы стабильны к действию подавляющего большинства β -лактамаз, включая AmpC β -лактамазы и

β -лактамазы расширенного действия. Резистентность к карбапенемам развивается у бактерий при появлении структурных изменений пенициллинсвязывающих белков или металло- β -лактамаз, разрушающих этот класс антибактериальных препаратов.

Признанный подход в решении проблем выработки у микроорганизмов резистентности на определенную срок – это создание и внедрение новых аналогов известных антибиотиков. В связи с этим синтетические исследования по разработке эффективных вариантов синтеза предшественников и новых карбапенемов на их основе, безусловно, актуальны.

Структуры некоторых используемых на практике карбапенемовых антибиотиков приведены на рисунке 1.2. Структуры **6-10** получены путем химического синтеза. Предложен ряд подходов, получено значительное количество аналогов карбапенемов и изучены их фармакологические свойства.

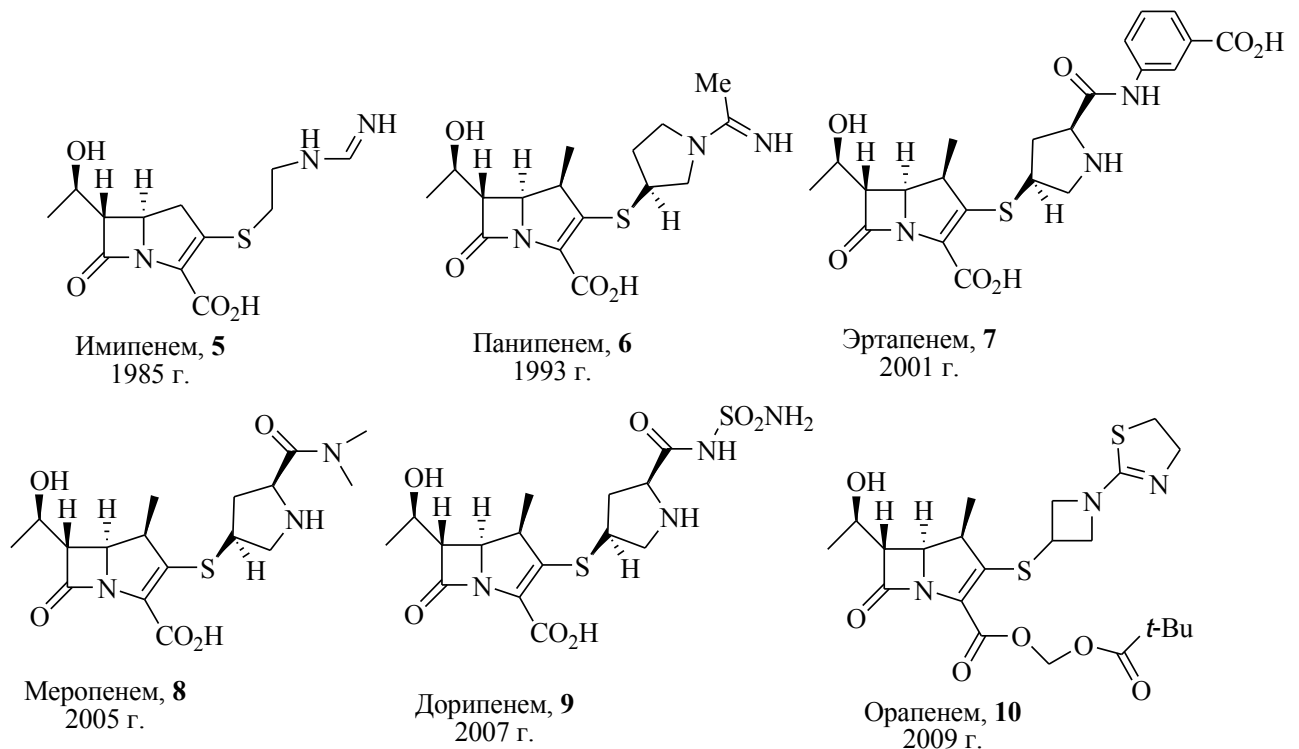


Рисунок 1.2 – Структуры некоторых используемых на практике карбапенемов

В данном литературном обзоре рассматриваются методы построения β -лактамного кольца, синтеза ключевых блок-синтонов и карбапенемов.

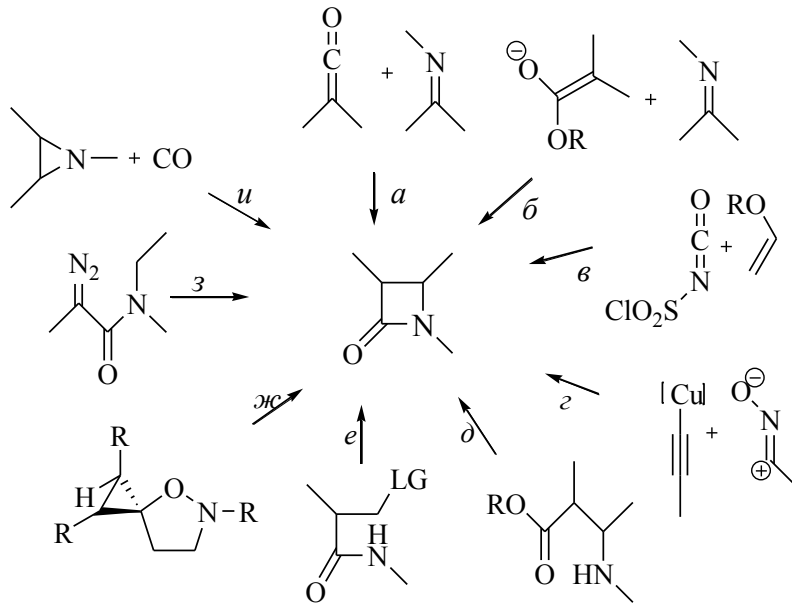
1.1 Построение β -лактамного цикла

β -Лактамы являются важнейшими структурными фрагментами широко применяемых на практике β -лактамных антибиотиков, а также ключевыми промежуточными продуктами в синтетической органической и фармацевтической химии [1-4].

Среди синтетических методов, применяемых для построения β -лактамного кольца наиболее универсальным считается синтез Штаудингера (кетен-иминное циклоприсоединение) (*a*), так как он имеет хорошую стереоселективность [1]. Также известны методы получения β -лактамов енолят-иминной конденсацией (*b*) [5], [2+2]-циклоприсоединением изоцианатов к алленовым эфирам (*в*) [6], присоединением нитронов к ацетилиду металлов (*г*). В большинстве случаев в этих реакциях в качестве исходных используют хиральные вспомогательные или энантиомерно чистые вещества для контроля и сохранения стереоселективности реакций.

Другая важная группа реакций включает образование β -лактамного кольца посредством *N*-ацилирования β -аминокислот (*д*), раскрытие спироциклопропан изоксазолидинового кольца (*ж*) [7] и *N*-алкилирование амидов или гидроксамовых кислот с помощью β -уходящей группы (*е*) [8].

С другой стороны, прямые, каталитические, асимметричные подходы являются привлекательной альтернативой вышеупомянутым классическим методам и обеспечивают общий путь к большому разнообразию структур β -лактамов. Среди них, катализируемая лигандами енолят-иминная конденсация (*б*), катализируемое Rh внутримолекулярное внедрение *C-H* диазоамидов (*з*) [9], катализируемое Rh карбонилирование азиридинов (*и*) [10] являются наиболее значимыми (схема 1.1).



a. Реакция Штаудингера; *б.* Енолят-иминная конденсация; *в.* [2+2]-Циклоприсоединение; *г.* Реакция Кинугаса; *д.* *N*-Ацилирование; *е.* *N*-Алкилирование; *ж.* Раскрытие спироциклопропан изоксазолидинового кольца; *з.* *C-H* Введение; *и.* Карбонилирование.

Схема 1.1

Конкретные примеры основных способов создания β -лактамного кольца приведены ниже.

В 1907 году Штаудингер сообщил о реакции дифенилкетена **11** с бензилиденанилином **12**, бензальдегидом **13** и циклопентадиеном **14** с образованием [2+2]-аддуктов **15-18** соответственно (схема 1.2). Открытие формального [2+2]-циклоприсоединения иминов к кетенам повлияло не только на химию циклоприсоединения, но также и на химию β -лактамов [11].

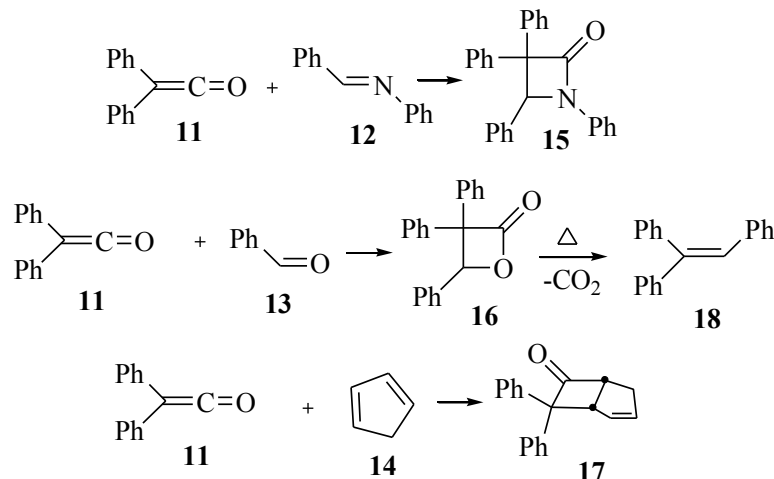


Схема 1.2

С момента открытия реакция Штаудингера теоретически и экспериментально изучена, описаны механизм и стереоселективность процесса (схема 1.3) [12].

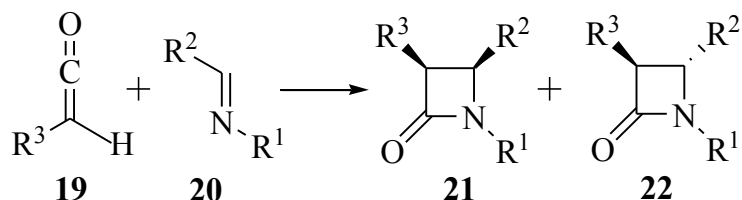
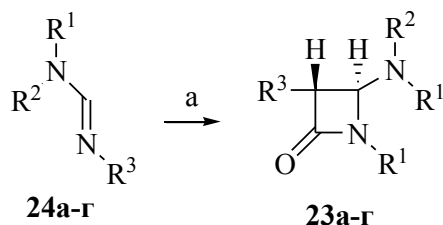


Схема 1.3

Используя синтез Штаудингера и тризамещенные амиды в качестве исходного реагента, несущие электроноакцепторные заместители на енамино-азоте, можно получить 4-амино- β -лактамы с хорошим выходом, а именно *транс*-аддукты **23** (схема 1.4). Синтез данных соединений ввиду их нестабильности в литературе мало описан. Эти соединения подвергаются раскрытию цикла в основном за счет расщепления C^3 - C^4 связи [13].



24a: $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{PhCO}$, $R^3 = \text{PhO}$, 72%;

24б: $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}$, $R^3 = \text{PhO}$, 68%;

24в: $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Ts}$, $R^3 = \text{PhO}$, 80%;

24г: $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Ts}$, $R^3 = \text{Ph}$, 89%.

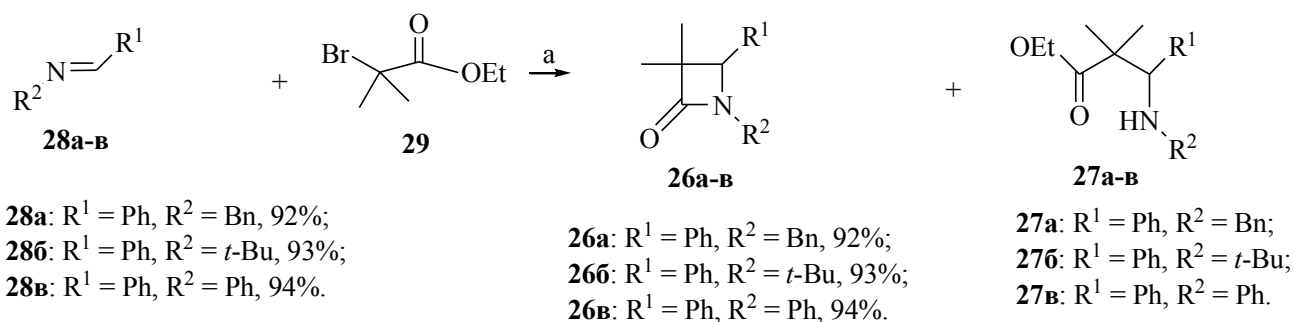
Реагенты и условия: а) $R_3\text{CH}_2\text{COCl}$ **25**, NEt_3 , DCM, 0°C .

Схема 1.4

Синтез β -лактамов по Штаудингеру нашел применение в получении широкого спектра структур β -лактамов и считается одним из лучших классических методов их получения. Тем не менее, этот метод меньше применяют в синтезе

β -лактамов с π -электроноакцепторными заместителями, в частности, ацильных и карбоксильных производных, чем для производных с донорными заместителями [14].

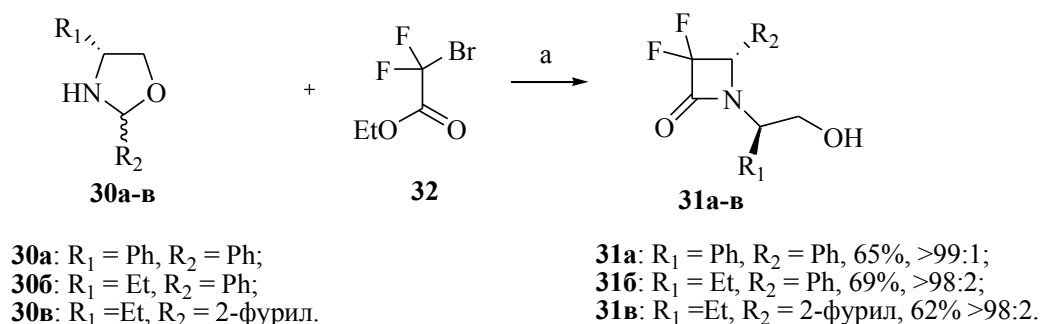
Гилманом и Спитером описан подход к β -лактамам через енолят-иминную конденсацию этил- α -бромацетата с *N*-фенилбензальдимином с использованием енолятов Zn, Li, Al, Sn, B, Zr и Ti [15]. Однако большинство из этих реакций протекает с образованием β -аминоэфиров [16]. Использование НИУ (ультразвук высокой интенсивности) даёт с высоким выходом смесь β -лактамов **26а-в** и β -аминоэфиров **27а-в**, их соотношение зависит от структурных характеристик имида **28** и α -бромэфира **29** [17] (схема 1.5).



Реагенты и условия: а) Zn, I₂, НИУ, диоксан

Схема 1.5

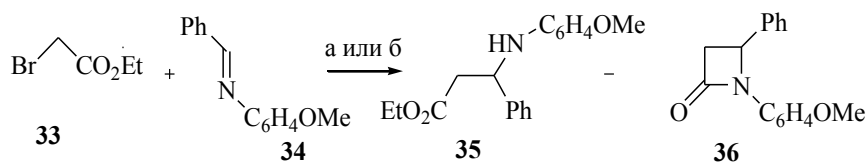
В реакции Гилмана-Спитера в качестве исходного соединения применяют хиральные 1,3-оксазолидины **30**, дающие соответствующие β -лактамы **31а-в** с высокой диастереоселективностью (схема 1.6) [18].



Реагенты и условия: а) Zn, ТГФ.

Схема 1.6

В работе [19] авторы изучили реакцию Реформатского, катализируемую $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ в подходе к β -лактамам. Выход продуктов зависит от применяемого растворителя и температурного режима (схема 1.7).



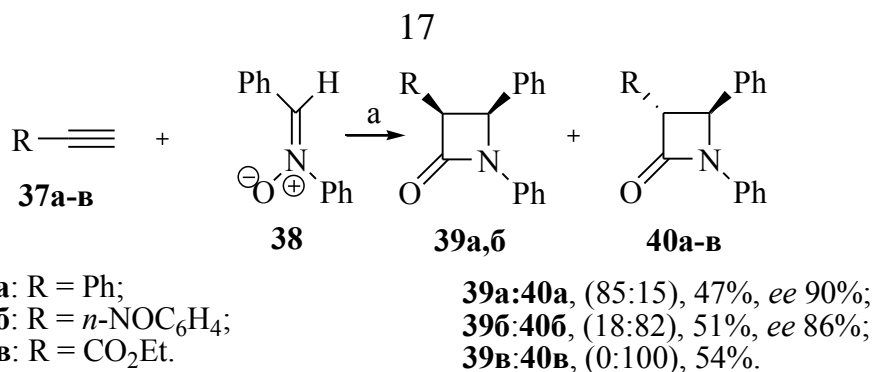
Реагенты и условия: а) $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, Et_2Zn , ТГФ (**35** 46%, **36** 5%);
б) $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, Et_2Zn , толуол, (**35** 0%, **36** 55%).

Схема 1.7

Kinugasa и Hashimoto разработали конвергентный путь к β -лактамам через реакцию фенилацетиламидами меди и нитронами [20]. Ding и Irwin предложили механизм реакции Kinugasa, который включает 1,3-диполярное циклоприсоединение и последующую перегруппировку промежуточного изоксазолина [21]. Позже Miura и его сотрудники разработали первую каталитическую версию данной реакции с использованием стехиометрического количества CuI [22]. Те же авторы сообщили о первой асимметричной версии реакции Kinugasa с использованием хиральных *бис*-оксазолиновых лигандов [23]. В последующие годы было предложено множество асимметрических версий реакции Kinugasa группами Basak [24], Fu [25], Tang [26], и Guiry [27].

По реакции Kinugasa алкинов **37а-в** с алкеном **38** с кинетической точки зрения преимущественно образуется *цис*-3,4-дизамещенный β -лактама **39а** [28, 29]. Однако использование более электронодефицитных ацетиленов **37б,в** приводит к образованию *транс*-продуктов **40б,в** (схема 1.8) [30].

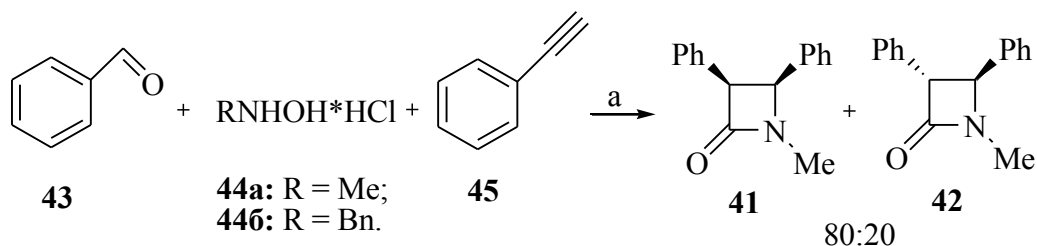
С момента открытия реакции Kinugasa [20] были рассмотрены модифицированные варианты реакции [31, 32], внутримолекулярная версия [33], диастерео- и энантиоселективности с использованием хирального вспомогательного реагента, либо хиральных лигандов [34].



Реагенты и условия: а) Cu(OTf)₂, *s*-Bu₂NH, *i*-PrOAc.

Схема 1.8

Zhao и Li [35] продемонстрировали многокомпонентный синтез β-лактамов **41**, **42** по реакции Kinugasa. Нитрон генерируется *in situ* из соответствующего арилальдегида **43** и метил- **44a** или бензилгидроксиламинами **44b**, затем реагирует с алкином **45**, присутствующим в реакционной смеси (схема 1.9).

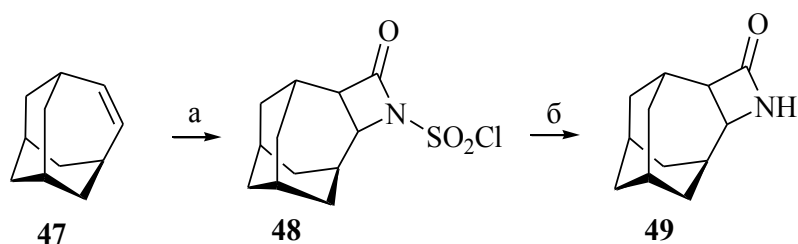


Реагенты и условия: а) CuCl₂, 2,2-бипиридин, AcONa, 70 °C, 97%.

Схема 1.9

Другие модификации реакции Kinugasa всесторонне рассмотрены в работе [34].

Реакции [2+2]-циклоприсоединения изоцианатов к алкенам приводят к β-лактамам с хорошим выходом. Хлорсульфонилоизоцианат **46** из-за его чрезвычайно высокой реакционной способности является наиболее востребованным среди изоцианатов. Кроме того, полученные из алкена **47** β-лактам **48** легко превращаются в *N*-незамещенные производные **49** путем восстановления в основных условиях (схема 1.10) [36, 37].

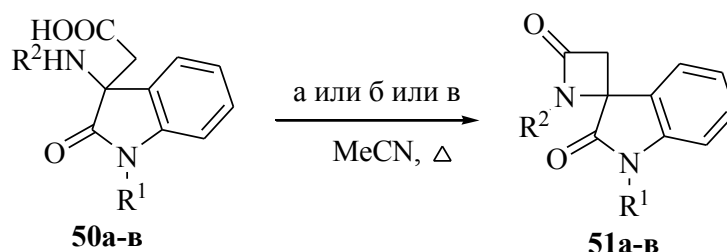


Реагенты и условия: а) $\text{ClO}_2\text{SN}=\text{C}=\text{O}$ 46, DCM; б) Na_2SO_3 , NaOH, 37%.

Схема 1.10

Механизм данной реакции схож с механизмом реакции присоединения кетенов к имидам [38].

Общий подход к азетидиноновому кольцу основан на циклизации аминокислот и эфиров [39-42]. В случае внутримолекулярной циклизации β -лактамного кольца активация карбоксильной группы достигается с помощью реакции амидов с такими реагентами как CDI (карбонилдиимидазол), CMPI (2-хлоро-1-метилпиридиний йодид), и с помощью окислительно-восстановительной системы ди-(2-пиридинил)дисульфид/ Ph_3P (схема 1.11).



50a, 51a: $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}$;

50б, 51б: $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$;

50в, 51в: $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{H}$.

Реагенты и условия: а) $(\text{PhS})_2$, Ph_3P ; б) CMPI; в) трис(2-оксо-3-бензоксалинил)фосфин оксид, NEt_3 .

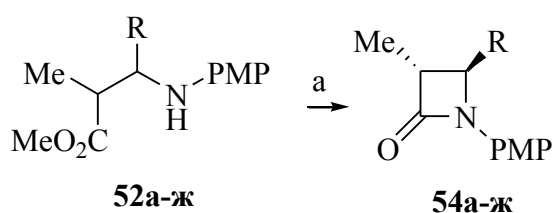
Схема 1.11

В синтезе напряженных азетидинонов из β -аминокислот **50a-в** выход продуктов **51a-в** сильно зависит от условий реакции и заместителей в исходных соединениях (таблица 1.1).

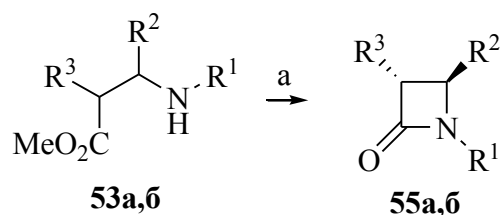
Таблица 1.1 – Зависимость выхода продуктов **51а-в** от заместителей в исходных соединениях **50а-в**

Условие	Выход, %		
	Продукт 51а	Продукт 51б	Продукт 51в
а	13	15	13
б	16	20	16
в	39	26	70

Циклизация β -аминокислотных эфиров в подходах к β -лактамам протекает в присутствии оснований, таких как EtMgBr, MeMgI, *n*-BuLi, *t*-BuOK, LiHMDS, LiOH, KOH и т.п. [43]. Например, хиральный аминоэфир **52а-ж** и **53а-ж** в присутствии LiHMDS приводят к β -лактамам **54а-ж** и **55а-ж** (схема 1.12)



52а, 54а: R=Me; **52б, 54б:** R=Et; **52в, 54в:** R=*i*-Pr; **52г, 54г:** R=*t*-Bu;
52д, 54д: R=Ph; **52е, 54е:** R=3,4-(MeO)₂C₆H₃; **52ж, 54ж:** R=2-фурил.



53а, 55а: R¹ = *i*-Pr, R² = CO₂Et, R³ = PMP;

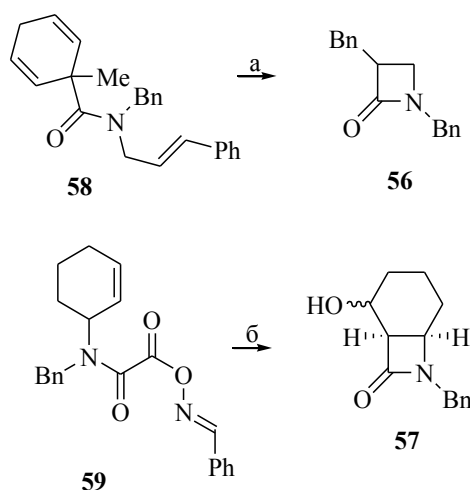
53б, 55б: R¹ = OTES, R² = Ph, R³ = H.

Реагенты и условия: а) LiHMDS, ТГФ, -20 °С, 89-93%.

Схема 1.12

Наиболее изученный вариант образования связи C²-C³ β -лактамов является циклизация карбамоильных радикалов. N-Аллиламиноацил радикалы, полученные

из 1-метил-2,5-циклогексадиен-1-карбоксамидов и оксимоксалат амидов реакцией фотолиза, подвергаются 4-*exo-trig*-замыканию кольца и с умеренным выходом образуются β -лактамы **56** и **57**. В зависимости от условий реакции и стабильности промежуточных циклизованных радикалов могут быть синтезированы гидроксированные производные (схема 1.13) [44].



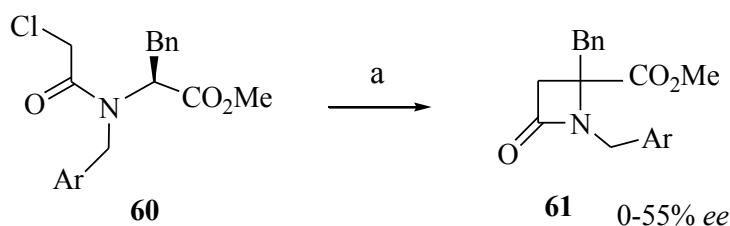
Реагенты и условия: а) $h\nu$, лаурил пероксид, метил тиогликолат, C_6H_6 , 66%; б) 4- $MeOC_6H_4COMe$, толуол, $100\text{ }^\circ C$, 5ч, 70%.

Схема 1.13

Ионные или радикальные интермедиаты могут выступать в реакции образования C^3-C^4 связи β -лактамов. Соблюдение стереохимического контроля реакции является одним из важных аспектов в получении β -лактамов, тем самым привлекает внимание синтетиков для разработки новых методологий их получения.

Внутримолекулярное алкилирование *N*-хлорацетиламинокислоты **60** до 1,4,4-тризамещенных 2-азетидинонов **61** основаниями было тщательно исследовано группой González-Muñiz (схема 1.14). Наилучшие результаты были получены с использованием таких оснований как Cs_2CO_3 , ВТРП (*трет*-бутилимино три(пирролидин)-фосфоран) и ВЕМР (2-*трет*-бутилимино-2-диэтиламино-1,3-диметилпергидро-1,3,2-диазофосфорин) в растворе MeCN. Было показано, что внутримолекулярное алкилирование протекает с умеренной энантиоселективностью и зависит от природы боковой цепи аминокислоты, а

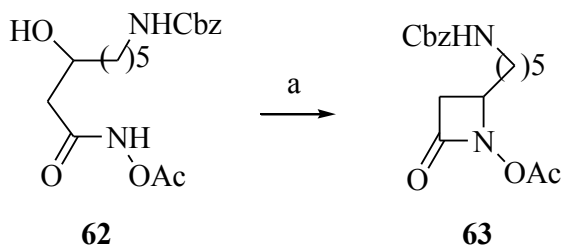
также используемого основания и растворителя [45].



Реагенты и условия: Cs_2CO_3 , ВТПР, ВЕМР, MeCN.

Схема 1.14

В образовании $N\text{-}C^4$ связи β -лактамов используется циклизация активированных гидроксиамидов. Проводят одностадийный синтез с использованием реакции Мицунобу, либо двухстадийный, где OH-группу преобразуют в уходящую (например Ms), который замещается амидным азотом в щелочных условиях. Например, гидроксамат **62** обработкой PPh_3 и DBAD (ди-*трет*-бутил азодикарбоксилат) дает азетидин-2-он **63** с хорошим выходом (схема 1.15) [46].



Реагенты и условия: а) DBAD, Ph_3P , MeCN, 73%.

Схема 1.15

Известны синтезы азетидин-2-онов из гетероциклических соединений, таких как азиридины, изоксазолы и родственных им соединений. В работе [47] описан метод расширения кольца *цис*-азиридина **64** до *транс*- β -лактама **65** карбонилированием, катализируемое карбонилем кобальта под давлением CO. В начале нуклеофильное раскрытие кольца $[\text{Co}(\text{CO})_4]^-$ и последующее встраивание CO приводит к **66**, последующее замыкание кольца дает азетидинон **65** (схема 1.16).

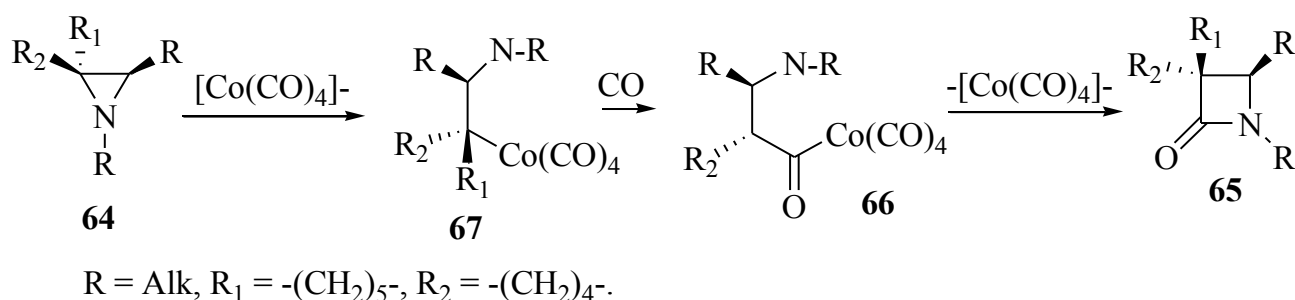


Схема 1.16

Реакция протекает региоселективно и стереоспецифично. Введение CO происходит преимущественно со стерически менее загруженной стороны или со стороны, имеющей более электрофильный атом углерода, раскрытие азиридинового кольца происходит с инверсией конфигурации. Поэтому *транс*- β -лактамы получают из *цис*-азиридинов, а *цис*- β -лактамы получают из *транс*-азиридинов [47].

Другие способы создания β -лактамного кольца описаны в работе [48].

Синтез и стереохимия β -лактамов с π -электроноакцепторными заместителями важны по сравнению с β -лактамами с донорными заместителями, так как они широко используются в качестве ключевых промежуточных продуктов или исходных соединений для получения β -лактамных антибиотиков и их аналогов в производстве лекарств [14].

Методы синтеза β -лактамов с π -EWG в C^3 положении, такими как формил- (карбальдегиды), ацил-, имино- карбоксамидными, циано- (карбонитрилы) и нитрогруппы, подразделяются, в основном, на реакции внутримолекулярной циклизации, циклоприсоединения и другие методы. К примеру, Уги типа реакции α, β -кетокислот, аминов и изонитрилов, а также модификации простых β -лактамных производных, циклизация малонатов, внутримолекулярное введение карбена диазоалканаминов, циклизация с раскрытием эпоксидного кольца α, β -эпоксиамидоацетатов, окислительное сочетание 3-оксоалкил-амидоацетатов, окислительная циклизация *N*-*p*-гидроксифенил- β -оксоалканаминов, внутримолекулярная циклизация производных аспарагиновой кислоты или β -гидроксиалканаминов и радикальная циклизация *N*-винил- β -оксоалканаминов

(схема 1.17). Реакции циклоприсоединения включают циклоприсоединение кетенов и иминов по Штаудингеру (*a*), циклоприсоединение нитронов и алкинов (*б*), циклоприсоединение нитронов и алкилиденциклопропанов с последующей кислотной перегруппировкой (*з*), а также конденсацию иминов и енолятов (эферы) сложных эфиров (*б*).

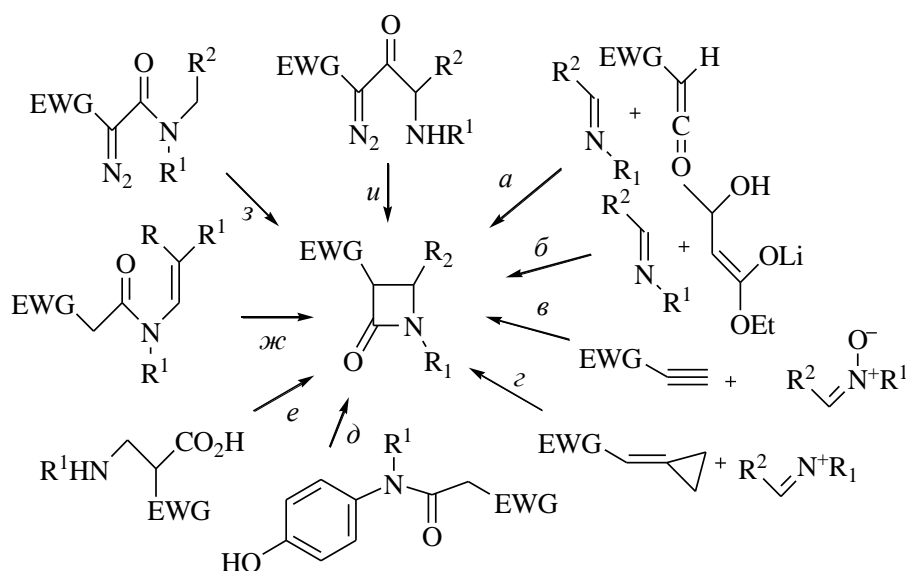


Схема 1.17

Были получены β -лактамы с π -электроноакцепторными заместителями в C^4 положении циклизацией галогеноацетидацетатов (малонатов), дианионов алкиламидацетатов (ацетиамидов), циклизацией с раскрытием кольца α,β -эпоксиамидацетатов, внутримолекулярной циклизацией производных аспарагиновой кислоты или β -гидроксиалкиламидов. Также были использованы реакции циклоприсоединения, в том числе циклоприсоединения кетенов и иминов по Штаудингеру (кетен-иминное циклоприсоединение), циклоприсоединения нитронов с EWG и алкилиденциклопропанов с последующей кислотной перегруппировкой и конденсации иминов и енолятов эфиров. В синтезе также использованы Уги типа реакции β -кетокислот, аминов и изонитрилов и модификации незамещенных β -лактамов (схема 1.18) [14].

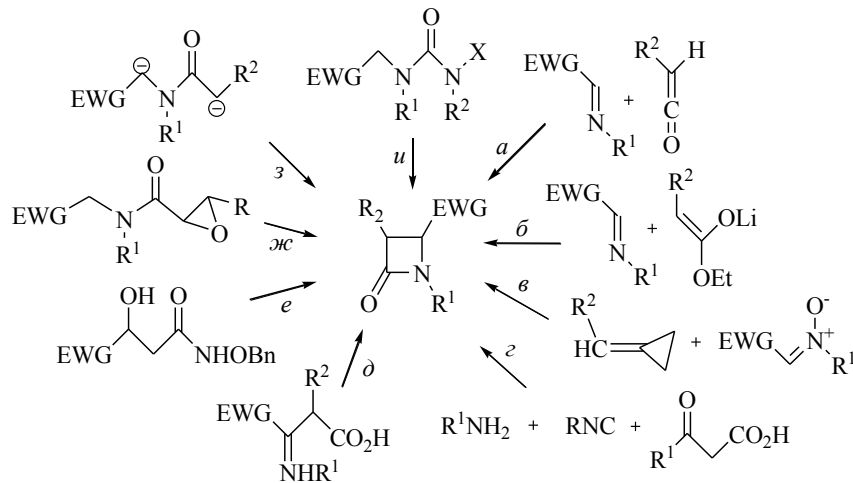
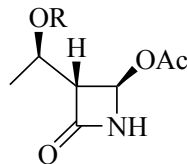


Схема 1.18

Синтез β -лактамов с π -EWG подробно описан в работе [14].

1.2 Подходы к ацетоксиазетидинону

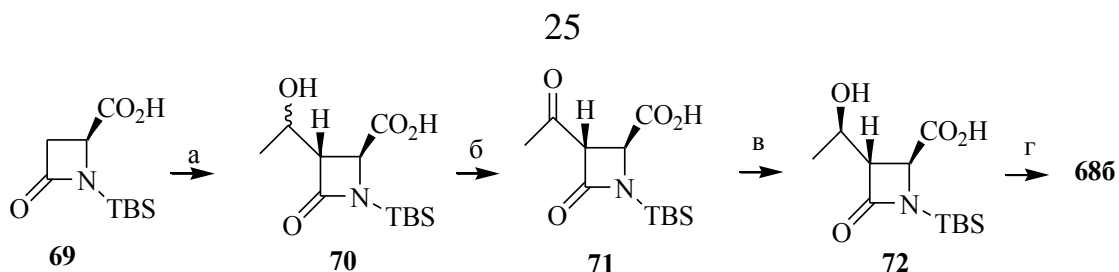
Ацетоксиазетидинон **68** [49] является ключевым блок-синтоном для синтеза многих карбапенемов и их аналогов. В данном разделе описаны подходы к этому универсальному β -лактаму **68** (рисунок 1.3).



68a: R = TBS;
68b: R = H.

Рисунок 1.3 – Ацетоксиазетидинон **68a,б**

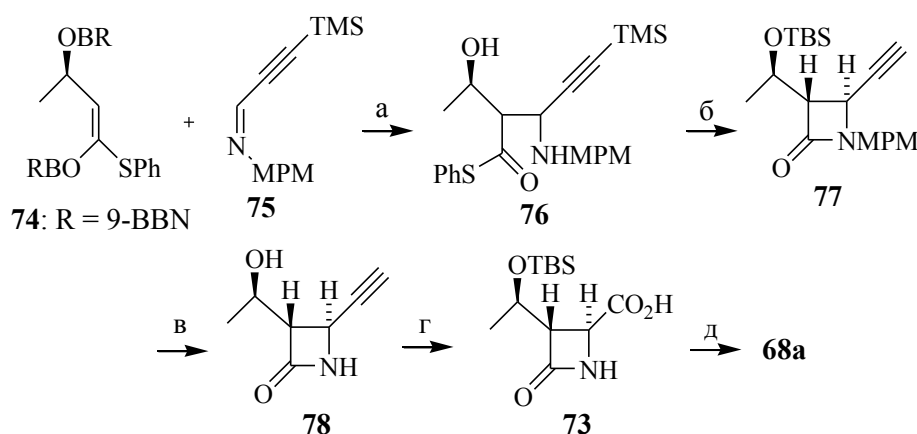
В синтезе карбапенемов необходимо сохранение правильной конфигурации стереоцентров для обеспечения полной антибактериальной активности. В качестве исходного соединения в синтезе ацетоксиазетидинона **68b** группа из компании Reider of Merck&Co [50] применили аспарагиновую кислоту для получения β -лактама **69**, не содержащего при C^3 гидроксипропанную боковую цепь. Данный метод направлен на создание боковой цепи с необходимой конфигурацией при C^3 атоме β -лактаманного кольца (схема 1.19).



Реагенты и условия: а) 2 экв. LDA, CH₃CHO, затем лимонная кислота, 90%; б) Na₂Cr₂O₇, H₂SO₄, H₂O, 64%; в) Me₃N·BH₃/(CF₃COO)₂Mg, 70%; г) Pb(OAc)₄, ДМФА-АсОН, 81%.

Схема 1.19

В вышеописанном методе используют Pb(OAc)₄ на последней стадии. Важной альтернативой тетраацетатному превращению при C⁴ атоме кислоты **73** в ацетат **68a** является способ электрохимического окисления, разработанный Mori и Shibasaki [51] (схема 1.20).

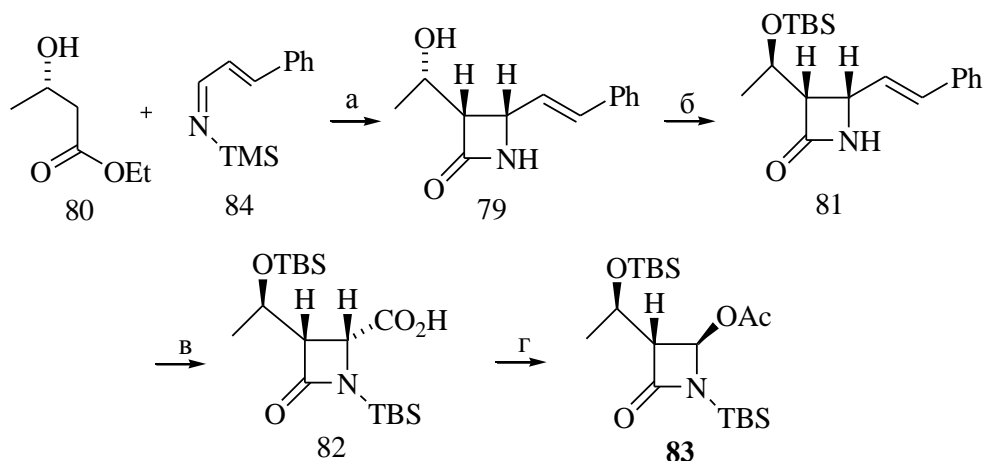


Реагенты и условия: а) DIPEA, 69%; б) 1. KOH(водн), THF, 2. (PyS)₂-Ph₃P, 69%; в) CAN, 73%; г) 1. TBSCl, 2. Bu₄NF, 3. KMnO₄, 56%; д) -е, AcOH, MeCN, AcONa, 84%.

Схема 1.20

Для стереоспецифичного получения азетидинона **79** с правильной конфигурацией при C³ атоме Cainelli и Panunzio в реакции [2+2]-циклоприсоединения в качестве исходного реагента использовали этил (*S*)-3-гидроксибутират **80** (схема 1.21). Инверсия OH-группы в условиях реакции Мицунобу и её защита приводят к **81**. Озонолизом и окислением с помощью полимерно связанного гипохлоритного реагента получили **82**, который превращали в **83** тетраацетатом свинца в более мягких условиях, тем самым сохраняя защитную

группу у азота. Общий выход **83** составил 18% в шесть стадий (схема 1.21) [52].



Реагенты и условия: а) 2 экв. LiHMDS, 50%; б) 1. Ph₃P, DEAD, HCOOH, OH⁻, 2. TBSCl, DMAP, 79%; в) 1. O₃ 2. полимерно связанный гипохлорит/AcOH, 53%; г) Pb(OAc)₄, 85%.

Схема 1.21

В работе Nakai [53] в сотрудничестве с Fujisawa опубликован подход к **68a**, в котором в качестве исходного был взят метил (*R*)-3-гидроксибутират **85** (рисунок 1.4).

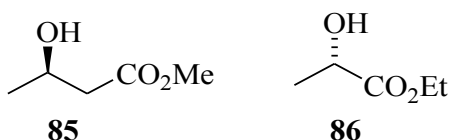
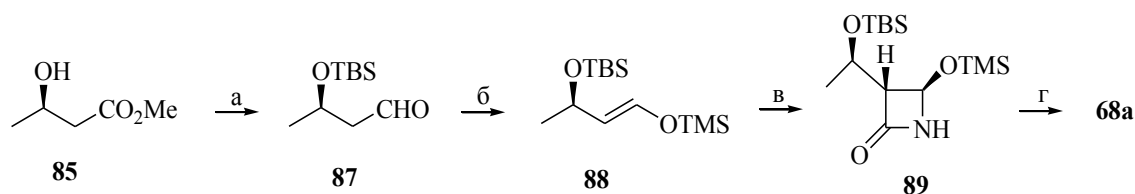


Рисунок 1.4 – Метил (*R*)-3-гидроксибутират **85** и (*S*)-этиллактат **86**

Terashima [54] получил азетидинон **68a** с правильной конфигурацией при C³ атоме из (*S*)-этиллактата **86**, используя реакцию [2+2]-циклоприсоединения с diketеном для образования азетидинонового кольца.

Авторы работы [55] описали короткий путь получения азетидинона **68a**, исходя из альдегида **87**, полученного из (*R*)-3-гидроксибутирата **85** (схема 1.22). Конденсацию **88** с хлорсульфонилизоцианатом **46** использовали на стадии образования азетидинона **89**.

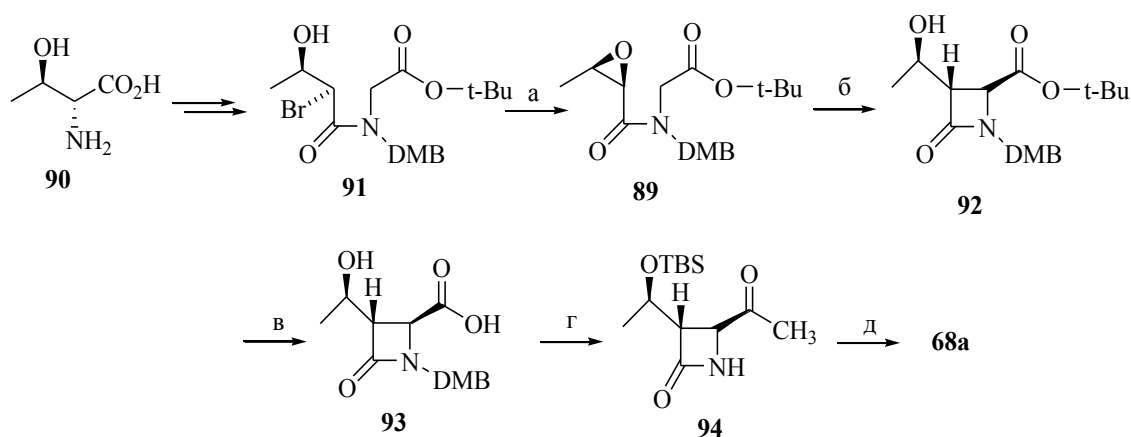


Условия и реагенты: а) 1. TBSCl, 2. Восстановление; б) TMSCl, NEt₃, 78%; в) 1. ClSO₂N=C=O **46**, 2. NaAlH₂(OCH₂CH₂OMe)₂, 70%; г) 1. TBSCl/NEt₃, 2. Ac₂O/DMAP, 3. Bu₄NF, 35%.

Схема 1.22

Этот метод компенсирует низкие выходы простотой получения **68a**, всего в три стадии из **87**. Важное достижение описанного синтеза **68a**, предмет многих патентов, возможность избежать использования реагентов тяжелых металлов (таких как Hg(OAc)₂ или Pb(OAc)₄) при введении ацетоксигруппы (т.е. превращение **89** в **68a**) [56].

Внутримолекулярная нуклеофильная атака оксиранового интермедиата, ведущая к **68a**, является одной из важных стадий получения соответствующих азетидиноновых систем. Этот метод был использован Shiozaki, который синтезировал **68a** и его *цис*-(1'*R*,3*R*,4*S*)-диастереомер исходя из *D*-алло-треонина, а затем из *L*-треонина **90** (схема 1.23) [57].



Условия и реагенты: а) 1 экв. LiHMDS; б) 1 экв. LiHMDS, 61%; в) TFA, 77%; г) 1. TBSCl, 2. (COCl)₂, 3. (CH₃)₂Cd, 4. K₂S₂O₈, 48%; д) MCPBA, 90%.

Схема 1.23

Подобный способ синтеза азетидинона **68a** из **95** (рисунок 1.5) был описан в работе Hanessian [58], очень похожий на работу группы Shiozaki. Способ

предполагает использование меньшего количества стадий и высокий выход ключевого ацетоксиазетидинона **68a**, а также на стадии циклизации формируется молекула с необходимой конфигурацией хиральных центров. Аналогичная реакция образования ацетоксиазетидинона **68a** была использована Bonini [59], исходя из эпоксида **96** (рисунок 1.5). В синтезе **93** группа Vanfi [60] исходила из альдегида **97**, полученного из асимметричного бис(гидроксиметил)ацетальдегида.

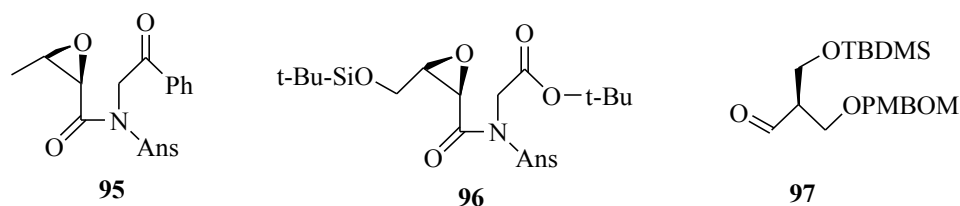
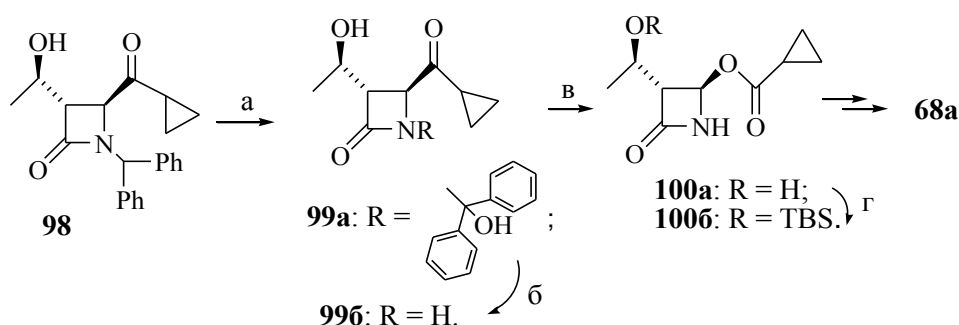


Рисунок 1.5 – Эпоксиды **95**, **96** и альдегид **97**

В работе [61] авторы описали синтез **68a**, похожий на синтез Bonini [59] (схема 1.27). Авторы предложили заменить RMP-защитную группу на бензгидрильную, так как её снятие требовало сверх стехиометрических количеств SAN. Оригинальный и чистый метод снятия бензгидрильной защитной группы основан на фотоактивированном бромировании с последующим гидролизом в мягких условиях.

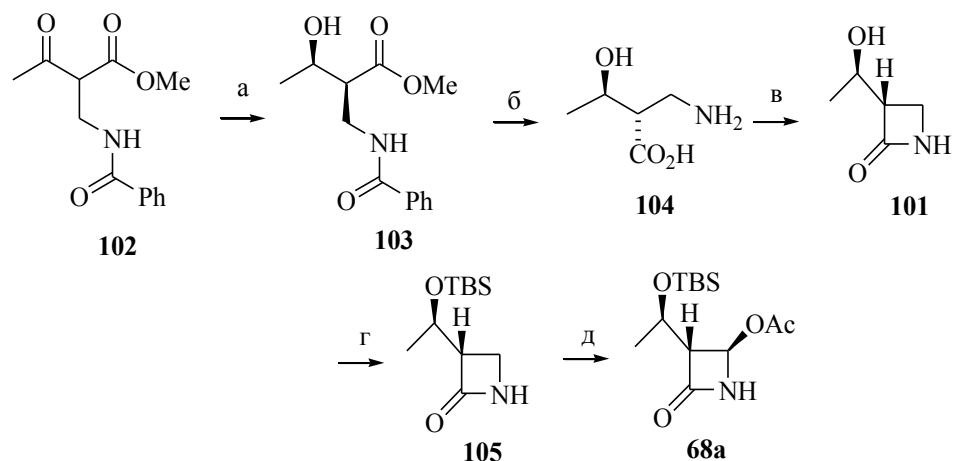


Реагенты и условия: а) NBS, Br₂, DCM, H₂O, *hν*, rt, 98%; б) *n*-TsOH, Me₂CO, H₂O, rt, 95%; в) MCPBA, DCM; г) TBSCl, Im, ДМФА, rt, 95%.

Схема 1.27

Значительный интерес представляет синтез **68a** из азетидинона **101** не содержащего при C⁴ заместителей, введение ацетоксигруппы осуществляется на

последней стадии. Noyori из Ногайского университета и несколько других исследователей, поддерживаемых японской фирмой Takasago International Corp., представили цепочку превращений, приведенной на схеме 1.24 [62-64].



Реагенты и условия: а) H_2 , (*R*)-BINAP-Ru, 91%; б) 1. HCl(водн), 2. $NEt_3/MeCN$, 78%; в) $PPh_3/(PyS)_2$, 83%; г) 1. TBSCl, 84%; д) $RuCl_3/AcOH$, 99%.

Схема 1.24

Аналогичный подход, использующий оксазолидинон **106** был сообщен Evans с использованием дибутилборил енолята (рисунок 1.6) [65].

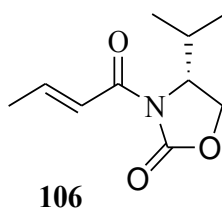


Рисунок 1.6 – Оксазолидинон **106**

Lynch [66] сообщил о высоко стереоселективном подходе к **68a** (схема 1.25) исходя из метил (*R*)-3-гидроксибутирата **85** с участием ключевого промежуточного соединения **107**, фурановый фрагмент которого был трансформирован в ацетоксигруппу окислением синглетным кислородом с последующей обработкой KOAc или окислением в двухфазной системе ($Br_2/NaClO_2$, H_3O^+) до кислоты с последующим электрохимическим восстановлением.

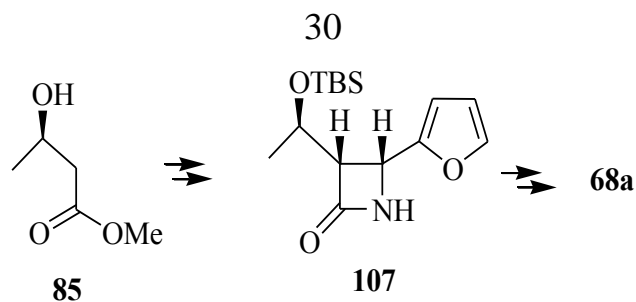
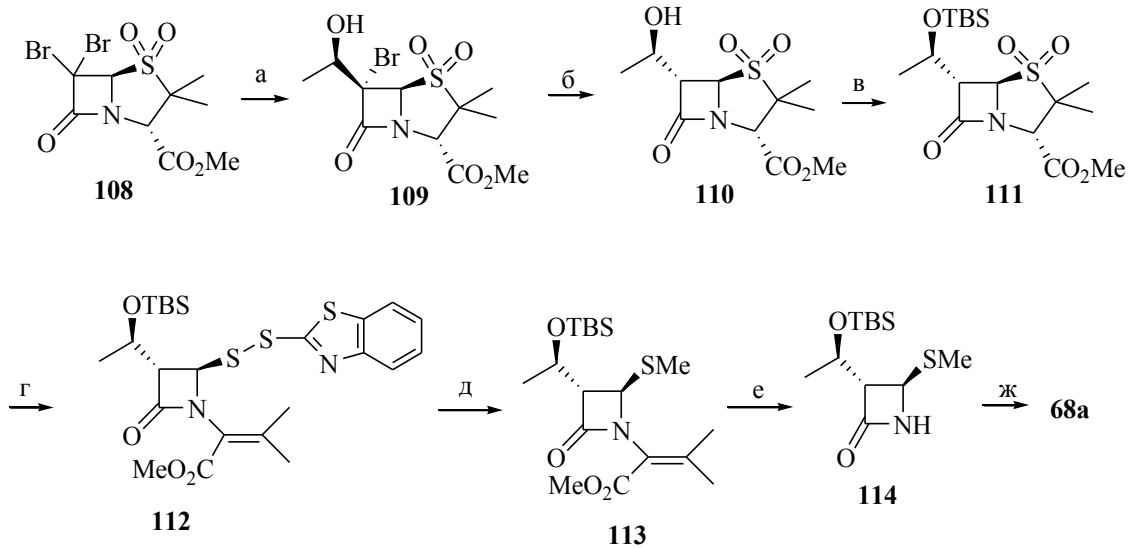


Схема 1.25

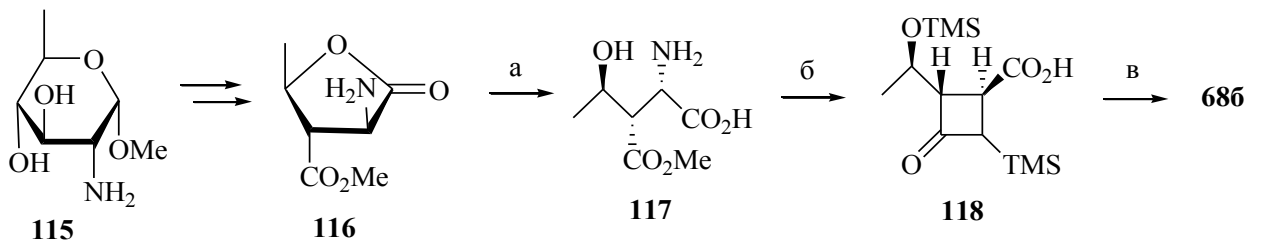
Изучив влияние различных факторов на селективность реакции альдолей с различными галогенами при C^6 [67] (природа растворителя, тип катиона металла, присутствующего в растворе и атом галогенида в участвующей молекуле), авторы в работе [68] усовершенствовали способ получения ацетоксиазетидинона **68b** из пеницилланов **108** (схема 1.26). Конденсация ацетальдегида с участием 1β -сульfoxида **108** дает возможность стереоспецифического введения $1R$ -гидроксиэтильного заместителя по C^6 положению. Перемешивание **109** с Zn в смеси ТГФ/ $NH_4OAc_{(водн)}$ приводит к **110** с выходом 80%. Защитой OH-группы **110** TBSCl при комнатной температуре получили **111** с выходом 90%. Восстановительное алкилирование дисульфида **112** $NaBH_4$ в ДМФА с последующим добавлением MeI дает 4-метилтиоазетидинон **113** за одну стадию с выходом 85%. 4-Метилтиоазетидинон **114** с выходом 85% получают обработкой азетидинона **113** $KMnO_4$ при $0\text{ }^\circ C$ в фосфатном буфере. Такая обработка позволяет предотвратить образование сульфона. В качестве альтернативного варианта на последней стадии предложено использовать соль меди вместо ядовитой $Hg(OAc)_2$ [69]. Однако, реагенты, содержащие в составе тяжелые металлы дорогие и поэтому нежелательны в использовании. Поэтому авторы предложили сделать замену $Hg(OAc)_2$ на NBS, что делает подход экономичнее и безопаснее в применении [68]. В данном методе каждый этап не требует хроматографической очистки продуктов. Общий выход **68a** составляет 32% (схема 1.26).



Реагенты и условия: а) MeMgCl , ТГФ, -7°C , MeCHO ; б) Zn , NH_4OAc , rt; в) TBSCl , Im , ДМФА, rt; г) 2-MBT, толуол, нагрев; затем NEt_3 , толуол, 5°C , 2 ч.; д) NaNH_4 , MeI , ДМФА; е) KMnO_4 , буфер Me_2CO , 0°C ; ж) NBS , AcOH , DCM , 0°C .

Схема 1.26

В работе [70] описан энантиоспецифичный синтез азетидинона **68б** из углевода метил 2-амино-2,6-дидеокси- α -D-глюкопиранозида **115** (схема 1.28).



Условия и реагенты: а) 2M NaOH/MeOH , 0°C , 5 ч, 85%; б) 1. TMSCl , HMDS , толуол, 95°C , 12 ч, 2. $t\text{-BuMgCl}/\text{ТГФ}$, rt, 12 ч; в) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, ДМФА- AcOH , 70°C , 3 ч, 92%.

Схема 1.28

Разработка биоматериалов, способных действовать против широкого спектра бактерий имеет большое значение, поскольку бактериальная колонизация является одной из основных причин отторжения имплантата. В работе [71] исследована возможность функционализации нанокристаллов ГА (гидроксиапатит) с некоторыми моноциклическими *N*-тиозамещенными β -лактамами. Последние были синтезированы из азетидинонов **119** и **68а** по схеме 1.29.

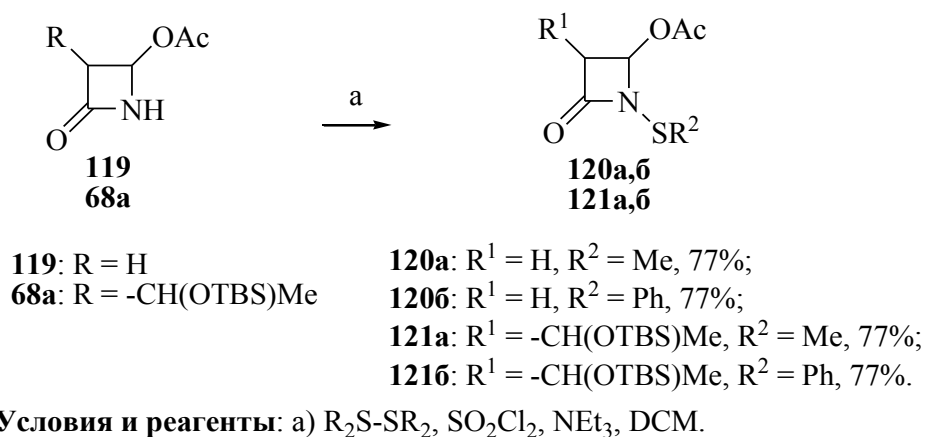


Схема 1.29

Результаты цитотоксических и антибактериальных тестов показали, что ГА, нагруженный 4-ацетокси-1-(метилтио)азетидин-2-оном **120a** демонстрировал наилучшие характеристики. Материал сильно подавлял рост бактерий, устойчивых к метициллину и чувствительных к метициллину клинических изолятов *S. aureus* из хирургической биопсии кости (рисунок 1.7).

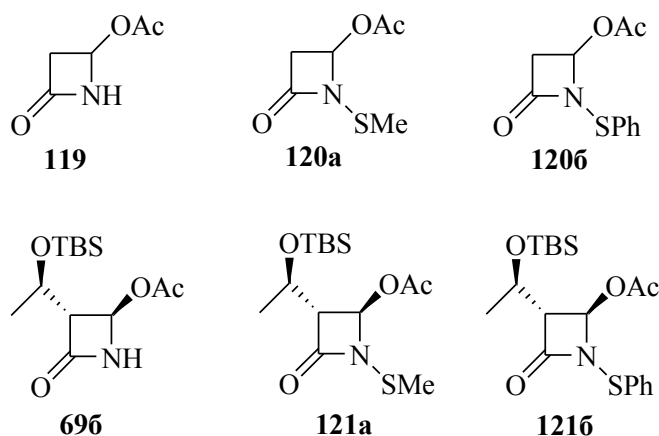


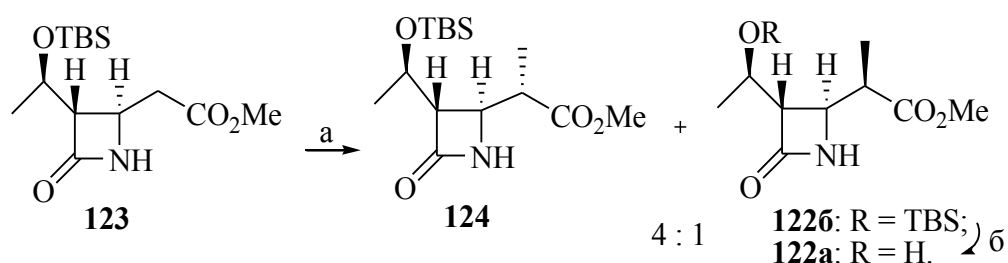
Рисунок 1.7 – Тиопроизводные азетидин-2-онов

Другие методы получения **68a** и **68b** представлены в работах [72-76].

1.3 Подходы к β -метил азетидинону

β -Метил азетидинон **122a** является еще одним ключевым промежуточным соединением в синтезе карбапенемов.

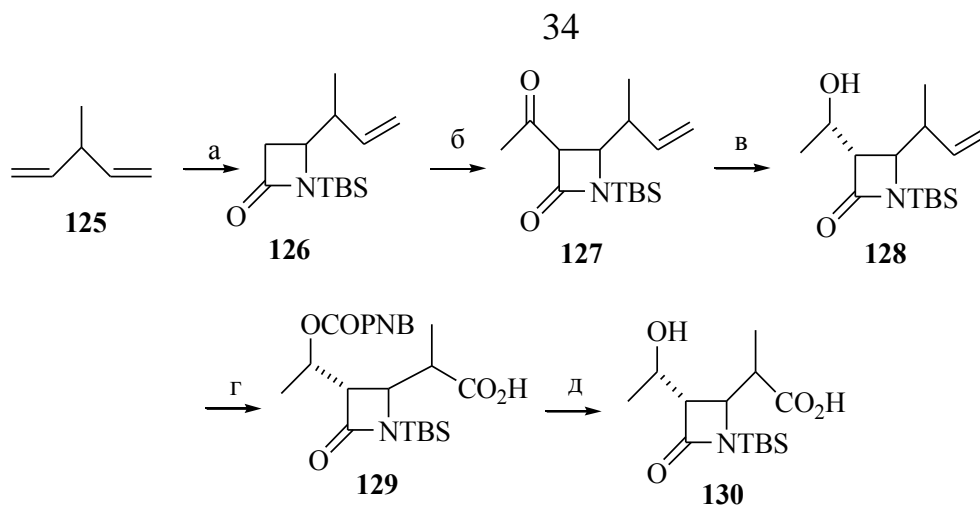
В работе Shih [77] описан подход к β -лактам **122a** из азетидинона **123** (схема 1.30). Обработкой эфира **123** двумя эквивалентами LDA, содержащего один эквивалент HMPA, и последующим действием MeI получили смесь **124** и желаемого изомера **1226** (4:1 соответственно). Полученная смесь была разделена методом ВЭЖХ. Эпимеризацией **124** с AcOH можно получить дополнительное количество желаемого изомера **1226**. Гидролиз **1226** до **122a** проходил без рацемизации. Однако данный метод имеет ряд недостатков, а именно, нежелательное соотношение продуктов реакции и использование ВЭЖХ для их разделения. Они послужили толчком для развития других методов синтеза **122a**.



Реагенты и условия: а) 2 экв. LDA/HMPA, MeI, 75%; б) 2.5 н NaOH, 6 н HCl, 83%.

Схема 1.30

В работе [78] симметричный диен **125**, полученный из 3-метилглутаровой кислоты обработали хлорсульфанизоцианатом **46**, и после защиты атома азота [2+2]-циклоаддукта действием TBSCl превратили в азетидинон **126** (схема 1.31). Альдольная конденсация последнего с CH_3CHO и окисление $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ в ДМСО приводят к кетону **127**, восстановление кетогруппы боковой цепи которого К-селектридом дает **128** с требуемой конфигурацией. Защита вторичной OH-группы **128** орто-нитро-бензилхлорформиатом, а также последующие озонлиз и гидрирование приводят к **130**, из которого можно получить β -метилкарбапенемы.

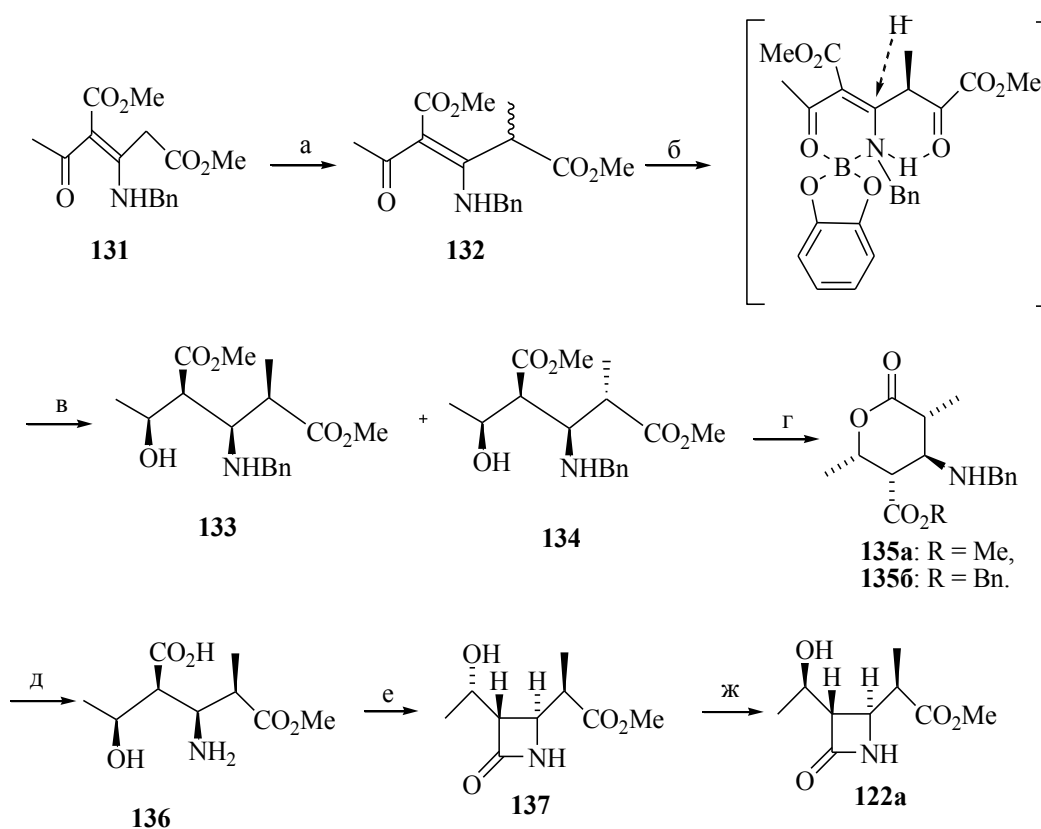


Реагенты и условия: а) 1. ClSO₂N=C=O **46**, 2. TBSCl/NEt₃; б) 1. LDA/CH₃CHO, 2. (CF₃CO)₂O, ДМСО; в) KBH(s-Bu)₃, 95%; г) 1. *o*-NO₂PhCH₂OCOCl, 2. O₃/MCPBA; д) H₂, Pd/C.

Схема 1.31

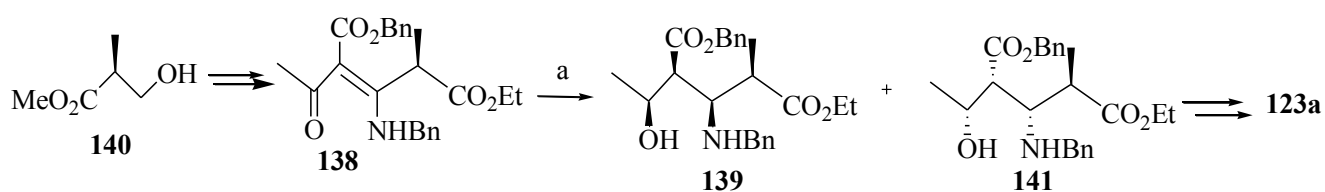
В другом способе [79] получения **122a** исходили из ацильного предшественника **131** (схема 1.32). Енамин **132**, синтезированный алкилированием известного предшественника тиенамицина **131**, селективно восстановили катехолбораном, NaBH₃CN и получили смесь **133** и **134** в соотношении 98:2 соответственно. Лактонизация **133** была осуществлена безводным HCl, замена метилового эфира **135a** на бензиловый дала эфир **135б**. Раскрытием цикла, этерификацией MeI и последующим дебензилированием получили кислоту **136**. Циклизация последней с DCC привела к азетидинону **137** с неправильной конфигурацией гидроксиэтильной группы при C³. Инверсия по Мицунобу и омыление дали желаемый диастереомер **122a**.

В хиральной версии этого метода также было использовано селективное восстановление ацильного предшественника **138** (схема 1.33). Енамин **138** боргидридным восстановлением катехолбораном дает смесь **139** и **141**, из которой **139** является хиральным аналогом **136**. Разумный выбор защитной группы в **139** позволил осуществить упрощенную конверсию в хиральный азетидинон **122a** [80].



Реагенты и условия: а) MeI, NaH, 78%; б) катехолборан; в) NaBH₃CN, 80%; г) 1. HCl (газ), 87%, 2. HCl_(конц.); 3. BnBr, NEt₃, 63%; д) 1. Ba(OH)₂, 2. MeI, NEt₃, 72%, 3. H₂, Pd/C, 100%; е) DCC, 60%; ж) инверсия, 64%.

Схема 1.32



Реагенты и условия: а) 1. кетакхолборан, 2. NaBH₄, 75%

Схема 1.33

Большинство путей к **122a** включают в себя енолятное присоединение к ацетоксиазетидинону **68a**. Метод енолятного присоединения к ацетоксиазетидинону **68a** для синтеза **142** можно схематично показать на схеме 1.34.

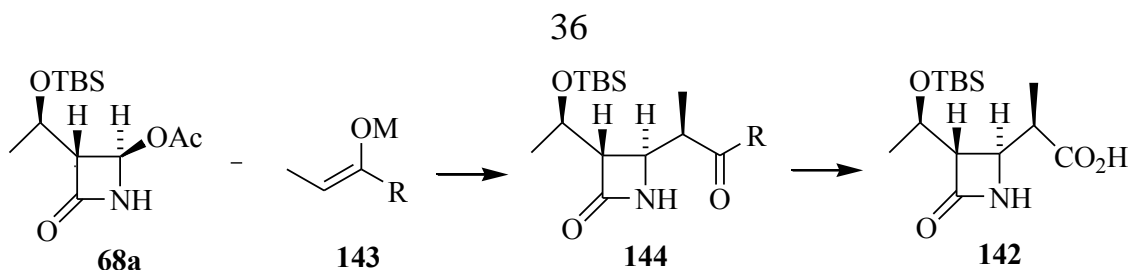


Схема 1.34

Енолят **143** присоединяется к **68a** с образованием **144**, имеющего желаемую конфигурацию при C^4 . В качестве альтернативы была использована реакция Реформатского. Результаты этого подхода зависят от природы R , металла или кислоты Льюиса, используемых при енолизации. Наилучшие результаты приведены в таблице 1.2. Ключевой особенностью этих реакций является стереоспецифичность. Еноляты **143** обычно присоединяются к **68a** с образованием требуемого S -эпимера у C^4 атома в азетидиноновом кольце.

Результат образования эпимера с предпочтительной S -конфигурацией у C^4 атома азетидинонового кольца предположительно обусловлен высокой реакционной способностью интермедиата **145** [81]. Благодаря наличию хиральности у **68a** и **146** достигается хорошая селективность образования аддукта **142**, даже при использовании ахирального **143**. Авторы, которые прокомментировали переходные состояния, приводящие к селективности, предполагают, что Z -енолят **143** дает конформацию «кресло». Это переходное состояние обеспечивает наблюдаемую стереохимию в **142**. Общая структура переходного состояния **145** показана на рисунке 1.8 [82].

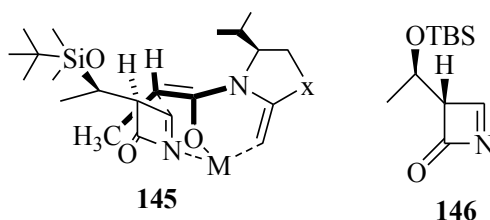
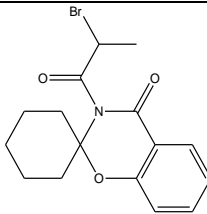
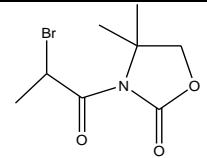
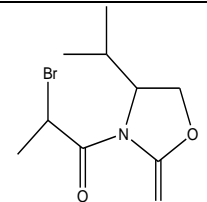
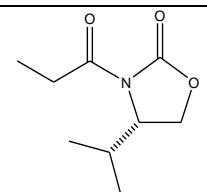
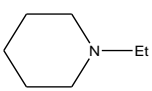
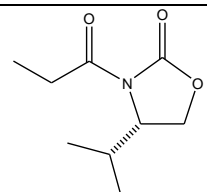
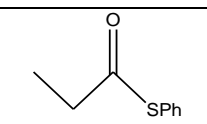
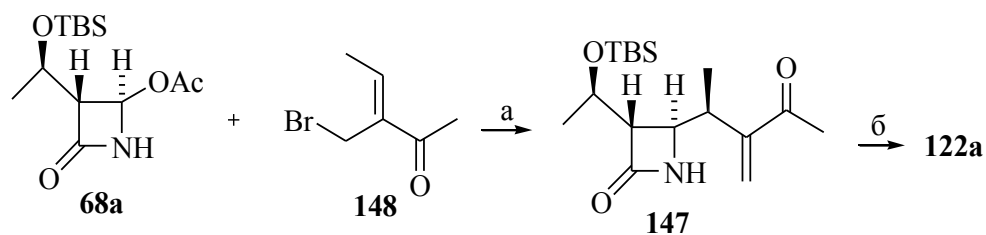


Рисунок 1.8 – Общая структура переходного состояния

Таблица 1.2 – Прекурсоры для енолятного присоединения к азетидинону **68a**

Прекурсоры	Реагенты и условия	Соотношение $\beta:\alpha$	Выход 144	Выход 144 → 142	Ссылка	Корпоративная принадлежность
	Zn (пыль)	92:8	75%	76%	[83]	Tanabe Seiyaku
	Zn пыль	79:21	94%	96%	[84]	Sagami
	Zn пыль	91:9	99%	66%	[85]	Sagami
	Sn(OTf) ₂ , 	92:8	80%		[86]	Merck
	Et ₂ BOTf, DIPEA, ZnBr ₂	>99:1		73%	[87]	Merck
	LDA- Zr(Cp) ₂ Cl ₂	97:3	52%		[88]	Bristol-Myers

Позже сотрудники Sankyo&Co [89] усовершенствовали синтез **122a** из **68a**, который включает окисление **147** до **122a** системой KMnO₄/NaIO₄ (схема 1.35). Данный подход обеспечивает общий выход продукта 17% всего лишь в 2 стадии, чем и привлекает внимание синтетиков.



Реагенты и условия: а) Zn, 90%; б) $\text{KMnO}_4/\text{NaIO}_4$, 17%.

Схема 1.35

Популярным способом получения **122a** и родственных ему соединений **149** является асимметричное гидрирование терминальных олефинов **150** (схема 1.36).

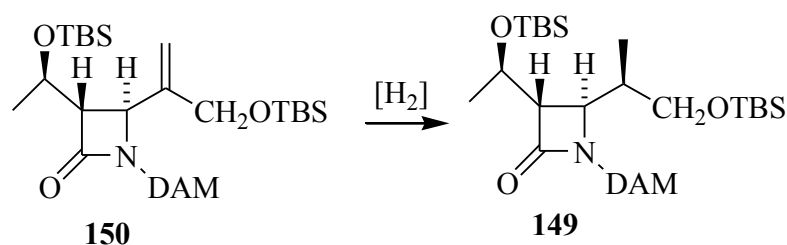
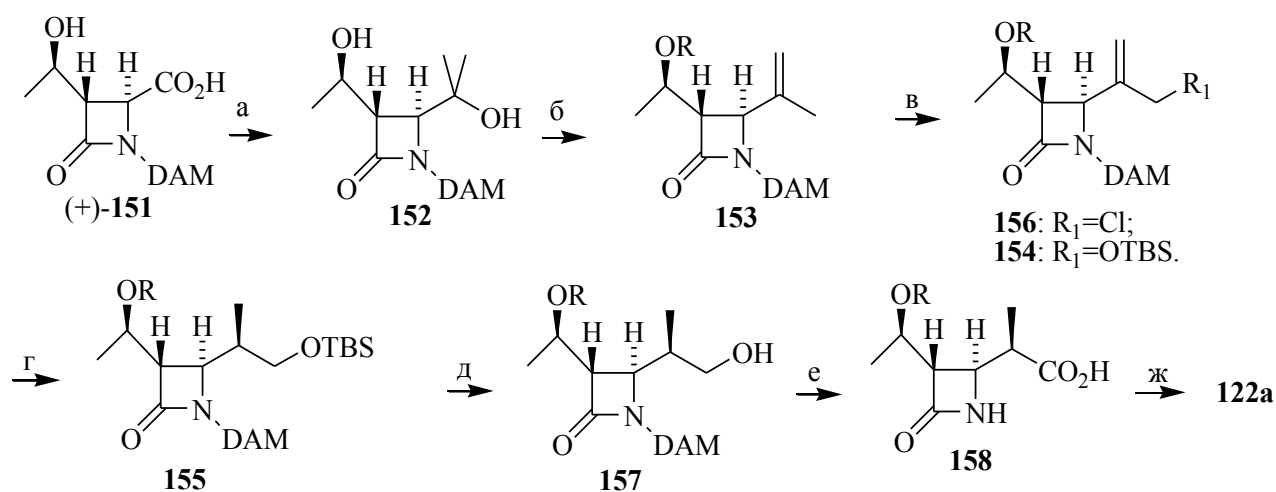


Схема 1.36

Углеродный каркас **149** из **150** получен гидрированием или гидридным восстановлением. Важными реагентами для асимметричного восстановления олефинов **150** являются никель Ренея в метаноле, *L*-Selectride, рутениевые (II) комплексы BINAP, впервые созданные Noyori. Существенная проблема данного способа – трудность получения предшественников **150**.

В работе [90] авторы получили **150** из азетидинона **151**. Кислоту **151** этерифицировали, затем обработали реагентом Гриньяра. После защиты гидроксила **152** бензилоксикарбонильной группой продукт дегидрировали и получили олефин **153**. Гидрирование **154** приводило к смеси **155** $\beta:\alpha$ (13.1:1) с общим выходом 85% (схема 1.37).



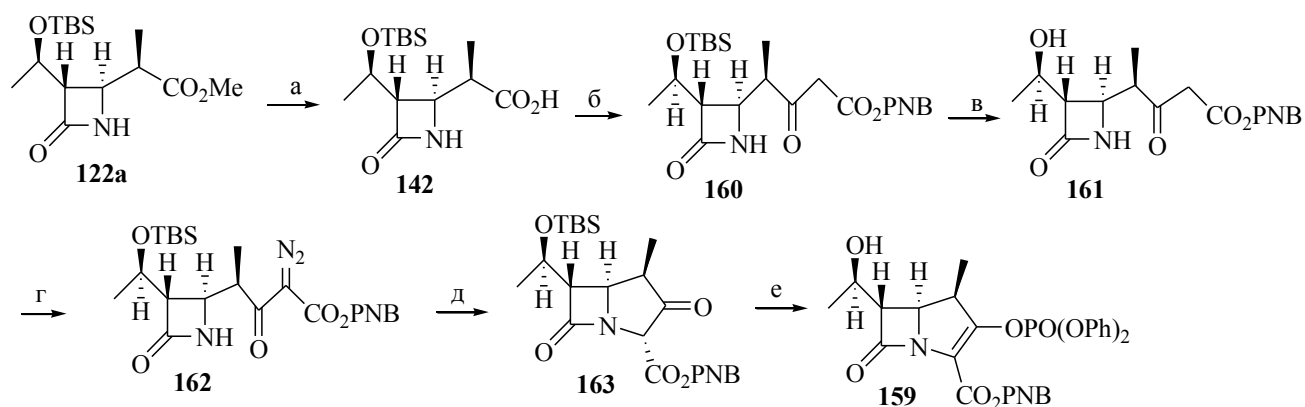
Реагенты и условия: а) 1. MeOH, H₂SO₄, 2. MeMgBr, 88%; б) 1. PhCH₂OCOCl (R-Cl), 2. SOCl₂, 89%; в) 1. Cl₂, 2. Cu₂O/TsOH, 3. TBSCl, Im, 75%; г) H₂, 5% Pd/C, MeCN/H₂O/Py 125:1:0.33, 85%; д) BF₃·Et₂O, 1,3-(MeO)₂Ph, 85%; е) Окисление по Джонсу, 84%; ж) 1. 10% Pd/C, EtOH, 2. TBSCl, Im, 82%.

Схема 1.37

Другие подходы к β -метил азетидинону описаны в работах [72, 91, 92].

1.4. Синтез карбапенемового остова

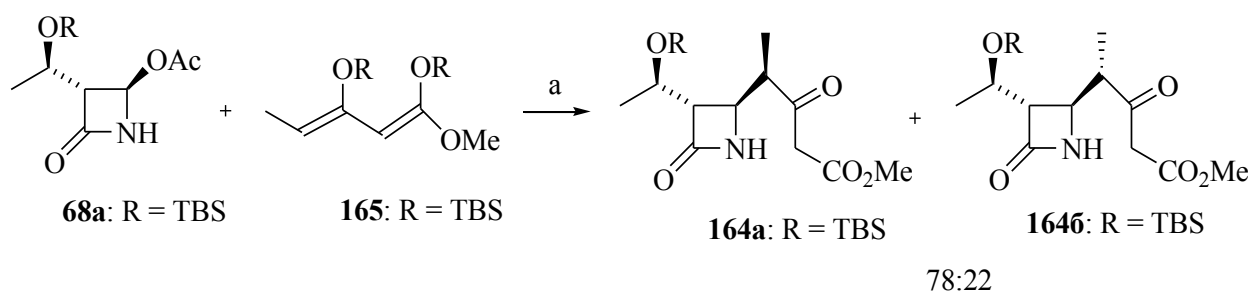
Наиболее значимый синтез ключевого синтона **159** β -метилкарбапенемов осуществлён компанией Reider of Merck&Co [77]. Исходным соединением подхода является азетидинон **122a**. Синтез ключевого соединения **159** из **122a** показан на схеме 1.38. Омыление эфира **122a** 2.5 н NaOH в водном метаноле с последующим подкислением 6 н HCl даёт с 83% выходом кислоту **142** без рацемизации β -метильной группы. Удлинение цепи с использованием магний *n*-нитробензилмалоната [93, 94] привело с 72% выходом к эфиру **160**. Гидролизом последнего 6 н HCl в метаноле получили спирт **161** с выходом 89%. Диазотирование **161** додецилбензолсульфонил азидом в присутствии NEt₃ даёт диазоазетидинон **162** с количественным выходом. Кипячение диазосоединения **162** в системе EtOAc/гексан (3:1) с обратным холодильником за 15 мин или проведением реакции в DCM при комнатной температуре в течение 5 часов с использованием 0.3% катализатора октаноата родия (II) получили бициклический кетоэфир **163** с выходом 95%. Последующая обработка кетона **163** дифенилхлорфосфатом приводит к ключевому карбапенеменолфосфату **159** (схема 1.38).



Реагенты и условия: а) 1. 2.5 н NaOH, MeOH, 2. 6 н HCl, 83%; б) CDI, (PNBCO₂CH₂CO₂)₂Mg, ТГФ; в) 6 н HCl, MeOH, 89%; г) додецилбензосульфони́л азид, DIPEA, MeCN, 0 °C; д) Rh октаоат (II), DCM, 95%; е) дифенилхлорфосфат, DIPEA, MeCN, 0 °C.

Схема 1.38

Рассмотрев известные методы получения 1β-метилкарбапенемов **122a**, в частности: а) реакция альдольного типа между хиральным 4-ацетоксиазетидином **68a** и енолями металлов **143** (схема 1.34) [86]; б) стереоселективное восстановление олефиновых эфиров **150** (схема 1.36) [89] авторами работы [95] был предложен более эффективный вариант получения предшественника карбапенемов **164**. Так, введение бисилиленолового эфира метил-3-оксопентаноата **165** в реакцию конденсации с ацетоксиазетидином **68a** позволяет получить стереоселективно полезный промежуточный продукт **164a** для 1β-метилкарбапенемовых антибиотиков напрямую (схема 1.39).

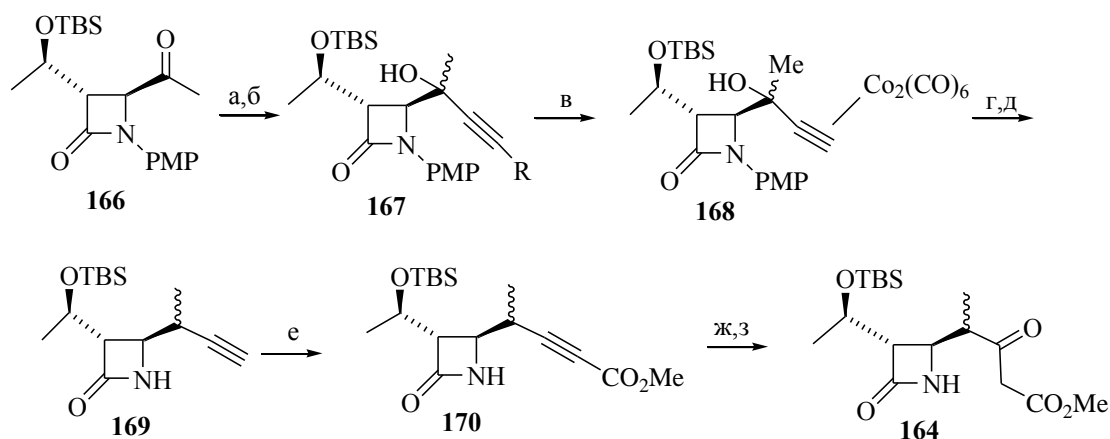


Реагенты и условия: а) ZnCl₂, 75%.

Схема 1.39

Siva Prasad J. и Lanny Liebeskind [96] показали, что пропаргильные катионы, стабилизированные гексакарбонилдикообальтом можно использовать для контроля

стереохимии сложных природных продуктов [97, 98]. Синтез предшественника **164** показан на схеме 1.40.

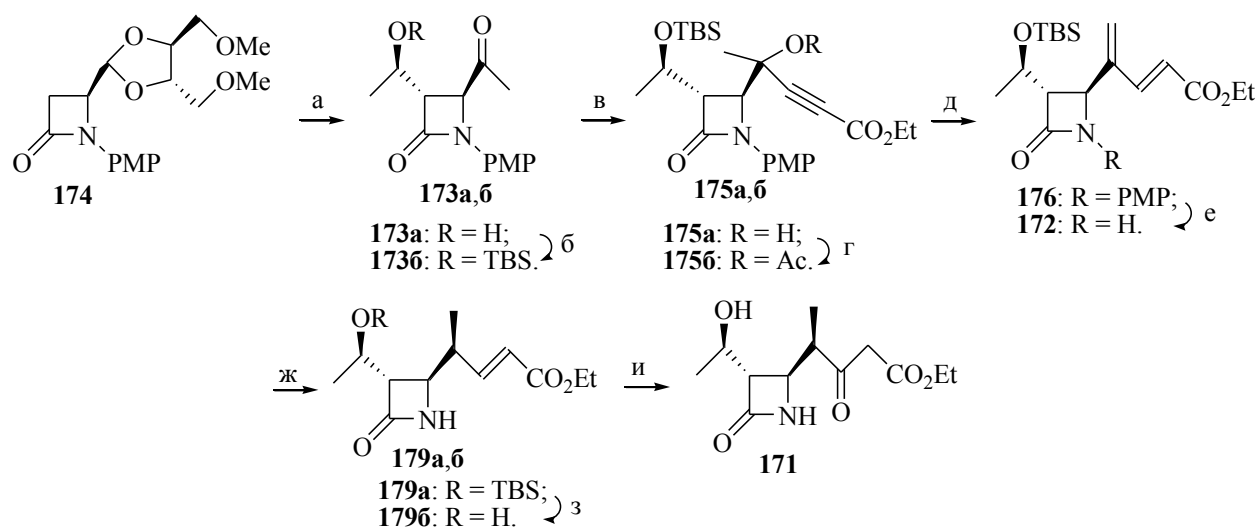


Реагенты и условия: а) $\text{LiC}\equiv\text{CTMS}$, ТГФ, 0 °С; б) AgNO_3 , KCN , 90%; в) $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, ПЭ, 68%; г) $\text{TFA}/\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$, 69%; д) CAN , 50%; е) PdCl_2 , CuCl_2 , NaOAc , CO , MeOH , 66%; ж) PhSH , NEt_3 , ТГФ, 100%; з) NBA , диоксан- H_2O , затем Na_2SO_3 , 60%.

Схема 1.40

Позднее авторы [99] описали метод синтеза 1β -метилкарбапенема **171** регио- и стереоселективным гидрированием диенилового эфира **172**. Вначале получили 2-бутанон **173а** с выходом 98% из незамещенного по C^3 положению β -лактама **174** в три стадии: последний ацетилировали AcIm , затем стереоселективно восстановили DIBAL и TFSA . Силилирование **173а** TBSCl дает β -лактама **173б**. Далее присоединение этилпропиолата к карбонилу ацетильной группы **173б** получили спирт **175а** с выходом 99%. Обработка последнего 2 экв. уксусного ангидрида и 1.5 экв. DMAP в качестве основания в DCM в течение 13 часов приводила к пропаргилацетату **175б** с выходом 99%. Гидрогенолиз ацетата **175б** проводили с 4 экв. HCOOH в присутствии $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и PPh_3 в 1,4-диоксолане при 90 °С в течение 10 часов, при этом получили α,β -ненасыщенный эфир **176** с выходом 87% в одну стадию. Изучение спектра ЯМР ^1H (270 МГц) показало, что восстановление протекает стереоселективно с образованием β -изомера в качестве единственного продукта, а другие изомеры, такие как соответствующий α -изомер, ацетилен **177** и производное алленового типа **178** не обнаружены (рисунок 1.9). Снятие PMP защитной группы **176** с помощью 2 экв. CAN проводили в системе

MeCN-H₂O при -20 °C в течение 0.5 часов дало **172** с выходом 61% (схема 1.41). Гидрирование диенилового эфира **172** водородом проводили в ТГФ с использованием Pd/C в качестве катализа и получили **179а** с выходом 95%. Гидроксиэтильное производное **179б** получали с выходом 82% десилилированием последнего 2 н HCl в MeOH. Соединение **179б** вводили в реакцию Цудзи для синтеза β-кетокарбонильных соединений с выходом на β-кетэфир **171** (схема 1.41).



Реагенты и условия: а) 1. AcIm, 85%, 2. DIBAL-H, 79%, 3. TFSA 98%; б) TBSCl, Im, ДМФА; в) LDA, этилпропионат, 99%, ТГФ, -78 °C -40 °C, 1.5 ч.; г) 2 экв. Ac₂O, 1.5 экв. DMAP, DCM, 99%, 13ч.; д) 4 экв. HCOOH, Pd(OAc)₂, PPh₃, 1,4-диоксан, 90 °C, 10 ч, 87%; е) 2 экв. CAN, MeCN-H₂O, -20 °C, 0.5 ч, 61%; ж) H₂, Pd/C, MeOH, 95%; з) 2 н HCl, MeOH, 10 ч, 82%; и) TBHP, Na₂PdCl₄, AcOH-H₂O, 70 °C, 71%.

Схема 1.41

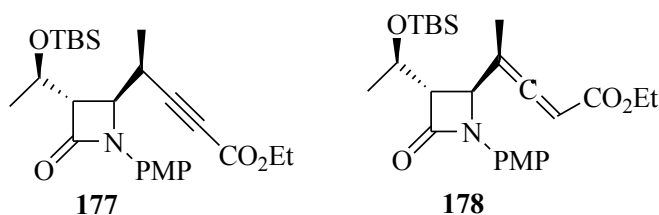


Рисунок 1.9 – Ацетиленовый блок **177** и алленовый эфир **178**

Повысить выходы продуктов удалось после исследования условий стадий гидрогенолиз-изомеризация-восстановление. Авторы показали, что при использовании 2 экв. HCOOH при 90 °C в течение 22 часов диениловый эфир **176** получили с выходом 98%, тогда как реакция при более низкой температуре дала

смесь диенилового эфира **172** и алленилового эфира **178**. Снятие PMР защитной группы **176** проводили с помощью 5 экв. CAN в смеси MeCN-H₂O при -20 °С ~ -10 °С в течение 0.5 часов и получили **172** с выходом 76%.

Таким образом, разработан новый метод синтеза прекурсора 1β-метилкарбапенема **171**, улучшив стадии гидронолиз-изомеризация-восстановление. В отличие от ранее описанных методик, настоящая стратегия использует ациклический промежуточный продукт **172** для стереоселективного гидрирования боковой цепи, что позволяет избежать некоторых дополнительных стадий, необходимых в традиционной циклической стратегии [99].

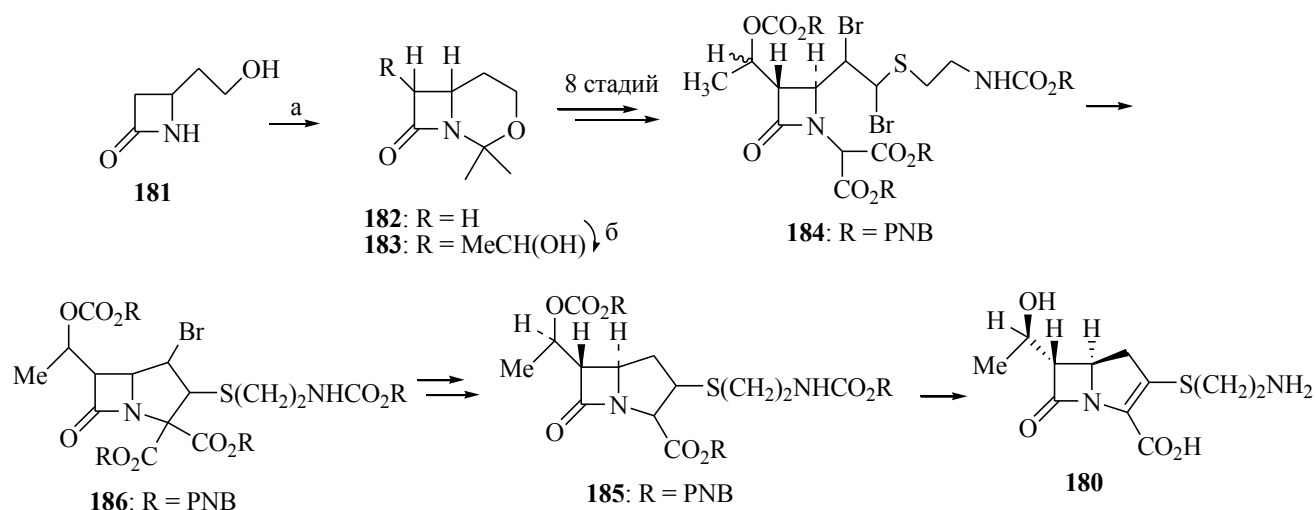
Известны синтетические работы, посвященные получению бициклического ядра, включая катализируемое соединениями Rh введение карбена в связь *N-H* [100], внутримолекулярной реакции типа Виттига [101], конденсацию Дикмана [102] и циклизации, катализируемые Pd [103].

1.5 Синтез представителей карбапенемов и их аналогов

1.5.1 Тиенамицин

Тиенамицин (+)-**180**, выделенный из *Streptomyces catteleya* является первым природным соединением, содержащим карбапенемовое кольцо [104]. Впоследствии были синтезированы многие другие производные карбапенемов (например, имипенем), некоторые из них являются эписомерами тиенамицина (например, оливановая кислота) [105].

Первый синтез рацемического **180** был осуществлен на основе азетидинона **181** [106]. Последний был преобразован в 1,3-тетрагидрооксазин **182** (R=H), последующей альдольной конденсацией превращен в замещенный *транс*-β-лактам **183**. Разработан многостадийный путь к дибромиду **184**, который последовательными реакциями циклизации, декарбоксилирования и элиминирования трансформирован в эфир **185**. Дальнейшее снятие защитных групп дает рацемический тиенамицин **180** (схема 1.42).

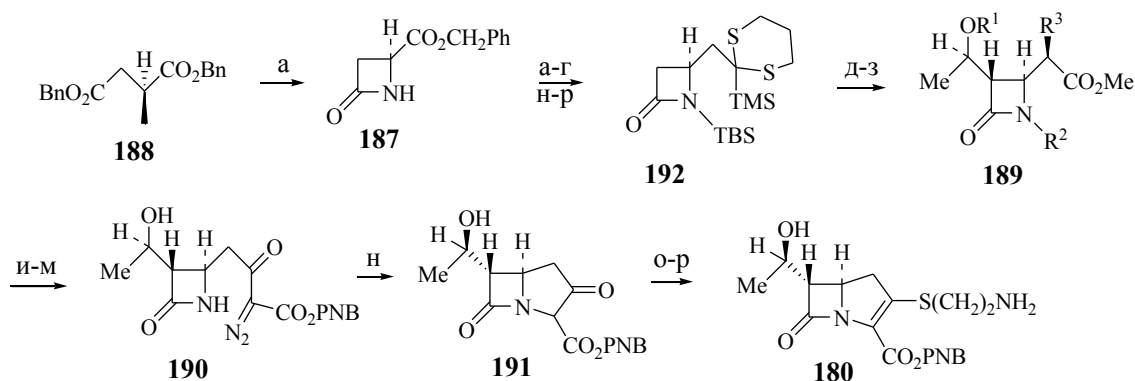


Реагенты и условия: а) 2,2-диметоксипропан, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, DCM, 77%; б) LDA, MeCHO, 89%.

Схема 1.42

Впоследствии был осуществлен хиральный синтез (+)-**180** на основе β -лактама **187**, синтезированного из дибензил-*L*-аспартата **188** [107]. В данном методе введение гидроксиэтильной боковой цепи происходило через ацетильный заместитель, затем последующим восстановлением по стереоконтролируемому методу с использованием К-селектрида получили соответствующий спирт. Гомологизация кислоты **189** была осуществлена превращением в кетоэфир, удалением силильной группы и диазообменом с образованием диазокетоэфира **190**. C^3 - N^4 циклизация с использованием каталитического количества ацетата родия дает бициклический кетоэфир **191** (схема 1.43). Активация C^2 центра позволила ввести цистеиновую боковую цепь и окончательно удалить защитную группу, получив (+)-**180**.

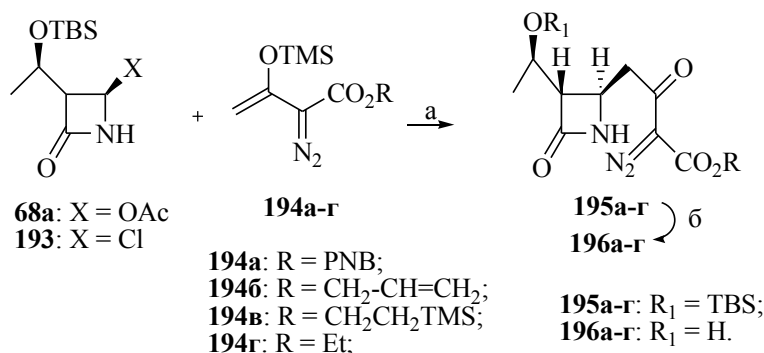
В работе [93] синтез промежуточного соединения **189** начинается с лактона, синтезированного из ацетондикарбоновой кислоты с общим выходом конечного продукта более 10%. В работе [108] авторами был предложен практичный и модифицированный синтез гомохирального **180**.



Реагенты и условия: а) NaBH_4 , MeOH ; б) MsCl , NEt_3 , DCM , 0°C ; в) NaI , Me_2CO , затем TBSCl , NEt_3 , DMF ; г) BuLi , TГФ , 2- SiMe_3 -1,3-дитиан, -78°C ; д) LDA , N -ацетилимидазол, TГФ , -78°C ; е) K -селектрид, Et_2O , rt ; ж) HgCl_2 , HgO , MeOH ; з) H_2O_2 , MeOH ; и) CDI , TГФ , rt ; к) $(\text{PNBO}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2)_2\text{Mg}$, TГФ ; л) HCl - MeOH ; м) $n\text{-CO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{N}_3$, NEt_3 , MeCN , $0\text{-}20^\circ\text{C}$; н) $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, C_6H_6 ; о) DMAP , DIPEA , $\text{ClPO}(\text{OPh})_2$; DCM ; п) $\text{HS}(\text{CH}_2)_2\text{NHAc}$, DIPEA ; р) гидролиз

Схема 1.43

На основе 4-ацетокси- **68a** или 4-хлоразетидинона **193** и силиленольных эфиров **194a-г** был предложен способ прямого введения диазокетонного остатка в присутствии кислоты Льюиса и получены **195a-г** (схема 1.44) [50].



Реагенты и условия: а) ZnCl_2 , DCM ; б) 1 н HCl , MeOH

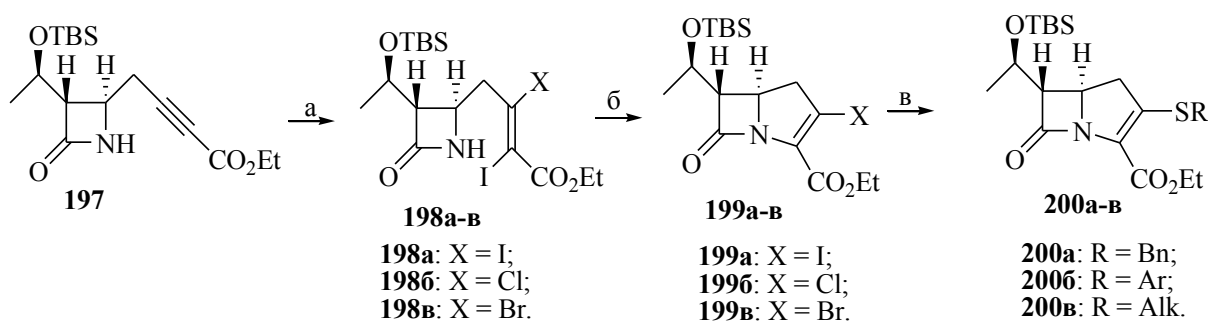
Схема 1.44

Известно о других формальных синтезах (+)-**180** с использованием β -лактамов, полученных из алкилкетенов и иминов [109], углеводов [110], и изоксазолидинов [111].

1.5.2 Аналоги тиенамицина

В работе [112] сообщается об эффективном синтезе карбапенемов и их

аналогов. *C-S*-Боковую цепь внедряют межмолекулярной реакцией, а бициклическое ядро формируют внутримолекулярным региоселективным сочетанием β -лактама с *эндо*-ориентированным винилйодидом. Ранее эти авторы сообщали об удобном способе получения 4-пропаргил-2-азетидинона **197** из 4-ацетокси-2-азетидинона и пропаргилбромида с помощью промотируемой цинком Барбье типа реакции [113]. Затем было исследовано стереоселективное дииодирование алкина **197** с использованием модифицированного метода (схема 1.45) [114], в котором β -лактамный азот селективно иодируют NIS, тройную связь дииодировали с помощью системы ICl/NaI, и атом йода на азоте удалили действием NaHSO₃ и получили (*E*)-1,2-дииодалкен **198а-в** с общим выходом 79%. Тройная связь также может быть непосредственно и селективно дииодирована I₂ в присутствии источника йодид-иона. В работе [112] авторами изучена катализируемая Cu(I) внутримолекулярная циклизация эфира (*E*)- α,β -дииодоакриловой кислоты **198а-в**. Лучшие выходы целевого бицикла наблюдаются при использовании в качестве основания K₃PO₄ с 1 экв. воды и 2,2'-бипиридила в роли лиганда в толуоле.



Реагенты и условия: а) NIS, ICl/NaI, затем NaHSO₃, 79%; или I₂/NaI, 88%; или ICl/NaCl; IBr/NaBr;
 б) CuI, 2,2'-бипиридил, K₃PO₄, H₂O, толуол; в) R-SH, 1,10-фенантролин, PPh₃.

Схема 1.45

2-Иодкарбапенемы **199а** подвергали взаимодействию с бензил-, арил-, алкил- и гетероарилтиолами и с высокими выходами синтезировали продукты сочетания **200** в мягких условиях. Для присоединения защищенного 2-аминоэтантола требуется добавление стехиометрического количества катализатора, что в итоге

дает тиенамицин **200**.

В ходе проведения данной последовательности реакций было обнаружено, что внутримолекулярную реакцию *N*-винилирования и межмолекулярное *S*-винилирование можно проводить *one pot* реакцией без выделения моноиодкарбапенемов. Данный *one pot* синтез может быть осуществлен добавлением 1,10-фенантролина, PPh_3 и соответствующего тиола к реакционной смеси *N*-винилирования после того как полностью израсходуется диiodалкен. Сравнение выходов, полученных по *one pot* или ступенчатому методу показало, что каталитическая активность CuI и 1,10-фенантролина поддерживались даже в присутствии бипиридила.

Таким образом, разработан эффективный подход к синтезу карбапенемов с серией различных сульфидных боковых цепей в положении C^3 с использованием двух последовательных катализируемых Cu(I) сочетаний. Преимущества данной новой методологии синтеза включают в себя использование легкодоступных исходных материалов и недорогих катализаторов, меньшее количество стадий синтеза и проведение реакций в мягких условиях. Следует отметить, что этот подход обеспечивает не только быстрое получение классических карбапенемов, но и позволяет проводить модифицирование в положения C^2 и C^3 , а также открывает возможности для синтеза и изучения новых видов карбапенемовых антибиотиков с улучшенными химиотерапевтическими свойствами.

Открытие тиенамицина **180** является началом множества синтетических исследований в области карбапенемов [115, 116]. Основные усилия синтетиков по структурной модификации были направлены на разработку различных новых заместителей в положениях C^3 бициклического ядра карбапенемов. Тем не менее, ни один из этих карбапенемных антибиотиков одновременно не преодолел недостаток тиенамицина, т.е. химическую нестабильность, высокую концентрацию и чувствительность к почечной дипептидазе-1 [117], сохраняя при этом антибактериальную активность. Позже было сообщено о синтезе нескольких карбапенемов [118], но они либо не имеют оптимальных заместителей в положении C^3 кольцевой системы карбапенема, либо не обладают антибактериальной

активностью как тиенамицин.

1.5.3 Имипенем

Имипенем **5** был первым карбапенемовым антибиотиком, применяемым на практике (рисунок 1.10).

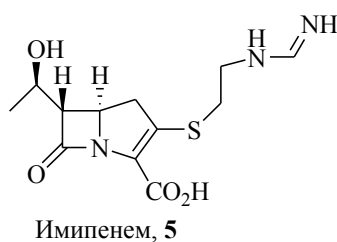


Рисунок 1.10 – Структура имипенема **5**

Со времени его создания во всем мире более 26 млн. пациентов получили лечение имипенемом. Единственный карбапенем, входящий в модельный формуляр лекарственных средств ВОЗ на 2007 год. Имипенем (*N*-формимидоил-тиенамицин) – амидиновое производное тиенамицина, в 5-10 раз более стабильный, чем исходное соединение.

Для предотвращения быстрого распада под действием почечной дегидропептидазы-1 имипенем комбинируют с циластатином – ингибитором этого фермента в соотношении 1:1. Так как циластатин не обладает собственной антибактериальной активностью, расчет дозы препарата производится по имипенему [119]. Синтетические усилия химиков в модификации следующего карбапенема были направлены на устойчивость к действию дегидропептидазы-1.

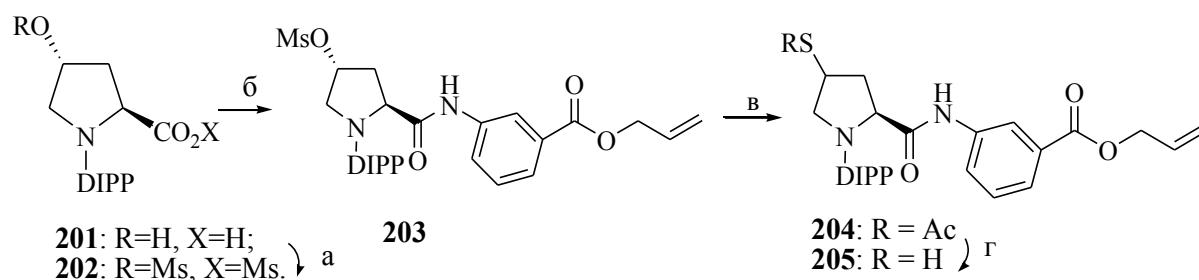
Синтез **5** аналогичен методам получения тиенамицина, ключевым синтоном в синтезе является соединение **191** (схема 1.43) [120].

1.5.4 Эртапенем

Эртапенем – 1 β -метилкарбапенем был введен в медицинскую практику в 2001 году для парентерального введения. Эртапенем **7** структурно схож с меропенемом **8**, но имеет замещенную бензойную кислоту во 2 положении, что

увеличивает молекулярную массу и липофильность молекулы (рисунок 1.2). Ионизация бензойного кольца обеспечивает повышенное связывание с белками плазмы, но ведет к увеличению периода полувыведения эртапенема по сравнению с другими карбапенемами. Более крупная и отрицательно заряженная молекула эртапенема медленнее, чем имипенем **5**, проникает через клеточную стенку грам отрицательных бактерий, что объясняет несколько иной спектр активности эртапенема. Спектр антибактериальной активности и фармакокинетические параметры эртапенема **7** обуславливают его использование для лечения серьезных внебольничных инфекций и, в ряде случаев, для проведения внутривенной антимикробной терапии вне стационара. Также данный препарат может быть использован и при нозокомиальных инфекциях, вызванных штаммами энтеробактерий, продуцирующих β -лактамазы расширенного действия [119].

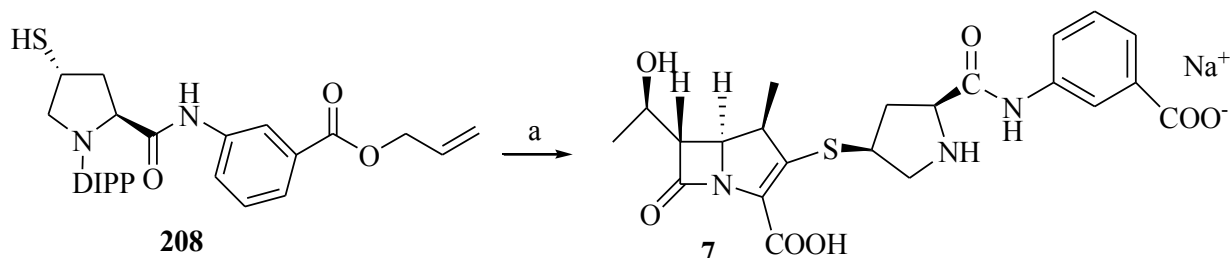
Синтез бициклического фрагмента осуществлен по схеме 1.38 (стр. 42). Так, для синтеза C^3 бокового заместителя эртапенема **7** исходят из 4-*транс*-гидроксипролина. Реакция *N*-защищенного 4-*транс*-гидроксипролина **201** с избытком MsCl при $-15\text{ }^\circ\text{C}$ в присутствии NEt_3 дает мезилат **202**, который подвергается аминолизу аллил-3-аминобензоатом с образованием соединения **203**. Обработка последнего AcSK при $65\text{ }^\circ\text{C}$ в метаноле дает тиацетат **204**, деацетилирование которого приводит к тиолу **205** [121]. Замещение мезилатной группы на тиацетатную с использованием AcSK позволяет стереоселективно получить защищенный тиол **205**, тем самым избегая образования дисульфида [121] (схема 1.46).



Реагенты и условия: а) MsCl, NEt_3 , $-15\text{ }^\circ\text{C}$; б) аллил-3-аминобензоат, $-15\text{ }^\circ\text{C}$; в) AcSK, $65\text{ }^\circ\text{C}$; г) NaOMe/MeCN, ДМФА.

Схема 1.46

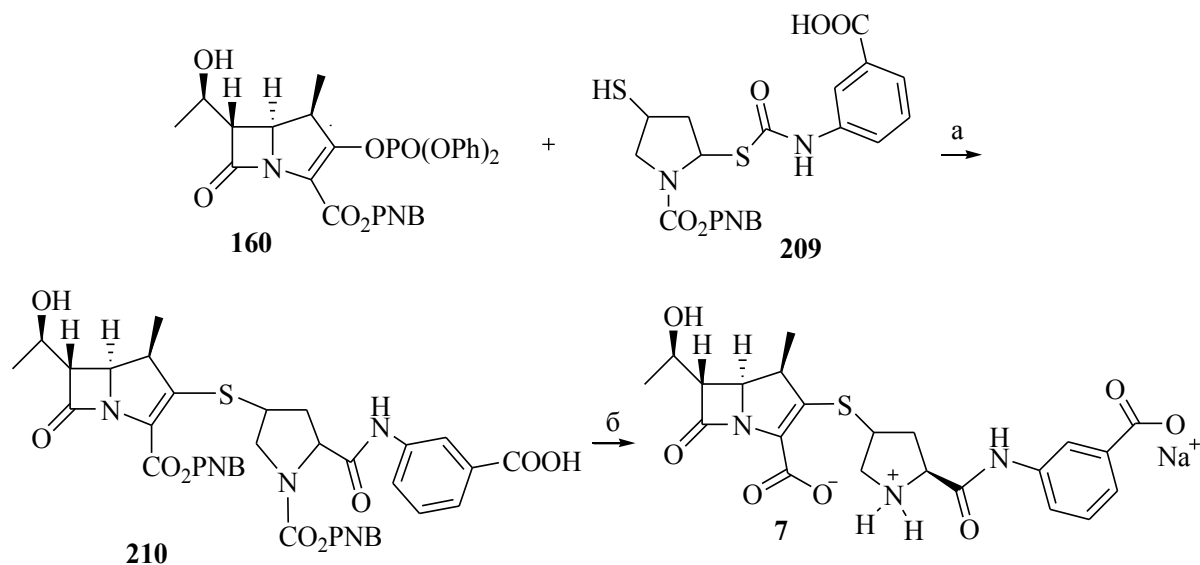
Конденсация последнего с карбапенемолфосфонатом **160**, последующие гидрирование над 5% Pd/C в присутствии PPh₃ и гидролиз *N*-диизопропоксифосфорильной группы газообразным HCl дают желаемый эртапенем **7**. Общий выход продукта составил 39.2% (схема 1.47).



Реагенты и условия: а) 1. **160**, DIPEA, MeCN, 30 °C; 2. Pd/C, PPh₃; 3) HCl, NaOH.

Схема 1.47

Авторы [122] получили моновалентную соль эртапенема, используя **160** в качестве исходного соединения (схема 1.48).



Реагенты и условия: а) DIPEA, ДМФА; б) 1. H₂, Pd/C, MeOH, 2. NaHCO₃.

Схема 1.48

Как известно, лабораторный и промышленный методы получения тех или иных веществ может различаться. Синтез Эртапенема в промышленном масштабе

имеет ряд затруднений, а именно:

- а) чистота продукта должна быть более 98%;
- б) содержание остаточного растворителя и Pd не должно превышать фармацевтический приемлемый уровень.

В связи с этим требуется усовершенствовать некоторые этапы промышленного получения антибиотика.

Так, в работе [123] был описан процесс, в котором динатриевую соль эртапенема очищали колоночной хроматографией с последующей лиофилизацией.

Авторы [124] предложили улучшенный способ выделения кристаллического эртапенема. Но в данном методе есть стадия многократного извлечения продукта, тем самым для крупномасштабного производства процесс получения антибиотика становится трудоемким, а также уменьшается общий выход продукта.

Авторы работы [125] обнаружили, что на стадии образования моонатриевой соли Эртапенема в воде или спиртовых растворителях происходит образование кристаллических сольватов.

Полученная по двум указанным выше способам моонатриевая соль Эртапенема содержит излишнее количество остаточного растворителя и Pd.

Авторы [122] предложили применить безводные органические растворители, тиомочевину, тиосемикарбазид или их *N*-замещенные производные для извлечения Pd до фармацевтически приемлемого уровня.

1.5.5 Аналоги эртапенема

В фармацевтике Эртапенем **7** известен под торговым названием Инванз и используется для парентерального введения. Несмотря на все преимущества, данный метод введения лекарственного средства имеет ряд недостатков.

Ввиду этого авторы [126] описали подробное исследование по синтезу и оценке пролекарств эртапенема для перорального введения лекарственного препарата, содержащего эртапенем.

С целью выявления закономерности структура-активность были синтезированы аналоги эртапенема. Общая структура классов пролекарств **211** и

212, среди которых найдены соединения, показавшие биологическую активность и хорошую абсорбцию, представлены на рисунке 1.10.

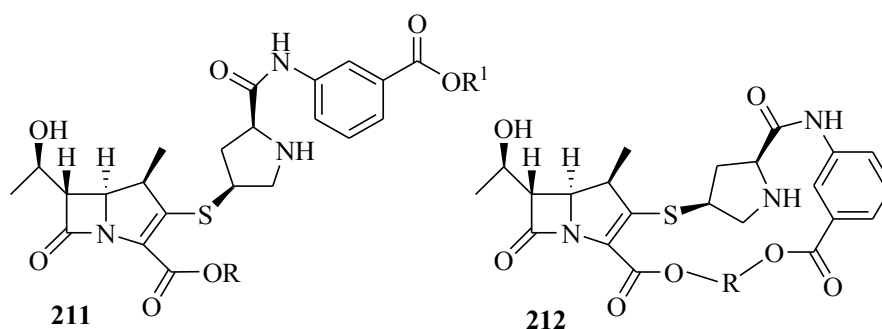
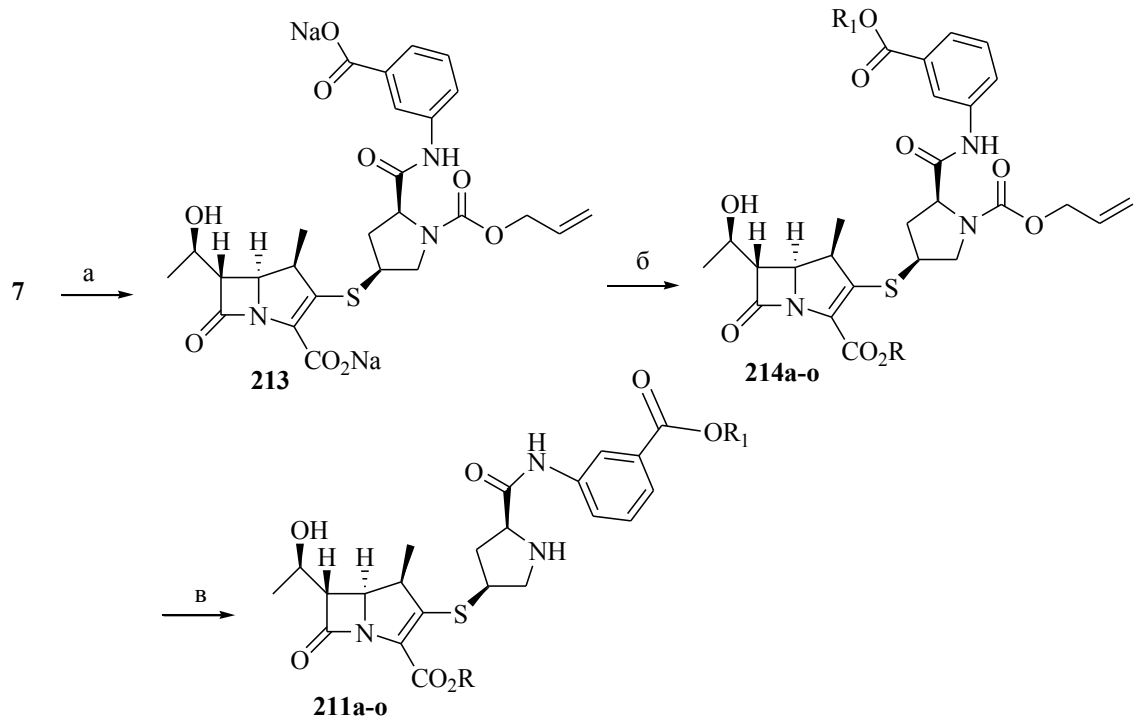


Рисунок 1.10 – Общая структура классов пролекарств эртапенема **7**

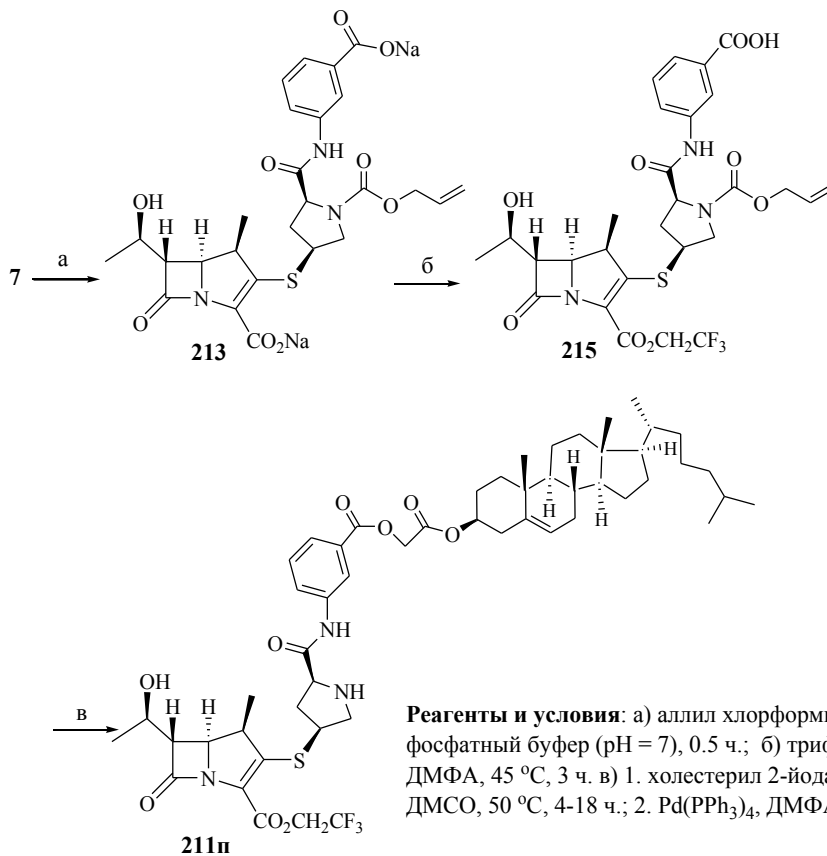
Синтез сложных эфиров **211a-o** был осуществлен исходя из моноватриевой соли эртапенема **7**. Соединения **211a-o** (таблица 1.3) синтезированы в три стадии: сначала проводили защиту вторичного амина пирролидина аллилхлорформиатом в фосфатном буфере с образованием *N*-аллилкарбамата **213** с выходом более 95%, которое затем лиофилизировали при pH=7 и далее без дополнительной очистки вводили в реакцию с 2-5 эквивалентами соответствующих галогенидов в присутствии DIPEA и VnEt₃NCl с выходом на сложные эфиры **214**, с последующим снятием защиты фенилсианом и очисткой с помощью ВЭЖХ (схема 1.49).

Синтез холестеринового эфира **211п** приведен на схеме 1.50. Для этого *N*-аллилкарбамат эртапенема **213** подвергали взаимодействию с трифторэтилтрифлатом в условиях фазового переноса и DIPEA, получая моноэфир **215**. Последний алкилировали холестерил 2-йодацетатом, используя Na₂CO₃ в качестве основания и получили защищенный диэфир, дальнейшее снятие защитной группы дает высоколипофильный диэфир холестерила **211п**.



Реагенты и условия: а) аллил хлорформиат, H_2O , Me_2CO , фосфатный буфер (pH=7), rt, 0.5 ч; б) галогенид, $VnEt_3NCl$, DIPEA, ДМФА, 40-45°C, 4-18 ч; в) $Pd(Ph_3)_4$, фенилсилан, ДМФА, rt, 3 ч. или H_2 , Pd/C , ТГФ, H_2O , rt, 1 ч.

Схема 1.49



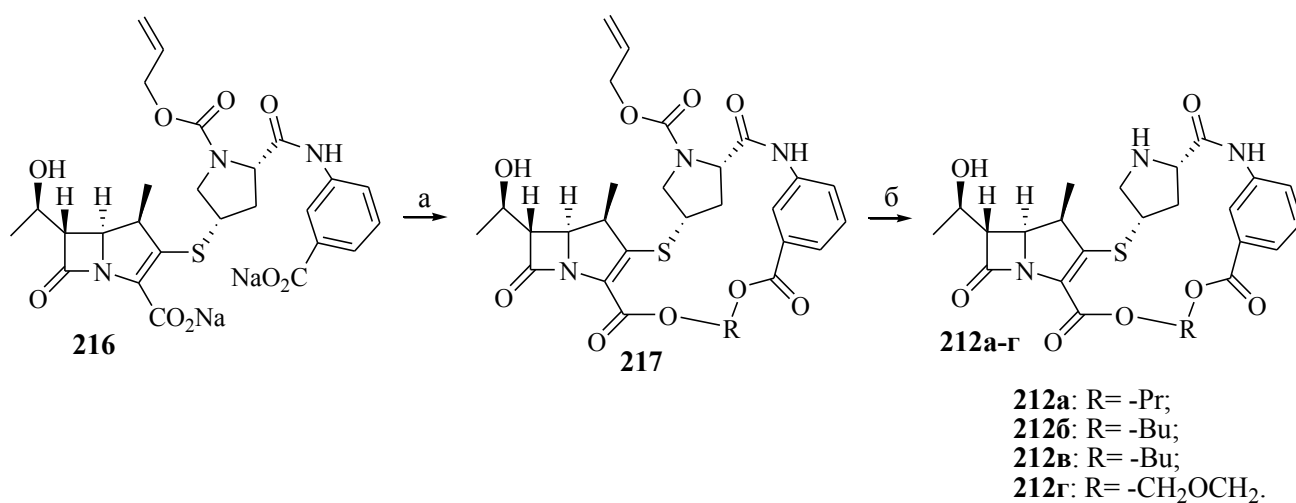
Реагенты и условия: а) аллил хлорформиат, H_2O , Me_2O , фосфатный буфер (pH = 7), 0.5 ч.; б) трифторэтилтрифлат, DIPEA, ДМФА, 45 °C, 3 ч. в) 1. холестерил 2-йодацетат, Na_2CO_3 , $VnEt_3NCl$, ДМСО, 50 °C, 4-18 ч.; 2. $Pd(PPh_3)_4$, ДМФА, rt, 10 мин.

Схема 1.50

Таблица 1.3 – Радикалы *бис*-эфиров **211а-о**

Соединение	R	R ₁	Соединение	R	R ₁
211а	Et	Et	211з	Na	<i>i</i> -Pr
211б	Et	Na	211и	Bu	Bu
211в	Na	Et	211к	C ₈ H ₁₇	C ₈ H ₁₇
211г	Me	Me	211л	C ₁₆ H ₃₃	C ₁₆ H ₃₃
211д	Pr	Pr	211м	CH ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₃
211е	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	211н	CH ₂ CF ₃	Na
211ж	<i>i</i> -Pr	Na	211о	CH ₂ CF ₃	CH ₂ CO- холестерил

Синтез макроциклических эфиров **212а-г** пролекарств Эртапенема представлен на схеме 1.51.

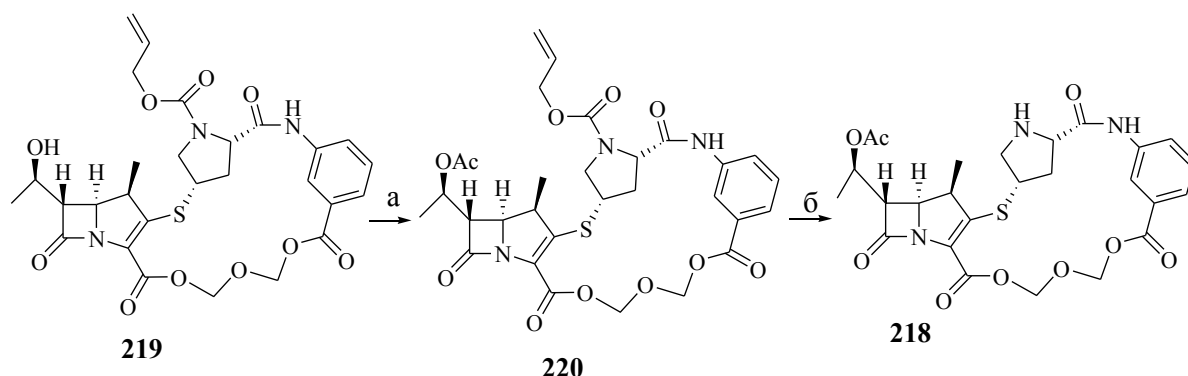


Реагенты и условия: а) дигалоид алкил, VnEt₃NCl, Na₂CO₃, ДМФА, 50 °С, 4-18 ч.;
 б) Pd(PPh₃)₄, фенилсилан, ДМФА, rt, 3 ч., или H₂, Pd/C, ТГФ, H₂O, rt, 1 ч.

Схема 1.51

Одним из перспективных аналогов является 8-ацетил макроциклический лактон **218**. Лактон **218** получали в 2 стадии: ацетилированием AcOH в присутствии EDCI соединения **219** с выходом на производное **220**, с последующим снятием

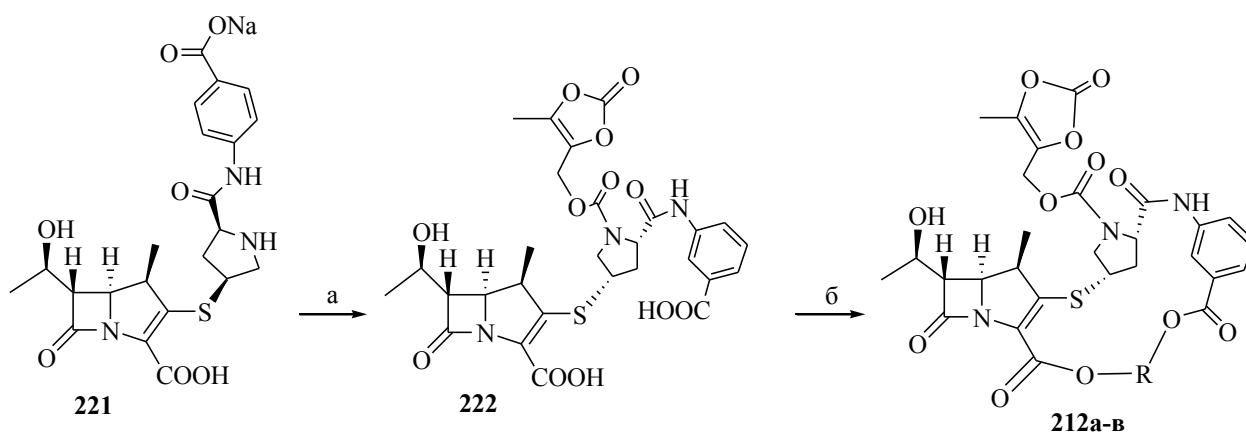
аллилформиатной защиты с помощью фенилсилана (схема 1.52).



Реагенты и условия: а) AcOH, EDCI, DMAP, DCM, $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 ч.; б) Pd(PPh₃)₄, фенилсилан, ДМФА, rt, 10 мин.

Схема 1.52

N-карбаматзамещенные макроциклические соединения **212д-ж** (схема 1.53) были синтезированы из **221**. Взаимодействием последнего с (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)-метил-(4-нитрофенил) карбонатом получили промежуточное соединение **222**. Циклизация кислоты **222** с необходимыми дигалогенидами дает макроциклы **212а-в** (схема 1.53).



Реагенты и условия: а) (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил (4-нитрофенил) карбонат, NaHCO₃, Me₂CO, H₂O, rt, 1 ч, 50 °C, 2 ч.; б) дигалогенид, Na₂CO₃, ДМФА, 50-55 °C, 4-18 ч.

Схема 1.53

Синтез аналогов эртапенема осуществлен для решения проблемы перорального всасывания эртапенема. Так, с помощью интрадуоденального дозирования удалось приблизительно имитировать оральное всасывание и

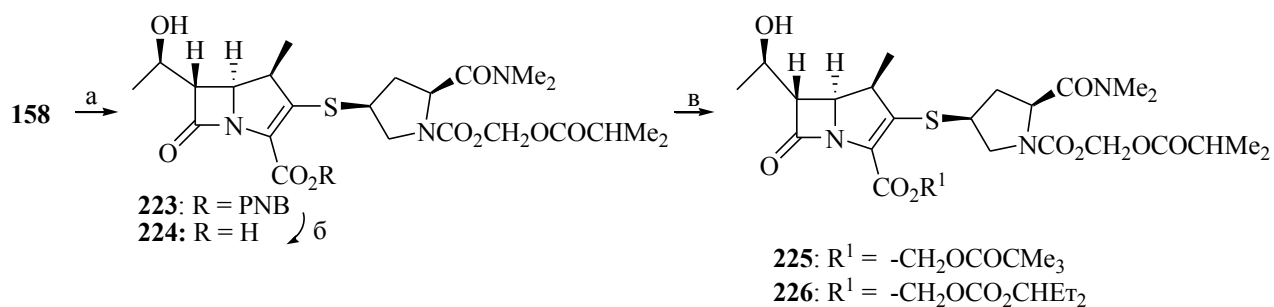
избежать воздействия желудочной кислоты. Следует отметить, что простейшие пролекарства – *бис*-этиловый **211a** и *бис*-метиловый **211г** эфиры являются наиболее перспективными, обеспечивая 31.3% и 24.2% абсорбции у собак, соответственно, в то время как абсорбция самого эртапенема составляет 1.6%. К сожалению, соединение **211a** с наилучшим показателем абсорбции проявило медленную скорость гидролиза до эртапенема *in vivo* у собак и крыс. Это приводит к значительному количеству долгоживущих циркулирующих моноэфирных метаболитов. Согласно теории, гидролиз *бис*-эфиров **211б-о** до Эртапенема должен быть эффективным, однако на практике это не подтвердилось. Абсорбция макроциклического ацеталя **218** составляет 16.0%, поэтому данное соединение является привлекательным аналогом для дальнейших исследований [126].

1.5.6 Меропенем

Меропенем **8** отличается от имипенема **5** (рисунок 1.2) наличием метильной группы при C^4 и пирролидинил-замещенной группы в положении C^3 , он не разрушается при воздействии дегидропептидазы-1 [122]. Меропенем эффективен при лечении осложненных интраабдоминальных инфекций, инфекций кожи и мягких тканей, внебольничной и нозокомиальной пневмонии, осложненных инфекций мочевых путей, менингита и нейтропенической лихорадки. В настоящее время его применяют во всем мире для терапии тяжелых и среднетяжелых нозокомиальных инфекций и инфекций, вызванных полимикробной флорой [127].

В работе [128] авторы описали синтез аналогов меропенема двумя способами. В первом способе в качестве исходного взяли карбапенеменолфосфат **158** (схема 1.54), а во втором способе – ацетоксиазетидинон **142** (схема 1.57).

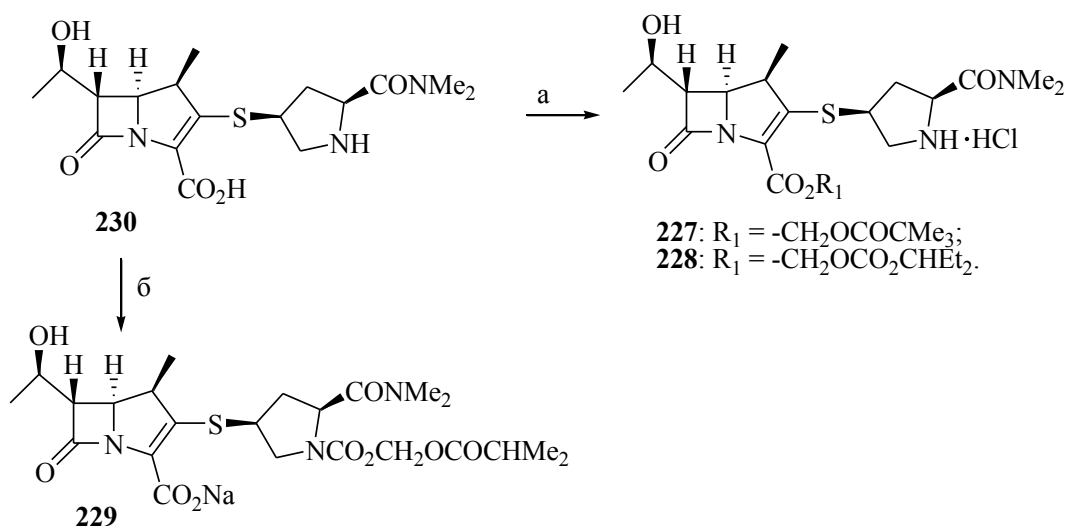
Реакцией карбапенеменолфосфата **158** с ВМР (1-изобутирилоксиметил (2*S*,4*S*)-2-*N,N*-диметилкарбомоил-4-меркаптопирролидин-1-карбоксилат) [129] в присутствии DIPEA получили РNB-эфир **223**. Гидрирование последнего водородом над Pd/C с дальнейшей этерификацией кислоты **224** пивалоксиметил йодидом и EPCI (1-этилпропилоксикарбонилоксиметил йодид) в присутствии $VnEt_3NCl$ дает **225** и **226** соответственно (схема 1.54).



Реагенты и условия: а) BMP, DIPEA, MeCN, 5 °С, 92%; б) H₂, Pd/C, ТГФ-0.1 М MOPS буфер (рН 7.0), 35 °С; в) POMI, или EPCI, BnEt₃NCl, DCM-MOPS, буффер (рН 7.0), rt, 83%, 2 стадии.

Схема 1.54

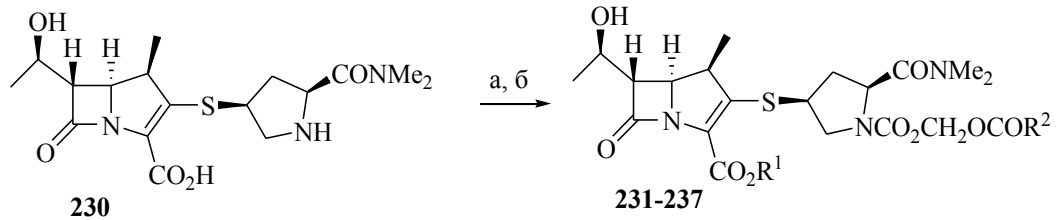
Пролекарства с одной промо-группой **227** и **228** получали этерификацией соответствующими алкилиодидами, а **229** получали *N*-алкилированием пирролидиновой части **230** (схема 1.55).



Реагенты и условия: а) POMI или EPCI, K₂CO₃, ДМФА, 5-10 °С, или -20 °С, 23% или 16%; б) *n*-NO₂-C₆H₄-OCO₂CH₂OCOCMe₂, ДМФА, rt, 42%.

Схема 1.55

Синтез аналогов эртапенема **7** с двумя промо-группами **231-237** представлен на схеме 1.56.

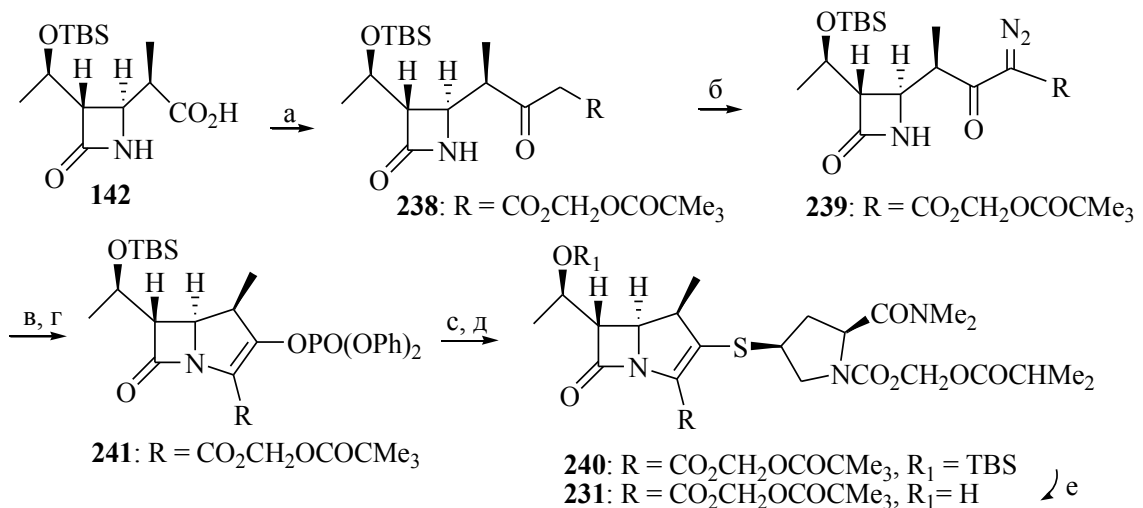


- 231: $R^1 = -CH_2OCOCMe_3$, $R^2 = -i-Pr$;
 232: $R^1 = -CH_2OCO_2CHEt_2$, $R^2 = -i-Pr$;
 233: $R^1 = -CH_2OCOCMe_3$, $R^2 = -Et$;
 234: $R^1 = -CH_2OCOCMe_3$, $R^2 = -Pr$;
 235: $R^1 = -CH_2OCOCMe_3$, $R^2 = -Bu$;
 236: $R^1 = -CH(CH_3)OCO_2C_6H_{11}$, $R^2 = -i-Pr$;
 237: $R^1 = -CH(CH_3)OCO_2CHMe_2$, $R^2 = -i-Pr$.

Реагенты и условия: а) $n-NO_2-C_6H_4-OCO_2CH_2OCOR^2$, ДМФА; б) $CH_2OCOCMe_3-I$, K_2CO_3 , ДМФА, 0 °C, 28-70%.

Схема 1.56

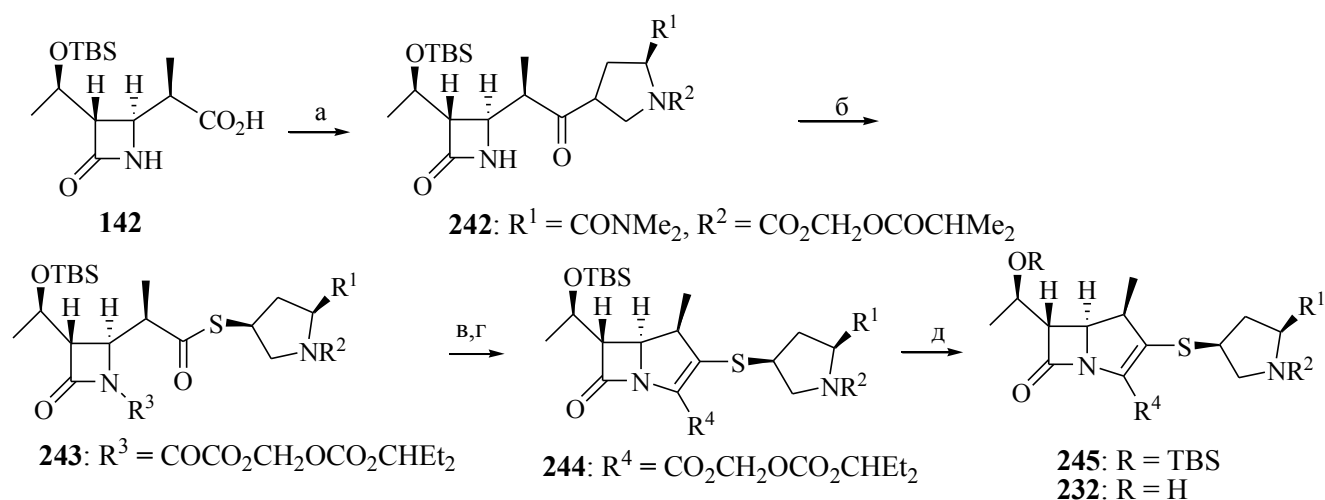
В другом способе синтеза аналога **231** в качестве исходного был взят ацетоксиазетидинон **142** (схема 1.57). Последний этерифицировали магниевой солью POM малоната, используя CDI в качестве конденсирующего реагента и получили **238**. Затем **238** обработкой *n*-додецилбензосульфанил азидом синтезировали диазоэфир **239**. Дальнейшие циклизация, фосфорилирование и обработка ВМР дает **240**. На завершающем этапе снятие TBS защитной группы действием $NEt_3 \cdot 3HF$ приводит к желаемому аналогу меропенема **231**.



Реагенты и условия: а) CDI, $Mg[OCOCH_2CO_2CH_2OCOCMe_3]_2$, MeCN, -40 °C, 12%; б) *n*-додецилбензосульфанил азид, NEt_3 , MeCN, 0 °C, 85%; в) $(AcO)_2Rh_2 \cdot H_2O$, AcOEt, 50 °C; г) $(PhO)_2P(O)Cl$, DIPEA, MeCN, 0 °C, 77%, 2 стадии; д) ВМР, DIPEA, MeCN, 0 °C, 43%; е) $NEt_3 \cdot 3HF$, ДМФА, 17%.

Схема 1.57

Для получения **232** из **142** карбоксильный фрагмент последнего был превращен в амид **242** с использованием гидрохлорида 1-этил-3-(диметиламинопропил) карбодиимида и *N*-метилморфолина. Ацилирование аминогруппы **242** ЭРС эфиром щавелевой кислоты давало **243**, взаимодействие которого с диэтоксиметилфосфином и нагревание в толуоле, а затем в ксилоле привели к **244** (схема 1.58). Снятие TBS-защитной группы происходит в аналогичных для получения **231** условиях (схема 1.57).



Реагенты и условия: а) BMP, EDCI, *N*-метилморфолин, ДМФА, *rt*, 71%; б) 1-этилпропилоксикарбонилдиметилоксиокалил хлорид, NEt_3 , DCM, 0 °C, 60%; в) MeP(OEt)_2 , толуол, *rt*; г) ксилол, 140-150 °C, 53%, 2 стадии; д) BMP, DIPEA, MeCN, 0 °C, 43%; е) $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$, ДМФА, *rt*, 72%.

Схема 1.58

Среди всех аналогов, соединения **228** и **229** хорошо всасываются при пероральном введении крысам (биодоступность 18.2-38.4%) и проявляют высокую терапевтическую эффективность у пациентов, инфицированных различными патогенами, такими как *S. pneumonia* и *H. Influenza*. Было проведено исследование на биодоступность и $T_{1/2}$ (период полураспада) соединений **231** и **232** по сравнению с меропенемом **8**. Биодоступность соединений **231** и **232** оказалась немного выше, а $T_{1/2}$ был больше у соединения **231**, чем у соединения **232**. Было подтверждено, что пероральное всасывание меропенема **8** эффективно увеличивалось в пролекарствах с двойным промотором в сравнение с соответствующими пролекарствами с одной

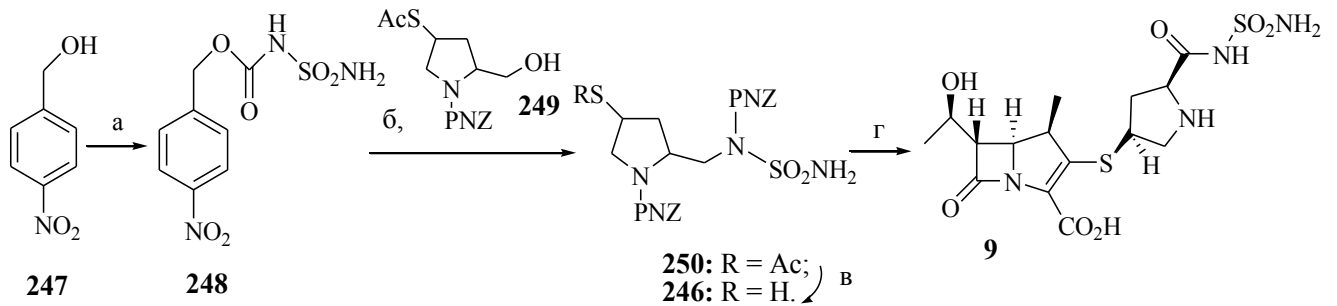
промо-группой (**231** против **227** и **232** против **228**).

1.5.7 Дорипенем

Дорипенем **9** – антибиотик карбапенемового ряда со спектром активности, близким к имипенему **5** и меропенему **8**, его синтез разработан японской компанией Shionogi & Co Ltd [130] (рисунок 1.2). Наличие замещенной 1β -метильной и сульфамойл-аминометил-пирролидил-тиогруппы в C^3 положении объясняет его высокую активность в отношении неферментирующих грам(-) бактерий. Впервые дорипенем **9** был зарегистрирован под торговым названием «Финибакс» в Японии в сентябре 2005 г. для терапии больных с тяжелой инфекцией различной локализации. Дорипенем обладает несколько большей *in vitro* активностью в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, чем меропенем **8**. В настоящее время правами на этот препарат владеют компании Peninsula Pharmaceuticals Inc. и Johnson&Johnson, которые провели шесть рандомизированных клинических исследований III фазы по следующим показаниям: осложненные инфекции мочевых путей, осложненные интраабдоминальные инфекции, нозокомиальная пневмония, вентилятор-ассоциированная пневмония в дозировке по 500 мг 3 раза в сутки с применением длительной внутривенной четырех часовой инфузии и часовой инфузии по другим показателям.

Yuan Yu и его коллеги [131] в своей работе для синтеза дорипенема в качестве исходного соединения в реакции с карбапенеменолфосфонатом **158** взяли *N*-PNZ-защищенный аминметилпирролидин **246** (схема 1.59).

Реакцией *n*-нитробензилового спирта **247** с хлорсульфонилизотиоцианатом **46** получают амид **248**. Далее реакцией последнего с ацетатом **249** в условиях Мицунобу получен *N*-PNZ-защищенный аминметилпирролидин **250**. Гидролиз последнего LiOH/HCl в системе EtOAc/EtOH при 0 °C получили тиол **246**. Далее дорипенем **9** получен в две стадии из **246**: сочетание последнего с карбапенеменолфосфонатом **158** и последующее гидрирование H_2 с использованием катализатора Pd/C для снятия PNB защитной группы.



Реагенты и условия: а) $\text{ClO}_2\text{SN}=\text{C}=\text{O}$ **46**, NH_3/EtOAc , -40°C ; б) Ph_3P , DIAD, EtOAc; в) LiOH/HCl, EtOAc/EtOH, 0°C ; г) 1. **158**, DIPEA, MeCN, 2. 10% Pd/C, H_2 .

Схема 1.59

Таким образом, из литературных данных следует, что существует значительное число публикаций по формированию β -лактамного кольца, ключевых азетидиноновых блоков. Ряд исследований посвящены синтезу модифицированных при C^3 карбапенемов и изучению их антибактериальной активности. Опубликованы патенты, содержащие усовершенствованные варианты крупномасштабного синтеза, выделения и очистки карбапенемов. Однако работ по синтезу функционализированных азетидиноновых и бициклических блок-синтонов для карбапенемов несравнимо мало, разработка эффективной методологии построения карбапенемового скелета до сих пор остается сложной задачей для органического синтеза. Другая глобальная проблема в области антибиотиков – резистентность, которую бактерии вырабатывают по отношению к используемому препарату. В связи с этим синтетические исследования по разработке эффективных вариантов синтеза предшественников и новых карбапенемов на их основе, несомненно, важны и актуальны.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В практической медицине среди β -лактамовых антибиотиков наиболее востребованными являются карбапенемы и аналоги. Карбапенемы продуцируются различными микроорганизмами рода *Streptomyces*, характеризуются широким спектром антимикробного действия и способностью ингибировать β -лактамазы, разрушающие пенициллины.

Запланированные подходы к ключевым блокам **1**, **2** и карбапенемам **3** показаны на схеме 2.1. В синтезе азетидинов **1** перспективны β -лактамы **4**, **5** и азетидион **6** (*a*). В построении структур **2** приоритетны два варианта, включающие внутримолекулярную *C-N*-циклизацию **7** (*b*) и выход к [2+2]-аддуктам кетенов с азациклопентадиенами **8** (*в*). Новые карбапенемы представлены модификатами **3**, полученными с участием блоков **10** (*г*).

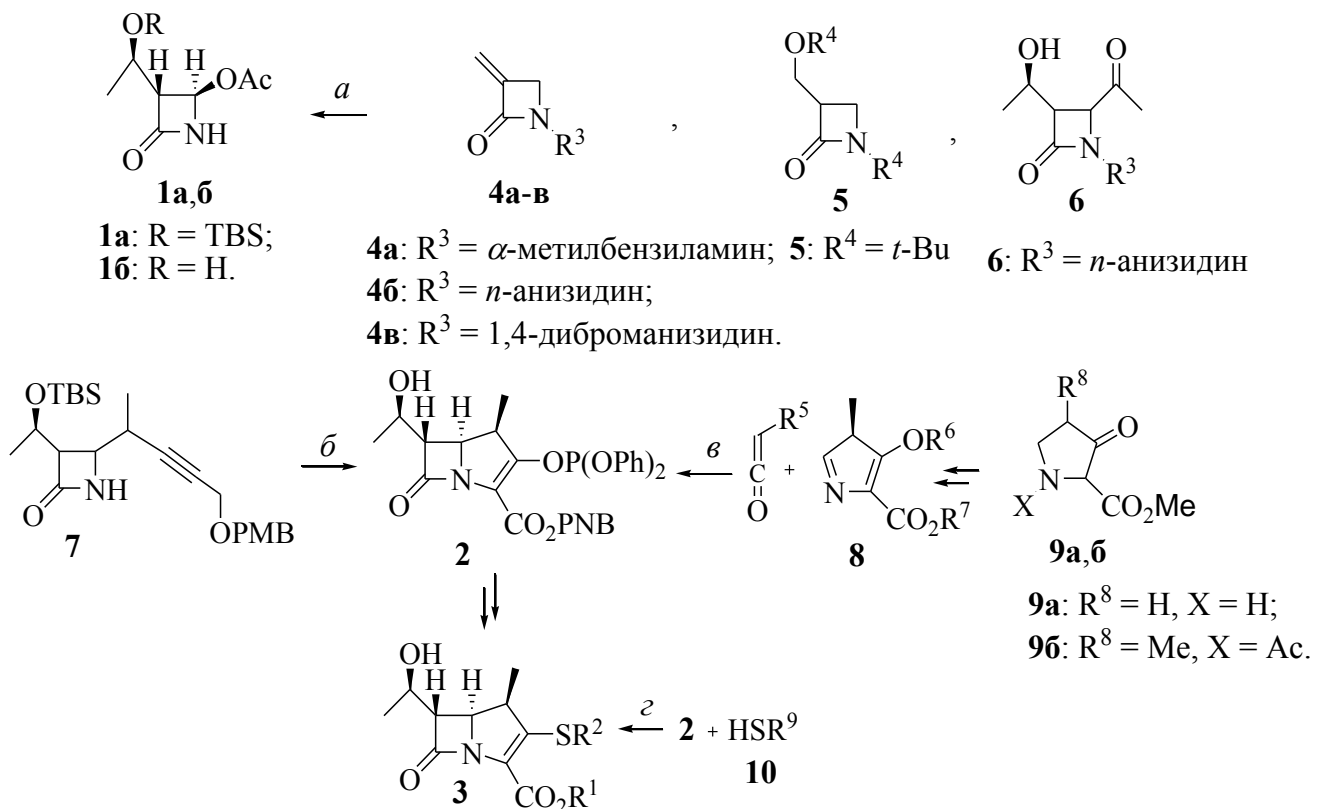


Схема 2.1

2.1 Синтез функционализированных пирролидинов

Варианты конструирования ключевого бициклического фрагмента **2** карбапенемов **3** включают, с одной стороны, синтез функционализированных пирролидинов **9** с последующим введением β -лактамной части и с другой – формирование β -лактамного кольца с последующим встраиванием пятичленного цикла (схема 2.1).

Так, с целью получения функционализированных пирролидинов **9a,b** мы исследовали некоторые реакции продуктов алкилирования метилового эфира глицина с метилакрилатом и бромметилакрилатом. Эти соединения могут быть использованы в качестве синтонов при получении бициклических карбапенемов. Синтез производных пирролидонов **9a,b** планировали осуществить внутримолекулярной циклизацией по Дикману диметилowych эфиров **11a,b** (схема 2.2).

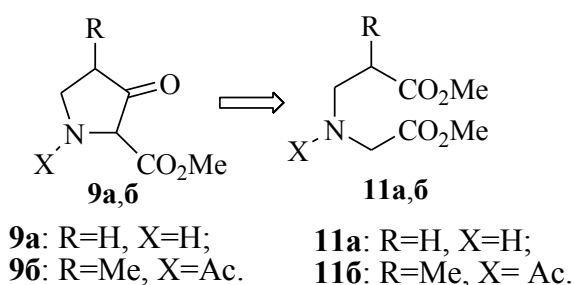
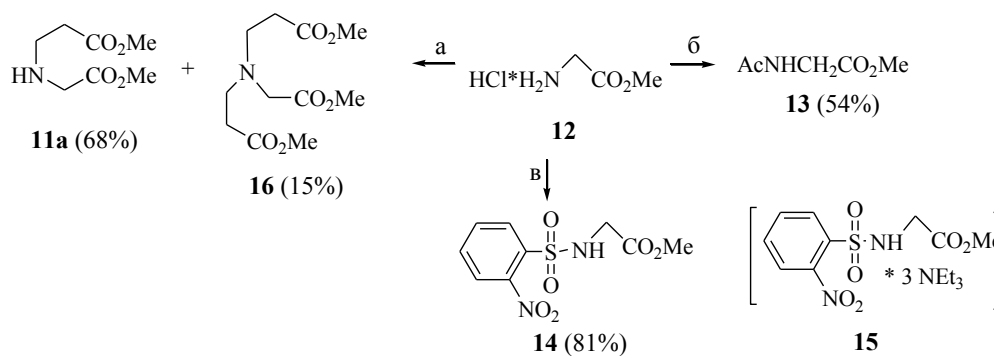


Схема 2.2

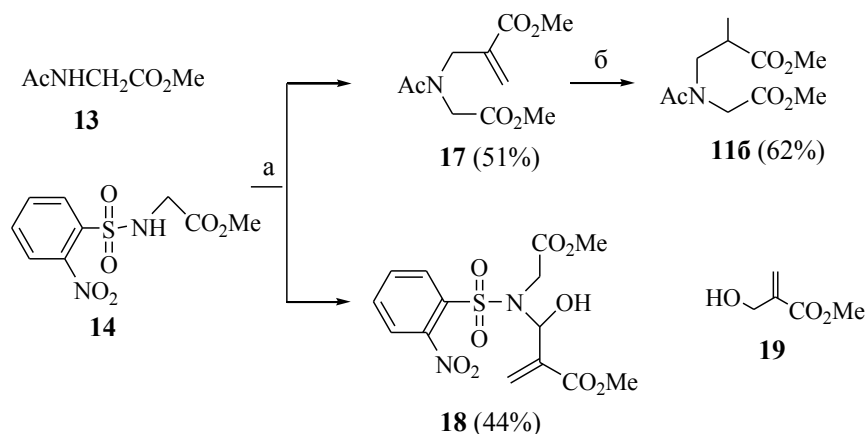
Диэфиры **11a,b** были синтезированы по двум различным методикам. Для получения диэфира **11a** воспользовались реакцией *aza*-Михаэля метилового эфира глицина **12** с метилакрилатом. Для синтеза соединения **11b** в качестве эквивалента *Me*-несущего алкилирующего реагента использовали бромметилакрилат [132], а аминная компонента была представлена *N*-ацетил- **13** или *N*-нозил- **14** производными метилового эфира глицина. Отметим, что в ходе синтеза *N*-нозилпроизводного **14** была замечена его способность к совместной кристаллизации с NEt_3 с образованием кристаллов комплекса **15**, отличающихся от **14** по форме и температуре плавления (схема 2.3).



Реагенты и условия: а) $\text{CH}_2=\text{CHCO}_2\text{Me}$, NEt_3 , MeOH ; б) AcCl , NEt_3 , DCM ; в) NsCl , NEt_3 , DCM .

Схема 2.3

В стандартных условиях (NaN , ТГФ) попытка алкилирования соединений **13** и **14** бромметилакрилатом не увенчались успехом. Реакция алкилирования гладко протекала с *N*-ацетилпроизводным **13** в условиях межфазного катализа и привела к соединению **17** с выходом 51% (схема 2.4). Сопряженную двойную связь в продукте алкилирования **17** восстанавливали действием системы $\text{NiCl}_2\text{-NaBH}_4/\text{MeOH}$ [133] и с выходом 62% получили насыщенный диметилловый эфир **116**. *N*-нозилпроизводное **14** в реакцию алкилирования вступало с трудом, давая с умеренным выходом лишь продукт окисления **18** (схема 2.4). Следует отметить, что наши попытки получения соединения **17** «сшивкой» *N*-ацетилпроизводного **13** с гидроксиметилметакрилатом **19** [132] по Мицунобу [134] были безуспешными. Не удалось вовлечь в реакцию Мицунобу со спиртом **19** и *N*-нозилпроизводное **14**.

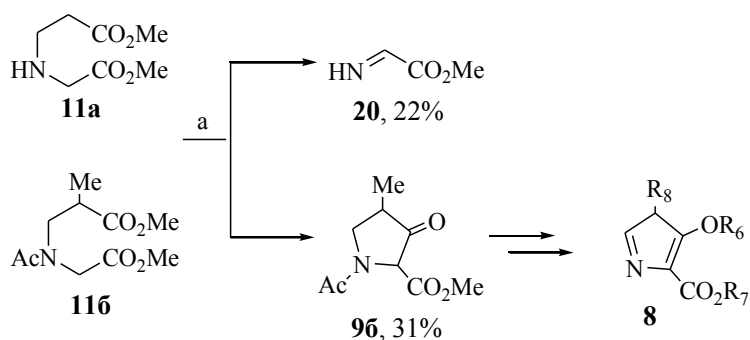


Реагенты и условия: а) бромметилакрилат, 50% NaOH , DCM , Bu_4NBr ; б) NaBH_4 - NiCl_2 , MeOH .

Схема 2.4

На завершающем этапе диэфиры **11a** и **11b** были испытаны в инициируемых LiHMDS реакциях внутримолекулярной циклизации.

Реакция диэфира **11a** с LiHMDS привела к имину **20**, а в случае с **11b** с умеренным выходом был выделен пирролидон **9b** в виде диастереомерной смеси в соотношении 3:2 (схема 2.5).

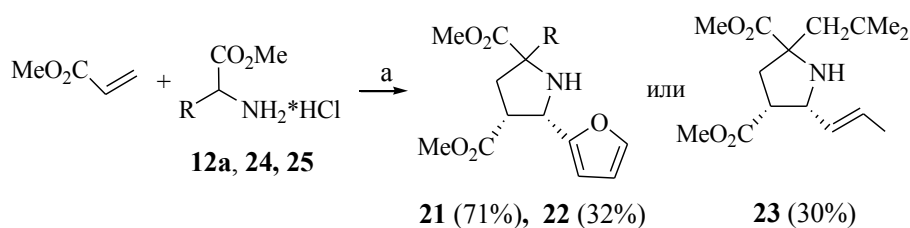


Реагенты и условия: а) LiHMDS, ТГФ, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$

Схема 2.5

Таким образом, были изучены возможности внутримолекулярной циклизации по Дикману *N*-замещенных 1,6-диэфиров глицина **11a** и **11b** в функционализированные пирролидоны и в случае **11b** успешно реализовали желаемый переход и получили один из представителей **9** – блок **9b** [135].

В подходах к «глубоко» модифицированным пирролидинам использовали метод трехкомпонентного сочетания [136] с участием альдегида, амина и активированного диполярфила при катализе AgOAc или Ag₂O (схема 2.6). По этой схеме были получены блоки **21**, **22** и **23** [137].



R = H (**12a**, **21**), CH₂CH₂SMe (**22**, **24**), CH₂CMe₂ (**23**, **25**)

Реагенты и условия: а) фурфурол или CH₃CH=CHCHO, ТГФ, NEt₃, AgOAc или Ag₂O, 24 ч

Схема 2.6

Эти соединения представляют интерес как удобные структуры при «встраивании» сочлененного β -лактамного цикла внутримолекулярной циклизацией, а также как новые пирролидиновые боковые цепи при C^3 атоме карбапенемов.

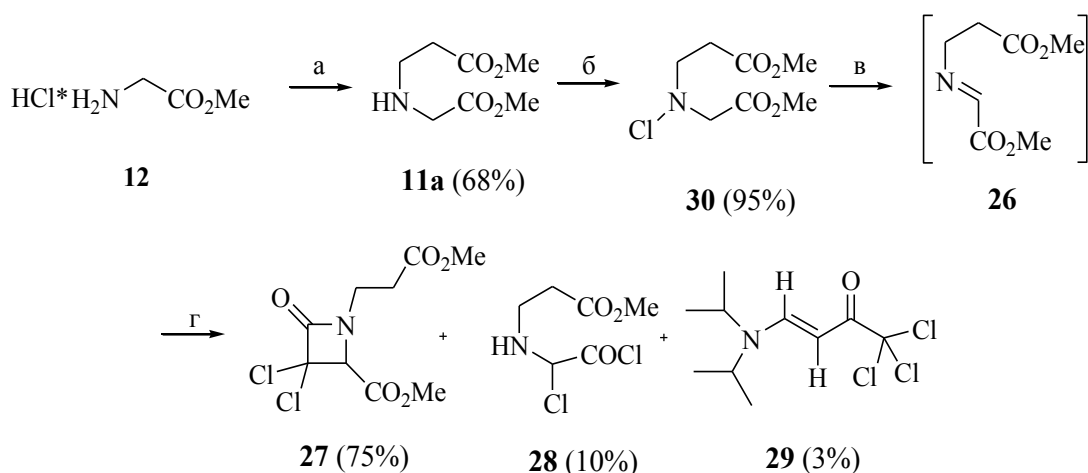
Таким образом, нами получены функционализированные пирролидины для формирования ключевого бициклического фрагмента карбапенемов с последующим введением β -лактамного цикла (подход *в*, схема 2.1).

2.2 Подходы к функционализированным β -лактамам

Один из подходов к ключевому бициклу **2** карбапенемов **3** включает синтез β -лактамов с последующим формированием пятичленного цикла (подход *а*, схема 2.1). Так, генерируемый из дихлорацетилхлорида действием третичных аминов дихлоркетен широко используется в синтезе производных циклобутанонов [138], β -лактамов [139-141] и др. [142].

Реакцией имина **26** с дихлорацетилхлоридом, протекающей при содействии DIPEA в растворе DCM получили β -лактама **27**, при этом наряду с соединением **27** были выделены два аномальных продукта: хлорэфир **28** и енаминотрихлоркетон **29**. Из-за нестабильности имин **26** использовали без выделения и очистки, вводя в *one-pot* реакцию с дихлоркетеном. В свою очередь имин **26** синтезировали отщеплением HCl из хлорамина **30**, полученного хлорированием *N*-хлорсукцинимидом амина **11a** – аддукта Михаэля метилового эфира глицина с метилакрилатом (схема 2.7) [143].

Структуры лактама **27** и хлорэфира **28** достаточно просты и однозначно следуют из спектральных данных. В то же время структура соединения **29** представляет особый интерес, в нем не содержатся структурные составляющие имина **11a**. Очевидно, этот продукт не может образоваться в результате прямой реакции DIPEA с дихлоркетеном или дихлорацетилхлоридом.



Реагенты и условия: а) метилакрилат, NEt_3 , MeOH ; б) NCS , DCM ; в) DIPEA , DCM ; г) $\text{Cl}_2\text{CHC}(\text{O})\text{Cl}$, DIPEA , DCM , rt .

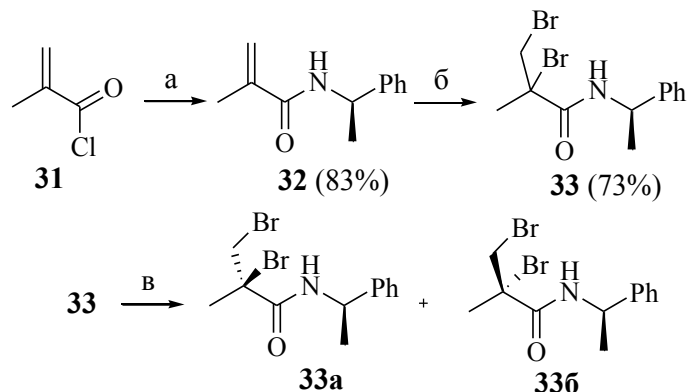
Схема 2.7

Впоследствии мы обнаружили, что соединение **29** было получено авторами работы [144] в реакции DIPEA с гексахлорацетоном. Российскими химиками изучена аналогичная реакция трихлорацетилхлорида с NEt_3 приведшая с хорошим выходом к 1-диэтиламино-4,4,4-трихлор-1-бутен-3-ону [145]. Согласно [144, 145] реакции протекают через енамины $\text{R}_2\text{NCH}=\text{CH}_2$, которые ацилируются следующей молекулой трихлорацетилхлорида или гексахлорацетона. В нашем случае, в отличие от трихлорацетилхлорида и гексахлорацетона, дихлорацетилхлорид при действии DIPEA быстро превращается в дихлоркетен, ведущий к β -лактамам. Пути образования **29** в данной реакции не совсем понятны. Один из приемлемых вариантов – это содержание в образцах использованного дихлорацетилхлорида малых количеств трудноотделяемого перегонкой трихлорацетилхлорида, который может образовываться в ходе синтеза дихлорацетилхлорида кипячением дихлоруксусной кислоты в хлористом тиониле.

Таким образом, нами продемонстрирована возможность *one-pot* генерирования имида **26** из третичного *N-Cl* производного эфира глицина **30** и вовлечения его в реакцию Штаудингера с дихлоркетеном, приводящую к β -лактаму для карбапенемов [143].

Альтернативный вариант формирования β -лактамного кольца включает промотируемую основаниями внутримолекулярную циклизацию 2,3-дибром-2-

метилпропанамидов. Для этого полученный из метакрилоилхлорида **31** и (+)- α -метилбензиламина амид **32** электрофильным бромированием трансформировали в диастереомерную смесь дибромпроизводных **33** (схема 2.8).



Реагенты и условия: а) α -метилбензиламин, NEt_3 , DCM; б) Br_2 , DCM; в) SiO_2 .

Схема 2.8

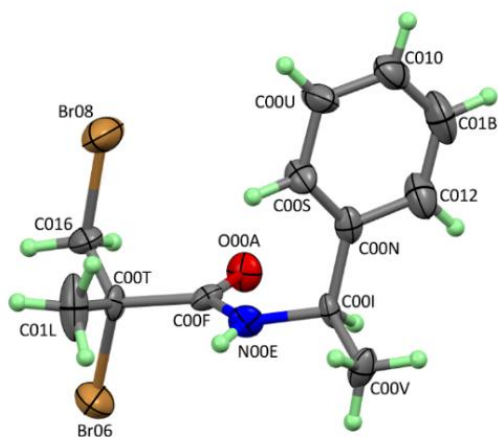
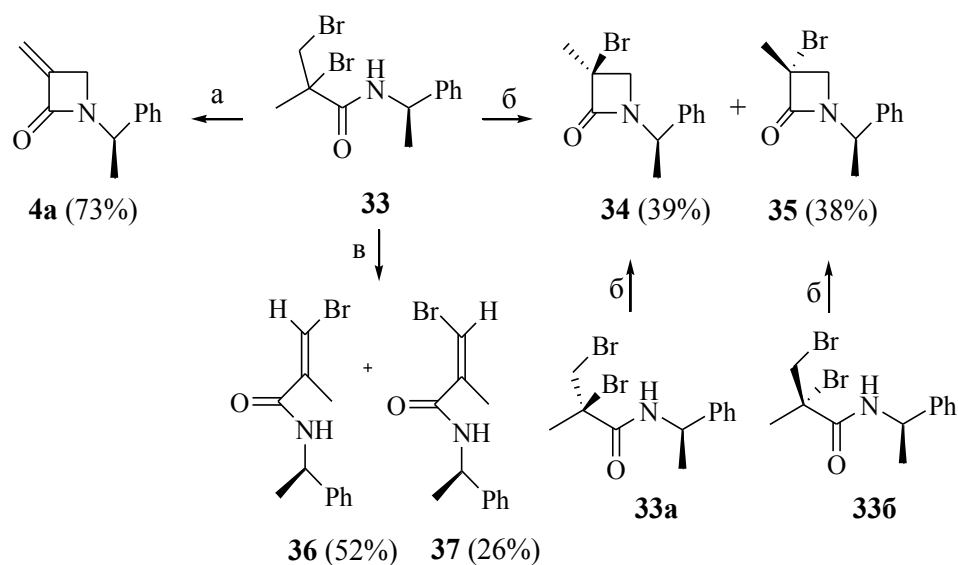


Рисунок 2.1 – Молекулярная структура дибромиды **33б**

Диастереомеры **33а,б** были выделены в индивидуальном виде колоночной хроматографией на SiO_2 . Строение **33б** подтверждено РСА (рисунок 2.1).

Далее, реакция **33** с *t*-BuOK в ТГФ приводила к α -метилен- β -лактаму **4а**. При обработке смеси **33** NaH наблюдали образование диастереомерных β -лактамов **34** и **35**. Стереохимия центров **34**, **35** подтверждена превращением индивидуальных **33а**, **33б** в **34** и **35** соответственно действием NaH в ТГФ. Сильное органическое основание DBU изменило ход реакции в сторону образования продуктов

дегидробромирования. Так, дибромид **33** реагировал с DBU с образованием смеси **36** и **37** в соотношении 2:1 соответственно. В отнесении изомерных винилбромидов **36** и **37** характеристичны сигналы винильного протона, который более слабополен в **37**, где винильный протон попадает в сдвигающее в слабое поле конус анизотропии карбонила (схема 2.9).

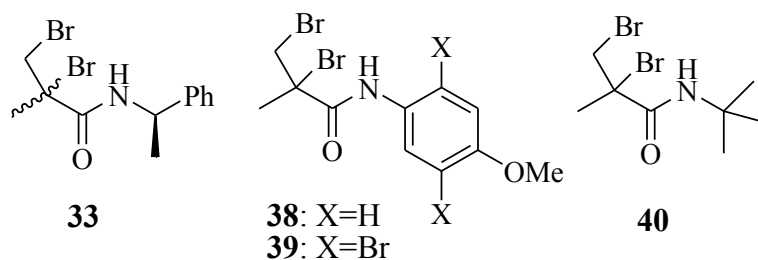


Реагенты и условия: а) 5 экв. *t*-BuOK, ТГФ; б) NaN, ТГФ; в) DBU, PhH.

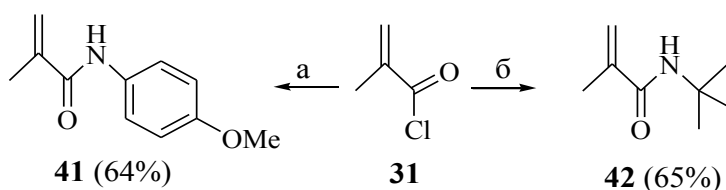
Схема 2.9

Таким образом, дибромид **33** в зависимости от применяемого основания (*t*-BuOK, NaN, DBU) приводит к синтетически ценным продуктам внутримолекулярных превращений: α -метилена- β -лактаму **4a**, азетидин-2-онам **34**, **35** и β -бромметилакрилоиламидам **36**, **37** [146].

Наиболее подходящим предшественником целевого ацетоксиазетидинона **1a** является α -метилена- β -лактаму **4a**. В связи с этим, далее мы изучили промотируемые *t*-BuOK реакции циклизации 2,3-дибромпропанамидов, которые в отличие от бензиламинного типа заместителя **33** содержат менее нуклеофильные аниридиновые составляющие в **38**, **39** и более нуклеофильный *трет*-бутиламинный заместитель в **40** (рисунок 2.2).

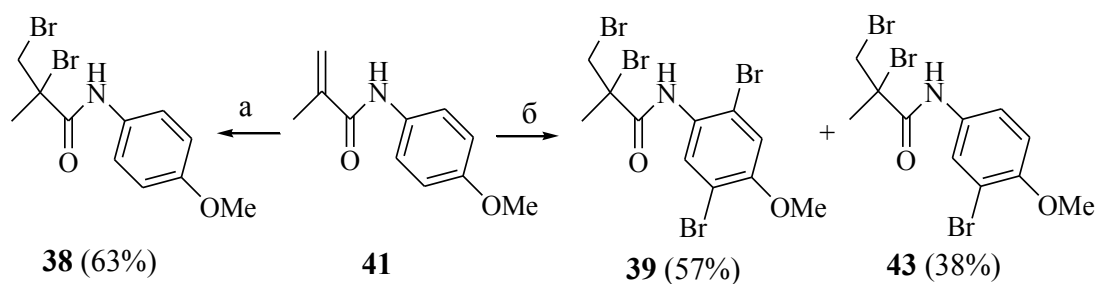
Рисунок 2.2 – Структуры 2,3-дибромпропанамидов **33**, **38-40**

Использованные в работе блоки **38-40** были синтезированы реакцией Br_2 с метакрилоламидами **41** и **42**, полученными из метакрилоилхлорида, *n*-анизидина и *tert*-бутиламина соответственно (схема 2.10-2.12). Отметим, что при бромировании амида **41** с использованием 3 экв. Br_2 реакция протекала с замещением атомов водорода в бензольном кольце.



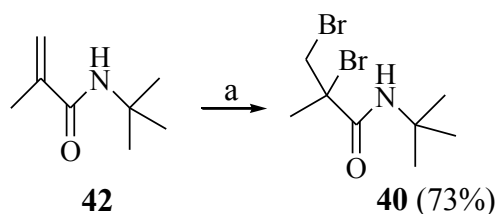
Реагенты и условия: а) *n*-анизидин, NEt_3 , DCM; б) *t*- BuNH_2 , NEt_3 , DCM.

Схема 2.10



Реагенты и условия: а) 1 экв. Br_2 , DCM; б) 3 экв. Br_2 , DCM.

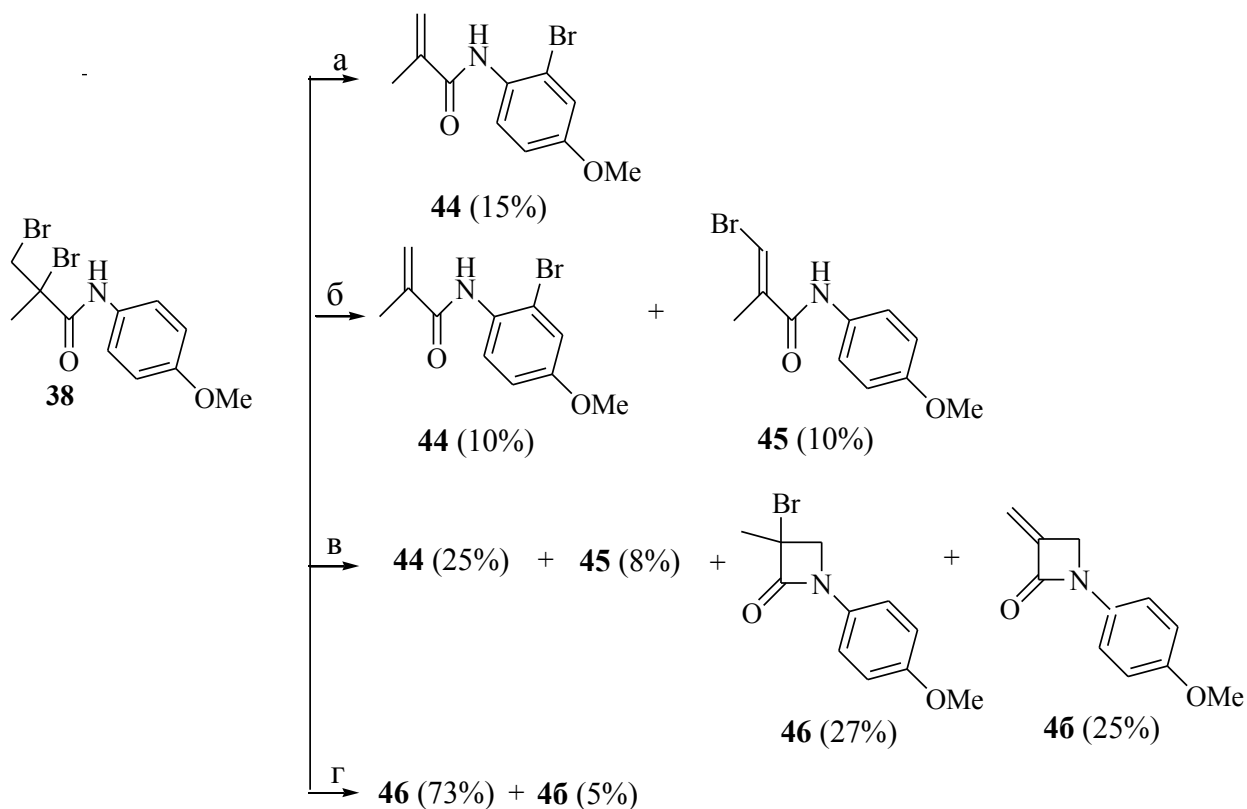
Схема 2.11



Реагенты и условия: а) 3 экв. Br₂, DCM.

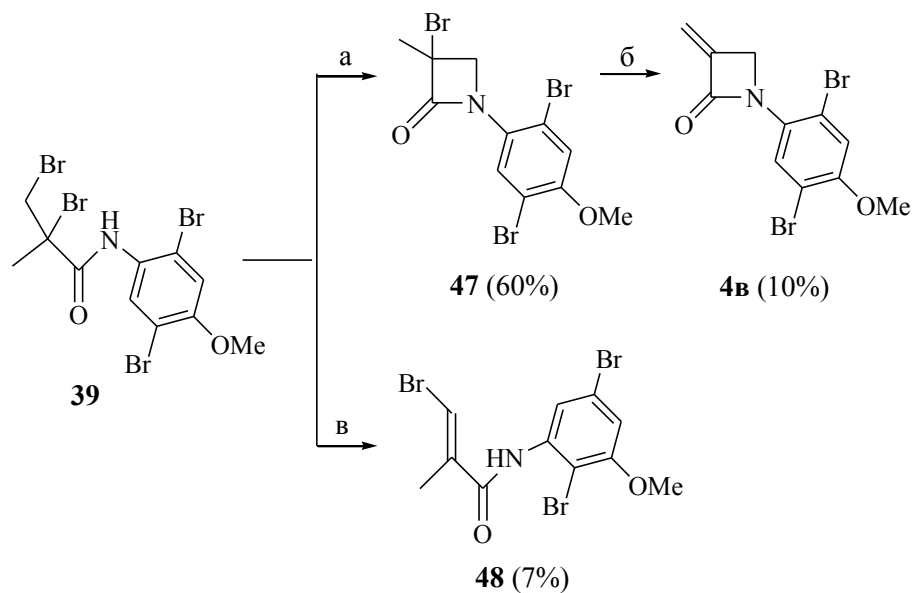
Схема 2.12

Реакции дибромидов **38**, **39** и **40** с *t*-BuOK в ТГФ приведены на схемах 2.13-2.15. Так, при одинаковом времени реакции распределение продуктов зависит от соотношения реагентов. Вначале дибромид **38** испытали в реакциях с 5 экв. *t*-BuOK в аналогичных условиях получения **4а** (схема 2.9) при этом наблюдали образование лишь амида **44**. В реакции **38** с использованием 3 экв. *t*-BuOK получили амид **44** и винилбромид **45**. При использовании 1 экв. *t*-BuOK из дибромидов **38** образуются азетидинон **46** [147] и α -метилен- β -лактам **46**, при увеличении количества *t*-BuOK до 2 экв кроме них выделили амид **44** и винилбромид **45** (схема 2.13). В случае же **39** (схема 2.14), где нуклеофильность аминного фрагмента в амиде существенно ниже, чем в **38**, использование 5 экв. *t*-BuOK приводит к винилбромиду **48**. Уменьшение количества *t*-BuOK до 2 экв. в реакции с **39** селективно приводит к азетидинону **47**, однако последующая реакция **47** с 2.5 экв. *t*-BuOK сопровождается разрушением молекулы и выход **4в** составляет всего 10%. В контрасте с **38** и **39** дибромид **40** при действии 5 экв. *t*-BuOK селективно с высоким выходом дает азетидинон **5** (схема 2.15). Очевидно, блок **5** образуется через соответствующий α -метилен- β -лактам с последующим присоединением *t*-BuO⁻ по реакции окса-Михаэля. Кипячением **5** в HCOOH получен формиат **49**.



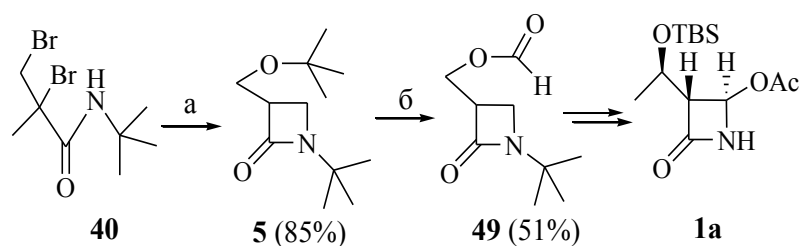
Реагенты и условия: а) 5 экв. *t*-BuOK, ТГФ, 2 ч; б) 3 экв. *t*-BuOK, ТГФ, 2 ч; в) 2 экв. *t*-BuOK, ТГФ, 2 ч; г) 1 экв. *t*-BuOK, ТГФ, 2 ч.

Схема 2.13



Реагенты и условия: а) 2 экв. *t*-BuOK, ТГФ, 2 ч; б) 2.5 экв. *t*-BuOK, ТГФ, 2 ч; в) 5 экв. *t*-BuOK, ТГФ, 2 ч.

Схема 2.14



Реагенты и условия: а) 5 экв. *t*-BuOK, ТГФ; б) HCOOH, Δ.

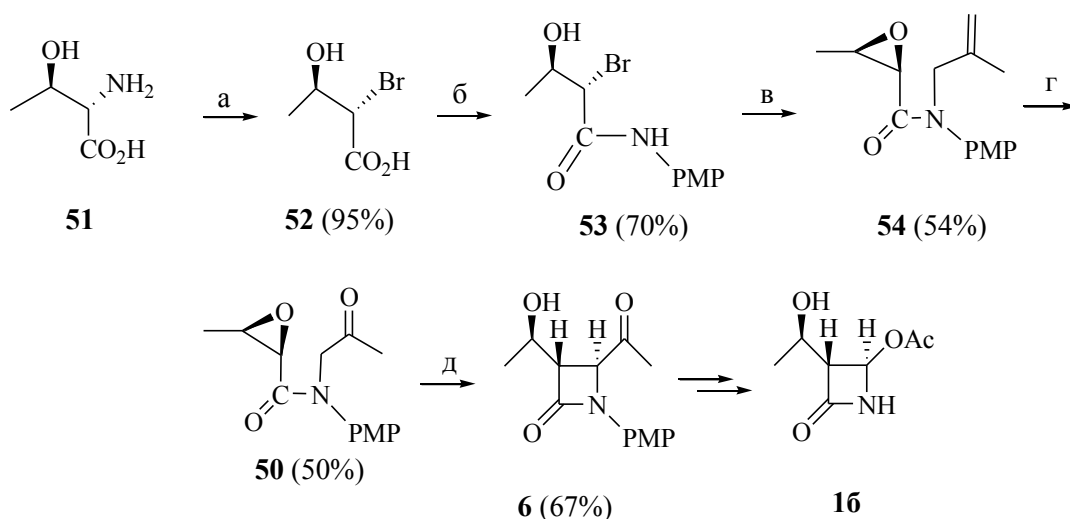
Схема 2.15

Описанные в схемах 2.9, 2.13-2.15 *N*-содержащие лактамы и малые молекулы представляют интерес как потенциальные строительные блоки в направленном синтезе. Так, моноциклические β-лактаммы – это кольцевая часть антибактериальных монобактама и сульбактама [148], ингибитора абсорбции холестерина Эстемиба [149], азетидинов для карбапенемов [72, 150], β-лактамой природы синтонов для введения в структуру агликона β-аминоэфирного фрагмента таксола [151] и др [72]. Своеобразен и высок синтетический потенциал α-метилен-β-лактамов (αMβL), с их участием возможно осуществление реакций Михаэля, электрофильного присоединения и циклораскрытия по лактамному кольцу. Опубликован ряд методов синтеза αMβL, в их числе синтез CF₃ содержащих при C³ αMβL метинилированием соответствующих 3-оксопроизводных [152], получение αMβL Pd-катализируемым окислительным карбонилированием *N*-аллиламинов [153], подходы к плотно-функционализированным αMβL из нитродиеновых структур [154], получение αMβL асимметрическим аллильным аминированием аддуктов Бейлиса-Хиллмана аминами с последующей циклизацией [155], выход к αMβL посредством PPh₃ – катализируемой ‘*umpolung*’ циклизацией пропиламидов [156] и др [157]. β-Бромметакрилоиламиды могут быть использованы в реакциях кросс-сочетания Хека [158], альдольной конденсации Нозаки-Хияма-Киши [159], для генерирования винильных радикалов и др.

Таким образом, предпринятые изыскания превращений 2,3-дибромпропанамидов и полученные новые перспективные соединения рассматриваются нами как базовые синтоны в направленном синтезе практически

важных азетидиноновых блоков **1a** [160].

Альтернативный подход к β -лактамам базируется на использовании эпоксида **50**, привлекательного возможностью легкого генерирования в α -кетонной части карбаниона с последующим протеканием внутримолекулярной «эпоксид-енолятной» циклизации [161]. Так, хиральным исходным соединением для синтеза кетона **50** послужил *L*-треонин **51**, стереохимия которого соответствует стереохимии боковых гидроксипропановых фрагментов в азетидиноне **16**. Вначале полученную из *L*-треонина бромкислоту **52** [162] карбодиимидным методом превратили в амид **53**. (схема 2.16). Сочетание последнего с β -металлил хлоридом протекала в условиях межфазного катализа с образованием эпоксида **54** с выходом 54%. На следующем этапе путем озонолитического расщепления двойной связи в соединении **54** был получен α -кетон **50** – предшественник для внутримолекулярной циклизации (схема 2.17). Внутримолекулярную циклизацию соединения **50** проводили в ТГФ при $-30\text{ }^\circ\text{C}$ обработкой 1.5 экв. LiHMDS и получили азетидинон **6** (схема 2.17). Спектр ЯМР ^1H **6** демонстрирует характерные константы взаимодействия протонов H^3 и H^4 азетидинонового кольца, небольшие значения которых 2.4 Гц указывают на *транс*-ориентацию заместителей [76].



Реагенты и условия: а) KBr, NaNO₂, 1.25 M H₂SO₄; б) *n*-анизидин, DMAP, DCC, 0 °C 25 °C, DCM, 8 ч; в) β -металлил хлорид, 50% NaOH, DCM, Bu₄NBr; г) O₃, DCM, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, затем Me₂S; д) 1.5 экв. LiHMDS, ТГФ, $-30\text{ }^\circ\text{C}$.

Схема 2.16

Таким образом, разработан новый подход к ключевому азетидиноновому блоку **6** для карбапенемов на основе *L*-треонина и β -металлилхлорида.

2.3 Синтез бромпроизводных и формирование C^4 боковой цепи в азетидинонах

В запланированном нами подходе к модифицированным карбапенемам **3** принятый синтетический план предусматривает получение функционализированных предшественников **55**. Для формирования C^4 боковых цепей в азетидинонах **55** широко используются производные α -бромпропионовых кислот **56** (схема 2.18) [72].

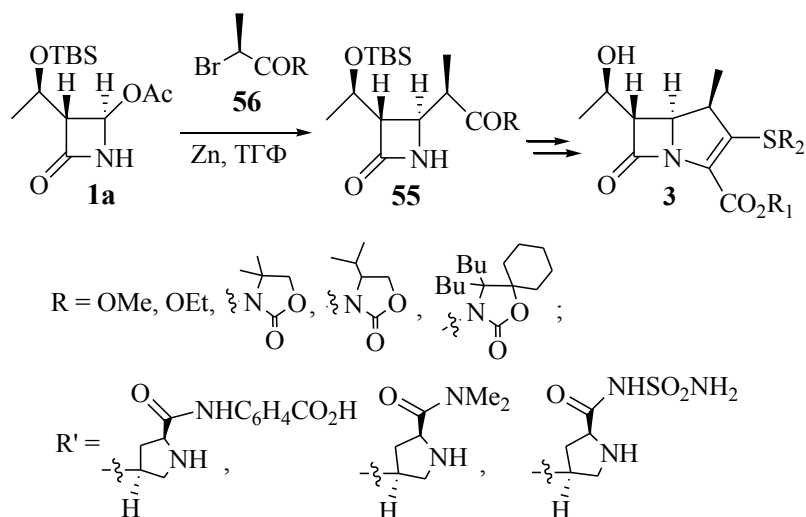


Схема 2.18

С целью получения более привлекательного на пути к бициклу **57** бромэфира **58** (схема 2.19) исследовали реакцию хлорангирида α -бромпропионовой кислоты **59** с литийпроизводным этилацетата **60**.

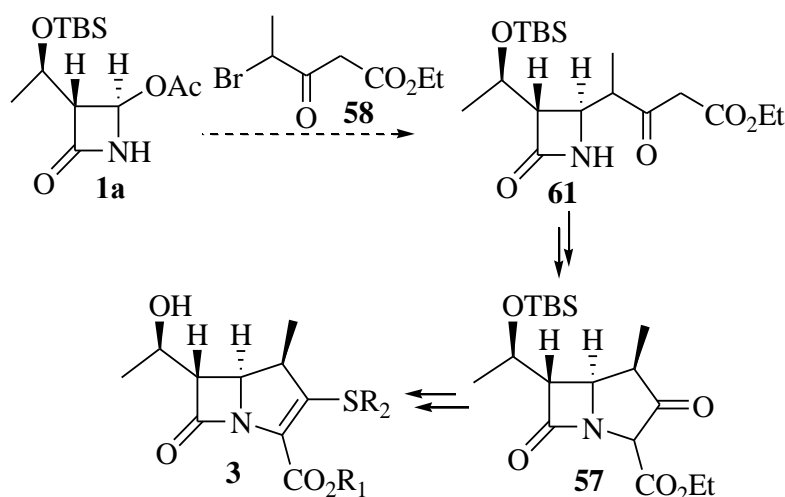
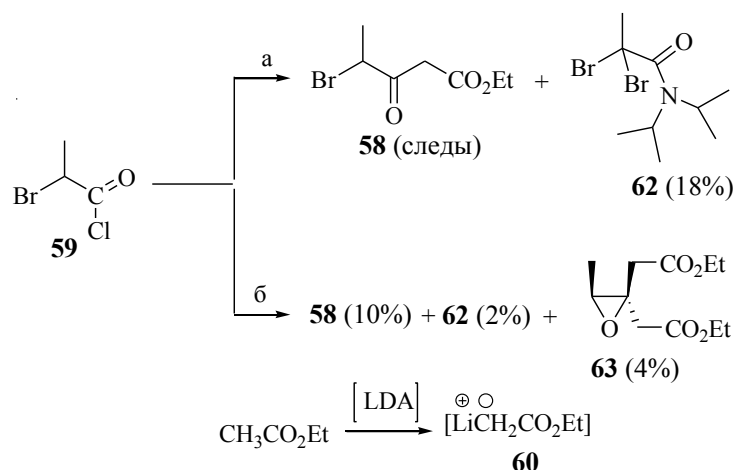


Схема 2.19

Вначале взаимодействием эквимольных количеств LDA и этилацетата в ТГФ при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ генерировали енолят этилацетата **60**. Далее к готовому раствору енолята этилацетата **60** при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ по каплям добавляли предварительно охлажденный до $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ раствор хлорангирида α -бромпропионовой кислоты **59** в ТГФ. Соотношение вводимых в реакцию хлорангирида α -бромпропионовой кислоты **59** и литийпроизводного этилацетата **60** менялось от 1:1 до 1:5. Условия реакций и образующиеся при этом продукты представлены на схемах 2.20 и 2.21. Так, реакция эквимольных количеств хлорангирида α -бромпропионовой кислоты **59** и литийпроизводного этилацетата **60** в соотношении 1:1 при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1.5 часов приводила к амиду **62** в качестве основного продукта. Для амидирования исходного хлорангирида α -бромпропионовой кислоты **59** в реакционной массе, очевидно, расходуется выделившийся на стадии металлирования этилацетата LDA диизопропиламин, но при этом возможные источники бромирования предшествующего соединению **62** соответствующего монобромпроизводного не совсем ясны. Один из вариантов – это «отщепившаяся» от бромпроизводного **58** или от исходного хлорангирида α -бромпропионовой кислоты **59** молекула HBr.

При введении в реакцию соединений **59** и **60** в соотношении 1:1.5, после стандартной обработки реакционной смеси выделили продукты **58**, **62**, **63** (схема 2.20).



Реагенты и условия: а) 1 экв. **60**, ТГФ, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1 ч.; б) 1.5 экв. **60**, ТГФ, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 0.5 ч., $-40\text{ }^\circ\text{C}$, 0.5 ч., $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 12 ч.

Схема 2.20

Согласно данным ЯМР ^1H , β -кетоефир **58** в растворе CDCl_3 частично енолизирован (схема 2.21), содержание енольной формы **58a** составляет $\sim 16\%$.

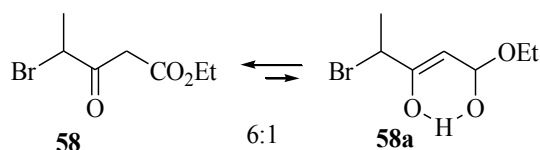
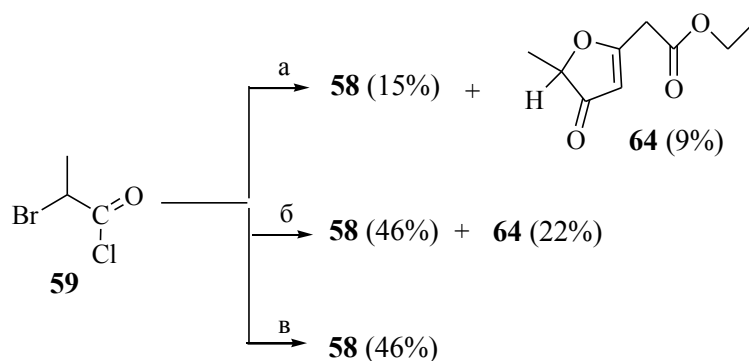


Схема 2.21

Очевидно, эпоксид **63** образуется из бромэфира **58** присоединением по карбонильной группе следующей молекулы литийпроизводного этилацетата **60** и циклозамыканием промежуточного тетраэдрического интермедиата.

Несколько иной ход реакции наблюдается при проведении реакции хлорангидрида α -бромпропионовой кислоты **59** с литийпроизводным этилацетата **60** при двукратном избытке последнего в условиях получения бромэфира **58**. При этом, наряду с соединением **58**, выделили и лактон **64**. Выходы соединений **58** и **64** удалось несколько повысить при использовании 5-кратного избытка литийпроизводного этилацетата **60**. При соотношении хлорангидрида α -бромпропионовой кислоты **59** к литийпроизводному этилацетата **60** равном 1:5 при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ достигнуто селективное образование бромэфира **58** с выходом 46% (схема 2.22).



Реагенты и условия: а) 2 экв. **60**, ТГФ, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1 ч, $-40\text{ }^\circ\text{C}$, 1 ч, $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 12 ч;
 б) 5 экв. **60**, ТГФ, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1 ч, $-40\text{ }^\circ\text{C}$, 1 ч, $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 12 ч; в) 5 экв. **60**, ТГФ, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1 ч.

Схема 2.22

Спектральные данные лактона **64** соответствуют предлагаемой структуре, наличие NOE-взаимодействия между винильным *H* и протонами CH_2 также представляется дополнительным подтверждением строения соединения **64**. В масс-спектре наблюдается интенсивный пик молекулярного иона лактона **64**. Происхождение соединения **64** объясняется присоединением избытка литийпроизводного этилацетата **60** к первичному β -кетозэфиру **58**, затем генерируемый при этом интермедиат **65** трансформируется в дикетон **66**, и последующая внутримолекулярная циклизация равновесного эфиру **66** енола **67** завершает процесс образования лактона **64** (схема 2.23).

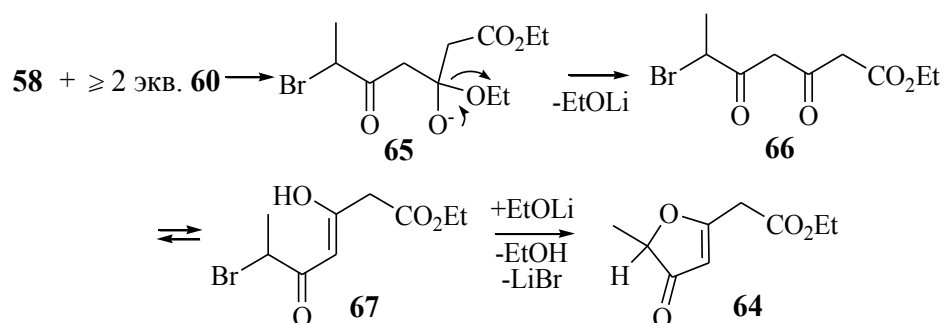
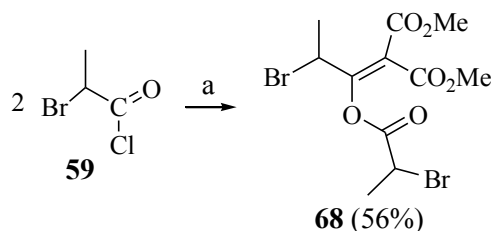


Схема 2.23

Далее была изучена реакция хлорангидрида α -бромпропионовой кислоты **59** с Na-диметилмалонатом. В аналогичных синтезу бромэфира **58** условиях (ТГФ, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$) при эквимолярном соотношении реагентов с выходом 31%

получили енолацетат **68**. При введении в реакцию с Na-диметилмалонатом 2-кратного мольного избытка хлорангидрида α -бромпропионовой кислоты **59** (схема 2.24) выход **68** составил 56%. Последний представляет собой смесь неразделяемых на SiO₂ 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).

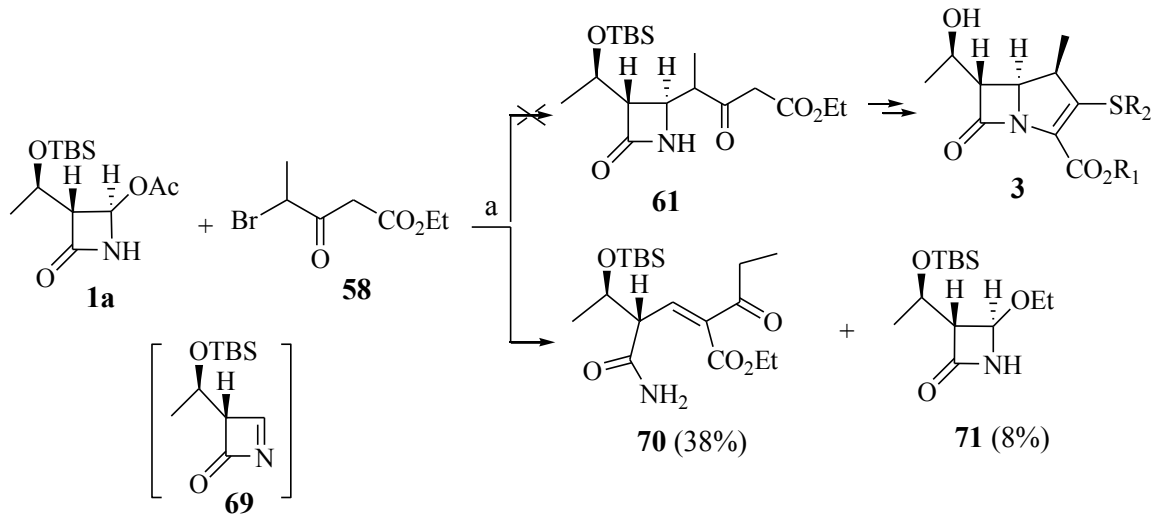


Реагенты и условия: а) Na-диметилмалонат, ТГФ, -78°C 0°C .

Схема 2.24

Таким образом, синтезированы новые ацилирующие соединения – бромэфиры **58** и **68**, предназначенные для использования в подходах к карбапенемам [163, 164].

С целью выхода к потенциальному предшественнику карбапенемов **61** [95] мы исследовали реакцию ацетоксиазетидинона **1a** [72] с бромэфиром **58**. Как известно, подобные реакции замещения в **1a** с активированными α -бромэфирами и др. протекают в условиях Реформатского через *in situ* генерируемый циклический имин **69** с последующим присоединением Zn-нуклеофила [165]. В нашем случае бромэфир **58** представляет собой потенциально амбидентный нуклеофил Реформатского, который способен реагировать как C^4 -, так и C^2 -енолят соответственно. При экспериментальной проверке в реакции азетидинона **1a** с эквимолярным количеством бромэфира **58** в присутствии 1.5 экв. Zn в ТГФ ожидаемый продукт алкилирования **61** не был обнаружен, имело место образование соединений **70** и **71** [166] (схема 2.25).



Реагенты и условия: а) 1.5 экв. Zn, ТГФ.

Схема 2.25

Возможный путь образования **70** поясняет схема 2.26. Образующийся из **58** Zn-енолят **A** быстро перегруппировывается в более устойчивый енолят **B**, который и реагирует с имином **69**, давая соединение **72**. Последний в условиях реакции претерпевает ретро-распад *аза*-Михаэля, приводя к ациклическому амиду **70**. Минорный этоксиазетидинон **71** обязан своему «происхождению» генерированием незначительных количеств этилата Zn в условиях реакции.

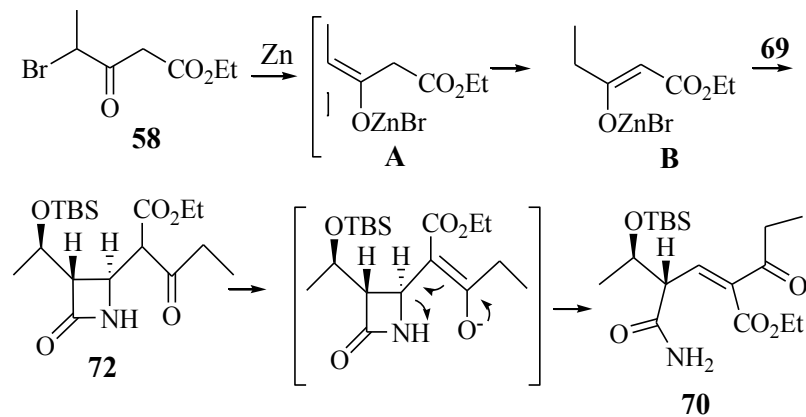
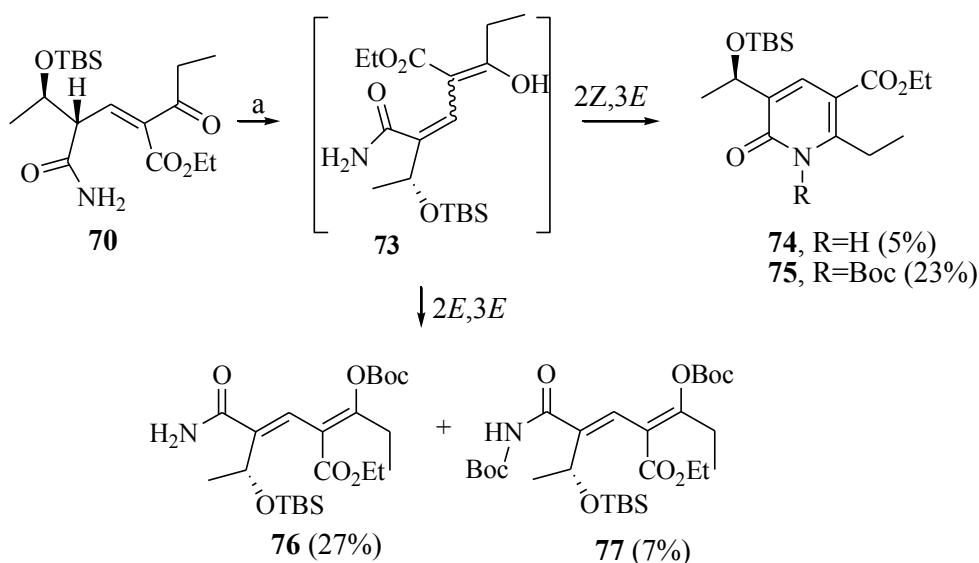


Схема 2.26

Интересные результаты были получены в реакции постановки Вос-защитной группы в амиде **70**. Здесь вначале нестереоселективно генерируется система *2E,Z*-диенола **73**, из них *2Z*-изомер циклизуется в производные дигидропиридин-2-

она **74**, **75**, а *2E*-этерифицируется Вос-ангидридом с образованием ациклических амидов **76**, **77** (схема 2.27).



Реагенты и условия: а) Вос₂О, NEt₃, DMAP, DCM.

Схема 2.27

Структуры полученных соединений установлены на основании данных спектров ЯМР ¹H и ¹³C, снятых в режимах DEPT 90 и DEPT 135, а также двумерных корреляционных спектров {¹H, ¹³C} HSQC, {¹H, ¹³C} HMBC, {¹H, ¹H} COSY и {¹H, ¹H} NOESY. В амине **70** наблюдаемое NOE-взаимодействие протона при двойной связи с протонами CH₂ групп при кетонной группе указывают на *Z*-расположение заместителей. В NOESY спектре соединения **76** наблюдаются NOE кросс-пики δ_H 1.46/6.85 м.д., 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 **77** показаны на рисунке 2.3.

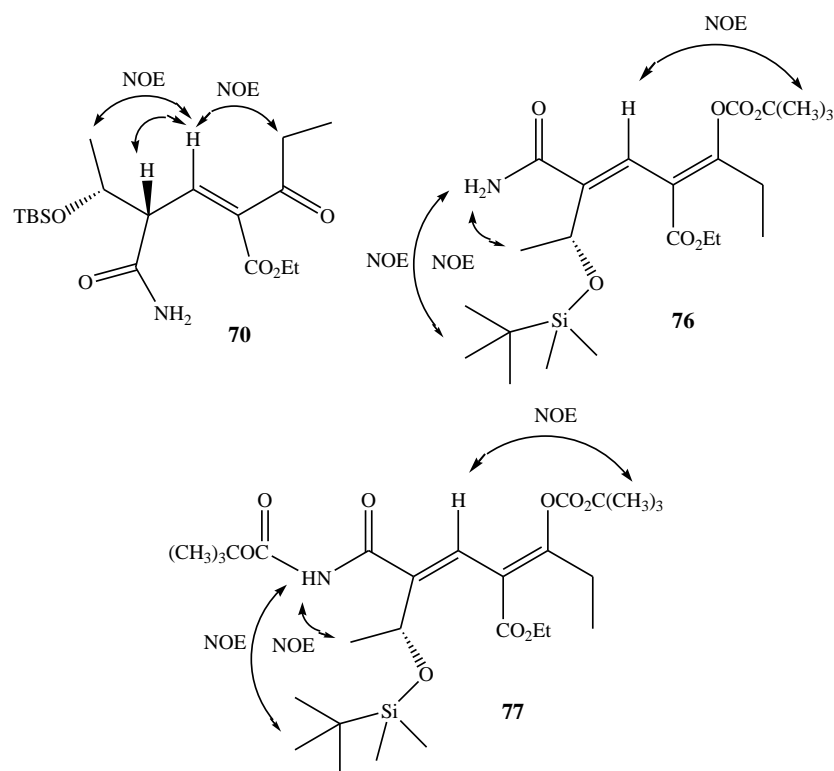


Рисунок 2.3 – Основные NOE взаимодействия в соединениях **70**, **76**, **77**.

В целом, примеров $N-C^4$ раскрытия β -лактамного кольца мало [167-169]. Обычный путь раскрытия кольца β -лактама в карбапенемах включает атаку нуклеофила по амидному карбонилу с последующим разрывом $N-CO$ связи [170, 171]. Разрушающее действие β -лактамаз на карбапенемы также начинается с разрыва $N-CO$ связи в фрагменте β -лактама [147]. Ранее мы наблюдали необычную $N-C^4$ дециклизацию производного азетидинона в подходах к карбапенемам [172]. Описанный пример $N-C^4$ – раскрытия представляет интерес с механистических позиций. Здесь движущей силой перехода **1a**→**70** является снятие стерической загруженности в варианте ретро-*аза*-Михаэля [173].

Альтернативный подход к бициклу **3** предусматривает получение производного **7**, в котором внутримолекулярная $C-N$ -циклизация должна обеспечить построение основного скелета карбапенемов (схема 2.28, подход *б*, схема 2.1). Как видно из структуры **7**, в ней содержатся все необходимые для внутримолекулярной $C-N$ -циклизации функции и «заготовки» в достраивании боковых заместителей **3**.

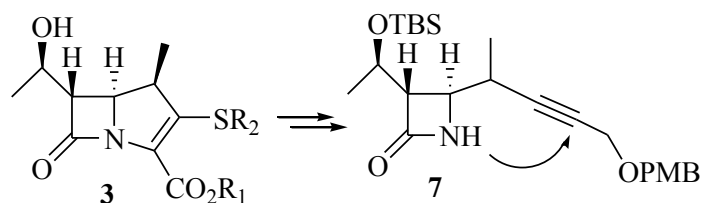
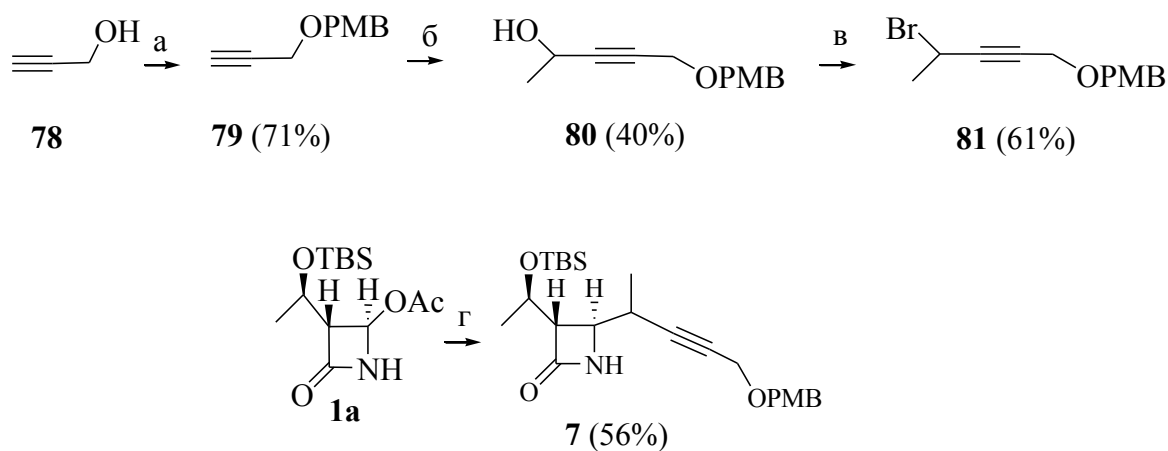


Схема 2.28

Исходным послужил пропаргиловый спирт **78**, превращенный через стадии защиты спиртовой функции в виде PMB эфира **79** и конденсации его литийпроизводного с ацетальдегидом в спирт **80**. И в конце бромид **81**, полученный из спирта **80**, ввели в реакцию нуклеофильного замещения с азетидиноном **1a** и с выходом 56% получили соединение **7** в виде 3:2 диастереомерной смеси по метилсодержащему центру (схема 2.29). В спектре ЯМР ^1H азетидинона **7** наблюдаются сигналы H^4 в виде дублета дублетов с $J_{4,3}=1.9$ Гц, что свидетельствует о *транс*-взаиморасположении этих протонов (схема 2.29) [76].



Реагенты и условия: а) $n\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{OH}$, DCM, Amberlyst; б) 1. $n\text{-BuLi}$, ТГФ, -78 °С; 2. CH_3CHO , -78 °С; в) CBr_4 , PPh_3 , MeCN; г) **81**, Zn, ТГФ, Δ .

Схема 2.29

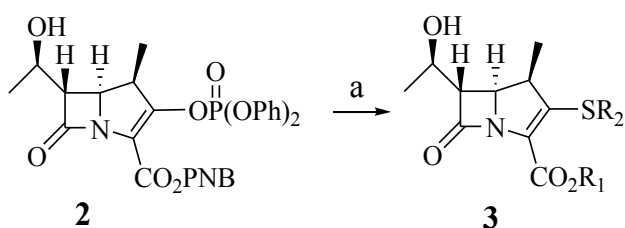
Блок-синтон **7** предназначен для апробации вариантов внутримолекулярной *C-N*-циклизации и выхода к бициклическим предшественникам карбапенемов **3**. Здесь нужно отметить показанную принципиальную возможность вовлечения в реакцию замещения ацетатной группы азетидинона **1a** вторичных

пропаргилбромидов, подобных **81**, склонных к алленообразованию.

Таким образом, разработан синтез азетидинового блока **7** – нового предшественника карбапенемов [174].

2.4 Синтез модифицированных при C³ карбапенемов

В дизайне карбапенемов основные структурные изменения претерпевала боковая серосодержащая часть при неизменном бициклическом фрагменте [175]. Известно, что в синтезе карбапенемов наиболее практичны подходы, исходящие из ключевого карбапенеменолфосфата **2** [72], в котором C³ дифенилфосфатная группа легко в мягких условиях замещается соответствующим меркаптаном R-SH **10** с образованием защищенного по карбоксигруппе карбапенема **3** (схема 2.30).



Реагенты и условия: а) HSR **10**, DIPEA, MeCN

Схема 2.30

С целью выхода к новым C³ модифицированным карбапенемам **3** в реакциях Ad_NE-замещения фосфатной группы **2** испытали метиловый эфир меркаптоуксусной кислоты **82**, 2-фурантиол **83**, амиды меркаптоуксусной кислоты **84**, **85**, тиопроизводное метилового эфира *транс*-4-*L*-гидроксипролина **86** и тиопантолактон **87** (рисунок 2.4).

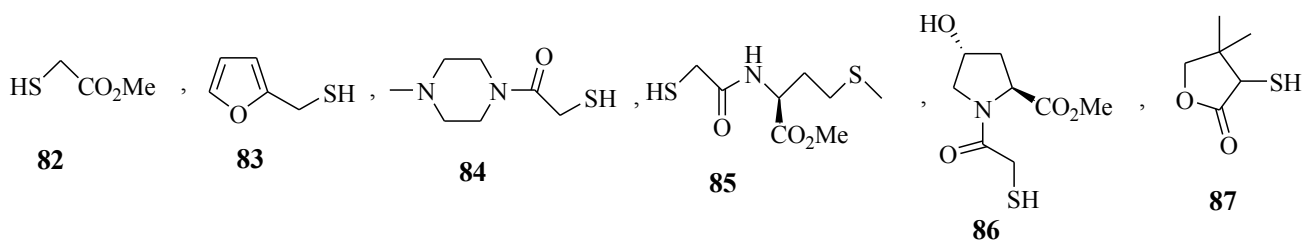
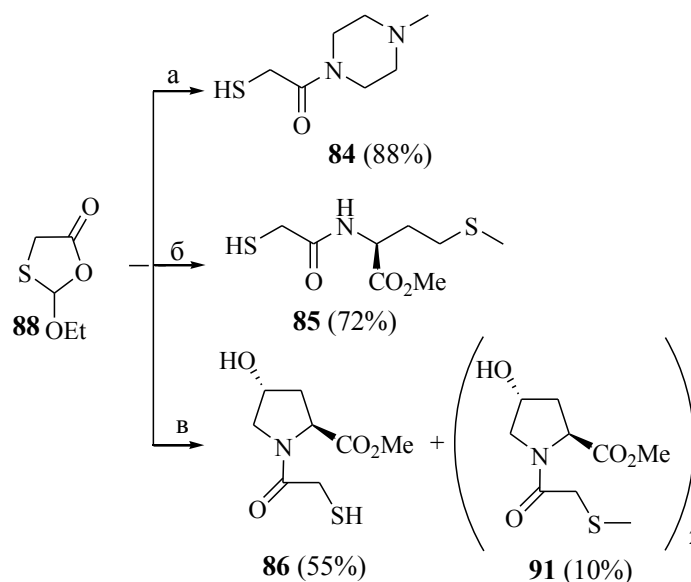


Рисунок 2.4 – Структуры меркаптанов **82-87**

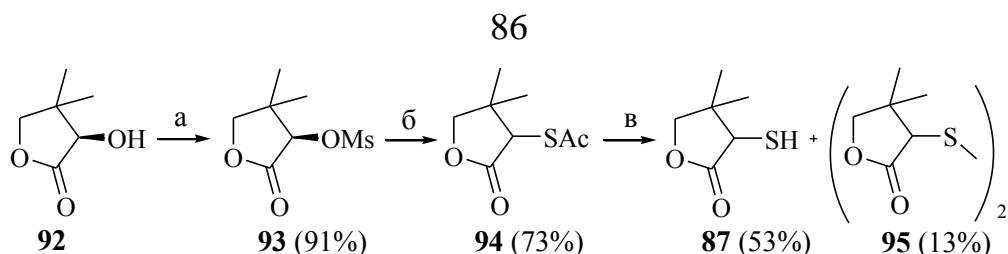
Тиолы **84**, **85**, **86** приготовлены конденсацией 2-этокситиоланона **88** [176] с *N*-метилпиперазином **89**, метиловым эфиром *L*-метионина **21** и *транс*-4-*L*-гидроксипролином **90** (схема 2.31). Отметим, что реакция последнего с 2-этокситиоланонам **88** протекала с образованием побочного дисульфида **91** [177].



Реагенты и условия: а) *N*-метилпиперазин **89**, Et₂O, 2 ч; б) гидрохлорид метилового эфира *L*-метионина **21**, NEt₃, DCM, 12 ч; в) гидрохлорид метилового эфира *транс*-4-*L*-гидроксипролина **90**, NEt₃, DCM.

Схема 2.31

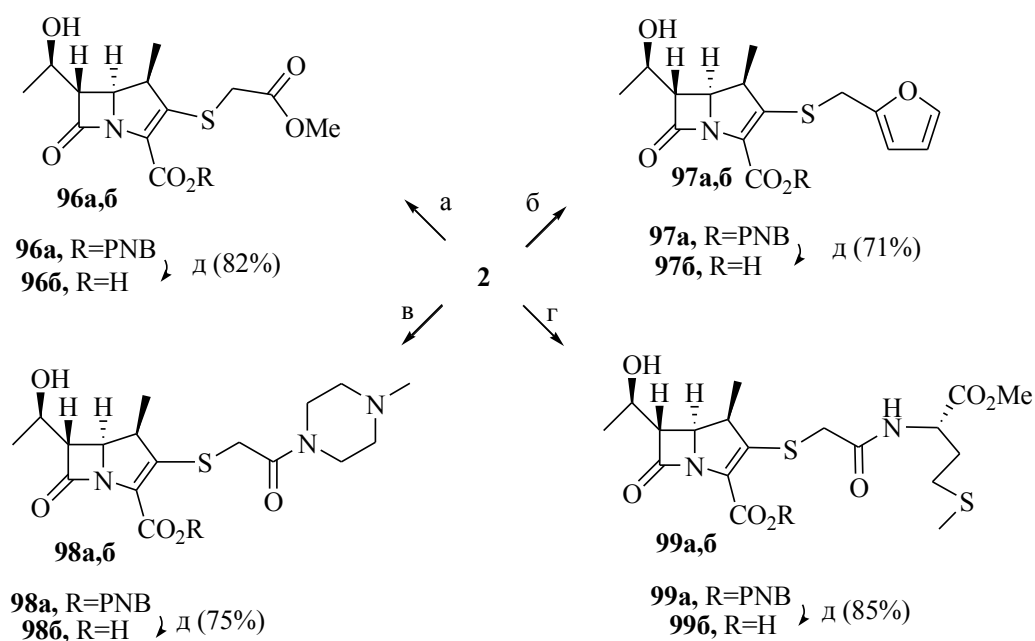
Для синтеза тиола **87** исходили из *D*-пантолактона **92**. Вначале последний мезилировали MsCl в DCM в присутствии NEt₃, последующее S_N2-замещение мезилата **93** тиоацетатом калия приводило к соединению **94**. Последний обработкой LiOH в ТГФ-Н₂O превратили в желаемый тиол **87**. Полученные ацетат **94** и тиол **87** имели угол вращения равный нулю, что, очевидно связано с эпимеризацией в С³-центре **94** или **87** из-за достаточно жестких условий реакций на переходе **93**→**94**→**87**, а также склонности к эпимеризации в С³-центре пантолактона и его производных [178]. Отметим также возможность образования дисульфида **95**, который был выделен в ряде опытов.



Реагенты и условия: а) MsCl, NEt₃, DCM; б) AcSK, MeCN, Δ; в) LiOH, ТГФ-Н₂O.

Схема 2.32

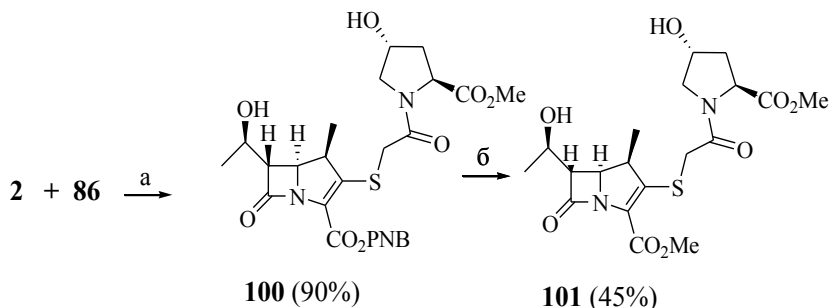
Реакции карбапенеменолфосфата **2** с соответствующими тиолами **82-86** в присутствии DIPEA в MeCN приводили к целевым соединениям **96a-99a**, **100**. Полученные карбапенемы **96a-99a**, **100** – белые порошкообразные вещества, хорошо хранятся в твердом состоянии. Стадия гидронолиза PNB защитной группы в **96a-99a**, **100** гладко протекает в растворе MeOH в присутствии 10% Pd/C. После фильтрования реакционной массы и упаривания MeOH остаток вакуумировали (40 °C/2 мм.рт.ст.) в течение 3 ч, удаляя тем самым выделившийся в ходе реакции *n*-нитротолуол. Полученные продукты **96b-99b** согласно данным спектров ЯМР не содержали примесей и дополнительной очистке не подвергались (схема 2.33) [177].



Реагенты и условия: а) HSCH₂CO₂Me **82**, DIPEA, MeCN, 0 °C, 67%; б) фурил-2-метилтиол **83**, DIPEA, MeCN, 0 °C, 78%; в) **84**, DIPEA, MeCN, 0 °C, 78%; г) **85**, DIPEA, MeCN, 0 °C, 87%; д) H₂, 10% Pd/C, MeOH, rt.

Схема 2.33

В случае карбапенема **100** ввиду нестабильности кислотной формы, образующийся после гидрогенолиза PNB-эфира обработкой MeI в MeCN-DIPEA превратили в метиловый эфир **101** с выходом 45% на две стадии (схема 2.34).

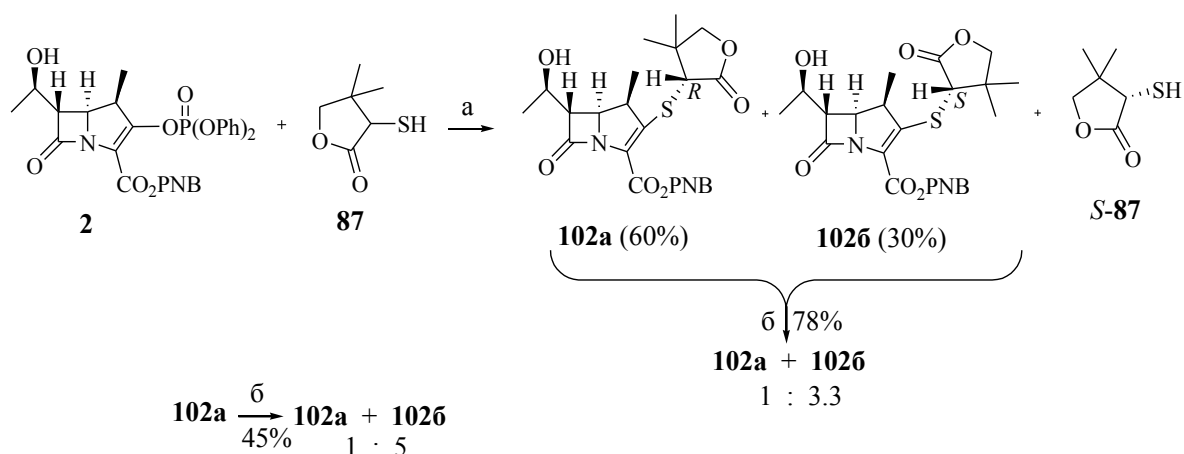


Реагенты и условия: а) DIPEA, MeCN; б) 1. H₂, Pd/C, MeOH, 2. MeI, DIPEA, MeCN.

Схема 2.34

Синтез нового карбапенема **102** с вовлечением в стадию сочетания блока **2** и полученного впервые из пантолактона тиола **87** описан на схеме 2.35. Тиол **87**, несмотря на потерю хиральности ввели в реакцию замещения с енолфосфатом **2** в описанных выше условиях. Как и ожидалось, наблюдалось образование двух диастереомеров **102a** и **102б**, где преобладающим был менее подвижный на SiO₂ диастереомер **102a** (~2:1, по данным ЯМР ¹H). Быстрая очистка реакционной смеси с помощью флэш-хроматографии позволяет выделить эту смесь с общим выходом 90% и остаточный непрореагировавший тиол **87**. На удивление остаточный тиол **87** был оптически активным ($[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$, $ee = 89\%$). В смеси **102a+102б** преобладает продукт кинетического контроля **102a**. Это означает, что (*R*)-**87** прореагировал почти полностью, а (*S*)-**87** прореагировал частично, поэтому остаточному тиолу **87** следует приписать *S*-конфигурацию. Индивидуальные диастереомеры **102a** и **102б** выделяли с помощью повторной колоночной хроматографии смеси **102a+102б** (SiO₂, элюент: CHCl₃:MeOH, 150:1). При разделении диастереомеров методом колоночной хроматографии на дезактивированном NEt₃ силикагеле, наблюдали значительное изменение соотношения диастереомеров с преобладанием менее полярного диастереомера **102б**. При этом выход смеси **102a+102б** составил 78%.

Таким образом, соотношение диастереомерных карбапенемов изменяется от **102a:102b**=2:1 до **102a:102b**~1:3.3 (по данным ЯМР ^1H). Оценка материального баланса в хроматографии показывает, что **102a** расходуется в двух направлениях. Катализируемая основанием изомеризация **102a**→**102b** и неблагоприятное разрушение термодинамически менее стабильного **102a** происходят параллельно. Хроматография индивидуального **102a** на дезактивированном NEt_3 силикагеле дает смесь **102a+102b** с общим выходом 45% и соотношением 1:5 (схема 2.35).

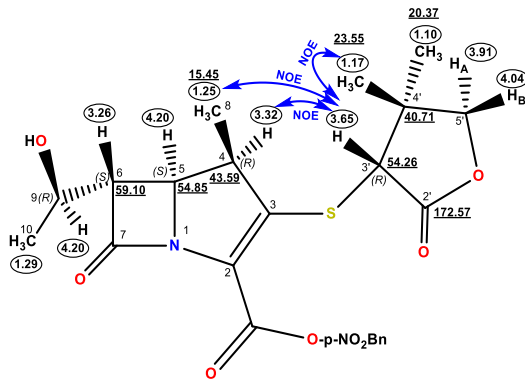


Реагенты и условия: а) DIPEA, MeCN, 0 °C; б) SiO₂, CHCl₃-MeOH-NEt₃.

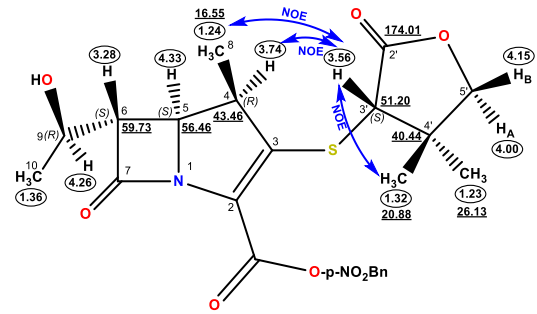
Схема 2.35

Для индивидуальных диастереомеров **102a** и **102b** на основании данных спектров ЯМР ^1H , ^{13}C , снятых в режимах с полным подавлением по протонам, 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 сделаны отнесения химических сдвигов всех протонов и углеродных атомов. Структура бициклической части известная как 4*R*,5*S*,6*S* подтверждается величинами КССВ между протонами при C^4 , C^5 и C^6 углеродных атомах. Присоединение пятичленного лактона через атом *S* к бициклу дает два диастереомера, отличающиеся конфигурацией при $C^{3'}$ (*R* или *S*). Так, протон при $C^{3'}$ для менее подвижного на SiO₂ изомера **102b** резонирует при 3.56 м.д. в виде синглета, согласно спектру HSQC его углеродному атому соответствует сигнал при 51.20 м.д. Из спектра HMBC по кросс-пикам определены химические сдвиги остальных

углеродных атомов в лактонной части: $\delta_c(C^2) = 174.01$, $\delta_c(C^4) = 40.44$,
 $\delta_c(C^5) = 77.74$ м.д..



102a



102b

Рисунок 2.5 – Структуры и основные NOESY взаимодействия в 102a и 102b

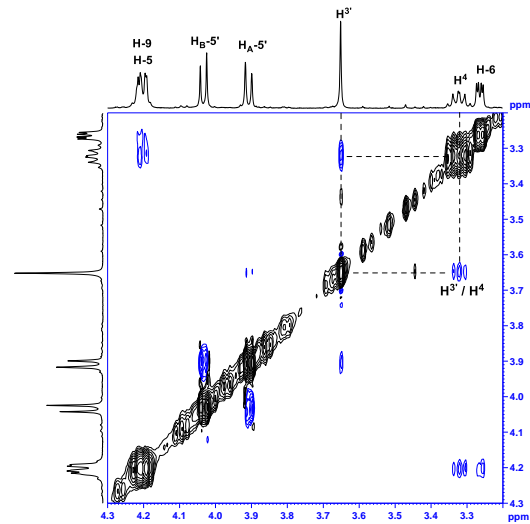
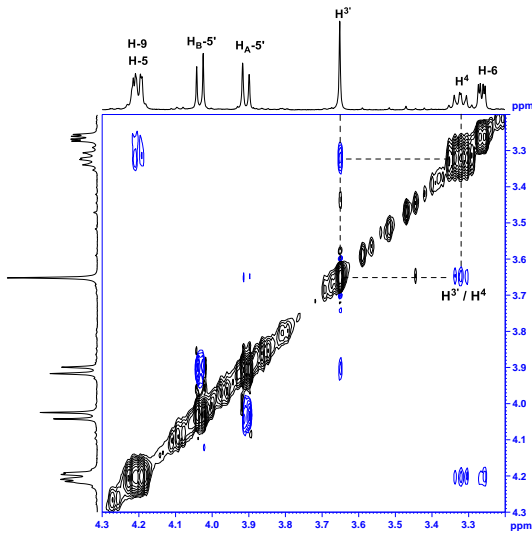


Рисунок 2.6 – NOESY взаимодействия в 102a Рисунок 2.7 – NOESY взаимодействия в 102b

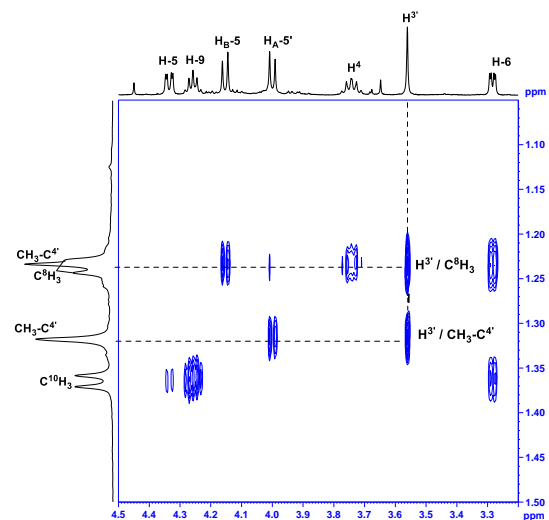
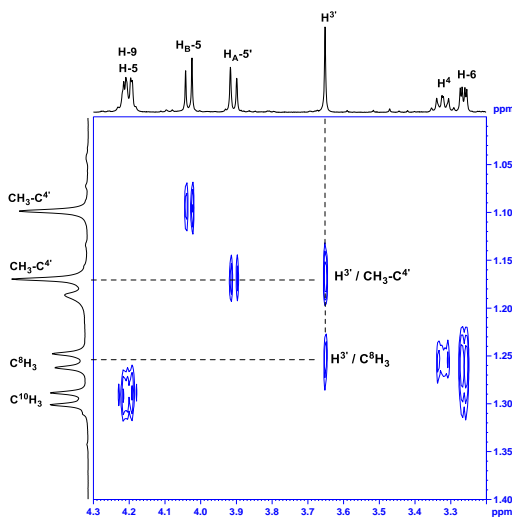
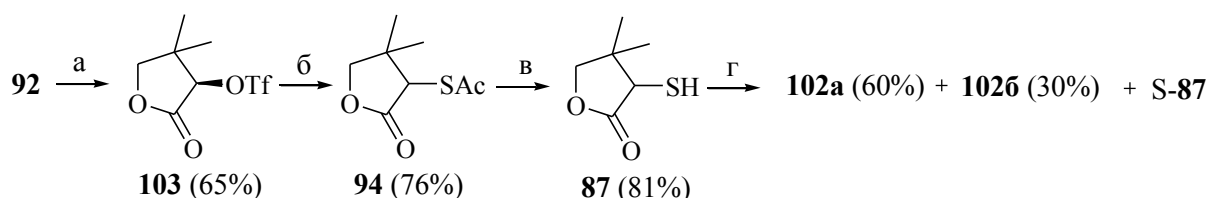


Рисунок 2.8 – NOESY взаимодействия в 102a Рисунок 2.9 – NOESY взаимодействия в 102b

Для более подвижного на SiO₂ изомера **102a** сигналы C^{3'}-H наблюдаются при 3.65 м.д. в протонном и 54.26 м.д. в углеродном спектрах. В отнесении структур диастереомеров **102a** и **102b** определяющими явились данные спектров NOESY, где имеются кросс-пики взаимодействия C^{3'}-H при 3.65 и 3.56 м.д. с протонами при C⁴-H атоме и с протонами метильной группы при C⁴. Наблюдаемые NOE-взаимодействия указывают на то, что в обоих диастереомерах **102** преобладают конформации в которых C^{3'}-H ориентирован в сторону C⁴. Согласно моделям такая ситуация возможна при реализации двух состояний лактонного цикла с *син*- или *анти*-расположением *гем*-диметильных групп при атоме C^{4'} по отношению C⁴-CH₃.

Таким образом, более подвижному на SiO₂ диастереомеру с *R*-конфигурацией C^{3'}-центра соответствует структура **102a** и менее подвижный диастереомер **102b** имеет *S*-конфигурацию C^{3'}-центра с *анти*-расположением C⁴Me₂ относительно метильной группы при C⁴ бицикла. Учитывая, что в реакции (±)-**87** с **2** вначале наблюдается преимущественное образование **102a**, остаточному тиолу приписали *S*-конфигурацию хирального центра (схема 2.35).

На следующем этапе с целью улучшения выхода и оптической чистоты тиола **87** проведением последовательности **92**→**103**→**94** в более мягких условиях через трифторметансульфонат **103** [179] с последующим гидролизом (LiOH-ТГФ-H₂O) синтезировали тиол **87**. Полученное в этом цикле соединение (+)-**87** имел $[\alpha]_D^{20} = +3^\circ$ (*ee* = 7.8%), его реакция с енолфосфатом **2** также протекала с преимущественным образованием более полярного диастереомера **102a** (**102a**:**102b**~2:1, ЯМР ¹H) (схема 2.36).



Реагенты и условия: а) Tf₂O, 2,6-лутидин, DCM; б) AcSK, MeOH, rt; в) LiOH, ТГФ-H₂O, rt; г) **2**, DIPEA, MeCN.

Схема 2.36

Принятые отнесения **102a**, **102б** были подтверждены данными квантово-химических расчетов. Для стационарных точек, отвечающих найденным NOESY взаимодействиям, была проведена оптимизация геометрических параметров, решение колебательной задачи, расчет полной энергии и геометрических поправок в приближении B3LYP/6-311+G(d,p) в стандартных условиях (298.15 °К, 1 атм) в программе Gaussian. Оценка относительной термодинамической стабильности изомеров ΔG^{298} показала, что наиболее выгодным является диастереомер **102б**, $\Delta G^{298}_{rel} = 2.7$ кДж/моль. Структура карбапенема **102б** подтверждена РСА (рисунок 2.10).

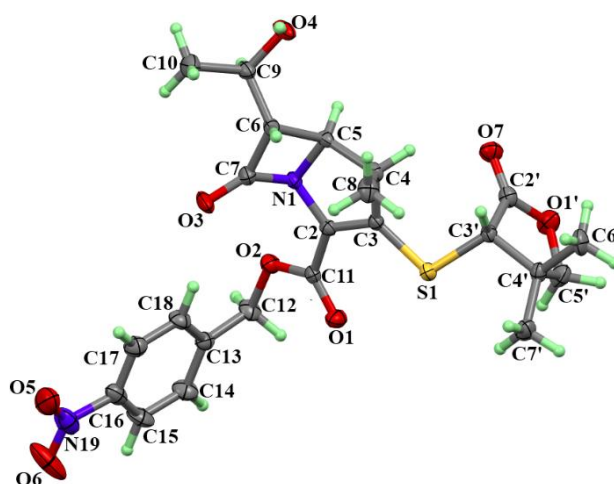
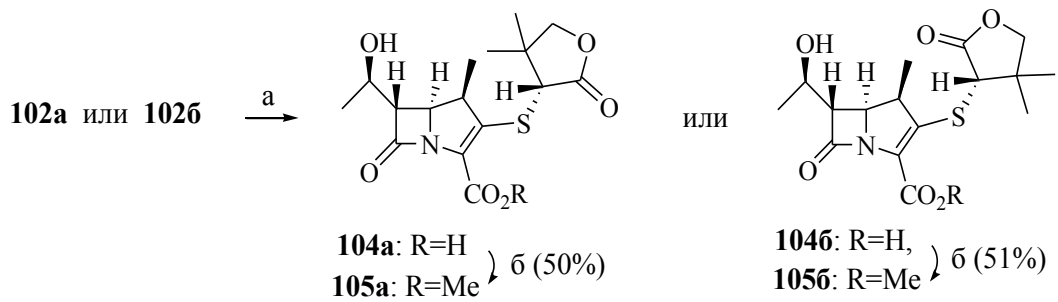


Рисунок 2.10 – Молекулярная структура **102б** с маркировкой атомов. Атомы изображены в виде тепловых эллипсоидов с вероятностью 50%.

Ввиду существенных потерь в ходе выделения и очистки кислотных форм карбапенемов, образующихся при гидрогенолизе PNB-эфиров **102a,б** нестабильных кислот **104a,б** обработкой MeI превратили в метиловые эфиры **105a,б** (схема 2.37). В отличие от кислот **104a,б** – последние стабильны в условиях хроматографической очистки на SiO₂ и были охарактеризованы спектральными методами.

Метиловые эфиры **105a,б** рассматриваются нами как более липофильные, чем **104a,б**, пролекарства, поскольку метиловые эфиры *in vivo* энзиматически быстро гидролизуются до соответствующих кислот.



Реагенты и условия: а) H_2 , Pd/C, MeOH, 65%; б) MeI, DIPEA, MeCN.

Схема 2.37

Определение энантиомерной чистоты непрореагировавшего тиола S -**87** проведено методом ЯМР 1H с хиральным сдвигающим реагентом $(-)$ -Eu(hfc) $_3$ (рисунок 2.11 и 2.12). Как видно, при последовательном добавлении $(-)$ -Eu(hfc) $_3$ к раствору (\pm) -**87** происходит сдвиг и удвоение сигналов SH в спектре ЯМР 1H . В случае S -**87** в ЯМР 1H спектре с добавкой комплекса европия происходит также сдвиг дублетных сигналов (рисунок 2.12), результаты опыта свидетельствуют о достаточно высокой энантиомерной чистоте полученного тиола $(-)$ -**87** ($ee = 89\%$).

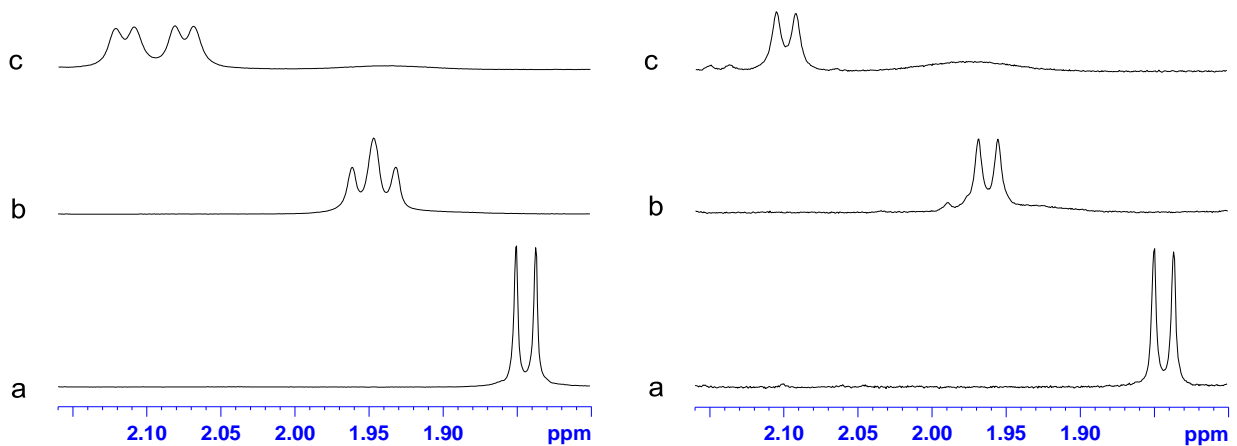


Рисунок 2.11 – SH сигналы в спектре (\pm) -**87** (а) и в присутствии $(-)$ -Eu(hfc) $_3$ (b, c).

b и c разной концентрацией $(-)$ -Eu(hfc) $_3$

Рисунок 2.12 – SH сигналы в спектре S -**87** (а) и в присутствии $(-)$ -Eu(hfc) $_3$ (b, c).

b и c разной концентрацией $(-)$ -Eu(hfc) $_3$

Факт, что флеш-хроматографией была выделена смесь диастереомеров $102a,б$ с преобладанием $102a$ ($102a:102b=2:1$) вместе с энантиомерно обогащенным остаточным тиолом $(-)$ -**87** показывает, что замещение происходит в условиях

значительного кинетического контроля.

При хроматографировании смеси **102а,б** на дезактивированном NEt_3 силикагеле равновесие в смеси **102а+102б** смещается в сторону термодинамически более стабильного **102б**. Причина этого процесса, по-видимому, заключается в стерических затруднениях в структурах **102а,б**. В результате образуется преимущественно термодинамически более стабильный продукт (контроль продуктообразования). В синтезе **102а,б** нет необходимости начинать с *D*-пантолактона. Тот же результат можно получить, используя дешевый (\pm)-пантолактон.

Таким образом, синтезированы новые карбапенемы **102** и **105**, содержащие фрагмент (\pm)-4,4-диметил-3-меркаптодигидрофуран-2(3*H*)-она при C^3 . В спектрах NOESY характерные NOE взаимодействия между протоном $\text{C}^3\text{-H}$ лактона с протонами $\text{C}^4\text{-Me}$ и $\text{C}^4\text{-H}$ в бициклической части обоих диастереомеров были определяющими факторами в структурных отнесениях **102а** и **102б**. Основные структурные различия диастереомеров вызваны *син*- или *анти*-ориентацией *гем*-диметильных групп в лактонной части по отношению к $\text{C}^4\text{-Me}$ бицикла. Это отнесение диастереомеров было впоследствии подтверждено рентгеноструктурным анализом монокристалла **102б**.

Полученные соединения **102**, **105** представляют интерес как карбапенемы, стерически загруженные при C^3 , что увеличивает их химическую стабильность, их лактоновый цикл является потенциальным фрагментом, который реагирует с *N*-нуклеофилами (сериновые β -лактамазы) [147] и *O*-нуклеофилами (металло- β -лактамазы) [180]. Таким образом, включение γ -лактонного фрагмента в карбапенемы одновременно позволяет подавить деградирующее действие лактамаз. Также значительный синтетический интерес представляют тандемные превращения с кинетическим разрешением тиола **87** и термодинамически контролируемая селекция в смеси **102а+102б** [181].

В последующем карбапенемы **96а-99а**, **96б-99б**, **101**, **105** в сравнении с известными препаратами (Меропенем и Цилапенем) были исследованы на антибактериальную активность методом серийных разбавлений (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – *In vitro*-антибактериальная активность соединений **96а-99а** и **96б-99б**

Микроор- ганизмы	МПК (мкг/мл)									
	96а	96б	97а	97б	98а	98б	99а	99б	Меро- пенем	Цилапе- нем
<i>E. coli</i>	>0.50	0.50	0.015	2.0	0.015	>32.0	0.031	0.5	1.0	0.5
<i>Ps. Aerugi- nosa</i>	0.031	0.50	0.031	0.5	0.031	2.0	0.031	4.0	2.0	>4
<i>Str. oralis</i>	0.015	0.125	0.031	1.0	0.031	0.125	0.015	0.125	1.0	4.0
<i>C. albicans</i>	0.500	0.50	0.015	0.5	0.015	0.250	0.031	0.125	1.0	4.0

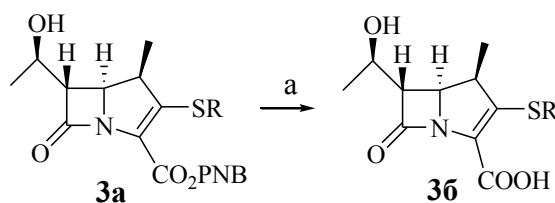
Как видно из таблицы, в ряду PNB-эфиров **96а-99а** в отношении четырех испытанных микроорганизмов (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus oralis*, *Candida albicans*) наиболее активны соединения **97а** и **98а**, содержащие в заместителе SR фрагменты фурана и *N*-метилпиперазина соответственно. Кислоты **96б-99б** по активности в целом уступают PNB-эфирам, но более активны в сравнении с Меропенемом и Цилапенемом. К сожалению, карбапенемы **101**, **105** не проявили активность.

Таким образом, синтезированы новые карбапенемы, содержащие при *C*³ производные меркаптоуксусной кислоты **82**, 2-фурантиола **83**, *N*-метилпиперазина **84**, метилового эфира *L*-метионина **85**, *транс*-4-*L*-гидроксипролина **86**, тиопантолактона **87**. Изучена антибактериальная активность полученных карбапенемов и PNB-эфиров по отношению к микроорганизмам *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus oralis*, *Candida albicans*. Найдены соединения, превосходящие по активности известные препараты Меропенем и Цилапенем, а именно, производные фурилмеркаптана и *N*-метилпиперазина [177].

2.5 Реакции карбапенемов с *N*-нуклеофилами

Одна из проблем крупномасштабного производства карбапенемов – получение чистых образцов для фармакологии. Чистота продуктов должна быть более 98%, остаточное содержание растворителя и Pd, используемых на стадии гидрогенолиза нитробензиловых эфиров не должно превышать фармацевтически

допустимый уровень. Выходы на стадии очистки при получении чистых образцов для фармакологии, в основном, низкие и составляют ~ 20-30% (схема 2.38) [170].

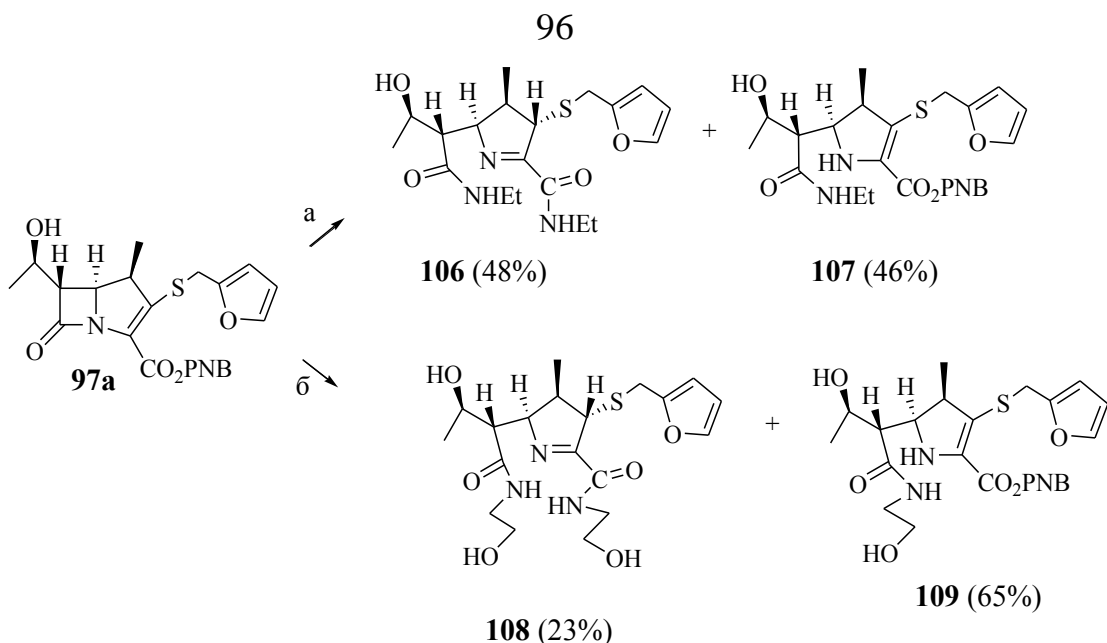


Реагенты и условия: а) H₂, Pd/C, MeOH

Схема 2.38

Учитывая то, что при выделении и очистке **36** как возможные «разрушители» могут выступать присутствующие алкокси- и гидроксид-анионы, мы изучили реакцию карбапенема **97a** с 70% водным EtNH₂ и этаноламином, подразумевая конкурентное с раскрытием лактама протекание реакции переамидирования в сложноэфирной части с образованием соответствующих более стабильных этил- и этаноламидов, что может обеспечить более однозначные результаты в последующих возможных превращениях.

Выдерживанием раствора **97a** в ТГФ с 2 экв. 70% водного раствора EtNH₂ при комнатной температуре в течение 12 ч были получены циклические имин **106**, енамин **107**. Аналогичная реакция эквимольных количеств карбапенема **97a** и моноэтаноламина в ТГФ (20 °С, 12 ч) протекала по сходной схеме, приводя к соединениям **108**, **109** (схема 2.39).



Реагенты и условия: а) 2 экв. EtNH₂ 70%, ТГФ, 12 ч; б) NH₂CH₂CH₂OH, ТГФ, 12 ч.

Схема 2.39

Как известно, раскрытие напряженного β -лактамного кольца гидрокси- и аминонуклеофилами протекает через тетраэдрический интермедиат с последующим разрывом C⁷-N-связи [171, 182]. Аналогичный вариант тетраэдрического интермедиата должен реализовываться и в случае переамидирования в активированной эфирной части карбапенема **97a**. Возможные пути образования **106** поясняет схема 2.40.

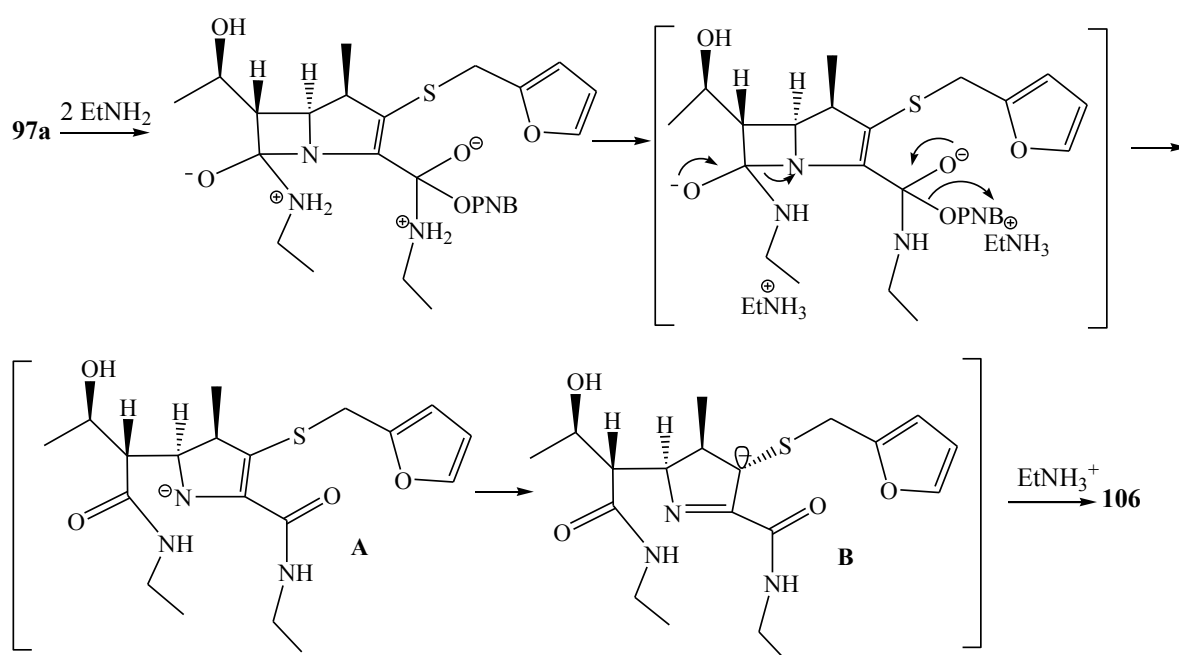


Схема 2.40

Из схемы 2.40 видно, что образующийся после раскрытия лактамного цикла *N*-центрированный карбанион **A** перегруппировывается в заряженный циклический имин **B**, в котором неподеленная электронная пара пирамидального анионного центра направлена в β -область. Этим снимаются стерические ограничения, ожидаемые при α -ориентации электронной пары, и в конце протонирование **B** EtNH₃⁺ приводит к имину **106**. Аналогичный путь распада принят и в случае образования соединения **108**.

Спектральные данные также подтверждают принятые отнесения в *C*⁴-центре. Оптимизация геометрических параметров для имина **106** с (*R*)- и (*S*)-конфигурацией вновь образующегося хирального *C*⁴ центра в приближении V3LYP/6-311+G(*d*, *p*) показало, что для **106**(*S*)-диастереомера сближенными в пространстве являются протоны *H*⁴/*H*³ и *H*⁴/*C*³-Me, тогда как для (*R*)-диастереомера ожидаемы NOE-взаимодействия между *H*⁴/*H*² и *H*⁴/*H*³ (рисунок 2.13). В NOESY спектре соединения **106** (рисунок 2.14) наблюдаются NOE кросс-пики δ_{H} 3.92/2.40 м.д. и 3.92/0.95 м.д. что, согласно проведенным отнесениям, соответствует структуре с конфигурацией **106**(*S*) центра. Кроме того, установлено, что для **106**(*S*)-диастереомера диэдральный угол *H*⁴ – *H*³ близок к 90°, что находит отражение в спектре ЯМР ¹H: сигнал *H*⁴ представлен синглетом при δ_{H} 3.92 м.д., а в дублет-квартетном сигнале *H*³ (δ_{H} 2.40 м.д., ³*J*₃₋₂ = 5.7 Гц, ³*J*_{3-Me} = 7.1 Гц) отсутствует расщепление на протоне *H*⁴ (рисунок 2.14).

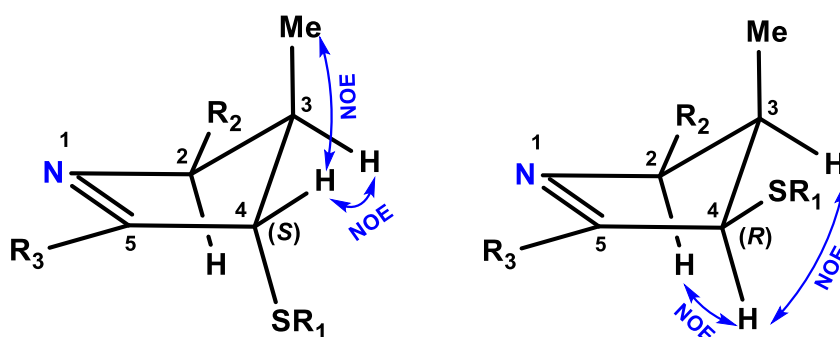


Рисунок 2.13 – Структуры **106**(*S*)- и **106**(*R*)-диастереомеров соединения **106**.

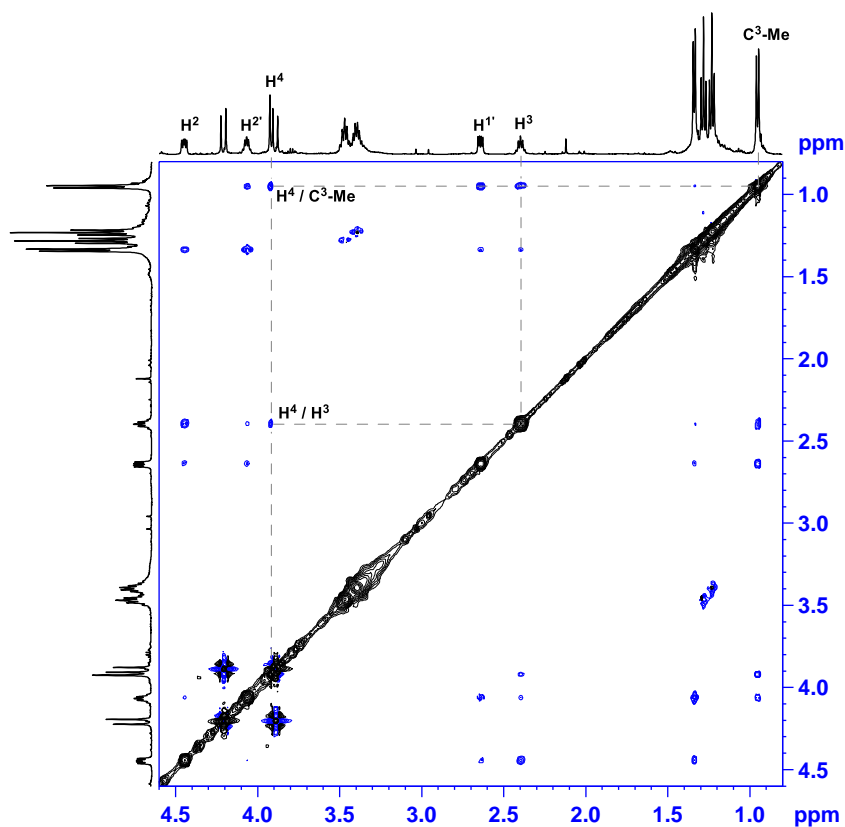


Рисунок 2.14 – Спектр $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ NOESY соединения **106** (**106S**).

Таким образом, на примере карбапенема **97a** мы продемонстрировали два характеристичных направления распада карбапенемов при действии первичных аминов [170]. Отметим, что соединения **106**, **107**, **108** и **109** представляют интерес как новые биологически активные структуры и потенциальные ингибиторы β -лактамаз [183].

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН. ИК спектры получены на спектрофотометре «IR Prestige-21 Shimadzu» (Япония) в пленке или в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре «Bruker AVANCE-500» (Германия) [рабочие частоты 500.13 (^1H) и 125.77 МГц (^{13}C)] в CDCl_3 , $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, CD_3OD . В спектрах ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C за внутренний стандарт принято значение сигналов CDCl_3 , $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, CD_3OD (δ_{H} 7.27, 2.09, 3.34 м.д.) и (δ_{C} 77.00, 28.83, 49.0 м.д.) соответственно. Масс-спектры ионизации электрораспылением (ИЭР, ESI) и химической ионизации при атмосферном давлении (ХИАД, APCI) были получены на квадрупольном жидкостном хромато-масс-спектрометре LCMS-2010 EV (Shimadzu, шприцевой ввод образца, элюент – $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ в соотношении 95/5, скорость потока 0.1 мл/мин) в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов при потенциале капилляра 4.5 и -3.5 кВ. Температура интерфейса ХИАД 250 °С. Температура нагревателя 200 °С, температура испарителя 230 °С. Скорость потока небулизирующего (распыляющего) газа (азот) 1.5 л/мин для ХИАД. Скорость потока небулизирующего (распыляющего) газа (азот) 1.5 и 2.5 л/мин соответственно для ИЭР и ХИАД. ГЖХ выполняли на приборах «Chrom-5» [длина колонки 1.2 м, неподвижная фаза – силикон SE-30 (5%) на Chromaton N-AW-DMCS (0.16-0.20 мм), рабочая температура 50-300 °С], «Chrom-41» [длина колонки 2.4 м, неподвижная фаза – PEG-6000, рабочая температура 50-200 °С], «Shimadzu GC-2014» [на HP-Innowax (30m x 0.25mm x 0.25 μm) (Agilent Technologies, США, температурный режим 50-240 °С), [на DB-5 MS (30m x 0.25mm x 0.25 μm) (Agilent Technologies, США, температурный режим 80-280 °С], газ-носитель – гелий. Углы вращения измерены на поляриметре «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 °С. Температуры плавления

измеряли на приборе БОЭТИУС РНМК 05. Продукты синтеза выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле фирмы Macherey-Nayel (Германия) (30-60 г адсорбента на 1 г вещества). Производительность озонатора – 40 ммоль O₃/ч. Очистка растворителей осуществлена по стандартным методикам [184].

3.1 К разделу 2.1. Синтез функционализированных пирролидинов

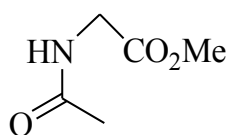
Взаимодействие глицина с метилакрилатом. К перемешиваемой суспензии 0.5 г (4.0 ммоль) гидрохлорида метилового эфира глицина **12** в 10 мл безводного метанола при комнатной температуре добавляли 0.56 мл (6.0 ммоль) NEt₃, затем по каплям добавляли 0.36 мл (4.0 ммоль) метилакрилата. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре до израсходования исходного соединения (контроль ТСХ). Метанол упаривали и продукты реакции выделяли колоночной хроматографией на SiO₂ (CHCl₃-MeOH, 60:1), получили 0.48 г (68%) амина **11a** и 0.16 г (15%) диэфира **16**.

Метил *N*-(2-метокси-2-оксоэтил)- β -аланинат **11a.** Светло-желтое маслообразное вещество. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3340, 2955, 1732, 1439, 1366, 1202, 1092, 985, 769. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.83 с (1H, NH), 2.46 т (2H, H², *J* 6.6 Гц), 2.85 т (2H, H³, *J* 6.6 Гц), 3.37 с (2H, H^{1'}), 3.63 с (3H, OMe), 3.67 с (3H, OMe). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ , м.д.: 34.54 (C²), 44.65 (C³), 50.58 (C^{1'}), 51.56 (OMe), 51.69 (OMe), 172.59 (CO₂CH₃), 172.76 (CO₂CH₃). Найдено, %: С 47.81, Н 7.61, N 8.13. С₇H₁₃NO₄. Вычислено, %: С 47.99, Н 7.48, N 8.00.

Метил *N*-(2-метокси-2-оксоэтил)-*N*-(3-метокси-3-оксопропил)- β -аланинат **16.** Светло-желтое маслообразное вещество. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2955, 1738, 1732, 1438, 1359, 1258, 1200, 1177, 1054, 843. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 2.44 т (4H, H², H^{2'}, *J* 7.0 Гц), 2.96 т (4H, H³, H^{3'}, *J* 7.0 Гц), 3.40 с (2H, H^{1''}), 3.65 с (6H, OMe), 3.67 с (3H, OMe). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ , м.д.: 33.27 (C², C^{2'}), 49.49 (C³, C^{3'}), 51.35 (OMe), 51.52 (OMe), 54.41 (C^{1''}), 171.61 (CO₂CH₃), 172.68 (CO₂CH₃). Найдено, %: С 50.49, Н 7.39, N 5.42. С₁₁H₁₉NO₆. Вычислено, %: С 50.57, Н 7.33, N

5.36.

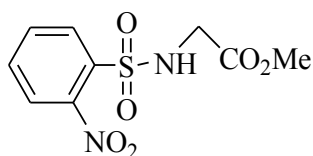
Метил *N*-ацетилглицинат **13.** К перемешиваемой суспензии 1.0 г (7.97 ммоль) гидрохлорида метилового эфира глицина **12** в 15 мл безводного DCM добавляли 2.0 мл (6.0 ммоль) NEt₃, перемешивали 10 мин, затем добавляли 1.2 мл



(16.89 ммоль) AcCl. Реакционную массу перемешивали до израсходования исходного соединения (контроль ТСХ), затем промывали насыщенным раствором NaCl (2×10 мл), сушили

MgSO₄. После концентрирования раствора и очистки остатка колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир-этилацетат, 1:1→1:2) получили 0.56 г (54%) ацетата **13**. Спектральные данные соответствуют описанным в [185].

Метил *N*-[(2-нитрофенил)сульфонил]глицинат **14.** К перемешиваемой суспензии 0.5 г (3.98 ммоль) гидрохлорида метилового эфира глицина **12** в 15 мл



безводного DCM добавляли 1.2 мл (8.65 ммоль) NEt₃, перемешивали 10 мин, затем добавляли 0.88 г (3.98 ммоль)

хлорида нозила. Реакционную массу перемешивали до

израсходования исходного соединения (контроль ТСХ), затем промывали насыщенным раствором NaCl (2×10 мл), сушили MgSO₄. После

перекристаллизации остатка системой DCM-петролейный эфир (2:1) получили 0.5

г (81%) нозилата **14**. Кристаллы белого цвета. Т.пл. 109-110 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹:

3345, 1735, 1640, 1335, 1201, 1120, 1095. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д.

(*J*, Гц): 3.60 с (3H, OMe), 4.00 д (2H, CH₂, *J* 4.4 Гц), 6.05 уш.с (1H, NH), 7.70 м (2H,

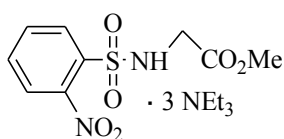
*H*_{аром}), 7.90 м (1H, *H*_{аром}), 8.10 м (1H, *H*_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ ,

м.д.: 45.76 (CH₂), 52.51 (OMe), 125.56 (*C*_{аром}), 130.54 (*C*_{аром}), 132.90 (*C*_{аром}), 133.69

(*C*_{аром}), 133.85 (*C*_{аром}), 147.68 (*C*_{аром}), 169.02 (CO₂). Найдено, %: С 39.31, Н 3.79, N

10.32, S 11.53. C₉H₁₀N₂O₆S. Вычислено, %: С 39.42, Н 3.68, N 10.21, S 11.69.

Комплекс метил *N*-[(2-нитрофенил)сульфонил]глицината с NEt₃ **15.** При



повторной перекристаллизации фильтрата нозилата **14**

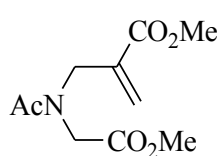
(DCM-петролейный эфир) получили 0.15 г (17.6 %) соли **15**.

Кристаллы кремового цвета. Т.пл. 100-102 °С. Спектр ЯМР

¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.35 т (9H, CH₃), 3.26 м (6H, NCH₂), 3.58 с (3H,

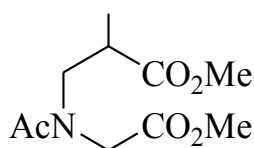
OMe), 4.00 д (2H, CH₂, ²J 5.8 Гц), 6.20 т (1H, NH, J 5.5 Гц), 7.70 м (2H, H_{аром}), 7.90 м (1H, H_{аром}), 8.10 м (1H, H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ, м.д.: 8.57 (CH₃), 45.70 (CH₂), 45.76 (CH₂), 52.51 (OMe), 125.56 (C_{аром}), 130.54 (C_{аром}), 132.90 (C_{аром}), 133.69 (C_{аром}), 133.85 (C_{аром}), 147.68 (C_{аром}), 169.02 (CO₂).

Метил 2-((N-(2-метокси-2-оксоэтил)ацетамидо)метил)акрилат 17. К раствору 0.2 г (1.53 ммоль) ацетата **13** в 8 мл DCM добавляли 0.33 г (1.84 ммоль)



бромметилакрилата. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и добавляли 2 мл 50% раствора NaOH, 0.05 г Вu₄NBr, и перемешивали при 0 °С (контроль ТСХ). Продукт реакции экстрагировали DCM, объединенные органические слои промывали H₂O, насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO₄. После концентрирования раствора в вакууме и очистки остатка колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир-этилацетат, 1:2) получили 0.16 г (51%) акрилата **17**. Желтое маслообразное вещество. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1724, 1719, 1641, 1439, 1231, 1053, 816. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ, м.д. (J, Гц): 2.09 с (3H, CH₃), 3.63 с (3H, OMe), 3.70 с (3H, OMe), 3.96 с (2H, CH₂), 4.16 с (2H, CH₂), 5.63 с (1H, =CH^{3A}), 6.27 с (1H, =CH^{3B}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ, м.д.: 20.86 (CH₃), 46.98 (CH₂), 50.37 (CH₂), 52.08 (OMe), 52.12 (OMe), 126.65 (=CH₂), 135.35 (C=), 165.86 (CO₂), 169.70 (CO₂), 171.59 (N-C=O). Найдено, %: С 52.31, Н 6.79, N 6.22. С₁₀Н₁₅NO₅. Вычислено, %: С 52.40, Н 6.60, N 6.11.

Метил 3-(N-(2-метокси-2-оксоэтил)ацетамидо)-2-метилпропаноат 116. К суспензии 0.07 г (0.54 ммоль) NiCl₂ в 5 мл MeOH при 0 °С добавляли раствор



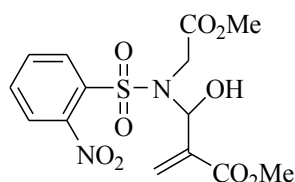
0.13 г (0.57 ммоль) акрилата **17** в 2 мл MeOH. Затем к этой смеси добавляли порциями 0.06 г (1.58 ммоль) NaBH₄ в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 0 °С, добавляли 2 мл насыщенного раствора NH₄Cl, метанол упаривали, остаток разбавляли 2 мл H₂O, экстрагировали DCM, сушили MgSO₄. После концентрирования раствора и очистки остатка колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир-этилацетат, 1:1→1:2) получили 0.08 г (62%) соединения **116**. Светло-желтое маслообразное вещество. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1738, 1718, 1090. Смесь

ротамеров в соотношении 5:3. *Основной диастереомер*. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.20 д (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.17 с (3H, CH_3), 2.76 м (1H, H^2), 3.39 д.д (1H, H^{3A} , 2J 15.1, 3J 5.9 Гц), 3.70 м (1H, H^{3A}), 3.68 с (3H, OMe), 3.70 с (3H, OMe), 3.97 д (1H, H^{2A} , 2J 17.2 Гц) 4.12 д (1H, H^{2B} , 2J 17.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 15.33 (CH_3), 21.08 (CH_3), 39.28 (C^2), 47.71 (C^3), 52.07 (OMe), 52.41 (C^2), 169.77 (CO_2), 171.42 (N-C=O), 175.00 (CO_2). *Минорный диастереомер*. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.14 д (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.75 м (1H, H^2), 2.00 с (3H, CH_3), 2.91 м (1H, H^{3A}), 3.21 д.д (1H, H^{3B} , 2J 15.1, 3J 5.9 Гц), 3.65 с (3H, OMe), 3.75 с (3H, OMe), 4.05 д (1H, H^{2A} , 2J 18.6 Гц) 4.17 д (1H, H^{2B} , 2J 18.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 15.52 (CH_3), 21.53 (CH_3), 38.73 (C^2), 51.04 (C^3), 51.99 (C^2), 52.37 (OMe), 169.25 (CO_2), 171.49 (N-C=O), 175.00 (CO_2). Найдено, %: C 51.79, H 7.59, N 6.19. $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 51.94, H 7.41, N 6.06.

Метил

2-(гидрокси((N-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-нитрофенил)-

сульфонамидо)метил)акрилат **18**. К раствору 0.1 г (0.36 ммоль) нозилата **14** и 0.08 г (0.45 ммоль) бромметилакрилата в 5 мл DCM при 0 °С добавляли 2 мл 50%



раствора NaOH и каталитические количества Bu_4NBr .

Реакционную смесь перемешивали при

0 °С 4 ч (контроль ТСХ). Продукт реакции экстрагировали

DCM, объединенные органические слои промывали H_2O ,

насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO_4 . После концентрирования раствора

остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (петролейный эфир-этилацетат,

3:1→2:1), получили 0.06 г (44%) соединения **18**. Светло-желтое маслообразное

вещество. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3410, 1725, 1675, 1330, 1060. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 ,

500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 2.50 уш.с (OH), 3.40 д (1H, CH_2 , 2J 14.9 Гц), 3.45 д (1H,

CH_2 , 2J 14.9 Гц), 3.68 с (3H, OMe), 3.75 с (3H, OMe), 5.00 с (1H, CH-OH), 5.70 с (1H,

CH_2), 6.25 с (1H, CH_2), 7.45 м (1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.60 м (1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.90 д (1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.2

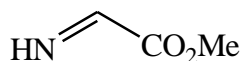
Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 48.62 (CH_2), 51.89 (OMe), 52.69

(OMe), 60.52 (CH-OH), 124.96 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.73 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 128.85 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130.24

($\text{C}_{\text{аром}}$), 133.02 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 133.20 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 137.64 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 149.14 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 166.76 (CO_2),

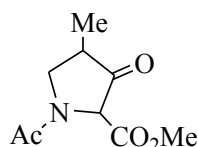
171.66 (CO₂). Найдено, %: С 43.21, Н 4.27, N 7.36, S 8.14. C₁₄H₁₆N₂O₉S. Вычислено, %: С 43.30, Н 4.15, N 7.21, S 8.26.

Метил иминоацетат 20. К раствору 0.09 г (0.51 ммоль) амина **11a** в 5 мл безводного ТГФ при –78 °С добавляли 1.28 мл (1.28 ммоль) 1 М раствора LiHMDS.



Реакционную массу перемешивали при –20 °С 2 ч, довели до комнатной температуры и добавляли 5% раствор HCl до pH=5, ТГФ упаривали, продукт реакции экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO₄. После упаривания остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ (петролейный эфир-этилацетат, 7:3→1:1) получили 0.01 г (22%) имиона **20**. Светло-желтое маслообразное вещество. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ, м.д. (J, Гц): 3.87 с (3H, OMe), 5.87 с (1H, CH=), 6.71 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ, м.д.: 52.14 (OMe), 137.61 (=CH), 164.86 (CO₂).

Метил 1-ацетил-4-метил-3-оксопирролидин-2-карбоксилат 9б. К раствору 0.12 г (0.52 ммоль) диэфира **11б** в 5 мл безводного ТГФ при –78 °С в

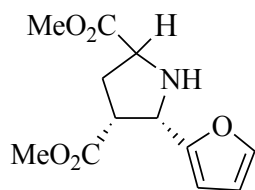


атмосфере аргона добавляли 0.60 мл (0.60 ммоль) 1 М раствора LiHMDS. Реакционную массу перемешивали при –40 °С 1 ч, затем температуру доводили до комнатной температуры и перемешивали 3 ч. В реакционную смесь добавляли 5 мл насыщенного раствора NH₄Cl, ТГФ упаривали, продукт реакции экстрагировали DCM, сушили MgSO₄. После упаривания остаток очищали колоночной хроматографией на колонке с SiO₂ (петролейный эфир-этилацетат, 1:2), получили 0.032 г (31%) пирролидона **9б**. Светло-желтое маслообразное вещество. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1745, 1735. *Основной изомер.* Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ, м.д. (J, Гц): 1.23 д (3H, CH₃, J 7.1 Гц), 2.18 с (3H, CH₃), 2.85 д.д.к (1H, H⁴, J 7.1, 9.8, 10.1 Гц), 3.56 т (1H, H^{5A}, ²J 10.1, ³J 10.1 Гц), 3.80 с (3H, OMe), 3.83 с (1H, H²), 4.24 т (1H, H^{5B}, ²J 10.1, ³J 9.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ, м.д.: 12.37 (CH₃), 21.09 (CH₃), 45.65 (C⁵), 51.13 (C⁴), 53.19 (OMe), 64.83 (C²), 166.21 (CO₂), 166.97 (N-C=O), 205.76 (C=O). *Минорный изомер.* Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ, м.д. (J, Гц): 1.25 д (3H, CH₃, J 7.2 Гц), 2.16 с (3H, CH₃), 2.94 д.д.к (1H, H⁴, J 7.7, 9.8, 7.2 Гц), 3.42 д.д (1H, H^{5A}, ²J 10.0, ³J 7.5 Гц),

3.77 с (3H, OMe), 4.24 т (1H, H^{5B}, ²J 10.0, ³J 9.8 Гц), 4.83 с (1H, H²). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ, м.д.: 13.03 (CH₃), 21.00 (CH₃), 42.84 (C⁵), 50.85 (C⁴), 53.27 (OMe), 65.13 (C²), 166.20 (N-CO), 169.99 (CO₂), 204.5 (C=O). Найдено, %: С 54.39, Н 6.69, N 7.15. C₉H₁₃NO₄. Вычислено, %: С 54.26, Н 6.58, N 7.03.

Диметил (2RS,4R*,5S*)-5-(фуран-2-ил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат

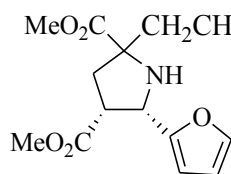
21. К раствору 0.29 г (2.32 ммоль) гидрохлорида метилового эфира глицина **12** в



30 мл ТГФ добавили 0.75 мл (5.4 ммоль) NEt₃, реакционную массу перемешивали 30 мин, затем добавили 0.19 мл (2.32 ммоль) фурфурола. Реакционную смесь перемешивали еще 30 мин, затем добавили 0.21 мл (2.32 ммоль) метилакрилата, 0.203

г (0.88 ммоль) Ag₂O и перемешивали 24 ч. Смесь фильтровали через слой силикагеля, фильтрат упарили в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ (петролейный эфир-этилацетат, 10:1→3:1). Получили 0.42 г (71%) соединения **21** в виде смеси двух диастереомеров (~5:4, ЯМР ¹H), разделенных повторной колоночной хроматографией. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3350, 2996, 2953, 1739, 1734, 1505, 1436, 1367, 1204, 1174, 1151, 1032, 1013, 744, 599. *Основной диастереомер.* Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 2.23 д.т.д (1H, CH₂, J 4.6, 8.0, 13.0 Гц), 2.71 д.д.д (1H, CH₂, J 7.0, 9.3, 13.5 Гц), 3.00 уш.с (1H, NH), 3.31 к (1H, H⁴, J 7.4 Гц), 3.48 с (3H, OCH₃), 3.75 с (3H, OCH₃), 4.26 д.д (1H, H², J 4.6, 9.3 Гц), 4.77 д (1H, H⁵, J 7.5 Гц), 6.22 д (1H, =CH, J 3.1 Гц), 6.29 д.д (1H, =CH, J 1.8, 3.0 Гц), 7.32 д (1H, =CH, J 1.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ, м.д.: 31.55 (CH₂), 47.83 (C⁴), 51.80 (OCH₃), 52.33 (OCH₃), 58.65 (C⁵, C²), 106.97 (C^{3'}), 110.19 (C^{4'}), 142.01 (C^{5'}), 152.93 (C^{2'}), 172.28 (CO₂Me), 174.98 (CO₂Me). *Минорный диастереомер.* Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 2.38 м (2H, CH₂), 3.02 уш.с (1H, NH), 3.22 к (1H, H⁴, J 7.4 Гц), 3.41 с (3H, OCH₃), 3.72 с (3H, OCH₃), 3.88 т (1H, H², J 8.2 Гц), 4.50 д (1H, H⁵, J 7.4 Гц), 6.22 д (1H, =CH, J 2.9 Гц), 6.23 т (1H, =CH, J 1.9 Гц), 7.26 с (1H, =CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ, м.д.: 32.17 (CH₂), 48.32 (C⁴), 51.70 (OCH₃), 52.27 (OCH₃), 59.27 (C⁵, C²), 107.03 (C^{3'фур}), 110.19 (C^{4'фур}), 141.97 (C^{5'фур}), 152.70 (C^{2'фур}), 172.32 (CO₂Me), 173.75 (CO₂Me). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 254 [M+H]⁺.

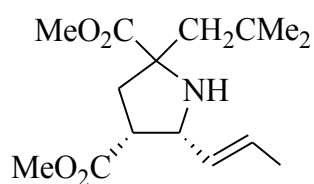
Диметил (2*RS*,4*R,5*S**)-5-(фуран-2-ил)-2-[2-(метилсульфанил)этил]-пирролидин-2,4-дикарбоксилат 22.** К раствору 0.467 г (2.32 ммоль) *L*-метионина гидрохлорида метилового эфира **24** в 30 мл ТГФ добавляли 0.75 мл (5.4 ммоль)



NEt_3 , смесь перемешивали 30 мин, затем добавили 0.19 мл (2.32 ммоль) фурфурола. Реакционную массу перемешивали еще 30 мин, затем добавляли 0.21 мл (2.32 ммоль) метилакрилата, 0.203 г (0.88 ммоль) Ag_2O , и перемешивали 48 часов. Смесь фильтровали через слой силикагеля, фильтрат упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (петролейный эфир-этилацетат, 10:1→3:1). Выделили 0.24 г (32%) соединения **22** в виде смеси диастереомеров в соотношении ~4:1 (согласно данным ЯМР ^1H). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2951, 1738, 1733, 1436, 1263, 1250, 1224, 1200, 1173, 1150, 1013, 742. *Основной диастереомер.* Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.84 т.д (1H, *J* 7.0, 4.6 Гц), 2.02 м (1H, CH_2), 2.04 с (3H, SCH_3), 2.11 м (1H, H^3), 2.72 д.д (1H, H^3 , *J* 6.8, 13.6 Гц), 2.28 д.т (1H, SCH_2 , *J* 5.3, 11.5 Гц), 2.58 д.т (1H, SCH_2 , *J* 4.5, 11.6 Гц), 2.95 уш.с (1H, NH), 3.25 к (1H, H^4 , *J* 7.1 Гц), 3.43 с (3H, OCH_3), 3.74 с (3H, OCH_3), 4.54 д (1H, CHN , *J* 7.0 Гц), 6.21 д.д (2H, =CH, *J* 3.0, 15.3 Гц), 7.27 уш.с (1H, =CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 15.47 (CH_3), 29.23, 38.32 (CH_2), 40.60 (CH_2), 48.33 (C^4), 51.68 (OCH_3), 52.50 (OCH_3), 59.00 (C^5), 68.26 (C^2), 106.80 ($\text{C}^{3'}$), 110.11 ($\text{C}^{4'}$), 141.89 ($\text{C}^{5'}$), 152.62 ($\text{C}^{2'}$), 172.36 ($\text{C}=\text{O}$), 175.59 ($\text{C}=\text{O}$). *Минорный диастереомер.* Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (*J*, Гц): 2.06 с (3H, SCH_3), 3.40 с (3H, OCH_3), 3.72 с (3H, OCH_3), 4.65 д (1H, CHN , *J* 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 15.47 (CH_3), 29.23, 36.75 (CH_2), 40.60 (CH_2), 47.33 (C^4), 51.68 (OCH_3), 52.50 (OCH_3), 59.00 (C^5), 68.26 (C^2), 106.80 ($\text{C}^{3'}$), 110.11 ($\text{C}^{4'}$), 142.76 ($\text{C}^{5'}$), 152.62 ($\text{C}^{2'}$), 172.36 ($\text{C}=\text{O}$), 175.59 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 328 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Диметил (2*RS*,4*R,5*S**)-2-(2-метилпропил)-5-[(1*E*)-проп-1-ен-1-ил]пирролидин-2,4-дикарбоксилат 23.** Получен аналогично **22** из 0.42 г (2.30 ммоль) гидрохлорида метилового эфира *D*-лейцина **25**, 0.19 мл (2.3 ммоль) кротонового альдегида и 0.21 мл (2.3 ммоль) метилакрилата. После хроматографической очистки получили 0.2 г (30%) соединения **23**. ИК спектр, ν ,

cm⁻¹: 2954, 2871, 1734, 1437, 1369, 1305, 1255, 1227, 1199, 1172, 1141, 966. Спектр

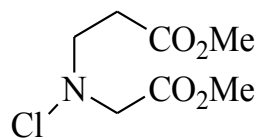


ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 0.74 д (3H, CH₃, *J* 6.1 Гц), 0.87 д (3H, CH₃, *J* 6.2 Гц), 1.50 т (1H, CH₂, *J* 8.0 Гц), 1.62 д.д (3H, CH₃, *J* 1.3, 6.3 Гц), 1.63 – 1.68 м (2H, CH, CH₂), 1.89 д.д (1H, H³, *J* 7.7, 13.6 Гц), 2.47 д.д (1H, H³, *J* 6.8, 13.4 Гц), 2.67 уш.с (1H, NH), 3.05 к (1H, H⁴, *J* 7.2 Гц), 3.56 с (3H, OCH₃), 3.71 с (3H, OCH₃), 3.85 т (1H, NCH, *J* 7.7 Гц), 5.28 д.д.д (1H, =CH, *J* 1.5, 8.3, 15.1 Гц), 5.61 д.к (1H, =CH, *J* 6.3, 15.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ, м.д.: 17.75 (CH₃), 22.49 (CH₃), 24.37 (CH₃), 24.91 (CH), 40.13 (CH₂), 48.39 (C⁴), 49.58 (C³), 51.41 (OCH₃), 52.16 (OCH₃), 63.56 (C⁵), 68.38 (C²), 128.53 (=CH), 173.22 (CO₂Me), 177.09 (CO₂Me). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 284 (100) [M+H]⁺, 258 (6) [M+H-OCH₃]⁺, 224 (6) [M-CO₂Me]⁺.

3.2 К разделу 2.2. Подходы к функционализированным β-лактамам

Метил *N*-хлор-*N*-(2-метокси-2-оксоэтил)-β-аланинат **30**. К

перемешиваемому раствору 0.25 г (1.43 ммоль) амина **11a** в 10 мл безводного DCM



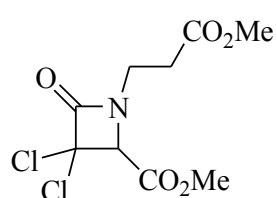
при комнатной температуре добавляли 0.19 г (1.43 ммоль) *N*-хлорсукцинимид, реакцию перемешивали 2 ч (контроль ТСХ), упаривали. К остатку добавляли смесь петролейный эфир–этилацетат (4:1), продукт от выпавшего сукцинимид отделяли декантированием, после упаривания раствора получали 0.25 г (95%) *N*-хлорпроизводного **30**, который без дополнительной очистки вводили в следующую стадию. Светло-желтое маслообразное вещество. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1739, 1734, 1717, 1439, 1363, 1202, 1179, 1121, 1061, 991. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ, м.д. (*J*, Гц): 2.73 т (2H, H², *J* 7.0 Гц), 3.36 т (2H, H³, *J* 7.0 Гц), 3.68 с (3H, OMe), 3.76 с (3H, OMe), 3.82 с (2H, H^{1'}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ, м.д.: 32.83 (C²), 51.88 (OMe), 52.14 (OMe), 58.64 (C³), 64.28 (C^{1'}), 168.42 (CO₂CH₃), 171.81 (CO₂CH₃). Найдено, %: С 40.22, Н 5.89, Cl 16.79, N 6.79. C₇H₁₂ClNO₄. Вычислено, %: С 40.11, Н 5.77, Cl 16.91, N 6.68.

β-Лактам 27 и аномальные минорные продукты реакции (28, 29). В атмосфере аргона к перемешиваемой суспензии 0.22 г (1.05 ммоль) **30** в 10 мл

безводного DCM при комнатной температуре добавляли 0.22 мл (1.26 ммоль) DIPEA. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 2 ч (контроль ТСХ). Затем массу охлаждали до 0 °С, последовательно добавляли 0.55 мл (3.15 ммоль) DIPEA и 0.31 г (2.10 ммоль) хлорангидрида дихлоруксусной кислоты. Реакционную массу перемешивали в течение 6 ч (контроль ТСХ), затем промывали H₂O (2×5 мл). Объединенные органические экстракты сушили MgSO₄, растворитель упаривали. Продукты реакции выделяли колоночной хроматографией на SiO₂ (бензол-этилацетат, 50:1), получали 0.22 г (75%) соединения **27**, 0.02 (10%) соединения **28** и 0.03 г (3%) трихлорида **29**.

Метил 3,3-дихлор-1-(3-метокси-3-оксопропил)-4-оксоазетидин-2-карбоксилат 27. Светло-желтое маслообразное вещество. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1798,

1739, 1692, 1439, 1372, 1220, 1182, 1043, 1002, 938, 755, 668. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃,



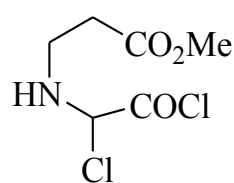
500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 2.69 м (2H, H^{2'}), 3.59 м (1H, H^{1A'}), 3.68 с (3H, OMe), 3.75 м (1H, H^{1B'}), 3.87 с (3H, OMe), 4.69 с (1H, H²).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ , м.д.: 32.27 (C^{2'}), 37.59 (C^{1'}), 52.14 (OMe), 53.04 (OMe), 71.65 (C²), 80.91 (C³), 160.26

(CO), 166.03 (CO₂Me), 171.96 (CO₂Me). Найдено, %: С 38.19, Н 3.79, Cl 24.81, N 4.99. С₆H₁₁Cl₂NO₅. Вычислено, %: С 38.05, Н 3.90, Cl 24.96, N 4.93. Масс-спектр,

m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 284 (100) [$M+H$]⁺.

Метил N-(2-оксо-1,2-дихлорэтил)- β -аланинат 28. Желтое маслообразное вещество. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3310, 1738, 1682, 1537, 1440, 1369, 1202, 1178, 1076,



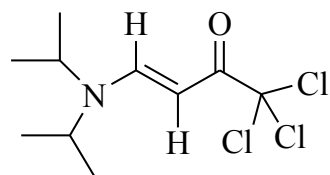
812. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 2.60 т (2H, H², J 6.1 Гц), 3.58 кв (2H, H³, J 6.1 Гц), 3.71 с (3H, OMe), 5.90 с (1H, CH), 7.23 уш.с (NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ ,

м.д.: 33.04 (C²), 35.64 (C³), 51.99 (OMe), 66.26 (CHCl), 164.11 (COCl), 172.66 (CO₂CH₃). Найдено, %: С 33.49, Н 4.35, Cl 33.04, N 6.69. С₆H₉Cl₂NO₃.

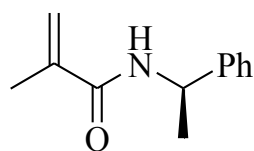
Вычислено, %: С 33.67, Н 4.24, Cl 33.13, N 6.54. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 214 (100) [$M+H$]⁺.

(3E)-4-(Диизопропиламино)-1,1,1-трихлорбут-3-ен-2-он 29. Кристаллы желтого цвета. Т.пл. 131-132 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1663, 1573, 1310, 1272, 1130,

822, 807, 766. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.28 д (6H, CH_3 , J 6.7 Гц), 1.30 д (6H, CH_3 , J 6.8 Гц), 3.68 квинт (1H, CHN , J 6.7 Гц), 3.98 квинт (1H, CHN , J 6.8 Гц), 5.77 д (1H, H^3 , J 12.4 Гц), 7.93 д (1H, H^4 , J 12.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 19.67 (CH_3), 23.64 (CH_3), 49.12 (CH), 50.15 (CH), 84.81 (C^3), 98.31 (CCl_3), 152.43 (C^4), 180.74 (CO). Найдено, %: С 44.19, Н 5.81, Cl 38.91, N 5.29. $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{NO}$. Вычислено, %: С 44.06, Н 5.92, Cl 39.02, N 5.14. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 272 (100) [$M+\text{H}$] $^+$.



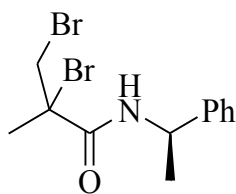
2-Метил-N-[(1R)-(1-фенилэтил)]акриламид 32. При перемешивании к раствору 1.0 г (9.57 ммоль) хлорангидрида **31** в 10 мл безводного DCM при 0 °С



добавили по каплям 2.6 мл (18.81 ммоль) NEt_3 , затем 1.39 г (11.49 ммоль) α -метилбензиламина. По истечении 4 ч к реакционной массе добавили 10 мл DCM, промывали насыщенным раствором NaCl (2×10 мл), органический слой сушили MgSO_4 , отфильтровывали и раствор упаривали. После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир-этилацетат, 5:1) получали 1.5 г (83%) кристаллического амида **32**. Кристаллы белого цвета. Т.пл. 93 °С, $[\alpha]_D^{20} = +83.0^\circ$ (c 2.40, DCM). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3335, 1652, 1615, 1519, 1455, 1221, 759, 702. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.50 д (3H, CH_3 , J 6.9 Гц), 1.95 с (3H, CH_3), 5.20 пент (1H, CH-N , J 7.0 Гц), 5.30 с (1H, $\text{CH}_2=$), 5.68 с (1H, $\text{CH}_2=$), 6.20 уш.с (NH), 7.20 м (1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.32 м (4H, $\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 18.73 (CH_3), 21.70 (CH_3), 48.83 (CH-N), 119.50 (C^3), 126.62 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.38 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.70 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 143.24 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 140.14 (C^2), 167.66 (C=O). Найдено, %: С 76.01, Н 7.87, N 4.21. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$. Вычислено, %: С 76.16, Н 7.99, N 7.40. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 190 (100) [$M+\text{H}$] $^+$, 188 (100) [$M-\text{H}$] $^-$, 347 (50) [$M-\text{H}+\text{MeCN}+\text{H}_2\text{O}$] $^-$.

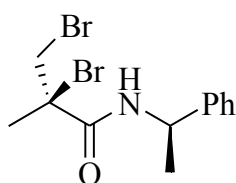
(2RS)-2,3-Дибром-2-метил-N-[(1R)-1-фенилэтил]пропанамид 33. К раствору 0.40 г (2.12 ммоль) амида **32** в 10 мл безводного DCM добавляли раствор 1.0 г (6.25 ммоль) Br_2 в 3 мл DCM и реакционную массу перемешивали 1 ч (контроль ТСХ), затем реакционную смесь промывали водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2×5 мл), насыщенным раствором NaCl (2×5 мл), органический слой сушили

MgSO₄, отфильтровывали, упаривали. После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 10:1) получали 0.54 г (73%) дибромида **33**.



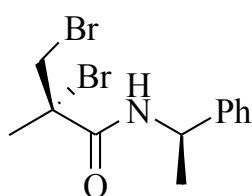
Индивидуальные образцы **33а** и **33б** выделены повторным хроматографированием **33** на мелком SiO₂ (40-60 мм, Sigma-Aldrich). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3307, 1652, 1615, 1538, 1456, 1377, 758, 698. Найдено, %: С 41.10, Н 4.49, Br 45.51, N 4.18. C₁₂H₁₅Br₂NO. Вычислено, %: С 41.29, Н 4.33, Br 45.78, N 4.01.

2(R)-2,3-Дибром-метил-N-[(1R)-1-фенилэтил]пропанамида 33а. R_f 0.57 (петролейный эфир–этилацетат, 4:1). Кристаллы белого цвета. Т.пл. 106-107 °С,



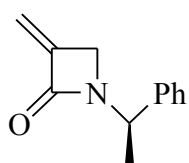
$[\alpha]_D^{20} = +45.0^\circ$ (*c* 1.40, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.50 д (3H, CH₃, *J* 7.0 Гц), 2.00 с (3H, CH₃), 3.89 д (1H, H^{3A}, *J* 10.7 Гц), 3.93 д (1H, H^{3B}, *J* 10.7 Гц), 5.10 пент (1H, CH-N, *J* 7.0 Гц), 6.80 уш.с (1H, NH), 7.30-7.40 м (5H, H_{аром}). Масс-спектр, *m/z* (I_{отн.}, %): 350 (100) [M+H]⁺.

2(S)-2,3-Дибром-метил-N-[(1R)-1-фенилэтил]пропанамида 33б. R_f 0.6 (петролейный эфир–этилацетат, 4:1). Кристаллы белого цвета. Т.пл. 120-121 °С,



$[\alpha]_D^{20} = +15.0^\circ$ (*c* 2.04, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.51 д (3H, CH₃, *J* 6.9 Гц), 2.10 с (3H, CH₃), 3.89 д (1H, H^{3A}, *J* 10.7 Гц), 4.00 д (1H, H^{3B}, *J* 10.7 Гц), 5.10 пент (1H, CH-N, *J* 6.9 Гц), 6.80 уш.с (1H, NH), 7.30 м (1H), 7.45 м (4H, H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 21.54 (CH₃), 29.06 (CH₃), 41.33 (C³), 50.03 (CH-N), 63.97 (C²), 125.98 (C_{аром}), 127.57 (C_{аром}), 128.78 (C_{аром}), 142.29 (C_{аром}), 167.57 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (I_{отн.}, %): 350 (100) [M+H]⁺.

3-Метилиден-1-[(1R)-фенилэтил]азетидин-2-он 4а. К суспензии 0.06 г (1.71 ммоль) *t*-BuOK в 4 мл ТГФ в атмосфере аргона при 20 °С добавляли 0.1 г (0.3

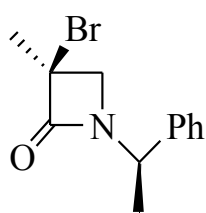


ммоль) дибромида **33**, реакционную массу перемешивали 6 ч (контроль ТСХ). К реакционной смеси добавляли 2 мл насыщенного раствора NH₄Cl, ТГФ упаривали, остаток

экстрагировали DCM (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (1×3 мл), сушили MgSO₄, отфильтровывали, упаривали. После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 4:1) получали 0.045 г (73%) маслообразного соединения **4a**. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1766, 1389, 1271, 700. $[\alpha]_D^{20} = +72.0^\circ$ (*c* 1.50, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.63 д (3H, CH₃, *J* 7.0 Гц), 3.51 д (1H, H^{4A}, *J* 7.5 Гц), 3.72 д (1H, H^{4B}, *J* 7.5 Гц), 5.03 кв (1H, CH-N, *J* 7.0 Гц), 5.12 д (1H, H₂C=, *J* 1.5 Гц), 5.70 д (1H, H₂C=, *J* 1.5 Гц), 7.25-7.40 м (5H, H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ , м.д. (*J* Гц): 18.35 (CH₃), 45.94 (C⁴), 51.55 (CH-N), 109.41 (H₂C=), 126.74 (C_{аром}), 127.73 (C_{аром}), 128.79 (C_{аром}), 144.45 (C_{аром}), 140.32 (C³), 163.00 (C=O). Найдено, %: C 76.79, H 7.13, N 7.56. C₁₂H₁₃NO. Вычислено, %: C 76.98, H 7.00, N 7.48. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 188 (100) [M+H]⁺.

Циклизационные превращения дибромида **33 в системе NaN-ТГФ.** К суспензии 0.03 г (0.83 ммоль) 60% NaN в масле в 5 мл безводного ТГФ в атмосфере аргона добавляли 0.1 г (0.30 ммоль) дибромида **33**, реакционную массу перемешивали 2 ч. К реакционной массе добавляли 2 мл насыщенного раствора NH₄Cl, ТГФ упаривали, остаток экстрагировали DCM (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (1×3 мл), сушили MgSO₄, отфильтровывали, упаривали. После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 5:1) получали 0.03 г (39%) соединения **34** и 0.03 г (38%) соединения **35**.

(3S)-3-Бром-3-метил-1-[(1R)-1-фенилэтил]азетидин-2-он **34.** $[\alpha]_D^{20} = +31.0^\circ$ (*c* 1.22, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1758, 1454, 1391, 1271, 1184, 764, 701. Спектр

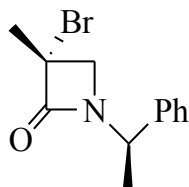


ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.60 д (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.84 с (3H, CH₃), 3.30 д (1H, H^{4A}, *J* 6.0 Гц), 3.58 д (1H, H^{4B}, *J* 6.0 Гц), 4.90 кв (1H, CH-N, *J* 7.0 Гц), 7.25-7.40 м (5H, H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 18.10 (CH₃), 24.75 (CH₃), 51.79 (CH-N), 55.66 (CH₂), 57.11 (C³), 126.59 (C_{аром}), 127.93 (C_{аром}), 128.88 (C_{аром}), 139.52 (C_{аром}), 166.25 (C=O). Найдено, %: C 53.89, H 5.11, Br 29.97, N 5.38. C₁₂H₁₄BrNO.

Вычислено, %: С 53.75, Н 5.26, Br 29.80, N 5.22. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 268/270 (100/85) $[M+H]^+$, 309/311 (90/50) $[M+MeCN+H]^+$.

(3R)-3-Бром-3-метил-1-[(1R)-1-фенилэтил]азетидин-2-он 35. $[\alpha]_D^{20} = +80.0^\circ$

(c 1.35, $CHCl_3$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1762, 1454, 1392, 1271, 1184, 764, 700. Спектр



ЯМР 1H ($CDCl_3$, 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.60 д (3H, CH_3 , J 7.0 Гц),

1.90 с (CH_3), 3.40 с (2H, CH_2Br), 4.90 кв (1H, $CH-N$, J 7.0 Гц), 7.25-

7.40 м (5H, $H_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 125 МГц), δ , м.д. (J , Гц):

18.41 (CH_3), 24.97 (CH_3), 51.87 ($CH-N$), 55.75 (CH_2), 57.09 (C^3),

126.58 ($C_{\text{аром}}$), 127.95 ($C_{\text{аром}}$), 128.92 ($C_{\text{аром}}$), 139.51 ($C_{\text{аром}}$), 166.33 ($C=O$). Найдено,

%: С 53.91, Н 5.39, Br 29.71, N 5.31. $C_{12}H_{14}BrNO$. Вычислено, %: С 53.75, Н 5.26, Br

29.80, N 5.22. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 268/270 (49/49) $[M+H]^+$, 309/311 (70/100)

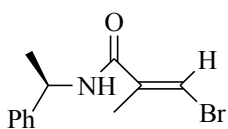
$[M+MeCN+H]^+$.

Реакции индивидуальных **33a** или **33b** в системе $NaN-TGF$ проводили аналогично получению изомеров **34** или **35**, соответственно, с выходами более 90%.

Превращения дибромида 33 в системе DBU-бензол. Раствор 0.05 г (0.14 ммоль) дибромида **33** и 0.05 г (0.33 ммоль) DBU в 5 мл безводного бензола перемешивали 2 ч. Промывали водным раствором $Na_2S_2O_3$ (1×2 мл), насыщенным раствором $NaCl$ (1×3 мл). Органический слой сушили $MgSO_4$, отфильтровывали, упаривали. После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир-этилацетат, 10:1→8:1→5:1) получали 0.02 г (52%) соединения **36** и 0.01 г (26%) соединения **37**. Найдено, %: С 53.59, Н 5.38, Br 29.71, N 5.39. $C_{12}H_{14}BrNO$. Вычислено, %: С 53.75, Н 5.26, Br 29.80, N 5.22.

(2E)-3-Бром-2-метил-N-[(1R)-1-фенилэтил]акриламид 36. R_f 0.5

(петролейный эфир-этилацетат, 4:1). $[\alpha]_D^{20} = 29.0^\circ$ (c 1.72, $CHCl_3$). ИК спектр, ν ,



cm^{-1} : 3341, 1633, 1525, 760, 699. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 500 МГц),

δ , м.д. (J , Гц): 1.52 д (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.00 с (3H, CH_3), 5.15 пент

(1H, $CH-N$, J 7.0 Гц), 6.00 уш.с (NH), 7.10 с (H^3), 7.25-7.40 м (5H,

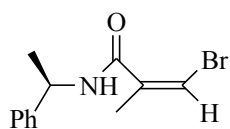
$H_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 125 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 16.23 (CH_3), 21.55 (CH_3),

49.22 ($CH-N$), 116.28 (C^3), 126.18 ($C_{\text{аром}}$), 127.60 ($C_{\text{аром}}$), 128.81 ($C_{\text{аром}}$), 142.72 ($C_{\text{аром}}$),

137.51 (C²), 165.36 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 268/270 (100/95 [$M+H$]⁺), 309/311 (28/30) [$M+MeCN+H$]⁺.

(2Z)-3-Бром-2-метил-N-[(1R)-1-фенилэтил]акриамид 37. R_f 0.2

(петролейный эфир-этилацетат, 4:1). $[\alpha]_D^{20} = -12.2^\circ$ (c 0.46, CHCl₃). ИК спектр, ν ,



см^{-1} : 3266, 1644, 1541, 1450, 1236, 699. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃,

500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.60 д (3H, CH₃, J 6.9 Гц), 2.00 с (3H,

CH₃), 5.22 пент (1H, CH-N, J 7.0 Гц), 6.20 уш.с (NH), 6.23 д (1H,

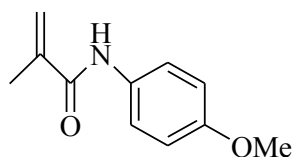
H³, J 1.5 Гц), 7.25-7.40 м (5H, H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ , м.д. (J ,

Гц): 21.12 (CH₃), 21.62 (CH₃), 49.21 (CH-N), 103.43 (C³), 126.35 (C_{аром}), 127.50 (C_{аром}),

128.71 (C_{аром}), 142.61 (C_{аром}), 138.52 (C²), 166.19 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %):

268/270 (100/80) [$M+H$]⁺.

N-(4-метоксифенил)-2-метил акриламид 41. При перемешивании к раствору 3.0 г (28.71 ммоль) метакрилоил хлорида **31** в 30 мл безводного DCM при



0 °С добавляли по каплям 13.21 мл (94.74 ммоль) NEt₃,

затем 4.24 г (34.45 ммоль) *n*-анизидина. Реакционную

массу перемешивали 4 ч, затем разбавили DCM,

промывали насыщенным раствором NaCl (2×10 мл), органический слой сушили

MgSO₄. После упаривания растворителя в вакууме и очистки остатка

перекристаллизацией (петролейный эфир-этилацетат, 2:1) выделяли 2.6 г (64%)

амида **41**. Кристаллы серебристого цвета. Т.пл. 88-89 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3313,

1665, 1624, 1529, 1515, 1408, 1321, 1249, 1034, 963, 827. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ ,

м.д.: 2.04 с (3H, CH₃), 3.78 с (3H, OMe), 5.41 с (1H, =CH^{3A}), 5.76 с (1H, =CH^{3B}), 6.86

д (2H, H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.43 д (2H, H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.55 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР

¹³C (CDCl₃) δ , м.д.: 18.79 (Me), 55.48 (OMe), 114.14 (CH_{аром}), 119.64 (C³), 121.95

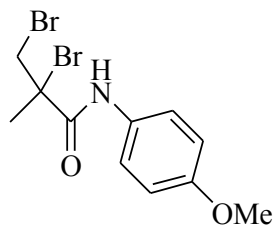
(CH_{аром}), 130.90 (C_{аром}-NH), 140.84 (C²), 156.50 (C_{аром}-OMe), 166.54 (C=O). Масс-

спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 192 (100) [$M+H$]⁺. Найдено, %: С 69.26, Н 6.71, N 7.44.

C₁₁H₁₃NO₂. Вычислено, %: С 69.09, Н 6.85, N 7.32.

2,3-Дибром-N-(4-метоксифенил)-2-метилпропанамида 38. К раствору 0.50 г (2.61 ммоль) амида **41** в 20 мл безводного DCM добавляли 0.41 г (2.61 ммоль)

раствора Br₂ в 5 мл DCM. Реакционную массу перемешивали 3 ч (контроль ТСХ),



промывали насыщенными растворами Na₂S₂O₃ (2×5 мл), NaCl (2×5 мл), органический слой сушили MgSO₄. После

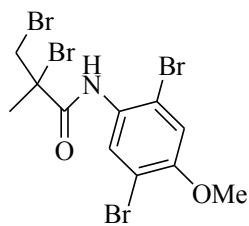
очистки остатка колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир-этилацетат, 6:1) выделяли 0.58 г (63%)

дибромида **38**. Белые кристаллы. Т.пл. 78-80 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3305, 1653, 1602, 1540, 1510, 1462, 1377, 1237, 1030, 825. Спектр ЯМР ¹H (ацетон-d₆) δ , м.д.: 2.14 с (3H, CH₃), 3.77 с (3H, OCH₃), 4.08 д (1H, H^{3A}, *J* 10.2 Гц), 4.44 д (1H, H^{3B}, *J* 10.2 Гц), 6.89 д (2H, H_{аром}, *J* 10.1 Гц), 7.56 д (2H, H_{аром}, *J* 10.1 Гц), 9.08 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ацетон-d₆) δ , м.д.: 29.00 (CH₃), 39.49 (C³), 54.81 (OMe), 59.82 (C²), 113.76 (CH_{аром}), 122.29 (CH_{аром}), 131.30 (C_{аром}-NH), 156.76 (C_{аром}-OMe), 166.01 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (I_{отн.}, %): 352 (46) [M+H]⁺, 313 (40), 270 (80), 233 (33), 192 (100). Найдено, %: С 37.79, Н 3.61, Br 45.39, N 3.82. C₁₁H₁₃Br₂NO₂. Вычислено, %: С 37.64, Н 3.73, Br 45.52, N 3.99.

Реакция бромирования амида 41 с 3 экв. брома. К раствору 0.50 г (2.61 ммоль) амида **41** в 20 мл безводного DCM добавляли 1.26 г (7.84 ммоль) раствора Br₂ в 5 мл DCM. Реакционную массу перемешивали при 20 °С, после израсходования амида **41** (контроль ТСХ 3 ч) реакционную массу промывали насыщенными растворами Na₂S₂O₃ (2×10 мл), NaCl (2×10 мл), органический слой сушили MgSO₄, отфильтровывали, упаривали растворитель в вакууме. После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир-этилацетат, 6:1) выделяли 0.76 г (57%) бромиды **39** и 0.42 г (38%) соединения **43**.

2,3-Дибром-N-(2,5-дибром-4-метоксифенил)-2-метилпропанамид **39**.

Кристаллы белого цвета. Т.пл. 110-112 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3263, 1665, 1512,



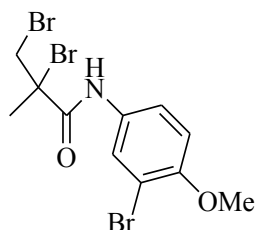
1487, 1377, 1261, 1152, 867, 722. Спектр ЯМР ¹H (ацетон-d₆) δ , м.д.: 2.17 с (3H, CH₃), 3.95 с (3H, OMe), 4.14 д (1H, 1H, H^{3A}, *J* 10.5 Гц), 4.33 д (1H, H^{3B}, *J* 10.5 Гц), 7.36 с (1H, H_{аром}), 7.98 с (1H, H_{аром}), 8.95 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ , м.д.: 29.09

(CH₃), 40.68 (C³), 56.74 (OMe), 63.47 (C²), 111.25 (C-Br), 113.55 (C-Br), 115.28 (CH_{аром}), 126.42 (CH_{аром}), 129.09 (C_{аром}-NH), 153.49 (C_{аром}-OMe), 166.62 (C=O).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 509.9 (10) $[M+H]^+$, 391 (50), 130 (100). Найдено, %: С 25.81, Н 2.29, Вr 62.73, N 2.91. $C_{11}H_{11}Br_4NO_2$. Вычислено, %: С 25.97, Н 2.18, Вr 62.81, N 2.75.

2,3-Дибром-N-(3-бром-4-метоксифенил)-2-метилпропанами́д 43.

Кристаллы белого цвета. Т.пл. 92-94 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3333, 1723, 1668, 1591,

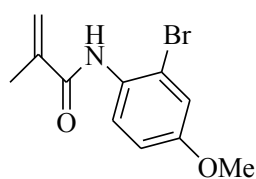


1497, 1460, 1266, 1222, 1052, 807, 731. Спектр ЯМР 1H (ацетон- d_6) δ , м.д.: 2.14 с (3H, Me), 3.87 с (3H, OMe), 4.09 д (1H, 1H, H^{3A} , J 10.3 Гц), 4.44 д (1H, H^{3B} , J 10.3 Гц), 7.06 д (1H, $H_{\text{аром}}$, J 8.9 Гц), 7.61 д.д (1H, $H_{\text{аром}}$, J 2.6, 8.9 Гц), 7.97 д (1H, $H_{\text{аром}}$, J 2.6 Гц) 9.20

уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6) δ , м.д.: 26.52 (CH_3), 39.21 (C^3), 55.90 (OMe), 59.40 (C^2), 110.52 (C-Br), 112.19 ($CH_{\text{аром}}$), 121.06 ($CH_{\text{аром}}$), 125.52 ($CH_{\text{аром}}$), 132.09 ($C_{\text{аром-NH}}$), 152.97 ($C_{\text{аром-OMe}}$), 166.19 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 430/432 (83) $[M+H]^+$, 130 (100). Найдено, %: С 30.61, Н 2.93, Вr 55.81, N 3.11. $C_{11}H_{12}Br_3NO_2$. Вычислено, %: С 30.73, Н 2.81, Вr 55.76, N 3.26.

Общая методика реакции бромидов 38, 39 с *t*-BuOK. К суспензии *t*-BuOK (1-5 экв.) (условия см. на схемах 2.13, 2.14) в 10-20 мл ТГФ в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли дибромид **38** или **39**, реакционную массу перемешивали 2 ч. К реакционной смеси добавляли 5-10 мл насыщенного раствора NH_4Cl , ТГФ упаривали, остаток экстрагировали DCM (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl, сушили $MgSO_4$, растворитель упаривали в вакууме. После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир-этилацетат, 10:1→2:1) выделяли продукты реакции **44-46**, **46** или **47**, **48** и **4в** в зависимости от соотношения реагентов (соотношения и выходы см. на схемах 2.13, 2.14).

N-(2-Бром-4-метоксифенил)-2-метилакриламид 44. Кристаллы белого цвета. Т.пл. 65-67 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3294, 1657, 1621, 1527, 1458, 1377, 1282,

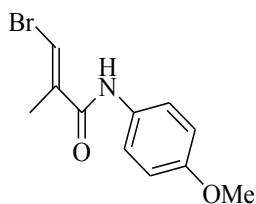


1220, 1035, 929, 814. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$) δ , м.д.: 2.12 с (3H, CH_3), 3.79 с (3H, OMe), 5.49 с (1H, $=CH^{3A}$), 5.91 с (1H, $=CH^{3B}$), 6.59 д.д (1H, $H_{\text{аром}}$, J 9.1, 2.7 Гц), 7.10 д (1H, $H_{\text{аром}}$, J 2.7 Гц), 7.59

уш.с (1H, NH), 8.30 д (1H, $H_{\text{аром}}$, J 9.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$) δ , м.д.: 18.64

(Me), 55.73 (OMe), 113.87 (CH_{аром}), 114.44 (C-Br), 117.58 (CH_{аром}), 120.65 (C³), 122.86 (CH_{аром}), 129.09 (C_{аром}-NH), 140.40 (C²), 156.43 (C_{аром}-OMe), 166.93 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (I_{отн.}, %): 270/272 (100) [M+H]⁺, 311/313 (56) [M+MeCN+H]⁺. Найдено, %: C 48.80, H 4.59, Br 29.39, N 5.03. C₁₁H₁₂BrNO₂. Вычислено, %: C 48.91, H 4.48, Br 29.58, N 5.19.

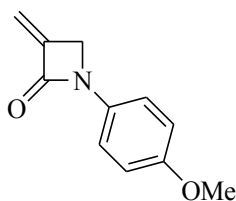
(E)-3-Бром-N-(4-метоксифенил)-2-метилакриламид 45. Получали из 0.30 г (0.85 ммоль) соединения **38**. Выход 60 мг (25%) или 23 мг (10%) при использовании



0.19 г (1.70 ммоль) или 0.28 г (2.55 ммоль) *t*-BuOK соответственно. Кристаллы белого цвета. Т.пл. 107-109 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3302, 1644, 1617, 1526, 1513, 1465, 1373, 1295, 1245, 1033, 826. Спектр ЯМР ¹H (ацетон-d₆)

δ , м.д.: 2.04 с (3H, CH₃), 3.66 с (3H, OCH₃), 6.88 д (1H, H_{аром}, *J* 9.0 Гц), 7.26 с (1H, H³), 7.60 д (1H, H_{аром}, *J* 9.0 Гц), 9.10 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ацетон-d₆) δ , м.д.: 15.77 (CH₃), 54.76 (OMe), 113.71 (CH_{аром}), 114.61 (C³), 121.59 (CH_{аром}), 132.05 (C_{аром}-NH), 138.99 (C²), 156.32 (C_{аром}-OMe), 164.04 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (I_{отн.}, %): 270/272 (100) [M+H]⁺, 311/313 (22) [M+MeCN+H]⁺. Найдено, %: C 48.78, H 4.31, Br 29.71, N 5.32. C₁₁H₁₂BrNO₂. Вычислено, %: C 48.91, H 4.48, Br 29.58, N 5.19.

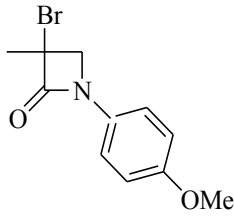
1-(4-Метоксифенил)-3-метиленазетидин-2-он 46. Получали из 0.30 г (0.85 ммоль) соединения **38**. Выход 8 мг (5%) или 40 мг (25%) при использовании 0.095



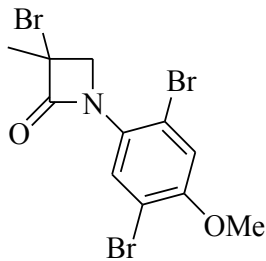
г (0.85 ммоль) или 0.19 г (1.70 ммоль) *t*-BuOK соответственно.

Кристаллы белого цвета. Т.пл. 105-106 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1735, 1513, 1464, 1377, 1302, 1245, 1146, 1031, 934, 822. Спектр

ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 3.78 с (3H, OMe), 4.10 с (2H, H^A), 5.31 с (1H, CH^A=), 5.84 с (1H, CH^B=), 6.91 д (2H, H_{аром}, *J* 8.9 Гц), 7.33 д (2H, H_{аром}, *J* 8.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ , м.д.: 47.86 (CH₂), 55.54 (OMe), 110.57 (=CH₂), 114.51 (CH_{аром}), 117.69 (CH_{аром}), 131.98 (C³), 143.55 (C_{аром}-NH), 156.31 (C_{аром}-OMe), 159.73 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (I_{отн.}, %): 102 (71), 190 (35) [M+H]⁺, 231 (100) [M+MeCN+H]⁺. Найдено, %: C 69.71, H 5.98, N 7.31. C₁₁H₁₁NO₂. Вычислено, %: C 69.83, H 5.86, N 7.40.

3-Бром-1-(4-метоксифенил)-3-метилазетидин-2-он 46. Получали из 0.30 г(0.85 ммоль) соединения **38**. Выход 0.17 г (73%) или 0.062 г (27%) при

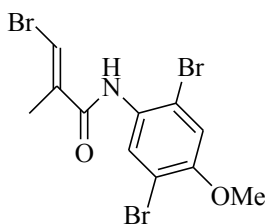
использовании 0.095 г (0.85 ммоль) или 0.19 г (1.70 ммоль)

t-BuOK соответственно. Кристаллы белого цвета. Т.пл. 91-93 °С.ИК спектр, ν , см^{-1} : 1751, 1517, 1464, 1396, 1298, 1244, 1164, 1031,839. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д.: 1.99 с (3H, CH_3), 3.78 с (3H,OCH₃), 3.86 д (1H, H^{4A} , J 6.2 Гц), 4.01 д (1H, H^{4B} , J 6.2 Гц), 6.87 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.9Гц), 7.28 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 25.21 (CH_3), 55.55(OMe), 55.11 (C^3), 57.26 (C^4), 114.56 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 118.06 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.06 ($\text{C}_{\text{аром-N}}$),156.75 ($\text{C}_{\text{аром-OMe}}$), 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, %: С 48.77, Н 4.62, Вr 29.40, N 5.33. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$. Вычислено, %: С 48.91, Н 4.48, Вr 29.58, N 5.19.**3-Бром-1-(2,5-дибром-4-метоксифенил)-3-метилазетидин-2-он 47.**Получали из 0.20 г (0.39 ммоль) соединения **39** и 0.088 г (0.78 ммоль) *t*-BuOK.

Выход 0.1 г (60%). Кристаллы белого цвета. Т.пл. 132-134 °С.

ИК спектр, ν , см^{-1} : 1749, 1501, 1465, 1385, 1377, 1297, 1244,1145, 1054, 881. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6) δ , м.д.: 2.02 с (3H, CH_3), 3.96 с (3H, OCH₃), 4.27 д (1H, H^{4A} , J 6.4 Гц), 4.34 д (1H, H^{4B} , J 6.4 Гц), 7.33 с (1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.91 с (1H, $\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6) δ , м.д.: 24.20 (CH_3), 56.52 (OMe), 58.72 (C^3), 61.20 (C^4), 110.16 (C-Br), 116.44 (C-Br), 116.66 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.06 ($\text{C}_{\text{аром-N}}$), 130.31 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 155.31 ($\text{C}_{\text{аром-OMe}}$),164.83 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 428/430 (17) [$M+\text{H}$]⁺, 471/473 (100)[$M+\text{MeCN}+\text{H}$]⁺. Найдено, %: С 30.69, Н 2.49, Вr 56.19, N 3.12. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Br}_3\text{NO}_2$.

Вычислено, %: С 30.87, Н 2.36, Вr 56.02, N 3.27.

(E)-3-Бром-N-(2,5-дибром-4-метоксифенил)-2-метилакриламид 48.Получали из 0.20 г (0.39 ммоль) соединения **39** и 0.22 г (1.95 ммоль) *t*-BuOK. Выход

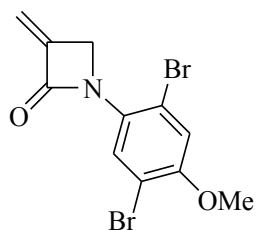
12 мг (7%). Кристаллы белого цвета. Т.пл. 126-128 °С. ИК

спектр, ν , см^{-1} : 3305, 1649, 1619, 1531, 1504, 1469, 1376, 1281,1039, 821. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6) δ , м.д.: 2.05 с (3H, CH_3),3.91 с (3H, OCH₃), 7.34 с (1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.43 с (1H, H^3), 8.05 с (1H,

$H_{аром}$), 8.67 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6) δ , м.д.: 15.59 (CH_3), 56.36 (OMe), 109.78 (C-Br), 115.82 ($CH_{аром}$), 116.35 (C^3), 117.42 (C-Br), 129.88 ($C_{аром}$ -NH), 130.09 ($CH_{аром}$), 138.05 (C^2), 154.20 ($C_{аром}$ -OMe), 164.31 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 428/430 (100) [$M+H$] $^+$, 469/471 (75) [$M+MeCN+H$] $^+$. Найдено, %: С 30.98, Н 2.21, Br 56.21, N 3.42. $C_{11}H_{10}Br_3NO_2$. Вычислено, %: С 30.87, Н 2.36, Br 56.02, N 3.27.

1-(2,5-Дибром-4-метоксифенил)-3-метиленазетидин-2-он 4в. 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 **47**,

реакционную массу перемешивали 4 ч (контроль ТСХ). К

реакционной смеси добавляли 5 мл NH_4Cl , ТГФ упаривали,

остаток экстрагировали DCM (3×10 мл). Объединенные

органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (1×5 мл),

сушили $MgSO_4$, отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме. После

очистки остатка колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир-

этилацетат, 9:1) выделяли 0.015 г (10%) соединения **4в**. Кристаллы белого цвета.

Т.пл. 146-148 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1730, 1546, 1464, 1377, 1280, 954. Спектр ЯМР

1H ($CDCl_3$) δ , м.д.: 3.88 с (3H, OMe), 4.47 с (2H, H^A), 5.35 с (1H, $CH^A=$), 5.90 с (1H,

$CH^B=$), 7.04 с (1H, $H_{аром}$), 8.03 с (1H, $H_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$) δ , м.д.: 52.51

(C^4), 56.72 (OMe), 111.11 (C-Br), 111.67 ($=CH_2$), 113.70 (C-Br), 116.43 ($CH_{аром}$),

129.10 ($CH_{аром}$), 130.32 (C^3), 144.48 ($C_{аром}$ -N), 154.30 ($C_{аром}$ -OMe), 161.88 (C=O).

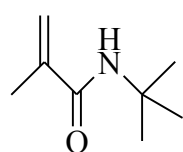
Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 389 (100) [$M+MeCN+H$] $^+$, 348 (25) [$M+H$] $^+$. Найдено, %:

С 38.22, Н 2.47, Br 46.21, N 3.97. $C_{11}H_9Br_2NO_2$. Вычислено, %: С 38.07, Н 2.61, Br

46.05, N 4.04.

***N*-(трет-Бутил)-2-метилакриламид 42.** При перемешивании к раствору 3.0

г (28.71 ммоль) метакрилоил хлорида **31** в 30 мл безводного DCM при 0 °С



добавляли по каплям 13.21 мл (94.74 ммоль) NEt_3 , затем 3.62 г (34.45

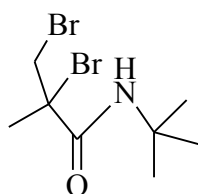
ммоль) трет-бутиламина. Реакционную массу перемешивали 4 ч,

затем разбавили DCM, промывали насыщенным раствором NaCl

(2×10 мл), органический слой сушили $MgSO_4$. После упаривания растворителя в

вакууме остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 8:1), получали 2.6 г (65%) амида **42**. Кристаллы белого цвета. Т.пл. 74-76 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3304, 1656, 1620, 1527, 1461, 1452, 1377, 1362, 1240, 931. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 1.36 с (9H, CH₃), 1.90 с (3H, CH₃), 5.23 с (1H, H^{3A}), 5.56 с (1H, H^{3B}) 5.62 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ , м.д.: 18.74 (CH₃), 28.72 (CH₃), 51.14 (C-(CH₃)₃), 118.35 (C³), 141.41 (C²), 169.00 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 142 (100) [M+H]⁺, 183 (55) [M+MeCN+H]⁺. Найдено, %: C 67.91, H 10.89, N 9.83. C₈H₁₅NO. Вычислено, %: C 68.04, H 10.71, N 9.92.

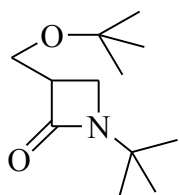
2,3-Дибром-N-(трет-бутил)-2-метилпропанамида 40. К раствору 1.25 г (8.87 ммоль) амида **42** в 20 мл безводного DCM добавляли раствор 4.26 г (26.60



ммоль) Br₂ в 10 мл DCM и реакционную массу перемешивали 2 ч при комнатной температуре, после израсходования амида **42** (контроль ТСХ) реакционную массу промывали насыщенными растворами Na₂S₂O₃ (2×5 мл), NaCl (2×10 мл), органический

экстракт сушили MgSO₄, отфильтровывали, упаривали в вакууме. После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 7:1) получали 1.96 г (73%) дибромида **40**. Кристаллы белого цвета. Т.пл. 89-91 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3343, 1656, 1652, 1538, 1456, 1377, 1363, 1308, 1220, 883. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 1.37 с (9H, CH₃), 2.01 с (3H, CH₃), 3.83 д (1H, H^{3A}, J 10.7 Гц), 3.92 д (1H, H^{3B}, J 10.7 Гц), 6.43 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ , м.д.: 28.33 (CH₃), 29.17 (CH₃), 41.66 (C³), 52.22 (C-(CH₃)₃), 64.60 (C²), 167.48 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 300/302/304 (100) [M+H]⁺, 142 (50). Найдено, %: C 31.78, H 5.18, Br 52.94, N 4.82. C₈H₁₅Br₂NO. Вычислено, %: C 31.92, H 5.02, Br 53.09, N 4.65.

3-(трет-Бутоксиметил)-1-трет-бутилазетидин-2-он 5. К суспензии 0.93 г (8.28 ммоль) *t*-BuOK в 20 мл ТГФ в атмосфере аргона добавляли 0.50 г (1.66 ммоль)

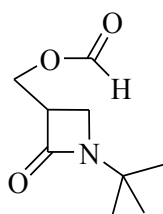


дибромида **40**, реакционную массу перемешивали 6 ч (контроль ТСХ), затем добавляли 6 мл NH₄Cl, ТГФ упаривали, остаток экстрагировали DCM (3×15 мл), объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (1×5 мл),

сушили MgSO₄, отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме. После

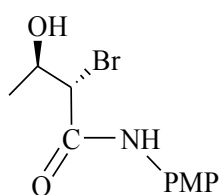
очистки остатка колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир-этилацетат, 5:1) получали 0.30 г (85%) соединения **5**. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1735, 1653, 1558, 1458, 1374, 1157. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 1.16 с (9H, CH₃), 1.30 с (9H, CH₃), 3.07 д.д (1H, H^{4A}, *J* 5.0, 2.1 Гц), 3.12 м (1H, H³), 3.22 т (1H, H^{4B}, *J* 5.0 Гц), 3.52 д.д (1H, OCH^A, *J* 9.4, 7.1 Гц) 3.63 д.д (1H, OCH^B, *J* 9.4, 3.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ , м.д.: 27.45 (CH₃), 27.69 (CH₃), 40.51 (C⁴), 48.44 (C³), 52.97 (N-C-(CH₃)₃), 59.16 (OCH₂), 72.90 (O-C-(CH₃)₃), 167.37 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 214 (27) [M+H]⁺, 199 (35), 158 (100). Найдено, %: С 67.71, Н 10.99, N 6.40. C₁₂H₂₃NO₂. Вычислено, %: С 67.57, Н 10.87, N 6.57.

(1-трет-Бутил-2-оксоазетидин-3-ил)метил формиат 49. Раствор 0.09 г (0.44 ммоль) азетидинона **5** в 3 мл HCOOH кипятили 3 ч, разбавили этилацетатом,



реакционную массу промывали H₂O, насыщенным раствором NaCl (2×10 мл), органический экстракт сушили MgSO₄, отфильтровывали, упаривали в вакууме. После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир-этилацетат, 3:1) получали 0.036 г (51%) формиата **49**. Бесцветное маслообразное вещество. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1739, 1458, 1386, 1365, 1244, 1186, 1167. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 1.27 с (9H, CH₃), 3.06 м (1H, H^{4A}), 3.28 м (2H, H^{4B}, H³), 4.38 м (2H, OCH₂), 8.03 с (CHO). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ , м.д.: 27.59 (CH₃), 40.05 (C⁴), 46.52 (C³), 53.30 (N-C-(CH₃)₃), 60.89 (OCH₂), 160.65 (CHO), 165.31 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 186 (100) [M+H]⁺, 158 (35). Найдено, %: С 58.21, Н 8.31, N 7.41. C₉H₁₅NO₃. Вычислено, %: С 58.36, Н 8.16, N 7.56.

(2S,3R)-2-Бром-3-гидрокси-N-(4-метоксифенил)бутанамид 53. К перемешиваемому раствору 0.5 г (2.73 ммоль) бромкислоты **52** в 8 мл DCM в

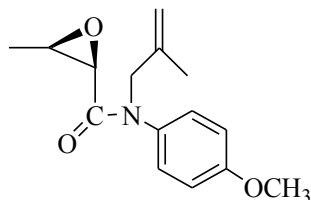


атмосфере аргона добавляли 0.33 г (2.68 ммоль) *n*-анизидина и 0.08 г (0.66 ммоль) DMAP. Реакционную массу охлаждали до 0 °С и добавляли по каплям 0.61 г (2.96 ммоль) DCC в 3 мл DCM, температуру смеси подняли до комнатной и перемешивали 8 ч. Затем реакционную массу фильтровали на фильтре Шотта, осадок промывали 3-4 раза небольшими порциями DCM. Объединенные фильтраты промывали 5%

раствором HCl, затем насыщенным раствором NaHCO₃, водой, сушили MgSO₄, упаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO₂ (петролейный эфир-этилацетат) и выделили 0.55 г (70%) амида **53**. Кристаллы белого цвета. Т.пл. 106-108 °С. $[\alpha]_D^{20} = -17.9^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 1.33 д (3H, CH₃, *J* 6.2 Гц), 3.45 уш.с (1H, OH), 3.77 с (3H, OCH₃), 4.18 м (1H, H², *J* 2.2, 5.8 Гц), 4.40 д (1H, H³, *J* 2.6 Гц), 6.84 д (2H, H_{аром}, *J* 8.7 Гц), 7.40 д (2H, H_{аром}, *J* 8.7 Гц), 8.60 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ , м.д.: 20.92 (CH₃), 55.44 (OCH₃), 56.62 (C²), 67.40 (C³), 114.13 (C_{аром}), 122.21 (C_{аром}), 129.93 (C_{аром}), 156.93 (C_{аром}), 166.82 (CONH).

(2R,3R)-N-(4-метоксифенил)-3-метил-N-(2-метилпроп-2-ен-1-

ил)оксиран-2-карбоксамид **54**. К перемешиваемому раствору 0.20 г (0.70 ммоль)



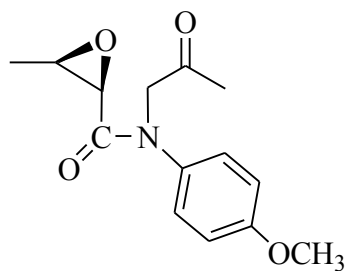
амида **53** и 0.12 мг (1.32 ммоль) β -металлилхлорида в 7 мл DCM при 0 °С добавляли 7 мл 50% раствора NaOH и 5 мг Bu₄NBr. Температуру реакционной массы подняли до комнатной и перемешивали 8 ч. Затем добавляли 2 мл

насыщенного раствора NaCl, органический слой отделяли, водный слой экстрагировали DCM (3×5 мл), объединенные экстракты промывали насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO₄, упаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO₂ (петролейный эфир-этилацетат, 7:3) и выделили 0.11 г (65%) амида **54**. Светло-желтое маслообразное вещество, $[\alpha]_D^{20} = +261^\circ$ (*c* 1.32, CH₂Cl₂). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1674, 1511, 1441, 1299, 1249, 1033.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 1.39 д (3H, CH₃, *J* 5.4 Гц), 1.75 с (3H, CH₃), 3.02 м (1H, H³), 3.24 д (1H, H², *J* 4.4 Гц), 3.82 с (3H, OCH₃), 4.14 д (1H, H^{1A'}, *J* 14.6 Гц), 4.45 д (1H, H^{1B'}, *J* 14.6 Гц), 4.68 с (1H, H^{3A'}), 4.82 с (1H, H^{3B'}), 6.89 д (2H, H_{аром}, *J* 8.7 Гц), 7.07 д (2H, H_{аром}, *J* 8.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ , м.д.: 13.28 (CH₃), 20.26 (CH₃), 53.58 (C³), 54.46 (OCH₃), 55.46 (C²), 55.48 (C^{1'}), 114.05 (C^{3'}), 114.82 (CH_{аром}), 128.96 (CH_{аром}), 133.18 (C^{2'}), 140.28 (C_{аром}-N), 159.25 (C_{аром}-OCH₃), 166.51 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 262 (100) [M+H]⁺. Найдено, %: C 68.79; H 7.48; N 5.51. C₁₅H₁₉NO₃. Вычислено, %: C 68.94; H 7.33; N 5.36.

(2R,3R)-N-(4-метоксифенил)-3-метил-N-(2-оксопропил)оксиран-2-

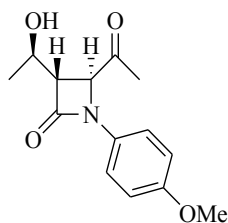
карбоксамид 50. Через раствор 0.10 г (0.38 ммоль) соединения **54** в 10 мл безводного DCM при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ и перемешивании пропускали озono-кислородную смесь до появления голубой окраски. Избыток O_3 из реакционной массы выдували аргоном, добавляли 1 мл Me_2S , перемешивали 30 мин при $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, затем 6 ч при комнатной температуре.



Реакционную массу промывали насыщенным раствором NaCl , органический слой отделяли, сушили MgSO_4 и упаривали. После очистки остатка на SiO_2 (петролейный эфир-этилацетат, 7:3) получали 0.05 г (50%) соединения **50**. Бесцветное маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = +18^{\circ}$ (c 1.0, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1751, 1632, 1450, 1341, 1221, 1129. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д.: 1.41 д (3H, CH_3 , J 5.4 Гц), 2.15 с (3H, CH_3), 3.03 м (1H, H^3), 3.29 д (1H, H^2 , J 4.4 Гц), 3.82 с (3H, OCH_3), 4.22 д (1H, $\text{H}^{1A'}$, J 17.7 Гц), 4.71 д (1H, $\text{H}^{1B'}$, J 17.7 Гц), 6.90 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.9 Гц), 7.25 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 13.14 (CH_3), 27.16 (CH_3), 53.76 (C^3), 54.18 (OCH_3), 55.52 (C^2), 59.58 ($\text{C}^{1'}$), 114.94 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.21 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 133.72 ($\text{C}_{\text{аром-N}}$), 159.53 ($\text{C}_{\text{аром-OCH}_3}$), 167.07 (CON), 201.68 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 264 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: C 63.99; H 6.32; N 5.50. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 63.87; H 6.51; N 5.32.

(3S,4S)-4-ацетил-3-((1R)-1-гидроксиэтил-1-(4-метоксифенил)азетидин-2-

он 6. В атмосфере аргона к перемешиваемому раствору 0.10 г (0.38 ммоль) амида **50** в 5 мл ТГФ при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ добавляли по каплям 0.57 мл (0.57 ммоль) 1 М раствора LiHMDS , реакционную массу перемешивали 1 ч. (ТСХ). Затем температуру смеси подняли до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, добавляли 1 мл насыщенного раствора NH_4Cl , ТГФ упаривали, продукт реакции экстрагировали DCM (3×5 мл), объединенные органические экстракты сушили MgSO_4 , упаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 (петролейный эфир-этилацетат, 7:3) и выделили 0.067 г (67%) азетидинона **6**. $[\alpha]_D^{20} = -110^{\circ}$ (c 1.0, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H

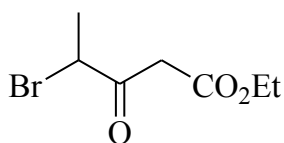


(CDCl₃), δ , м.д.: 1.37 д (3H, CH₃, J 6.3 Гц), 2.23 с (3H, CH₃), 3.15 д.д (1H, H³, J 2.4 Гц, J 5.1 Гц), 3.77 с (3H, OCH₃), 4.32 пент (1H, CH-OH, J 5.9 Гц), 4.55 д (1H, H⁴, J 2.4 Гц), 6.84 д (2H, H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.19 д (2H, H_{аром}, J 8.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ , м.д.: 21.74 (CH₃), 25.86 (CH₃), 55.52 (OCH₃), 59.95 (C³), 61.53 (C⁴), 64.89 (CH-OH), 114.56 (C_{аром}), 117.95 (C_{аром}), 130.83 (C_{аром}), 156.58 (C_{аром}-OMe), 163.34 (CONH), 205.58 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 264 [M+H]⁺ (100), 305 [M+H+MeCN]⁺ (100). Найдено, %: С 63.97; Н 6.38; N 5.48. C₁₄H₁₇NO₄. Вычислено, %: С 63.87; Н 6.51; N 5.32.

3.3 К разделу 2.3. Синтез бромпроизводных и формирование C⁴ боковой цепи в азетидинонах

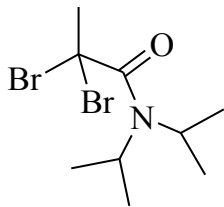
Общая методика реакции хлорангидрида α -бромпропионовой кислоты 59 с литийпроизводным этилацетата 60. К раствору 0.47 г (4.70 ммоль) *i*-Pr₂NH в 10 мл безводного ТГФ при -40 °С в атмосфере аргона добавляли 4.70 мл (4.70 ммоль) 1.0 н раствора *n*-BuLi. Реакционную смесь перемешивали 30 мин при -40 °С → 0 °С, затем при -78 °С по каплям добавляли 0.45 мл (4.70 ммоль) этилацетата. После перемешивания реакционной смеси при -40 °С в течение 30 мин по каплям добавляли раствор хлорангидрида α -бромпропионовой кислоты 59 в безводном ТГФ при -78 °С. Реакционную массу перемешивали при -78 °С (условия см. на схемах 2.20, 2.22), разлагали добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl, добавляли равный объем этилацетата, органический слой промывали насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO₄. После упаривания растворителя в вакууме и очистки остатка с помощью колоночной хроматографии на SiO₂ (петролейный эфир-этилацетат, 50:1 → 10:1) выделяли продукты реакций 58, 62-64 в зависимости от условий реакций (условия и выходы см. на схемах 2.20, 2.21).

Этил-4-бром-3-оксопентаноат 58 [186]. Светло-желтое маслообразное вещество. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1748, 1718, 1653, 1444, 1368, 1316, 1234, 1191, 1026. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.27 т (3H, CH₃, J 7.1 Гц), 1.76 д (3H, CH₃, J 6.7 Гц), 3.64 д (1H,



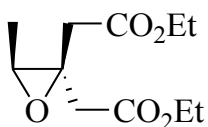
$H^{2A'}$, J 16.1 Гц), 3.83 д (1H, $H^{2B'}$, J 16.1 Гц), 4.19 к (2H, OCH_2 , J 7.1 Гц), 4.62 к (1H, $CHBr$, J 6.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.06 (CH_3), 19.63 (CH_3), 45.26 (C^2), 47.13 ($CHBr$), 61.65 (OCH_2), 167.00 (CO_2), 196.44 ($C=O$). Енольная форма **58a**. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), 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 62. Белые кристаллы. Т.пл. 80-82 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1652, 1637, 1464, 1457, 1439, 1377, 1319, 1206, 1139,



1064, 1052, 1032, 585. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), 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, %: С 34.22, Н 5.57, Br 50.61, N 4.58. $C_9H_{17}Br_2NO$. Вычислено, %: С 34.31, Н 5.44, Br 50.73, N 4.45.

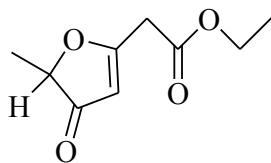
Диэтил-2,2'-(3-метилоксиран-2,2-диил)диацетат 63. Светло-желтое маслообразное вещество. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1733, 1465, 1372, 1267, 1182, 1102,



1032. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), 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 кв (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, %: С 57.25, Н 7.97. $C_{11}H_{18}O_5$. Вычислено, %: С 57.38, Н 7.88.

Этил(5-метил-4-оксо-4,5-дигидрофуран-2-ил)ацетат 64. Светло-желтое маслообразное вещество. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1757, 1739, 1645, 1447, 1373, 1324, 1294, 1250, 1164, 1068, 1026, 952, 874. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.27 т (3H,

CH₃, J 7.1 Гц), 1.44 д (3H, CH₃, J 6.9 Гц), 3.30 д (1H, H^{2A'}, J 17.3 Гц), 3.49 д (1H, H^{2B'},

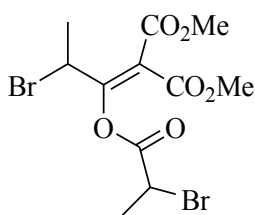


J 17.3 Гц), 4.19 кв. (2H, OCH₂, J 7.1 Гц), 5.13 кв (1H, H⁵, J 6.9 Гц), 6.02 с (1H, H³). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 14.09 (CH₃), 18.00 (CH₃), 33.70 (C²), 61.77 (OCH₂), 80.14 (C⁵), 118.75 (C³), 164.79 (CO₂), 167.86 (C²), 172.13 (C⁴=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 185 (100) [M+H]⁺. Найдено, %: С 58.78, Н 6.61. С₉Н₁₂О₄.

Вычислено, %: С 58.69, Н 6.57.

Диметил{2-бром-1-[(2-бромпропаноил)окси]пропилиден}малонат 68. В

атмосфере аргона при -30 °С к суспензии 0.19 г (4.92 ммоль) 60 % NaN 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 °С добавляли раствор 1.29 г

(7.56 ммоль) хлорангидрида бромпропионовой кислоты **59** в 2 мл безводного ТГФ.

Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 0.5 ч, затем постепенно поднимали температуру до комнатной, разлагали добавлением насыщенного

водного раствора NH₄Cl, добавляли равный объем этилацетата, органический слой промывали насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO₄. После упаривания

растворителя в вакууме и очистки остатка с помощью колоночной хроматографии на SiO₂ (петролейный эфир-этилацетат, 10:1→5:1) выделяли 0.86 г (56%)

соединения **68**. 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 (CDCl₃), δ , м.д.: 1.81 д (3H, CH₃, J 6.9 Гц), 1.91 д (3H, CH₃, J 7.0 Гц), 1.93 д (3H, CH₃, J 6.9 Гц), 3.74 с (3H, OCH₃), 3.85 с (3H, OCH₃), 4.56 пент (1H, CH-Br, J 6.9

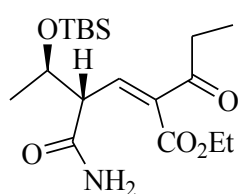
Гц), 5.31 кв (1H, CH-Br, J 6.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 21.35 (CH₃), 22.15 (CH₃), 21.19 (CH₃), 22.15 (CH₃), 38.71 (CHBr), 38.98 (CHBr), 41.14 (CHBr),

41.21 (CHBr), 52.84 (OCH₃), 53.15 (OCH₃), 117.39 (CH=) 117.43 (CH=), 158.73, 159.04 (CO₂), 162.25 (CO₂), 162.29 (CO₂), 163.59 (O-CH=), 166.18 (CO₂), 166.64 (CO₂).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 266 (100) [M-Me(Br)C=C=O-H]⁻. Найдено, %: С 32.71; Н 3.67; Br 39.70. С₁₁Н₁₄Br₂О₆. Вычислено, %: С 32.86; Н 3.51; Br 39.75.

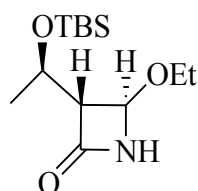
Zn-промотирующая реакция азетидин-2-она 1a с этил 4-бром-3-оксопентаноатом 58. Смесь 0.25 г (0.89 ммоль) азетидинона **1a**, 0.20 г (0.89 ммоль) бромида **58**, 0.09 г (1.34 ммоль) Zn в 10 мл абс. ТГФ перемешивали 12 ч (контроль ТСХ). Реакционную смесь отфильтровали, упаривали. После очистки остатка с помощью колоночной хроматографии на SiO₂ (петролейный эфир-этилацетат, 3:1) выделили 0.12 г (38%) амина **70**, 0.02 г (8%) лактама **71** [166].

Этил (2Z,4S,5R)-4-(аминокарбонил)-5-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-пропионилгекс-2-еноат 70. Светло-желтое маслообразное вещество.



$[\alpha]_D^{20} = -42^\circ$ (*c* 0.33, DCM). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3428, 3345, 3191, 1724, 1686, 1624, 1472, 1378, 1253, 1217, 1095, 1024. Спектр ЯМР ¹H (ацетон-d₆) δ , м.д.: 0.084 с (6H, CH₃), 0.87 с (9H, CH₃), 1.04 т (3H, CH₃, *J* 7.2 Гц), 1.17 д (3H, CH₃, *J* 6.1 Гц), 1.28 т (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 2.68 д.к (1H, CH^A, *J* 7.2, 17.7 Гц), 2.75 д.к (1H, CH^B, *J* 7.2, 17.7 Гц), 3.37 д.д (1H, H⁴, *J* 5.5, 10.8 Гц), 4.26 к (2H, OCH₂, *J* 7.1 Гц), 4.33 д.к (1H, CHOTBS, *J* 6.1, 5.5 Гц), 6.56 уш.с (1H, NH), 6.81 уш.с (1H, NH), 7.02 д (1H, H³, *J* 10.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ацетон-d₆) δ , м.д.: -4.58 (CH₃), -4.11 (CH₃), 8.16 (CH₃), 14.53 (CH₃), 18.59 (C_q-Si), 22.50 (CH₃), 26.27 (CH₃), 26.34 (CH₃), 32.80 (CH₂), 55.98 (C⁴), 61.86 (OCH₂), 70.74 (CHOTBS), 139.61 (C²), 143.60 (C³), 167.00 (C=O), 171.98 (C=O), 198.15 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 372 (100) [*M*+H]⁺, 328 (33) [*M*-OC₂H₅+H]⁺. Найдено, %: C 58.31, H 8.82, N 3.84, Si 7.41. C₁₈H₃₃NO₅Si. Вычислено, %: C 58.19, H 8.95, N 3.77, Si 7.56.

(3R,4R)-3-((1R)-1-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)-4-этоксазетидин-2-он 71. Кристаллы белого цвета. Т.пл. 58-60 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3204,

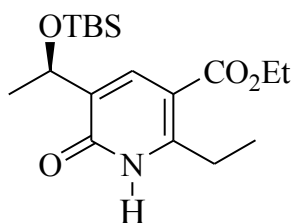


1761, 1716, 1650, 1477, 1373, 1251, 1110, 1069. Спектр ЯМР ¹H (ацетон-d₆) δ , м.д.: 0.074 с (3H, CH₃), 0.092 с (3H, CH₃), 0.88 с (9H, CH₃), 1.18 т (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.24 д (3H, CH₃, *J* 6.3 Гц), 2.90 д.д (1H, H³, *J* 1.1, 4.5 Гц), 3.53 д.к (1H, OCH^A, *J* 7.1, 9.3 Гц), 3.59 д.к (1H, OCH^B, *J* 7.1, 9.3 Гц), 4.14 д.к (1H, CHOTBS, *J* 4.5, 6.3 Гц), 5.03 д (1H, H⁴, *J* 1.1 Гц), 8.02 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ацетон-d₆) δ , м.д.: -4.83 (CH₃), -4.13 (CH₃), 15.50 (CH₃), 18.52 (C_q-Si), 22.75 (CH₃), 26.16 (CH₃), 63.98 (OCH₂), 65.61 (C³), 66.35

($\underline{\text{C}}\text{HOTBS}$), 80.92 (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).

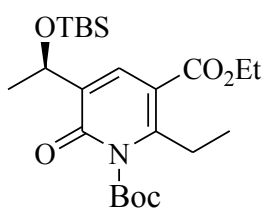
Превращения амина 70 в среде $\text{Woc}_2\text{O}-\text{NEt}_3\text{-DMAP-DCM}$. К раствору 0.10 г (0.27 ммоль) амида **70** в 7 мл безводном DCM добавляли 0.12 г (0.54 ммоль) Woc_2O , 3 мг (0.027 ммоль) DMAP, 0.09 мл (0.68 ммоль) NEt_3 . Реакционную смесь перемешивали 5 ч (контроль ТСХ). После упаривания растворителя в вакууме и очистки остатка с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 (петролейный эфир-этилацетат, 7:1 \rightarrow 3:1) выделили 0.005 г (5%) **74**, 0.028 г (23%) **75**, 0.034 г (27%) **76**, 0.01 г (7%) **77**.

Этил 5-((1R)-1-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)-2-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат 74. Кристаллы белого цвета. Т.пл.



114-115 °C. $[\alpha]_D^{20} = +38^\circ$ (c 1.0, DCM). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1718, 1643, 1462, 1220, 1103. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6) δ , м.д.: 0.037 с (3H, CH_3), 0.10 с (3H, CH_3), 0.94 с (9H, CH_3), 1.32 т (3H, CH_3 , J 7.5 Гц), 1.36 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.39 д (3H, CH_3 , J 6.2 Гц), 3.05 д.к (1H, CH^A , J 7.5, 13.4 Гц), 3.15 д.к (1H, CH^B , J 7.5, 13.4 Гц), 4.27 д.к (1H, OCH^A , J 7.2, 10.8 Гц), 4.33 д.к (1H, OCH^B , J 7.2, 10.8 Гц), 4.96 к (1H, $\underline{\text{C}}\text{HOTBS}$, J 6.2 Гц), 8.25 с (1H, H^4), 12.2 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6) δ , м.д.: -5.04 (CH_3), -4.79 (CH_3), 13.59 (CH_3), 14.19 (CH_3), 18.17 ($\text{C}_q\text{-Si}$), 23.86 (CH_3), 25.64 (CH_2), 25.84 (CH_3), 60.71 (OCH_2), 65.38 ($\underline{\text{C}}\text{HOTBS}$), 108.46 (C^3), 133.32 (C^5), 137.50 (C^4), 155.52 (C^2), 163.14 ($\text{C}=\text{O}$), 164.91 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 354 (75) [$M+\text{H}$] $^+$, 263 (37), 222 (100). Найдено, %: C 61.29, H 8.73, N 3.79, Si 7.99. $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{Si}$. Вычислено, %: C 61.15, H 8.84, N 3.96, Si 7.94.

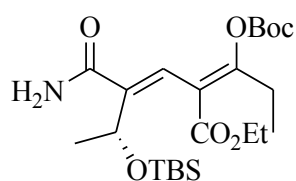
1-трет-Бутил 3-этил 5-((1R)-1-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)-2-этил-6-оксопиридин-1,3(6H)-дикарбоксилат 75. Бесцветное маслообразное



вещество. $[\alpha]_D^{20} = +55^\circ$ (c 1.0, DCM). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1763, 1726, 1566, 1463, 1370, 1257, 1233, 1140, 1103. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6) δ , м.д.: 0.004 с (3H, CH_3), 0.10 с (3H, CH_3), 0.93 с (9H, CH_3), 1.23 т (3H, CH_3 , J 7.5 Гц), 1.33 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц),

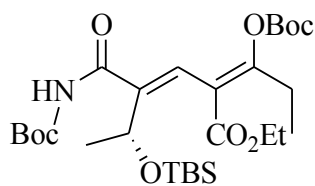
1.37 д (3H, CH₃, *J* 6.3 Гц), 1.54 с (9H, CH₃), 3.08 м (2H, CH₂), 4.37 м (2H, OCH₂), 5.04 к (1H, CHOTBS, *J* 6.3 Гц), 8.49 с (1H, H⁴). Спектр ЯМР ¹³C (ацетон-d₆) δ, м.д.: -5.79 (CH₃), -5.68 (CH₃), 12.86 (CH₃), 13.56 (CH₃), 17.79 (C_q-Si), 24.80 (CH₃), 25.27 (CH₃), 26.80 (CH₃), 28.84 (CH₂), 60.98 (OCH₂), 64.83 (CHOTBS), 83.86 (C_q-Boc), 124.07 (C³), 130.12 (C⁵), 139.43 (C⁴), 149.98 (C=O), 154.85 (C²), 162.38 (C=O), 165.38 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 354 (37), 263 (37), 222 (100). Найдено, %: С 60.73, Н 8.79, N 3.21, Si 6.11. C₂₃H₃₉NO₆Si. Вычислено, %: С 60.89, Н 8.67, N 3.09, Si 6.19.

Этил (2*E*,3*E*,5*R*)-4-(аминокарбонил)-2-{1-[(*трет*-бутоксикарбонил)окси]пропилиден}-5-{[(*трет*-бутил(диметил)силил)окси]гекс-3-еноат 76.



Бесцветное маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = +50^\circ$ (*c* 1.0, DCM). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3419, 3181, 1763, 1722, 1682, 1626, 1604, 1463, 1371, 1235, 1147, 1126, 1003. Спектр ЯМР ¹H (ацетон-d₆) δ, м.д.: 0.04 с (3H, CH₃), 0.086 с (3H, CH₃), 0.88 с (9H, CH₃), 1.14 т (3H, CH₃, *J* 7.6 Гц), 1.27 т (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.43 д (3H, CH₃, *J* 6.5 Гц), 1.46 с (9H, CH₃), 2.66 д.к (1H, CH^A, *J* 7.6, 14.5 Гц), 2.81 д.к (1H, CH^B, *J* 7.6, 14.5 Гц), 4.23 к (2H, OCH₂, *J* 7.1 Гц), 4.67 к (1H, CHOTBS, *J* 6.5 Гц), 6.54 уш.с (1H, NH₂), 6.85 с (1H, H³), 7.24 уш.с (1H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (ацетон-d₆) δ, м.д.: -5.83 (CH₃), -5.77 (CH₃), 10.85 (CH₃), 13.53 (CH₃), 17.57 (C_q-Si), 21.37 (CH₃), 25.19 (CH₃), 25.39 (CH₂), 26.81 (CH₃), 60.95 (OCH₂), 66.21 (CHOTBS), 83.63 (C_q-Boc), 118.15 (C²), 127.29 (C³), 139.30 (C⁴), 149.08 (C=O), 161.29 (C^{1'}), 165.48 (C=O), 166.63 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 472 (70) [*M*+H]⁺, 240 (70), 223 (100). Найдено, %: С 58.69, Н 8.59, N 2.78, Si 5.99. C₂₃H₄₁NO₇Si. Вычислено, %: С 58.57, Н 8.76, N 2.97, Si 5.95.

Этил (2*E*,3*E*,5*R*)-4-{[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]карбонил}-2-{1-[(*трет*-бутоксикарбонил)окси]пропилиден}-5-{[(*трет*-бутил(диметил)силил)окси]гекс-3-еноат 77. Светло-желтое маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = +48^\circ$ (*c* 0.5,

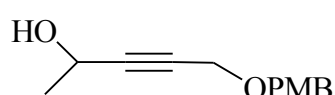


DCM). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3292, 1781, 1763, 1718, 1617, 1507, 1369, 1316, 1248, 1235, 1145, 1128, 1069. Спектр ЯМР ¹H (ацетон-d₆) δ, м.д.: 0.068 с (3H, CH₃), 0.14 с (3H, CH₃), 0.94 с (9H, CH₃), 1.15 т (3H, CH₃, *J* 7.5 Гц), 1.28 т (3H, CH₃, *J* 7.1

Гц), 1.42 д (3H, CH₃, *J* 6.5 Гц), 1.46 с (9H, CH₃), 1.47 с (9H, CH₃), 2.69 д.к (1H, CH^A, *J* 7.5, 14.9 Гц), 2.85 д.к (1H, CH^B, *J* 7.5, 14.9 Гц), 4.24 к (2H, OCH₂, *J* 7.1 Гц), 4.67 к (1H, OCH-OTBS, *J* 6.5 Гц), 6.86 с (1H, CH=), 9.85 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ацетон-d₆) δ, м.д.: -5.01 (CH₃), 11.70 (CH₃), 14.41 (CH₃), 18.37 (C_q-Si), 22.19 (CH₃), 26.05 (CH₃), 26.33 (CH₂), 27.68 (CH₃), 28.21 (CH₃), 62.06 (OCH₂), 66.79 (CHOTBS), 81.64 (C_q-Вос), 84.92 (C_q-Вос), 118.40 (C²), 130.96 (C³), 139.23 (C⁴), 149.56 (C=O), 149.83 (C=O), 163.32 (C^{1'}), 164.26 (C=O), 165.89 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 570 (31) [M-H]⁻, 506 (93), 338 (100). Найдено, %: С 58.98, Н 8.51, N 2.58, Si 4.84. С₂₈Н₄₉NO₉Si. Вычислено, %: С 58.82, Н 8.64, N 2.45, Si 4.91.

Соединение **79** получено по известной методике согласно [187].

5-(4-Метоксибензилокси)пент-3-ин-2-ол 80. К перемешиваемому раствору 0.5 г (2.8 ммоль) соединения **79** в 10 мл абсолютного ТГФ при -78 °С добавляли



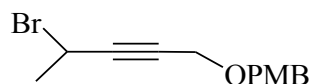
3.2 мл (3.4 ммоль) 1.1 М раствора BuLi в гексане,

реакционную смесь перемешивали 35-40 мин при этой температуре. Затем добавляли по каплям раствор 0.19 мл (3.4 ммоль) ацетальдегида в 5 мл ТГФ и реакционную смесь перемешивали 1 ч при -78 °С, разлагали добавлением 3-4 мл насыщенного раствора NH₄Cl, ТГФ упаривали. Продукт экстрагировали DCM (3×10 мл), объединенные экстракты сушили MgSO₄, упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир-этилацетат, 2:1) и получали 0.30 г (40%) соединения **80**. *R_f* 0.59. Бесцветное маслообразное вещество. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, 500 МГц), δ, м.д.: 1.47 д (3H, CH₃, *J* 6.6 Гц), 2.04 уш.с (1H, OH), 3.80 с (3H, OCH₃), 4.16 д (2H, OCH₂, *J* 1.2 Гц), 4.52 с (2H, OCH₂), 4.59 м (1H, OCH), 6.89 д (2H, H_{аром}, *J* 8.6 Гц), 7.28 д (2H, H_{аром}, *J* 8.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, 125 МГц), δ, м.д.: 24.34 (CH₃), 55.26 (OCH₃), 56.96 (OCH₂), 58.29 (C²), 71.26 (OCH₂), 79.91 и 88.39 (C≡C), 118.80 (C_{аром}), 129.33 (C_{аром}), 129.75 (C_{аром}), 159.34 (C_{аром}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 238 [M+H₂O]⁺ (33), 121 [CH₂C₆H₄OCH₃]⁺ (100).

1-[(4-Бромпент-2-ин-1-илокси)метил]-4-метоксибензол 81. К

перемешиваемому раствору 0.38 г (1.70 ммоль) соединения **80** и 0.50 г (1.90 ммоль) PPh₃ в 10 мл безводного MeCN при комнатной температуре добавляли порциями

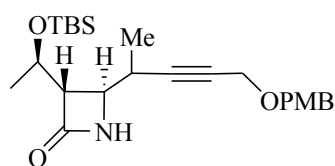
0.62 г (1.90 ммоль) CBr_4 . Реакционную массу перемешивали в течение 12 ч при



комнатной температуре, затем растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с SiO_2

(петролейный эфир-этилацетат, 4:1) и получали 0.31 г (61%) соединения **81**. R_f 0.43 (петролейный эфир-этилацетат, 4:1). Бесцветное маслообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.93 д (3H, CH_3 , J 6.9 Гц), 3.81 с (3H, OCH_3), 4.19 д (2H, OCH_2 , J 1.7 Гц), 4.56 с (2H, OCH_2), 4.68 м (1H, CHBr), 6.89 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.6 Гц), 7.29 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 27.30 (CH_3), 30.89 (CHBr), 55.26 (OCH_3), 56.90 (OCH_2), 71.27 (OCH_2), 82.25 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 86.41 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 113.83 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.24 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.64 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 159.40 ($\text{C}_{\text{аром}}$). Найдено, %: C 55.53, H 5.12, Br 28.48. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrO}_2$. Вычислено, %: C 55.14, H 5.34, Br 28.22.

(3*S*,4*R*)-3-((1*R*)-1-{*трет*-Бутил(диметил)силил]окси}этил)-4-{4-[(4-метоксибензил)окси]-1-метилбут-2-ин-1-ил}азетидин-2-он **7.** Смесь 0.12 г (0.42



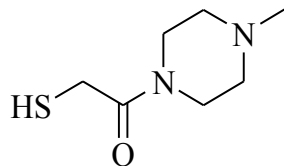
ммоль) азетидинона **1a**, 0.35 г (1.20 ммоль) бромида **81** и 0.19 г (2.9 ммоль) Zn в 10 мл безводного ТГФ кипятили 30 мин до израсходования **81** (контроль ТСХ). Реакционную

смесь отфильтровали, растворитель упаривали. После очистки с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 (петролейный эфир-этилацетат, 4:1) получали 0.11 г (56%) азетидинона **7** в виде смеси изомеров в соотношении 3:2 (ЯМР ^1H). Бесцветное маслообразное вещество. R_f 0.54 (петролейный эфир-этилацетат, 4:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3244, 2955, 2931, 2856, 1734, 1613, 1514, 1444, 1374, 1360, 1303, 1249, 1174, 1143, 1095, 1078, 1036, 1011, 988, 959, 834, 812, 777, 726. Основной изомер. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц) δ , м.д.: 0.12 с (6H, SiCH_3), 0.94 с (9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.29 д (3H, CH_3 , J 7.4 Гц), 1.30 д (3H, CH_3 , J 6.1 Гц), 2.69 кв (1H, H^1 , J 7.1 Гц), 2.89 д.д (1H, H^3 , J 3.5, 1.4 Гц), 3.62 д.д (1H, H^4 , J 7.5, 1.9 Гц), 3.85 с (3H, OCH_3), 4.18 д (2H, OCH_2 , J 1.8 Гц), 4.23 кв (1H, CHOTBS , J 5.5 Гц), 4.56 с (2H, OCH_2), 6.20 с (1H, NH), 6.94 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.7 Гц), 7.33 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (500 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 4.35 (CH_3), 17.79 (CH_3), 17.90 (Me_3CSi), 22.81 (CH_3), 25.73 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.21 (C^1), 55.22 (OCH_3), 54.59 (C^3), 57.08 (OCH_2), 62.12 (C^4), 65.32 (CHOTBS), 71.20 (OCH_2), 78.44 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 86.79 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 113.77 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.44

($C_{аром}$), 129.68 ($C_{аром}$), 159.30 ($C_{аром}$), 168.11 (CO). Минорный изомер. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$) δ , м.д.: 0.13 с (6H, $SiCH_3$), 0.94 с (9H, $SiC(CH_3)_3$), 1.28 д (3H, CH_3 , J 7.4 Гц), 1.30 д (3H, CH_3 , J 6.1 Гц), 2.81 кв (1H, H^1 , J 6.7 Гц), 3.04 м (1H, H^3), 3.71 д.д (1H, H^4 , J 6.3, 1.9 Гц), 3.85 с (3H, OCH_3), 4.16 д (2H, OCH_2 , J 1.8 Гц), 4.28 д.д (1H, $CHOTBS$, J 3.9, 6.3 Гц), 4.55 с (2H, OCH_2), 6.19 с (1H, NH), 6.93 д (2H, $H_{аром}$, J 8.9 Гц), 7.33 д (2H, $H_{аром}$, J 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (500 МГц, $CDCl_3$) δ , м.д.: 4.99 (CH_3), 17.73 (CH_3), 17.90 (Me_3CSi), 22.88 (CH_3), 25.73 ($C(CH_3)_3$), 30.43 ($C^{1''}$), 55.22 (OCH_3), 53.61 (C^3), 57.08 (OCH_2), 62.92 (C^4), 64.73 ($CHOTBS$), 71.13 (OCH_2), 78.62 и 86.59 ($C\equiv C$), 113.80 ($C_{аром}$), 129.38 ($C_{аром}$), 129.70 ($C_{аром}$), 159.30 ($C_{аром}$), 168.72 (CO). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 432 [MH] $^+$ (100), 312 [$MH-CHC_6H_4OCH_3$] $^+$ (21), 241 (29), 121 [$CH_2C_6H_4OCH_3$] $^+$ (71).

3.4 К разделу 2.4. Синтез модифицированных при C^3 карбапенемов

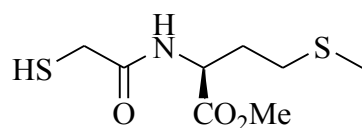
2-(4-Метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтантол 84. К перемешиваемому раствору 0.2 г (1.35 ммоль) 2-этокситиоланона **88** в 8 мл безводного Et_2O добавляли



0.12 мл (1.04 ммоль) *N*-метилпиперазина **89**, реакцию массу перемешивали 2 ч (контроль ТСХ), упаривали. После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO_2 ($CHCl_3$ - $MeOH$, 50:1 \rightarrow 20:1) получали 0.15 г (88%) соединения **84**. Светло-желтое маслообразное вещество. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1630, 1450, 1367, 1292, 1220, 1135, 1000. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 2.28 с (3H, CH_3), 2.36 т (2H, $H^3_{пипер}$, J 5.1 Гц), 2.41 т (2H, $H^5_{пипер}$, J 5.1 Гц), 3.30 д (2H, S- CH_2 , J 3.7 Гц), 3.46 т (2H, $H^2_{пипер}$, J 5.1 Гц), 3.60 т (2H, $H^6_{пипер}$, J 5.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 125 МГц), δ , м.д.: 26.05 (S- CH_2), 41.99 ($C^6_{пипер}$), 45.97 (CH_3), 46.10 ($C^2_{пипер}$), 54.45 ($C^5_{пипер}$), 54.89 ($C^3_{пипер}$), 168.31 (CON). Масс-спектр m/z ($I_{отн.}$, %): 175 [$M+H$] $^+$ (100). Найдено, %: C 48.14, H 8.19, N 16.29, S 18.31. $C_7H_{14}N_2OS$. Вычислено, %: C 48.25, H 8.10, N 16.08, S 18.40.

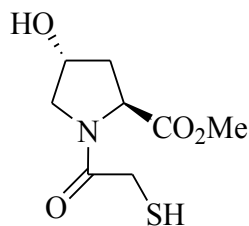
Метил *N*-(меркаптоацетил)-*L*-метионинат 85. К суспензии 0.28 г (1.40 ммоль) гидрохлорида метилового эфира *L*-метионина **21** в 15 мл безводного DCM добавляли 0.19 мл (1.40 ммоль) NEt_3 , перемешивали 30 мин, затем добавляли 0.27

г (1.82 ммоль) 2-этокситиоланона **88**. Реакционную смесь перемешивали 12 ч, упаривали. После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO₂ получали 0.24 г (72%) амида **85**. Светло-желтое маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = +32.2^\circ$ (*c*



1.00, DCM). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3287, 1745, 1736, 1656, 1651, 1541, 1436, 1215, 1174. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.95 т (1H, SH, *J* 9.0 Гц), 2.03 кв (1H, CH₂, *J* 7.0 Гц), 2.20 м (1H, CH₂), 2.09 с (3H, S-CH₃), 2.50 м (2H, CH₂), 3.27 д (2H, HSCH₂, *J* 9.0 Гц), 3.76 с (3H, OCH₃), 4.70 д.д.д (1H, N-CH, *J* 5.2, 7.5, 12.7 Гц), 7.28 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ , м.д.: 15.52 (CH₃), 28.25 (CH₂), 29.93 (CH₂), 31.45 (CH₂), 51.83 (OCH₃), 52.67 (CH), 169.27 (N-CO), 172.11 (CO₂). Масс-спектр *m/z* (*I*_{отн.}, %): 238 [*M*+*H*]⁺ (100). Найдено, %: С 40.32, Н 6.49, N 5.81, S 27.11. С₈H₁₅NO₃S₂. Вычислено, %: С 40.48, Н 6.37, N 5.90, S 27.02.

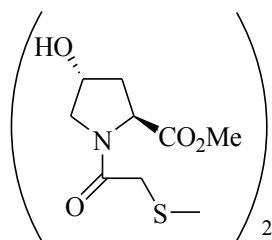
Метил (4*R*)-4-гидрокси-1-(меркаптоацетил)-*L*-пролинат **86.** К раствору 0.5 г (2.75 ммоль) гидрохлорида метилового эфира *транс*-4-*L*-гидроксипролина **90**



в 15 мл безводного DCM добавляли 0.42 мл (2.96 ммоль) NEt₃, перемешивали 15 мин, затем добавляли 0.53 г (3.57 ммоль) 2-этокситиоланона **88**. Реакционную смесь перемешивали 12 ч, упаривали. После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO₂ получали 0.33 г (55%) тиола **86** и 0.12 г (10%) димера **91**. Кристаллы белого цвета. Т.пл. 110-112 °С. $[\alpha]_D^{20} = +94^\circ$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3463, 1734, 1636, 1457, 1377, 1366, 1216. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 2.08 м (1H, H^{3A}, SH), 2.30 м (1H, H^{3B}), 3.12 уш.с (1H, OH), 3.30 д (2H, CH₂S, *J* 7.4 Гц), 3.58 м (1H, H^{5A}), 3.73 с (3H, OMe), 3.58 д.д (1H, H^{5B}, *J* 4.3 Гц), 4.56 м (2H, H², H⁴). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ , м.д.: 27.24 (CH₂SH), 37.75 (C³), 52.46 (OCH₃), 55.42 (C⁵), 58.08 (C²), 70.27 (C⁴), 169.12 (C=O), 172.53 (CO₂CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 220 (100) [*M*+*H*]⁺. Найдено, %: С 43.75, Н 5.79, N 6.45, S 14.53. С₈H₁₃NO₄S. Вычислено, %: С 43.82, Н 5.98, N 6.39, S 14.62.

2',2''-Тиобис(метил(4*R*)-4-гидрокси-1-(меркаптоацетил)-*L*-пролинат) **91.** Кристаллы белого цвета. Т.пл. 141-143 °С. $[\alpha]_D^{20} = -108^\circ$ (*c* 1.0, MeOH). ИК спектр,

ν , cm^{-1} : 3393, 1730, 1617, 1433, 1417, 1209, 1199, 1179, 1084, 755. Спектр ЯМР ^1H

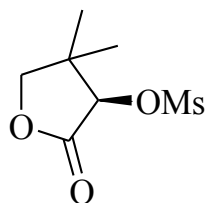


(CDCl_3) δ , м.д.: 2.0 м (2H, H^{3A}), 2.37 м (1H, H^{3A}), 3.40 д (1H, CH^AS , J 14.2 Гц), 3.68 д (1H, CH^BS , J 14.2 Гц), 3.69-3.75 м (2H, H^{5A} , OH), 3.72 с (3H, OCH_3), 3.89 м (1H, H^{5B}), 4.46 м (1H, H^2), 4.68 м (1H, H^4). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 38.03 (CH_2S), 40.44 (C^3), 52.47 (OCH_3), 56.17 (C^5), 58.20 (C^2), 70.66 (C^4),

168.42 ($\text{C}=\text{O}$), 172.51 (CO_2CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 437 (100) [$M+\text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 44.18, Н 5.57, N 6.32, S 14.75. $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2$. Вычислено, %: С 44.03, Н 5.54, N 6.42, S 14.69.

(3R)-4,4-Диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил метансульфонат 93.

К раствору 1.0 г (7.68 ммоль) *D*-(-)-пантолактона **92** в 15 мл безводного DCM добавляли 1.59 мл (11.53 ммоль) NEt_3 , затем 0.83 мл (10.76 ммоль)



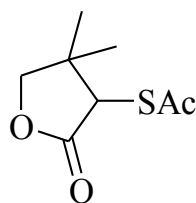
MsCl . Реакционную смесь перемешивали 12 ч, промывали H_2O (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили MgSO_4 , отфильтровали, растворитель отгоняли в вакууме. После очистки

остатка колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир-этилацетат, 9:1 \rightarrow 4:1) получали 1.45 г (91%) мезилата **93**. Кристаллы белого цвета. Т.пл. 54-55

$^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} = +16^\circ$ (c 1.0, DCM). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1781, 1480, 1350, 1183, 1070, 979, 852. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.15 с (3H, CH_3), 1.26 с (3H, CH_3), 3.27 с (3H, CH_3), 4.05 д (1H, H^{5A} , J 9.1 Гц), 4.09 д (1H, H^{5B} , J 9.1 Гц), 4.97 с (1H, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 19.65 (CH_3), 22.27 (CH_3), 39.83 (CH_3), 40.40 (C^4), 76.33 (C^5), 81.50 (C^3), 171.46 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 40.49, Н 5.70, S 15.51. $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 40.38, Н 5.81, S 15.40.

(\pm)-[4,4-диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил] этантиоат 94.

К раствору 0.20 г (0.96 ммоль) мезилата **93** в 10 мл безводного MeCN при комнатной температуре добавляли 0.25 г (2.21 ммоль) AcSK. Реакционную



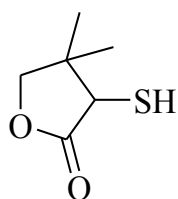
массу кипятили с обратным холодильником 12 ч (контроль ТСХ), упаривали, остаток разбавляли EtOAc, промывали 5% раствором HCl до pH 5, насыщенными растворами NaHCO_3 , NaCl .

Объединенные органические слои сушили MgSO_4 , отфильтровали, упаривали.

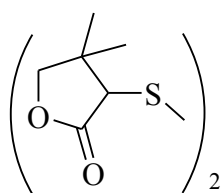
После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир-этилацетат, 9:1→6:1) получали 0.13 г (73%) тиоацетата **94**. Бесцветное маслообразное вещество. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1780, 1703, 1699, 1362, 1128, 1028, 1012, 952, 931. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.05 с (3H, CH₃), 1.16 с (3H, CH₃), 2.45 с (3H, CH₃), 4.07 д (1H, H^{5A}, *J* 8.8 Гц), 4.09 д (1H, H^{5B}, *J* 8.8 Гц), 4.35 с (1H, H³). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ , м.д.: 22.58 (CH₃), 23.31 (CH₃), 30.35 (CH₃), 40.73 (C⁴), 52.59 (C³), 78.06 (C⁵), 174.07 (C=O), 192.70 (S-C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 189 (100) [*M*+H]⁺. Найдено, %: C 51.12, H 6.34, S 17.11. C₈H₁₂O₃S. Вычислено, %: C 51.04, H 6.43, S 17.03.

Гидролиз ацетатной группы. К раствору 0.20 г (1.06 ммоль) тиоацетата **94** в 10 мл ТГФ-Н₂O (2:1) при комнатной температуре добавляли 0.08 г (3.18 ммоль) LiOH. Реакционную массу перемешивали 3 ч (контроль ТСХ), затем растворитель упаривали, подкисляли 5% HCl (pH=5). Продукт экстрагировали CHCl₃ (3×15). Объединенные органические слои сушили MgSO₄, отфильтровывали, упаривали. После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир-этилацетат, 9:1→6:1) получили 0.08 г (53%) меркаптана **87** и 0.04 г (13%) димера **95**.

4,4-диметил-3-меркаптодигидрофуран-2(3H)-он 87. Светло-желтое маслообразное вещество. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1778, 1463, 1277, 1021, 1005, 952, 931.



Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.08 с (3H, CH₃), 1.18 с (3H, CH₃), 1.81 д (1H, SH, *J* 6.9 Гц), 3.44 д (1H, H³, *J* 6.9 Гц), 3.93 д (1H, H^{5A}, *J* 8.8 Гц), 4.09 д (1H, H^{5B}, *J* 8.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ , м.д.: 21.00 (CH₃), 24.32 (CH₃), 40.83 (C⁴), 48.27 (C³), 77.72 (C⁵), 175.79 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 145 (100) [*M*-H]⁻. Найдено, %: C 49.38, H 6.77, S 22.02. C₆H₁₀O₂S. Вычислено, %: C 49.29, H 6.89, S 21.93.



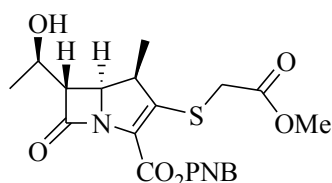
3,3'-Дитиобис(4,4-диметилдигидрофуран-2(3H)-он) 95. Светло-желтое маслообразное вещество. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1781, 1705, 1433, 1252, 1028, 1011, 931. Спектр ЯМР ¹H (ацетон-d₆, 500 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.08 с (3H, CH₃), 1.10 с (3H, CH₃), 1.29 с (3H, CH₃), 1.30 с (3H, CH₃), 2.84 с (2H, H³, H^{3'}), 4.06-4.10 м (4H, H⁵, H^{5'}). Спектр

ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6 , 125 МГц), δ , м.д.: 20.77 (CH_3), 20.93 (CH_3), 23.33 (CH_3), 23.56 (CH_3), 41.32 (C^4 , $\text{C}^{4'}$), 61.91 (C^3 , $\text{C}^{3'}$), 77.45 (C^5 , $\text{C}^{5'}$), 174.07 ($\text{C}=\text{O}$), 174.55 ($\text{C}'=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 291 (67) [$M+H$] $^+$. Найдено, %: С 49.51, Н 6.31, S 22.01. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 49.63, Н 6.25, S 22.08.

Общая методика получения соединений 96а–99а. К перемешиваемому раствору (0.50 ммоль) фосфоната **2** в 10 мл безводного MeCN при 0 °С добавляли (0.60 ммоль) меркаптана и (0.60 ммоль) DIPEA, реакционную массу перемешивали 0.5 ч–12 ч (контроль ТСХ), упаривали. Продукт реакции выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 .

4-Нитробензил (4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-3-[(2-метокси-2-оксоэтил)тио]-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат

96а. Из 0.20 г (0.34 ммоль) енолфосфата **2**, 0.04 мл (0.43 ммоль) метилового эфира



меркаптоуксусной кислоты получили 0.10 г (67%)

соединения **96а**. $[\alpha]_D^{20} = +60.1^\circ$ (c 1.05, DCM). Кристаллы

белого цвета. Т.пл. 160–161 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3370,

1732, 1665, 1439, 1202, 1092. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500

МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.10 д (3H, CH_3 , J 7.3 Гц), 1.13 д (3H, CH_3 , J 6.3 Гц), 3.20 д.д

(1H, H^6 , J 2.4, 6.6 Гц), 3.38 д (1H, S- CH_2 , J 15.1 Гц), 3.53 кв (1H, H^4 , J 8.8, 7.3 Гц),

3.58 д (1H, S- CH_2 , J 15.1 Гц), 3.68 с (3H, OCH_3), 4.19 кв (1H, CH-OH , J 6.6 Гц), 4.21

д.д (1H, H^5 , J 2.4, 7.3 Гц), 5.16 д (1H, OCH_2Ph , J 14.2 Гц), 5.43 д (1H, OCH_2Ph , J 14.2

Гц), 7.65 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.6 Гц), 8.10 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 ,

125 МГц), δ , м.д.: 16.57 (CH_3), 21.82 (CH_3), 33.07 (S- CH_2), 43.19 (C^4), 52.89 (OCH_3),

56.12 (C^6), 59.60 (C^5), 65.34 (OCH_2Ph), 65.87 (CH-OH), 123.71 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 124.93 (C^2),

128.14 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 142.83 ($\text{C}^i_{\text{аром}}$), 147.59 (C^3), 149.87 ($\text{C}^i_{\text{аром}}$), 160.23 (CON), 169.28 (CO_2),

172.56 (CO_2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 451 [$M+H$] $^+$ (100), 365 (17). Найдено, %: С

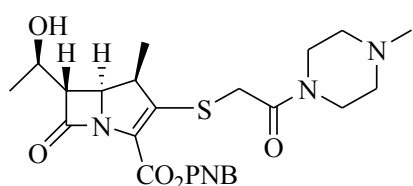
53.33, Н 4.92, N 6.22, S 7.12. $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$. Вычислено, %: С 53.37, Н 4.95, N 6.23, S

7.12.

4-Нитробензил (4R,5S,6S)-3-[(2-фурилметил)тио]-6-[(1R)-1-гидрокси-этил]-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат 97а. Из 0.20

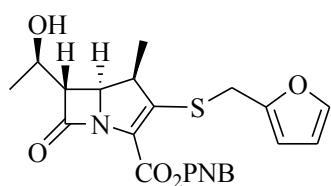
г (0.34 ммоль) енолфосфата **2**, 0.04 мл (0.40 ммоль) 2-фурантиола **83** и 0.076 мл (0.43

ммоль) DIPEA (12 ч, 0 °C → 20 °C) получали 0.08 г (78%) соединения **97a**. $[\alpha]_D^{20} = +40^\circ$ (*c* 1.02, CHCl₃). Кристаллы белого цвета. Т.пл. 134-135 °C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3360, 1759, 1670, 1274, 1092, 985. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д.



(*J*, Гц): 1.25 д (3H, CH₃, *J* 7.3 Гц), 1.47 д (3H, CH₃, *J* 6.3 Гц), 3.28 д.д (1H, H⁶, *J* 2.4, 6.7 Гц), 3.55 кв (1H, H⁴, *J* 7.3 Гц), 3.98 д (1H, S-CH₂, *J* 14.9 Гц), 4.16 д (1H, S-CH₂, *J* 14.9 Гц), 4.20 д.д (1H, H⁵, *J* 2.4, 9.2 Гц), 4.27 кв (1H, CH-OH, *J* 6.3 Гц), 5.23 д (1H, CH₂Ph, *J* 13.8 Гц), 5.00 д (1H, CH₂Ph, *J* 13.8 Гц), 6.21 д (1H, H³_{фуран}, *J* 3.2 Гц), 6.33 д.д (1H, H⁴_{фуран}, *J* 1.6, 3.2 Гц), 7.35 д (1H, H⁵_{фуран}, *J* 1.6 Гц), 7.65 д (2H, H_{аром}, *J* 8.6 Гц), 8.20 д (2H, H_{аром}, *J* 8.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ , м.д.: 16.17 (CH₃), 21.94 (CH₃), 28.59 (S-CH₂), 43.28 (C⁴), 56.10 (C⁶), 59.61 (C⁵), 65.30 (CH-OH), 66.02 (OCH₂Ph), 108.36 (C_{фуран}), 110.79 (C_{фуран}), 123.75 (C_{аром}), 124.34 (C²), 128.17 (C_{аром}), 142.62 (C_{фуран}), 142.99 (C_{фуран}), 147.58 (C³), 150.04 (Cⁱ_{аром}), 151.40 (Cⁱ_{аром}), 160.30 (CON), 172 (CO₂). Масс-спектр *m/z* (*I*_{отн.}, %): 459 [M+H]⁺ (100), 373 (28). Найдено, %: C 57.54, H 4.91, N 6.01, S 7.06. C₂₀H₂₂N₂O₈S. Вычислено, %: C 57.63, H 4.84, N 6.11, S 6.99.

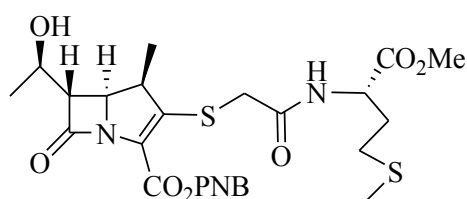
4-Нитробензил (4*R*,5*S*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-4-метил-3-{[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил]тио}-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат **98a.** Из 0.28 г (0.479 ммоль) енолфосфата **2**, 0.10 г (0.57 ммоль)



меркаптана **84** и 0.10 мл (0.57 ммоль) DIPEA (3 ч, 0 °C) получали 0.11 г (78%) соединения **98a**. $[\alpha]_D^{20} = +39.0^\circ$ (*c* 1.00, DCM). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3358, 1767, 17015, 1635, 1521, 1459, 1345, 1210, 1139, 1048. Спектр ЯМР ¹H (ацетон-d₆, 300 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.22 д (3H, CH₃, *J* 7.3 Гц), 1.30 д (3H, CH₃, *J* 6.2 Гц), 2.20 с (3H, CH₃), 2.28-2.40 м (4H, 2CH₂_{пипер}), 2.80 уш.с (1H, OH), 3.30 д.д (1H, H⁶, *J* 2.5, 6.5 Гц), 3.40-3.60 м (4H, 2CH₂_{пипер}), 3.78 д.к (1H, H⁴, *J* 9.3, 7.3 Гц), 3.83 д (1H, S-CH₂, *J* 14.6 Гц), 3.95 д (1H, S-CH₂, *J* 14.6 Гц), 4.15 кв (1H, CH-OH, *J* 6.5, 6.2 Гц), 4.25 д.д (1H, H⁵, *J* 2.5, 9.3 Гц), 5.30 д (1H, CH₂Ph, *J* 4.1 Гц), 5.55 д (1H, CH₂Ph, *J* 14.1 Гц), 7.80 д (2H, H_{аром}, *J* 8.5 Гц), 8.25 д (2H, H_{аром}, *J* 8.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ , м.д.: 16.38 (CH₃), 21.20 (CH₃), 32.70 (SCH₂), 41.54

(CH₂_{метил}), 45.84 (CH₂_{метил}), 54.11 (CH₂_{метил}), 54.46 (CH₂_{метил}), 43.22 (C⁴), 45.43 (N-CH₃), 56.47 (C⁶), 59.68 (C⁵), 65.21 (CH-OH), 65.51 (CH₂Ph), 123.57 (C_{аром}), 124.77 (Cⁱ_{аром}), 128.05 (C_{аром}), 142.84 (Cⁱ_{аром}), 147.41 (C³), 150.52 (C²), 166.71 (CON), 160.26 (CON), 173.37 (CO₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 519 [*M+H*]⁺ (100), 269 (35%). Найдено, %: С 55.41, Н 5.69, N 10.93, S 6.27. C₂₀H₂₂N₂O₈S. Вычислено, %: С 55.59, Н 5.83, N 10.80, S 6.18.

4-Нитробензил (4*R*,5*S*,6*S*)-6-((1*R*)-1-гидроксиэтил)-3-((2-(((*S*)-1-метокси-4-(метилтио)-1-оксобутан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)тио)-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат 99а. Из 0.30 г (0.05 ммоль)



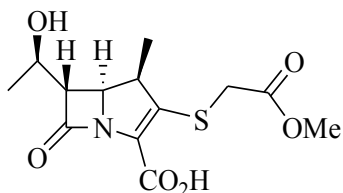
енолфосфата **2**, 0.14 г (0.60 ммоль) меркаптана **85** и 0.10 мл (0.60 ммоль) DIPEA (0.5 ч, 0 °С) получали 0.23 г (87%) соединения **99а**. Светло-желтое маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = +87.5^\circ$ (с

1.00, DCM). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3353, 3324, 1757, 1739, 1676, 1518, 1437, 1347, 1203, 1134. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.23 д (3H, CH₃, *J* 7.3 Гц), 1.35 д (3H, CH₃, *J* 6.3 Гц), 1.70 уш.с (1H, OH), 1.95-2.40 м (1H, CH₂_{метионин}), 2.08 с (3H, S-CH₃), 2.10-2.18 м (1H, CH₂_{метионин}), 2.45-2.55 м (2H, CH₂_{метионин}), 3.28 д.д (1H, H⁶, *J* 2.7, 6.5 Гц), 3.42 д (1H, S-CH₂, *J* 16.9 Гц), 3.44 м (1H, H⁴), 3.68 д (1H, S-CH₂, *J* 16.9 Гц), 3.72 с (3H, OCH₃), 4.25 кв (1H, CH-OH, *J* 6.3 Гц), 4.32 д.д (1H, H⁵, *J* 2.6, 9.3 Гц), 4.68 д.д.д (1H, CH-NH, *J* 4.8, 8.0, 12.5 Гц), 5.23 д (1H, CH₂Ph, *J* 13.8 Гц) 5.52 д (1H, CH₂Ph, *J* 13.8 Гц), 7.20 д (1H, NH, *J* 8.0 Гц), 7.67 д (2H, H_{аром}, *J* 8.8 Гц), 8.22 д (2H, H_{аром}, *J* 8.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ , м.д.: 15.39 (CH₃), 16.60 (CH₃), 21.73 (CH₃), 29.96 (CH₂), 30.50 (CH₂), 34.76 (CH₂), 42.76 (C⁴), 51.96 (OCH₃), 52.66 (CH-NH), 56.05 (C⁶), 59.70 (C⁵), 65.42 (CH₂Ph), 65.71 (CH-OH), 123.75 (C_{аром}), 125.86 (C²), 128.11 (C_{аром}), 142.76 (Cⁱ_{аром}), 147.58 (C³), 148.70 (Cⁱ_{аром}), 160.40 (CON), 167.48 (CON), 171.65 (CO₂), 172.69 (CO₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 582 [*M+H*]⁺ (100), 496 [*M+H-CO₂Me*]⁺ (80), 238 (50). Найдено, %: С 51.52, Н 5.49, N 7.38, S 10.94. C₂₅H₃₁N₃O₉S₂. Вычислено, %: С 51.62, Н 5.37, N 7.22, S 11.03.

Общая методика гидрирования соединений 96б-99б. К перемешиваемому раствору 0.1 г соединения **96а-99а** в 10 мл метанола добавляли 30 мг 10% Pd/C,

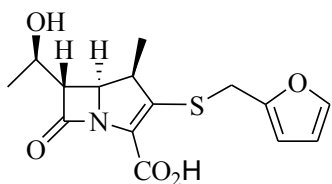
реакционную массу перемешивали 2 ч в атмосфере водорода (контроль ТСХ). Затем катализатор отфильтровали, фильтрат упаривали и остаток вакуумировали.

(4*R*,5*S*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-Гидроксиэтил]-3-[(2-метокси-2-оксоэтил)тио]-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоновая кислота 96б. Из 0.10 г



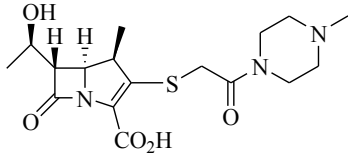
(0.22 ммоль) соединения **96а** и 30 мг 10% Pd/C получили 56 мг (82%). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3430, 1728, 1713, 1609, 1520, 1455, 1436, 1408, 1347, 1300, 1278, 1136. Спектр ЯМР ^1H (MeOH- d_4 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.20 д (3H, CH_3 , J 7.3 Гц), 1.28 д (3H, CH_3 , J 6.2 Гц), 3.25 д.д (1H, H^6 , J 2.3, 7.1 Гц), 3.55 д (1H, S- CH_2 , J 15.3 Гц), 3.73 с (3H, OCH₃), 3.76 д (1H, S- CH_2 , J 15.3 Гц), 4.08-4.13 м (2H, H^4 , CH-OH), 4.16 д.д (1H, H^5 , J 2.3, 9.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (MeOH- d_4 , 125 МГц), δ , м.д.: 15.59 (CH₃), 20.45 (CH₃), 32.51 (S- CH_2), 42.97 (C⁴), 51.75 (OCH₃), 56.33 (C⁶), 59.30 (C⁵), 65.53 (CH-OH), 126.50 (C²), 151.50 (C³), 163.00 (CON), 170.15 (CO₂), 173.66 (CO₂). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 324 (70) [$M-H$]⁺, 299 (31), 270 (75), 238 (50), 226 (18). Найдено, %: С 49.40, Н 5.58, N 4.60, S 10.05. C₁₄H₂₁NO₆S. Вычислено, %: С 49.51, Н 5.43, N 4.44, S 10.17.

(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-карбоновая кислота 97б. Из 0.08 г (0.17



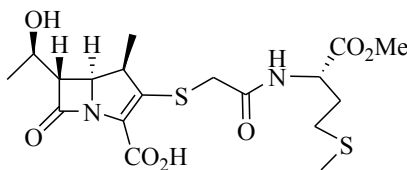
ммоль) соединения **97а** и 30 мг 10% Pd/C получили 56 мг (71%). Спектр ЯМР ^1H (MeOH- d_4 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.20 д (3H, CH_3 , J 7.3 Гц), 1.29 д (3H, CH_3 , J 6.3 Гц), 3.23 д.д (1H, H^6 , J 7.2, 2.4 Гц), 3.58 д.к (1H, H^4 , J 9.1, 7.3 Гц), 4.03 д (1H, S- CH_2 , J 14.7 Гц), 4.09 д.к (1H, CH-OH, J 7.2, 6.3 Гц), 4.12 д.д (1H, H^5 , J 9.1, 2.4 Гц), 4.22 д (1H, S- CH_2 , J 14.7 Гц), 6.29 д (1H, $\text{H}^3_{\text{фуран}}$, J 3.2 Гц), 6.34 д.д (1H, $\text{H}^4_{\text{фуран}}$, J 1.9, 3.2 Гц), 7.43 д (1H, $\text{H}^5_{\text{фуран}}$, J 1.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (MeOH- d_4 , 125 МГц), δ , м.д.: 15.68 (CH₃), 20.46 (CH₃), 27.82 (S- CH_2), 43.03 (C⁴), 56.27 (C⁶), 59.33 (C⁵), 65.57 (CH-OH), 107.63 (C³_{фуран}), 110.28 (C⁴_{фуран}), 142.32 (C⁵_{фуран}), 150.93 (C²_{фуран}), 125.87 (C²), 149.34 (C³), 162.92 (CON), 173.70 (CO₂). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 324 (60) [$M+H$]⁺, 315 (76), 279 (50), 238 (56). Найдено, %: С 55.60, Н 5.44, N 4.49, S 9.84. C₁₅H₁₇NO₅S. Вычислено, %: С 55.71, Н 5.30, N 4.33, S 9.92.

(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-Гидроксиэтил-4-метил-3-{2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил}тио}-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен]-2-карбоновая кислота 98б. Из 0.088 г (0.17 ммоль) соединения **98а** и 30 мг 10% Pd/C получили 50 мг (75%). В спектре ЯМР ^1H соединения **98б** цвиттер-ионной природы ряд сигналов пиперидинового кольца и $\text{C}^4\text{-H}$ не приведены из-за плохого разрешения.



Спектр ЯМР ^1H (MeOH- d_4 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.18 д (3H, CH_3 , J 7.3 Гц), 1.25 д (3H, CH_3 , J 6.3 Гц), 2.79 с (3H, CH_3), 3.20 дд (1H, H^6 , J 2.6, 6.3 Гц), 3.22 уш.с (2H, CH_2 пиперазин), 3.60 м (1H, H^4), 3.61 д (1H, S- CH_2 , J 14.2 Гц), 3.75 д (1H, S- CH_2 , J 14.2 Гц), 4.10 кв (1H, CH-OH , J 6.3 Гц), 4.15 д.д (1H, H^5 , J 2.6, 9.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (MeOH- d_4 , 125 МГц), δ , м.д.: 15.22 (CH_3), 20.34 (CH_3), 32.36 (S- CH_2), 39.24 (CH_2 пиперазин), 45.57 (CH_2 пиперазин), 52.87 (CH_2 пиперазин), 52.97 (CH_2 пиперазин), 41.64 (N- CH_3), 42.65 (C^4), 5.77 (C^6), 59.73 (C^5), 64.96 (CH-OH), 125.18 (C^2), 147.07 (C^3), 166.18 (CON), 168.02 (CON), 174.78 (CO_2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 384 (100) [$M+H$] $^+$, 340 (33), 289 (26), 269 (66), 216 (26), 143 (28). Найдено, %: С 53.39, Н 6.41, N 11.08, S 8.22. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 53.25, Н 6.57, N 10.96, S 8.36.

(4R,5S,6S)-6-(((1R)-1-Гидроксиэтил)-3-[(2-((S)-1-метокси-4-метилтио-1-оксобут-2-ил)амино)-2-оксоэтил]тио]-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен]-2-карбоновая кислота 99б. Из 0.102 г (0.18 ммоль) соединения **99а** и 30 мг 10% Pd/C получили 68 мг (85%). Спектр ЯМР ^1H (MeOH- d_4 , 500 МГц),

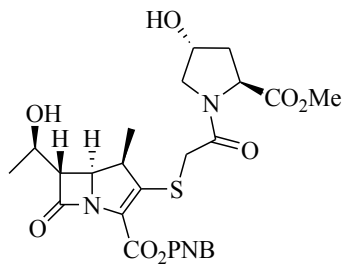


δ , м.д. (J , Гц): 1.20 д (3H, CH_3 , J 7.3 Гц), 1.28 д (3H, CH_3 , J 6.2 Гц), 1.93-2.30 м (1H, CH_2 метионин), 2.08 с (3H, CH_3), 2.08-2.16 м (1H, CH_2 метионин), 2.47-2.62 м (2H, CH_2 метионин), 3.25 д.д (1H, H^6 , J 2.4, 7.1 Гц), 3.53 д (1H, S- CH_2 , J 15.1 Гц), 3.56 д.к (1H, H^4 , J 9.2, 7.3 Гц), 3.67 д (1H, S- CH_2 , J 15.1 Гц), 3.71 с (3H, OCH $_3$), 4.09 д.к (1H, CH-OH , J 7.1, 6.2 Гц), 4.18 д.д (1H, H^5 , J 2.4, 9.2 Гц), 4.53-4.6 м (1H, CH-N). Спектр ЯМР ^{13}C (MeOH- d_4 , 125 МГц), δ , м.д.: 13.83 (CH_3), 15.64 (CH_3), 20.47 (CH_3), 29.70 (S- CH_2), 30.22 (CH_2), 34.12 (CH_2), 42.93 (C^4), 48.46 (CHN), 51.66 (OCH $_3$), 56.29 (C^6), 59.31 (C^5), 65.48 (CH-OH), 126.54 (C^2), 148.18 (C^3), 164.04 (CON), 169.85 (CON), 172.03 (CO_2), 173.77 (CO_2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 447

(18) $[M+H]^+$, 435 (70), 289 (26), 421 (75), 403 (25), 206 (50). Найдено, %: С 48.58, Н 5.96, N 6.14, S 14.47. $C_{18}H_{26}N_2O_7S_2$. Вычислено, %: С 48.42, Н 5.87, N 6.27, S 14.36.

4-Нитробензил (4R,5S,6S)-3-((2-((2S,4R)-4-гидрокси-2-(метоксикарбонил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)тио)-6-((R)-1-гидроксиэтил)-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат 100. Из 0.30 г (0.50 ммоль)

енолфосфата **2**, 0.15 г (0.68 ммоль) меркаптана **86** и 0.11 мл (0.65 ммоль) DIPEA



(3 ч, 0 °C → 20 °C) получили 0.25 г (90%) соединения **100**

(колоночная хроматография, $CHCl_3$ -MeOH, 30:1). Светло-

желтое маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = +20^\circ$ (c 1.0,

DCM). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3446, 1766, 1733, 1695, 1640,

1635, 1520, 1436, 1345, 1211, 1084, 736. Спектр ЯМР 1H

(ацетон- d_6) δ , м.д.: 1.22 д (3H, CH_3 , J 7.3 Гц), 1.25 д (3H, CH_3 , J 6.3 Гц), 1.98 м (1H,

H^{3A}), 2.23 м (1H, H^{3B}), 2.82 уш.с (1H, OH), 3.30 д.д (1H, H^6 , J 2.6, 6.8 Гц), 3.61 с (3H,

OMe), 3.64 м (1H, H^{5A}), 3.75-3.87 м (5H, CH_2S , H^{5B} , H^4 , OH), 4.16 д.к (1H, $CH-OH$,

J 6.8, 6.3 Гц), 4.22 д.д (1H, H^5 , J 2.6, 9.1 Гц), 4.44 т (1H, $H^{2'}$, J 8.1 Гц), 4.53 м (1H,

H^4), 5.05 д (1H, OCH^B , J 14.0 Гц), 5.30 д (1H, OCH^A , J 14.0 Гц), 7.57 д (1H, $H_{аром}$, J

8.8 Гц), 8.25 д (1H, $H_{аром}$, J 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6) δ , м.д.: 16.21 (CH_3),

21.31 (CH_3), 34.00 (CH_2S), 37.60 ($C^{3'}$), 43.18 (C^4), 51.32 (OCH_3), 55.39 ($C^{5'}$), 56.21

(C^6), 58.06 ($C^{2'}$), 60.06 (C^5), 64.66 (OCH_2), 65.37 ($CHON$), 69.82 (C^4'), 123.37 ($CH_{аром}$),

128.30 ($CH_{аром}$), 144.11 ($C_{аром}$), 147.60 ($C_{аром}$), 151.28 (C^2 , C^3), 160.21 ($C=O$), 166.65

($C=O$), 172.02 ($C=O$), 173.36 ($C=O$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 564 (100) $[M+H]^+$.

Найдено, %: С 58.08, Н 5.29, N 7.55, S 5.59. $C_{25}H_{29}N_3O_{10}S$. Вычислено, %: С 53.28,

Н 5.19, N 7.46, S 5.69.

Метил

(4R,5S,6S)-3-((2-((2S,4R)-4-гидрокси-2-

(метоксикарбонил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)тио)-6-((R)-1-гидроксиэтил)-

4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат 101. Раствор

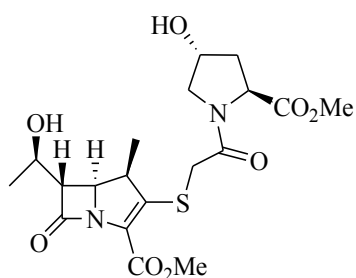
карбапенема **100** (0.14 г, 0.25 ммоль) и 10% Pd/C (0.13 г) в 7 мл абсолютного MeOH

перемешивали в атмосфере водорода в течение 7 ч при комнатной температуре до

полного израсходования исходного соединения (контроль ТСХ). Катализатор

отфильтровывали в атмосфере аргона и промывали MeOH, затем фильтрат

концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли 10 мл MeCN, добавляли 0.09 мл (1.49 ммоль) MeI, 0.13 мл (0.74 ммоль) DIPEA и реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона до израсходования исходного соединения **100** (12 ч, контроль



ТСХ). Раствор концентрировали в вакууме. После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO₂ (CHCl₃-MeOH, 30:1) получили метиловый эфир **101** с выходом 45% (0.046 г) на 2 стадии. Бесцветное маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = +15^\circ$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂). ИК

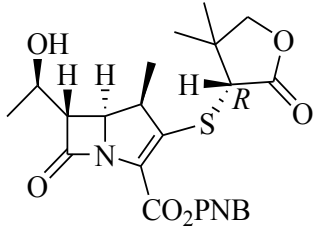
спектр, ν , см⁻¹: 3387, 1755, 1748, 1635, 1436, 1348, 1215, 1138, 734. Спектр ЯМР ¹H (ацетон-d₆) δ , м.д.: 1.20 д (3H, CH₃, *J* 7.3 Гц), 1.23 д (3H, CH₃, *J* 6.3 Гц), 2.0 м (1H, H^{3A}), 2.20 м (1H, H^{3B}), 2.85 уш.с (1H, OH), 3.24 д.д (1H, H⁶, *J* 2.3, 6.9 Гц), 3.40 д.к (1H, H⁴, *J* 7.3, 7.1 Гц), 3.61 с (3H, OMe), 3.64-3.93 м (7H, CH₂S, CH₂^{5'}, OMe), 4.10 м (1H, CH-OH), 4.19 д.д (1H, H⁵, *J* 2.9, 7.9 Гц), 4.44 т (1H, H^{2'}, *J* 2.6, 8.1 Гц), 4.54 м (1H, H⁴). Спектр ЯМР ¹³C (ацетон-d₆) δ , м.д.: 16.19 (CH₃), 21.31 (CH₃), 34.05 (CH₂S), 37.57 (C^{3'}), 43.06 (C⁴), 51.06 (OCH₃), 51.29 (OCH₃), 55.40 (C^{5'}), 56.26 (C⁶), 58.09 (C^{2'}), 59.95 (C⁵), 65.51 (CHОН), 69.80 (C^{4'}), 124.90 (C²), 149.87 (C³), 161.15 (C=O), 166.71 (C=O), 172.02 (CO₂CH₃), 173.10 (CO₂CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 443 (100) [M+H]⁺. Найдено, %: C 51.38, H 5.98, N 6.38, S 7.35. C₁₉H₂₆N₂O₈S. Вычислено, %: C 51.57, H 5.92, N 6.33, S 7.25.

Синтез карбапенемов 102а и 102б. К перемешиваемому раствору 0.3 г (0.50 ммоль) карбапенеменолфосфату **2** в 15 мл безводного MeCN при 0 °С добавляли 0.092 г (0.63 ммоль) меркаптана **87**, 0.11 мл (0.63 ммоль) DIPEA и реакционную массу перемешивали 3 часа (контроль ТСХ), упаривали. Продукты реакции выделяли колоночной хроматографией на SiO₂ (CHCl₃-MeOH, 100:1). Получили 0.22 г (90%) **102а+102б** в соотношении 2:1 (ЯМР ¹H) и 0.015 г (16%) *S*-**87** непрореагировавшего тиола $[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$ (*c* 1.0, DCM).

Индивидуальные диастереомеры **102а** и **102б** выделяли повторной колоночной хроматографией на SiO₂ (CHCl₃-MeOH, 150:1). При разделении смеси **102а+102б** методом колоночной хроматографии на дезактивированном NEt₃

силикагеле соотношение **102a** к **102б** меняется от **102a:102б**=2:1 до **102a:102б**~1:3.3 (ЯМР ^1H). Выход смеси **102a+102б** составил 78%.

4-Нитробензил (4R,5S,6S)-3-[[3R)-4,4-диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил]тио}-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат **102a.** Кристаллы белого цвета. Т.пл. 76 °С. $[\alpha]_D^{20} = +185^\circ$ (*c* 1.0,

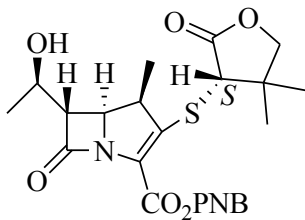


DCM). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц):

1.10 с (3H, $\text{C}^{4'}$ - CH_3), 1.17 с (3H, $\text{C}^{4'}$ - CH_3), 1.25 д (3H, C^8H_3 , *J* 7.2 Гц), 1.29 д (3H, C^{10}H_3 , *J* 6.2 Гц), 3.26 д.д (1H, H^6 , *J* 6.5, 2.6 Гц), 3.32 пн (1H, H^4 , *J* 7.2, 9.2 Гц), 3.65 с (1H, $\text{H}^{3'}$), 3.91

д (1H, $\text{H}^{5A'}$, *J* 8.9 Гц), 4.03 д (1H, $\text{H}^{5B'}$, *J* 8.9 Гц), 4.20 д.д (2H, H^5 , *J* 9.2, 2.6 Гц), 5.19 д (1H, OCH^A , *J* 13.6 Гц), 5.60 д (1H, OCH^B , *J* 13.6 Гц), 7.59 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, *J* 18.7 Гц), 8.16 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, *J* 18.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 15.45 (C^8H_3), 20.37 ($\text{C}^{4'}$ - CH_3), 20.59 (C^{10}H_3), 23.55 ($\text{C}^{4'}$ - CH_3), 40.70 ($\text{C}^{4'}$), 43.59 (C^4), 54.25 ($\text{C}^{3'}$), 54.85 (C^5), 59.10 (C^6), 64.56 (OCH_2), 64.79 (C^9), 76.75 ($\text{C}^{5'}$), 122.76 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.28 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 141.55 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 141.63 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 145.64 (C^3), 146.75 (C^2), 158.91 (CO_2), 171.36 (C^7), 172.57 ($\text{C}^{2'}$).

4-Нитробензил (4R,5S,6S)-3-[[3S)-4,4-диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил]тио}-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат **102б.** Кристаллы белого цвета. $[\alpha]_D^{20} = -9^\circ$ (*c* 1.0, DCM). Спектр

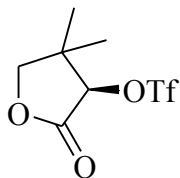


ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.23 с (3H, $\text{C}^{4'}$ - CH_3), 1.24 д (3H, C^8H_3 , *J* 6.5 Гц), 1.32 с (3H, $\text{C}^{4'}$ - CH_3), 1.36 д (3H, C^{10}H_3 , *J* 6.5 Гц), 3.28 д.д (1H, H^6 , *J* 8.5, 2.5 Гц), 3.56 с (1H, $\text{H}^{3'}$), 3.74 пн (1H, H^4 , *J* 7.6 Гц), 4.00 д (1H, $\text{H}^{5A'}$, *J* 8.9 Гц),

4.15 д (1H, $\text{H}^{5B'}$, *J* 8.9 Гц), 4.26 пн (1H, H^9 , *J* 6.5 Гц), 4.33 д.д (1H, H^5 , *J* 9.2, 2.5 Гц), 5.24 д (1H, OCH^A , *J* 13.7 Гц), 5.51 д (1H, OCH^B , *J* 13.7 Гц), 7.65 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, *J* 18.6 Гц), 8.22 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, *J* 18.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 16.55 (C^8H_3), 20.87 ($\text{C}^{4'}$ - CH_3), 21.85 (C^{10}H_3), 26.13 ($\text{C}^{4'}$ - CH_3), 40.44 ($\text{C}^{4'}$), 43.46 (C^4), 51.71 ($\text{C}^{3'}$), 56.46 (C^5), 59.73 (C^6), 65.44 (OCH_2), 66.11 (C^9), 77.76 ($\text{C}^{5'}$), 123.28 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.15 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 142.90 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 142.88 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 147.63 (C^2), 147.69 (C^3), 160.29 (CO_2), 172.67 (C^7), 174.01 ($\text{C}^{2'}$).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 491 (50) $[M+H]^+$. Найдено, %: С 56.41, Н 5.25, N 5.62, S 6.62. $C_{23}H_{26}N_2O_8S$. Вычислено, %: С 56.32, Н 5.34, N 5.71, S 6.54.

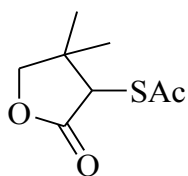
(3R)-4,4-Диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил трифторметансульфонат 103. К раствору 0.24 г (1.84 ммоль) *D*-(-)-пантолактона **92** в 8 мл безводного DCM в атмосфере аргона при -20 °С добавляли 0.54 мл (4.61 ммоль) 2,6-лутидина, затем



при -78 °С 0.72 мл (4.29 ммоль) Tf_2O . Реакционную смесь перемешивали 30 мин при -78 °С, затем довели температуру до комнатной и перемешивали 2 часа. Массу разбавили DCM, промывали H_2O (3×5 мл). Органические слои сушили $MgSO_4$,

отфильтровали, растворитель отгоняли в вакууме. После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир-этилацетат, 7:1→4:1) получили 0.32 г (65%) трифлата **103**. Кристаллы белого цвета. Т.пл. 29-30 °С. $[\alpha]_D^{20} = +4^\circ$ (c 1.0, MeOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1792, 1419, 1248, 1362, 1208, 1139, 1034, 996, 868. Спектр ЯМР 1H (ацетон- d_6 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.20 с (3H, CH_3), 1.35 с (3H, CH_3), 4.25 д (1H, H^{5A} , J 9.0 Гц), 4.30 д (1H, H^{5B} , J 9.0 Гц). 5.72 с (1H, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6 , 125 МГц), δ , м.д.: 18.92 (CH_3), 20.79 (CH_3), 40.52 (C^4), 75.40 (C^5), 86.98 (C^3), 118.29 (CF_3), 175.79 ($C=O$).

S-[(3R)-4,4-Диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил] этантиоат 94. К раствору 0.24 г (0.92 ммоль) трифлата **103** в 7 мл безводного MeOH в атмосфере

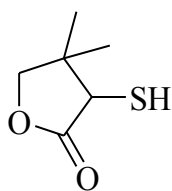


аргона при комнатной температуре добавляли 0.29 г (2.92 ммоль) AcSK. Реакционную массу перемешивали 2 часа (контроль ТСХ), MeOH упаривали. Остаток разбавляли этилацетатом, промывали H_2O (2×5 мл), насыщенным раствором NaCl. Органические

экстракты сушили $MgSO_4$, отфильтровали, концентрировали раствор в вакууме. После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир-этилацетат, 9:1→6:1) получили 0.13 г (76%) тиоацетата (+)-**94**. Светло-желтое маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = +3^\circ$ (c 1.0, DCM).

4,4-Диметил-3-меркаптодигидрофуран-2(3H)-он 87. К раствору 0.08 г (0.42 ммоль) тиоацетата (+)-**94** в 6 мл смеси ТГФ- H_2O (2:1) при комнатной температуре добавляли 0.03 г (1.26 ммоль) LiOH и перемешивали 3 ч (ТСХ). Реакционную массу

концентрировали в вакууме, остаток подкисляли 5% раствором HCl до pH=4, продукт реакции экстрагировали CHCl₃. Органические экстракты сушили MgSO₄,



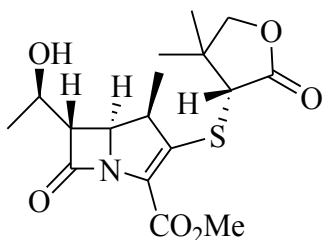
отфильтровали, концентрировали раствор в вакууме. После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир-этилацетат, 6:1→4:1) получили 0.05 г (81%) (+)-**87**, бесцветное маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = +3^\circ$ (*c* 1.0, DCM).

Синтез карбапенемов **105а** и **105б**.

Карбапенем **102б** (0.16 г, 0.33 ммоль) и 10% Pd/C (0.15 г) в 10 мл абсолютного MeOH перемешивали в атмосфере водорода в течение 3 ч при комнатной температуре (контроль ТСХ). Катализатор отфильтровывали в атмосфере аргона и промывали MeOH, затем фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли 10 мл MeCN, затем добавляли 0.08 мл (1.29 ммоль) MeI и 0.12 мл (0.66 ммоль) DIPEA и реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона до исчезновения **102б** (1 день, контроль ТСХ). Растворитель удаляли при пониженном давлении. После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир-этилацетат, 1:1→1:2) получали метиловый эфир **105б** с выходом 51% (0.06 г) на 2 стадии.

Метилкарбапенем **105а** получали из **102а** (0.10 г, 0.20 ммоль) с выходом 50% (0.037 г) в соответствии с описанной выше процедурой.

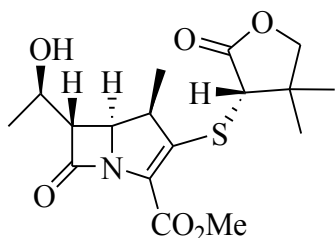
Метил (4R,5S,6S)-3-[[[(3R)-4,4-диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил]тио]-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат 105а. Кристаллы белого цвета. Т.пл. 154-156 °С. $[\alpha]_D^{20} = +183^\circ$ (*c*



0.5, DCM). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.: 1.19 с (3H, C⁴-CH₃), 1.25 с (3H, C^{4'}-CH₃), 1.30 д (3H, C⁸H₃, *J* 7.2 Гц), 1.35 д (3H, C¹⁰H₃, *J* 6.2 Гц), 3.30 д.д (1H, H⁶, *J* 6.6, 2.7 Гц), 3.37 д.кв (1H, H⁴, *J* 9.2, 7.2 Гц), 3.72 с (1H, H^{3'}), 3.88 с (3H, OCH₃), 3.98 д (1H, H^{5A'}, *J* 9.0 Гц), 4.11 д (1H, H^{5B'}, *J* 9.0 Гц), 4.24 д.д (1H, H⁵, *J* 9.2, 2.7 Гц), 4.26 д.кв (1H, H⁹, *J* 6.6, 6.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ, м.д.: 16.39 (C⁸H₃), 21.40 (C^{4'}-CH₃), 21.83 (C¹⁰H₃), 24.56 (C^{4'}-CH₃), 41.75

(C^{4'}), 44.43 (C⁴), 52.50 (OMe), 55.29 (C^{3'}), 55.90 (C⁵), 60.03 (C⁶), 65.92 (C⁹), 77.81 (C^{5'}), 128.40 (C²), 145.25 (C³), 160.91 (CO₂Me), 172.42 (C⁷), 173.86 (C^{2'}).

Метил (4R,5S,6S)-3-[[3S)-4,4-диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил]тио}-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат 1056. Кристаллы белого цвета. Т.пл. 178-180 °С. $[\alpha]_D^{20} = -29^\circ$ (с 1.0,



DCM). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3420, 1775, 1730 1706, 1653, 1559, 1506, 1457, 1349, 1218, 1147, 1010. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 1.22 д (3H, C⁸H₃, *J* 7.2 Гц), 1.25 с (3H, C^{4'}-CH₃), 1.32 с (3H, C^{4'}-CH₃), 1.35 д (3H, C¹⁰H₃, *J* 6.2 Гц), 3.25 д.д (1H, H⁶, *J* 7.1, 2.6 Гц), 3.56 с (1H, H^{3'}), 3.69 д.кв (1H, H⁴, *J* 9.2, 7.2 Гц), 3.85 с (3H, OCH₃), 4.00 д (1H, H^{5A'}, *J* 9.0 Гц), 4.17 д (1H, H^{5B'}, *J* 9.0 Гц), 4.23 д.кв (1H, H⁹, *J* 7.1, 6.2 Гц), 4.30 д.д (1H, H⁵, *J* 9.2, 2.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ , м.д.: 16.46 (C⁸H₃), 20.86 (C^{4'}-CH₃), 21.74 (C¹⁰H₃), 26.12 (C^{4'}-CH₃), 40.43 (C^{4'}), 43.30 (C⁴), 51.10 (C^{3'}), 52.43 (OMe), 56.53 (C⁵), 59.61 (C⁶), 66.15 (C⁹), 77.73 (C^{5'}), 127.06 (C²), 146.47 (C³), 161.32 (CO₂Me), 172.73 (C⁷), 174.19 (C^{2'}).

Масс спектр *m/z* (*I*_{отн.}, %): 370 (100) [M+H]⁺, 284 (50) (M-[C₄H₆O₂]+H)⁺. Найдено, %: С 55.41, Н 6.13, N 3.91, S 8.52. С₁₇Н₂₃NO₆S. Вычислено, %: С 55.27, Н 6.28, N 3.79, S 8.68.

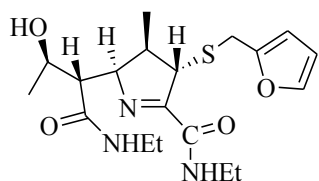
3.5 К разделу 2.5. Реакции карбапенемов с *N*-нуклеофилами

Взаимодействие 97а с водным EtNH₂. К перемешиваемому раствору 95 мг (0.21 ммоль) карбапенема **97а** в 5 мл ТГФ добавляли 37 мкл (0.46 ммоль) 70% водного раствора EtNH₂, массу перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Затем растворитель упаривали, продукты выделяли колоночной хроматографией на SiO₂ (DCM-MeOH, 80:1→10:1) и получали 50 мг (48%) енамина **106**, 38 мг (46%) имида **107**.

(2S,3R,4S)-*N*-Этил-2-[(1S,2R)-1-[(этиламино)карбонил]-2-гидроксипропил]-4-[(2-фурилметил)тио]-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-5-карбоксамид 106. Светло-желтая маслообразная жидкость. $[\alpha]_D^{20} = -107^\circ$ (с 1.0,

DCM). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3420, 3360, 2955, 1703, 1680, 1655, 1445, 1225, 1100, 1030.

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 0.95 д (3H, $\text{C}^3\text{-CH}_3$, J 7.2 Гц), 1.23 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.28 т (3H, CH_3 , J 7.3 Гц), 1.34 д (3H, $\text{C}^{2'}\text{-CH}_3$, J 6.3 Гц), 2.40



д.к (1H, H^3 , $^3J_{3,2}$ 5.7, $^3J_{3,\text{Me}}$ 7.1 Гц), 2.64 д.д (1H, $\text{H}^{1'}$, $^3J_{1',2}$ 9.8, $^3J_{1',2'}$ 4.8 Гц), 3.30-3.50 м (4H, CH_2N), 3.89 д (1H, CH_2S , 2J 14.8 Гц), 3.92 с (1H, H^4), 4.05 д.к (1H, $\text{H}^{2'}$, $^3J_{2',1'}$ 4.8, $J_{2',\text{Me}}$ 6.3 Гц), 4.20 д (1H, CH_2S , 2J 14.8 Гц), 4.46 д.д (1H, H^2 , $^3J_{2,1'}$ 9.8,

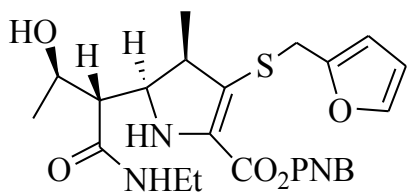
$J_{2,3}$ 5.7 Гц), 6.39 м (2H_{фуран}), 6.58 т (1H, NH, J 5.3 Гц), 7.10 т (1H, NH, J 5.9 Гц), 7.45 с (1H_{фуран}). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 14.61 (CH_3), 11.64 ($\text{C}^3\text{-CH}_3$),

20.17 ($\text{C}^{2'}\text{-CH}_3$), 29.29 (CH_2S), 34.22 (CH_2N), 34.37 (CH_2N), 44.98 (C^3), 51.63 ($\text{C}^{1'}$), 55.01 (C^4), 67.55 ($\text{C}^{2'}$), 71.29 (C^2), 108.36 ($\text{CH}_{\text{фуран}}$), 110.51 ($\text{CH}_{\text{фуран}}$), 142.39 ($\text{CH}_{\text{фуран}}$),

151.04 ($\text{C}_{\text{qфуран}}$), 161.17 ($\text{C}^5\text{-CONH}$), 170.43 (C^5), 172.93 (CONH). Спектр ЯМР ^{15}N (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 114.45 (NH, $\text{C}^5\text{-CONHEt}$), 124.59 (NH, $\text{C}^{1'}\text{-CONHEt}$).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 396 (100) [$M+\text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 57.59, H 7.52, N 10.48, S 8.25. $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 57.70, H 7.39, N 10.62, S 8.11.

4-Нитробензил-(4R,5S)-5-{(1R)-1-[(этиламино)карбонил]-2-метилпропил}-3-[(2-фурилметил)тио]-4-метил-4,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксилат 107. Бесцветная маслообразная жидкость. $[\alpha]_D^{20} = -44^\circ$ (c 1.0, DCM).



ИК спектр, ν , см^{-1} : 3460, 3345, 2923, 1730, 1695, 1655, 1596, 1514, 1445, 1345, 1225, 1115, 1045, 895. Спектр

ЯМР ^1H (500 МГц, ацетон- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 1.03 д (3H, CH_3 , J 6.8 Гц), 1.08 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.14 д (3H, CH_3 , J 6.2 Гц), 2.70 д.д (1H, $\text{H}^{1'}$, J 10.2, 5.6 Гц), 3.12-3.32 м (3H, H^4 , CH_2N), 3.67

м (1H, H^5), 3.95 д (1H, CH_2S , J 14.6 Гц), 3.97 м (1H, $\text{H}^{2'}$), 4.10 д (1H, CH_2S , J 14.6 Гц), 4.24 уш.с (1H, OH), 5.35 д (1H, OCH_2 , J 13.7 Гц), 5.40 д (1H, OCH_2 , J 13.7 Гц), 6.26

д (1H_{фуран}, J 2.9 Гц), 6.35 д.д (1H_{фуран}, J 2.9, 1.8 Гц), 7.20 уш.с (2H, NH), 7.47 д (1H_{фуран}, J 0.8 Гц), 7.72 д (2H_{аром}, J 8.7 Гц), 8.25 д (2H_{аром}, J 8.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C

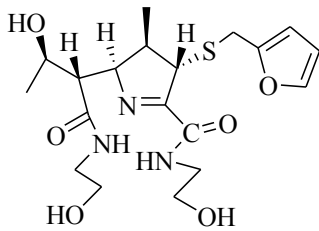
(125 МГц, ацетон- d_6), δ , м.д.: 11.10 (CH_3), 14.29 (CH_3), 19.78 (CH_3), 28.36 (CH_2S), 33.57 (CH_2N), 42.82 (C^4), 53.40 ($\text{C}^{1'}$), 61.19 (C^5), 64.67 (CH_2O), 66.98 ($\text{C}^{2'}$), 107.54

($\text{CH}_{\text{фуран}}$), 110.52 ($\text{CH}_{\text{фуран}}$), 123.44 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.07 (C^3), 128.55 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 134.94 (C^2),

142.94 ($\text{CH}_{\text{фуран}}$), 143.94 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 147.66 (C-NO_2), 151.75 ($\text{C}_{\text{эфуран}}$), 160.80 (CO_2), 171.80 (CONH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 504 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 57.12, Н 5.67, N 8.41, S 6.46. $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$. Вычислено, %: С 57.24, Н 5.80, N 8.34, S 6.37.

Взаимодействие 97а с этаноламином. Раствор 0.10 г (0.22 ммоль) карбапенема **97а** 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_2 ($\text{DCM-CH}_3\text{OH}$, 80:1→10:1) и получали 74 мг (23%) енамина **108**, 22 мг (65%) имида **109**.

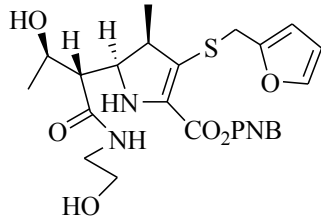
(2S,3R,4S)-4-[(2-Фурилметил)тио]-N-(2-гидроксиэтил)-2-((1S,2R)-2-гидрокси)-{[(2-гидроксиэтил)амино]карбонил}пропил-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиррол-5-карбоксамид 108. Бесцветная маслообразная жидкость.



$[\alpha]_D^{20} = -105^\circ$ (c 1.0, CH_3OH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3460, 3350, 2985, 1700, 1675, 1655, 1439, 1221, 1110, 1015. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ацетон- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 0.89 д (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.20 д (3H, CH_3 , J 6.6 Гц), 2.50 д.к (1H, H^3 , J 7.2, 5.5 Гц), 2.60 д.д (1H, $\text{H}^{1'}$, J 9.7, 7.5 Гц), 3.30-3.70 м (8H, $2\text{CH}_2\text{N}$, $2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.84 с (1H, H^4), 3.85 д (1H, CH_2S , J 14.7 Гц), 4.08 д.к (1H, $\text{H}^{2'}$, J 6.6, 7.5 Гц), 4.12 д (1H, CH_2S , J 14.7 Гц), 4.42 д.д (1H, H^2 , J 9.7, 5.5 Гц), 6.35 с ($2\text{H}_{\text{фуран}}$), 7.35 уш.с (1H, NH), 7.45 с ($1\text{H}_{\text{фуран}}$), 8.00 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ацетон- d_6), δ , м.д.: 14.81 (CH_3), 21.07 (CH_3), 28.44 (CH_2S), 41.59 (CH_2N), 41.94 (CH_2N), 45.41 (C^3), 53.31 ($\text{C}^{1'}$), 55.51 (C^4), 60.66 (CH_2OH), 60.83 (CH_2OH), 67.70 ($\text{C}^{2'}$), 73.50 (C^2), 107.89 ($\text{CH}_{\text{фуран}}$), 110.37 ($\text{CH}_{\text{фуран}}$), 142.39 ($\text{CH}_{\text{фуран}}$), 151.66 ($\text{C}_{\text{эфуран}}$), 161.95 (CONH), 169.56 (C^5), 173.57 (CONH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 428 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 53.47, Н 6.72, N 9.69, S 7.62. $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 53.38, Н 6.84, N 9.83, S 7.50.

4-Нитробензил (4R,5S)-3-[(2-фурилметил)тио]-5-((2R)-2-гидрокси)-1-{[(2-гидроксиэтил)амино]карбонил}пропил)-4-метил-4,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксилат 109. Бесцветная маслообразная жидкость. $[\alpha]_D^{20} = -6^\circ$ (c 1.0, DCM). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3455, 3335, 2930, 1735, 1681, 1662, 1586, 1520, 1431, 1352, 1218,

1108, 1021, 887. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ацетон- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 1.05 д (3H,



CH_3 , J 6.7 Гц), 1.16 д (3H, $\text{C}^{2'}$ - CH_3 , J 6.3 Гц), 2.80 д.д (1H, $\text{H}^{1'}$, J 9.8, 5.5 Гц), 3.24 д.к (1H, H^4 , J 6.7, 7.9 Гц), 3.35 м (2H, CH_2N), 3.60 т (2H, CH_2OH , J 5.45 Гц), 3.67 д.д (1H, H^5 , J 9.8, 7.9 Гц), 3.98 д (1H, CH_2S , J 14.6 Гц), 4.0 м (1H, $\text{H}^{2'}$,

4.12 д (1H, CH_2S , J 14.6 Гц), 5.34 д (1H, CH_2OPh , J 13.8 Гц), 5.42 д (1H, CH_2OPh , J 13.8 Гц), 6.28 д.д (1H_{фуран}, J 3.0, 0.9 Гц), 6.36 д.д (1H_{фуран}, J 3.0, 1.8 Гц), 7.37 т (2H, 2NH, J 5.65 Гц), 7.47 д.д. (1H_{фуран}, J 1.8, 0.9 Гц), 7.74 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц), 8.25 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ацетон- d_6), δ , м.д.: 11.96 (C^4 - CH_3), 20.47 ($\text{C}^{2'}$ - CH_3), 29.84 (CH_2S), 42.67 (CH_2N), 43.62 (C^4), 54.22 ($\text{C}^{1'}$), 61.83 (C^5), 61.88 (CH_2OH), 65.56 (OCH_2Ph), 67.72 ($\text{C}^{2'}$), 108.45 ($\text{CH}_{\text{фуран}}$), 111.42 ($\text{CH}_{\text{фуран}}$), 124.35 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.12 (C^3), 129.44 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 135.78 (C^2), 143.15 ($\text{CH}_{\text{фуран}}$), 144.86 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 148.56 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 152.65 ($\text{C}_{\text{фуран}}$), 161.67 (CO_2), 173.46 (CONH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 520 (100) [$M+\text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 55.61, H 5.72, N 7.97, S 6.02. $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$. Вычислено, %: C 55.48, H 5.63, N 8.09, S 6.17.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационной работе была поставлена цель – разработка оригинальных ключевых блоков и получение новых карбапенемов. В принятом конвергентном варианте синтеза блок-синтоны представлены новыми пирролидинами, азетидинонами и активированными бромидами для «встраивания» C^4 -боковых цепей в азетидинонах, а также тиолами для использования на стадии формирования C^3 -боковых заместителей карбапенемов. Новые карбапенемы получены сочетанием блоков H-SR с известным карбапенеменолфосфатом. Среди синтезированных карбапенемов найдены превосходящие по активности известные препараты Меропенем и Цилапенем, а именно, содержащие при C^3 производные фурилмеркаптана и *N*-метилпиперазина. В результате проделанного исследования разработаны оригинальные варианты синтеза ключевых предшественников и реализованы конвергентные схемы к карбапенемам; предложены новые функционализированные блок-синтоны пирролидиновой, β -лактамной и меркаптоамидной структуры, представляющие интерес в поиске и развитии новых подходов к карбапенемам.

ВЫВОДЫ

1. Выполнена программа исследований, посвященная синтезу новых блок-синтонов и карбапенемов, изучению их химических и антибактериальных свойств.

2. Внутримолекулярной циклизацией по Дикману метил 3-[ацетил(2-метокси-2-оксоэтил)амино]-2-метилпропаноата синтезирован метил 1-ацетил-4-метил-3-оксопролилат, предназначенный для развития оригинального подхода к карбапенемам через соответствующий циклический 1,3-диеновый имин.

3. Ag^+ -катализируемым [3+2]-циклоприсоединением замещенных иминовых илидов из аминокислот и альдегидов к метилакрилату разработан подход к получению три- и тетразамещенных пирролидинов, которые могут быть использованы для выхода к бициклическим β -лактамам внутримолекулярной C-N-циклизацией, а также для модифицирования в C^3 тиоэфирной части карбапенемов.

4. На основе промотируемых основаниями (DBU, *t*-BuOK, NaH) реакций внутримолекулярной циклизации 2,3-дибром-2-метилпропанамидов разработаны оригинальные синтезы α -метилен- β -лактамов и азетидин-2-онов. Показано, что селективность в этих реакциях определяется как природой основания, так и нуклеофильностью амина в дибромиамиде.

5. Разработан синтез (3*S*,4*S*)-4-ацетил-3-((1*R*)-1-гидроксиэтил-1-(4-метоксифенил)азетидин-2-она внутримолекулярной «эпоксид-енолятной» циклизацией (2*R*,3*R*)-*N*-(4-метоксифенил)-3-метил-*N*-(2-оксопролил)оксиран-2-карбоксамид, полученного из *L*-треонина и β -металлилхлорида.

6. Для изучения в реакциях формирования C^4 боковой цепи в ацетоксиазетидиноне синтезированы активированные бромиды: этил-4-бром-3-оксопентаноат и диметил {2-бром-1-[(2-бромпропаноил)окси]пропилиден}малонат реакцией хлорангидрида α -бромпропионовой кислоты с литийпроизводным этилацетата и натриймалоновым эфиром, а также 1-[(4-бромпент-2-ин-1-илокси)метил]-4-метоксибензол – продукт бромирования 5-(4-метоксибензилокси)пент-3-ин-2-ола. Отмечены особенности реакций замещения в

ацетоксиазетидиноне с их участием.

7. Синтезированы новые C^3 -модифицированные карбапенемы Ad_NE -замещением фосфатной группы карбапенеменолфосфата фурилмеркаптаном, тиопроизводным пантолактона, метиловым эфиром и амидами меркаптоуксусной кислоты с *N*-метилпиперазином, *L*-метионином и *транс*-4-гидрокси-*L*-пролином в присутствии DIPEA в MeCN. Изучена антибактериальная активность полученных карбапенемов по отношению к микроорганизмам *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus oralis* и *Candida albicans*. Найдены соединения, превосходящие по активности известные препараты Меропенем и Цилапенем, а именно, производные фурилмеркаптана и *N*-метилпиперазина.

8. В реакции (\pm)-4,4-диметил-3-меркаптодигидрофуран-2(3*H*)она с хиральным карбапенемовым енолфосфатом обнаружены: характеристичные в отнесении диастереомеров *син/анти* ориентация *гем*-диметильных групп в лактонной части; первичное преимущественное образование продукта кинетического контроля с последующим установлением равновесного состояния с преобладанием продукта термодинамического контроля; протекание кинетического оптического расщепления и выделение тиола с высоким значением $ee = 89\%$.

9. На примере 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-карбоксилата показано, что реакции с первичными аминами протекают с разрывом C^7-N -связи с образованием соответствующих моноциклических иминов и енаминов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Xu, J. Stereoselectivity in the synthesis of 2-azetidiones from ketenes and imines via the staudinger reaction / J. Xu // *Arkivoc.* – 2009. – Part. 9. – P. 21-44.
2. Aranda, M. An Update on the Synthesis of β -Lactams / M. Aranda, P. Perez-Faginas, R. Gonzalez-Muniz // *Curr. Org. Synth.* – 2009. – V. 6. – I. 3. – P. 325-341.
3. β -Lactam Synthesis via Copper-Catalyzed Directed Aminoalkylation of Unactivated Alkenes with Cyclobutanone *O*-Benzoyloximes / H. Zhang, X. Lv, H. Yu [et al.] // *Org. Lett.* – 2021. – V. 23. – I. 9. – P. 3620-3625.
4. Ferrier–Petasis Rearrangement of 4-(Vinyloxy)azetid-2-ones: An Entry to Carbapenams and Carbacephams / A. Koziół, B. Grzeszczyk, A. Koziół [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2010. – V. 75. – I. 20. – P. 6990-6993.
5. Troisi, L. Novel and Recent Synthesis and Applications of β -Lactams / L. Troisi, C. Granito, E. Pindinelli // *Heterocycl. Chem.* – 2010. – V. 22. – P. 101-209.
6. [2+2] Cycloaddition of chlorosulfonyl isocyanate to allenyl-sugar ethers / R. Łysek, B. Furman, Z. Kałuża [et al.] // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2000. – V. 11. – I. 15. – P. 3131-3150.
7. Diethelm, S. Mechanistic insight into the spirocyclopropane isoxazolidine ring contraction / S. Diethelm, F. Schoenebeck, E.M. Carreira // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16. – I. 3. – P. 960-963.
8. Miller, M.J. Hydroxamate approach to the synthesis of beta.-lactam antibiotics / M.J. Miller // *Acc. Chem. Res.* – 1986. – V. 19. – I. 2. – P. 49-56.
9. Anada, M. Highly enantioselective construction of the key azetid-2-ones for the synthesis of carbapenem antibiotics via intramolecular *C-H* insertion reactions of α -methoxycarbonyl- α -diazoacetamides catalysed by chiral dirhodium(II) carboxylates / M. Anada, N. Watanabe, S.I. Hashimoto // *Chem. Commun.* – 1998. – I. 15. – P. 1517-1518.
10. Carbonylation of silylated hydroxymethyl aziridines to β -lactams / P. Davoli, I. Moretti, F. Prati, H. Alper // *J. Org. Chem.* – 1999. – V. 64. – I. 2. – P. 518-521.
11. Staudinger, H. Über Ketene. 4. Mitteilung: Reaktionen des Diphenylketens / H. Staudinger // *Chem. Ber.* – 1907. – V. 40. – I. 1. – P. 1145-1148.

12. Singh, G.S. Recent progress in the synthesis and chemistry of azetidinones / G.S. Singh // *Tetrahedron*. – 2003. – V. 59. – I. 39. – P. 7631-7649.
13. Facile synthesis of 4-acylamino and 4-sulphonamido β -lactams / K. Thiagarajan, V.G. Puranik, A.R.A.S. Deshmukh, B.M. Bhawal // *Tetrahedron*. – 2000. – V. 56. – I. 39. – P. 7811-7816.
14. Xu, J. Synthesis of β -lactams with π electron-withdrawing substituents / J. Xu // *Tetrahedron*. – 2012. – V. 68. – I. 52. – P. 10696-10747.
15. Gilman, H. The Reformatsky Reaction with Benzalaniline / H. Gilman, M. Speeter // *J. Am. Chem. Soc.* – 1943. – V. 65, I. 11. – P. 2255-2256.
16. Gong, Y. Nucleophilic reactions with α -trifluoromethyl imine and *N,O*-disubstituted aminal: Synthesis of β -trifluoromethyl β -anilino esters / Y. Gong, K. Kato // *J. Fluorine Chem.* – 2001. – V. 111, I. 1. – P. 77-80.
17. Ross, N.A. Synthesis of β -lactams and β -aminoesters via high intensity ultrasound-promoted Reformatsky reactions / N.A. Ross, R.R. MacGregor, R.A. Bartsch // *Tetrahedron*. – 2004. – V. 60. – I. 9. – P. 2035-2041.
18. Enantioselective Synthesis of α,α -Difluoro- β -amino Acid and 3,3-Difluoroazetidin-2-one via the Reformatsky-Type Reaction of Ethyl Bromodifluoroacetate with Chiral 1,3-Oxazolidines / S. Marcotte, X. Pannecoucke, Ch. Feasson, J.-Ch. Quirion // *J. Org. Chem.* – 1999. – V. 64. – I. 23. – P. 8461-8464.
19. Kanai, K. Selective synthesis of β -amino esters and β -lactams by rhodium-catalyzed reformatsky-type reaction / K. Kanai, H. Wakabayashi, T. Honda // *Heterocycl.* – 2002. – V. 58. – I. 1. – P. 47-51.
20. Kinugasa, M. The reactions of copper(I) phenylacetylide with nitrones / M. Kinugasa, S. Hashimoto // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1972. – I. 8. – P. 466-467.
21. Ding, L.K. *cis*- and *trans*-Azetidin-2-ones from nitrones and copper acetylide / L.K. Ding, W.J. Irwin // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1976. – I. 22. – P. 2382-2386.
22. Copper-catalysed reaction of arylacetylenes with *C,N*-diarylnitrones / K. Okuro, M. Enna, M. Miura, M. Nomura // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1993. – I. 13. – P. 1107-1108.
23. Copper-Catalyzed Reaction of Terminal Alkynes with Nitrones. Selective

Synthesis of 1-Aza-1-buten-3-yne and 2-Azetidinone Derivatives / M. Miura, M. Enna, K. Okuro, M. Nomura // *J. Org. Chem.* – 1995. – V. 60. – I. 16. – P. 4999-5004.

24. Kinugasa reaction under click chemistry conditions / A. Basak, K. Chandra, R. Pal, S.C. Ghosh // *Synlett.* – 2007. – V. 10. – P. 1585-1588.

25. Shintani, R. Catalytic enantioselective synthesis of β -lactams: Intramolecular Kinugasa reactions and interception of an intermediate in the reaction cascade / R. Shintani, G.C. Fu // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2003. – V. 42, I. 34. – P. 4082-4085.

26. Ye, M.C. Trisoxazoline/Cu(II)-promoted Kinugasa reaction. Enantioselective synthesis of β -lactams / M.C. Ye, J. Zhou, Y. Tang // *J. Org. Chem.* – 2006. – V. 71. – I. 9. – P. 3576-3582.

27. Coyne, A.G. The asymmetric synthesis of β -lactams: HETPHOX/Cu(I) mediated synthesis via the Kinugasa reaction / A.G. Coyne, H. Müller-Bunz, P.J. Guiry // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2007. – V. 18. – I. 2. – P. 199-207.

28. Marco-Contelles, J. β -Lactam synthesis by the Kinugasa reaction / J. Marco-Contelles // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2004. – V. 43. – I. 17. – P. 2198-2200.

29. Synthesis of β -lactams using the Kinugasa reaction / R. Pal, S.C. Ghosh, K. Chandra, A. Basak // *Synlett.* – 2007. – V. 15. – P. 2321-2330.

30. Enantioselective synthesis of β -lactams via the IndaBox-Cu(II)-catalyzed Kinugasa reaction / T. Saito, T. Kikuchi, H. Tanabe [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – V. 50. – I. 35. – P. 4969-4972.

31. Basak, A. *L*-proline-mediated one-pot synthesis of 3-exomethylene β -lactams via Kinugasa reaction / A. Basak, S.C. Ghosh // *Synlett.* – V. 2004, I. 9. – P. 1637-1639.

32. Hosseini, A. Synthesis of Exclusively 4-Substituted β -Lactams through the Kinugasa Reaction Utilizing Calcium Carbide / A. Hosseini, P.R. Schreiner // *Org. Lett.* – 2019. – V. 21, I. 10. – P. 3746-3749.

33. Optically active bicyclic *N*-heterocycles by organocatalytic asymmetric Michael addition/cyclization sequences / D. Worgull, G. Dickmeiss, K.L. Jensen [et al.] // *Chem. Eur. J.* – 2011. – V. 17. – I. 15. – P. 4076-4080.

34. Stecko, S. Kinugasa reaction: An “ugly duckling” of β -lactam chemistry / S. Stecko, B. Furman, M. Chmielewski // *Tetrahedron.* – 2014. – V. 70. – I. 43. – P. 7817-

7844.

35. Zhao, L. Highly efficient three-component synthesis of β -lactams from *N*-methylhydroxylamine, aldehydes, and phenylacetylene / L. Zhao, Ch-J. Li // Chem. Asian. J. – 2006. – V. 1, I. 1–2. – P. 203-209.

36. Chemoenzymatic preparation of enantiopure homoadamantyl β -amino acid and β -lactam derivatives / Z.C. Gyarmati, A. Liljeblad, G. Argay [et al.] // Adv. Synth. Catal. – 2004. – V. 346. – I. 5. – P. 566-572.

37. Solid-state conformation of a hybrid tripeptide between β -amino acid; 8-aminocyclooct-4-enecarboxylic acid and 2-aminoisobutyric acid / M. Tanaka, M. Oba, T. Ichiki, H. Suemune // Chem. Pharm. Bull. – 2001. – V. 49. – I. 9. – P. 1178-1181.

38. An *ab initio* study on the mechanism of the alkene–isocyanate cycloaddition reaction to form β -lactams / F.P. Cossío, B. Lecea, X. Lopez [et al.] // J. Chem. Soc., Chem. Commun. – 1993. – I. 18. – P. 1450-1452.

39. Vassiliou, S. Novel Applications of the Schöllkopf Chiral Auxiliary: A New and Efficient Enantioselective Synthesis of β -Lactams Possessing a C-4 Quaternary Stereocenter / S. Vassiliou, C. Dimitropoulos, P.A. Magriotis // Synlett. – 2003. – V. 15. – P. 2398-2400.

40. Whisler, M.C. Synthetic applications of lithiated *N*-Boc allylic amines as asymmetric homoenolate equivalents / M.C. Whisler, P. Beak // J. Org. Chem. – 2003. – V. 68, I. 4. – P. 1207-1215.

41. Asymmetric synthesis of cyclic β -amino acids and cyclic amines via sequential diastereoselective conjugate addition and ring closing metathesis / A.M. Chippindale, S.G. Davies, K. Iwamoto [et al.] // Tetrahedron. – 2003. – V. 59. – I. 18. – P. 3253-3265.

42. A β -lactam-azasugar hybrid as a competitive potent galactosidase inhibitor / G. Pandey, S.G. Dumbre, M.I. Khan [et al.] // Tetrahedron Lett. – 2006. – V. 47. – I. 45. – P. 7923-7926.

43. (+)-(S,S)-pseudoephedrine as a chiral auxiliary in asymmetric Mannich reactions: Scope and limitations / A. Iza, J.L. Vicario, L. Carrillo, D. Badía // Synth. – 2006. – V. 23. – P. 4065-4074.

44. Scanlan, E.M. Preparation of β - and γ -lactams from carbamoyl radicals derived

from oxime oxalate amides / E.M. Scanlan, A.M.Z. Slawin, J.C. Walton // *Org. Biomol. Chem.* – 2004. – V. 2. – I. 5. – P. 716-724.

45. β -Lactams derived from phenylalanine and homologues: effects of the distance between the aromatic rings and the α -stereogenic reactive center on the memory of chirality / M.A. Bonache, C. Cativiela, M.T. García-López, R. González-Muñiz // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – V. 47. – I. 33. – P. 5883-5887.

46. Durham, T.B. An Enantioselective Synthesis of Differentially Protected erythro- α,β -Diamino Acids and Its Application to the Synthesis of an Analogue of Rhodopeptin B5 / T.B. Durham, M.J. Miller // *J. Org. Chem.* – 2003. – V. 68, I. 1. – P. 35-42.

47. Khumtaveeporn, K. Transition Metal Mediated Carbonylative Ring Expansion of Heterocyclic Compounds / K. Khumtaveeporn, H. Alper // *Acc. Chem. Res.* – 1995. – V. 28, I. 10. – P. 414-422.

48. Brandi, A. Novel syntheses of azetidines and azetidinones / A. Brandi, S. Cicchi, F.M. Cordero // *Chem. Rev.* – 2008. – V. 108. – I. 9. – P. 3988-4035.

49. Sowin, T.J. Enantioselective synthesis of the 1. β -methylcarbapenems via cycloaddition of 3-siloxypentadiene and 4-acetoxyazetidinone / T.J. Sowin, A.I. Meyers // *J. Org. Chem.* – 1988. – V. 53, I. 17. – P. 4154-4156.

50. Reider, P.J. Total synthesis of thienamycin: a new approach from aspartic acid / P.J. Reider, E.J.J. Grabowski // *Tetrahedron Lett.* – 1982. – V. 23, I. 22. – P. 2293-2296.

51. New synthesis of 4-acetoxy-2-azetidinones by use of electrochemical oxidation / M. Mori, K. Kagechika, H. Sasai, M. Shibasaki // *Tetrahedron.* – 1991. – V. 47. – I. 4/5. – P. 531-540.

52. Stereocontrolled total synthesis of the chiral building block (3*S*,4*R*)-3-[(*R*)-1-hydroxyethyl]-4-acetyloxy-azetidin-2-one: a useful synthon for the synthesis of (+)-thienamycin, carbapenems and penems / G. Cainelli, M. Contento, D. Giacomini, M. Panunzio // *Tetrahedron Lett.* – 1985. – V. 26. – I. 7. – P. 937-940.

53. Chiba, T. An improved entry to a key intermediate for thienamycin synthesis from methyl (*R*)-3-hydroxybutanoate via direct epimerization at C-3 on 2-azetidinone rings / T. Chiba, T. Nakai // *Tetrahedron Lett.* – 1985. – V. 26, I. 38. – P. 4647-4648.

54. Novel syntheses of the carbapenem key intermediates, (3*R*,4*R*)-4-acetoxy-3-[(*R*)-1-(*t*-butyldimethylsilyloxy)ethyl]-2-azetidinone and (3*S*,4*R*)-3-[(*R*)-1-(*t*-butyldimethylsilyloxy)ethyl]-4-carboxymethyl-2-azetidinone, from (*S*)-ethyl lactate / Y. Ito, Y. Kobayashi, T. Kawabata [et al.] // *Tetrahedron*. – 1989. – V. 45. – I. 18. – P. 5767-5790.

55. Patent US4861877A. США. Process for preparing 4-acetoxy-3-hydroxyethylazetidin-2-one derivatives: № US07/000,809: заявл. 06.01.1987: опубл. 29.08.1989 / T. Ohashi, K. Kan, N. Ueyama, I. Sada, A.M. Takasago, K.W. Akashi. – 6 P.

56. Patent WO2014097257A1. Франция. A method of preparation of (1'*R*,3*R*,4*R*)-4-acetoxy-3-(1'-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-2-azetidinone, a precursor for carbapenem antibiotics synthesis: № PCT/IB2013/061211: заявл. 20.12.2013: опубл. 26.06.2014 / B. Grzeszczyk, S. Stecko, B. Furman, M. Chmielewski. – 20 P.

57. Maruyama, H. A synthesis of a versatile intermediate leading to thienamycin analogs / H. Maruyama, M. Shiozaki, T. Hiraoka // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1985. – V. 58, I. 11. – P. 3264-3270.

58. A New Synthetic Strategy for the Penems. Total Synthesis of (5*R*,6*S*,8*R*)-6-(α -Hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)penem-3-carboxylic Acid / S. Hanessian, A. Bedeschi, C. Battistini, N. Mongelli // *J. Am. Chem. Soc.* – 1985. – V. 107. – I. 5. – P. 1438-1439.

59. Bonini, C. A new enantio and diastereoselective synthesis of 2-azetidinones as useful intermediates of β -lactam antibiotics / C. Bonini, R.D. Fabio // *Tetrahedron Lett.* – 1988. – V. 29, I. 7. – P. 815-818.

60. Banfi, L. Chemoenzymatic preparation of a key intermediate for carbapenem synthesis starting from asymmetric bis(hydroxymethyl)acetaldehyde (BHYMA*) / L. Banfi, G. Guanti, E. Narisano // *Tetrahedron*. – 1993. – V. 49. – I. 33. – P. 7385-7392.

61. Laurent, M. Regioselective Baeyer-Villiger Oxidation in 4-Carbonyl-2-azetidinone Series: A Revisited Route toward Carbapenem Precursor / M. Laurent, M. Cérésiat, J. Marchand-Brynaert // *J. Org. Chem.* – 2004. – V. 69. – I. 9. – P. 3194-3197.

62. Ruthenium-Catalyzed Oxidation of Amides and Lactams with Peroxides / S. Murahashi, T. Naota, T. Kuwabara [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 1990. – V. 112. – I. 21.

– P. 7820-7822.

63. Patent US4981992A. CIIIA. Process for preparing optically active 3-hydroxybutanoic acid: № US07/435,877: заявл. 14.11.89: опубл. 01.01.91 / N. Sayo, T. Saito, Y. Okeda, H. Nagashima, H. Kumobayashi. – 9 P.

64. Stereoselective hydrogenation via dynamic kinetic resolution / R. Noyori, T. Ikeda, T. Ohkuma [et al.] // J. Am. Chem. Soc. – 1989. – V. 111. – I. 25. – P. 9134-9135.

65. Evans, D.A. The asymmetric synthesis of β -lactam antibiotics – IV. A formal synthesis of thienamycin / D.A. Evans, E.B. Sjogren // Tetrahedron Lett. – 1986. – V. 27, I. 41. – P. 4961-4964.

66. Photo-oxidative cleavage of a furan-azetidinone carbon-carbon bond: A synthesis of 4-acetoxyazetidinone / J.E. Lynch, W.L. Laswell, R.P. Volante [et al.] // Heterocycl. – 1993. – V. 35. – I. 2. – P. 1029-1037.

67. Brown, B.B. Stereoselectivity in 6-halopenicillanate grignard reactions / B.B. Brown, R.A. Volkmann // Tetrahedron Lett. – 1986. – V. 27, I. 14. – P. 1545-1548.

68. Long, B. Novel stereoselective synthesis of 4-acetoxyazetidinone from methyl 6,6-dibromopenicillanate: Key intermediate for the preparation of carbapenem antibiotics / B. Long, J. Xiang // Synth. Commun. – 2009. – V. 39, I. 22. – P. 4019-4029.

69. A facile conversion of the phenylthio group to acetoxy by copper reagents for a practical synthesis of 4-acetoxyazetidin-2-one derivatives from (*R*)-butane-1,3-diol / T. Nakatsuka, H. Iwata, R. Tanaka [et al.] // J. Chem. Soc., Chem. Commun. – 1991. – I. 9. – P. 662-664.

70. Novel synthesis of (+)-4-Acetoxy-3-hydroxyethyl-2-azetidinone from Carbohydrate. A formal total synthesis of (+)-thienamycin / K. Tatsuta, M. Takahashi, N. Tanaka, K. Chikauchi // J. Antibiot. – 2000. – V. 53. – I. 10. – P. 1231-1234.

71. Monocyclic β -lactams loaded on hydroxyapatite: New biomaterials with enhanced antibacterial activity against resistant strains / D. Giacomini, P. Torricelli, G.A. Gentilomi [et al.] // Scientific Reports. – 2017. – V. 7. – I. 1. – P. 1-12.

72. Berks, A.H. Preparations of two pivotal intermediates for the synthesis of 1- β -methyl carbapenem antibiotics / A.H. Berks // Tetrahedron. – 1996. – V. 52. – I. 2. – P. 331-375.

73. Practical synthetic approach to 4-acetoxy-2-azetidinone for the preparation of carbapenem and penem antibiotics / G.-B. Zhou., Y.-Q. Guan, H. Tang [et al.] // Res. Chem. Intermed. – 2012. – V. 38. – I. 1. – P. 251-259.

74. Stereoselective Hydrogenation via Dynamic Kinetic Resolution / R. Noyori, T. Ikeda, T. Ohkuma [et al.] // J. Am. Chem. Soc. – 1989. – V. 111. – I. 25. – P. 9134-9135.

75. Novel Synthesis of (3*R*,4*R*)-4-Acetoxy-3-[1'(*R*)-*tert*-butyldimethylsilyloxyethyl] Azetidin-2-one: A Key Intermediate for Penem and Carbapenem Synthesis / S.K. Singh, G.B. Singh, V.K. Byri [et al.] // Synth. Commun. – 2008. – V. 38. – I. 3. – P. 456-464.

76. Laurent, M. Synthesis of (1'*R*,3*S*,4*S*)-3-[1'-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)ethyl]-4-(cyclopropylcarbonyloxy)azetidin-2-one / M. Laurent, M. Cérésiat, J. Marchand-Brynaert // Eur. J. Org. Chem. – 2006. – I. 16. – P. 3755-3766.

77. Synthetic Carbapenem Antibiotics. I. 1- β -Methylcarbapenem / D.H. Shih, F. Baker, L. Cama, B.G. Christensen // Heterocycl. – 1984. – V. 21. – I. 1. – P. 29-40.

78. Stereocontrolled approaches to the key intermediate of 1 β -methylthienamycin / A.V.R. Rama, M.K. Gurjar, V.B. Khare [et al.] // Tetrahedron Lett. – 1990. – V. 31. – I. 2. – P. 271-274.

79. Matsumura, H. Synthetic Studies of Carbapenem and Penem Antibiotics. VI. Stereoselective Reduction of Enamino Ketone and Lactonization of the Reduction Product for the Synthesis of 1 β -Methylcarbapenem / H. Matsumura, Y. Nozaki, M. Sunagawa // Chem. Pharm. Bull. – 1994. – V. 42. – I. 12. – P. 2467-2471.

80. Patent US5134231. CIIIA. 3(1-Hydroxyethyl)azetidinone compounds and their production: № US07/642,531: заявл. 17.01.1991: опубл. 28.07.1992 / M. Sunagawa, Y. Nozaki, A. Sasaki, H. Matsumura. – 29 P.

81. β -Lactams. 2. Diastereoselective Alkylative Discrimination of Racemic 3-Substituted 4-Acetoxyazetidin-2-ones and Its Application to the Synthesis of a Chiral Key Intermediate for Carbapenem Syntheses / Y. Nagao, Y. Nagase, T. Kumagai [et al.] // J. Org. Chem. – 1992. – V. 57. – I. 15. – P. 4238-4242.

82. β -Lactams. 3. Asymmetric Total Synthesis of New Non-Natural 1 β -Methylcarbapenems Exhibiting Strong Antimicrobial Activities and Stability against

Human Renal Dehydropeptidase-I / Y. Nagao, Y. Nagase, T. Kumagai [et al.] // J. Org. Chem. – 1992. – V. 57. – I. 15. – P. 4243-4249.

83. 2-Substituted 2,3-Dihydro-4H-1,3-benzoxazin-4-ones: A Novel Auxiliary for Stereoselective Synthesis of 1- β -Methylcarbapenems / K. Kondo, M. Seki, T. Kuroda [et al.] // J. Org. Chem. – 1995. – V. 60. – I. 5. – P. 1096-1097.

84. Highly stereocontrolled synthesis of the 1 β -methylcarbapenem key intermediate by the reformatsky reaction of 3-(2-bromopropionyl)-2-oxazolidone derivatives with a 4-acetoxy-2-azetidinone / Y. Ito, A. Sasaki, K. Tamoto [et al.] // Tetrahedron. – 1991. – V. 47. – I. 16/17. – P. 2801-2820.

85. Ito, Y. A novel synthesis of the 1 β -methylcarbapenem key intermediate employing the [2+2]-cycloaddition reaction of chlorosulfonyl isocyanate with a 4H-1,3-dioxin derivative / Y. Ito, Y. Kobayashi, S. Terashima // Tetrahedron Lett. – 1989. – V. 30. – P. 5631-5634.

86. Fuentes, L.M. Lewis Acid Mediated Condensation of Chiral Imide Enolates. A General Approach to the Synthesis of Chiral Carbapenem Precursors / L.M. Fuentes, I. Shinkai, T.N. Salzmann // J. Am. Chem. Soc. – 1986. – V. 108. – I. 15. – P. 4675-4676.

87. Patent US4791207A. США. Enantioselective process for producing 1-betamethylcarbapenem antibiotic intermediates: № US07/045,724: заявл. 4.05.1987: опубл. 13.12.1988 / T.N. Salzmann, L.M. Fuentes, I. Shinkai. – 35 P.

88. Kim, C.U. Stereoselective synthesis of 1- β -methylcarbapenem / C.U. Kim, B. Luh, R.A. Partyka // Tetrahedron Lett. – 1987. – V. 28. – I. 5. – P. 507-510.

89. Patent JPH04368365A. Япония. Production of azetidinone derivative: № JP19910145907 19910618: заявл. 18.06.1991: опубл. 21.12.1992 / O. Sadao, M. Makoto. – 12 P.

90. Synthetic Studies of Carbapenem and Penem Antibiotics. III. A Synthesis of a Key Intermediate for 1 β -Methylcarbapenem / A. Sasaki, H. Matsumura, T. Yano [et al.] // Chem. Pharm. Bull. – 1992. – V. 40. – I. 5. – P. 1098-1104.

91. A novel Diels-Alder approach to carbapenems / R. Bayles, A.P. Flynn, R.H.B. Galt [et al.] // Tetrahedron Lett. – 1988. – V. 29. – I. 48. – P. 6341-6344.

92. A versatile synthesis of carbapenems from substituted dihydropyrans / R.

Bayles, A.P. Flynn, R.H.B. Galt [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 1988. – V. 29. – I. 48. – P. 6345-6348.

93. A practical synthesis of (\pm)-thienamycin / D.G. Melillo, I. Shinkai, T. Liu [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 1980. – V. 21. – I. 29. – P. 2783-2786.

94. Brooks, D.W. C-Acylation under Virtually Neutral Conditions / D.W. Brooks, L.D.-L. Lu, S. Masamune // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1979. – V. 18. – I. 1. – P. 72-74.

95. Endo, M. 1- β -Methylcarbapenum intermediates. Stereoselective synthesis of (3*S*,4*R*)-3-[(1*R*)-1-*tert*-butyldimethylsilyloxyethyl]-4-[(1*R*)-3-methoxycarbonyl-1-methyl-2-oxopropyl]azetid-2-one and its related chemistry / M. Endo, R. Droghini // *Can. J. Chem.* – 1988. – V. 66, I. 6. – P. 1400-1404.

96. Rrasad, J.S. Acyclic stereochemical control using hexacarbonyldicobalt stabilized propargyl cation. A highly stereoselective route to 1 β -methylcarbapenum precursors / J.S. Rrasad, L.S. Liebeskind // *Tetrahedron Lett.* – 1987. – V. 28, I. 17. – P. 1857-1860.

97. Nicholas, K.M. Synthesis of *sec*-Alkylacetylenes. Reduction of Cobalt Carbonyl Complexes of Acetylenic Alcohols / K.M. Nicholas, J. Siegel // *J. Am. Chem. Soc.* – 1985. – V. 107, I. 17. – P. 4999-5001.

98. Schreiber, S.L. Lewis Acid Mediated Version of the Nicholas Reaction: Synthesis of *Syn*-Alkylated Products and Cobalt-Complexed Cycloalkynes / S.L. Schreiber, T. Sammakia, W.E. Crowe // *J. Am. Chem. Soc.* – 1986. – V. 108. – I. 11. – P. 3128-3130.

99. Fujisawa, T. Hydrogenolysis-Isomerization-Reduction of Propargyl Acetate, and Regio- and Stereoselective Hydrogenation of Dienyl Ester for the Synthesis of 1 β -Methylcarbapenum Precursor / T. Fujisawa, R. Hayakawa, M. Shimizu // *Chem. Lett.* – 1995. – V. 24. – I. 11. – P. 1013-1014.

100. Kozawa, Y. Synthesis of 3-Alkoxy carbonyl-1 β -methylcarbapenum by Using the Palladium-Catalyzed C–N Bond-Forming Reaction between Vinyl Halide and β -Lactam Nitrogen / Y. Kozawa, M. Mori // *J. Org. Chem.* – 2003. – V. 68, I. 8. – P. 3064-3067.

101. Synthesis of Carbapenam Skeletons Using a Ruthenium-Catalyzed

Cyclization / M. Mori, Y. Kozawa, M. Nishida [et al.] // *Org. Lett.* – 2000. – V. 2. – I. 20. – P. 3245-3247.

102. Seki, M. Practical Synthesis of (*R*)-4-Mercaptopyrrolidine-2-thione from L-Aspartic Acid. Preparation of a Novel Orally Active 1- β -Methylcarbapenem, TA-949 / M. Seki, T. Yamanaka, K. Kondo // *J. Org. Chem.* – 2000. – V. 65. – I. 2. – P. 517-522.

103. Synthesis of 1 β -Methylcarbapenem Antibiotic Precursors by Cyclization Using π -Allylpalladium Complexes / J.-C. Galland, S. Roland, J. Malpart [et al.] // *Eur. J. Org. Chem.* – 1999. – I. 3. – P. 621-626.

104. Structure and Absolute Configuration of Thienamycin / G. Albers-Schonberg, B.H. Arison, O.D. Hensens [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 1978. – V. 100. – I. 20. – P. 6491-6499.

105. Structures of olivanic acid derivatives MM 4550 and MM 13902; two new, fused β -lactams isolated from *Streptomyces olivaceus* / A.G. Brown, D.F. Corbett, A.J. Eglington, T.T. Howarth // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* – 1977. – I. 15. – P. 523-525.

106. Total synthesis of (\pm)-thienamycin / D.B.R. Johnston, S.M. Schmitt, F.A. Bouffard, B.G. Christensen // *J. Am. Chem. Soc.* – 1978. – V. 100. – I. 1. – P. 313-315.

107. A Stereocontrolled Synthesis of (+)-Thienamycin / T.N. Salzmann, R.W. Ratcliffe, B.G. Christensen, F.A. Bouffard // *J. Am. Chem. Soc.* – 1980. – V. 102. – I. 19. – P. 6161-6163.

108. An enantioselective approach to (+)-thienamycin from dimethyl 1,3-acetonedicarboxylate and (+)- α -methylbenzylamine / D.G. Melillo, R.J. Cvetovich, K.M. Ryan, M. Sletzinger // *J. Org. Chem.* – 1986. – V. 51. – I. 9. – P. 1498-1504.

109. Bodner, M.J. A Catalytic Asymmetric Route to Carbapenems / M.J. Bodner, R.M. Phelan, C.A. Townsend // *Org. Lett.* – 2009. – V. 11. – I. 16. – P. 3606-3609.

110. Ikota, N. Stereoselective Reactions. XX. Synthetic Studies on Optically Active β -Lactams. III. Stereocontrolled Synthesis of Chiral Intermediate to (+)-Thienamycin from *D*-Glucose / N. Ikota, O. Yoshino, K. Koga // *Chem. Pharm. Bull.* – 1991. – V. 39. – I. 9. – P. 2201-2206.

111. Kametani, T. Chiral Synthesis of the Key Intermediates of (+)- and (-)-Thienamycin / T. Kametani, T. Nagahara, T. Honda // *J. Org. Chem.* – 1985. – V. 50. – I.

13. – P. 2327-2331.

112. Successive Copper(I)-Catalyzed Cross-Couplings in One Pot: A Novel and Efficient Starting Point for Synthesis of Carbapenems / B. Jiang, H. Tian, Z.-G. Huang, M. Xu // *Org. Lett.* – 2008. – V. 10. – I. 13. – P. 2737-2740.

113. Jiang, B. Synthesis of 4-allenyl and 4-propargyl-2-azetidinone via Zn-mediated Barbier-type reaction and Pt-catalyzed intramolecular amidation to carbapenem skeletons / B. Jiang, H. Tian // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48, I. 45. – P. 7942-7945.

114. Dehli, J.R. Synthesis of enamines, enol ethers and related compounds by cross-coupling reactions / J.R. Dehli, J. Legros, C. Bolm // *Chem. Commun.* – 2005. – I. 8. – P. 973-986.

115. Ratcliffe, R.W. The Chemistry of Thienamycin and Other Carbapenem Antibiotics / R.W. Ratcliffe, G. Albers-Schoenberg // *Chem. Inform.* – 1983. – V. 14, I. 18. – P. 227-313.

116. Nagahara, T. Enantioselective Syntheses of Carbapenem Antibiotics / T. Nagahara, T. Kametani // *Heterocycl.* – 1987. – V. 25, I. 1. – P. 729-806.

117. Metabolism of thienamycin and related carbapenem antibiotics by the renal dipeptidase, dehydropeptidase-I / H. Kropp, J.G. Sundelof, R. Hajdu, F.M. Kahan // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1982. – V. 22. – I. 1. – P. 62-70.

118. Chu, D.T.W. Total synthesis of cis-6-methoxy-1,1-dimethylcarbapen-2-em / D.T.W. Chu, J.E. Hengeveld, D. Lester // *Tetrahedron Lett.* – 1983. – V. 24. – I. 2. – P. 139-142.

119. Галкин, Д.В. Карбапенемы через 20 лет после открытия: современные микробиологические и клинические аспекты / Д.В. Галкин // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* – 2007. – Т. 9. – С. 133-152.

120. A novel carbapenem antibiotic, SM-7338 structure-activity relationships / M. Sunagawa, H. Matsumura, T. Inoue [et al.] // *J. Antibiotics.* – 1990. – V. 43. – I. 5. – P. 519-532.

121. A convenient synthesis of carbapenem antibiotic ertapenem sodium / S. Han, Y.Z. Xiong, R. Huang, P.-Y. Chen // *Asian J. Chem.* – 2014. – V. 26. – I. 12. – P. 3464-3466.

122. Patent WO2013150550A2. Франция. An improved process for the preparation of carbapenem antibiotic: № PCT/IN2013/000229: заявл. 04.04.2013: опубл. 10.10.2013 / S.U. Palanisamy, S. Kanagaraj, N.V. Kommoju, S.S. Henry, P.K. Ponraj, S. Thangaiyan. – 29 P.

123. Patent US5478820A. США. Antibiotic compounds: – № US08/129056: заявл. 02.02.93: опубл. 21.11.95 / M.J. Betts, G.M. Davies, M.L. Swain. – 30 P.

124. Patent US6504027B1. США. Decarboxylation process for synthesizing carbapenem antibiotics: № US09/487,044: заявл. 19.01.00: опубл. 07.01.03 / J.M. Williams, K.M.J. Brands, R.T. Skerlj, P. Houghton. – 8 P.

125. Patent US7145002B2. США. Crystalline forms of carbapenem antibiotics and methods of preparation: № US10/485319: заявл. 20.09.02: опубл. 05.12.06 / K.M.J. Brands, R. Cvetovich, L.S. Crocker, M.D. Ward, A.J. Mahajan, R.M. Wenslow, J.M. Williams, D.R. Sidler, C. Orella, E.S. Fisher, R. Jobson. – 13 P.

126. Design, Synthesis, Structure–Function Relationship, Bioconversion, and Pharmacokinetic Evaluation of Ertapenem Prodrugs / S.B. Singh, D. Rindgen, P. Bradley [et al.] // J. Med. Chem. – 2014. – V. 57. – I. 20. – P. 8421-8444.

127. Nicolau, D.P. Carbapenems: a potent class of antibiotics / D.P. Nicolau // Expert Opin. Pharmacother. – 2008. – V. 9. – № 1. – P. 23-37.

128. Novel prodrugs of meropenem with two lipophilic promoieties: synthesis and pharmacokinetics / S. Tanaka, H. Matsui, M. Kasai [et al.] // J. Antibiot. – 2011. – V. 64. – I. 3. – P. 233-242.

129. Matsumura, H. An Efficient Synthesis of (2*S*,4*S*)-2-Substituted 4-Mercaptopyrrolidine Derivatives / H. Matsumura, T. Bando, M. Sunagawa // Heterocycl. – 1995. – V. 41. – I. 1. – P. 147-159.

130. A new carbapenem antibiotics for injection: characteristics of doripenem/ J. Shimada, K. Yamaguchi, T. Shiba [et al.] // Jpn. J. Antibiot. – 2005. – V. 58. – P. 489-506.

131. Novel Synthetic Route of a Pivotal Intermediate for the Synthesis of 1 β -Methyl Carbapenem Antibiotics / Y. Yuan, W.-Ch. Zhou, J. Zhang [et al.] // Org. Process Res. Dev. – 2006. – V. 10. – I. 4. – P. 829-832.

132. Drewes, S.E. A Facile, Efficient Route to Methyl α -Hydroxymethylacrylate and Methyl α -Halomethylacrylates / S.E. Drewes, G. Loizou, G.H.P. Roos // *Synth. Commun.* – 1987. – V. 17. – I. 3. – P. 291-298.

133. Satoh, T. Reduction of Organic Compounds with NaBH_4 -Transition Metal Salt Systems. IV. Selective Hydrogenation of Olefines in Unsaturated Esters / T. Satoh, K. Nanba, S. Suzuki // *Chem. Pharm. Bull.* – 1971. – V. 19. – I. 4. – P. 817-820.

134. Mitsunobu, O. The Use of Diethyl Azodicarboxylate and Triphenylphosphine in Synthesis and Transformation of Natural Products / O. Mitsunobu // *Synth.* – 1981. – V. 1. – P. 1-28.

135. Бромметилакрилат, метилакрилат и глицин в синтезе функционализированных пирролидонов / Н.К. Селезнева, З.Р. Валиуллина, А.М. Галеева [и др.] // *Журн. орган. химии.* – 2018. – Т. 54. – № 11. – С. 1653-1656.

136. Garner, Ph. Synthesis of Highly Functionalized Pyrrolidines via a Mild One-Pot, Three-Component 1,3-Dipolar Cycloaddition Process / Ph. Garner, Ú. Kaniskan // *J. Org. Chem.* – 2005. – V. 70, I. 26. – P. 10868-10871.

137. Новые функционализированные пирролидины / В.А. Егоров, Л.С. Хасанова, А.М. Галеева [и др.] // *Журн. орган. химии.* – 2017. – Т. 53. – № 3. – С. 374-376.

138. Brady, W.T. Synthetic applications involving halogenated ketenes / W.T. Brady // *Tetrahedron.* – 1981. – V. 37. – I. 17. – P. 2949-2966.

139. Tato, F. A Novel Synthesis of 1-Nosyl 3,3-Dichloro- β -Lactams and Derivatives / F. Tato, V. Reboul, P. Metzner // *J. Org. Chem.* – 2008. – V. 73. – I. 19. – P. 7837-7840.

140. Petrik, V. Diastereoselective synthesis of trans-trifluoromethyl- β -lactams and α -alkyl- β -trifluoromethyl- β -amino esters / V. Petrik, G.V. Rösenthaller, D. Cahard // *Tetrahedron.* – 2011. – V. 67. – I. 18. – P. 3254-3259.

141. Asymmetric Synthesis of β -Lactams by Staudinger Ketene-Imine Cycloaddition Reaction / C. Palomo, J.M. Aizpurua, I. Ganboa, M. Oiarbide // *Eur. J. Org. Chem.* – 1999. – V. 12. – P. 3223-3235.

142. Gimazetdinov, A.M. A New Approach to the Synthesis of Chiral Blocks for

Cyclopentanoids / A.M. Gimazetdinov, N.A. Ivanova, M.S. Miftakhov // Nat. Prod. Commun. – 2013. – V. 8. – I. 7. – P. 981-986.

143. Синтез β -лактама и аномальные минорные соединения в промотируемой $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$ реакции производного метилового эфира *N*-хлорглицина с дихлорацетилхлоридом / З.Р. Валиуллина, А.М. Галеева, Н.К.Селезнева, М.С. Мифтахов // Журн. орган. химии. – 2018. – Т. 54. – № 10. – С. 1546-1548.

144. Talley, J.J. Oxidation of tertiary amines by hexachloroacetone / J.J. Talley // Tetrahedron Lett. – 1981. – V. 22. – I. 9. – P. 823-826.

145. Platoshkin, A.M. New reaction of tertiary amines with fluorinated acid halides / A.M. Platoshkin, Y.A. Cheburkov, I.L. Knunyants // Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. – 1969. – V. 18. – I. 1. – P. 98-105.

146. Base-determinant chemodivergent transformations of chiral 2,3-dibromopropanamide derivative / N.K. Selezneva, A.M. Galeeva, L.M. Khalilov [et al.] // Mendeleev Commun. – 2020. – V. 30. – I. 3. – P. 313-314.

147. Worthington, R.J. Overcoming Resistance to β -Lactam Antibiotics / R.J. Worthington, C. Melander // J. Org. Chem. – 2013. – V. 78, I. 9. – P. 4207-4213.

148. Singh, G.S. Beta-lactams in the new millennium. Part-I: monobactams and carbapenems / G.S. Singh // Mini-Rev. Med. Chem. – 2004. – V. 4. – I. 1. – P. 69-92.

149. Total Synthesis of Ezetimibe, a Cholesterol Absorption Inhibitor / M. Śnieżek, S. Stecko, I. Panfil [et al.] // J. Org. Chem. – 2013. – V. 78. – I. 14. – P. 7048-7057.

150. Novel azetidiones for carbapenems and fragmentation in the allylamine precursor analogue / N.K. Selezneva, Z.R. Valiullina, L.S. Khasanova [et al.] // Mendeleev Commun. – 2018. – V. 28. – I. 2. – P. 131-132.

151. Total Synthesis of Taxol. 3. Formation of Taxol's ABC Ring Skeleton / K.C. Nicolaou, Z. Yang, J.-J. Liu [et al.] // J. Am. Chem. Soc. – 1995. – V. 117. – I. 2. – P. 645-652.

152. Synthesis and Applications of 3-Methylene-4-(trifluoromethyl)azetidin-2-ones as Building Blocks for the Preparation of Mono- and Spirocyclic 4-CF₃- β -Lactams / H.D. Thi, B. Danneels, T. Desmet [et al.] // Asian J. Org. Chem. – 2016. – V. 5. – I. 12. – P. 1480-1491.

153. Palladium-Catalyzed Oxidative Carbonylation of *N*-Allylamines for the Synthesis of β -Lactams / W. Li, C. Liu, H. Zhang [et al.] // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2014. – V. 53. – I. 9. – P. 2443-2446.

154. Novel, Densely Functionalized 2-Methylideneazetidines from Nitrodienic Building Blocks / C. Tavani, L. Bianchi, G. Giorgi [et al.] // *Eur. J. Org. Chem.* – 2018. – V. 2018. – I. 1. – P. 126-136.

155. Aromatic Spiroketal Bisphosphine Ligands: Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Amination of Racemic Morita–Baylis–Hillman Adducts / X. Wang, F. Meng, Y. Wang [et al.] // *Ang. Chem. Intern. Edit.* – 2012. – V. 51. – I. 37. – P. 9276-9282.

156. Zhu, L. Synthesis of α -Methylene- β -Lactams via PPh_3 -Catalyzed Umpolung Cyclization of Propiolamides / L. Zhu, Y. Xiong, Ch. Li // *J. Org. Chem.* – 2014. – V. 80. – I. 1. – P. 628-633.

157. Carbamoyl Radical-Mediated Synthesis and Semipinacol Rearrangement of β -Lactam Diols / M. Betou, L. Male, J.W. Steed, R.S. Grainger // *Chem. Eur. J.* – 2014. – V. 20. – I. 21. – P. 6505-6517.

158. Belestskaya, I. P. The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis / I.P. Belestskaya, A.V. Cheprakov // *Chem. Rev.* – 2000. – V. 100, I. 8. – P. 3009-3066.

159. Kishi, Y. Applications of Ni(II)/Cr(II)-mediated coupling reactions to natural products syntheses / Y. Kishi // *Pure Appl. Chem.* – 1992. – V. 64. – I. 3. – P. 343-350.

160. Промотируемые *t*-BuOK реакции 2,3-дибром 2-метилпропанамидов / А.М. Галеева, З.Р. Валиуллина, Н.К. Селезнева, М.С. Мифтахов // *Журн. орган. химии.* – 2021. – Т. 57. – № 10. – С. 1457-1465.

161. Stereocontrolled syntheses of chiral intermediates of thienamycin from threonines / M. Shiozaki, N. Ishida, T. Hiraoka, H. Yanagisawa // *Tetrahedron Lett.* – 1981. – V. 22. – I. 51. – P. 5205-5208.

162. Shimohigashi, Y. Stereospecific Synthesis of *D*-Isothreonin from *L*-Threonin / Y. Shimohigashi, M. Waki, I. Nobuo // *Bull. Chem. Soc. Japan.* – 1979. – V. 52. – № 3. – P. 949-950.

163. Низкотемпературные реакции хлорангидрида α -бромпропионовой кислоты с литийпроизводным этилацетата и диметилмалонатом натрия / З.Р. Валиуллина, Л.С. Хасанова, А.М. Галеева [и др.] // Журн. орган. химии. – 2019. – Т. 55. – № 11. – С. 1762-1767.

164. Валиуллина З.Р. Синтез предшественников карбапенемов на основе (3*R*,4*R*)-3-((1*R*)-1-{*трет*-бутил(диметил)силил]окси}этил)-4-ацетоксиазетидин-2-она и производных α -бромпропионовой кислоты / З.Р. Валиуллина, А.М. Галеева, Л.С. Хасанова // Вестник Башкирск. ун-та. – 2020. – Т. 25. – Вып. 3. – С. 478-486.

165. 2-Substituted 2,3-Dihydro-4*H*-1,3-benzoxazin-4-ones: Novel Auxiliaries for Stereoselective Synthesis of 1- β -Methylcarbapenems / K. Kondo, M. Seki, T. Kuroda [et al.] // J. Org. Chem. – 1997. – V. 62. – I. 9. – P. 2877-2884.

166. A Novel Method for the Alkoxylation of Azetidin-2-ones at the 4-Position / Y. Kita, N. Shibata, N. Yoshida, T. Tohjo // Chem. Pharm. Bull. – 1992. – V. 40. – I. 4. – P. 1044-1046.

167. A simple and highly diastereoselective synthesis of a 1 β -methylcarbapenem key intermediate by deallyloxycarbonylation using palladium complexes / T. Murayama, A. Yoshida, T. Kobayashi, T. Miura // Tetrahedron Lett. – 1994. – V. 35 – I. 15. – P. 2271-2274.

168. Stereoselective cyanation of 4-formyl and 4-imino- β -lactams: application to the synthesis of polyfunctionalized γ -lactams / B. Alcaide, P. Almendros, G. Cabrero, M.P. Ruiz // Tetrahedron. – 2012. – V. 68. – I. 52. – P. 10761-10768.

169. Mori, M. A simple and highly stereoselective route to a key intermediate carboxylic acid for the synthesis of 1 β -methylcarbapenems / M. Mori, S. Oida // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1993. – V. 3, I. 11. – P. 2389-2392.

170. Промотируемые первичными аминами дециклизационные превращения *n*-нитробензиловых эфиров карбапенемов / З.Р. Валиуллина, А.М. Галеева, А.Н. Лобов, М.С. Мифтахов // Журн. орган. химии. – 2020. – Т. 56. – № 2. – С. 290-295.

171. Rao, V.S. Use of amino acid *N*-carboxy anhydride in the synthesis of peptide prodrug derivatives (including β -chloroalanyl) of C^4 - β -aminoalkyl carbapenems. *In vitro* and *in vivo* activities / V.S. Rao, J.C. Fung-Tomc, J.V. Desiderio // J. Antibiotics. – 1993.

– V. 46. – P. 167-176.

172. (2*R*,3*R*)-3-[(1*R*)-1-{*трет*-Бутил(диметил)силил]окси}этил]-4-оксоазетидин-2-ил ацетат в индуцируемых Zn и Sm реакциях замещения с метил 2-бромпропионатом и метил (2-бромметил)проп-2-еноатом. Необычное расщепление связи N₁–C₄ производного азетидин-2-она с миграцией метоксикарбонильной группы в подходах к карбапенемам и аналогам. / З.Р. Валиуллина, Л.С. Хасанова, Н.К. Селезнева [и др.] // Журн. орган. химии. – 2018. – Т. 54. – № 7. – P. 1019-1026.

173. Валиуллина, З.Р. Дециклизация β-лактами в реакции Реформатского (3*R*,4*R*)-3-((1*R*)-1-{*трет*-бутил(диметил)силил]окси}этил)азетидин-2-она с этил-4-бром-3-оксопентаноатом / З.Р. Валиуллина, А.М. Галеева, М.С. Мифтахов // Журн. орган. химии. – 2021. – Т. 57. – № 9. – С. 1322-1328.

174. Новый азетидиноновый блок для карбапенемов / Л.С. Хасанова, З.Р. Валиуллина, А.М. Галеева [и др.] // Журн. орган. химии. – 2019. – Т. 55. – № 3. – С. 438-441.

175. Carbapenems: past, present, and future / К.М. Papp-Wallace, А. Endimiani, М.А. Taracila, R.A. Vonomo // Antimicrob. Agents Chemother. – 2011. – V. 55. – I. 11. – P. 4943-4960.

176. Реакция эфиров α-аминокислот с 2-этокси-4-тиоланонами. Синтез амидов α-меркаптокарбоновых кислот / Ю.А. Давидович, Н.Н. Семенова, К.К. Бабиевский, С.В. Рогожин // Изв. Акад. наук СССР. Сер. хим. – 1986. – № 9. – P. 2139-2141.

177. Синтез и *in vitro* антибактериальная активность новых C-3 модифицированных карбапенемов / З.Р. Валиуллина, А.М. Галеева, Ф.А. Гималова [и др.] // Журн. орган. химии. – 2019. – Т. 45. – № 4. – С. 412-418.

178. Synthesis of a new insoluble polymer-supported chiral alcohol auxiliary and its first application to nucleophilic addition to ketenes / R. Akkari, M. Calmes, N. Mai [et al.] // J. Org. Chem. – 2001. – V. 66. – I. 17. – P. 5859-5865.

179. Structure-activity relationships and enzyme inhibition of pantothenamide-type pantothenate kinase inhibitors / K.G. Virga, Y.-M. Zhang, R. Leonardi [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2006. – V. 14. – I. 4. – P. 1007-1020.

180. Role of Zinc Content on the Catalytic Efficiency of B₁ Metallo β -Lactamases / M.D. Peraro, A.J. Vila, P. Carloni, M.L. Klein // J. Am. Chem. Soc. – 2007. – V. 129. – I. 10. – P. 2808-2816.

181. Synthesis and structure determination of diastereomeric carbapenems in the Ad_NE-reaction of (\pm)-4,4-dimethyl-3-mercaptodihydrofuran-2(3*H*)-one with chiral carbapenem enol phosphate / Z. Valiullina, A. Galeeva, A. Lobov [et al.] // Arkivoc. – 2021. – Part 8. – P. 38-49.

182. Elucidation of fragmentation mechanisms involving transfer of three hydrogen atoms using a quadrupole time-of-flight mass spectrometer / C.E.C.A. Hop, X. Yu, X. Xu [et al.] // J. Mass Spectr. – 2001. – V. 36. – I. 5. – P. 575-579.

183. Azolylthioacetamides as potential inhibitors of New Delhi metallo- β -lactamase-1 (NDM-1) / X.-L. Liu, Y. Xiang, C. Chen, K.-W. Yang // J. Antibiot. – 2018. – V. 72. – I. 2. – P. 118-121.

184. Гордон А., Форд Р. Спутник химика. М.: Мир, 1976. – С. 542.

185. Heller, S.T. Chemoselective Esterification and Amidation of Carboxylic Acids with Imidazole Carbamates and Ureas / S.T. Heller, R. Sarpong // J. Org. Lett. – 2010. – V. 12, I. 20. – P. 4572-4575.

186. A Regioselective Synthesis of Multi-Substituted 2-Imino-1,3-oxazolines by One-Pot Reaction / M. Хан, K.D. Nam, D. Shin [et al.] // Bull. Korean Chem. Soc. – 2012. – V. 33. – I. 4. – P. 1371-1374.

187. Total Synthesis and Stereochemical Revision of 4,8-Dihydroxy-3,4-dihydrovernoniynone / S. Kanikarapu, K. Marumudi, A.C. Kunwar [et al.] // Org. Lett. – 2017. – V. 19. – I. 16. – P. 4167-4170.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AIBN – азобисизобутиронитрил

BINAP – 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил

BMP – 1-изобутирилоксиметил(2*S*,4*S*)-2-*N,N*-диметилкарбомоил-4-меркапто-пирролидин-1-карбоксилат

BR₂ – 9-борабицикло[3.3.1]нонан

BTPP – *трет*-бутилимино три(пирролидин) фосфоран

CDI – карбонилдиимидазол

CMPI – 2-хлоро-1-метилпиридиний йодид

COSY – корреляционная спектроскопия

DAM – ди-*n*-анизилметил

DBAD – ди-*трет*-бутил азодикарбоксилат

DBU – 1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен

DCC – 1,3-дициклогексилкарбодиимид

DCM – хлористый метилен

DEAD – диэтилазодикарбоксилат

DIAD – диизопропил азодикарбоксилат

DIBAL-H – гидрид диизобутилалюмния

DIPEA – диизопропилэтиламин

DIPP – диизопропоксифосфорил

DMAP – диметиламинопиридин

DMB – диметоксибензил

de – диастереомерный избыток

dr – диастереомерное соотношение

EDC – 1-этил-3-(диметиламинопропил) карбодиимид гидрохлорид

EPIC – 1-этилпропилоксикарбонилоксиметил йодид

EWG – электроноакцепторная группа

ee – энантиомерный избыток

HIU – ультразвук высокой интенсивности

HMBC – гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия
HMPA – гексаметилфосфорамид
LiHMDS – гексаметилдисилазид лития
MAP – *n*-нитробензил (1*R*,5*S*,6*S*)-2-дифенил-фосфорил-6-[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-1-метил-карбапен-2-ем-3-карбоксилат
2-MBT – 2-Меркаптобензотиазол
MCPBA – *m*-хлорнадбензойная кислота
MOPS – 3-[*N*-Морфолино]пропансульфоновая кислота
MPM – 4-метоксифенилметил
MsCl – метансульфонилхлорид
NBA – *N*-бромацетамид
NIS – *N*-*I*-сукцинимид
NOE – ядерный эффект Оверхаузера
PMB – CH₂C₆H₄-*n*-OCH₃
PMP – *n*-метоксифенил
PNB – *n*-нитробензил
PNZ – *N*-*n*-нитробензилоксикарбонил
TBHP – *трет*-бутилгидропероксид
TFSA – трифторметансульфоновая кислота
bpy – 2,2'-бипиридил
ГА – гидроксиапатит
Cbz – бензилформиат

Приложение А

Данные *in vitro* антибактериальной активности соединений **96a-99a** и **96b-99b** в отношении 4 штаммов (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Streptococcus oralis*).

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации,

доктор медицинских наук, профессор
И.Р. Рахматуллина

«15» мая 2018 г.



АКТ

БИОЛОГИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ НОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ.

Определена антибактериальная активность 8 новых химических соединений. Антибактериальную активность исследуемых соединений определяли референтным методом микроразведений в бульоне Мюллера-Хинтона ("HiMedia", Индия). (Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. / А.Н. Миронов, Н.Д. Бунатян, [и др.] – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.).

Минимальные подавляющие концентрации (МПК) химических соединений, а также препаратов Меропенема и Цилапенема оценивали референтным методом микроразведений в бульоне. Для этого готовили основные растворы из имевшихся навесок тестируемых веществ в стерильных флаконах, которые растворяли в 1 мл. DMSO с вычислением процентной концентрации (С, %). Затем готовили рабочие растворы путем двукратных последовательных разведений основных растворов (выше и ниже концентрации 1 мкг/мл) в бульоне Мюллера-Хинтона. Инокулом готовили путем суспендирования в физиологическом растворе 4-5 морфологически однородных колоний, выросших на чистой неселективной твердой питательной среде, инкубированной в термостате в течении 18-24 часов при 37°C, и доводили суспензию до мутности, эквивалентной 0.5 стандарта МакФарланд (1.5×10^8 КОЕ/мл.). Далее приготовленный инокулом разводили в бульоне Мюллера-Хинтона (разведение 1:100), чтобы получить требуемую плотность микробной культуры 5×10^6 КОЕ/мл.

В планшеты отдельные лунки которого содержали последовательно двукратно убывающие концентрации соединений в бульоне вносили тестовые культуры микроорганизмов. При этом микробная нагрузка составила 5×10^6 КОЕ/мл.

В качестве тест культур были использованы музейные штаммы: *Escherichia coli* № 25922, *Pseudomonas aeruginosa* (штамм SS14 KC 866140), *Candida albicans* № 24433 (все из коллекции Клиники БГМУ), *Streptococcus oralis* № 27417 (из коллекции кафедры фундаментальной и прикладной микробиологии БГМУ).

Об антибактериальной активности судили в сравнении с положительным контрольным образцом в лунке, содержащей 50 мкл бульона и инокулюма соответствующего микроорганизма без химического соединения. В качестве препаратов сравнения использовали известные антибиотики Меропенем (Meropenem (род Meropeni) (Джепак Интернейшенл, Индия)) и Цилапенем (Imipenem + Cilastatinum (род. Imipenemi + Cilastatini)) (РУП Белмедпрепараты, Республика Беларусь).

	Исследуемые соединения	<i>E. coli</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>Str. oralis</i>	<i>C. albicans</i>
1	574	>0.500	0.031	0.015	0.500
2	Zu-425	0.500	0.050	0.125	0.500
3	572	0.015	0.031	0.031	0.015
4	Zu-345	2.000	0.500	1.000	0.500
5	A-4	0.015	0.031	0.031	0.015
6	422	>32.000	2.000	0.125	0.250
7	424	0.031	0.031	0.015	0.031
8	423	0.500	4.000	0.125	0.125
9	Меропенем	1.000	2.000	1.000	1.000
10	Цилапенем	0.500	>4.000	4.000	4.000

Полученные исследования показали, что наибольшей антибактериальной активностью обладали соединения под лабораторными шифрами **572** и **A-4** (приложение).

Таким образом, на основании проведенных нами исследований можно сделать вывод о необходимости продолжить поиск антибактериальных соединений в исследуемом ряду.

Заведующий кафедрой фундаментальной
и прикладной микробиологии, ФГБОУ ВО БГМУ
Минздрава России
д.м.н., проф.



Мавзютов А.Р.