

СТЕРЕОКОНТРОЛИРУЕМЫЙ СИНТЕЗ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ β -ЛАКТАМА С ПОМОЩЬЮ РЕАКЦИЙ КРОСС-МЕТАТЕЗИСА

Аттила М. Ремете (Attila M. Remete)^{1,2}, Жанетт Бенке (Zsanett Benke)^{1,2}, Лоранд Кисс (Loránd Kiss)^{1,2*}

¹ *Институт фармацевтической химии, Сегедский университет, H-6720 Szeged, Eötvös u. 6, Венгрия*

² *Университет Сегеда, Межотраслевой Центр передового опыта, Институт фармацевтической химии, H-6720 Szeged, Eötvös u. 6, Венгрия*

E-mail: kiss.lorand@pharm.u-szeged.hu

Аннотация: К функционализированным β -лактамам и их производным в последние десятилетия в медицинской химии проявляется все больший интерес. В связи с их высоким фармакологическим потенциалом химия фторированных β -лактамов и β -аминокислот считается бурно расширяющейся областью исследований. Стереоконтролируемый синтез различных фторсодержащих ацильных β -лактамов производился из некоторых легкодоступных ненасыщенных бициклических β -лактамных изомеров. Стратегия синтеза при этом состояла в метатезисе с раскрытием кольца ненасыщенных бициклических азетидинов с последующим кросс-метатезисом со фторсодержащими олефинами. Кросс-метатезисные преобразования, выполненные при различных условиях с целью изучения хемодифференциации олефиновых связей, привели к получению соответствующих функционализированных производных β -лактама.

Ключевые слова: β -лактама, раскрытие кольца, функционализация, метатезис, селективность, фтор.

Теоретическое введение

Изучению азетидин-2-онов или β -лактамов в органической и медицинской химии уделяется большое внимание. Эти соединения проявляют широкий спектр биологической активности. Так, β -лактамные антибиотики относят к числу наиболее важных антибактериальных средств [1, 2]. В других работах сообщалось об ингибировании протеазы, абсорбции холестерина, синтеза жирных кислот человека, а также о противоопухолевых свойствах этих антибиотиков [3, 4]. β -Лактамы также являются ценными полупродуктами для синтеза гетероциклов, β -аминокислот, пептидов, таксоидов и других соединений [5-8].

В связи с большим значением фторированных биомолекул для разработки лекарственных средств, введение одного или нескольких атомов фтора в органическую молекулу вызывало большой интерес в течение последних десяти лет [9 - 13]. Благодаря ценности β -лактамов этот интерес также распространялся и на фторсодержащие азетидин-2-оны, которые часто синтезируются с использованием фторированного реагента во время гетероциклизации [14 - 19], однако также может применяться и фторирование на поздней стадии (т. е. введение фтора после синтеза азетидинового скелета) [20]. β -Лактамы имеют большое значение при синтезе различных фторированных молекул, например, конъюгатов сахаров и β -аминокислот [15], амидоэфиров [18], аминопропанов и гетероциклов [17], а также таксоидов и β -аминокислот [20].

Соответствующая биологическая активность была зарегистрирована для фтор-таксоидов [20] и некоторых N-арил-3,3-дифторазетидин-2-онов [21].

Одним из важнейших достижений в области синтеза за последние два десятилетия стало появление реакций метатезиса олефинов. Этот прорыв стал возможен благодаря коммерчески доступным высокоактивным Ru-катализаторам, не затрагивающим различные функциональные группы (общепринятые обозначения: G1 - для 1-го поколения катализаторов Граббса, G2 - для 2-го поколения катализаторов Граббса, HG1 - для 1-го поколения катализаторов Ховейды-Граббса, и HG2 - для 2-го поколения катализаторов Ховейды-Граббса) [22, 23]. Этот перспективный новый способ позволил синтезировать соединения, которые ранее было трудно или невозможно получить [24, 25].

Обсуждение результатов

В наших недавних исследованиях нами с помощью метода метатезисного раскрытия кольца /кросс-метатезиса (ROM/CM)) функционализированные моноциклические азетидиноны были успешно преобразованы в ненасыщенные бициклические β -лактамы [26, 27]. В настоящее время целью наших исследований является расширение этого стереоконтролируемого направления до синтеза фторсодержащих β -лактамов с использованием фторированных олефинов на стадии CM-реакции.

Первым из выбранных нами субстратов был бициклический лактам (\pm)-1, полученный из 1,5-циклооктадиена. Дециклизация этиленом осуществлялась в соответствии с работой [26]. Функционализация полученного таким методом алкенилзамещенного лактама (\pm)-2 предпринималась с использованием трех различных коммерчески доступных высокофторированных алкенов. Реакции кросс-метатезиса в присутствии четырех коммерчески доступных катализаторов (G1, G2, HG1, HG2) с 2-бром-3,3,3-трифтор-1-пропеном и 4-бром-

3,3,4,4-тетрафтор-1-бутеном не удалось, но реакция с аллил 1,1,2,3,3,3-гексафторпропиловым эфиром оказалась эффективной. Максимальный выход продукта двойного присоединения (\pm)-3 был получен с катализатором типа HG2 (см. схему 1).

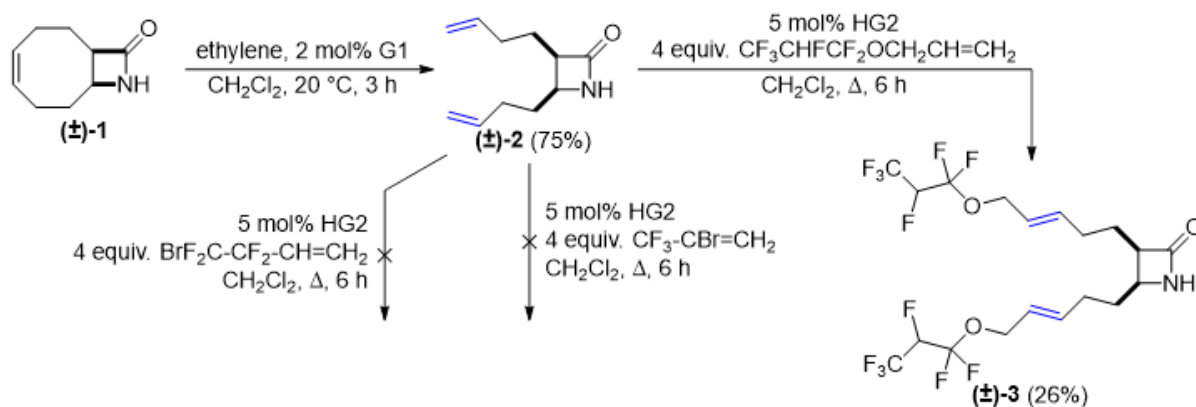


Схема 1. Кросс-метатезис лактама (\pm)-2 с фторированными алкенами.

Соединение (\pm)-4, следующий выбранный нами субстрат, было получено путем N-Вос-защиты лактама (\pm)-1. Модификация описанной в работе [28] методики привела к увеличению выхода продукта на этой стадии. ROM соединения (\pm)-4 выполнялось аналогично дециклизации (\pm)-1. Продукт (\pm)-5, полученный с выходом 77%, затем подвергали СМ-реакции в присутствии катализатора HG2. Аналогично кросс-метатезису (\pm)-2, реакция с аллил 1,1,2,3,3,3-гексафторпропиловым эфиром прошла успешно и привела к получению соединения (\pm)-6, однако оказалась неудачной с 2-бром-3,3,3-трифтор-1-пропеном и 4-бром-3,3,4,4-тетрафтор-1-бутеном (см. схему 2).

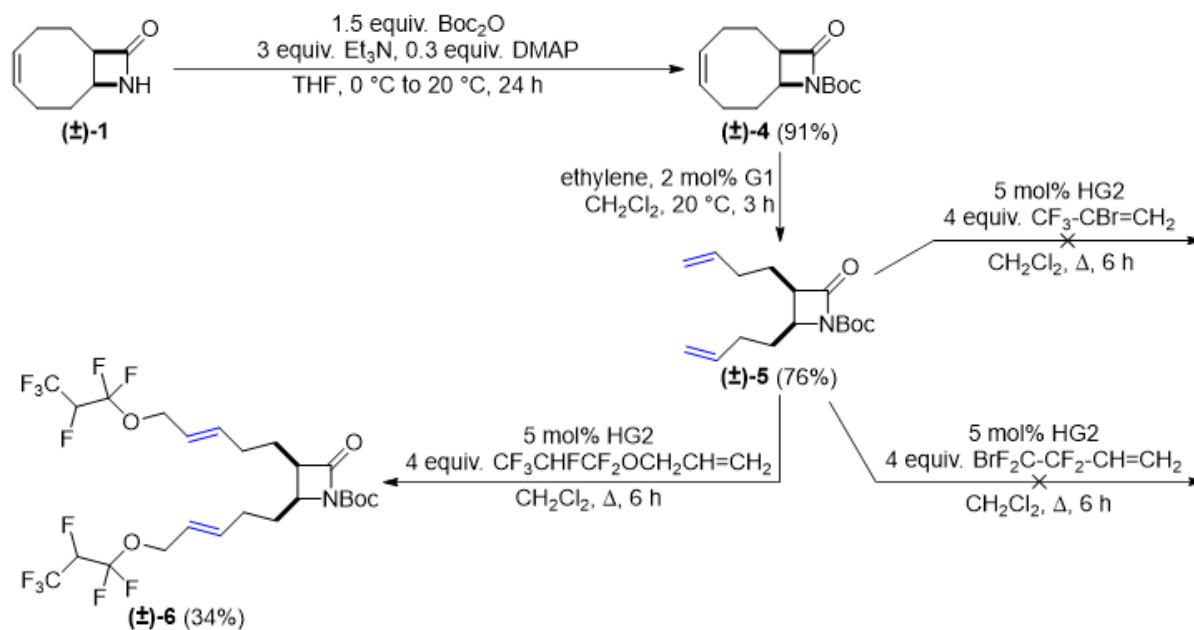


Схема 2. Кросс-метатезис Вос-защищенного лактама (\pm)-5 с фторированными алкенами.

Нашу работу мы продолжили с бициклическим лактамом (\pm)-7 (региоизомер лактама (\pm)-1), полученным из 1,3-циклооктадиена. Раскрытие этого цикла этиленом осуществлялось методом, ранее описанным в работе [26]. С учетом СМ-реакций в схемах 1 и 2, функционализация полученного продукта (\pm)-8 предпринималась только с аллил-1,1,2,3,3,3-гексафторпропиловым эфиром. Преобразование, выполненное в присутствии катализатора HG2, привело к образованию двусвязного продукта (\pm)-9 с выходом 35% (см. схему 3).

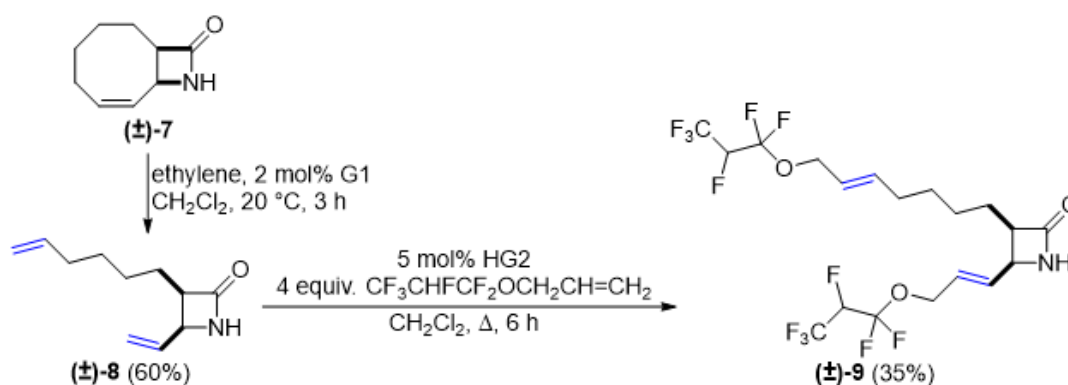
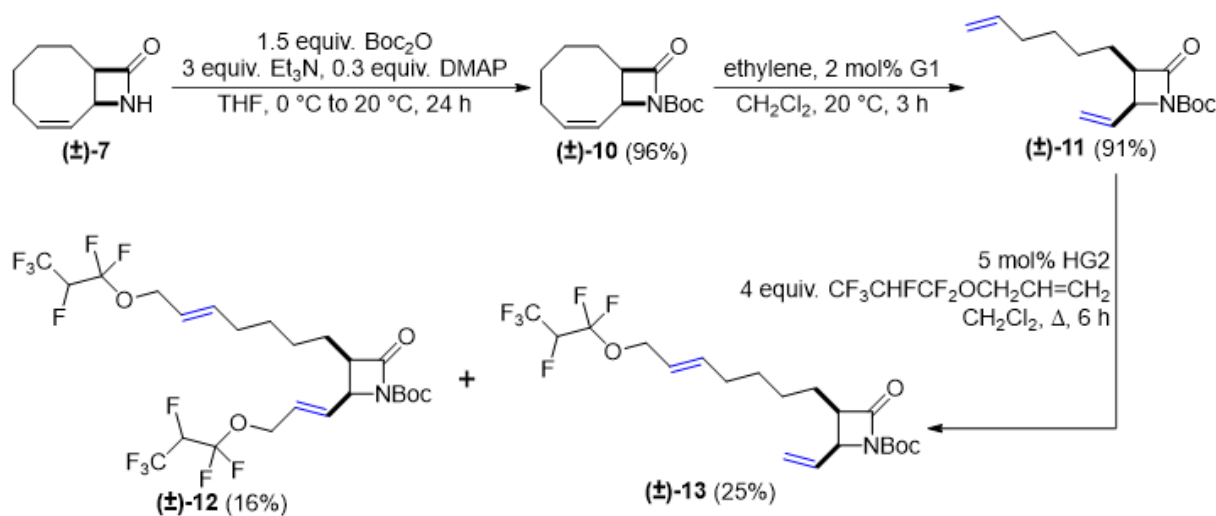


Схема 3. Кросс-метатезис лактама (\pm)-8 с фторированным алкеном.

После этого мы синтезировали бициклический лактам (\pm)-10 (N-Вос-защищенное производное (\pm)-7). Его реакция с этиленом протекала аналогично реакции для соединений (\pm)-1 и (\pm)-4. Кросс-метатезис полученного таким образом (\pm)-11 с аллилом 1,1,2,3,3,3-

гексафторпропилового эфира приводил не только к образованию продукта двойного метатезиса (\pm)-**12**, но и к образованию моно-продукта (\pm)-**13** (см. схему 4).



*Схема 4. Кросс-метатезис лактама (\pm)-**11** с фторированным алкеном.*

Получению такого конечного результата этой реакции могут способствовать два фактора. Прежде всего, стало известно, что хелатирование промежуточного соединения металлоцикла с карбонильными кислородами препятствует дальнейшим реакциям из-за стабилизации металлоцикла [29-31]. При метатезисе винильной группы, присоединенной непосредственно к лактамному кольцу (\pm)-**11**, возможно образование шестичленного хелатного кольца с Boc -оксигруппой (см. схему 5, (\pm)-**T2** (\pm)-**T3**). В результате реакционная способность связи $\text{C}=\text{C}$ уменьшается. Другим вероятным фактором является пространственное затруднение этой винильной группы, присоединенной к сильно замещенному азетидиновому кольцу, что замедляет ее реакцию с Ru -алкилиденовым катализатором (см. схему 5).

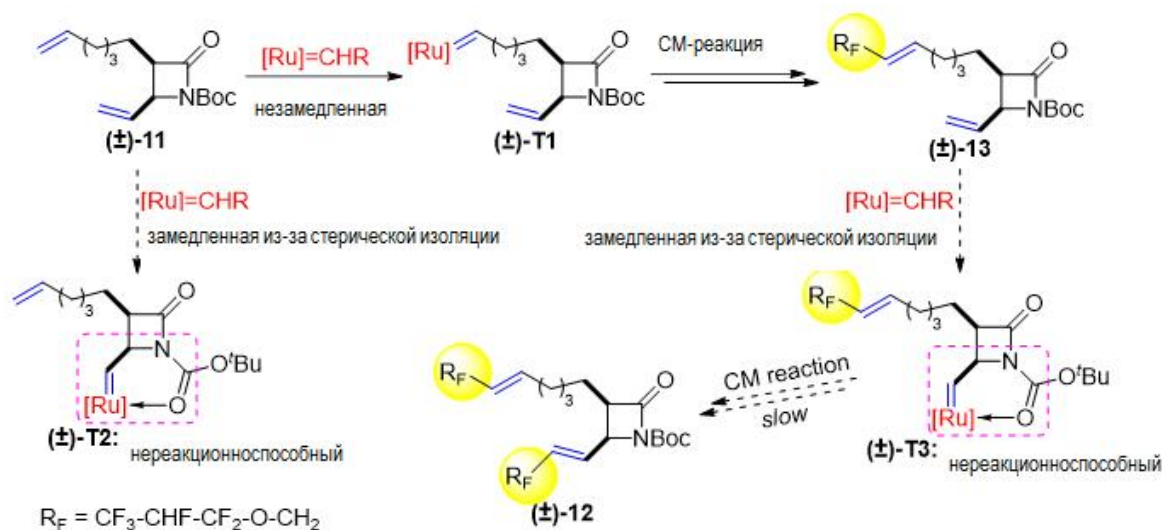


Схема 5. Образование продукта монометатезиса (±)-13 и продукта двойного метатезиса (±)-12.

В дальнейшем лактам (±)-14 и его N-Вос-защищенное производное (±)-19 подвергались ROM в соответствии с нашими предыдущими работами [26, 27]. Кросс-метатезис аллил 1,1,2,3,3,3-гексафторпропилового эфира с соединениями (±)-15 и (±)-20 приводит к температурно-зависимым результатам (см. схемы 6 и 7). При кипячении с обратным холодильником в CH_2Cl_2 соединений (±)-15 и (±)-20 получают соответствующие продукты двойного метатезиса (±)-16 и (±)-21. При комнатной температуре, в свою очередь, оба соединения (±)-15 и (±)-20 превращались в смеси с соотношением 1,5:1 двух моно-продуктов. Этот результат стал аналогичным результатам наших предыдущих исследований хемоселективности реакций кросс-метатезиса (см. работы [26, 27]). К сожалению, попытки разделения смесей продуктов в обоих случаях оказались неудачными.

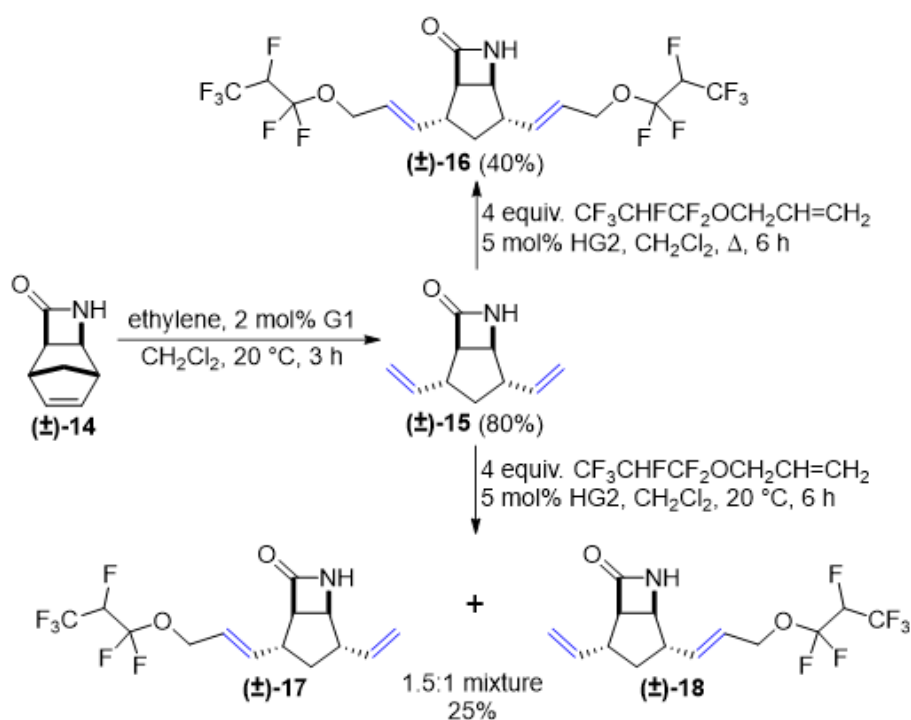


Схема 6. Кросс-метатезис лактама $(\pm)\text{-15}$ с фторированным алкеном.

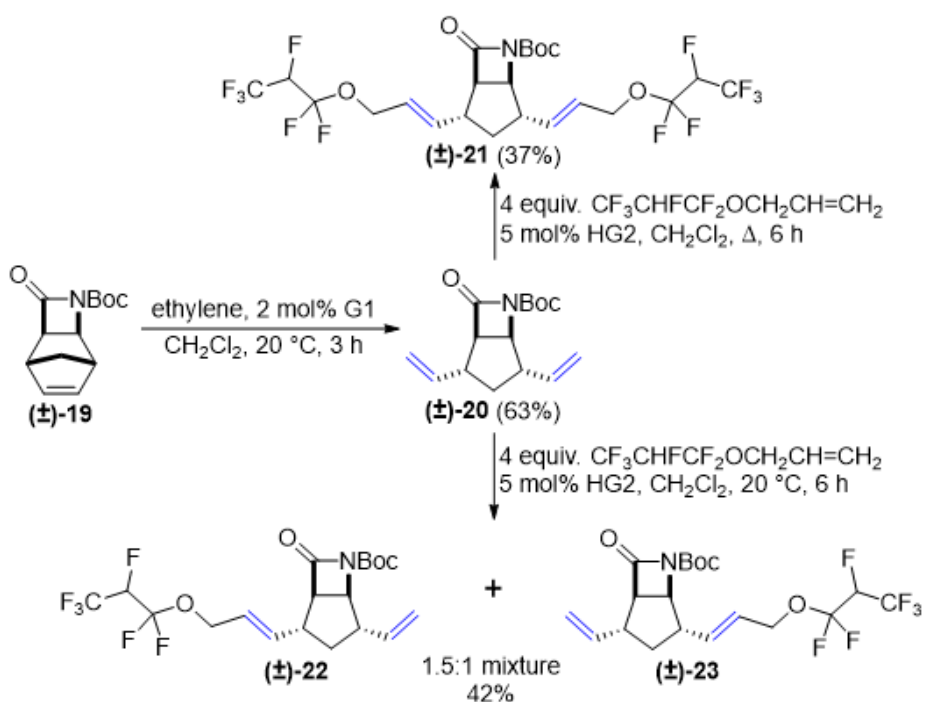


Схема 7. Кросс-метатезис лактама $(\pm)\text{-20}$ с фторированным алкеном.

Выводы

В настоящей работе описан подход к синтезу новых β -лактамов, содержащих атомы фтора в своих заместителях, и образующихся в реакциях кросс-метатезиса (СМ). Концепция синтеза включала в себя преобразование различных β -лактамов с двумя олефиновыми заместителями с помощью СМ-реакции со фторсодержащими алкеновыми реагентами. Реакция кросс-метатезиса β -лактамов с двумя различными олефиновыми заместителями, в зависимости от их структуры, дает интересные моно- или ди- производные. Стереохимические факторы, обусловленные образованием хелатного кольца дают правдоподобное объяснение конечному результату СМ-реакций. В настоящее время в наших лабораториях проводят дальнейшие исследования по синтезу новых фторзамещенных β -лактамов с помощью СМ-реакций.

Экспериментальная часть

Общая информация

Химические вещества приобретались у компании Sigma-Aldrich. Растворители использовались в том виде, в каком они были получены от поставщиков. Температура плавления определялась с помощью измерителя Kofler. Элементный анализ проводился с помощью анализатора элементов типа Perkin-Elmer CHNS-2400 Ser II. Силикагель 60 F254 приобретался у компании Merck. ЯМР-спектры регистрировались при комнатной температуре на спектрометре Bruker Avance 400 (^1H -частота - 400.13 МГц; ^{19}F -частота - 376.50 МГц, ^{13}C -частота - 100.76 МГц) или на спектрометре типа Bruker Avance Neo (^1H -частота - 500.20 МГц; ^{19}F -частота - 470,66 МГц, ^{13}C -частота - 125,78 МГц) с CDCl_3 или $d_6\text{-DMSO}$ в качестве растворителя, используя сигнал от дейтерия в растворителе для стабилизации поля. Химические сдвиги для ^1H и ^{13}C приведены относительно ТМС, а для ^{19}F - относительно CFCl_3 (0.00 м.д.).

Общая методика метатезисного раскрытия кольца

500 мг β -Лактама растворяли в 100 мл безводного CH_2Cl_2 , а затем в эту смесь вводили катализатор Граббса 1-го поколения (2 мол. %) и перемешивали при температуре 20 °С в атмосфере этилена в течение трех часов (контроль по ТСХ). После завершения реакции добавляли 0.3 г раствора NaHCO_3 , 25 мл H_2O и 5 мл EtOH , полученную смесь перемешивали при температуре 20 °С еще в течение 2 ч для деактивации катализатора. Затем добавляли 30 мл H_2O , и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×40 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и

концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищалось с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (н-гексан/EtOAc или н-гексан/ацетон).

Общая методика кросс-метатезиса

150 мг β-Лактама растворяли в 30 мл безводного CH₂Cl₂, а затем вводили в этот раствор катализатор Ховейды-Граббса 2-го поколения (5 мол. %) и 4 эквив. 3-(1,1,2,3,3,3-гексафторпропоксил)проп-1-ена. Реакционную смесь перемешивали при температуре 40 °С в атмосфере аргона в течение 6 ч и контролировали методом тонкослойной хроматографии. После завершения реакции добавляли 0,3 г раствора NaHCO₃, 25 мл H₂O и 5 мл EtOH, полученную смесь перемешивали при температуре 20 °С еще в течение 2 ч для деактивации катализатора. Затем добавляли 20 мл H₂O, и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×40 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищалось с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (н-гексан/EtOAc или н-гексан/ацетон).

Общая методика синтеза N-Вос-защищенных лактамов

200 мг β-Лактама растворяли в 40 мл ТГФ, а затем при температуре 0 °С добавляли 3 экв. триэтиламина, 1.5 экв. ди-*трет*-бутилдикарбоната и 0.3 экв. 4-диметиламинопиримидина. Реакционную массу перемешивали в течение 1 ч, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще в течение 24 ч. После того, как тонкослойная хроматография показала завершение реакции, добавляли 30 мл H₂O, затем экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищалось с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (н-гексан/EtOAc 10:1).

Для определения характеристик новых соединений и оценки ЯМР-данных см. дополнительную информацию.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Венгерскому исследовательскому фонду за финансовую поддержку проекта NKFIH № K 119282, а также за финансовую поддержку проекта GINOP-2.3.2-15-2016-00038. Эти исследования поддерживались также субсидированным ЕС грантом EFOP-3.6.1-16-2016-00008 Министерства людских ресурсов Венгрии.

Список литературы

1. Kong, K.-F.; Schneper, L.; Mathee, K. *APMIS* **2010**, 118, 1-36.
2. Papp-Wallace, K. M.; Endimiani, A.; Taracila, M. A.; Bonomo, R. A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, 55, 4943-4960.
3. Galletti, P.; Giacomini, D. *Curr. Med. Chem.* **2011**, 18, 4265-4283.
4. Veinberg, G.; Potorocina, I.; Vorona, M. *Curr. Med Chem.* **2013**, 21, 393-416.
5. Kamath, A.; Ojima, I.; *Tetrahedron* **2012**, 68, 10640-10664.
6. Piens, N.; De Kimpe, N.; D'hooghe, M. *Prog. Heterocycl. Chem.* **2016**, 28, 27-55.
7. Dražić, T.; Roje, M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 953-962.
8. a) Kiss, L.; Fülöp, F. *Chem. Rec.* **2018**, 18, 266-281; b) Kiss, L.; Mándity, I. M.; Fülöp, F. *Amino Acids* **2017**, 49, 1441-1455.
9. Zhou, Y.; Wang, Y.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Acena, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 442-518.
10. Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 2432-2506.
11. O'Hagan D. J. *Fluorine Chem.* **2010**, 131, 1071-1081.
12. a) Kiss, L.; Forró, E.; Fustero, S.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4993-5001; b) Kiss, L.; Remete, A. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 5574-5602.
13. Nonn, M.; Kiss, L.; Haukka, M.; Fustero, S.; Fülöp, F. *A Org. Lett.* **2015**, 17, 1074-1077 (and references therein).
14. Tarui, A.; Kondo, S.; Sato, K.; Omote, M.; Minami, H.; Miwa, Y.; Ando, A. *Tetrahedron* **2013**, 69, 1559-1565.
15. Sundell, R.; Siirola, E.; Kanerva, L. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6753-6760.
16. Trulli, L.; Raglione, V.; Fioravanti, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 3743-3749.
17. Thi, H. D.; Thuy, G. L. N.; Catak, S.; Van Speybroeck, V.; Nguyen, T. V.; D'hooghe, M. *Synthesis* **2018**, 50, 1439-1456.
18. Thi, H. D.; Goossens, H.; Hertsen, D.; Otte, V.; Nguyen, T. V.; Van Speybroeck, V.; D'hooghe, M. *Chem. Asian J.* **2018**, 13, 421-431.
19. El Dine, A. N.; Grée, D.; Roisnel, T.; Caytan, E.; Hachem, A.; Grée, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 556-561.
20. Kuznetsova, L.; Ungureanu, I. M.; Pepe, A.; Zanardi, I.; Wu, X.; Ojima, I. *J. Fluorine Chem.* **2004**, 125, 487-500.

21. Joyeau, R.; Felk, A.; Guillaume, S.; Wakselman, M.; Vergely, I.; Doucet, C.; Boggetto, N.; Reboud-Ravaux, M. *J. Pharm. Pharmacol.* **1996**, 48, 1218-1230.
22. Higman, C. S.; Lummiss, J. A. M.; Fogg, D. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 3552-3565.
23. Monsaert, S.; Vila, A. L.; Drozdak, R.; Van Der Voort, P.; Verpoort, F. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3360-3372.
24. Prunet, J.; *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3634-3647.
25. Smith, B. J.; Sulikowski, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1599-1602.
26. Kardos, M.; Kiss, L.; Fülöp, F. *Asian. J. Org. Chem.* **2015**, 4, 1155-1159.
27. Kardos, M.; Kiss, L.; Haukka, M.; Fustero, S.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1894-1901.
28. Fülöp, F.; Forró, E.; Tóth, G. K. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4239-4241.
29. BouzBouz, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1451-1454.
30. Boufroua, H.; Mauduit, M.; Drège, E.; Joseph, D. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 2346-2354.
31. Nonn, M.; Benke, Z.; Fustero, S.; Fülöp, F.; Kiss, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 5285–5293.

Дополнительная информация.

**СТЕРЕОКОНТРОЛИРУЕМЫЙ СИНТЕЗ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ
ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ В-ЛАКТАМА С
ПОМОЩЬЮ РЕАКЦИЙ КРОСС-МЕТАТЕЗИСА**

Аттила М. Ремете (Attila M. Remete)^{1,2}, Жанетт Бенке (Zsanett Benke)^{1,2}, Лоранд Кисс (Loránd Kiss)^{1,2*}

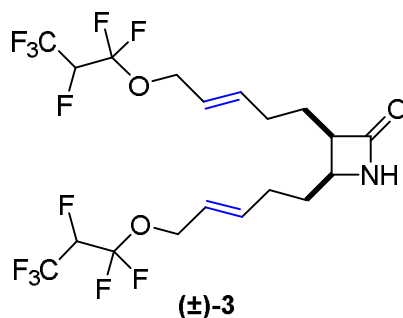
1 Институт фармацевтической химии, Сегедский университет, H-6720 Szeged, Eötvös u. 6, Венгрия

2 Университет Сегеда, Межотраслевой Центр передового опыта, Институт фармацевтической химии, H-6720 Szeged, Eötvös u. 6, Венгрия

E-mail: kiss.lorand@pharm.u-szeged.hu

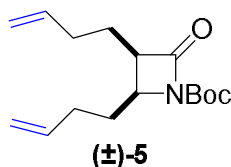
Характеристики новых синтезированных веществ.

(3*R**,4*S**)-3,4-*bis*((*E*)-5-(1,1,2,3,3,3-Гексафторпропокси)пент-3-ен-1-ил)азетидин-2-он



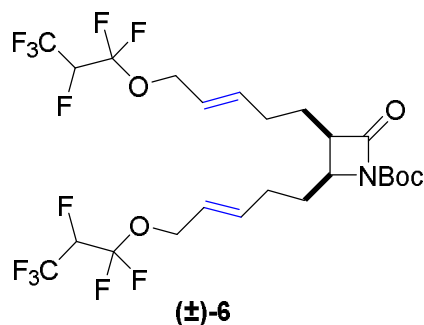
Светло-коричневое масло, выход 26%, $R_f = 0.59$ (n-hexane/EtOAc 1:3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.54-1.73 (m, 3H, CH_2), 1.77-1.85 (m, 1H, CH_2), 2.10-2.27 (m, 3H, CH_2), 2.30-2.42 (m, 1H, CH_2) 3.16-3.25 (m, 1H, H-3), 3.63-3.71 (m, 1H, H-4), 4.42-4.48 (m, 4H, OCH_2), 4.67-4.88 (m, 2H, CFH), 5.56-5.67 (m, 2H, =CH), 5.75-5.86 (m, 2H, =CH), 5.90 (brs, 1H, NH); $^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -75.14, -79.82, -82.33, -211.39; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 24.1, 29.6, 30.1, 30.2, 51.7, 52.3, 65.0 (t, $^3J = 6.2$ Hz, OCH_2), 65.2 (t, $^3J = 6.1$ Hz, OCH_2), 84.8 (doublet sextet, $^1J = 201.1$ Hz, $^2J = 35.9$ Hz, CFH), 84.8 (doublet sextet, $^1J = 200.6$ Hz, $^2J = 35.9$ Hz, CFH), 118.5 (td, 2C, $^1J = 268.1$ Hz, $^2J = 24.7$ Hz, CF_2), 120.0 (qd, 2C, $^1J = 282.4$ Hz, $^2J = 24.9$ Hz, CF_3), 124.2, 124.4, 135.1, 135.5, 171.3.

(2*S**,3*R**)-трет-Бутил 2,3-ди(бут-3-ен-1-ил)-4-оксоазетидин-1-карбоксилат



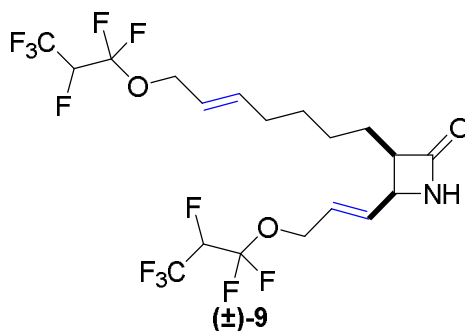
Бесцветное масло, выход 76%, $R_f = 0.59$ (n-hexane/EtOAc 4:1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.52 (s, 9H, CH_3), 1.62-1.76 (m, 2H, CH_2), 1.79-1.90 (m, 1H, CH_2), 2.00-2.10 (m, 1H, CH_2) 2.13-2.27 (m, 3H, CH_2), 2.32-2.43 (m, 1H, CH_2) 3.22-3.29 (m, 2H, H-3), 3.97-4.04 (m, 1H, H-2), 4.99-5.11 (m, 4H, = CH_2), 5.74-5.88 (m, 2H, =CH); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 23.8, 28.1, 28.1, 30.7, 31.6, 51.0, 54.5, 83.1, 115.4, 115.9, 137.2, 137.2, 148.4, 168.3.

(2*S**,3*R**)- трет-Бутил 2,3-*bis*((*E*)-5-(1,1,2,3,3,3-гексафторпропокси)пент-3-ен-1-ил)-4-оксоазетидин-1-карбоксилат



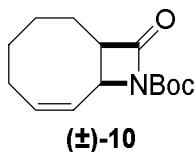
Светло-коричневое масло, выход 34%, $R_f = 0.41$ (n-hexane/EtOAc 4:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.52 (s, 9H, CH_3), 1.59-1.76 (m, 2H, CH_2), 1.78-1.91 (m, 1H, CH_2), 1.97-2.11 (m, 1H, CH_2), 2.14-2.32 (m, 3H, CH_2), 2.35-2.49 (m, 1H, CH_2), 3.17-3.28 (m, 1H, H-3), 3.94-4.05 (m, 1H, H-2), 4.40-4.50 (m, 4H, OCH_2), 4.67-4.88 (m, 2H, CFH), 5.57-5.69 (m, 2H, =CH), 5.73-5.88 (m, 2H, =CH); $^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = -75.20, -79.88, -82.42, -211.46; $^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -79.9, -82.2, -82.3, -82.4, -211.4; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 23.8, 28.1, 28.2, 29.2, 30.0, 50.8, 54.3, 65.1 (t, $^3\text{J} = 6.0$ Hz, OCH_2), 65.1 (t, $^3\text{J} = 6.0$ Hz, OCH_2), 83.4, 84.8 (doublet sextet, 2C, $^1\text{J} = 200.8$ Hz, $^2\text{J} = 36.1$ Hz, CFH), 118.5 (td, 2C, $^1\text{J} = 268.4$ Hz, $^2\text{J} = 22.2$ Hz, CF_2), 120.0 (qd, 2C, $^1\text{J} = 282.0$ Hz, $^2\text{J} = 26.4$ Hz, CF_3), 124.2, 124.6, 134.9, 135.0, 135.1, 148.4, 167.9.

(3*R,4*S**)-3-((*E*)-7-(1,1,2,3,3,3-Гексафторпропокси)гепт-5-ен-1-ил)-4-((*E*)-3-(1,1,2,3,3,3-гексафторпропокси)проп-1-ен-1-ил)азетидин-2-он**



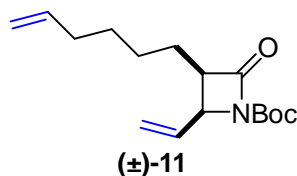
Светло-коричневое масло, выход 35%, $R_f = 0.45$ (n-hexane/acetone 2:1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.30-1.53 (m, 4H, CH_2), 1.55-1.75 (m, 2H, CH_2), 2.00-2.12 (m, 2H, CH_2), 3.26-3.36 (m, 1H, H-3), 4.23-4.30 (m, 1H, H-4), 4.40-4.46 (m, 2H, OCH_2), 4.50-4.58 (m, 2H, OCH_2), 4.68-4.92 (m, 2H, CFH), 5.49-5.59 (m, 1H, =CH), 5.72-5.83 (m, 1H, =CH), 5.83-5.90 (m, 2H, =CH), 6.01 (s, 1H, NH); $^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -75.18, -79.78, -79.87, -82.29, -82.40, -211.45; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) δ (ppm): 25.2, 26.9, 28.6, 31.7, 51.2, 54.7, 64.8-65.0 (m, OCH_2), 65.8 (t, $^3\text{J} = 5.8$ Hz, OCH_2), 84.3 (doublet sextet, 2C, $^1\text{J} = 193.8$ Hz, $^2\text{J} = 35.0$ Hz, CFH), 119.1 (td, 2C, $^1\text{J} = 267.4$ Hz, $^2\text{J} = 22.3$ Hz, CF_2), 120.8 (qd, 1C, $^1\text{J} = 281.8$ Hz, $^2\text{J} = 25.5$ Hz, CF_3), 120.8 (qd, 1C, $^1\text{J} = 281.3$ Hz, $^2\text{J} = 25.2$ Hz, CF_3), 123.7, 126.7, 133.2, 137.1, 170.5.

(1R*,8S*,Z)-трет-Бутил 10-оксо-9-азабицикло[6.2.0]дец-6-ен-9-карбоксилат



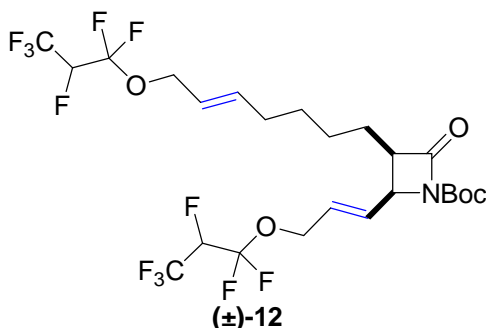
Белое твердое вещество, т.пл. 60-74 °С, выход 96%, $R_f = 0.49$ (n-hexane/EtOAc 4:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.36-1.49 (m, 2H, CH_2), 1.53 (s, 9H, CH_3), 1.62-1.83 (m, 2H, CH_2), 1.84-1.99 (m, 2H, CH_2), 2.01-2.15 (m, 2H, CH_2), 3.26-3.35 (m, 1H, H-1), 4.79-4.86 (m, 1H, H-8), 5.54-5.63 (m, 1H, =CH), 5.76-5.86 (m, 1H, =CH); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 22.0, 25.6, 28.1, 29.1, 31.2, 54.5, 56.7, 83.2, 123.5, 134.1, 147.8, 167.8.

(3R*,4S*)-трет-Бутил 3-(гекс-5-ен-1-ил)-2-оксо-4-винилазетидин-1-карбоксилат



Бесцветное масло, выход 91%, $R_f = 0.51$ (n-hexane/EtOAc 4:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.30-1.44 (m, 4H, CH_2), 1.50 (s, 9H, CH_3), 1.52-1.60 (m, 1H, CH_2), 1.62-1.75 (m, 1H, CH_2), 1.97-2.10 (m, 2H, CH_2), 3.22-3.33 (m, 1H, H-3), 4.46 (t, 1H, $J = 7.13$ Hz, H-4), 4.89-5.04 (m, 2H, = CH_2), 5.33-5.43 (m, 2H, = CH_2), 5.71-5.88 (m, 2H, =CH); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) δ (ppm) = 24.6, 26.8, 28.1, 28.4, 33.4, 53.0, 56.8, 82.4, 115.3, 119.9, 133.7, 139.0, 147.7, 168.2.

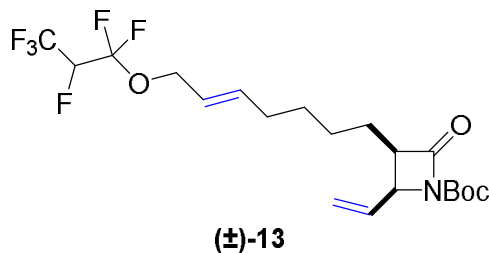
(2S*,3R*)-трет-Бутил 3-((E)-7-(1,1,2,3,3,3-гексафторпропокси)гепт-5-ен-1-ил)-2-((E)-3-(1,1,2,3,3,3-гексафторпропокси)проп-1-ен-1-ил)-4-оксоазетидин-1-карбоксилат



Жёлтое масло, выход 16%, $R_f = 0.36$ (n-hexane/EtOAc 4:1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.28-1.44 (m, 5H, CH_2), 1.49 (s, 9H, CH_3), 1.60-1.72 (m, 1H, CH_2), 2.01-2.11 (m, 2H, CH_2), 3.25-3.33 (m, 1H, H-3), 4.43 (d, 2H, $J = 6.35$ Hz, OCH_2), 4.48-4.54 (m, 1H, H-2), 4.56 (d, 2H, $J = 4.27$ Hz, OCH_2), 4.70-4.88 (m, 2H, CFH), 5.50-5.58 (m, 1H, =CH), 5.72-5.84 (m, 2H, =CH), 5.85-5.94 (m, 1H, =CH); $^{19}\text{F NMR}$

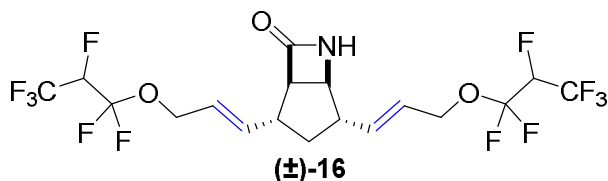
(471 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -75.16, -79.75, -79.95, -82.14, -82.39, -211.44; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 24.8, 26.9, 28.0, 28.4, 31.7, 53.6, 55.4, 63.8-64.0 (m, OCH₂), 65.4 (t, ³J = 6.2 Hz, OCH₂), 83.4, 84.7 (doublet sextet, 2C, ¹J = 204.3 Hz, ²J = 37.7 Hz, CFH), 116.5-123.5 (m, 4C, CF₂ and CF₃), 123.4, 128.7, 128.8, 136.7, 147.8, 167.5.

(3R*,4S*)-трет-Бутил 3-((E)-7-(1,1,2,3,3,3-гексафторпропокси)гепт-5-ен-1-ил)-2-оксо-4-винилазетидин-1-карбоксилат



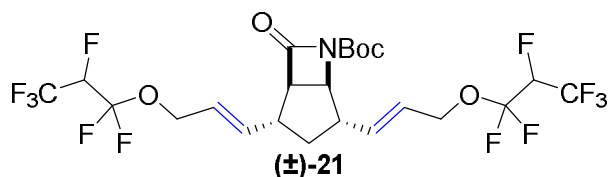
Жёлтое масло, выход 25%, R_f = 0.45 (n-hexane/EtOAc 4:1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.32-1.45 (m, 4H, CH₂), 1.45-1.57 (m, 10H, Boc and CH₂), 1.57-1.73 (m, 1H, CH₂), 2.00-2.13 (m, 1H, CH₂), 3.22-3.32 (m, 1H, H-3), 4.39-4.50 (m, 3H, OCH₂ and H-4), 4.70-4.88 (m, 1H, CHF), 5.34-5.43 (m, 1H, =CH₂), 5.50-5.59 (m, 1H, =CH), 5.72-5.88 (m, 2H, =CH); ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -75.14, -79.77, -82.39, -211.40; ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 24.8, 26.8, 28.0, 28.5, 31.8, 53.3, 56.8, 65.4 (t, 2H, J = 6.1 Hz, OCH₂), 83.2, 84.8 (doublet sextet, ¹J = 201.0 Hz, ²J = 36.7 Hz, CFH), 115.4-120.7 (m, 2C, CF₂ and CF₃), 120.3, 123.3, 132.2, 136.8, 147.9, 167.9.

(1R*,2R*,4S*,5S*)-2,4-бис((E)-3-(1,1,2,3,3,3-гексафторпропокси)проп-1-ен-1-ил)-6-азабицикло[3.2.0]гептан-7-он



Светло-коричневое масло, выход 40%, R_f = 0.48 (n-hexane/acetone 2:1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.89 (d, J = 13.89 Hz, 1H, H-3), 2.46-2.59 (m, 1H, H-3), 2.81 (t, J = 7.13 Hz, 1H, H-2), 3.10 (t, J = 7.00 Hz, 1H, H-4), 3.59 (s, 1H, H-1), 4.04 (d, J = 3.21 Hz, 1H, H-5), 4.38-4.47 (m, 4H, OCH₂), 4.68-4.87 (m, 2H, CFH), 5.53-5.65 (m, 2H, =CH), 5.66-5.77 (m, 2H, =CH), 5.81 (brs, 1H, NH); ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -75.22, -79.99, -82.21, -211.45; ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ (ppm): 37.1, 38.5, 44.3, 58.1, 60.6, 65.6 (t, ³J = 6.3 Hz, OCH₂), 65.6 (t, ³J = 6.2 Hz, OCH₂), 84.3 (doublet sextet, 2C, ¹J = 193.8 Hz, ²J = 35.2 Hz, CFH), 119.1 (td, 2C, ¹J = 266.5 Hz, ²J = 23.2 Hz, CF₂), 120.8 (qd, 2C, ¹J = 281.1 Hz, ²J = 25.1 Hz, CF₃), 122.9, 124.0, 138.2, 139.9, 168.9.

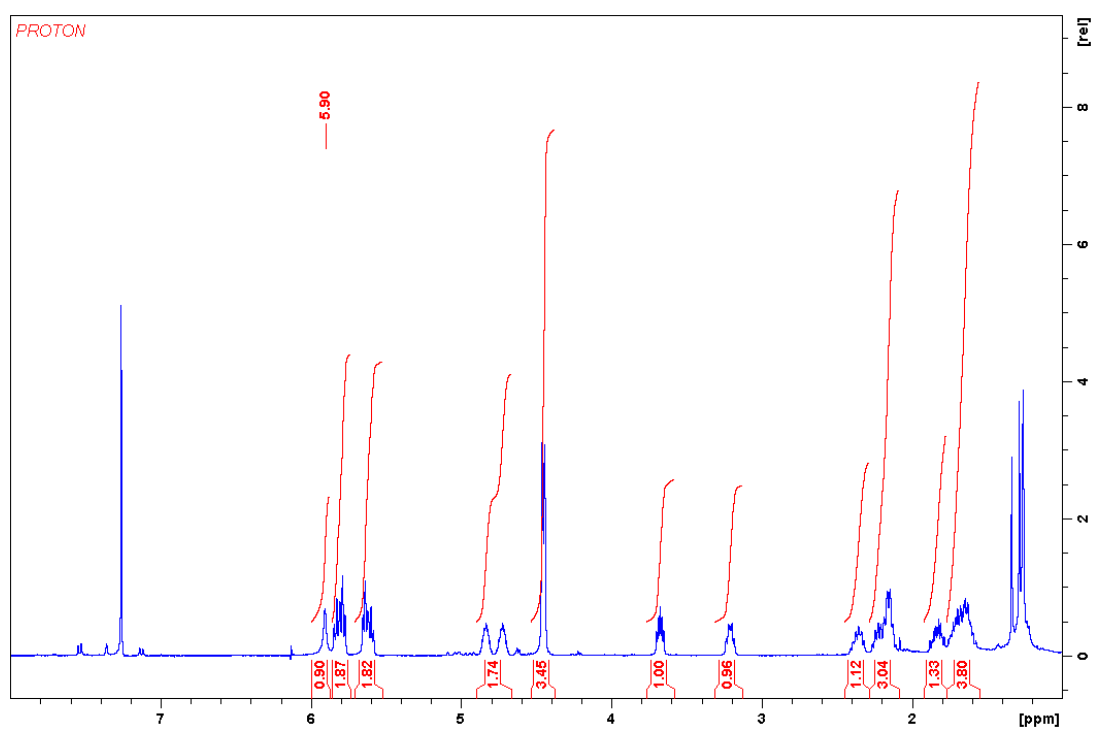
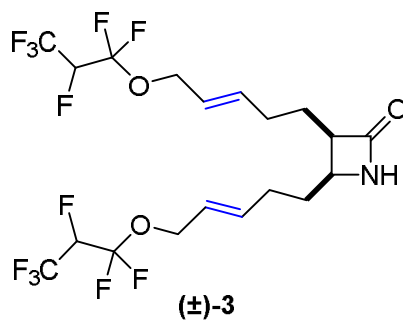
(1*R,2*R**,4*S**,5*S**)- трет-Бутил 2,4-бис((*E*)-3-(1,1,2,3,3,3- гексафторпропокси)проп-1-ен-1-ил)-7-оксо-6-азабицикло[3.2.0]гептан-6-карбоксилат**

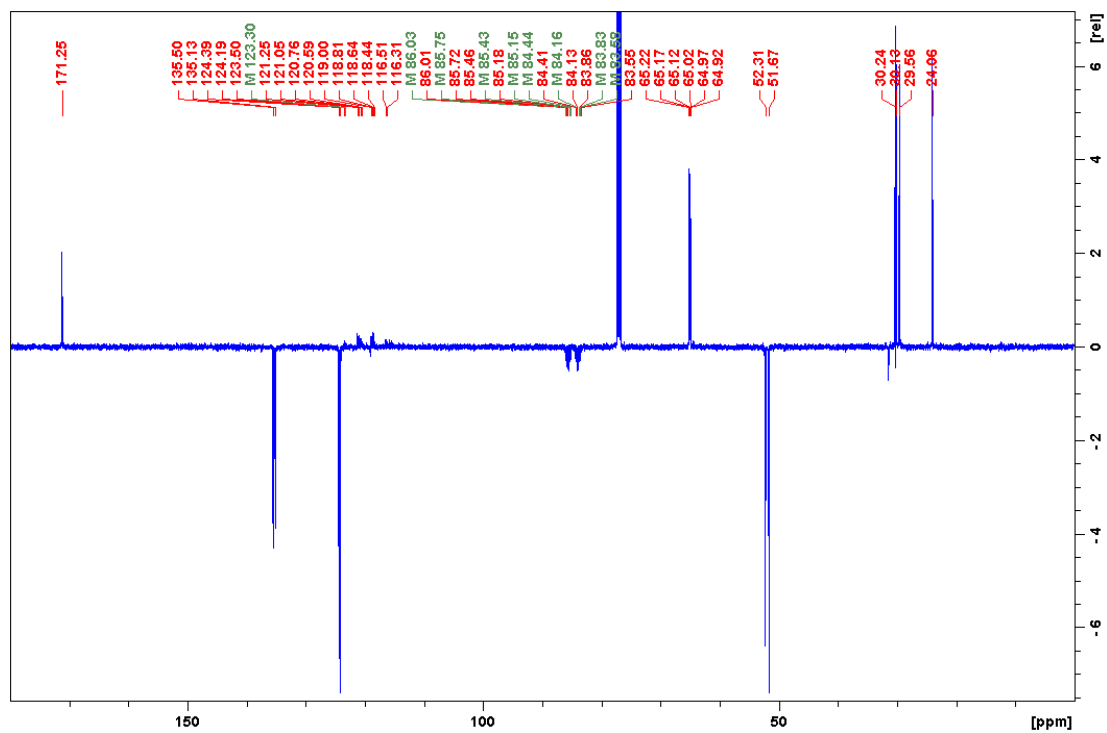


Жёлтое масло, выход 37%, $R_f = 0.40$ (n-hexane/EtOAc 5:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.52 (s, 9H, CH_3), 1.84-1.93 (m, 1H, H-3), 2.33-2.48 (m, 1H, H-3), 3.05-3.17 (m, 2H, H-2, H-4), 3.48-3.54 (m, 1H, H-1) 4.26 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz, H-5), 4.40-4.47 (m, 4H, OCH_2), 4.68-4.88 (m, 2H, CFH), 5.55-5.82 (m, 4H, =CH); $^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -75.21, -80.03, -82.26, -211.45; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 28.0, 37.2, 40.4, 43.1, 59.3, 62.4, 64.6 (t, $^3J = 6.2$ Hz, OCH_2), 64.7 (t, $^3J = 6.2$ Hz, OCH_2), 83.7, 84.7 (doublet sextet, 2C, $^1J = 201.0$ Hz, $^2J = 36.2$ Hz, CFH), 118.5 (td, 2C, $^1J = 268.3$ Hz, $^2J = 24.2$ Hz, CF_2), 120.0 (qd, 2C, $^1J = 281.5$ Hz, $^2J = 25.7$ Hz, CF_3), 123.7, 124.7, 136.1, 137.6, 147.5, 166.0.

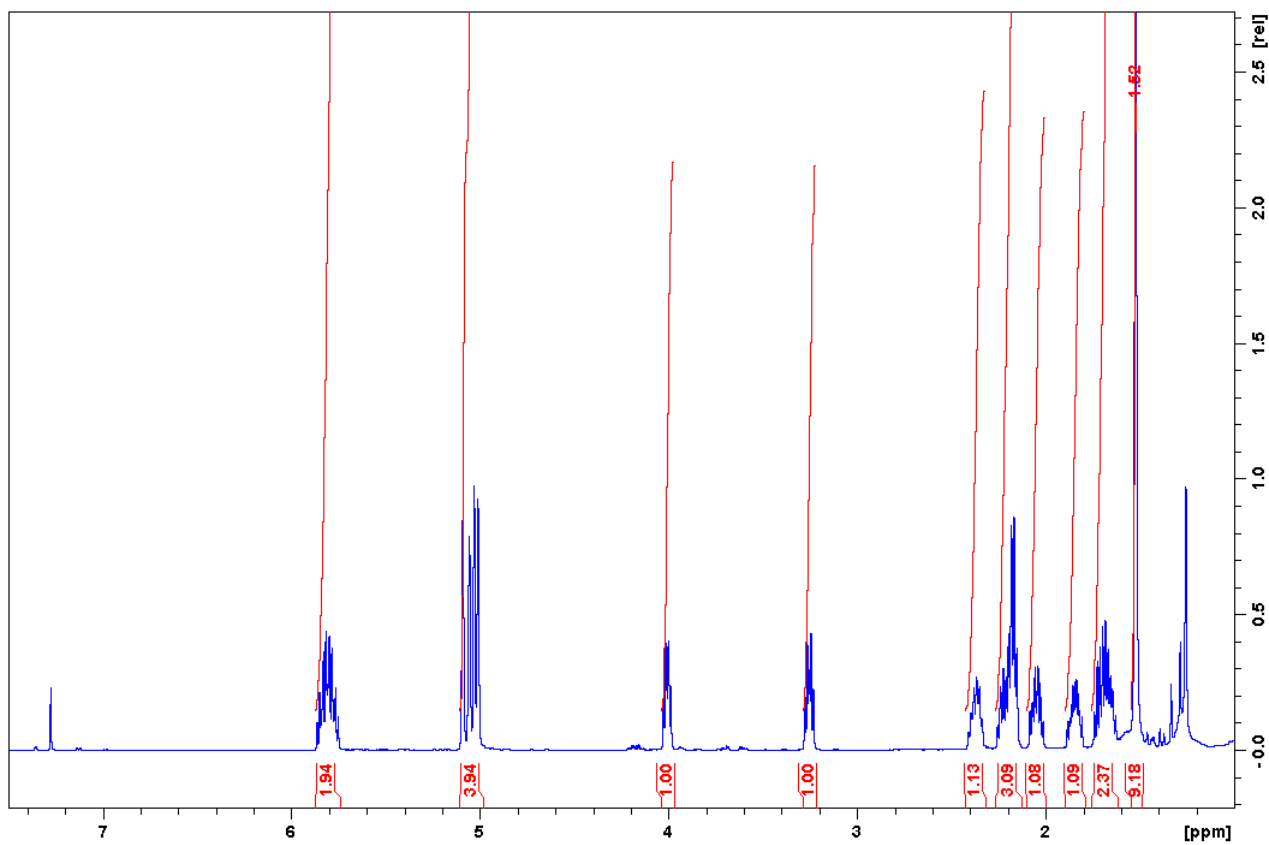
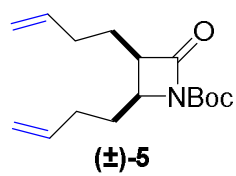
Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C новых синтезированных соединений.

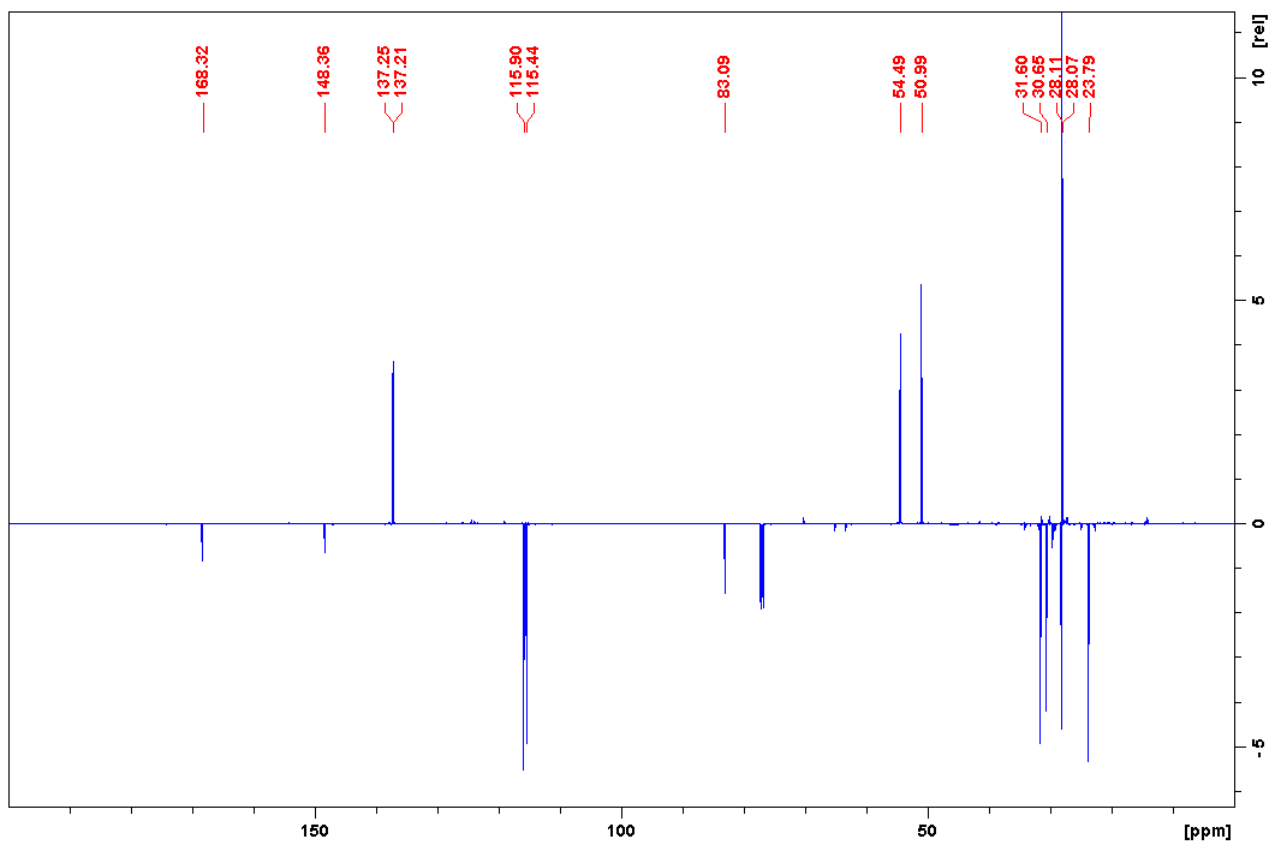
(3*R**,4*S**)-3,4-bis((*E*)-5-(1,1,2,3,3,3-Гексафторпропокси)пент-3-ен-1-ил)азетидин-2-он



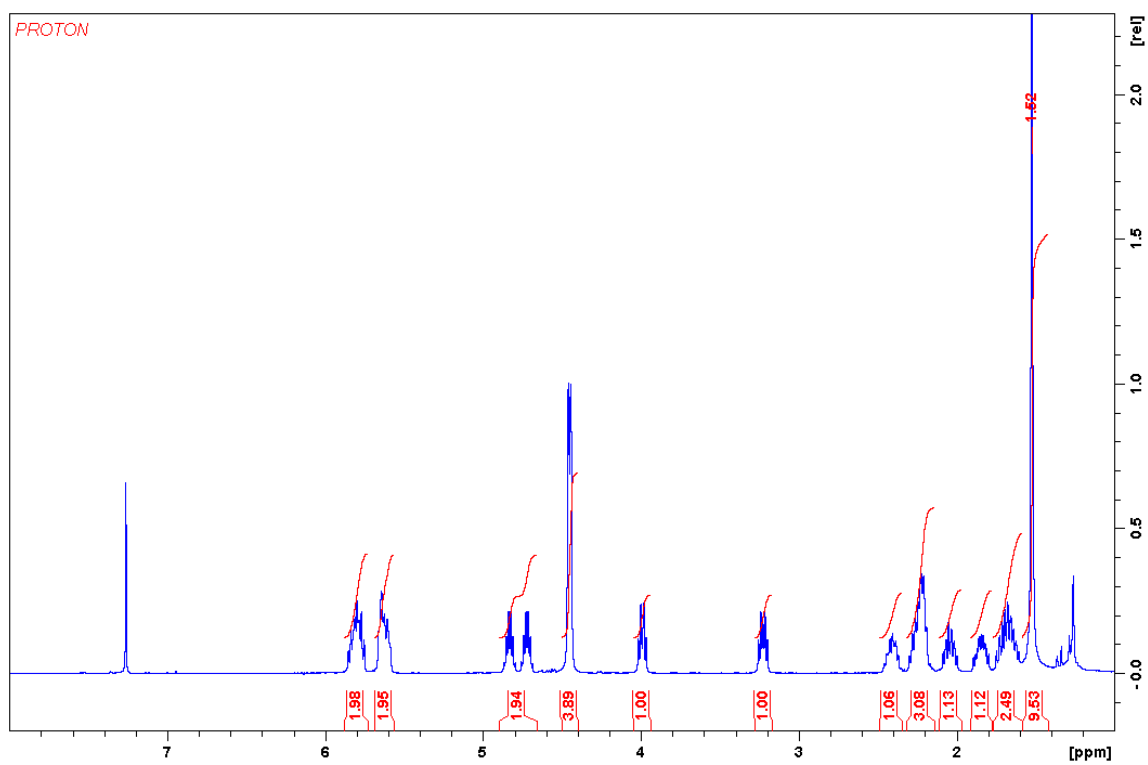
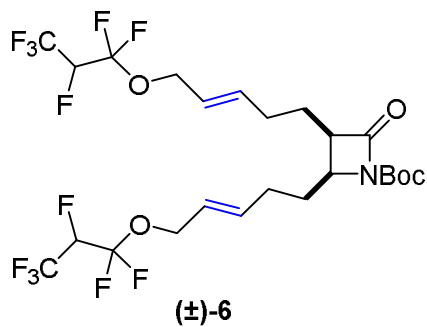


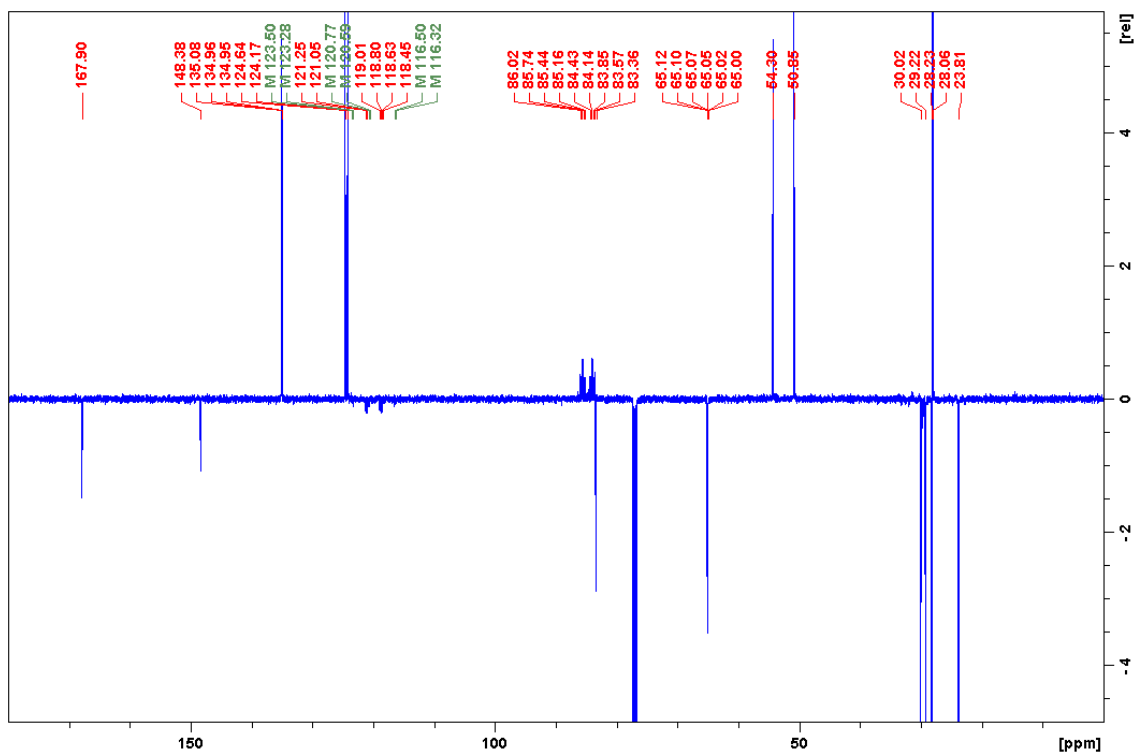
(2*S,3*R**)-трет-Бутил 2,3-ди(бут-3-ен-1-ил)-4-оксоазетидин-1-карбоксилат**



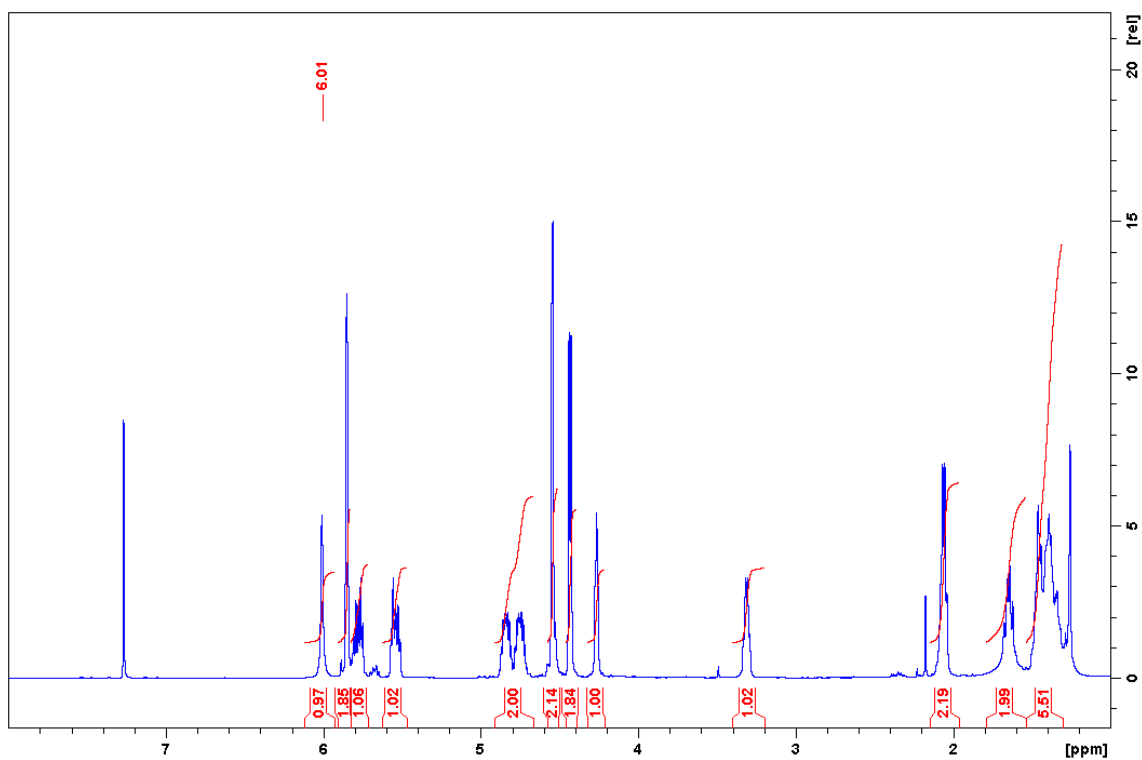
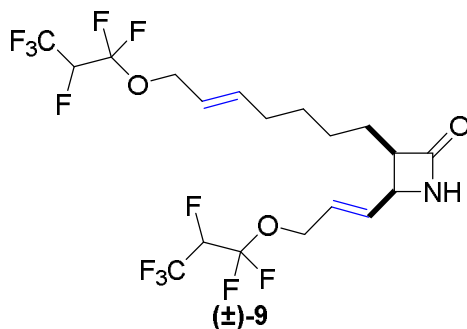


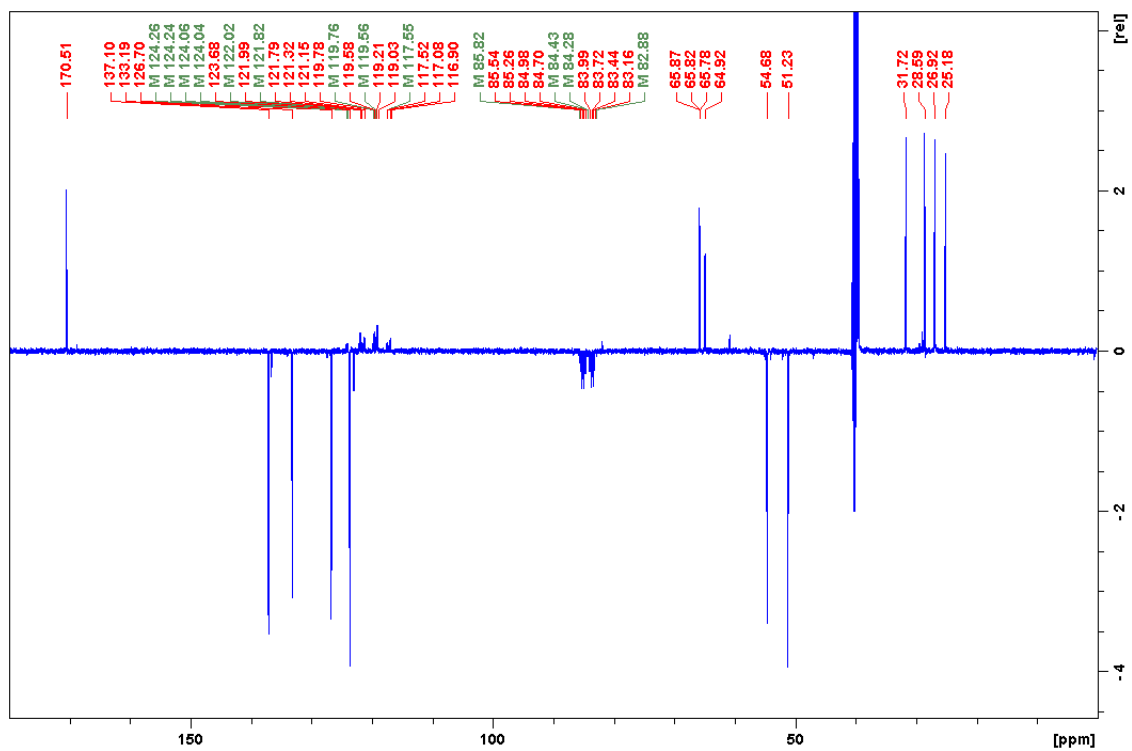
(2*S,3*R**)- трет-Бутил 2,3-бис((*E*)-5-(1,1,2,3,3,3-гексафторпропокси)пент-3-ен-1-ил)-4-оксоазетидин-1-карбоксилат**



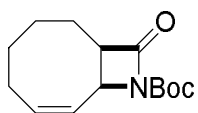


(3*R,4*S**)-3-((*E*)-7-(1,1,2,3,3,3-Гексафторпропокси)гепт-5-ен-1-ил)-4-((*E*)-3-(1,1,2,3,3,3-гексафторпропокси)проп-1-ен-1-ил)азетидин-2-он**

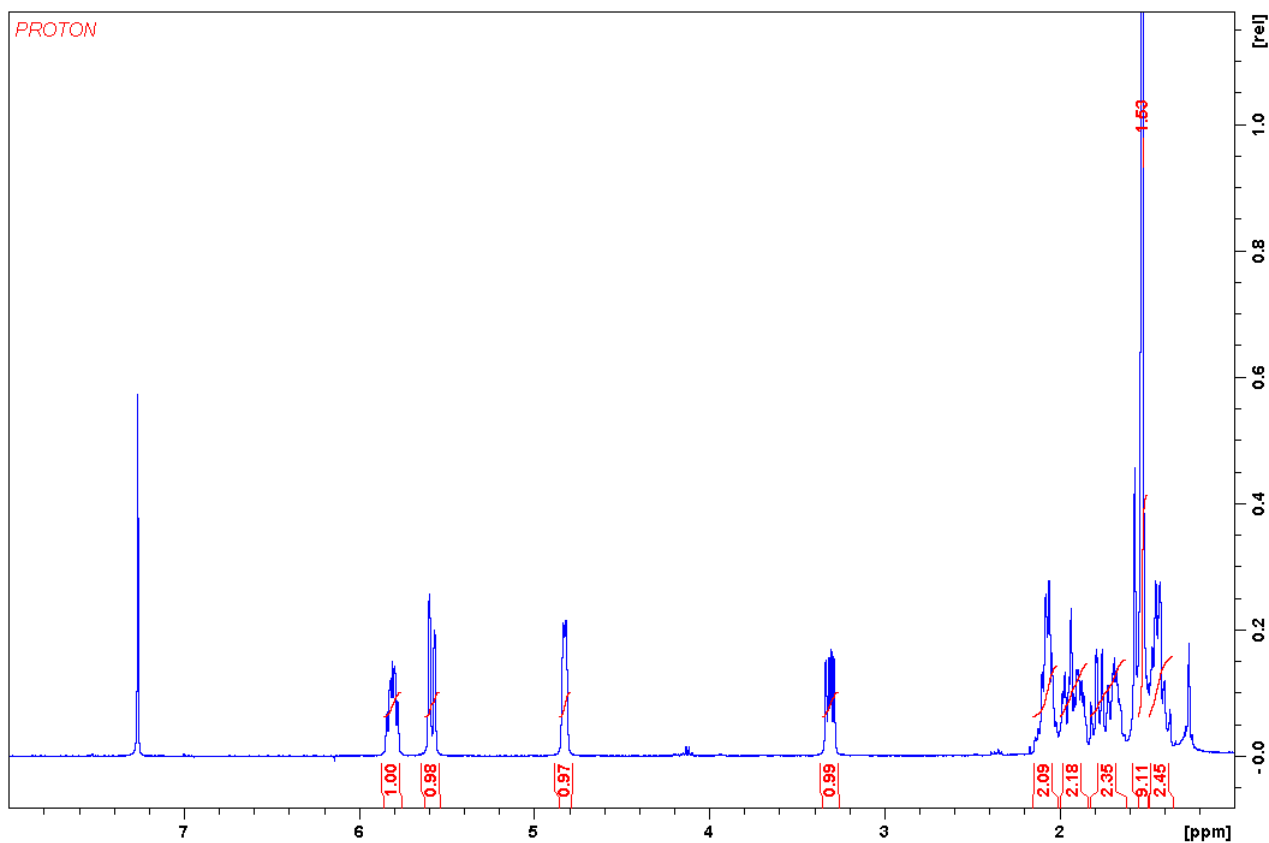


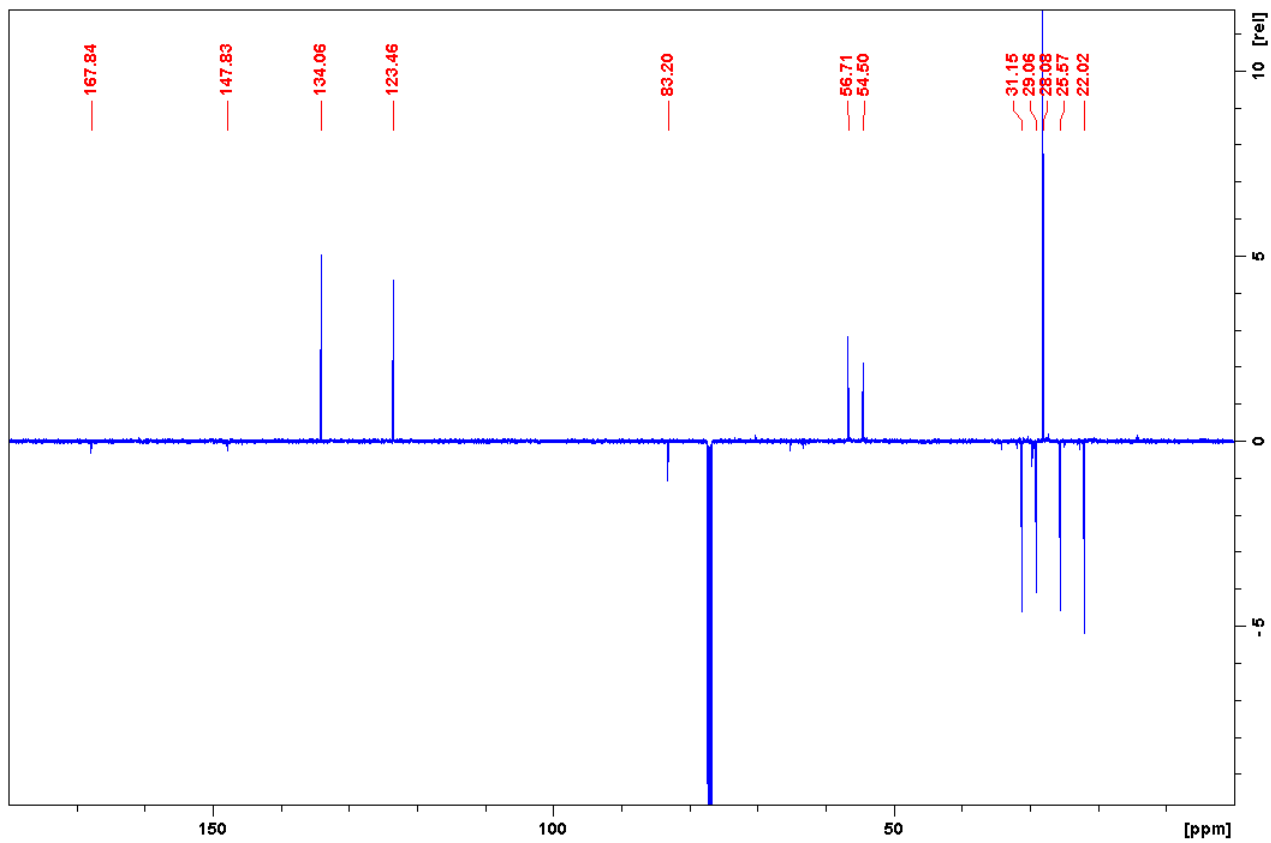


(1*R,8*S**,*Z*)-трет-Бутил 10-оксо-9-азабицикло[6.2.0]дец-6-ен-9-карбоксилат**

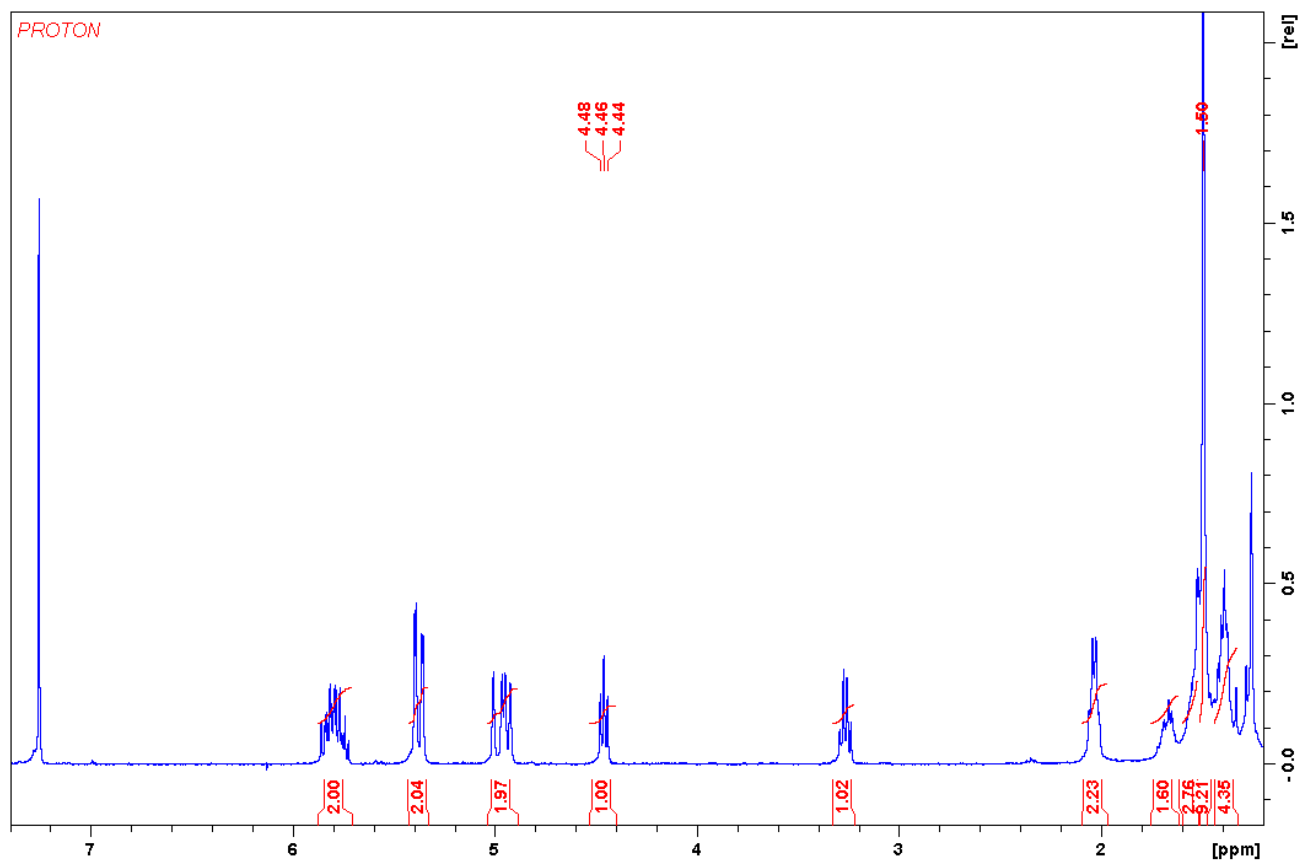
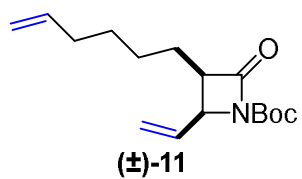


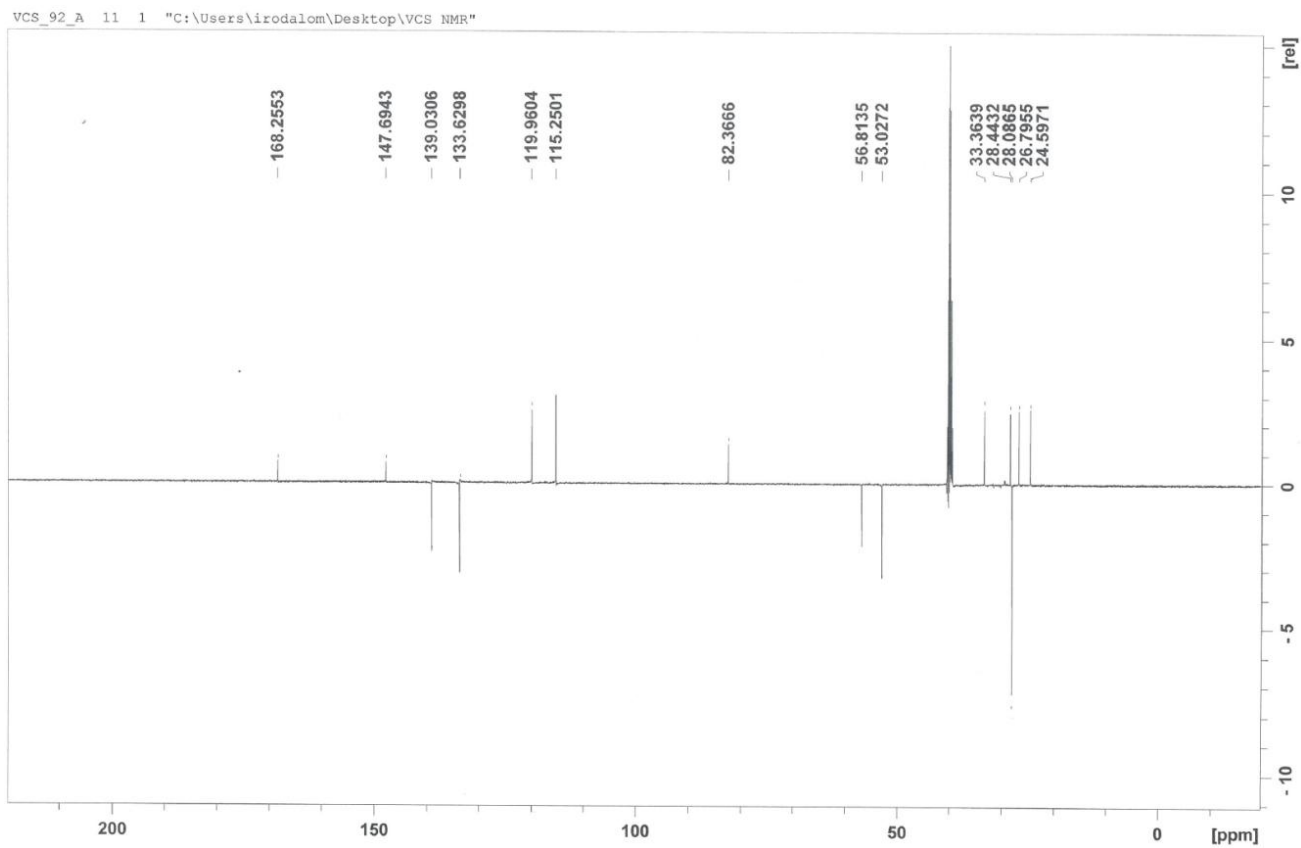
(±)-10



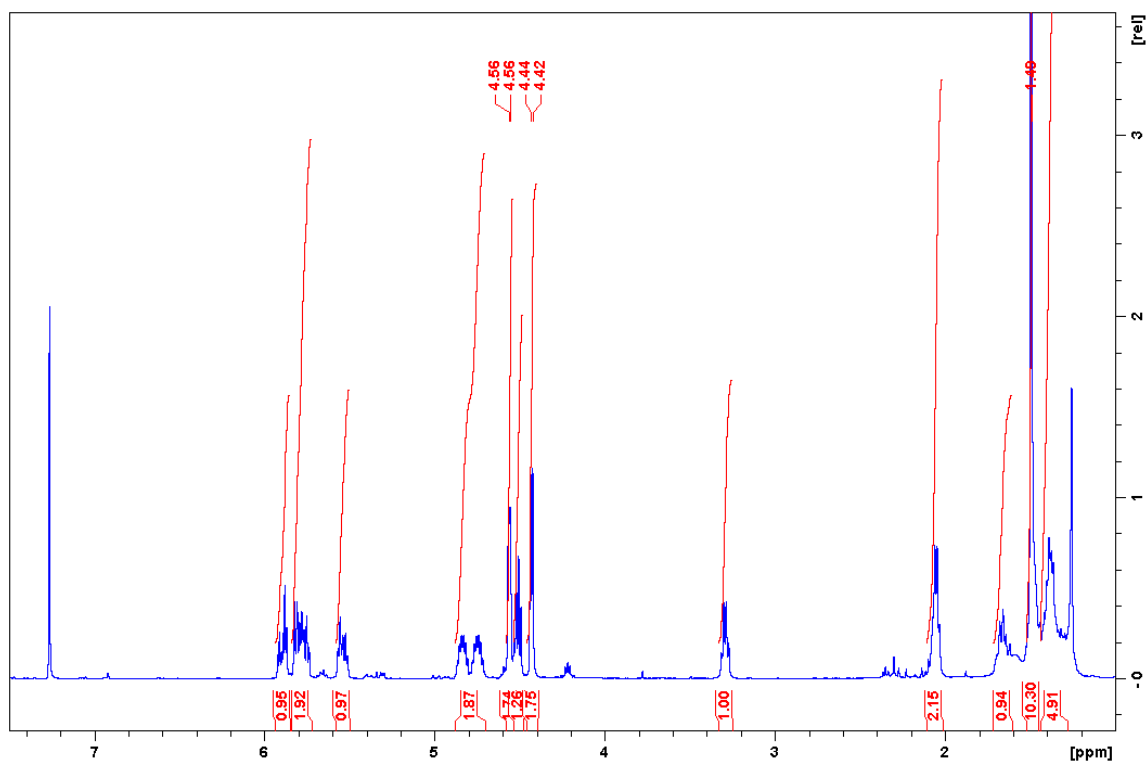
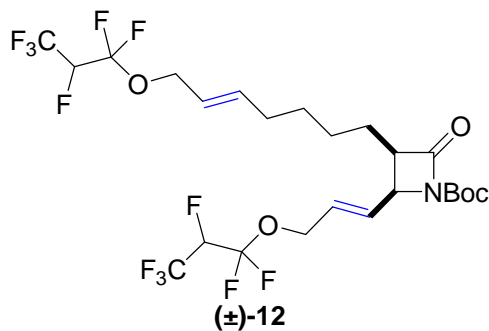


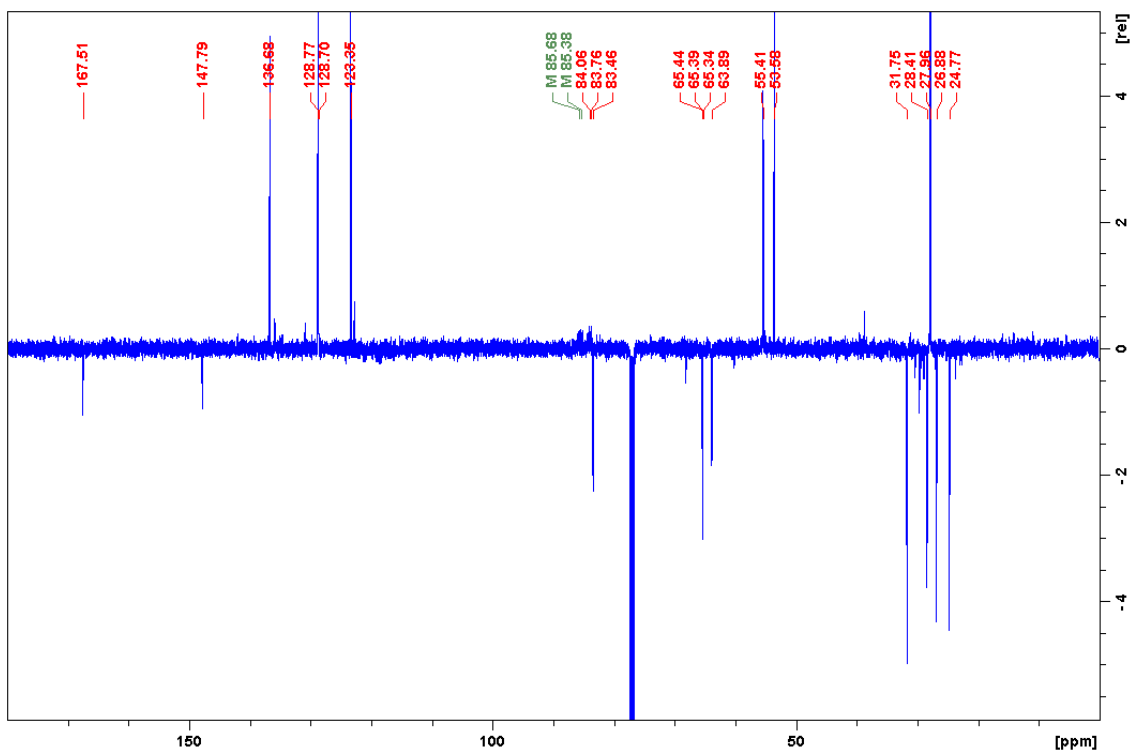
(3*R,4*S**)-трет-Бутил 3-(гекс-5-ен-1-ил)-2-оксо-4-винилазетидин-1-карбоксилат**



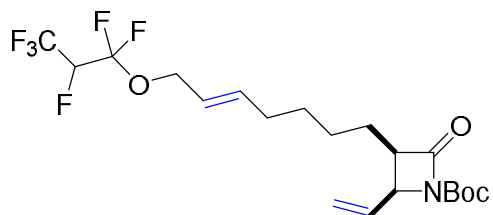


(2*S,3*R**)-трет-Бутил 3-((*E*)-7-(1,1,2,3,3,3-гексафторпропокси)гепт-5-ен-1-ил)-2-((*E*)-3-(1,1,2,3,3,3-гексафторпропокси)проп-1-ен-1-ил)-4-оксоазетидин-1-карбоксилат**

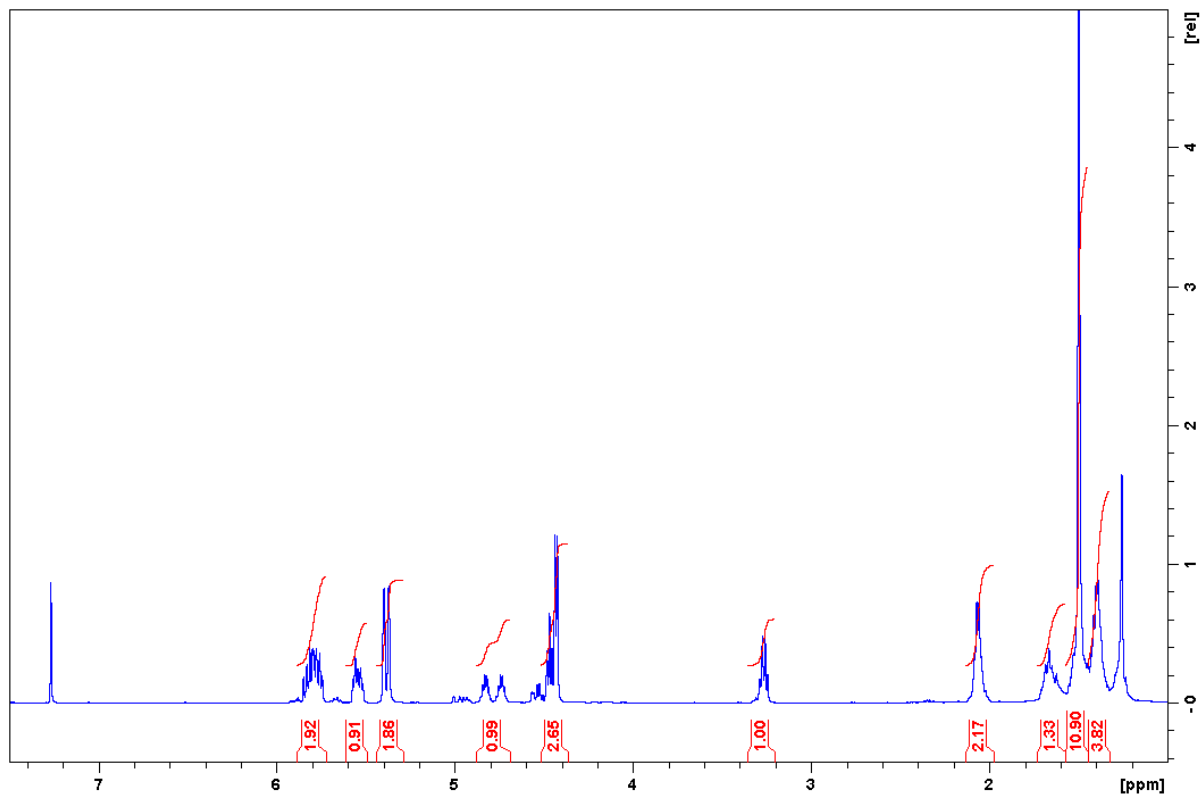


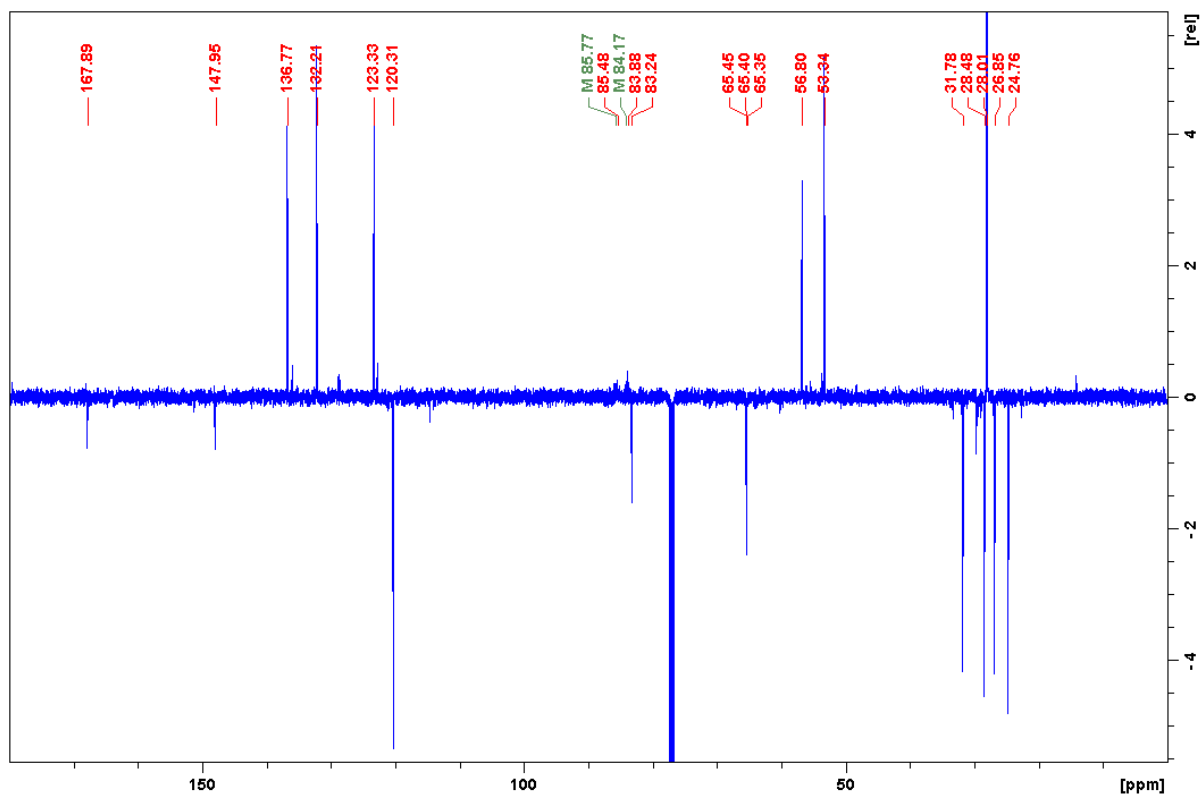


(3*R,4*S**)-трет-Бутил 3-((*E*)-7-(1,1,2,3,3,3-гексафторпропокси)гепт-5-ен-1-ил)-2-оксо-4-винилазетидин-1-карбоксилат**

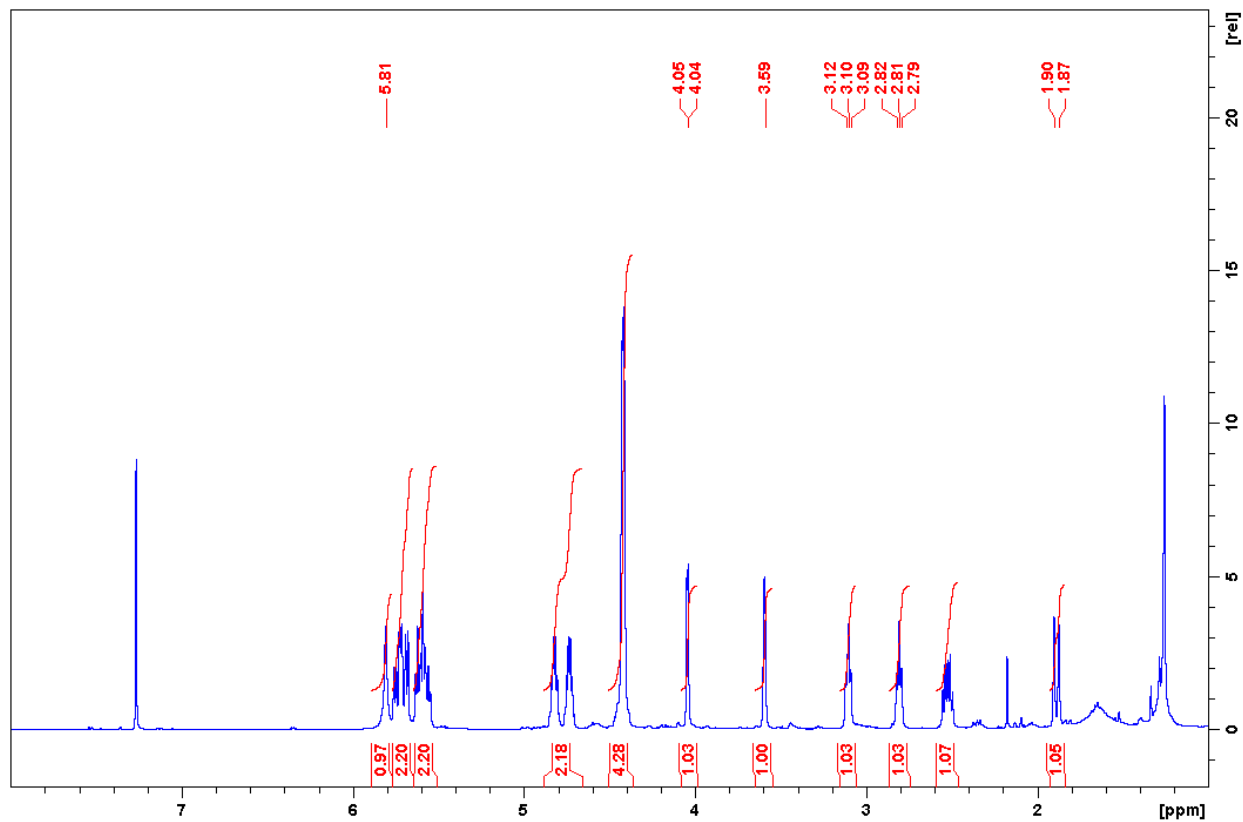
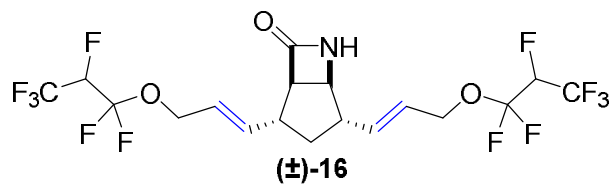


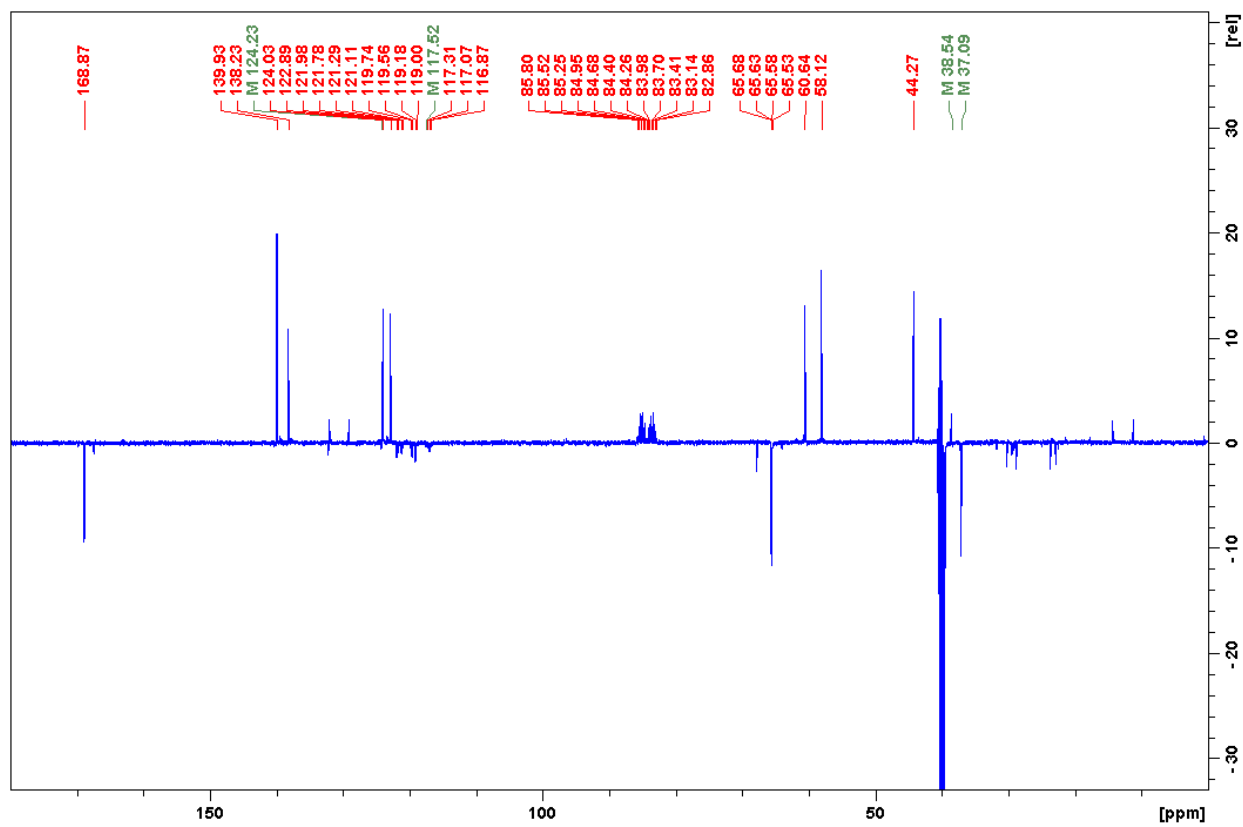
(±)-13





(1*R,2*R**,4*S**,5*S**)-2,4-бис((*E*)-3-(1,1,2,3,3,3-Гексафторпропокси)проп-1-ен-1-ил)-6-азабцикло[3.2.0]гептан-7-он**





(1*R,2*R**,4*S**,5*S**)-трет-Бутил 2,4-бис((*E*)-3-(1,1,2,3,3,3-гексафторпропокси)проп-1-ен-1-ил)-7-оксо-6-азабицикло[3.2.0]гептан-6-карбоксилат**

