Союз Советских Социалистических Республик

Государственный комитет СССР по делам изобретений и открытий

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 791243

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 09.01.78 (21) 2562902/23-04

(23) Приоритет - (32) 10.01.77

(31) 1760/77 (33) Япония

Опубликовано 23.12.80. Бюллетень № 47

Дата опубликования описания 23.12.80

(51) М. Кл.[3] ~~(51) М. Кл.[3]~~

МКи[5] C 07 D 498/04

(53) УДК 547.718' 787.3.07(088.8)

(72) Авторы изобретения

Иностранцы
Ёсио Хамасима, Мицуру Ёсиока, Соитиро Уео, Терудзи Цудзи, Икуо Киккава и Ватару Нагата
(Япония)

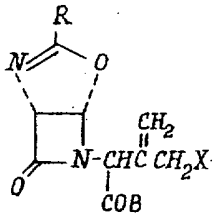
(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Сионоги энд Ко., ЛТД"
(Япония)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ОКСАЗОЛИНОАЗЕТИДИНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

1

Изобретение относится к способу получения оксазолиноазетидиновых соединений формулы



где R - алкил, арилоксиалкил, аралкил или арил;

COB - свободный карбоксил или защищенный в виде алкильного, аралкильного или арильного эфира, возможно замещенного электроноакцепторной группой, карбоксил;

X - атом водорода, или галогена, или окси-, ацетилокси-, трифторацетилокси-, арилтио-, или 1-метилтетразол-5-илтио-радикал, или радикал формулы $-ONO_2$.

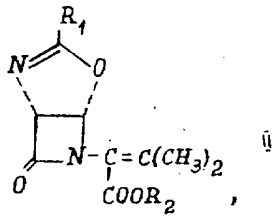
В частности R может означать как алкил- метил, этил или пентил; как арилоксиалкил -феноксиметил или феноксипропил; как аралкил - бензил

2

или фенетил; как арил - фенил или нафтил.

Защищенный в виде сложного эфира карбоксил COB может быть в виде как алкильного - метилового, этилового, трет-бутилового, как аралкильного - бензилового, дифенилметилового или тритилового, как арильного - фенилового или инданилового. Эти защищающие группы в некоторых случаях могут быть замещены электроакцепторной группой, в частности галоидом, окси-, ацилокси-, алкокси-, оксо-, ациламино-, нитро- или циано-группой.

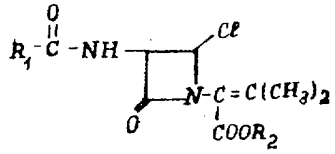
Известен способ получения оксазолиноазетидиновых соединений формулы



где R_1 - бензил или феноксиметил;

R_2 - низший алкил, трихлорэтил, бензгидрил или бензил;

обработкой алюмогелем или силикагелем соединения формулы



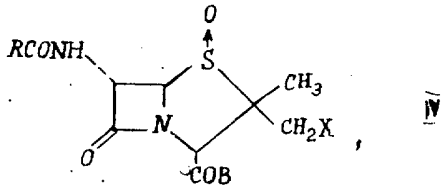
III

где R_1 и R_2 имеют указанные значения.

Исходное производное азетидинона формулы (III) получают многостадийным синтезом из толуолсульфоната 6-аминоангидропенициллина [1].

Цель изобретения - получение новых производных оксазолиноазетидинов как полупродуктов в синтезе 1-оксадетиацефалоспоринов.

Эта цель достигается тем, что сульфоксид пенициллина формулы



IV

где R, COB и X имеют значения, указанные выше;

S → O;

S-CH_3 связи находятся в цис-положении,

нагревают при 70-130°C в растворителе, в случае необходимости в присутствии десульфирующего и/или дегидратирующего агента.

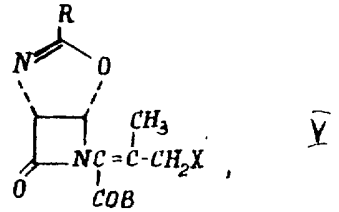
В качестве десульфирующего агента используют трехвалентное соединение фосфора, предпочтительно триарилфосфин.

Во время реакции образуется вода и ее предпочтительно удаляют путем добавления молекулярного сита в реакционную смесь или путем азеотропной сушки кипящей с обратным холодильником смеси. Однако указанная сушка не является необходимой в реакции.

Реакцию проводят в таком растворителе как углеводород (например бензол, толуол, гексан), галоидуглеводород (например, метиленхлорид, дихлорэтан, трихлорэтан, хлорбензол), простой эфир (например карбитол, диоксан, тетрагидрофуран), амид (например, диметилформамид, диметилацетамид, гексаметилфосфоротриамид), сложный эфир (например, этилацетат, амилацетат), спирт (например, этанол, бутанол, трет-бутанол) и другие инертные растворители.

Температура реакции от 70°C до 130°C объясняется следующим. При температуре ниже 70°C реакция развивается медленно, а при температуре выше 130°C образуется много продуктов разложения. Реакция заканчивается в течение нескольких минут при высокой температуре и в течение нескольких часов при низкой температуре.

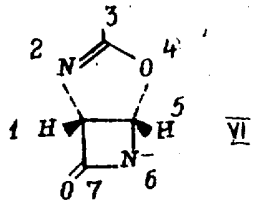
Соединения формулы I при обработке основанием переводят в соединение формулы



V

соответствующее соединению формулы II, где COB, R и X умеют указанные ранее значения, которые затем можно перевести в 1-оксадетиацефалоспорины.

Ядро соединений выражается формулой

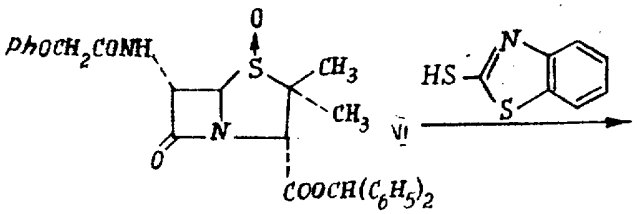


VI

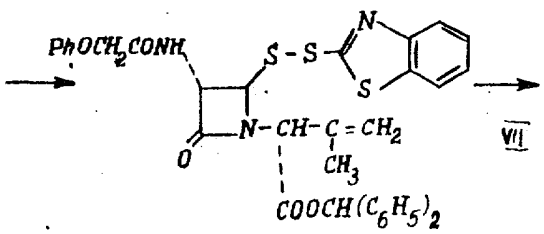
и называется {1βH, 5βH- или (1R, 5S)} --7-оксо-4-окса-2,6-диазабицикло--(3,2,0)гепт-2-ен. Стереохимическое окружение углерода 1 является идентичным с окружением 6-эпипенициллина в положении 6, а окружение углерода 5 является обратным тому же у пенициллинов и цефалоспоринов в их положениях 5 или 6. Строение подтверждено ИК и ЯМР спектрами. Точки плавления являются некорректными. Стереохимия COB в формулах (I) и (V) обычно соответствует R-конфигурации, но не ограничена ею.

Получение исходного материала.

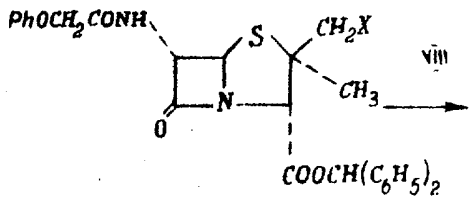
Пример 1.



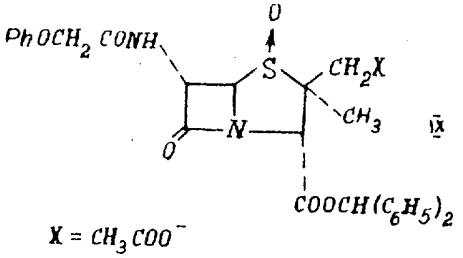
VII



VII



VIII



$X = CH_3COO^-$

$X = Cl$

(А) Раствор 3,63 г соединения формулы (VI) и 4,14 г 2-меркаптобензотиазола в толуоле кипятят с обратным холодильником в течение 45 мин и концентрируют. Остаток растворяют в небольшом количестве метиленхлорида и разбавляют петролейным эфиром для кристаллизации 2,90 г соединения формулы (VII). Т.пл. 83-86°С.

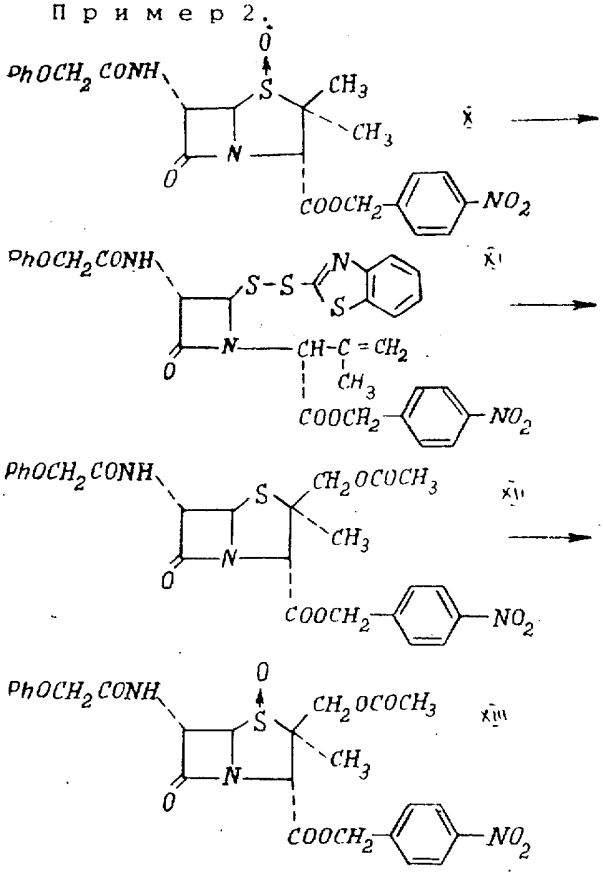
(Б) Раствор 1,36 г соединения формулы (VII), 400 мг ацетата серебра и 1 мл уксусной кислоты в 21 мл этилацетата перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, отфильтровывают нерастворимый материал. Фильтрат концентрируют, а остаток хроматографируют на 15 г силикагеля, деактивированного 10% воды. Элюирование смесью бензола и этилацетата (95:5) приводит к получению 460 мг соединения формулы (VII) [$X=CH_3COO^-$].

(В) К раствору 785 мг соединения формулы (VIII) [$X=CH_3COO^-$] в 1,4 мл пиридина, содержащего 20% воды, прибавляют 1,4 мл раствора 760 мг йодбензолдихлорида в пиридине, смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 ч и смешивают с 50мл этилацетата. Удаляют нерастворимый материал и выпаривают фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, используя смесь бензола и этилацетата (1:1) в качестве элюирующего растворителя. Получают 409 мг соединения формулы (IX) [$X=CH_3COO^-$].

(Г) Раствор 6,66 г соединения формулы (VII) и 3,33 г хлорной меди в 100 мл метиленхлорида перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Отфильтровывают нерастворимый материал и выпаривают фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, деактивированном 10% воды. Получают 2,72 г соединения формулы (VIII) [X=Cl] с выходом 50%.

(Д) К раствору 2,45 г соединения формулы (VIII) [X=Cl] в 4,5 мл пиридина, содержащего 20% воды, прибавляют 4,5 мл раствора, содержащего 2,45 г иодбензолдихлорида в пиридине, при охлаждении льдом, смесь перемешивают при комнатной температуре 1 ч. Реакционную смесь разбавляют 200 мл этилацетата, отфильтровывают нерастворимый материал. Остаток хроматографируют на 45 г силикагеля, деактивированного 10% воды. Элюирование смесью бензола и этилацетата (4:1) приводит к получению 1,23 г соединения формулы (IX) [X=Cl] с выходом 49%.

Пример 2.



(А) По методике примера 1 (А) кипятят с обратным холодильником 1,02г соединения формулы (X) и 0,35 г 2-меркаптобензотиазола в 30 мл толуола. Получают соединение формулы (XI).

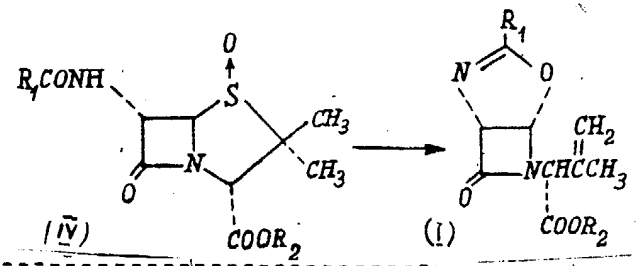
(Б) Полученную реакционную смесь смешивают с 5 мл уксусной кислоты и 0,7 г ацетата серебра и обрабатывают, как в примере 1(Б). Получают смесь 0,54 г соединения формулы (XII) и 0,18г п-нитробензил-7- α-феноксиацетамидо-3-метил-3-ацетоксицефам-4-карбоксилата.

(В) По примеру 1 (В) раствор 0,45 г соединения формулы (XII) в смеси с 2 мл пиридина и 0,4 мл воды смешивают с 1,5 мл раствора 520 мг йодбензолдихлорида в пиридине и перемешивают при комнатной температуре 3 ч. Получают 0,39 г соединения формулы (XIII) в виде пенистого материала.

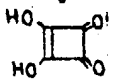
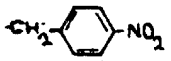
Получение оксазолиноазетидиновых соединений формулы (I) из пенициллин-1-оксидов формулы (IV) и условия указанных одновременных реакций раскрытия цикла и рециклизации представлены в табл. 1 и 2.

Подробно процесс взаимодействия рассматривают на примере, приведенном в таблице 1, № 10.

Таблица 1



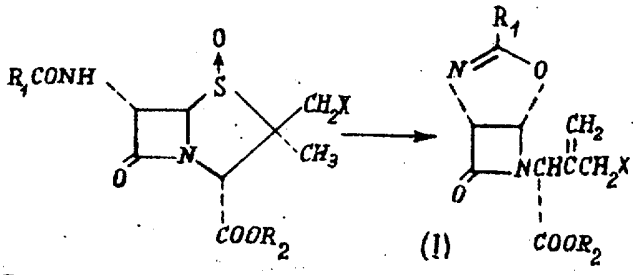
(IV) (I)

№ п/п	R^1	R^2	(IV), г	Растворитель (мл)	Реагент (г)	Молекулярные сита 5Å, г	Температура, °С	Время реакции
1	Ph	$-CH_3$	8,39	$(CH_2Cl)_2$ (150)	PPh_3 (8,28)	35	Кипение	6ч
2	То же	$-CH_2Ph$	8,53	$PhCH_3$ (85) + $(CH_2Cl)_2$ (85)	PPh_3 (6,29)	22	То же	3ч 10 мин
3	-"-	То же	0,21	PhH (3) + DMA (2)	 (0,06) + C_5H_5N (0,072)	-"-	-"-	2ч
4	-"-	-"-	0,21	PhH (3) + DMA (2)		-"-	-"-	То же
5	-"-	-"-	0,43	DMA (5)	$(CH_3CO)_2O$ (0,47)	-"-	115	70 мин
6	-"-	-"-	0,21	 (6)	C_5H_5N (0,2) + 85% H_3PO_4 (0,17)	ds	Кипение	То же
7	-"-		2,50	$(CH_2Cl)_2$ (100)	PPh_3 (1,67)	10	То же	4ч
8	-"-	То же	8,53	$PhCH_3$ (85) + $(CH_2Cl)_2$ (85)	PPh_3 (5,70)	20	-"-	3ч 10 мин
9	-"-	$-CHPh_2$	3,00	$(CH_2Cl)_2$ (80)	$P(OCH_3)_3$ (1,41)	10	-"-	5ч
10	-"-	То же	38,51	$PhCH_3$ (308) + $(CH_2Cl)_2$ (308)	PPh_3 (22,1)	--	-"-	3ч 30 мин
11	-"-	-"-	5,03	$PhCH_3$ (150)	$P(O\text{-}i\text{-}C_3H_7)$ (2,6)	12,5	-"-	45 мин
12	-"-	-"-	27,65	$PhCH_3$ (611)	PPh_3 (17,32)	83	-"-	55 мин
13	-"-	-"-	0,10	$(CH_2Cl)_2$ (2)	$P(n\text{-}C_4H_9)_3$ (0,1)	0,3	-"-	9 ч
14	-"-	-"-	1,58	$(CH_2Cl)_2$ (39)	PPh_3 (polymer*) (2,7)	ds	-"-	8,5 ч
15	-"-	-"-	5,0	$t\text{-}C_4H_9OH$ (17) + C_2HCl_3 (34)	PPh_3 (2,88)	15	-"-	4 ч
16	$PhCH_2$ -	$-CH_2Ph$	0,2	$(CH_2Cl)_2$ (10)	$P(OCH_3)_3$ (0,1)	ds	Кипение	5 ч

Продолжение табл. 1

№ п/п	R^1	R^2	(IV), г	Растворитель (мл)	Реагент (г)	Молекулярные сита 5Å, г	Температура, °С	Время реакции
17	То же	То же	0,2	PhH(7)	$P(OCH_3)_3$ (0,1)	То же	То же	5ч
18	-"-	$-CHPh_2$	1,20	PhH (42)	$P(OCH_3)_3$ (0,6)	-"-	-"-	8ч
19	-"-	То же	5,0	$(CH_2Cl)_2$ (120)	$P(OCH_3)_3$ (2,5)	-"-	-"-	7ч
20	-"-	-"-	0,2	$(CH_2Cl)_2$ (10)	PPh_3 (0,21)	-"-	-"-	6ч
21	-"-	-"-	0,2	$(CH_2Cl)_2$ (10)	$P(OCH_3)_3$ (0,1)	0,6	-"-	5ч
22	-"-	-"-	8,53	$PhCH_3$(85)+$(CH_2Cl)_2$ (85)	PPh_3(5,19)	22	-"-	3ч 10мин
23	$PhOCH_2$-	$-CH_2Ph$	0,2	PhH (7)	$P(OCH_3)_3$ (0,1)	ds	-"-	5ч
24	То же	То же	0,2	$PhCH_3$(5)	$P(OCH_3)_3$ (0,1)	ds	-"-	1ч 30 мин
25	-"-	$-CHPh_2$	90	$(CH_2Cl)_2$(900)	PPh_3(91,4)	270	-"-	10 ч
26	$-CH_3$	$-C_4H_9$-t	0,1	PhH (1)	PPh_3(0,1)	ds	-"-	3ч
27	p-$CH_3C_6H_4$-	$-CHPh_2$	8,53	$PhCH_3$(85)+$(CH_2Cl)_2$ (85)	PPh_3(5,19)	22	-"-	3 ч 10мин
28	p-$CH_3OC_6H_4$-	То же	8,53	$PhCH_3$(85)+$(CH_2Cl)_2$ (85)	PPh_3(5,04)	22	-"-	8ч 10мин
29	p-$O_2NC_6H_4$-	-"-	8,53	$PhCH_3$(85)+$(CH_2Cl)_2$ (85)	PPh_3(4,91)	22	-"-	5ч
30	p-ClC_6H_4-	-"-	8,53	$PhCH_3$(85)+$(CH_2Cl)_2$ (85)	PPh_3(5,0)	22	-"-	4ч 30 мин
31	p-NCC_6H_4-	-"-	8,53	$PhCH_3$(85)+$(CH_2Cl)_2$ (85)	PPh_3(5,09)	22	-"-	8 ч 30 мин
32	$PhCH_2$-	$-C_4H_9$-t	10	$PhCH_3$(50)+$(CH_2Cl)_2$ (50)	PPh_3(6,64)	-	-"-	2ч 30мин

Таблица 2

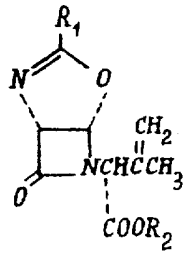


(I)

R_1	R_2	X	(II), г	Растворитель (мл)	Реагент (г)	Молекулярные сита 5Å, г	Температура, °С	Время реакции, мин
$-CH_2OPh$	$-CH_2-C_6H_4-NO_2$	$-OCCH_3$ (O)	0,39	$PhCH_3$ (5)	$P(i\text{-}C_3H_7)_3$ (018)	1,2	Кипение	40
То же	$-CHPh_2$	То же	0,24	$PhCH_3$ (3)	PPh_3 (0,126)	0,35	То же	30
-"-	То же	Cl	1,06	$PhCH_3$ (30)	PPh_3 (0,59)	3,3	-"-	10

Примечание: DMA - N,N-диметилацетамид;
Ph - фенил;
ds - сушка с помощью водяного сепаратора типа Дина-Старка;
polymer* - стирол-дивинилбензольный сополимер, содержащий дифенилфосфоранилфенильную группу.

Таблица 3

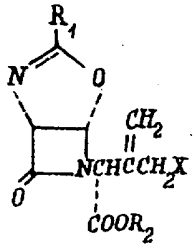


R_1	R_2	Т.пл., °С	ИК: $\nu_{max}^{CHCl_3}$ см$^{-1}$	ЯМР: δ CDCl$_3$
-Ph	-H	161-163	-----	1.93d(1Hz)3H, 4.86s1H, 5.23brs2H, 5.36d(3Hz)1H, 6.2d(3Hz)1H, 7.3-8.2m5H.
-"-	$-CH_3$	--	1785, 1753, 1634.	1.88d(1Hz)3H, 3.62s3H, 4.86s1H, 5.17m1H, 5.27m1H, 5.40d(3.5Hz)1H, 6.07d(3.5Hz)1H, (7.4-7.7m,7.9-8.2m)5H.
-"-	$-CH_2Ph$	67-68	1785,1750, 1660,1640,	1.83brs3H, 4.85s1H,5.10m3H, 5.20m1H, 5.33d(3Hz)1H, 6.00d(3Hz)1H, 7.2-80m10H.
-"-	$-CH_2C_6H_4NO_2-p$	86,5-88	1790,1760, 1639,1510, 1340.	1.90d(1Hz)3H, 4.92s1H, 5.13d(1Hz)1H, 5.28d(1Hz)1H, 5.17s2H, 5.28d(3Hz)1H, 6.03d(3Hz)1H.
-"-	$-CHPh_2$	117-118	1773,1735, 1628,(in Nujol)	1.79d(1.5Hz)3H, 4.92s1H, 5.07brs1H, 5.17d(1,5Hz)1H, 5.32d(3Hz)1H, 5,93d(3Hz)1H, 6.88s1H, 7.2-8.0m15H.
$-CH_2Ph$	$-C_4H_9-t$	63-65	2960,1771, 1735,1640.	1.46s9H, 1.78s3H, 3.71s2H, 4.56s1H, 4.96-5.23m3H 5.83d(4Hz)1H, 7.30s5H.
-"-	$-CH_2Ph$	---	1788,1748, 1647,1172.	1.73brs3H, 3.60s2H, 4.73s1H, 4.98brs1H, 5.10brs1H, 5.12s2H, 5.09d(3.8Hz)1H, 5.73d(3.8Hz)1H, 7.27-7.33m10H.
-"-	$-CHPh_2$	99,5-100	1784,1752, 1647,1171.	1.70brs3H, 3.52s2H, 4.82s1H, 4.96s1H, 5.08d(3.8Hz)1H, 5.10brs1H, 5.73d(3.8Hz)1H, 6.92s1H, 7.25s5H, 7.32s10H.
$-CH_2OPh$	-"-	---	1788,1749, 1658,1601, 1173	1.78brs3H, 4.67s2H, 4.80s1H, 5.05brs1H, 5.18s2H, 5.15-5.23m2H, 5.88d1H, 6.83--7,44m10H.
$-C_6H_4-CH_3-p$	-"-	138-139	1780,1750, 1630	1.77d(0.5Hz)3H, 2.38s3H, 4.92s1H, 5.07m1H, 5.18m1H, 5.32d(3Hz)1H, 6.00d(3Hz)1H, 6.92s1H.
$-C_6H_4OCH_3-p$	-"-	107-108	2840,1780, 1750,1630, 1610,	1.80d(0.5Hz)3H, 3.83s3H, 4.92s1H, 5.07m1H, 5.18m1H, 5.32d(3Hz)1H, 5.98d(3Hz)1H, 6.90s1H.

Продолжение табл. 3

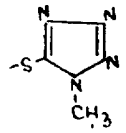
R_1	R_2	Т.пл., °С	ИК: $\nu_{max}^{CHCl_3}$ $см^{-1}$	ЯМР: δ^{CDCl_3}
$-C_2H_4NO_2-p$		133-135	1785,1750, 1640,1600, 1530,1350.	1.83d(0.5Hz)3H, 4.97s1H, 5.10m1H, 5.25m1H, 5.40d(3Hz) 1H, 6.04d(3Hz)1H,6.88s1H, 8.10$A_2B_2$4H.
$-C_2H_4Cl_2-p$		130-131	1780,1750, 1630,1600.	1.80d(0.5Hz)3H, 4.92s1H, 5.05brs1H, 5.18m1H, 5.32d(3Hz) 1H, 5.98d(3Hz)1H, 6.87s1H.
$-C_6H_4CN-p$		148-149	2240,1780, 1750,1630, 1610.	1.83brs3H, 4:97s1H, 5.08brs1H, 5.23m1H, 5.40d(3Hz)1H, 6.07d(3Hz)1H, 6.88s1H, 7.80$A_2B_2$4H.

Таблица 4



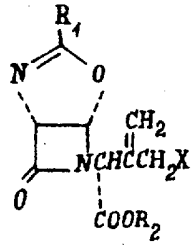
№ п/п	R_1	R_2	X	Т.пл., °С	ИК $\nu_{max}^{CHCl_3}$ $см^{-1}$	ЯМР: δ^{CDCl_3}
1	-Ph	$-CH_3$	-Br	Стекло-видн.	1788,1753, 1640	3 55s3H, 3.98s2H, 4.97s1H, 5.28d(3Hz)1H, 5.32s1H, 5.55s1H, 5.90d(3Hz)1H, (7.1-7.4 7.7-7.9)m5H.
2	То же	$-CH_2CCl_3$	То же	--	-----	4.12s2H, 5.20s1H, (4.58d+ +4,92d)ABg(12Hz)1H, 5.40d (4Hz)1H, 5.53s1H,5.78s1H, 6.06d(4Hz)1H, 7.1-8.1m5H.
3	-"-	$-CH_2Ph$	-Cl	--	1780,1747, 1630	4.17s2H, (4.98d+5·23d)ABg (10Hz)2H, 5.10s1H, 5.27-5.43m2H, 5.62s1H, 6.03d(4Hz)1H, 7.05-8.09m10H.
4	-"-	$-CH_2Ph$	-Br	--	-----	TLC: Rf=0.18(C_6H_6/CH_3COOC_2H)(4:1)/ SiO_2 plate)
5	-"-	$-CH_2Ph$	-J	--	1785,1752, 1735	4.00s2H, (5.00d 5.23d)ABg (12Hz), 5 10s1H, 5.33+5.67)s 1H,5.37d(3Hz)1H, 6.02d(3Hz)1H, 7.2-7.1m10H.
6	-"-	То же	-OH	--	-----	3.05brs1H, 4:15s2H, 4.97s1H, (4.97d+5.25d)ABg(12Hz)1H, (5.23+5.43)s1H, 5.27d(3Hz)1H, 6.02d(3Hz)1H, 7.2-8.0m10H.
7	-"-	$-CHPh_2$	-Cl	105-106	1784,1751, 1633.	4.13s2H, 5.17s1H, 5.35s1H, 5.62s1H, 5.38d(3Hz)1H, 6.03d(3Hz)1H, 6.93s1H, 7.28-1m15H
8	-"-	То же	-Br	Пена	1788, 1757, 1636.	4.03s2H, 5.15s1H, 5.27s1H, 5.58s1H, 5.33d(3Hz)1H, 6.00d(3Hz)1H, 6.00s1H, (7.1-7-3m+7.8-8-0m)15H.

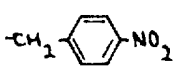
Продолжение табл. 4

	R_1	R_2	R_3	X	Т.пл.,°С	ИК: $\nu_{max}^{CHCl_3}$ $см^{-1}$	ЯМР: δ^{CDCl_3}
9	-"-	-"-	$-CHPh_2$	-J	--	1783, 1752 1632, 1602, 1173.	3.92s2H. 5.15s1H, 5.12s+5.53s1H, 5.27d(4Hz)1H, 5.90d(4Hz)1H, 6.85s1H, 7,2-7.4m, 7.8-8.0m. -7.4m, 7.8-8.0m.
10	-"-	То же		OH	--	3370, 1782, 1755, 1635.	2.50-3.35brs1H, 4.18s2H, 5.08s1H, 5.22s1H, 5.28d(3Hz)1H, 5.50s1H, 6.08d(3Hz)1H, 6.93s1H, 7.2-8.0m15H.
11	-"-	-"-		$-OCOCF_3$	--	1785,1747, 1634,1604, 1173.	4,72s2H, 5.03s1H, 5.33s+ +5,53brs1H, 5.35m1H, 6.02d(3Hz) 1H, 6.90s1H, 7.2-7.5m, 7.7-8.0m.
12	-"-	-"-		$-ONO_2$	--	-----	4,95s2H, 5.03s1H, 5,32d(3.5Hz)1H, (5.43brs+5.58brs)1H, 6,00d (3.5Hz)1H, 6.90s1H, 7.2-7.5m, 7.0-8.0m.
13	-"-	-"-		-SPh	--	1787, 1755, 1636.	3.55s2H,5.00s1H, 5.13d(3Hz)1H, 5.17s1H, 5.30s1H, 5,63d(3Hz)1H, 6.80s1H, 6.95-8.0m20H.
14*	-"-	-"-		$-\overset{O}{\underset{}{S}}Ph$	--	1786, 1752, 1634.	3.52s2H, 5.00s1H, 5.12-5.42m3H, (5.92d+6.02d) (3Hz)1H, 6.80s1H, 6.95-8.0m20H.
15	-"-	-"-			--	1788,1758, 1637.	3.65s3H, 3.97s2H, 5.03s1H, 5.13s1H, 5.50s1H, 5.23d (3Hz)1H, 5,93d(3Hz)1H, 6.75s1H, (7.1-7.4m +7.6-7.8m)15H.

* Получен из соединения 13 окислением м-хлорпербензойной кислотой

Таблица 5

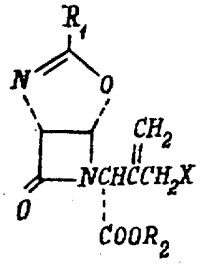


R_1	R_2	X	Т.пл.,°С	ИК: $\nu_{max}^{CHCl_3}$ $см^{-1}$	ЯМР: δ^{CDCl_3}
-Ph		-Cl	--	1788,1756, 1678, 1633, 1610,1580	4.12s2H, 5.02s1H, 5.27d(3Hz)1H, 5,48d(12Hz)1H 5.90d(3Hz)1H, 7.10-8.03m 9H, 5.05s2H.
-Ph		-Br	----	-----	TLC: Rf=0 . 35 (C_6H_6/$CH_3COOC_2H_5$ (2:1)/SiO_2 plate)
$-CHPh_2$	$-C_4H_9-t$	-Cl	63-66	2975,1792, 1742,1650	1.45s9H, 3,73s2H, 4,06s2H, 4,76s1H, 5.11d(4Hz)1H, 5.41d(10Hz)2H, 7.31s5H.

Продолжение табл. 5

R_1	R_2	X	Т. пл., °С	ИК: $\nu_{max}^{CHCl_3}$ $см^{-1}$	ЯМР: δ^{CDCl_3}
То же	То же	-J	55-56	2970,1785, 1742,1649	1,48s9H, 3.76s2H, 3.95s2H, 4,81s1H, 5.16d(4Hz), 5,45d(18Hz)2H, 5,83d(4Hz)1H, 7.33s5H.
-"-	-"-	$-ONO_2$	----	-----	1,45s9H, 3,73s2H, 4.61s2H, 5.16d(4Hz)1H, 5.50d(6Hz) 2H, 5,85d(4Hz)1H, 7.30s5H, 4,91s2H.
-"-	-"-	-OH	86-89	2940,1780, 1742,1650	1.45s9H, 3.71s2H, 4.10s2H, 4.63s1H, 5.03-5.20m2H. 5.36s1H, 5,86d(4Hz)1H, 7.31s5H.
-"-	$-CH_2Ph$	-Cl	87-88	1787,1751, 1648,1607	3,62s2H, 4.03s2H, 4.93s1H, 5,15m3H, 5,25s1H, 5.50s1H, 5.90d(3Hz)1H, 7.08-7.45m10H.
-"-	То же	-J	92-99	1785,1749, 1644.	3.63s2H, 3.87s2H, 4.93s1H, 5.13s2H, 5.33d(24H)2H, 5.10d(4Hz)1H, 5.75d(4Hz)1H.
-"-	-"-	-OH	69-70.5	3608,1780, 1750,1647, 1604.	2.13brs1H, 3.63s2H, 4.10s2H, 4.82s1H, 5.10-5.17m4H, 5.35s1H, 5.83d(3.5Hz)1H, 7.20-7.50m10H.
-"-	$-CHPh_2$	-Cl	82-83	1740,1751, 1645,1602.	3,55s2H, 4.02s2H,5.03s1H, 5.12d(3Hz)1H, 5.18s1H, 5.50s1H, 5.72d(3Hz)1H, 6.92s1H, 7.15-7.45m15H.
-"-	То же	-J	Стекло-видн.	1784, 1749, 1643,1603.	3.55s2H, 3.87s2H, 5.03-5.08m3H, 5.48s1H, 5.67d(3.5Hz)1H, 6.90s1H, 7.03-7.53m15H.
-"-	-"-	-OH	40-55	3608,3430br, 1780,1749, 1645,1602.	2.67brs1H, 3.56s2H, 4.07brs2H, 4.90s1H 5.05brs2H, 5.35s1H, 5.75d(3Hz)1H, 6.90s1H, 7.08-7.48m15H.
-"-	-"-	$-ONO_2$	Стекло-видн.	1785,1747, 1642,1602, 1278.	3.55s2H,4.85ABg3H, 5.12d(4Hz)1H, 5.33s1H, 5.52s1H, 5.75d(4Hz)1H, 6.93s1H, 7.07-7.57m15H.
$-CH_2OPh$	$-CH_2-C_6H_4-NO_2$	$-OCOCH_3$	---	1790,1750.	2.07s3H, 4.67s2H, 4.77s2H, 5.02s1H, 5.23-5.37m3H, 5.30s2H, 5.57brs1H, 6.00d(1Hz)1H, 6.85-7.33m5H, 7.53-8,27g (4Hz)4H.
То же	$-CHPh_2$	То же	---	3005,1785, 1745,1605, 1595,1495.	1.98s3H, 4.60s2H, 4.66s2H, 5.03s1H, 5.22d(2.4Hz)1H, 5.28brs1H, 5.52brs1H, 5.93d(2,4Hz)1H, 6.97s1H, 6.8-7.7m15H.

Таблица 6

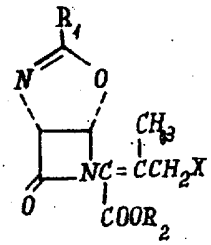


R_1	R_2	X	Т.пл., °С	ИК: $\nu_{max}^{CHCl_3}$ см$^{-1}$	ЯМР: δ^{CDCl_3}
$-CH_2OPh$	$-CHPh_2$	-Cl	---	3010,1790, 1750,1605, 1590,1495.	4.11s2H, 4.60s2H, 5.09s1H, 5.21d(3Hz)1H, 5.24s1H, 5.58brs1H, 5.87d(3Hz)1H, 6.93s1H, 6.7-7.7m15H.
То же	То же	-OCHO	---	1790,1750, 1730.	4.63s2H, 4.74s2H, 5.03s1H, 5.26d(3Hz)1H, 5.33brs1H, 5.57s1H, 5.95d(3Hz)1H, 6.99s1H, 6.8-7.6m15H, 7.84s1H.
-"-	-"-	-OH	---	3600-3200, 1785,1745.	4.18s2H, 4.63s2H,5.03s1H, 5.19s1H, 5.29d(3Hz)1H. 5.48s1H, 5.98d(3Hz)1H, 6.98s1H, 6.8-7.7m15H.
$-C_6H_4NO_2-p$	$-CHPh_2$	-Cl	163-165	1790,1748, 1640.	4.15s2H, 5.30s1H, 5.40d(3Hz)1H, 5.40d(26Hz)2H, 6.03d(3Hz)1H, 6.83s1H, 7.13-8.50m14H.
То же	То же	-J	161-162	1788,1750, 1631.	4.00s2H, 5.18s1H, 5.40d(3Hz)1H, 5.43d(28Hz)2H, 6.01d(3Hz)1H, 6.85s1H, 7.10-8.40m14H.
-"-	-"-	-OH	---	1785,1745. 1635.	----------TLC:Rf 0.2 (C_6H_6:$CH_3COOC_2H_5$(1:1))
$-C_6H_4CH_3-p$	-"-	-Cl	132-133	1790,1752, 1632.	2.40s3H, 4.11s2H, 5.28s1H, 5.31d(3Hz)1H, 5.35d(26Hz)2H, 5.96d(3Hz)1H, 6.88s1H,7.06-7.96 m14H.
То же	-"-	-J	135-136	1775,1743, 1668.	2.40s3H, 3.96s2H, 5.15s1H, 5.31d(3Hz)1H, 5.38d(26Hz)2H, 5.95d(3Hz)1H, 6.88s1H, 7.06-7.95m14H.
-"-	-"-	-OH	127-128	1780,1750, 1630.	2.40s3H, 4.16d(4Hz)2H, 5.21s1H, 5.25d(24Hz)2H, 5.30d(3Hz)1H, 6.03d(3Hz)1H, 6.90s1H, 7.08-8.36m14H.
$-C_6H_4CN-p$	-"-	-Cl	145-147	2230,1788, 1751,1635. 1612.	4.12s2H, 5.15s1H, 5.28s1H, 5.37d(3Hz)1H, 5.58s1H, 6.02d(3Hz)2H, 6.83s1H, 7.1-7.4m10H, (7.63d+7.95d) ABg(8Hz)4H.
То же	-"-	-Z	148-150	2228,1785, 1752,1635, 1611.	3.97s2H, 5.15s2H, 5.35d(3Hz)1H, 5.63s1H, 5.93d(3Hz)1H, 6.82s1H, 7.2-7.4m10H, (7.63d+7.93d)ABg(8Hz)4H.

Продолжение табл. 6

R_1	R_2	X	Т.пл., °С	ИК: $\nu_{max}^{CHCl_3}$ см$^{-1}$	ЯМР: δ^{CDCl_3}
-"-	-"-	-OH	135-136	3450,2230, 1785,1750, 1635,1610.	4.22d(5Hz)2H, 5.12s1H, 5.23s1H, 5.37d(3Hz)1H, 5.48s1H, 6.12d(3Hz)1H, 6.90s1H, 7.2-7.5m10H, (7.67d 7.97d)ABg(8Hz)4H.
$-C_6H_4Cl-p-CHPh_2$		-Cl	134-135	1785,1752, 1633,1600.	4.12s2H, 5.13s1H, 5.28s1H, 5.31d1H, 5.57s1H, 5.93d(3Hz)1H, 6.87s1H, 7.2-7.5m12H, 4.67d(9Hz)2H.
То же	То же	-J	137-139	1785,1752, 1635,1600.	398s2H, 5.17s2H, 5.32d(3Hz)1H, 5.62s1H, 5.98d(3Hz)1H, 6.87s1H, 7.1-7.5m12H, 7.80d(7Hz)2H
-"-	-"-	-OH	---	------	3.2br1H, 4.17brs2H, 5-54m3H, 5.41-5.47m1H, 6.00d(3Hz)1H, 6.83s1H, 7-7.3m12H, 7.77d(8Hz)2H.

Таблица 7



№ п/п	R_1	R_2	X	Т.пл.,°С	ИК: ν_{max}^{CHCl} см$^{-1}$	ЯМР: δ^{CDCl_3}
1	-Ph	$-CH_3$	-Br	--	1790,1733, 1636.	1.93s3H, 3.78s3H, (4.37d+4.68d) ABg(10Hz)2H, 5.48d(3Hz)1H 5.51d(3Hz)1H.
2	То же	То же	То же	--	1790,1733, 1636.	2.35s3H. 3.70s3H, (3.95d+4.08d) ABg(10Hz)2H, 6.25d(3Hz)1H, 6.29d(3Hz)1H.
3	-"-	$-CH_2CCl_3$	-Br	--	-----	2.02s3H, (4.35d+4.76d)ABq (10Hz)2H, (4.70+5.06d)ABq(13Hz) 2H, 5.52d(4Hz)1H, 6.36(4Hz)1H. 7.05-8.15m5H.
4	-"-	То же	То же	--	-----	2.45s3H, (3.80d+4.10d)ABg (10Hz)2H, (4.67d+5.03d)ABg(13Hz) 2H, 5.52d(4Hz)1H, 6.35d(4Hz)1H, 7.05-8.15m5H.
5	-"-	$-CH_2Ph$	-Cl	Пена	1786,1726; 1632.	1.93s3H, (4.43d+4.77d)ABg (12Hz)2H, 4.9-5.4ABg2H, 5.38d (3Hz)1H, 6.15d(3Hz)1H, 7.2-7.1m10H.

Продолжение табл. 7

№ п/п	R_1	R_2	X	Т. пл., °С	ИК: $\nu_{max}^{CHCl_3}$ $см^{-1}$	ЯМР: δ^{CDCl_3}
6	-"-	То же	То же	То же	1786,1726, 1632.	2.30s3H, (3.92d+4.15d)ABg (12Hz)2H, 4.9-5.4ABg2H, 5.38d (3Hz)1H, 6.15d(3Hz)1H, 7.2-8.1m10H.
7	-"-	-"-	-J	--	----	2.37s3H, (3.87d+4.07d)ABg(9Hz)2H, (5.07d+5.27d)ABg(13Hz)2H, 5.42d(4Hz)1H, 6.23d(4Hz)1H, 7.3-8.2m10H.
8	-"-	-"-	-OCHO	--	1780,1725, 1630.	(1.82s+2.20s)3H, 4.65s3H/2, 4,9-5.4m5H/2, 5.30d(4Hz)1H, 6.07d(4Hz)1H, 7.2-8.0m11H.
9	-"	-"-	То же	--	-----	2.20s3H, 4.73s2H, (5.10d+ +5.33d)ABg(12Hz)2H, 5.40d(4Hz)1H, 6.17d(4Hz)1H, 7.27-8.07m11H.
10	-"-	-"-	$-OCOCH_3$	--	1780,1740, 1630.	(1.83s+1.95s)3H, (2.07s+2.20s)3H, 4.67s1H, 5.0-5.5m3H, 5.43d(4Hz)1H, 6.20d(4Hz)1H, 7.3-8.1m10H.
11	-"-	$-CHPh_2$	-Cl	Пена	1780,1728, 1665.	2.27s3H, (3.86d+4.12d)ABg(11Hz) 2H, 5.33d(3Hz)1H,6.00d(3Hz)1H, 6,87s1H, 7.12-7.97m15H.
12	-"-	То же	То же	То же	1780,1728, 1665.	1.92s3H, (4.28d+4.70d)ABg(11Hz) 2H,5.33d(3Hz)1H, 6.00d(3Hz)1H, 6.90s1H, 7.12-7.97m15H.
13	-"-	-"-	-Br	-"-	1789,1730, 1633.	1.95s3H, (4.18d+4.63d)ABg(10Hz) 2H, 5.37d(3Hz)1H, 6.08d(3Hz)1H, 6.98s1H, 7.1-8.0m15H.
14	-"-	-"-	То же	-"-	1789,1730, 1633.	2.31s3H,(3.77d+4.07d)ABg(10Hz)1H, 5,37d(3Hz)1H, 6.08d(3Hz)1H, 6.92s1H, 7.1-8.0m15H.
15	-"-	-"-	-OCHO	--	1788,1730, 1633,1603, 1580.	(1,93s+2.16s)3H, (4.7s+5.23s)2H, (5.35d+5.40d) (3Hz)1H, 6.80d(3Hz)1H, (6.93s+6.95s)1H, 7.1-7 6m13H, 7.7-8.1m3H
16	$-CH_2Ph$	$-CH_2Ph$	-Cl	--	1781,1741, 1644,1602.	(1.68s+2.25s)3H,(3.63s+3.55s)2H, (3.80s+4.77s)2H, 5.10-5.20m4H, (5.93d+6.12d)dd(3Hz)1H, 7.15-7.53m10H.

Примечание: пары 1 и 2; 3 и 4; 5 и 6; 8 и 9 ;11 и 12; 13 и 14 являются геометрическими изомерами.

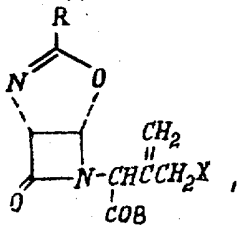
Раствор 38,51 г дифенилметил 6- d-бензамидопенициллаината-1-оксида и 22,11 г трифенилфосфина в смеси 308 мл толуола и 308 мл 1,2-дихлорэтана кипятят с обратным холодильником в течение 3,5 ч, а воду удаляют с помощью сепаратора Дина-Старка, содержащего молекулярные сита (5Å). После охлаждения концентрируют реакционную смесь до 150 мл, очищают хроматографически на 500 г силикагеля, деактивированного 10% воды, используя смесь бензола и этилацетата (19:1) и смесь бензола и этилацетата (4:1) в качестве элюирующего растворителя. Элюат, содержащий целевой продукт, кристаллизуют из эфира, получая 28,15 г дифенилметил(2R)-3--метил-2- /(1R, 5S)-3-фенил-7-оксо--4-окса-2,6-диазабицикло-(3,2,0)-гепт-2-ен-6-ил/-3-бутеноата с выходом 81,2%. Т.пл. 116-118 °С.

Аналогично получают другие соединения, приведенные в табл. 1 и 2.

В табл. 3-7 приведены физические константы синтезированных соединений.

Формула изобретения

1. Способ получения оксазолиноазетидиновых соединений общей формулы I

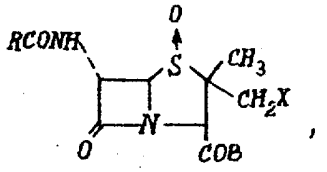


где R - алкил, арилоксиалкил, аралкил или арил;

COB - свободный карбоксил или защищенный в виде алкильного, аралкильного или арильного эфира, возможно замещенного электроноакцепторной группой, карбоксил;

X - атом водорода, или галогена, или окси-, ацетилокси-, трифторацетилокси-, арилтио-, или 1-метилтетразол-5-илтио--радикал, или радикал формулы-ONO_2,

отличающийся тем, что соединение общей формулы IV



где R, COB и X имеют значения, указанные выше;

S → O;

C-CH_3 связи находятся в цис-положении,

подвергают нагреванию при температуре 70-130 °С в растворителе, в случае необходимости в присутствии десульфирующего и/или дегидратирующего агента.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве десульфирующего агента используют триарилфосфин.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве дегидратирующего агента используют молекулярное сито.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе

1. Патент США № 398764, кл. 260-307 F, опублик. 1976.

Составитель З.Латыпова
Редактор И.Михеева Техред М.Рейвес Корректор О.Ковинская
Заказ 9110/73 Тираж 495 Подписное
ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5
Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4