

УДК 547.642+547.466.33-318

DOI: 10.17072/2223-1838-2018-2-210-231

Е. А. Никифорова, Н. Ф. Кириллов

Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

**НОВОЕ В ХИМИИ СПИРОАЗЕТИДИН-2-ОНОВ:
СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
(обзор литературы)**

Обзор посвящен синтезу, химическим свойствам и биологической активности замещенных спироазетидин-2-онов (спиро-β-лактамов) за период с 2011 по 2017 г. Описаны способы синтеза данных соединений, содержащих спироатом в 3 и 4 положениях азетидинонового цикла, как посредством формирования лактамного фрагмента, так и при замыкании второго цикла, входящего в спиросистему. Также в обзоре представлены реакции данных соединений с разрушением спироазетидиноновой системы и приводящие к новым спиро-β-лактамам.

Ключевые слова: спирогетероциклы; спироазетидин-2-оны; спиро-β-лактамы; биологическая активность

E.A. Nikiforova, N.F. Kirillov

Perm State University, Perm, Russia

**NEW IN THE CHEMISTRY OF SPIROAZETIDIN-2-ONES:
SYNTHESIS AND CHEMICAL PROPERTIES
(Review)**

In the review discussed synthesis, chemical properties and biologic activity of substituted spiroazetid-2-ones (spiro-β-lactams) for the period from 2011 to 2017. Described the methods of synthesis of these compounds containing spirocarbon atom at 3 and 4 positions of azetidione cycle, as by forming lactam fragment, and the closure of the second cycle, included in spinosystem. The paper presents the reactions of these compounds with the destruction of spiroazetidion system and leading to form new spiro-β-lactams.

Keywords: spiroheterocycles; spiroazetid-2-ones; spiro-β-lactams; biologic activity

Спироазетидин-2-оновый фрагмент входит в состав природных и синтезированных соединений, которые обладают биологической активностью. β -Лактамный или азетидин-2-оновый фрагмент входит в состав значительного количества антибиотиков, как в «человеческой» медицине, так и в ветеринарии. Однако, биологическая активность β -лактамов не ограничивается только противомикробной активностью – сообщается о замещенных азетидин-2-онах, обладающих противораковым, противомаларийным действием и являющихся ингибиторами абсорбции холестерина [1, 2]. Они могут также являться исходными соединениями для синтеза новых биологически активных веществ, природных соединений и их аналогов.

Введение в молекулу спироуглеродного атома может приводить к значительному и часто непредсказуемому изменению свойств получаемых соединений. Известны спиро- β -лактамы, проявляющие свойства ингибитора абсорбции холестерина и холестеринацетилацетилтрансферазы [3–6]. Также имеются сообщения об антибактериальной, противовирусной, противогрибковой активности спиро- β -лактамов и проявления некоторыми из них свойств ингибиторов β -лактамазы [7–11].

В связи с разнообразной биологической активностью производных β -лактамов, они вы-

зывают значительный интерес у химиков-синтетиков по всему миру.

В 2011 г. опубликован обзор Сингха и др., посвященный синтезу и реакционной способности спиро- β -лактамов [12], однако за последние годы появилось немало новых исследований, посвященных этим соединениям.

1. Синтез спироазетидинов

1.1 Формирование β -лактамного цикла

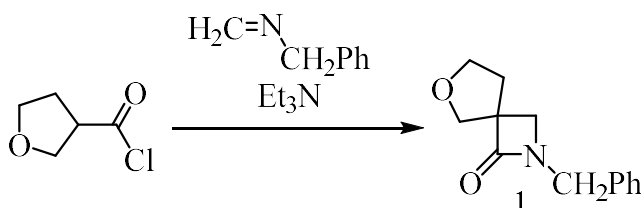
Одним из наиболее значимых методов синтеза β -лактамов являются реакции циклоприсоединения, прежде всего реакция Штаудингера, представляющая собой [2+2] циклоприсоединение кетенов и иминов.

1.1.1 Применение реакции Штаудингера для синтеза спиро- β -лактамов

При помощи реакции Штаудингера можно получить спироазетидин-2-оны, имеющие спироатом как в 3, так и в 4 положении β -лактамного цикла. Для этого в качестве исходных соединений используются, соответственно, циклические кетены (генерируются из циклических карбоновых кислот или их галогенангидридов) или имины циклических кетонов.

1.1.1.1 Синтез азетидин-2-онов со спироуглеродным атомом в положении 3

Спироазетидинон с тетрагидрофурановым фрагментом **1** получен реакцией Штаудингера хлорангидрида тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты с имином [13]:

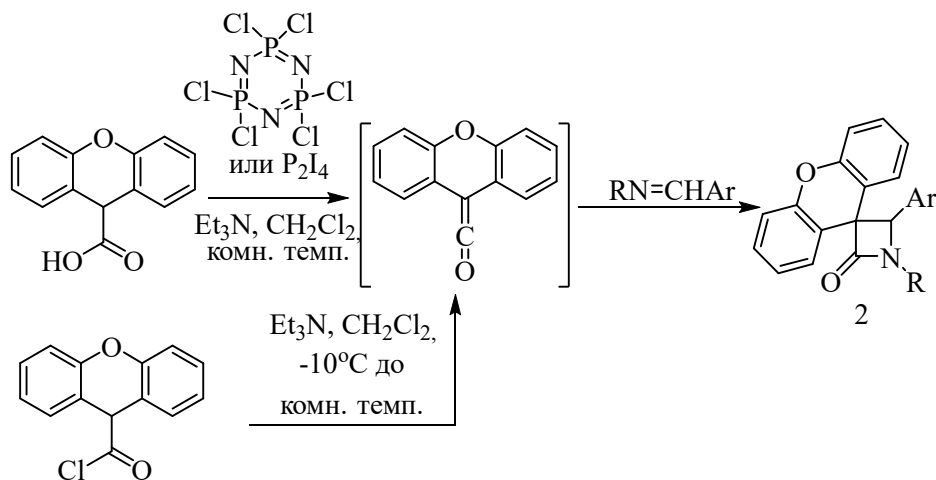


Сообщается о проведенном в мягких условиях одностадийном синтезе спиро- β -лактамов **2** взаимодействием иминов с ксантен-9-

карбоновой кислотой при комнатной температуре в сухом дихлорметане в присутствии триэтиламина и тетраиодида дифосфора или фос-

фонитрилхлорида [14, 15] или взаимодействием хлорангидрида этой кислоты с имидами в

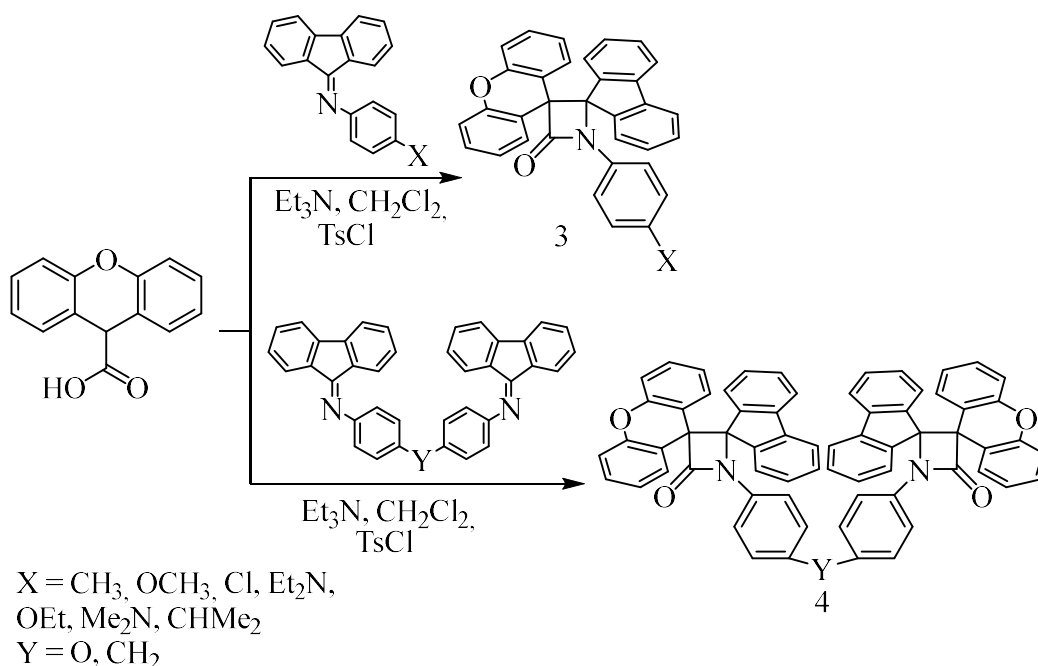
дихлорметане в присутствии триэтиламина [16]:



Ar = 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 3,4-(MeO)₂C₆H₃,
2-HOC₆H₄, 2-HO-3-MeOC₆H₃, 2-HO-5-NO₂C₆H₃, 2-MeC₆H₄,
3-BrC₆H₄, 3-NO₂C₆H₄;
R = Me, C₆H₅, 4-MeOC₆H₄, 4-MeOC₆H₄CH₂, 4-(NMe₂)C₆H₄,
3-(морфолин-4-ил)пропил

Взаимодействием ксантен-9-карбоновой кислоты с соответствующими имидами синтезированы азетидиноны **3** и **4**, содержащие два

спироуглеродных атома в β-лактамном цикле [17]:



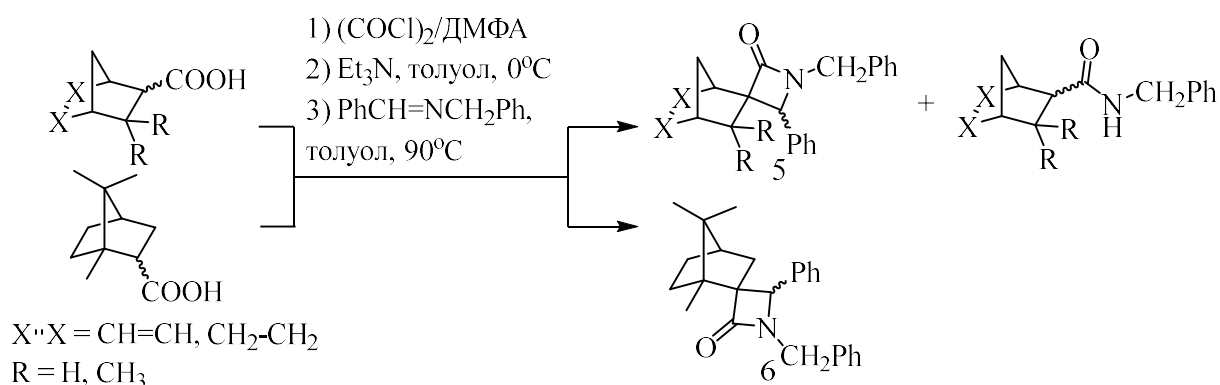
Была исследована биологическая активность синтезированных соединений **2-4** и установлено, что они проявляют противомаларийную активность в отношении хлорохин-

резистентного *Plasmodium Falciparum* K14 [16, 17].

Спироазетидиноны **5** и **6**, содержащие мостиковый фрагмент синтезированы в условиях

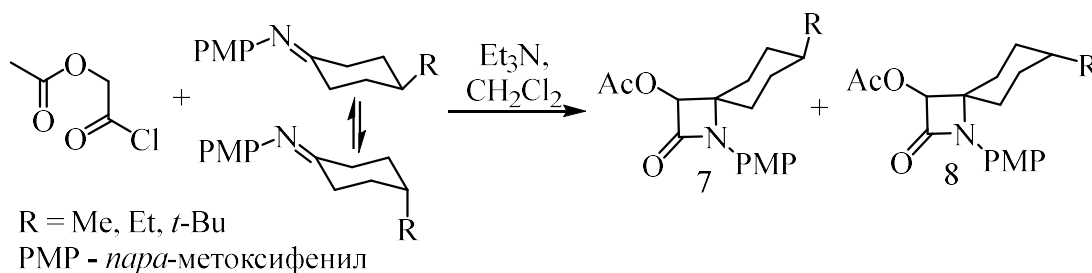
реакции Штаудингера в виде смеси диастереомеров взаимодействием соответствующих бициклических карбоновых кислот последова-

тельно с оксалилхлоридом и бензилиденбензиламином [18]:



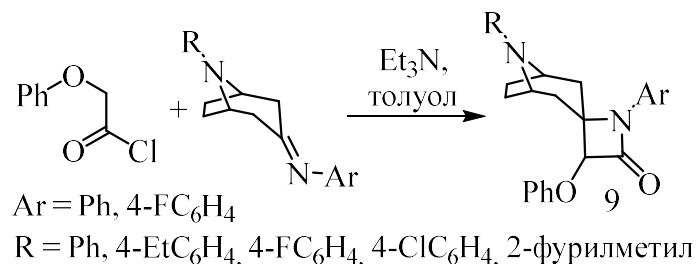
1.1.1.2 Синтез азетидин-2-онов со спироуглеродным атомом в положении 4

Спироазетидиноны с алкилзамещенным циклогексановым фрагментом (7, 8) получены [19] реакцией Штаудингера:



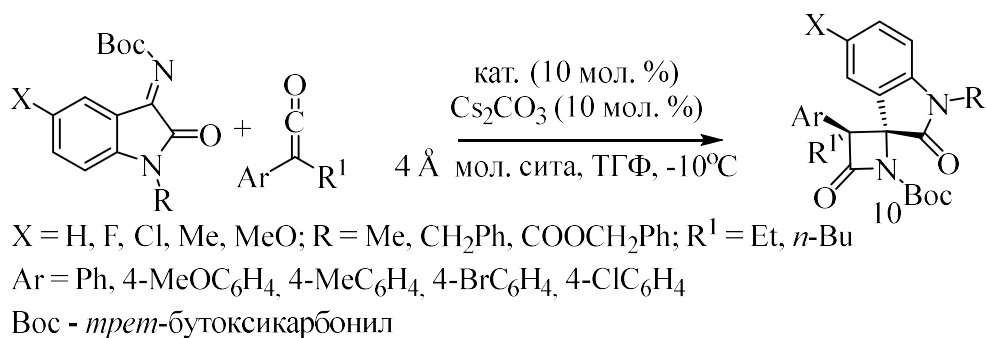
Аналогичным образом получены в виде одного диастереомера спиро-β-лактамы 9, имеющие 8-азабицикло[3.2.1]октан-3-оновый

фрагмент, который является составной частью некоторых биологически активных природных соединений [20]:



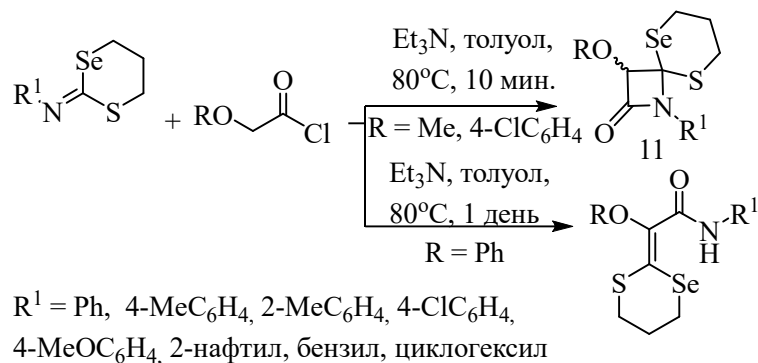
Сообщается о получении ряда оптически активных спироазетидинонов 10 взаимодействием кетенов с кетимидами на основе N-

замещенных изатинов в присутствии хирального катализатора [21]:



Спиро(тиаселенил)-β-лактамы **11** получены взаимодействием кетенов, генерируемых из хлорангидридов метоксиуксусной или *n*-хлорфеноксиуксусной кислот. В то же время

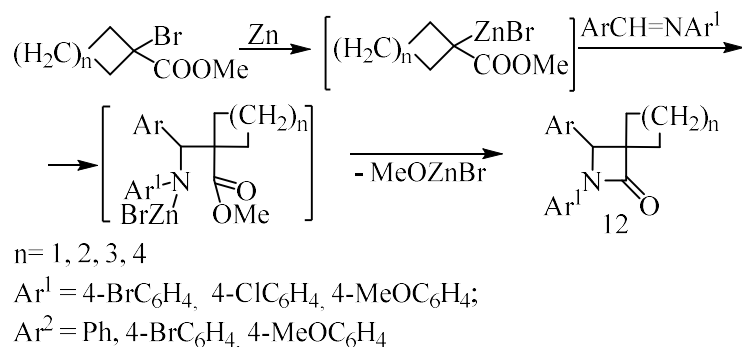
использование хлорангидрида феноксиуксусной кислоты не приводит к образованию спиро соединения [22]:



1.1.2 Применение реакции Реформатского для синтеза спиро-β-лактамов

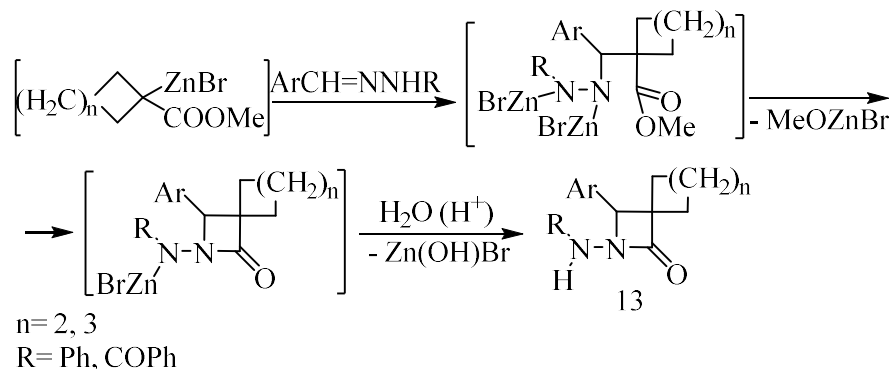
Авторами работ [23, 24] было установлено, что реактивы Реформатского, полученные из метиловых эфиров 1-бромциклоалкан-

карбоновых кислот и цинка, присоединяются по двойной углерод-азотной связи азометинов ароматических альдегидов с образованием интермедиатов, которые в ходе реакции циклизуются, давая спиро-β-лактамы **12**:



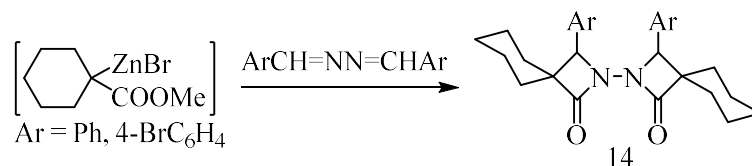
Из реактивов Реформатского, полученных из метиловых эфиров 1-бромциклопентан- и циклогексанкарбоновых кислот с цинком и фенол- и бензоилгидразонов, были получены

соответствующие спиро-β-лактамы **13**, содержащие тетраметиленовые и пентаметиленовые фрагменты в 3 положении гетероцикла [25].



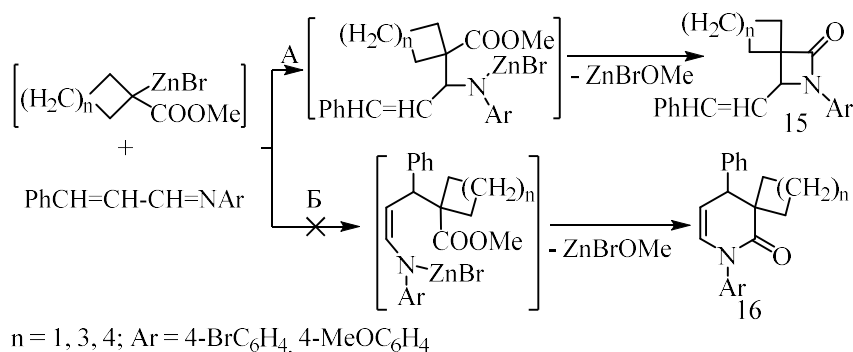
При взаимодействии реактива Реформатского с азинами ароматических альдегидов

образуются замещенные биспироазетидиноны **14** [23]:



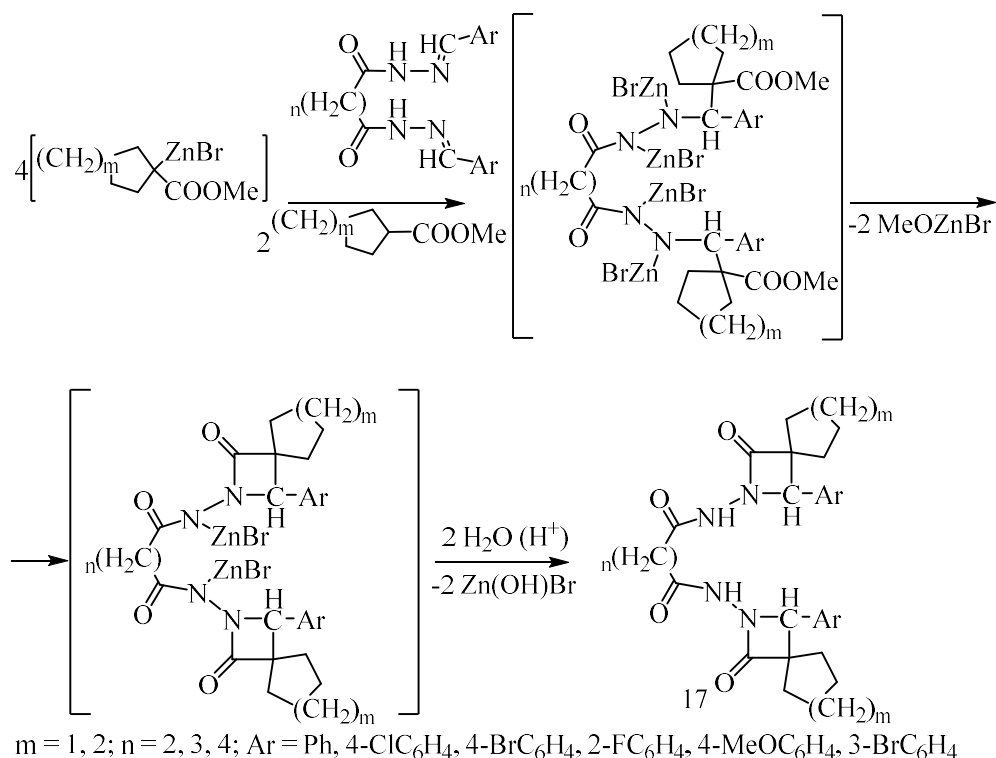
При взаимодействии карбоциклических реактивов Реформатского с N-(3-фенилаллилиден)ариламинами образуются продукты 1–2 присоединения (путь А), циклизующиеся в соответствующие спироазетидин-2-оны **15**, содержащие в положении 4 гетероцикла

2-фенилэтенильный фрагмент. Непредельные δ-лактамы **16**, которые должны были бы образоваться при циклизации продуктов 1–4 присоединения (путь Б), обнаружены не были [26]:



Взаимодействие реактивов Реформатского, полученных из метиловых эфиров 1-бромциклогексан- и 1-бромциклопентан-карбоновых кислот и цинка, с бис(N-арилметиленгидразидами) алифатических дикарбоновых кислот приводит к присоединению цинкорганического соединения к

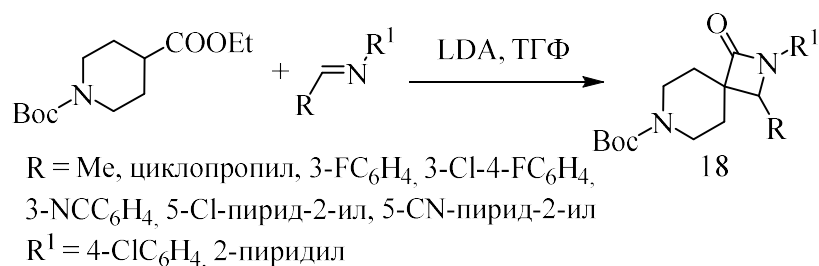
исходным арилметиленгидразидам по связи C=N с образованием интермедиатов, которые в ходе реакции циклизуются с выделением бромцинкметилата и после гидролиза реакционной смеси дают соответствующие продукты **17**, имеющие в своем составе два спироазетидиновых фрагмента [27]:



1.1.3 Другие способы получения лактамного фрагмента

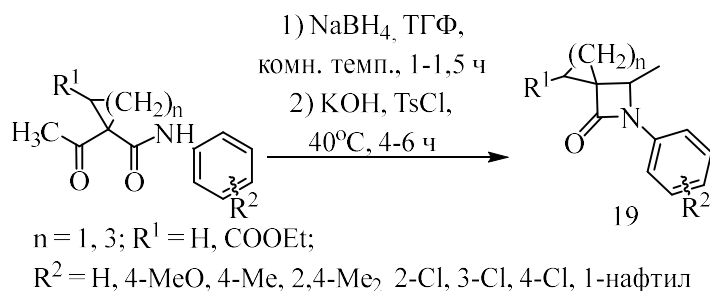
Для синтеза спироазетидинов могут быть использованы литийеноляты. Взаимодействие азометинов с этиловым эфиром N-трет-

бутоксикарбонилпиперидин-4-карбоновой кислоты в присутствии диизопропиламида лития (LDA) позволяет получить спироазетидиноны **18**, содержащие пиперидиновый фрагмент [28]:

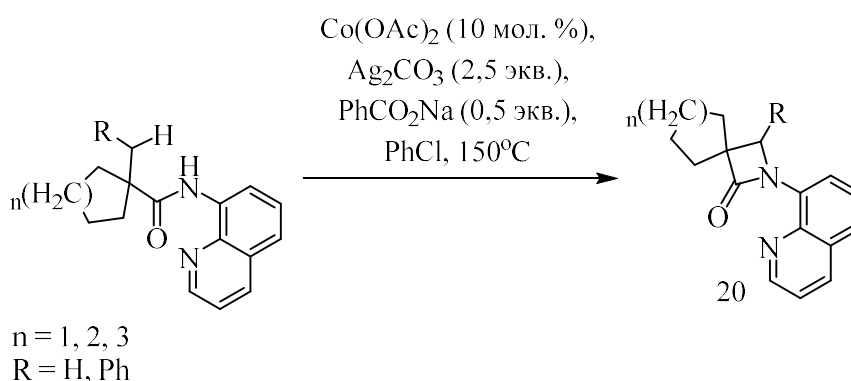


Наряду с реакциями циклоприсоединения, одним из значимых способов получения спироазетидинонового фрагмента являются различные циклизации замещенных амидов карбоновых кислот – непредельных, окси- и кето-кислот.

Спироазетидиноны с циклопропановым или циклопентановым фрагментом **19** получены последовательным восстановлением и циклизацией соответствующих замещенных амидов 1-ацетилциклоалканкарбоновых кислот одно-реакторным методом [29]:

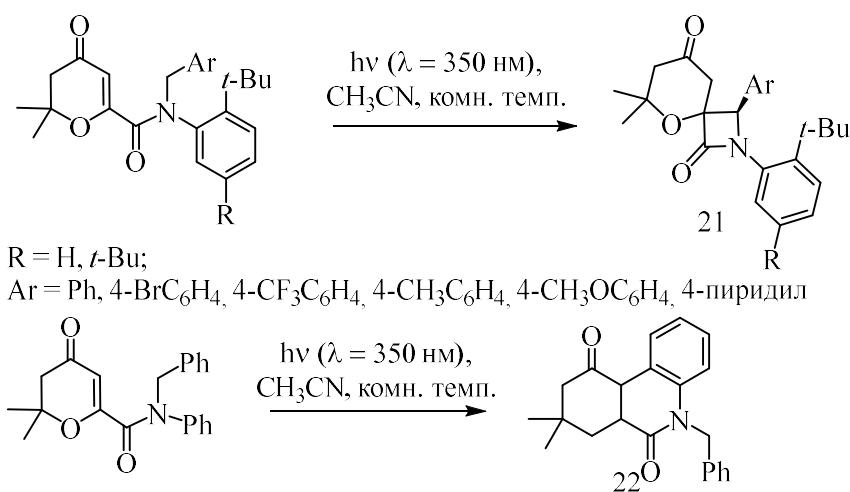


Ряд спиро- β -лактамов **20** получен каталитическим окислением N-(8-хинолинил)амидов соответствующих карбоновых кислот [30]:

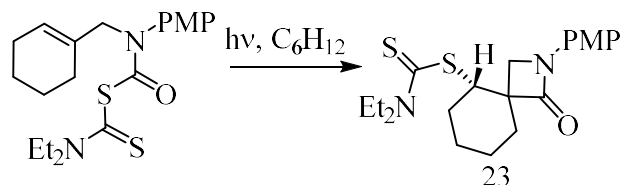


Спироазетидиноны **21** получены фотохимической циклизацией замещенных N-арилметил-N-ариламидов, содержащих в *орто*-положении ароматического заместителя при атоме азота *tert*-бутильную группу. Для

N-ариламида со свободными *орто*-положениями в этих условиях наблюдается образование продукта **22**, не имеющего в своем составе спироуглеродного атома [31]:

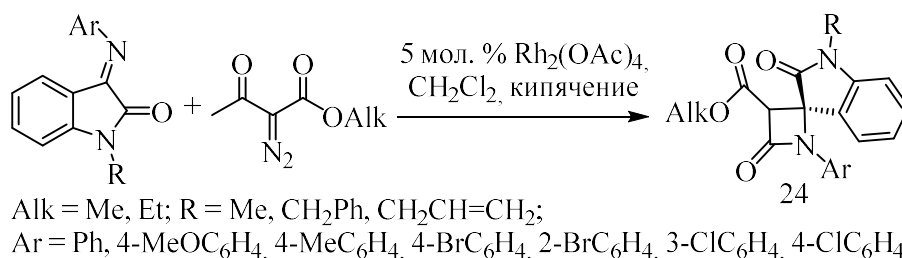


Авторы работы отмечают, что не удалось получить спиро- γ - и δ -лактамы, взяв вместо бензиламинов замещенные 2-фенилэтил- и 3-фенилпропиламины.



Фотохимической циклизацией получен оптически активный спиро- β -лактам **23** из замещенного дитиокарбамата [32]:

Ацилкетены, генерируемые из 2-диазоалкилацетоуксусного эфира вступают в реакцию [2+2] циклоприсоединения с N-



замещенными изатин-3-арилмиминами, давая спиро(оксиндолил)- β -лактамы **24** [33]:

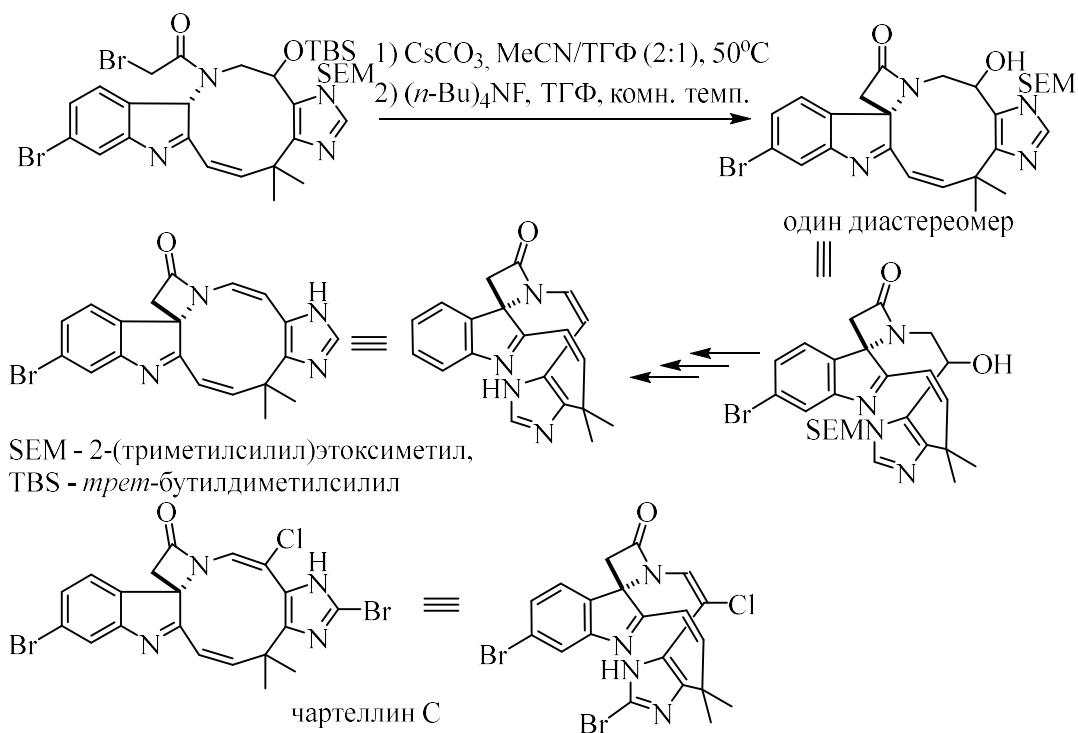
В то же время ацилкетен, получаемый из 2-диазоацетилацетона, вступает с данными субстратами в реакцию [4+2] циклоприсоеди-



нения, давая соответствующие спиро(оксиндолил)оксазины:

Авторами работы [34] предложен метод синтеза скелета молекулы природного алкалоида чартеллина С, включающий стадию фор-

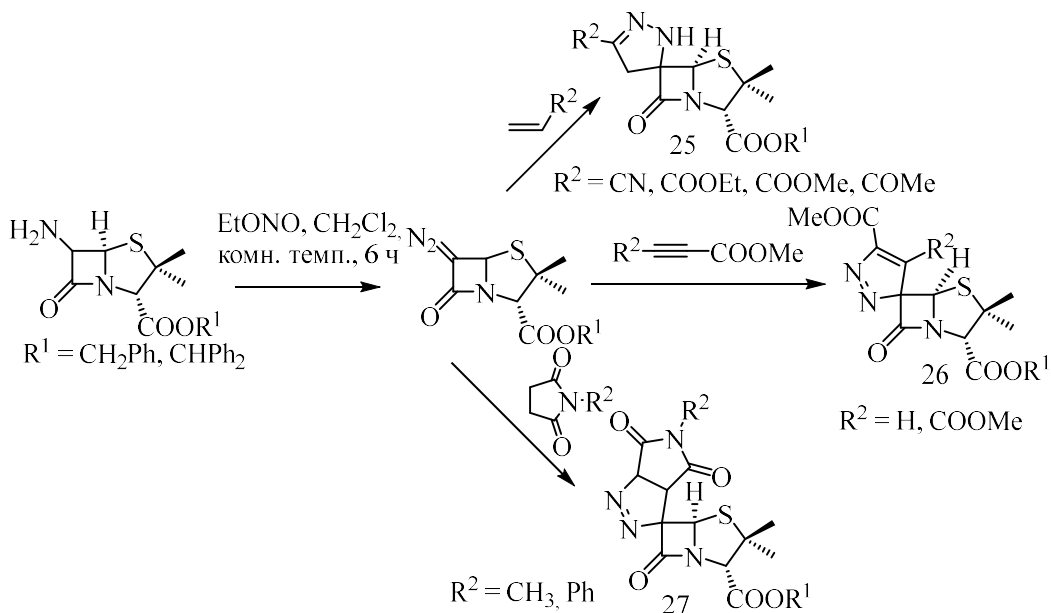
мирования спиро- β -лактамного фрагмента циклизацией соответствующего галогенпроизводного:



1.2 Замыкание не лактамного цикла

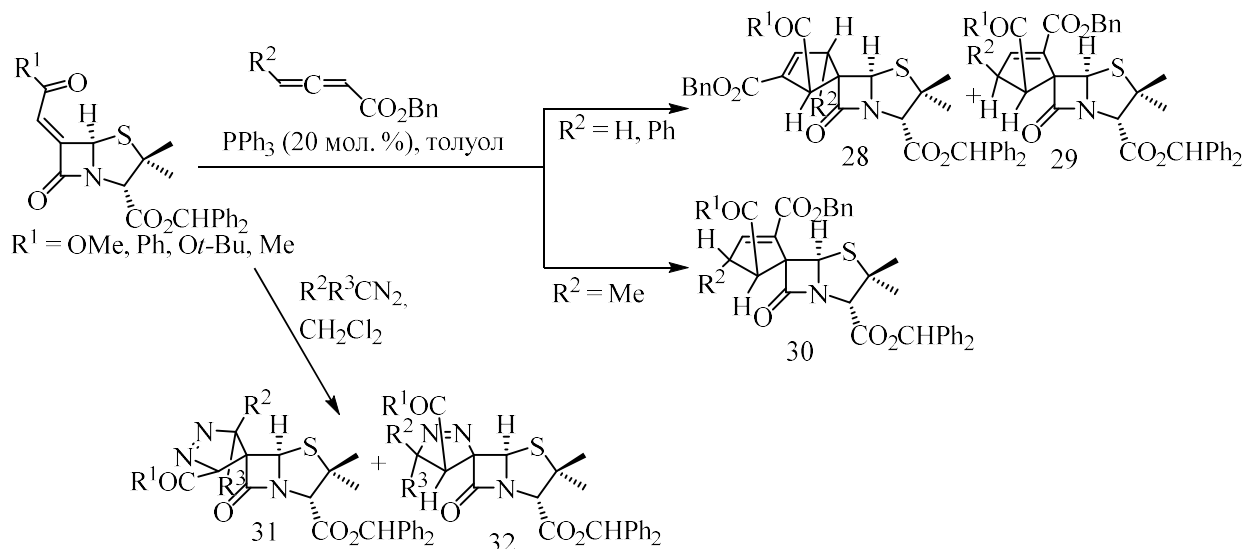
Различные хиральные спиро-β-лактамы (**25-27**) были получены в виде смеси двух диасте-

реомеров реакцией циклоприсоединения 6-диазопеницилланатов с алкенами, алкинами и N-замещенными малеимидами [35]:



Спироазетидиноны, также содержащие пенициллиновый фрагмент (**28–32**) были получены [3+2] аннелированием алленоатов, ди-

азометана, фенилдиазометана и дифенилдиазометана 6-алкилиденпеницилланатами [36, 37]:

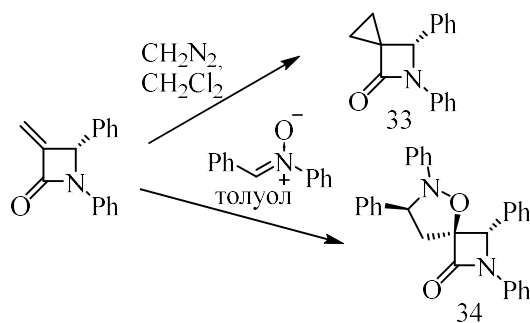


$R^2 = \text{H, Ph; } R^3 = \text{H, Ph}$

Bn - бензил

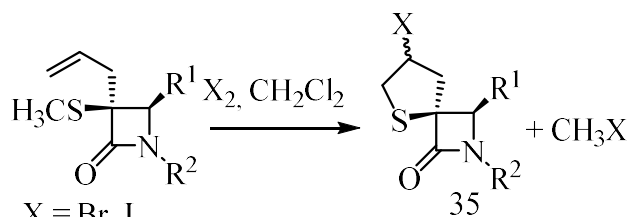
Спироазетидиноны с циклопропановым и изоксазолидиновым фрагментом **33**, **34** получены взаимодействием 3-метилен-β-лактама

с диазометаном и N-оксидом бензальанилина [38]:



Циклизацией 3-метилтио-3-аллилазетидинов под действием иода или брома полу-

чены соответствующие спиро-β-лактамы **35** [39]:



$X = \text{Br, I}$

$R^1 = \text{Ph, } 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_5$

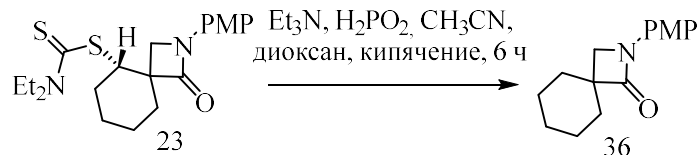
$R^2 = \text{Ph, } 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_5, 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_5,$

2. Реакции спироазетидинов

2.1. Реакции без разрушения

спироазетидин-2-оновой системы

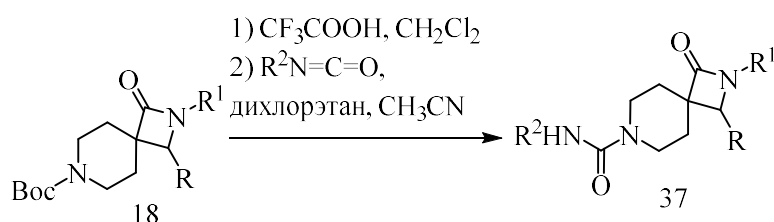
Восстановление спироазетидинона **23**, содержащего диэтилкарбамодитионатную группу,



позволило получить спиро-β-лактамы **36** с незамещенным циклогексильным фрагментом [32]:

Замена защитной *tert*-бутоксильной группы на замещенные карбамоильные фраг-

менты в спироазетидинонах **18** позволило получить ряд новых спиро соединений **37** [28]:



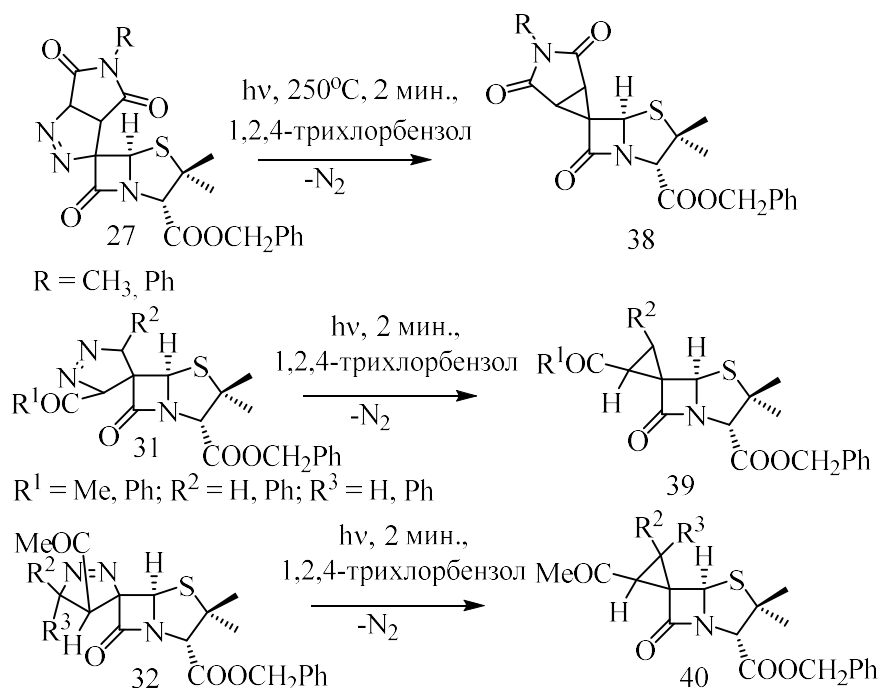
R = Me, циклопропил, 3-FC₆H₄, 3-Cl-4-FC₆H₄, 3-NCC₆H₄, 5-Cl-пирид-2-ил, 5-CN-пирид-2-ил

R¹ = 4-ClC₆H₄, 2-пиридил

R² = Ile-OCH₃, Ile-нитрил, Ile-OPr-*i*, Ile-NHMe, 3,5-F₂C₆H₃NH, Ser(*t*-Bu)-OCH₃, Ala-OCH₃, Ser-OCH₃, PhCH(CH₃)NH, 4-FC₆H₄CH(CH₃)NH, PhCH(Et)NH, CH₃CH₂CH(CH₃)NH, 3,4-F₂C₆H₃NH, 3,5-F₂C₆H₃NH, 3-NCC₆H₄NH

Соединения (**38–40**), содержащие циклопропановый фрагмент, получены облучением

соответствующих спиро-β-лактамов **27**, **31**, **32** [35, 37]:

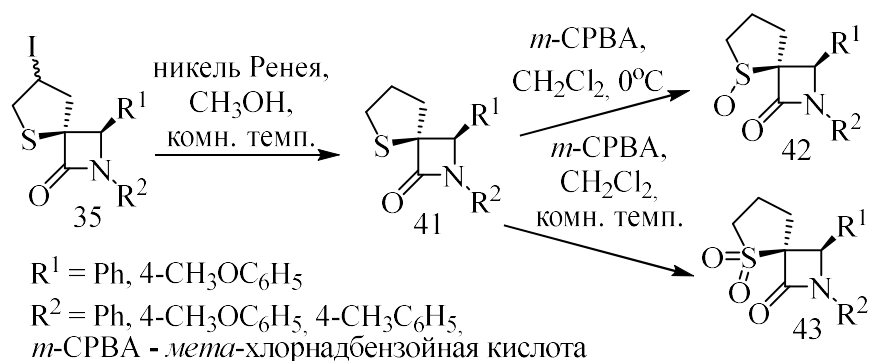


R = CH₃, Ph

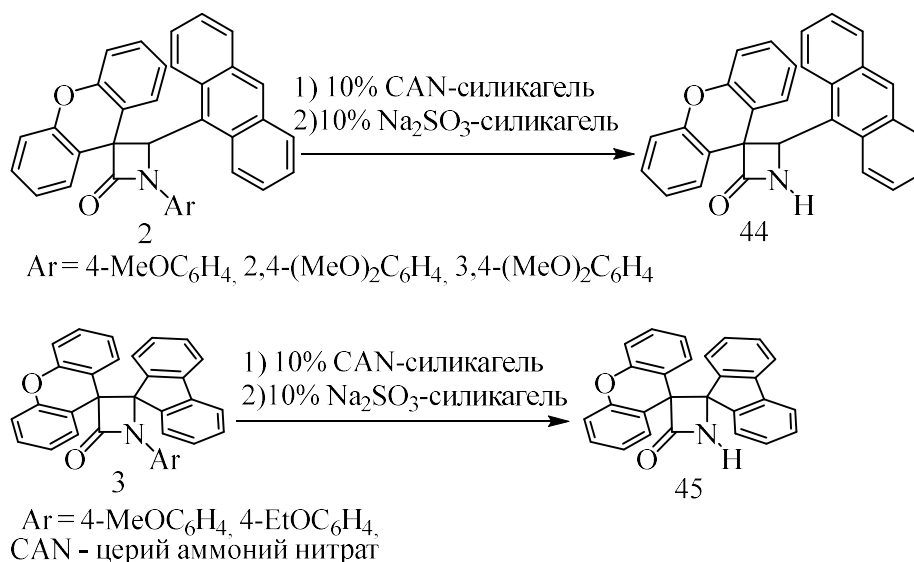
R¹ = Me, Ph; R² = H, Ph; R³ = H, Ph

Спиро-β-лактамы **41**, содержащие незамещенный тетрагидротиофеновый фрагмент, получены из соответствующих галогенпроизвод-

ных **35**, последующим окислением из них синтезированы соответствующие сульфоксиды **42** и сульфоны **43** [39]:

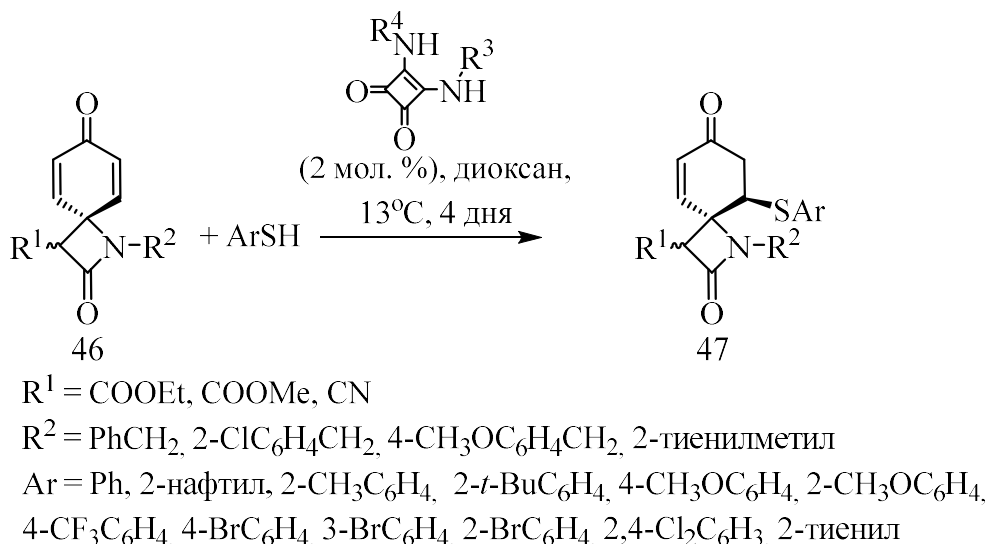


Восстановительным N-деарилацией были получены новые β-лактамы **44**, **45** из соответствующих производных **2**, **3** [40]:

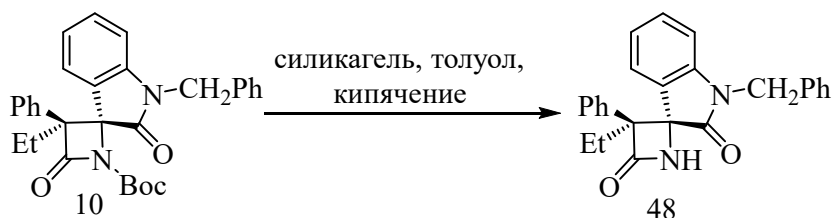


Спироазетидиноны **46**, содержащие циклогексаниеновый фрагмент, способны в присутствии хирального катализатора присоединять по двойной углерод-углеродной связи

этого фрагмента тиофенолы, давая новые спиропродукты **47** с тиоарильным заместителем [41]:

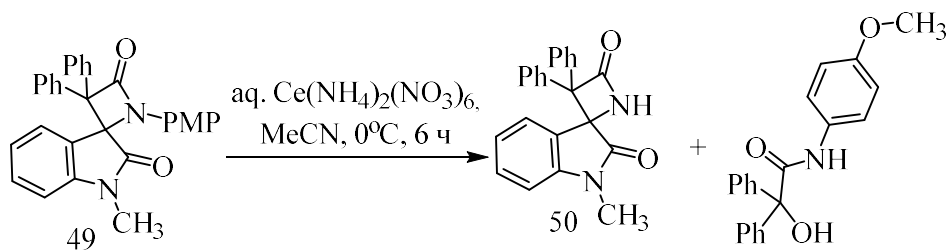


Снятием защитной бензоилоксикарбонильной группы в соединении **10** получен спи-



роазетидион **48** без заместителя при атоме азота β -лактамом цикле [21]:

В результате окислительного отщепления заместителя от атома азота соединения **49** по-

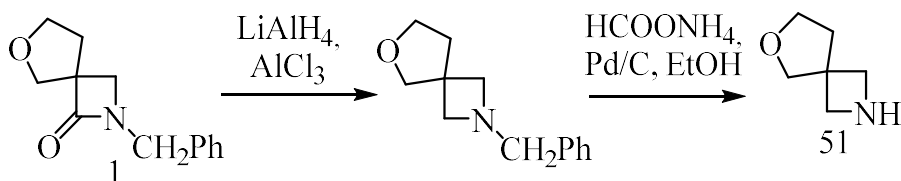


лучен в качестве одного из продуктов новый спироазетидион **50** [42]:

2.2. Реакции с разрушением

спироазетидин-2-оновой системы

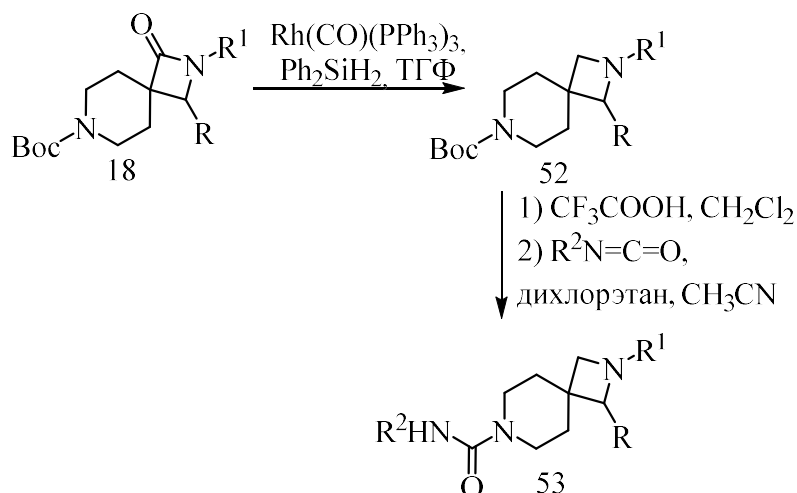
Установлено, что восстановление спироазетидинона **1** приводит к образованию но-



вой спирогетероциклической системы **51**, которая может быть использована в качестве строительного блока для синтеза потенциально биологически активных соединений [13]:

Замена защитной трет-бутоксильной группы на замещенные карбамоильные фрагменты в продуктах восстановления спироазетидино-

нов **18**, спироазетидинах, позволило получить ряд новых спиросоединений (**52**, **53**) [28]:



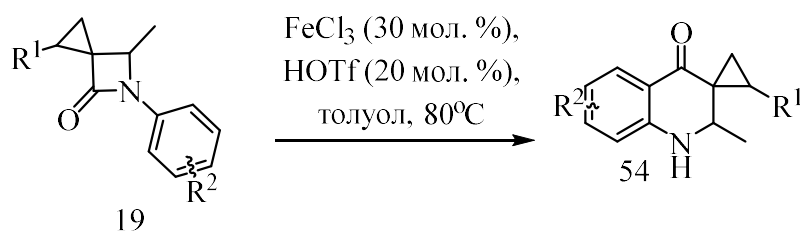
R = Me, циклопропил, 3-FC₆H₄, 3-Cl-4-FC₆H₄, 3-NCC₆H₄, 5-Cl-пирид-2-ил, 5-CN-пирид-2-ил

R¹ = 4-ClC₆H₄, 2-пиридил

R² = Ile-OCH₃, Ile-нитрил, Ile-OPr-*i*, Ile-NHMe, 3,5-F₂C₆H₃NH, Ser(*t*-Bu)-OCH₃, Ala-OCH₃, Ser-OCH₃, PhCH(CH₃)NH, 4-FC₆H₄CH(CH₃)NH, PhCH(Et)NH, CH₃CH₂CH(CH₃)NH, 3,4-F₂C₆H₃NH, 3,5-F₂C₆H₃NH, 3-NCC₆H₄NH

Спироазетидиноны **19** с циклопропановым фрагментом подвергаются рециклизации с образованием спиротетрагидрохиолин-4-онов

(**54**) при нагревании в толуоле в присутствии кислот Льюиса и Бренстеда [29]:



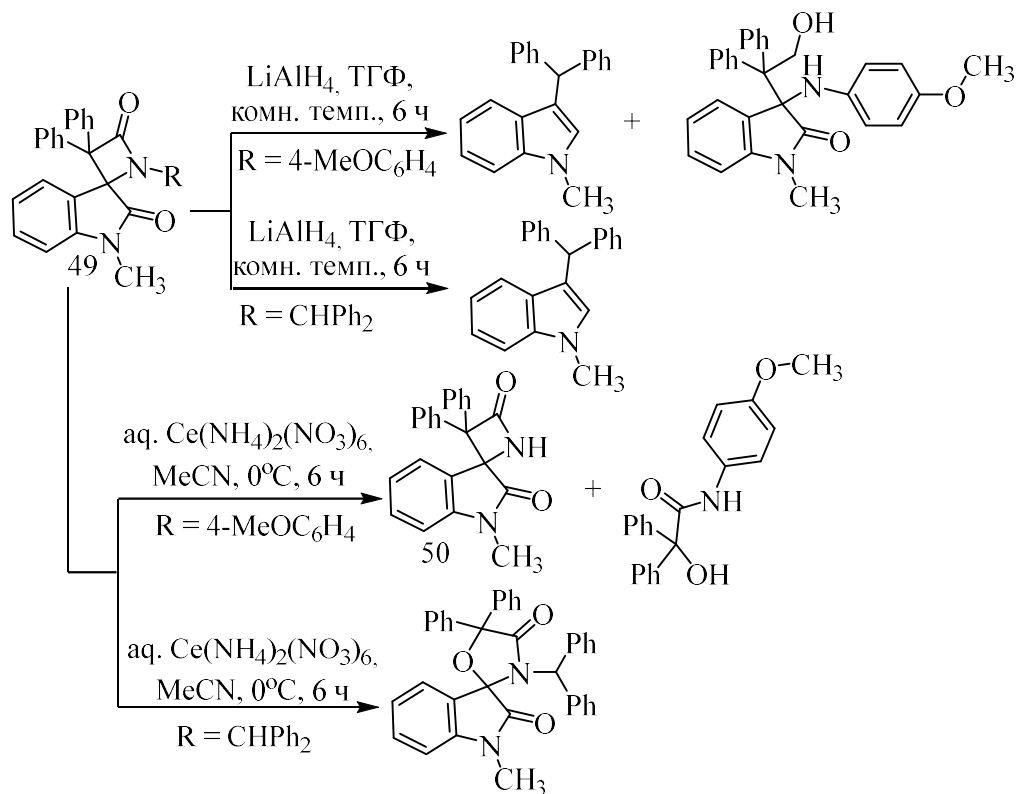
R¹ = H, COOEt;

R² = H, 4-MeO, 4-Me, 2,4-Me₂, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 1-нафтил

HOTf - трифторметансульфо кислота

При попытках восстановительного и окислительного отщепления заместителя от атома азота спироазетидинонов **49**, установлено, что в зависимости от природы заместителя, помимо продуктов отщепления могут образовываться

минорные продукты или происходить образование совершенно других соединений без получения N-замещенных спиrolактамов [42]:



Заключение

Как следует из описанного выше, метод Штаудингера, примененный для первого синтеза азетидинового цикла, до сих пор является наиболее широко используемым способом формирования этого фрагмента, в том числе входящего в состав спиросистемы. В качестве исходных соединений для этого метода могут быть использованы как циклические кетены, так и азометины циклических кетонов, что позволяет получить 3-спиро-, 4-спиро- и 3,4-диспироазетидин-2-оны. Использование в качестве исходных соединений металл-енолятов, в том числе реакция Реформатского, также позволяет осуществить синтез этих систем.

β -Лактамы представляют интерес для химиков-синтетиков в течение многих лет. Литературные данные, приведенные выше, позволяют утверждать, что интерес этот не угасает (это справедливо и по отношению к спиросо-

держащим β -лактамам). Синтез и модификация данных соединений ведется в большинстве случаев с целью получения новых потенциально биологически активных веществ, прежде всего антибиотиков, в частности, ведется активный поиск систем, устойчивых к действию β -лактамазы.

Библиографический список

1. *Natural Lactones and Lactams. Synthesis, Occurrence and Biological Activity* / Ed. by Tomasz Jannecki. 2014. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. Weinheim, Germany.
2. Perez-Faginas P., Alkorta I., Garcia-Lopez M.T., et al. From theoretical calculations to the enantioselective synthesis of a 1,3,4-trisubstituted Gly-derived 2-azetidinone // *Tetrahedron Letters*. 2008. Vol. 49. No. 2. P. 215–218.
3. Wu G., Tormos W. A Catalytic Asymmetric Synthesis of a Spiro-fused Azetidinone as a Cholesterol Absorption Inhibitor // *Journal of Organic Chemistry*. 1997. Vol. 62. No. 18. P. 6412–6414.

4. *Chen L.Y., Zaks A., Chackalamanni S., Dugar S.* Asymmetric Synthesis of Substituted 2-Azaspiro[3.5]nonan-1-ones: An Enantioselective Synthesis of the Cholesterol Absorption Inhibitor (+)-SCH 54016 // *Journal of Organic Chemistry*. 1996. Vol. 61. No. 23. P. 8341–8343.
5. *Benfatti F., Cardillo G., Gentilucci L., Tolomelli A.* Synthesis and biological evaluation of unprecedented classes of spiro- β -lactams and azido- β -lactams as acyl-CoA:cholesterol acyltransferase inhibitors // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2007. Vol. 17. No. 7. P. 1946–1950.
6. *Benfatti F., Cardillo G., Gentilucci L., Tolomelli A.* Synthesis of Four-Membered Ring Spiro- β -lactams by Epoxide Ring-Opening // *European Journal of Organic Chemistry*. 2007. No. 19. 3199–3205.
7. *Singh G. S., Siddiqui N., Husain A.* Antibacterial and antifungal activities of spiroazetidinones // *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2001. P. 253–255.
8. *Turos E., Long T.E., Heldreth B., Leslie J.M., Reddy G.S.K., Wang Y., Coates C., Konaklieva M., Dicky S., Lim D.V., Alonso E., Gonzalez J.* N-Thiolated β -lactams: A new family of anti-Bacillus agents // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2006. Vol. 16. No. 8. P. 2084–2090.
9. *Skiles, J.W. McNeil, D.* Spiro indolinone beta-lactams, inhibitors of poliovirus and rhinovirus 3C-proteinases // *Tetrahedron Letters*. 1990. Vol. 31. No. 50. P. 7277–7280.
10. *Bycroft B.W., Shute R.E., Begley M.J.* Novel β -lactamase inhibitory and antibacterial 6-spiroepoxyenicillins // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. 1988. No. 4. P. 274–276.
11. *Bycroft B.W., Gledhill L., Shute R.E., Williams P.* The interaction of chlorinated 6-spiroepoxyenicillins with *Bacillus cereus* β -lactamase I: Irreversible inhibition and turnover // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. 1988. No. 24. P. 1610–1612.
12. *Singh G. S., D'hooghe M., De Kimpe N.* Synthesis and reactivity of spiro-fused β -lactams // *Tetrahedron*. 2011. Vol. 67. P. 1989–2012.
13. *Karlsson S., Bergman R., Löfberg, C., Moore P. R., Pontén F., Tholander J., Sörensen H.* Development of a large-scale route to an MCH1 receptor antagonist: Investigation of a Staudinger ketene-imine cycloaddition in batch and flow mode // *Organic Process Research and Development*. 2015. Vol. 19. No. 12. P. 2067–2074.
14. *Zarei M., Maaqooli F.* Preparation of 2-azetidinones by cyclocondensation of carboxylic acids and imines via diphosphorustetraiodide // *Synthetic Communications*. 2016. Vol. 46, no. 6. pp. 523–527.
15. *Zarei M.* A facile and effective synthesis of 2-azetidinones via phosphonitrilic chloride // *Tetrahedron*. 2013. Vol. 69. 6620–6626.
16. *Jarrahpour A., Rezaei S., Sinou V., Latour C., Brunel J. M.* Synthesis of Some Novel 3-Spiro Monocyclic- β -Lactams and Their Antibacterial and Antifungal Investigations // *Iranian Journal of Science and Technology, Transaction A: Science*. 2017. Vol. 41. Is. 2. P. 337–342.
17. *Jarrahpour A., Ebrahimi E., De Clercq E., Sinou V., Latour C., Bouktab L. D., Brunel J. M.* Synthesis of mono-, bis-spiro- and dispiro- β -lactams and evaluation of their antimalarial activities // *Tetrahedron*. 2011. Vol. 67. 8699–8704.
18. *Cremonesi G., Dalla Croce P., Forni A., La Rosa C.* Stereoselective synthesis of constrained norbornane-derived spiro- β -lactams // *Tetrahedron*. 2013. Vol. 69. P. 1175–1182.
19. *Anand N., Shah B. A., Kapoor M., Parshad R., Sharma R. L., Hundal, M. S., Pannu A. P. S., Bharatam P. V., Taneja S. C.* Entrapment and kinetic resolution of stabilized axial and equatorial conformers of spiro- β -lactams // *Journal of Organic Chemistry*. 2011. Vol. 76. No. 15. P. 5999–6006.
20. *Song J., Kwon Y., Lee H., Jung D., Hahn J.* Spiro- β -lactams synthesized from imines derived from 8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ones // *Bulletin of the Korean Chemical Society*. 2014. Vol. 35. No. 12. 3651–3654.
21. *Zhang H., Gao Z., Ye S.* Bifunctional N-heterocyclic carbene-catalyzed highly enantioselective synthesis of spirocyclic oxindolo- β -lactams // *Organic Letters*. 2014. Vol. 16. No. 11. P. 3079–3081.

22. Toyoda Y., Ninomiya M., Ebihara M., Koketsu M. The Staudinger reaction with 2-imino-1,3-thiaselenanes toward the synthesis of C4 spiro- β -lactams // *Organic and Biomolecular Chemistry*. 2013. Vol. 11. No. 16. P. 2652–2659.
23. Кириллов Н.Ф., Щепин В.В. Взаимодействие реактивов Реформатского, полученных из метиловых эфиров 1-бромциклоалканкарбоновых кислот и цинка, с азометинами или азинами // *Журнал общей химии*. 2005. Т. 75. Вып. 4. С. 629–631.
24. Щепин В.В., Мелехин В.С., Кириллов Н.Ф. Взаимодействие реактивов Реформатского, полученных из метиловых эфиров 1-бромциклобутан- и 1-бромциклогептанкарбоновых кислот и цинка, с основаниями Шиффа // *Журнал органической химии*. 2007. Т. 43. Вып. 11. С. 1637–1639.
25. Щепин В.В., Кириллов Н.Ф., Мелехин В.С. Взаимодействие реактивов Реформатского, полученных из метиловых эфиров 1-бромциклоалканкарбоновых кислот и цинка, с фенил- и бензоилгидразами ароматических альдегидов // *Журнал органической химии*. 2006. Т. 42. Вып. 10. С. 1500–1503.
26. Кириллов Н.Ф., Мелехин В.С., Вахрин М.И. Взаимодействие алициклических реактивов Реформатского с N-(3-фенилаллилиден)ариламинами // *Вестник Пермского университета. Химия*. 2011. № 4. С. 49–51.
27. Никифорова Е.А., Зелина Е.Ю., Кириллов Н.Ф. Взаимодействие алициклических реактивов Реформатского с бис(N-арилметилиденгидразидами) алифатических дикарбоновых // *Вестник Пермского университета. Химия*. 2015. № 4. С. 60–65.
28. Smith E. M., Sorota S., Kim H. M., et al. T-type calcium channel blockers: Spiro-piperidine azetidines and azetidiones - optimization, design and synthesis // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2010. Vol. 20. No. 15. P. 4602–4606.
29. Hu Y., Fu X., Barry B., Bi X., Dong D. Regio-specific β -lactam ring-opening/recyclization reactions of N-aryl-3-spirocyclic- β -lactams catalyzed by a Lewis-Brønsted acids combined superacid catalyst system: A new entry to 3-spirocyclicquinolin-4(1H)-ones // *Chemical Communications*. 2012. Vol. 48. No. 5. P. 690–692.
30. Wu X., Yang K., Zhao Y., Sun H., Li G., Ge H. Cobalt-catalysed site-selective intra- and intermolecular dehydrogenative amination of unactivated sp³carbons // *Nature Communications*. 2015. No. 6.
31. Vallavoju N., Sreenithya A., Ayitou A. J.-L., Jockusch S., Sunoj R. B., Sivaguru J. Photoreactions with a Twist: Atropisomerism-Driven Divergent Reactivity of Enones with UV and Visible Light // *Chemistry A European Journal*. 2016. Vol. 22. P. 11339–11348.
32. McMaster C., Bream R. N., Grainger R. S. Radical-mediated reduction of the dithiocarbamate group under tin-free conditions // *Organic and Biomolecular Chemistry*. 2012. Vol. 10. P. 4752–4758.
33. Subba Reddy B. V., Karthik G., Rajasekaran T., Antony A., Sridhar B. Rh₂(OAc)₄ catalyzed substrate selective [4+2]/[2+2] cycloaddition of acylketenes: A highly chemo- and regioselective synthesis of spiro(oxindolyl)oxazinones and β -lactams // *Tetrahedron Letters*. 2012. Vol. 53. No. 19. P. 2396–2401.
34. Iwasaki K., Kanno R., Morimoto, T., Yamashita, T., Yokoshima S., Fukuyama T. Erratum: Synthetic studies on chartelline C: Stereoselective construction of the core skeleton // *Angewandte Chemie - International Edition*. 2012. Vol. 51. P. 9160–9163.
35. Santos B. S., Nunes S. C. C., Pais A. A. C. C., Pinho e Melo T. M. V. D. Chiral spiro- β -lactams from 6-diazopenicillanates // *Tetrahedron*. 2012. Vol. 68. No. 19. P. 3729–3737.
36. Santos B. S., Pinho E Melo T. M. V. D. Synthesis of chiral spirocyclopentenyl- β -lactams through phosphane-catalyzed [3+2] annulation of allenates with 6-alkylidenepenicillanates // *European Journal of Organic Chemistry*. 2013. Vol. 18. P. 3901–3909.
37. Santos B. S., Gomes C. S. B., Pinho E Melo T. M. V. D. Synthesis of chiral spiropyrazoline- β -lactams and spirocyclopropyl- β -lactams from 6-alkylidenepenicillanates // *Tetrahedron*. 2014. Vol. 70. No. 24. P. 3812–3821.

38. Wang X., Meng F., Wang Y., Han Z., Chen Y., Liu L., Wang Z., Ding, K. Aromatic spiroketal bisphosphine ligands: Palladium-catalyzed asymmetric allylic amination of racemic Morita-Baylis-Hillman adducts // *Angewandte Chemie - International Edition*. 2012. Vol. 51. No. 37. P. 9276–9282.
39. Reshma, Arora R., Hundal G., Bhalla A., Bari S. S. An efficient synthesis of spiro- β -lactams having sulfenyl, sulfinyl and sulfonyl moiety // *Journal of Chemical Sciences*. 2015. Vol. 127. No. 11. P. 1957–1966.
40. Zarei M., Jarrahpour A., Ebrahimi E., Aye M., Torabi Badrabady S. A. On-column N-dearylation of 2-azetidiones by silica-supported ceric ammonium nitrate // *Tetrahedron*. 2012. Vol. 68. No. 27-28. P. 5505–5512.
41. Chauhan P., Mahajan S., Kaya U., Valkonen A., Rissanen K., Enders D. Asymmetric Synthesis of Spiro β -Lactams via a Squaramide-Catalyzed Sulfa-Michael Addition/Desymmetrization Protocol // *Advanced Synthesis and Catalysis*. 2016. Vol. 358. No. 20. P. 3173–3178.
42. Singh G. S., Luntha P.M. Unanticipated products from reductive and oxidative cleavages of 1-substituted 3,3-diphenyl-1'-methylspiro[azetidine-2,3'-indoline]-2',4-diones // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2011. Vol. 48. No. 6. P. 1312-1316.

References

1. *Natural Lactones and Lactams. Synthesis, Occurrence and Biological Activity* / Ed. by Tomasz Janecki, (2014), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. Weinheim, Germany.
2. Perez-Faginas P., Alkorta I., Garcia-Lopez M.T., Gonzalez-Muniz R. (2008), "From theoretical calculations to the enantioselective synthesis of a 1,3,4-trisubstituted Gly-derived 2-azetidione", *Tetrahedron Letters*. Vol. 49, no. 2. pp. 215–218.
3. Wu G., Tormos W. (1997), "A Catalytic Asymmetric Synthesis of a Spirofused Azetidinone as a Cholesterol Absorption Inhibitor", *Journal of Organic Chemistry*. Vol. 62, no. 18. pp. 6412–6414.
4. Chen L.Y., Zaks A., Chackalamanni S., Dugar S. (1996), "Asymmetric Synthesis of Substituted 2-Azaspiro[3.5]nonan-1-ones: An Enantioselective Synthesis of the Cholesterol Absorption Inhibitor (+)-SCH 54016", *Journal of Organic Chemistry*. Vol. 61, no. 23. pp. 8341–8343.
5. Benfatti F., Cardillo G., Gentilucci L., Tolomelli A. (2007), "Synthesis and biological evaluation of unprecedented classes of spiro- β -lactams and azido- β -lactams as acyl-CoA:cholesterol acyltransferase inhibitors", *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. Vol. 17, no. 7. pp. 1946–1950.
6. Benfatti F., Cardillo G., Gentilucci L., Tolomelli A. (2007), "Synthesis of Four-Membered Ring Spiro- β -lactams by Epoxide Ring-Opening", *European Journal of Organic Chemistry*. no. 19. 3199–3205.
7. Singh G. S., Siddiqui N., Husain A. (2001), "Antibacterial and antifungal activities of spiroazetidiones", *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. pp. 253–255.
8. Turos E., Long T.E., Heldreth B., Leslie J.M., Reddy G.S.K., Wang Y., Coates C., Konaklieva M., Dicky S., Lim D.V., Alonso E., Gonzalez J. (2006), "N-Thiolated β -lactams: A new family of anti-Bacillus agents", *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. Vol. 16, no. 8. pp. 2084–2090.
9. Skiles, J.W. McNeil, D. (1990), "Spiro indolinone beta-lactams, inhibitors of poliovirus and rhinovirus 3C-proteinases", *Tetrahedron Letters*. Vol. 31, no. 50. pp. 7277–7280.
10. Bycroft B.W., Shute R.E., Begley M.J. (1988), "Novel β -lactamase inhibitory and antibacterial 6-spiro- epoxyenicillins", *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. No. 4. pp. 274–276.
11. Bycroft B.W., Gledhill L., Shute R.E., Williams P. (1988), "The interaction of chlorinated 6-spiroepoxyenicillins with *Bacillus cereus* β -lactamase I: Irreversible inhibition and turnover", *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. No. 24. pp. 1610–1612.
12. Singh G. S., D'hooghe M., De Kimpe N. (2011), "Synthesis and reactivity of spiro-fused β -lactams", *Tetrahedron*. Vol. 67. pp. 1989–2012.
13. Karlsson S., Bergman R., Löfberg, C., Moore P. R., Pontén F., Tholander J., Sörensen H. (2015), "Development of a large-scale route to

- an MCH1 receptor antagonist: Investigation of a Staudinger ketene-imine cycloaddition in batch and flow mode", *Organic Process Research and Development*. Vol. 19, no. 12. pp. 2067–2074.
14. Zarei M., Maaqooli F. (2016), "Preparation of 2-azetidiones by cyclocondensation of carboxylic acids and imines via diphosphorustetraiodide", *Synthetic Communications*. Vol. 46, no. 6. pp. 523–527.
 15. Zarei M. (2013), "A facile and effective synthesis of 2-azetidiones via phosphonitrilic chloride" *Tetrahedron*. Vol. 69. 6620–6626.
 16. Jarrahpour A., Rezaei S., Sinou V., Latour C., Brunel J. M. (2017), "Synthesis of Some Novel 3-Spiro Monocyclic-β-Lactams and Their Antibacterial and Antifungal Investigations", *Iranian Journal of Science and Technology, Transaction A: Science*. Vol. 41. Is. 2. pp. 337–342.
 17. Jarrahpour A., Ebrahimi E., De Clercq E., Sinou V., Latour C., Bouktab L. D., Brunel J. M. (2011), "Synthesis of mono-, bis-spiro- and dispiro-β-lactams and evaluation of their anti-malarial activities", *Tetrahedron*. Vol. 67. 8699–8704.
 18. Cremonesi G., Dalla Croce P., Forni A., La Rosa C. (2013), "Stereoselective synthesis of constrained norbornane-derived spiro-β-lactams", *Tetrahedron*. Vol. 69. pp. 1175–1182.
 19. Anand N., Shah B. A., Kapoor M., Parshad R., Sharma R. L., Hundal, M. S., Pannu A. P. S., Bharatam P. V., Taneja S. C. (2011), "Entrapment and kinetic resolution of stabilized axial and equatorial conformers of spiro-β-lactams", *Journal of Organic Chemistry*. Vol. 76, no. 15. pp. 5999–6006.
 20. Song J., Kwon Y., Lee H., Jung D., Hahn J. (2014), "Spiro-β-lactams synthesized from imines derived from 8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ones", *Bulletin of the Korean Chemical Society*. Vol. 35, no. 12. 3651–3654.
 21. Zhang H., Gao Z., Ye S. (2014), "Bifunctional N-heterocyclic carbene-catalyzed highly enantioselective synthesis of spirocyclic oxindolo-β-lactams", *Organic Letters*. Vol. 16, no. 11. pp. 3079–3081.
 22. Toyoda Y., Ninomiya M., Ebihara M., Koketsu M. (2013), "The Staudinger reaction with 2-imino-1,3-thiaselenanes toward the synthesis of C4 spiro-β-lactams", *Organic and Biomolecular Chemistry*. Vol. 11, no. 16. pp. 2652–2659.
 23. Kirillov N.F., Shchepin V.V. (2005), "Reaction with azomethines or azines of Reformatsky reagents prepared from methyl 1-bromocycloalkanoates and zinc", *Russian Journal of General Chemistry*. 2005. Vol. 75, no. 4. pp. 590–592.
 24. Melekhin V.S., Kirillov N.F. (2007), "Reformatsky reaction of methyl 1-bromocyclobutane- and 1-bromocycloheptanecarboxylates with Schiff bases", *Russian Journal of Organic Chemistry*. Vol. 43, no. 11. pp. 1632–1634.
 25. Shchepin V.V., Kirillov N.F., Melekhin V.S. (2006), "Reformatsky reaction of methyl 1-bromocycloalkane-1-carboxylates with phenyl- and benzoylhydrazones derived from aromatic aldehydes", *Russian Journal of Organic Chemistry*. Vol. 42, no. 10. pp. 1486–1489.
 26. Kirillov N.F., Melekhin V.S., Vakhrin M.I. (2011), "Reaction of alicyclic Reformatsky reagents with N-(3-phenylallylidene)arylamines", *Bulletin of Perm University. Series "Chemistry"*. No. 4. pp. 49–51. (In Russ.).
 27. Nikiforova E.A., Zelina E.Yu., Kirillov N.F. (2015), "Reaction of alicyclic Reformatsky reagents with bis(N-aryl-methylidenehydrazides) of aliphatic dicarboxylic acids", *Bulletin of Perm University. Series "Chemistry"*. No. 4(24). pp. 60–65. (In Russ.).
 28. Smith E. M., Sorota S., Kim H. M., McKittrick B. A., Nechuta T. L., Bennett C., Knutson C., Burnett D. A., Kieselhof J., Tan Z., Rindgen D., Bridal T., Zhou X., Jia Y.-P., Dong Z., Mullins D., Zhang X., Priestley T., Correll C. C., Tulshian D., Czarniecki M., Greenlee W. J. (2010), "T-type calcium channel blockers: Spiro-piperidine azetidines and azetidiones - optimization, design and synthesis", *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. Vol. 20, no. 15. pp. 4602–4606.
 29. Hu Y., Fu X., Barry B., Bi X., Dong D. (2012), "Regiospecific β-lactam ring-opening/recyclization reactions of N-aryl-3-spirocyclic-β-lactams catalyzed by a Lewis-Brønsted acids combined superacid catalyst

- system: A new entry to 3-spirocyclicquinolin-4(1H)-ones", *Chemical Communications*. Vol. 48, no. 5. pp. 690–692.
30. Wu X., Yang K., Zhao Y., Sun H., Li G., Ge H. (2015), "Cobalt-catalysed site-selective intra- and intermolecular dehydrogenative amination of unactivated sp³carbons", *Nature Communications*. No. 6.
31. Vallavoju N., Sreenithya A., Ayitou A. J.-L., Jockusch S., Sunoj R. B., Sivaguru J. (2016), "Photoreactions with a Twist: Atropisomerism-Driven Divergent Reactivity of Enones with UV and Visible Light", *Chemistry A European Journal*. Vol. 22. pp. 11339–11348.
32. McMaster C., Bream R. N., Grainger R. S. (2012), "Radical-mediated reduction of the dithiocarbamate group under tin-free conditions", *Organic and Biomolecular Chemistry*. Vol. 10. pp. 4752–4758.
33. Subba Reddy B. V., Karthik G., Rajasekaran T., Antony A., Sridhar B. (2012), "Rh₂(OAc)₄ catalyzed substrate selective [4+2]/[2+2] cycloaddition of acylketenes: A highly chemo- and regioselective synthesis of spiro(oxindolyl)oxazinones and β-lactams", *Tetrahedron Letters*. Vol. 53, no. 19. pp. 2396–2401.
34. Iwasaki K., Kanno R., Morimoto, T., Yamashita, T., Yokoshima S., Fukuyama T. (2012), "Erratum: Synthetic studies on chartelline C: Stereoselective construction of the core skeleton", *Angewandte Chemie - International Edition*. Vol. 51. pp. 9160–9163.
35. Santos B. S., Nunes S. C. C., Pais A. A. C. C., Pinho e Melo T. M. V. D. (2012), "Chiral spiro-β-lactams from 6-diazopenicillanates", *Tetrahedron*. Vol. 68, no. 19. pp. 3729–3737.
36. Santos B. S., Pinho E Melo T. M. V. D. (2013), "Synthesis of chiral spirocyclopentenyl-β-lactams through phosphane-catalyzed [3+2] annulation of allenolates with 6-alkylidenepenicillanates", *European Journal of Organic Chemistry*. Vol. 18. pp. 3901–3909.
37. Santos B. S., Gomes C. S. B., Pinho E Melo T. M. V. D. (2014), "Synthesis of chiral spiropropyl-β-lactams and spirocyclopropyl-β-lactams from 6-alkylidenepenicillanates", *Tetrahedron*. Vol. 70, no. 24. pp. 3812–3821.
38. Wang X., Meng F., Wang Y., Han Z., Chen Y., Liu L., Wang Z., Ding, K. (2012), "Aromatic spiroketal bisphosphine ligands: Palladium-catalyzed asymmetric allylic amination of racemic Morita-Baylis-Hillman adducts", *Angewandte Chemie - International Edition*. Vol. 51, no. 37. pp. 9276–9282.
39. Reshma, Arora R., Hundal G., Bhalla A., Bari S. S. (2015), "An efficient synthesis of spiro-β-lactams having sulfenyl, sulfinyl and sulfonyl moiety", *Journal of Chemical Sciences*. Vol. 127, no. 11. pp. 1957–1966.
40. Zarei M., Jarrahpour A., Ebrahimi E., Aye M., Torabi Badrabad S. A. (2012), "On-column N-dearylation of 2-azetidiones by silica-supported ceric ammonium nitrate", *Tetrahedron*. Vol. 68, no. 27–28. pp. 5505–5512.
41. Chauhan P., Mahajan S., Kaya U., Valkonen A., Rissanen K., Enders D. (2016), "Asymmetric Synthesis of Spiro β-Lactams via a Squaramide-Catalyzed Sulfa-Michael Addition/Desymmetrization Protocol", *Advanced Synthesis and Catalysis*. Vol. 358, no. 20. pp. 3173–3178.
42. Singh G. S., Luntha P.M. (2011), "Unanticipated products from reductive and oxidative cleavages of 1-substituted 3,3-diphenyl-1'-methylspiro[azetidine-2,3'-indoline]-2',4'-diones", *Journal of Heterocyclic Chemistry*. Vol. 48, no. 6. pp. 1312–1316.

Об авторах

Кириллов Николай Федорович,
кандидат химических наук, доцент
кафедра органической химии
ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15.
kirillov@psu.ru

Никифорова Елена Александровна,
кандидат химических наук, старший преподаватель
кафедра органической химии
ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15.

About the authors

Kirillov Nikolay Fedorovich,
candidate of chemistry, associate professor of the
Department of organic chemistry
614990, Perm State University, 15, Bukireva st.,
Perm, Russia
kirillov@psu.ru

Nikiforova Elena Alexandrovna,
candidate of chemistry, Senior Lecturer,
Department of organic chemistry
614990, Perm State University, 15, Bukireva st.,
Perm, Russia

Информация для цитирования

Никифорова Е.А., Кириллов Н.Ф. Новое в химии спироазетидин-2-онов: синтез и химические свойства (обзор литературы) // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». 2018. Т. 8, вып. 2. С. 210–231. DOI: 10.17072/2223-1838-2018-2-210-231.

Nikiforova E.A., Kirillov N.F. *Novoe v khimii spiroazetidin-2-onov: sintez i khimiche-skie svoistva (obzor literatury)* [New in the chemistry of spiroazetidin-2-ones: synthesis and chemical properties (review)] // Vestnik Permskogo universiteta. Seriya «Khimiya» = Bulletin of Perm University. Chemistry. 2018. Vol. 8. Issue 2. P. 210–231 (in Russ.). DOI: 10.17072/2223-1838-2018-2-210-231.