

## СИНТЕЗ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ КАРБАПЕНЕМОВ НА ОСНОВЕ (3R,4R)-3-((1R)-1-{ТРЕТ-БУТИЛ(ДИМЕТИЛ)СИЛИЛ}ОКСИ)ЭТИЛ)-4-АЦЕТОКСИАЗЕТИДИН-2-ОНА И ПРОИЗВОДНЫХ $\alpha$ -БРОМПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ

© З. Р. Валиуллина\*, А. М. Галеева, Л. С. Хасанова

Уфимский институт химии УФИЦ РАН  
Россия, Республика Башкортостан, 450054 г. Уфа, пр. Октября 71.

\*Email: valiullina.zulya@mail.ru

В миниобзоре обобщены авторские подходы к предшественникам  $\beta$ -лактамных антибиотиков на основе (3R,4R)-3-((1R)-1-{трет-бутил(диметил)силил}окси)этил)-4-ацетоксиазетидин-2-она, производных  $\alpha$ -бромпропионовой кислоты и пропаргилового спирта.

**Ключевые слова:** бета-лактамные антибиотики, карбапенемы, азетидин-2-он, Zn- и Sn-промотируемые реакции, пропаргиловый спирт, хлорангидрид  $\alpha$ -бромпропионовой кислоты, литийпроизводное этилацетата.

Антибиотики  $\beta$ -лактамного ряда благодаря высокому и широкому спектру действия активности, благоприятным фармакокинетическим параметрам и низкой токсичности остаются важнейшим классом антибактериальных лекарств [1–3]. Своему уникальному хемотерапевтическому свойству  $\beta$ -лактамные антибиотики обязаны наличию в их структуре активной кольцевой системы азетидин-2-она. Механизм действия антибиотиков  $\beta$ -лактамного ряда трактуется с позиций их способности ингибировать биосинтез клеточных стенок бактерий путем ковалентного связывания с ферментами [4].

В ряду  $\beta$ -лактамов карбапенемы известны как наиболее эффективные широкого спектра действия, низкотоксичные антибиотики [5–6]. Структуры некоторых из используемых на практике карбапенемовых антибиотиков приведены на рис. 1.

Одной из глобальных проблем лечения инфекционных заболеваний антибиотиками является резистентность, которую бактерии вырабатывают со временем по отношению к используемому

препарату. Действенный и признанный подход в решении этой проблемы на определенной срок – поиск новых аналогов известных соединений и синтез модификатов [7–9].

В связи с этим синтетические исследования по разработке эффективных вариантов синтеза предшественников и новых карбапенемов на их основе, безусловно, актуальны. В данном обзоре рассмотрены авторские подходы к синтезу предшественникам карбапенемов на основе широко применяемого в синтезе карбапенемов азетидин-2-она **1** и производных  $\alpha$ -бромпропионовой кислоты.

Запланированный подход к модифицированным карбапенемам **2** предусматривает получение новых функционализированных производных азетидин-2-она **3**, в которых N-алкилирование и последующая внутримолекулярная циклизация соединения **4** должны привести к ключевым блокам карбапенемов (схема 1).

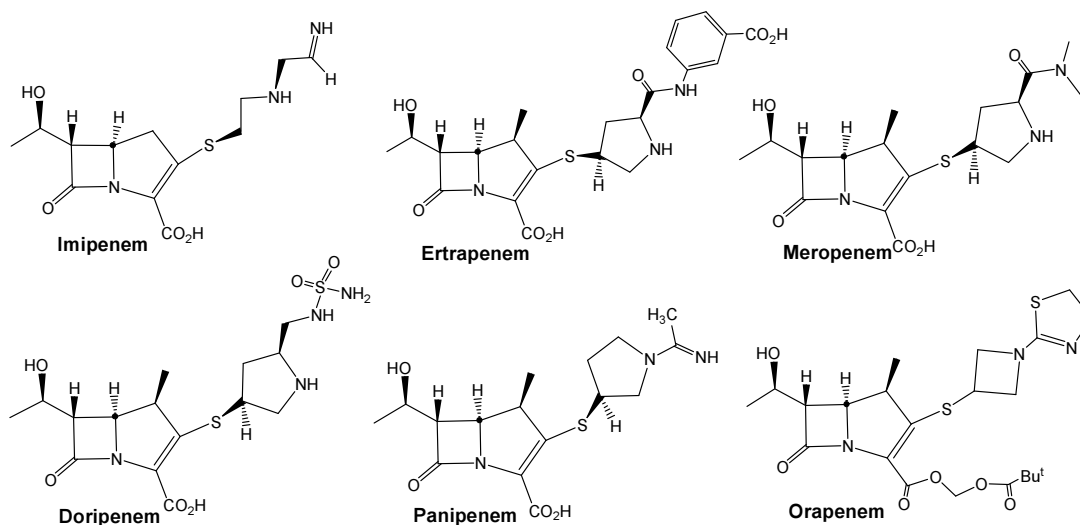


Рис. 1. Примеры карбапенемовых антибиотиков.

Схема 1

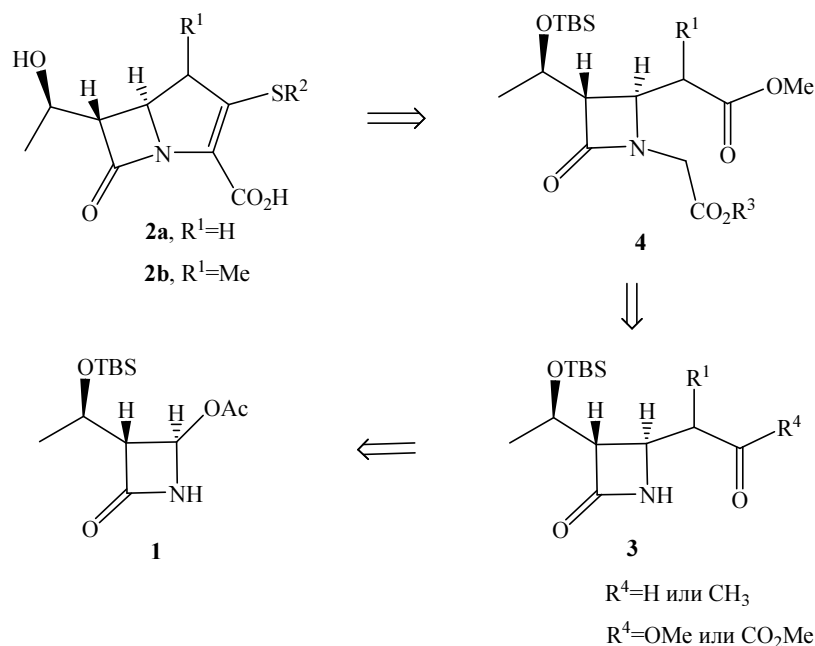
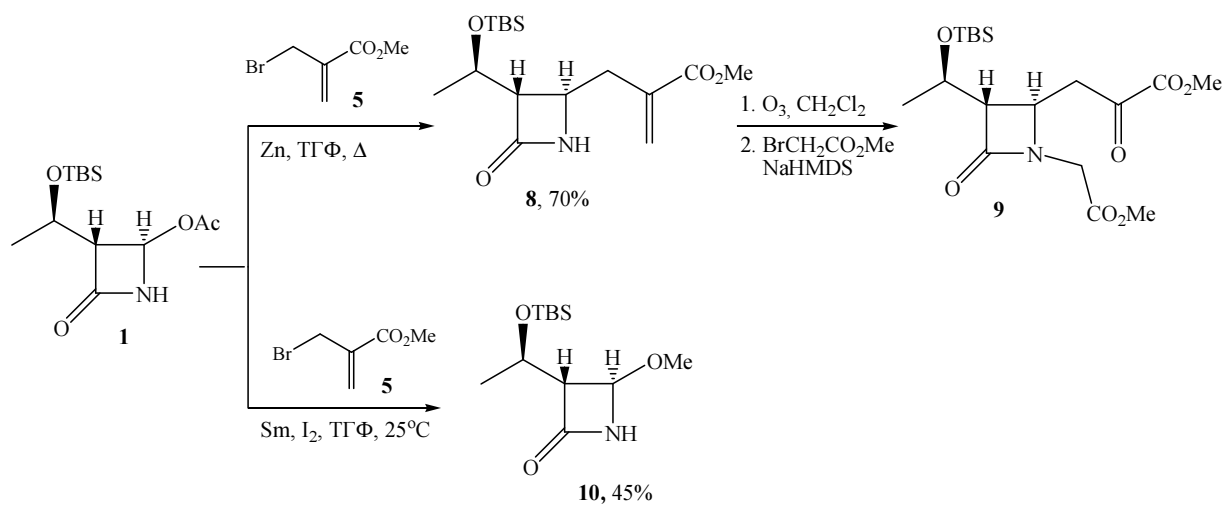
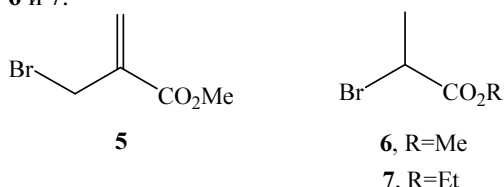


Схема 2



С целью получения соединений типа **3** были изучены протитруемые цинком и самарием реакции алкилирования азетидинона **1** [10] с бромидом **5** [11], **6** и **7**.



Так, реакция азетидинона **1** с бромидом **5** с использованием порошкообразного цинка привела к желаемому лактаму **8** с выходом 70% [12]. Озонолитическим расщеплением двойной связи **8** и последующим *N*-алкилированием метиловым эфиром бромуксусной кислоты получен один из пред-

ставителей **4** – блок **9**. При проведении реакции азетидинона **1** с бромидом **5** с применением порошкообразного металлического самария и каталитических количеств I<sub>2</sub> [13] выделили метоксипроизводное **10** (схема 2). Образование **10**, очевидно, связано генерированием метоксид-аниона в ходе самоконденсации **5**.

Реакция азетидин-2-она **1** с метил 2-бромпропионатом **6** в присутствии Zn привела с суммарным выходом 40% к неразделимой на SiO<sub>2</sub> изомерной смеси **11** и **12** [14] в соотношении 10:1. Несколько улучшить содержание в смеси нужного β-изомера удалось введением в данную реакцию бромидом **7**. При этом было достигнуто соотношение **13**:**14** равное 2:1 при сравнимом с предыдущим опытом общем выходе изомеров (схема 3).



Схема 3

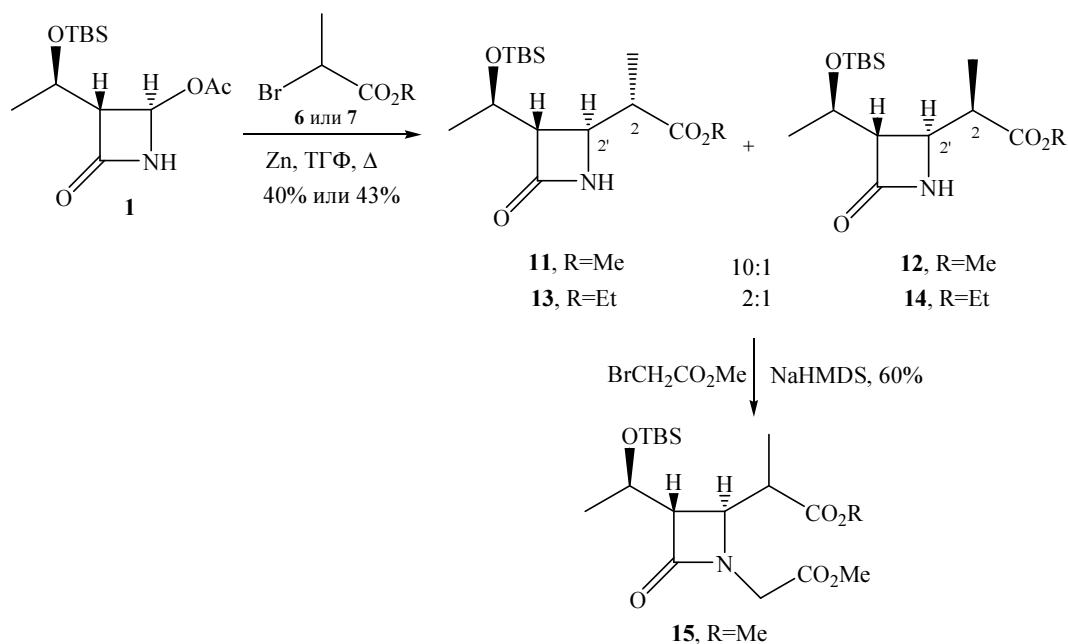
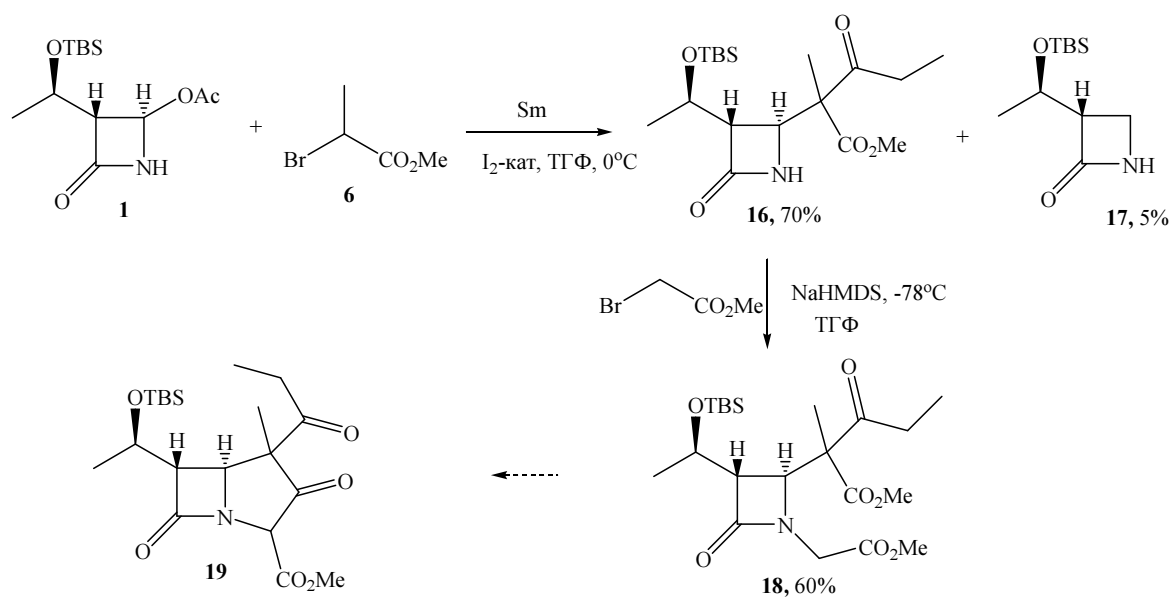


Схема 4



В отнесении изомерных по  $\text{C}^2$ -Me соединений **11**, **13** и **12**, **14** характеристичны КССВ протонов при  $\text{C}^2$  и  $\text{C}^{2'}$ . Согласно [14], значение этой константы для изомеров **12**, **14** составляет 6.1 Гц. В нашем случае минорным изомерам, имеющим КССВ этих протонов, равную 6.1 Гц, приписали структуры **12**, **14**, а основным изомерам с  $J_{2,2'} = 9.7$  Гц соответствуют структуры **11**, **13**. Реакция  $N$ -алкилирования смеси **11** и **12** метиловым эфиром бромуксусной кислоты привела к одному из представителей **4** – соединению **15**.

Несколько по-иному протекала промотируемая Sm реакция **1** с бромидом **6** (Sm,  $\text{I}_2$ , TGF), при этом выделили основной продукт алкилирования **16** в виде 2:1-изомерной смеси по Me-содержащему центру и минорный азетидинон **17** [15] с выходами

60% и 10% соответственно [16]. Далее,  $N$ -алкилирование **16** метилбромацетатом привела к неразделимой на  $\text{SiO}_2$  смеси диастереомеров **18** в соотношении 2:1 с хорошим выходом. Последующая внутримолекулярная циклизация по Дикману аддукта **18** должна была привести к соединению **19** (схема 4).

Однако внутримолекулярная циклизация эфира **18** с использованием в качестве основания NaHMDS привела к диастереомерной смеси (1:1) ациклических амидов **20**, которая в условиях постановки Вос-защиты гладко трансформировалась в смесь двух соединений (ТСХ). Эти соединения были разделены колоночной хроматографией на  $\text{SiO}_2$  (схема 5).

Схема 5

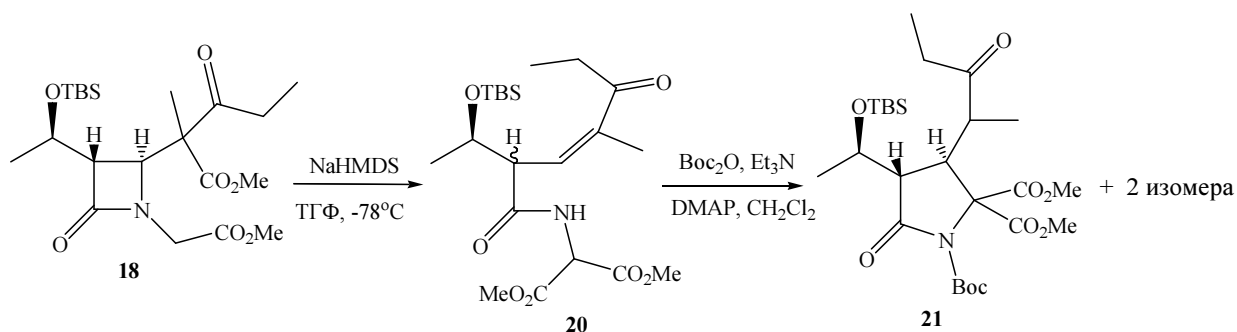


Схема 6

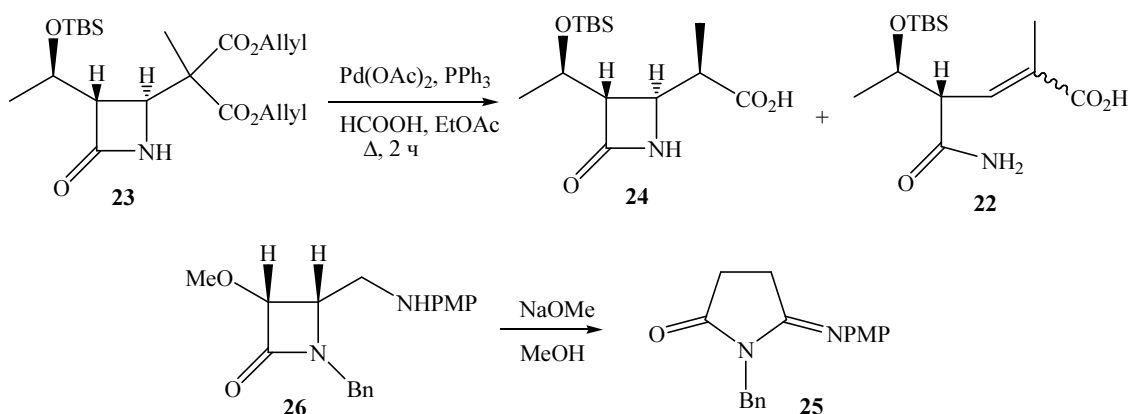
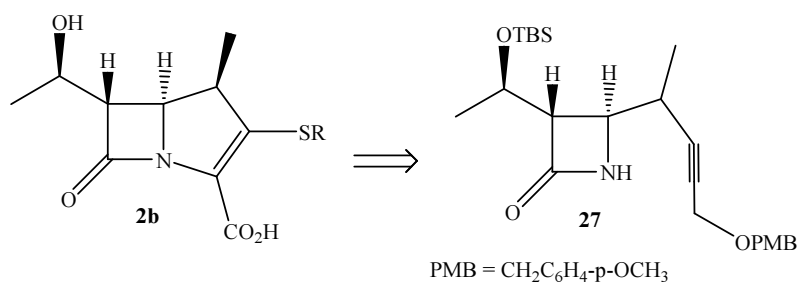


Схема 7



Согласно спектральным данным, менее полярное соединение оказалось индивидуальным, а более полярное – смесью двух изомеров. В результате из диастереомерной смеси 1:1 амидов **20** получили три диастереомерных пирролидона. Спектральные данные приведены для индивидуального диастереомера **21**, хотя конфигурация его метилсодержащего центра не уточнялась. О 3,4-*транс*-ориентации заместителей в пирролидоновом кольце **21** свидетельствует отсутствие NOE взаимодействия между протонами в этих положениях.

Как видно, в этой реакции возможное направление внутримолекулярной циклизации **18** в бицикл **19** не реализовалось, а имела место необычная дециклизация азетидинона **18** по связи  $\text{N}^1\text{-C}^4$ . Близких прецедентов подобных вышеописанной для **18** дециклизации в литературе не обнаружили. Отметим лишь работы групп Мураямы [17] и Ал-кайде [18], которые наблюдали  $\text{N}^1\text{-C}^4$  расщепление

кольца  $\beta$ -лактама с образованием минорного побочного продукта **22** в реакции декарбоксилирования бис-аллилмалоната **23** и  $\gamma$ -лактона **25** из **26** при действии NaOMe (схема 6).

Возможные пути образования **16** и **20** представляют синтетический интерес и обсуждены в нашей работе [16].

Таким образом, в прототируемой Sm реакции **1** и **6** наблюдали образование продукта замещения **16**, отличающегося от ожидаемых соединений в случае применения  $\text{SmI}_2$  [19–20]. Синтетический интерес представляет также необычный вариант фрагментации **18** при действии NaHMDS, приведший к ациклическим лактамам **20** [16]. В литературе использованию  $\beta$ -лактамов как строительных блоков в органическом синтезе также уделено значительное внимание [21], а реализованный переход **20** в **21** открывает путь к новым высокофункционализированным пирролидонам [22].

Синтезированные нами новые производные азетидин-2-онов **9**, **11–14**, **15**, **18** рассматриваются как перспективные предшественники в разработке новых подходов к карбапенемам.

Альтернативный подход к аналогам карбапенемов **2b** заключается в варианте внутримолекулярной N–C-циклизации **27** (схема 7). Как видно из структуры **27**, в ней содержатся все необходимые для внутримолекулярной N–C-циклизации функциональные группы в достраивании боковых заместителей **2b**.

Соответствующий бромид для реакции алкилирования азетидинона **1** синтезировали из пропаргилового спирта. Вначале спиртовую функцию последнего защитили в виде *p*-метоксibenзилового эфира **28**, последующая конденсация литийпроизводного **28** с ацетальдегидом привела к соединению **29**. Далее пропаргилбромид **30**, полученный замещением OH-группы спирта **29**, введен в реакцию нуклеофильного замещения с азетидиноном **1** [23–24] и с выходом 56% получили соединение **27** в виде 3:2 диастереомерной смеси по метилсодержащему центру [25] (схема 8). В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  азетидинона **27** наблюдаются сигналы C<sup>4</sup>-H в виде дублета дублетов с

$J_{4,3}=1.9$  Гц, что свидетельствует о *транс*-взаиморасположении протонов при C<sup>4</sup> и C<sup>3</sup> [26].

Таким образом, в данном случае продемонстрирована принципиальная возможность вовлечения в реакцию замещения ацетатной группы в азетидиноне **1** склонным к алленообразованию вторичным пропаргилбромидом **30**. Синтезирован новый азетидиновый блок **27**, предназначенный для последующего развития нового подхода к карбапенемам **2** [25].

С целью введения более подходящего для последующего выхода к карбапенемам **2** бромэфира **31** в реакцию алкилирования с азетидиноном **1** (схема 9), исследовали реакцию хлоранигирида  $\alpha$ -бромпропионовой кислоты **32** с литийпроизводным этилацетата **33**.

Соотношение вводимых в реакцию хлоранигирида **32** и литийпроизводного этилацетата **33** менялось от 1:1 до 1:5. Условия реакций и образующиеся при этом продукты представлены на схемах 10 и 11. Так, реакция хлоранигирида **32** и литийпроизводного этилацетата **33** в соотношении 1:1 при  $-78^\circ\text{C}$  приводила к амиду **36**. При проведении реакции **32** и **33** в соотношении 1:1.5 выделили соединения **31**, **36**, **37** (схема 10) [27].

Схема 8

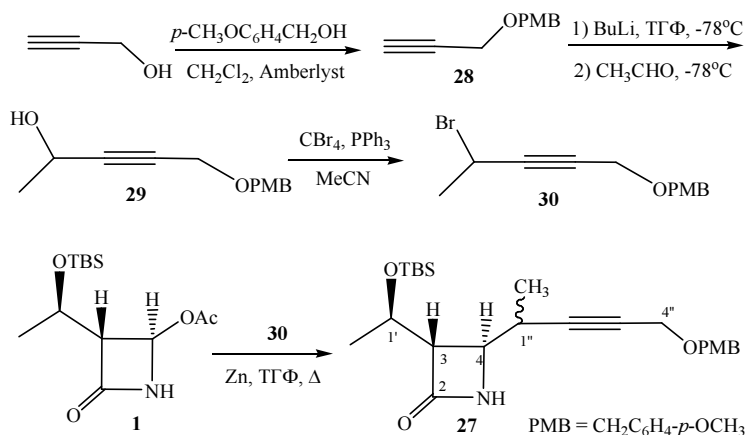


Схема 9

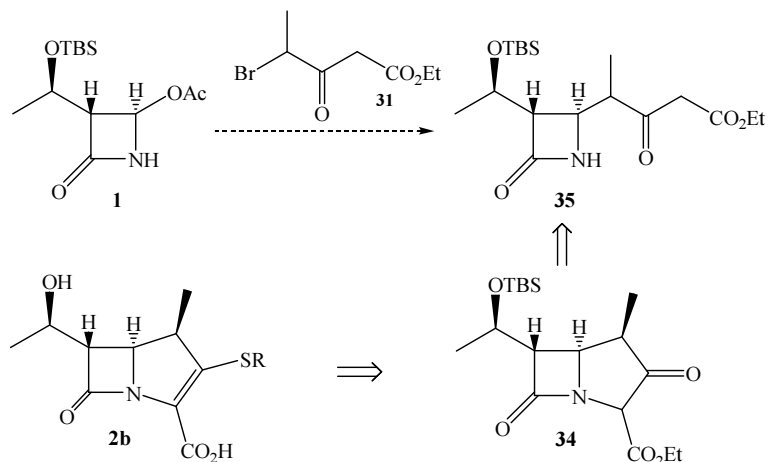


Схема 10

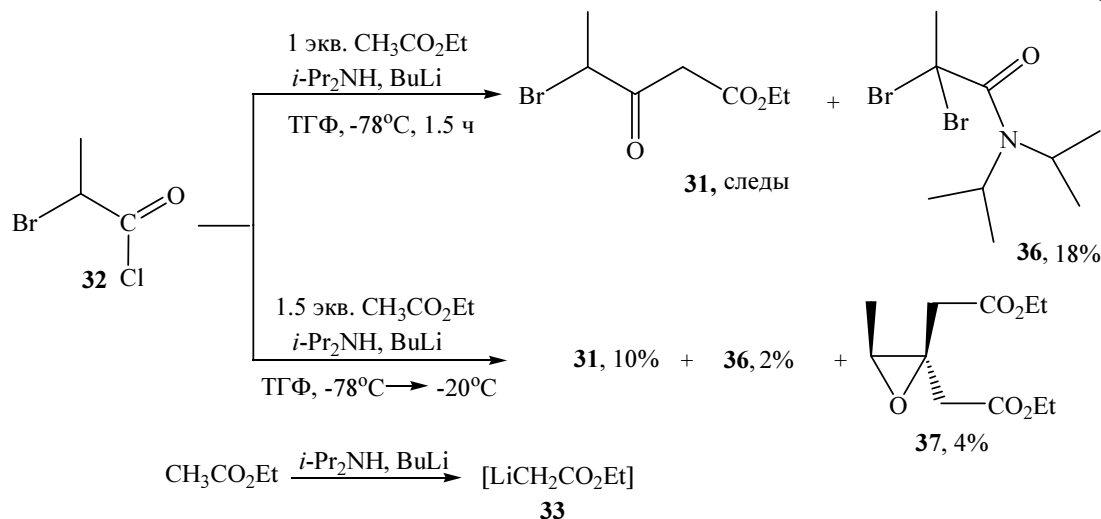
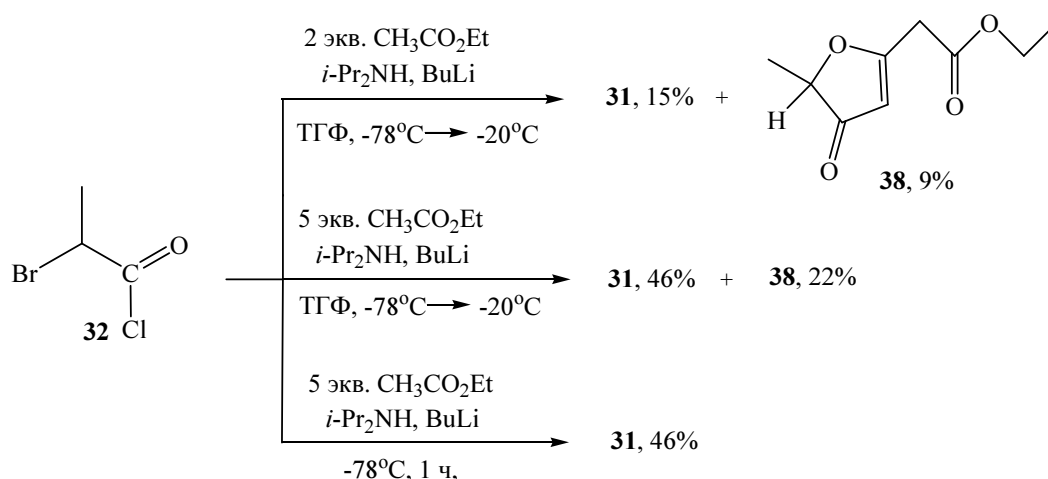


Схема 11



Очевидно, что эпоксид **37** образуется из бромэфира **31** присоединением по кетогруппе следующей молекулы литийпроизводного **33** и циклозамыканием промежуточного тетраэдрического интермедиата. Для амидирования исходного хлорангидрида бромпропионовой кислоты **32** в реакционной массе, очевидно, расходуется выделившийся на стадии металлирования этилцетата LDA диизопропиламин, но при этом возможные источники бромирования предшествующего соединению **36** соответствующего монобромпроизводного не совсем ясны. Один из вариантов – это «отщепившаяся» от бромпроизводного **31** или от исходного хлорангидрида **32** молекула HBr.

Несколько иной ход реакции наблюдается при проведении реакции хлорангидрида **32** с литийпроизводным этилацетата **33** при двукратном избытке последнего в условиях получения бромэфира **31**. При этом, наряду с соединением **31**, выделили и лактон **38**. Выходы соединений **31** и **38** удалось несколько повысить при использовании 5-кратного избытка литийпроизводного **33**. При соотношении хлорангидрида **32** к литийпроизводному этилацетата **33** равном 1:5 при  $-78^\circ\text{C}$  достигнуто селектив-

ное образование бромэфира **31** с выходом 46% [27] (схема 11).

Таким образом, синтезировано новое ацилирующее соединение – бромэфир **31**, предназначенное для модификации азетидинона **1** с целью выхода к карбапенемам.

### Заключение

Изучены самарий и цинк промотируемые реакции алкилирования (3*R*,4*R*)-3-((1*R*)-1-{{*трет*-бутил(диметил)силлил}окси}-этил)-4-ацетокси-азетидин-2-она с галоидэлектрофилами. В отличие от Zn, ведущего к ожидаемым продуктам замещения, Sm-реагент, приготовленный из порошкообразного Sm, каталитических количеств  $\text{I}_2$  и метил-2-бромпропионата в ТГФ, приводит к аномальному продукту замещения. Синтетический интерес и интерес с точки зрения механизма протекания реакции представляет необычный вариант фрагментации метил 2-[(2*S*,3*S*)-3-((1*R*)-1-{{*трет*-бутил(диметил)силлил}окси}-этил)-1-(2-метокси-2-оксоэтил)-4-оксоазетидин-2-ил]-2-(*R,S*)-метил-3-оксопентаноата при действии NaHMDS, приведший к ациклическим лактамам.

Разработан синтез этил-4-бром-3-оксопента-ноата взаимодействием хлорангидрида  $\alpha$ -бромпропионовой кислоты с 5 кратным избытком литий-производного этилацетата при  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  в ТГФ.

Синтезированы новые производные азетидин-2-она – перспективные прекурсоры в разработке новых подходов к  $\beta$ -лактамам.

Работа выполнена по теме госзадания №АААА-А20-120012090021-4. Физико-химические анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ УФИЦ РАН.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Галкин Д. В. Карбапенемы через 20 лет после открытия: современные микробиологические и клинические аспекты // *Клин. Микробиол. Антимикроб. Химioter.* 2007. Т. 9. No 2. С. 133–152.
2. Kamath A., Ojima I. Advances in the chemistry of  $\beta$ -lactam and its medicinal applications // *Tetrahedron*. 2012. Vol. 68. No. 52. Pp. 10640.
3. Fu N., Tidwell T.T. Preparation of  $\beta$ -lactams by [2+2] cycloaddition of ketenes and imines // *Tetrahedron*. 2008. Vol. 64, No 46. Pp. 10465–10496.
4. Bush K., Mobashery S. How beta-lactamases have driven pharmaceutical drug discovery. From mechanistic knowledge to clinical circumvention // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1998. Vol. 456. Pp. 71–98.
5. Zhanel G. G., Wiebe R., Dilay, L., Thomson K., Rubinstein E., Hoban D. J., Noreddin A. M., Karlowsky J. A. Comparative review of the carbapenems // *Drugs*. 2007. Vol. 67. No 7. Pp. 1027–1052.
6. Papp-Wallace K. M., Endimiani A., Taracila M. A., Bonomo R. A. Carbapenems: Past, Present, and Future // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011, Vol. 55. No. 11. Pp. 4943–4960.
7. Rossi F. The challenges of antimicrobial resistance in Brazil // *Clin. Infect. Dis.* 2011. Vol. 52. No. 9. Pp. 1138–1143.
8. Worthington R. J., Meanders C. Overcoming Resistance to  $\beta$ -Lactam Antibiotics // *J. Org. Chem.* 2013. Vol. 78, No. 9. Pp. 4207–4213.
9. Garneau-Tsodikova S., Wright G. D. Antibiotic Resistance themed issue // *Med. Chem. Commun.* 2016. Vol. 7. Pp. 10.
10. Berks A. H. Preparations of two pivotal intermediates for the synthesis of 1- $\beta$ -methyl carbapenem antibiotics // *Tetrahedron*. 1996. Vol. 52. No. 2. Pp. 331–375.
11. Kippo T., Fukuyama T., Ryu I. Regioselective Radical Bromoallylation of Allenes Leading to 2-Bromo-Substituted 1,5-Dienes // *Org. Lett.* 2011. Vol. 13. No. 15. Pp. 3864–3867.
12. Валиуллина З. Р., Хасанова Л. С., Селезнева Н. К., Спирихин Л. В., Белоконов Ю. Н., Мифтахов М. С. (3R,4R)-3-[(1R)-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 // *ЖОрХ*. 2018. Т. 54. Вып. 7. С. 1019–1026.
13. Basu M. K., Banik B. K. Samarium-mediated Barbier reaction of carbonyl compounds // *Tetrahedron Lett.* 2001. Vol. 42. No. 2. Pp. 187–189.
14. Kita Y., Shibata N., Tohjo T., Yoshida N. Chemistry of *O*-silylated ketene acetals: an efficient synthesis of carbapenem and 1 $\beta$ -methylcarbapenem intermediates // *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*. 1992. Pp. 1795–1799.
15. Ham W. H., Oh Ch. Y., Lee Y. S., Jeong J. H. A New Synthesis of a Key Intermediate of  $\beta$ -Lactam Antibiotics via Diastereoselective Alkylation of  $\beta$ -Hydroxy Ester // *J. Org. Chem.* 2000. Vol. 65. No. 24. Pp. 8372–8374.
16. Valiullina Z. R., Khasanova L. S., Selezneva N. K., Belokon Yu. N., Spirikhin L. V., Miftakhov M. S. Promoted by Samarium Reaction of (3R,4R)-3-((1R)-1-[[tert-Butyl(dimethyl)Silyl]oxy]Ethyl)-4-AcetoxyAzetidin-2-one with Methyl 2-Bromopropionate. Unusual Decyclization of Azetidin-2-one Derivative in Approaches to Carbapenems Analogues // *Organic & Medicinal Chemistry International Journal*. 2017. Vol. 2. No. 5. ID555597.
17. Murayama T., Yoshida A., Kobayashi T., Miura T. A simple and highly diastereoselective synthesis of a 1 $\beta$ -methylcarbapenem key intermediate by deallyloxycarbonylation using palladium complexes // *Tetrahedron Lett.* 1994. Vol. 35. No. 15. Pp. 2271–2274.
18. Alcaide B., Amendros P., Cabrero G., Ruiz P.M. Stereoselective cyanation of 4-formyl and 4-imino- $\beta$ -lactams: application to the synthesis of polyfunctionalized  $\gamma$ -lactams // *Tetrahedron*, 2012. Vol. 68. No. 52. Pp. 10761–10768.
19. Krief A., Laval A. M. Coupling of Organic Halides with Carbonyl Compounds Promoted by Sml<sub>2</sub>, the Kagan Reagent // *Chem. Rev.* 1999. Vol. 99. No 3. Pp. 745–778.
20. Molander G. A., Harris C. R. Sequencing Reactions with Samarium(II) Iodide // *Chem.Rev.* 1996. Vol. 96. No. 1. Pp. 307–338.
21. Sharma P., Mann M.J.K., Kuila B., Sing P., Bhargawa G. Tandem Aza-Michael and Intramolecular Amidic Ring-Opening Reactions of  $\beta$ -Lactams: A Facile Synthesis of 4-Oxo-4,5-dihydro-1H-pyrroles from  $\beta$ -Lactam Synthons // *Synlett*. 2016. Vol. 27. No. 3. Pp. 422–426.
22. Bellina F., Rossi R. Synthesis and biological activity of pyrrole, pyrrolidine and pyrrolidine derivatives with two aryl groups on adjacent positions // *Tetrahedron*. 2006. Vol. 62. No. 31. Pp. 7213–7256.
23. Nakatsuka T., Iwata H., Tanaka R., Imajo S., Ishiguro M. 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 // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1991. Pp. 662–664.
24. Hanessian S., Bedeschi A., Battistina S., Mongelli N. A new synthetic strategy for the penems. Total synthesis of (5R,6S,8R)-6-( $\alpha$ -hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)penem-3-carboxylic acid // *J. Am. Chem. Soc.* 1985. Vol. 107. No. 5. Pp. 1438–1439.
25. Хасанова Л. С., Валиуллина З. Р., Галеева А. М., Егоров В. А., Гималова Ф. А. Новый азетидиновый блок для карбапенемов // *ЖОрХ*. 2019. Т. 55. Вып. 3. С. 438–441.
26. Laurent M., Ceresiat M., Marchand-Brynaert J. Synthesis of (1'R,3S,4S)-3-[1'-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)ethyl]-4-(cyclopropyl-carbonyloxy)azetidin-2-one // *Eur. J. Org. Chem.* 2006. Pp. 3755–3766.
27. Валиуллина З. Р., Хасанова Л. С., Галеева А. М., Селезнева Н. К., Мифтахов М. С. Низкотемпературные реакции хлорангидрида  $\alpha$ -бромпропионовой кислоты с литийпроизводным этилацетата и натрий диметилмалонатом // *ЖОрХ*. 2019. Т. 55. Вып. 11. С. 1762–1767.

Поступила в редакцию 13.04.2020 г.



DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2020.3.4

**SYNTHESIS OF CARBAPENEMS PRECURSORS BASED ON (3*R*,4*R*)-3-((1*R*)-1-{{*TERT*-BUTYL(DIMETHYL)SILYL}OXY}-ETHYL)-4-ACETOXYAZETIDINE-2-ONE AND  $\alpha$ -BROMOPROPIONIC ACID DERIVATIVES**

© **Z. R. Valiullina\***, **A. M. Galeeva**, **L. S. Khasanova**

*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of RAS  
71 Oktyabrya Avenue, 450054 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.*

*\*Email: valiullina.zulya@mail.ru*

Carbapenems are the most important class of antibacterial drugs due to the high and wide spectrum of activity, as well as favorable pharmacokinetic parameters and low toxicity. The main problem of the clinical use of antibiotics is a resistance of bacteria to the drug, developing with time. An efficient way to solve the resistance problem is the design of new structures and synthesis of modified analogs. This mini review summarizes our approaches to carbapenem precursors based on (3*R*,4*R*)-3-((1*R*)-1-{{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy}ethyl)-4-acetoxy-azetidin-2-one, derivatives of  $\alpha$ -bromopropionic acid and propargyl alcohol. Samarium and zinc promoted alkylation reactions of (3*R*,4*R*)-3-((1*R*)-1-{{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy}ethyl)-4-acetoxy-azetidin-2-one with halo electrophiles were studied. Unlike Zn leading to formation of expected substitution products, a Sm reagent prepared from powdered Sm, catalytic amounts of I<sub>2</sub>, and methyl 2-bromopropionate in THF leads to formation of an anomalous substitution product – methyl 2-((2*S*,3*S*)-3-[(1*R*)-1-{{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy}ethyl]-4-oxoazetidin-2-yl)-2(*R*,*S*)-methyl-3-oxopentanoate. An unusual fragmentation of methyl 2-((2*S*,3*S*)-3-[(1*R*)-1-{{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy}ethyl]-1-(2-methoxy-2-oxoethyl)-4-oxoazetidin-2-yl)-2(*RS*)-methyl-3-oxopentanoate under the action of NaHMDS, resulting in formation of acyclic lactams, is of interest for the study, considering it from the point of view of the reaction mechanism and synthesis. The latter compounds were smoothly converted to new functionalized *N*-substituted pyrrolidinones via intramolecular Michael type cyclization in methylene chloride in the presence of NEt<sub>3</sub>-DMAP-Boc<sub>2</sub>O. By Zn-promoted alkylation reaction of (3*R*,4*R*)-3-((1*R*)-1-{{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy}ethyl)-4-acetoxy-azetidin-2-one with 1-[(4-bromopent-2-yn-1-yloxy)methyl]-4-methoxybenzene was synthesized 3-[(3*S*,4*R*)-3-[(1*R*)-*tert*-butyl-dimethylsilyloxy]ethyl-4-(4-methoxybenzyloxy)-1(*R*,*S*)-methylbut-2-yn-1-yl]-azetidin-2-one that is a new versatile building block for carbapenems. Synthesis of ethyl 4-bromo-3-oxopentanoate by reaction of  $\alpha$ -bromopropionic acid chloride with 5 equiv of lithium ethyl acetate derivative at –78 °C in THF was developed. New derivatives of azetidin-2-one were synthesized that are promising precursors in the development of new approaches to  $\beta$ -lactams.

**Keywords:** beta-lactam antibiotics, carbapenems, azetidin-2-one, Zn-promoted reactions, Sm-promoted reactions, propargyl alcohol,  $\alpha$ -bromopropionic acid chloride, lithium derivative of ethyl acetate.

Published in Russian. Do not hesitate to contact us at [bulletin\\_bsu@mail.ru](mailto:bulletin_bsu@mail.ru) if you need translation of the article.

## REFERENCES

1. Galkin D. V. Klin. Mikrobiol. Antimikrob. Khimioter. 2007. Vol. 9. No 2. Pp. 133–152.
2. Kamath A., Ojima I. Tetrahedron. 2012. Vol. 68. No. 52. Pp. 10640.
3. Fu N., Tidwell T. T. Tetrahedron. 2008. Vol. 64, No 46. Pp. 10465–10496.
4. Bush K., Mobashery S. Adv. Exp. Med. Biol. 1998. Vol. 456. Pp. 71–98.
5. Zhanel G. G., Wiebe R., Dilay, L., Thomson K., Rubinstein E., Hoban D. J., Noreddin A. M., Karlowsky J. A. Drugs. 2007. Vol. 67. No 7. Pp. 1027–1052.
6. Papp-Wallace K. M., Endimiani A., Taracila M. A., Bonomo R. A. Antimicrob. Agents Chemother. 2011, Vol. 55. No. 11. Pp. 4943–4960.
7. Rossi F. Clin. Infect. Dis. 2011. Vol. 52. No. 9. Pp. 1138–1143.
8. Worthington R. J., Meanders C. J. Org. Chem. 2013. Vol. 78, No. 9. Pp. 4207–4213.

9. Garneau-Tsodikova S., Wright G. D. *Med. Chem. Commun.* 2016. Vol. 7. Pp. 10.
10. Berks A. H. *Tetrahedron*. 1996. Vol. 52. No. 2. Pp. 331–375.
11. Kippo T., Fukuyama T., Ryu I. *Org. Lett.* 2011. Vol. 13. No. 15. Pp. 3864–3867.
12. Valiullina Z. R., Khasanova L. S., Selezneva N. K., Spirikhin L. V., Belokon' Yu. N., Miftakhov M. S. *ZhOrKh*. 2018. Vol. 54. No. 7. Pp. 1019–1026.
13. Basu M. K., Banik B. K. *Tetrahedron Lett.* 2001. Vol. 42. No. 2. Pp. 187–189.
14. Kita Y., Shibata N., Toho T., Yoshida N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*. 1992. Pp. 1795–1799.
15. Ham W. H., Oh Ch. Y., Lee Y. S., Jeong J. H. *J. Org. Chem.* 2000. Vol. 65. No. 24. Pp. 8372–8374.
16. Valiullina Z. R., Khasanova L. S., Selezneva N. K., Belokon Yu. N., Spirikhin L. V., Miftakhov M. S. *Organic & Medicinal Chemistry International Journal*. 2017. Vol. 2. No. 5. ID555597.
17. Murayama T., Yoshida A., Kobayashi T., Miura T. *Tetrahedron Lett.* 1994. Vol. 35. No. 15. Pp. 2271–2274.
18. Alcaide B., Amendros P., Cabrero G., Ruiz P.M. *Tetrahedron*, 2012. Vol. 68. No. 52. Pp. 10761–10768.
19. Krief A., Laval A. M. *Chem. Rev.* 1999. Vol. 99. No 3. Pp. 745–778.
20. Molander G. A., Harris C. R. *Chem.Rev.* 1996. Vol. 96. No. 1. Pp. 307–338.
21. Sharma P., Mann M.J.K., Kuila B., Sing P., Bhargawa G. *Synlett*. 2016. Vol. 27. No. 3. Pp. 422–426.
22. Bellina F., Rossi R. *Tetrahedron*. 2006. Vol. 62. No. 31. Pp. 7213–7256.
23. Nakatsuka T., Iwata H., Tanaka R., Imajo S., Ishiguro M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1991. Pp. 662–664.
24. Hanessian S., Bedeschi A., Battistina S., Mongelli N. *J. Am. Chem. Soc.* 1985. Vol. 107. No. 5. Pp. 1438–1439.
25. Khasanova L. S., Valiullina Z. R., Galeeva A. M., Egorov V. A., Gimalova F. A. *ZhOrKh*. 2019. Vol. 55. No. 3. Pp. 438–441.
26. Laurent M., Ceresiat M. *Eur. J. Org. Chem.* 2006. Pp. 3755–3766.
27. Valiullina Z. R., Khasanova L. S., Galeeva A. M., Selezneva N. K., Miftakhov M. S. *ZhOrKh*. 2019. Vol. 55. No. 11. Pp. 1762–1767.

*Received 13.04.2020.*