



Государственный комитет  
СССР  
по делам изобретений  
и открытий

# О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 833162

(61) Дополнительный к патенту —

(22) Заявлено 14.02.78 (21) 2579850/23-04

(23) Приоритет — (32) 15.02.77

(31) 15813/77 (33) Япония

(51) М. Кл.<sup>3</sup>

C 07<sup>°</sup>D 498/04//  
A 61 K 31/535

Опубликовано 23.05.81 Бюллетень № 19

(53) УДК 547.867.2.  
.07(088.8)

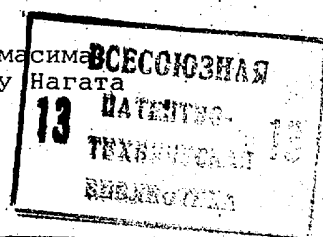
Дата опубликования описания 23.05.81

(72) Авторы  
изобретения

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

(71) Заявитель

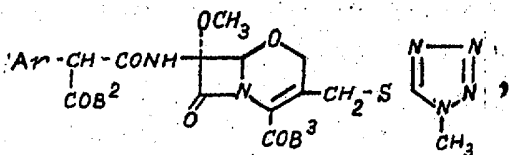
Иностранная фирма  
"Сионоги энд Ко., ЛТД"  
(Япония)



## (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 1-ОКСАДЕТИАЦЕФАЛОСПОРИНОВ

Изобретение относится к синтезу новых производных 1-оксадетиацефалоспоринов, которые могут быть использованы в качестве полупродуктов в синтезе биологически активных соединений.

Известен способ получения 1-оксадетиацефалоспоринов формулы

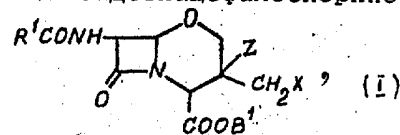


где Ar - 2- или 3-тиенил, фенил, p-оксифенил или p-ацетоксифенил; COB<sup>2</sup> и COB<sup>3</sup> - независимо друг от друга, свободная или защищенная карбоксильная группа, ацилированием 7-амино-7-метокси-1-оксадетиацефалоспорина соответствующей арилмалоновой кислотой или ее реакционноспособным производным. Эти соединения обладают биологически активными свойствами [1].

Цель изобретения - расширение ассортимента полупродуктов для синтеза биологически активных веществ.

Эта цель достигается способом по-

лучения 1-оксадетиацефалоспоринов формулы



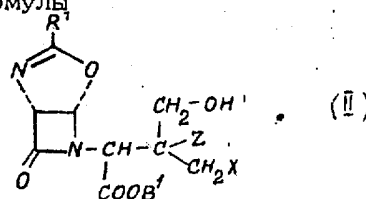
где R' - атом водорода, алкил, арил-оксиалкил, аралкил или арил;

X - атом водорода или галогена, окси-, ацилокси-, низший алкилтио-, низший алкилсульфонилокси- или 1-метилтетразол-5-илтио-группа;

Z - атом галогена или окси- или ацилокси-группа; или X и Z вместе означают кислород или простую химическую связь;

COOB<sup>1</sup> - свободная или защищенная в виде алкильного или аралкильного сложного эфира карбоксигруппа,

который заключается в том, что соединение формулы



где  $R^1$ ,  $X$ ,  $Z$  и  $COOB^1$  имеют указанные значения, обрабатывают неорганической кислотой или сульфокислотой, или сильной карбоновой кислотой, или кислотой Льюиса, в среде в качестве растворителя углеводорода, или галоидзамещенного углеводорода, или простого эфира, или сложного эфира, или кетона, или сульфоксида, или нитрила, или спирта или карбоновой кислоты, при температуре от  $-30$  до  $50^\circ C$  в течение от 5 мин до 10 ч в случае необходимости с последующим снятием группы, защищающей карбоксильную группу, обработкой кислотой.

В качестве минеральной кислоты можно использовать, например, соляную, серную или фосфорную кислоту, в качестве сульфокислоты или сильной карбоновой кислоты - метансульфокислоту, толуолсульфокислоту, трифторметансульфокислоты или трифторуксусную кислоту, а в качестве кислоты по Льюису - трехфтористый бор, хлорид цинка, хлорид олова, бромид олова, хлорид сурьмы или треххлористый титан.

Реакции чаще всего ведут в течение от 15 мин до 3 ч, при температуре  $15-30^\circ C$ . При необходимости реакцию можно проводить при перемешивании или в присутствии инертного газа, например азота, аргона или углекислого газа.

Типичные инертные растворители включают как углеводород, например гексан, циклогексан, бензол или толуол, как галоидоуглеводород, например дихлорметан, хлороформ, дихлорэтан, тетрачлорметан или хлорбензол, как эфир, например диэтиловый эфир, изобутиловый эфир, диоксан или тетрагидрофуран, как сложный эфир, на-

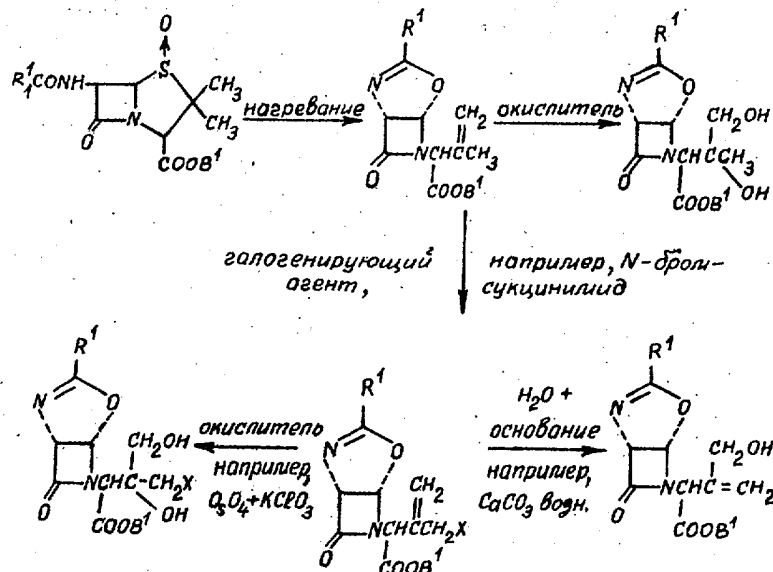
пример этилацетат, бутилацетат или метилбензоат, как кетон, например ацетон, металэтилкетон или циклогексанон, как сульфоксид, например диметилсульфоксид, как нитрил, например ацетонитрил или бензонитрил, или их смеси. Растворители, у которых имеется гидроксильная группа, реагируют с исходными веществами (II), ведя к образованию побочных продуктов, но они могут использоваться в контролируемых условиях протекания реакции.

Типичными примерами таких гидроксильных растворителей являются спирт, например метанол, этанол, третбутиловый или бензиловый спирт, кислота, например муравьиная, уксусная или пропионовая или их смеси.

Свободная гидроксильная группа оксазолиноазетидина формулы (II) может быть защищена заранее посредством группировки, блокирующей гидроксильную группу, которая легко удаляется в условиях реакции, например формил или тетрагидропиранил.

Преимущественно 1 ч. оксазолиноазетидина (II) растворяют в смеси 5-10 ч галоидоуглеводорода, например хлороформа или дихлорметана, и 0-10 ч. эфирного растворителя, например эфира или диоксана, смешанных с 0,005-5 молярного эквивалента кислоты, например эфирата фтористого бора, толуолсульфокислоты, сульфата меди, хлорида цинка или хлористого олова, после этого раствор выдерживают при температуре  $10-60^\circ C$  в течение 0,5-10 ч, что приводит к образованию соответствующего соединения (I) с выходом 50-95%.

Исходные вещества готовят из 6-эпипенициллин-1-оксидов в соответствии со следующей последовательностью реакций



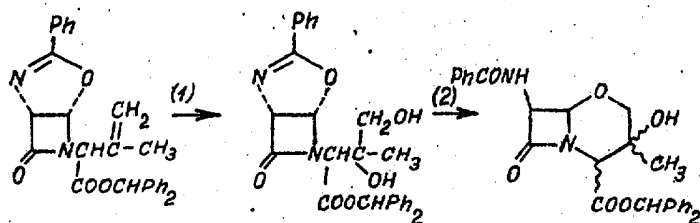
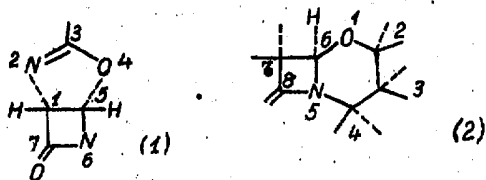
где R<sup>1</sup>, COOB<sup>1</sup> и X имеют указанные значения.

Соединения (1), полученные в результате циклизации, могут быть выделены из реакционной смеси посредством удаления использованного растворителя, непрореагировавших веществ, побочных продуктов и подобных загрязняющих примесей в процессе концентрирования, экстрагирования, промывки, высушивания или аналогичных методов и очищены при помощи повторного осаждения, хроматографии, кристаллизации, абсорбции или аналогичных методов очистки. Стереизомеры в положениях 3 или 7 отделяют в результате тщательной хроматографии или фракционированной рекристаллизации. При желании стереизомеры подвергают последующей обработке без их отделения.

Использование полученных продуктов.

Соединения (1) используют в качестве исходных веществ для получения, например, известных бактерицидных 1-детиа-1-оксацефалоспоринов в результате введения или перегруппировки двойной связи в положении 3, замены антибиотически предпочтительной боковой цепью и/или деблокировки защищенной карбоксильной группы COOB<sup>1</sup>.

Обычные ядра соединений представлены в виде формул



1) 1βН, 5βН- или (1R, 5S)-7-оксо-4-окса-2,6-дiazобикло(3.2.0)гепт-2-ен.

2) 1-детиа-1-оксацефам.

Стереохимия вокруг атома углерода 1 системы бициклогепт 2-ена идентична стереохимии 6-эпипенициллина в положении 6, а стереохимия вокруг атома углерода 5 системы бициклогепт-2-ена противоположна стереохимии в цефалоспорице в положении 6.

Стереохимия вокруг атома углерода 6 системы 1-детиа-1-оксацефамных ко-

лец идентична стереохимии цефалоспорице в положении 6.

Стереохимия COOB<sup>1</sup> в указанном составе обычно бывает такой как у пенициллина, т.е. наличие R конфигурации, если могут существовать изомеры, и отсутствие ограничения этой конфигурацией.

Экспериментальные ошибки в инфракрасных спектрах находятся в пределах +10 см<sup>-1</sup>, а экспериментальные ошибки в спектрах ядерного магнитного резонанса находятся в пределах ±0,2 частей на миллион.

Точки плавления не приведены в соответствие с создаваемыми условиями.

Для высушивания раствора используют безводный сульфат натрия.

Пример 1 (реакция 32).

Оксазолиноазетидин (II) растворяют в растворителе и смешивают с кислотой, в результате этого образуется соединение, содержащее 1-детиа-1-оксацефам в соответствии с условиями, представленными в табл. 1.

Физические константы полученных соединений приведены в табл. 2.

Реакция 13 из табл. 1 показывает экспериментальную процедуру циклизации.

1. Раствор 12,0 г дифенилметил 2-(1R, 5S)-3-фенил-7-оксо-4-окса-2,6-дiazобикло(3,2,0)гепт-2-ен-6-ил)-2-изопропенилацетата, 1,0 г четырехокси осмия и 12,0 г хлората калия в смеси из 400 мл тетрагидрофурана и 200 мл воды перемешивают при температуре 58°C в течение 3,5 ч. После охлаждения реакционную смесь выливают в ледяную воду и экстрагируют этилацетатом. Полученный экстракт промывают раствором, 10%-ным водным раствором тиосульфата натрия, а затем водным раствором бикарбоната

натрия, высушивают и выпаривают, получая 12,88 г дифенилметил 2-(1R, 5S)-3-фенил-7-оксо-4-окса-2,6-дiazобикло(3,2,0)гепт-2-ен-6-ил)-3,4-диокси-3-метилбутират.

ИК-спектр:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CH}_2\text{OH}}$  3500 шир, 1770 шир, 1742, 1636 см<sup>-1</sup>.

2. К раствору 10,88 г приготовленного продукта в 300 мл эфира добавляют 0,075 мл эфирата трехфтористого бора, после этого смесь перемешивают в течение 3,5 ч при комнатной температуре в среде азота, выливают в холодный раствор бикарбоната натрия и

экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают рассолом и выпаривают. Остаток промывают смесью дихлорметана и эфира, в результате этого получают 15 г смеси изомеров в 3 положениях дифенилметил 7*d*-бензамидо-3*ξ*-метил-3*ξ*-окси-1-детиа-1-оксацефам-4*d*-карб-оксилата.

ИК-спектр:  $\nu_{\text{макс}}^{\text{CHCl}_3}$  3560, 3445, 1774, 1739, 1670  $\text{cm}^{-1}$ .

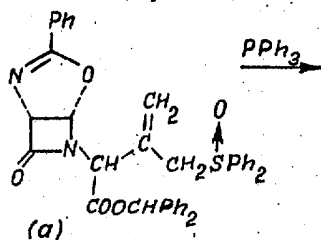
Эту смесь подвергают хроматографическому разделению на колонке с силикагелем, дезактивированным 10%-ным раствором воды. Элюат, полученный при помощи смеси бензола-этил-ацетата (4:1); рекристаллизуют из смеси ацетона и эфира, а затем из смеси ацетона и дихлорметана с образованием двух отдельных стереоизомеров.

Отщепление группы, блокирующей карбоксильную группу.

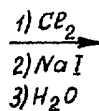
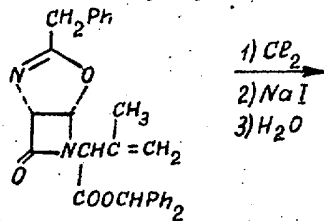
**Пример 2.** К раствору 960 мг дифенилметил 7*β*-бензамидо-7*d*-метокси-3*d*-метил-3*β*-ацетокси-1-детиа-1-оксацефам-4*d*-карбоксилата в 4 мл анизола добавляют 10 мл трифторуксусной кислоты при 0°C, после этого смесь перемешивают в течение 15 мин и выпаривают при пониженном давлении. Из смеси эфира и н-гексана образуется остаток, который твердеет и позволяет получить 470 мг 7*β*-бензамидо-7*d*-метокси-3*d*-метил-3*β*-ацетокси-1-детиа-1-оксацефам-4*d*-карбоновой кислоты в виде бесцветного порошка (70%). Т. пл. 208-203°C (разложение).

Аналогичным образом из соответствующих дифенилметилловых эфиров готовят следующие свободные карбоновые кислоты:

7*β*-бензамидо-7*d*-метокси-3*d*-окси-3*β*-метил-1-детиа-1-оксацефам-4*d*-



К раствору 512 мг соединения (a) в смеси из 10 мл бензола и 1 мл метанола добавляют 0,4 г трифенилфосфина, после этого смесь перемешивают в течение 1,5 ч при 65°C. Остаток подвергают хроматографическому разделению на колонке из 30 г силикагеля, содержащего 10% воды. Элюирование бензолом, содержащим 20-80% уксусной



-карбоновая кислота. Т. пл. 100-113°C

7*d*-бензамидо-7*d*-метокси-3*d*-трифторацетокси-3*β*-метил-1-детиа-1-оксацефам-4*d*-карбоновая кислота. Т. пл. 108-113°C;

7*β*-бензамидо-7*d*-метокси-3-метил-1-детиа-1-оксацефам-4-карбоновая кислота. Т.пл. 195-198°C. ИК спектр:  $\nu_{\text{макс}}^{\text{KBr}}$  3250, 1766, 1742, 1642  $\text{cm}^{-1}$ ;

7*d*-бензамидо-3*ξ*-хлор-3*ξ*-хлорметил-1-детиа-1-оксацефам-4*d*-карбоновая кислота. Т.пл. 118-122°C (разложение).

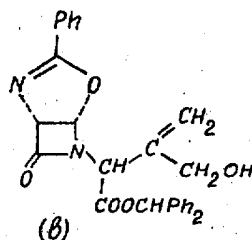
**Пример 3.** К раствору 1,125 г дифенилметил 7*d*-бензамидо-3-экзометил-1-детиа-1-оксацефам-4*d*-карбоксилата в смеси 15 мл дихлорметана и 3,5 мл анизола по каплям добавляют раствор 625 мг хлористого алюминия в 20 мл нитрометана. Этот процесс выполняют при перемешивании и температуре -20°C, после этого смесь продолжают перемешивать в течение 30 мин при температуре от -10 до -20°C под средой азота.

Реакционную смесь выливают в ледяную воду, содержащую соляную кислоту, и экстрагируют этилацетатом. Раствор экстракта промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, после этого промывные воды подкисляют концентрированной соляной кислотой и повторно экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой, высушивают и выпаривают. Получают 623 мг 7*d*-бензамидо-3-экзометил-1-детиа-1-оксацефам-4*d*-карбоновой кислоты.

Получение исходных соединений.

**Пример 4.**

1.

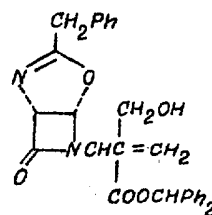


кислоты, позволяет получить 202 мг соединения.

ИК спектр:  $\nu_{\text{макс}}^{\text{CHCl}_3}$  3370, 1782, 1755, 1685  $\text{cm}^{-1}$ .

Спектр ЯМР: 2,50-3,35 м 1H; 4,18s 2H; 5,08 s 1H; 5,22 s 1H; 5,28 d (3Hz) 1H; 5,50 s 1H; 6,08 d (3Hz) 1H; 6,98 s 1H; 7,20-8,00 м 1 5H.

**Пример 5.**



1. К раствору 4,6 г дифенилметил 2-(3-бензил-7-оксо-2,6-диаза-4-оксабицикло(3,2,0)гепт-2-ен-6-ил)-3-метил-3-бутеноата в 70 мл этилацетата добавляют 3,8 мл 2,74 М раствора соляной кислоты в этилацетате и 12 мл 1,47 М раствора хлора в четыреххлористом углероде, после этого смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляют 80 мл 5%-ного водного раствора тиосульфата натрия, 3,4 г бикарбоната натрия и 240 мл ацетона, и полученный общий раствор выдерживают при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Продукт выделяют посредством экстрагирования этилацетатом, высушивают над сульфатом натрия и выпаривают. Получают 3,33 г дифенилметил 2-(3-бензил-7-оксо-2,6-диаза-4-оксабицикло(3,2,0)гепт-2-ен-6-ил)-3-хлорметил-3-бутеноата, т.пл. 82-83°C.

2. Это вещество растворяют в 25 мл ацетона, смешивают с 3,3 г йодида натрия и выдерживают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют с целью удаления ацетона и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают 5%-ным водным раствором тиосульфата натрия и водой, высушивают над сульфатом натрия и выпаривают. Получают 3,0 г соответствующего йодида.

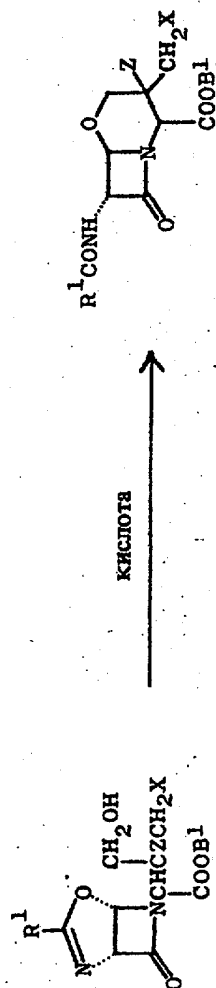
3. К раствору 1,59 г остатка, полученного в соответствии с описанной процедурой, в смеси из 13 мл диметилсульфоксида и 3 мл воды добавляют 0,77 г окиси меди, после этого смесь перемешивают в течение 1 ч при 39°C. Реакционную смесь фильтруют с целью удаления твердых частиц и экстрагируют этилацетатом. Раствор экстракта промывают водой, высушивают над сульфатом натрия и выпаривают. Получают

0,35 г дифенилметил 2-(3-бензил-7-оксо-2,6-диаза-4-оксабицикло(3,2,0)гепт-2-ен-6-ил)-3-оксиметил-3-бутеноата, т.пл. 40-55°C.

В табл. 1 и 2 использованы следующие сокращения.

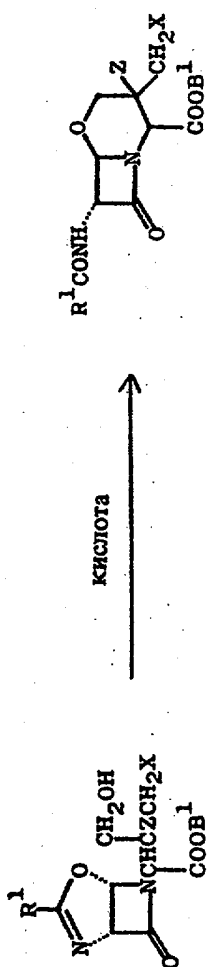
- 5 Ph - фенил;  
Stetr - 1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил;
- 10  $C_6H_4NO_2$ -p - п-нитрофенил;  
 $C_6H_4CH_3$ -p - п-толил;  
 $C_6H_4CN$ -p - п-цианофенил;  
 $C_6H_4Cl$ -p - п-хлорфенил;  
Bu-t - трет-бутил;  
OAc - ацетокси,
- 15 = между X и Z означает, что CH X и Z взяты вместе, представляют метилен,  
-O- между X и Z означает, что X и Z представляют эпокси;
- 20 A - амино или замещенная амино-группа на месте R' CONH;  
Wt - вес исходного вещества;
- 25 =CH - вес исходного 3-экзометиленового соединения;  
EtOAc - этилацетат;  
THF - тетрагидрофуран;  
DMF - N,N-диметилформамид;  
 $c-H_2SO_4$  - концентрирования  $H_2SO_4$ ;
- 30 Et<sub>2</sub>O - диэтиловый эфир;  
t-B<sub>4</sub>OCP - трет-бутилгипохлорит;  
eq - эквивалент;  
DBN - 1,5-дiazобицикло(3,4,0)-ионен-5;  
(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>NH - пиперидин;
- 35 -temp - температура реакции;  
r.t. - комнатная температура;  
reflux - температура кипения с обратным холодильником;
- 40 hr - час;  
hv - облучение лампой;  
 $\Delta^2$  или  $\Delta^1$  для Z - наличие двойной связи в положении 2(3) или 3(4) вместо остаточной группы в положении 3.

Таблица 1

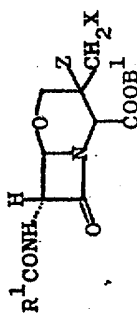


№	R <sup>1</sup>	B <sup>1</sup>	-X	Z	Вес, мг	Растворитель, мл	Кислота, мкл	Темпера- тура, °С	Время, ч	Выход		Примечания
										мг	%	
1.	-Ph	-CHPh <sub>2</sub>			50	EtOAc (2.3)	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (0.35)	rt	7/4	--	>80	
2.	"	"	"	"	50	" (2.4)	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (0.35)	"	2	--	~10	
3.	"	"	"	"	50	THF (4)	с-H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (0.5)	"	1	--	<70	
4.	"	"	"	"	50	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> (4)	" (0.05)	"	1	--	30	
5.	"	"	"	"	50	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (2)	SiO <sub>2</sub> (100mg) HClO <sub>4</sub> (2)	"	3	--	70	
6.	"	"	"	"	50	" (2)	Amberlyst, 15	"	1	--	60	
7.	"	"	"	"	50	THF (2)	SiO <sub>2</sub> (100mg) H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (2)	"	15	--	70	
8.	"	"	"	"	37	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1)	BF <sub>3</sub> Et <sub>2</sub> O (4)	"	2	13	35	
9.	"	"	-O-	-	97	" (1)	" (10)	"	0.5	48	50	
10.	"	"	-Cl	-OH	293	" (4)	" (1)	5	1/4	266	89	Смесь стереоизомеров
11.	"	"	-STetr.	"	186	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (35) Et <sub>2</sub> O (6.4)	" (4)	rt	2.75	175	94	"
12.	"	"	-H	-Br	100	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (5)	" (1)	"	3	84	84	
13.	"	"	-OH	-OH	10880	Et <sub>2</sub> O (300)	" (75)	"	3.5	15	15(g)---	Сырой
14.	"	"	-H	"	15900	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (100) Et <sub>2</sub> O (210)	" (100)	"	3	11.15	15(g)	Два отдельных стерео- изомера
15.	"	"	"	"	200	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (8)	CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>3</sub> H (5mg)	"	2	110	55	"
16.	"	"	-Br	"	50	CHCl <sub>3</sub> (4)	BF <sub>3</sub> Et <sub>2</sub> O (1)	"	3	11	32	Стереоизомер
17.	"	"	"	"	88	" (4)	" (1)	"	3	24	27	

Продолжение табл. 1

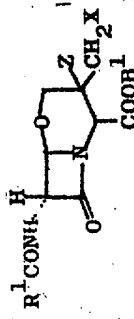


№	R <sup>1</sup>	B <sup>1</sup>	X	Z	Вес, мг	Растворитель, мл	Кислота, мкл	Температура, °C	Время, ч	Выход, %		Примечания
										мг	%	
18.	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -p	-CHPh <sub>2</sub>	==		452	EtOAc(2.5) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (2.5)	BF <sub>3</sub> Et <sub>2</sub> O(5)	rt	1	423	102	
19.	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> -p	"	"		491	EtOAc(10)	" (6.3)	"	1.5	299	62	
20.	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CN-p	"	"		101	" (2)	" (1)	"	3/4	47	47	
21.	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl-p	"	"		116	" (2)	" (1)	"	1	104	90	
22.	-CH <sub>2</sub> Ph	-Bu-t	"		1371	EtOAc(16) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (15)	" (23)	"	4/3	1019	74	
23.	"	"	"		732	EtOAc(7)	" (13)	"	3/4	411	56	
24.	"	-CHPh <sub>2</sub>	"		1180	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (12)	CuSO <sub>4</sub> (1.2g)	reflux	1	1030	90	
25.	"	-CH <sub>2</sub> Ph	"		155	EtOAc(1.8)	0.1M BF <sub>3</sub> Et <sub>2</sub> O/ EtOAc(300)	rt	7/6	88	72	
26.	"	"	"		81	" (1.2)	SnCl <sub>4</sub> (400)	"	3	25	31	
27.	"	"	"		4030	" (50)	BF <sub>3</sub> Et <sub>2</sub> O(62)	"	1	1880	47	
28.	"	"	"		390	" (10)	" (3)	"	3	255	65	
29.	"	"	"		657	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (6) EtOAc(6)	" (11)	"	7/6	518	79	
30.	"	-CHPh <sub>2</sub>	"		4750	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (100)	CuSO <sub>4</sub> (6.48g)	reflux	5/4	2640	56	
31.	-CH <sub>2</sub> OPh	"	"		130	CHCl <sub>3</sub> (2)	BF <sub>3</sub> Et <sub>2</sub> O(2)	rt	1/4	20	15	
32	"	-CH <sub>2</sub> Ph	"		169	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1.7)	CuSO <sub>4</sub> (169mg)	40	3.5	78	46	



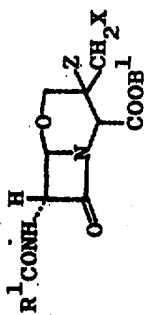
№	R <sup>1</sup>	B <sup>1</sup>	X	Z	T. пл., °C	ИК, ν <sub>max</sub> CHCl <sub>3</sub> см <sup>-1</sup>	ЯМР: δ CDCl <sub>3</sub> ppm (Значения показывают постоянные связи)
1	-Ph	-H			---	9350, 1670, 1660, 1600, 1580.	4.36s2H, 5.1s2H, 5.33brs3H, 7.4-8.0m5H (CDCl <sub>3</sub> +CD <sub>3</sub> OH)
2	"	"	-Cl	-Cl	118-122	9330, 1778, 1768, 1647, 1605, 1578, 1530.	4.08s2H, 4.65s1H, 5.00d(8Hz)1H, 5.37s1H, 7.3-8.2m5H, 9.37d(8Hz)1H.
3	"	"	-Br	-Br	---	---	(3.83d+4.33d)ABq(13Hz)2H, (3.9d+4.2d)ABq(10Hz)2H, 4.8s1H, 5.15s1H, 5.35s1H, 7.2-8.1m5H (CD <sub>3</sub> SOCD <sub>3</sub> ).
4	"	"	-H	Δ <sup>2</sup>	---	3000, 1775, 1725, 1660.	1.62d(1H)2H, 4.51brs1H, 4.97c(8Hz)1H, 5.33s1H, 6.24brs1H, 7.14-8.07m5H.
5	"	"	-H	Δ <sup>3</sup>	---	---	---
6	"	-CH <sub>2</sub> Ph	-Cl	-Cl	---	3430, 1781, 1736, 1670.	3.52d+3.80d(12Hz)ABq2H, (3.93d+4.28d(12Hz)ABq)2H, 4.85s1H, 5.01d(7Hz)1H, 5.20s2H, 5.41s1H, 7.8m1H.
7	"	"	-Br	-Br	---	---	not separated
8	"	"	-H	Δ <sup>3</sup>	208-212	3440, 1785, 1720, 1665.	2.00s3H, 4.37s2H, 5.03s1H, 5.10d(8Hz)1H, 5.35s2H, 7.2-8.0m1OH.
9	"	"	-Cl	"	186-188	3250, 1771, 1729, 1643 (Nujol).	4.56s2H, 4.60s2H, 4.93dd(8.1Hz)1H, 5.33d(1Hz)1H, 5.36s2H, 8.1-7.2m1OH, 9.42dd(8.1Hz)1H (CD <sub>3</sub> SOCD <sub>3</sub> ).
10	"	"	-Br	"	165-169	3275, 1780, 1742, 1647.	4.48s2H, 4.63s2H, 4.97dd(8.1Hz)1H, 5.32d(1Hz)1H, 5.38s2H, 7.3-8.0m1OH, 9.40d(8Hz)1H (CD <sub>3</sub> SOCD <sub>3</sub> ).
11	"	"	-STetr	"	186-189	3430, 1791, 1724, 1675, 1634, 1584.	3.81s3H, 4.20ABq(13Hz)2H, 4.55s2H, 4.93d1H, 5.05s1H, 5.27s2H, 7.22-7.6m9H, 7.7-7.85m2H.
12	"	-CHPh <sub>2</sub>	-H	-OH	---	3385br, 1775br, 1740br, 1648br (Nujol).	1.40s3H, 3.42d(11.5Hz)1H, 3.85d(11.5Hz)1H, 4.35s1H, 4.75d(8Hz)1H, 5.27s1H, 5.67s1H, 6.77s1H, 9.08d(8Hz)1H, 7.1-7.5m, 7.7-7.9m15H.
13	"	"	"	"	207-209	3530, 3320, 1783, 1753, 1745, 1723, 1638 (Nujol).	0.83s3H, 3.47s1H, 3.73s1H, 4.30s1H, 4.88d(8Hz)1H, 5.25s1H, 5.62s1H, 6.80s1H, 7.1-7.6, 7.7-7.9m15H, 9.07d(8Hz)1H.
14	"	"	"	-OOCCH <sub>3</sub>	---	3430, 1780, 1745, 1660.	1.43s3H, 1.77s3H, (3.45d+4.20d)ABq(11Hz)2H, 5.03d(8Hz)1H, 5.20s1H, 5.43s1H, 6.93d(8Hz)1H, 7.00s1H, 7.2-7.9m15H.
15	"	"	"	-Br	---	3450, 1793, 1749, 1673.	1.95s3H, (3.82d+4.52d)ABq(11Hz)2H, 4.77s1H, 5.05d(8Hz)1H, 5.47s1H, 6.93s1H, 7.1-7.9m15H.
16	"	"			---	1777, 1745, 1666.	4.27s2H, 5.05d(8Hz)1H, 5.23s1H, 5.37s2H, 5.42s1H, 6.95s1H, 7.12d(8Hz)1H, 7.2-7.9m15H.
17	"	"		0	---	1780, 1740, 1675.	2.72+3.06ABq(4Hz)2H, (3.40+4.10)ABq(12Hz)2H, 4.30s1H, 5.05d(7Hz)1H, 5.40s1H, 6.95s1H, 7.1-7.5m15H, 7.7-7.9m2H.
18	"	"	"	"	---	1780, 1745, 1680.	(2.88+3.98)ABq(6Hz)2H, (3.40+4.15)ABq(12Hz)2H, 4.55s1H, 5.10d(8Hz)1H, 5.45s1H, 6.98s1H, 7.3-7.6m15H, 7.7-7.9m2H.

Продолжение табл.2



№	R <sup>1</sup>	B <sup>1</sup>	X	Z	T. пл., °C	ИК, CHCl <sub>3</sub> см <sup>-1</sup> max	ЯМР: δ, CDCl <sub>3</sub> ppm	(Значения показывают постоянные связи)
19	-Ph	-CHPh <sub>2</sub>	-OH	-OH	---	---	(3.11d+3.45d)ABq(12Hz)2H, 3.83s2H, 4.66slH, 5.1d(7Hz)1H, 5.4slH, 5.9slH, 7.1-8.0m15H(CDC13-CD3OD).	
20	"	"	-OAc	-OH	118-120	3200, 1760, 1740, 1635(Nujol).	1.8s3H, 3.86brs4H, 4.53s1H, 5.01d(8Hz)1H, 5.36slH, 6.06s1H, 6.9slH, 7.2-8.1m15H.	
21	"	"	-O <sub>3</sub> SCH <sub>3</sub>	"	---	---	2.75s3H, 3.83br4H, 4.75slH, 5.06d(7Hz)1H, 5.36slH, 6.88slH, 7-8m15H.	
22	"	"	-H	Δ <sup>3</sup>	144-146	3440, 1782, 1722, 1663.	1.92s3H, 4.23s2H, 4.90slH, 5.07d(8Hz)1H, 6.88slH, 7.1-8.0m16H.	
23	"	"	-Cl	-OH	---	3550br, 3450-3200, 1782, 1745, 1670.	3.87s2H, 3.98s2H, 4.93slH, 4.97d(8Hz)1H, 5.40slH, 6.97s1H, 7.23-7.6m13H, 7.7-7.9m2H.	
24	"	"	"	"	---	3550, 3450-3200, 1780, 1740, 1665.	(3.08+3.38)ABq(12Hz)2H, 3.83brs2H, 4.78slH, 5.10d(7Hz)1H, 5.45slH, 6.93slH, 7.25-7.58m13H, 7.7-7.9m2H.	
25	"	"	-Cl	-Cl	---	---	(3.37d+9.69d)(12Hz)ABq2H, (3.88d+4.23d)(12Hz)2H, 5.00s1H, 5.08d(7Hz)1H, 5.38slH, 6.93slH, 7.02d(7Hz)1H, 7-8m15H.	
26	"	"	-SCH <sub>3</sub>	"	---	---	2.0s3H, (3.01d+3.36d)ABq(12Hz)2H, (3.65d+3.95d)ABq2H, 4.37slH, 4.8slH, 5.18slH, 6.57slH, 6.8-7.6m15H.	
27	"	"	-Stetr	-OH	---	3350br, 1777, 1745, 1669.	TLC: Rf=0.57 & 0.63 (for each isomer at 3) (SiO <sub>2</sub> /PhH+EtOAc(1:1)).	
28	"	"	-Cl	Δ <sup>3</sup>	120-128	3375, 1790, 1728, 1670.	4.35s2H, 4.48s2H, 4.98slH, 5.02d(6Hz)1H, 6.90slH, 7.1-8.0m16H.	
29	"	"	-Stetr	"	203-205	3450, 1792, 1725, 1680.	3.77s3H, 4.20s2H, 4.57s2H, 4.90d(7Hz)1H, 5.07slH, 6.93slH, 7.2-7.9m16H.	
30	"	"	-Br	-OH	---	3600-3150, 1780, 1740, 1670.	(2.93+3.28)ABq(11Hz)2H, 4.57brs2H, 4.82slH, 5.12d(7Hz)1H, 5.43slH, 6.97slH, 7.2-7.6m13H, 7.7-8.2m2H.	
31	"	"	"	"	---	3550, 3440-3150, 1780, 1745, 1675.	3.78s2H, 3.97s2H, 5.02slH, 5.02d(7Hz)1H, 5.40slH, 7.03s1H, 7.3-7.5m13H, 7.8-7.9m2H.	
32	"	"	"	-Br	---	3450, 1788, 1740, 1673.	3.30d+3.60d(12Hz)ABq2H, (3.87d+4.13d)ABq(12Hz)2H, 5.0d(8Hz)1H, 5.07s1H, 5.37slH, 6.87slH, 7.1-7.9m16H.	
33	"	"	"	Δ <sup>3</sup>	---	3400, 1790, 1727, 1668.	(4.10d+4.27d)ABq(7Hz)2H, 4.63brs2H, 5.00slH, 5.00d(7Hz)1H, 6.90slH, 7.2-7.9m16H.	
34	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> P	"	"	"	187-188	1775, 1743, 1668.	2.36s3H, 4.20s2H, 4.90-5.43m5H, 6.83slH, 7.0-7.9m14H.	
35	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl-P	"	"	"	192-193	3430, 1777, 1745, 1672, 1599.	4.23s2H, 4.97d(8Hz)1H, 5.17slH, 5.3-5.4m3H, 6.85slH, 7.2-7.5m12H, 7.73d(8Hz)1H.	
36	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CN-P	"	"	"	148-149	3435, 2235, 1775, 1745, 1675, 1615.	4.23s2H, 4.97d(8Hz)1H, 5.17slH, 5.3-5.4m3H, 6.87slH, 7.3-7.5m10H, (7.67d+7.90d)ABq(8Hz)4H.	
37	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> P	"	"	"	---	1772, 1741, 1679.	4.23s2H, 4.90-5.50m5H, 6.85slH, 7.16-8.36m14H.	
38	-CH <sub>2</sub> OPh	"	"	"	---	3415, 1780, 1745, 1695.	4.33brs2H, 4.60s2H, 5.03d(8Hz)1H, 5.30slH, 5.38s2H, 5.47slH, 7.00slH, 7.22d(8Hz)1H, 6.9-7.8m15H.	

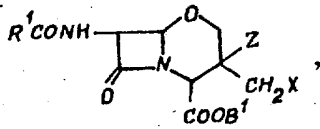
Продолжение табл. 2



№	R <sup>1</sup>	B <sup>1</sup>	X	Z	T. пл., °C	ИК ν <sub>max</sub> СНСl <sub>3</sub> см <sup>-1</sup>	ЯМР: δ СDCl <sub>3</sub> ррп (Значения показывают постоянные связи)
39	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> Ph	-Cl	Δ <sup>3</sup>	162-164	3420, 1796, 1725, 1695.	4.48s2H, 4.56s4H, 4.90d(8Hz)1H, 5.10s1H, 7.03s1H, 6.6-7.7m16H.
40	"	-CHPh <sub>2</sub>	"	"	---	3410, 1777, 1742, 1691.	4.22s2H, 4.50s2H, 4.93d(8Hz)1H, 5.18s1H, 5.26s2H, 5.33s1H, 6.05s1H, 7.5-6.6m16H.
41	"	"	-Cl	Δ <sup>3</sup>	162-164.	3420, 1794, 1725, 1695.	4.48s2H, 4.56s4H, 4.90d(8Hz)1H, 5.10s1H, 7.03s1H, 7.7-6.7m16H.
42	-CH <sub>2</sub> Ph	-t-Bu	"	"	138-139	2982, 1773, 1732, 1680.	1.41s9H, 3.56s2H, 4.26s2H, 4.73d(8Hz)1H, 4.88s1H, 5.06-5.3m3H, 6.58d(8Hz)1H, 7.26s5H.
43	"	"	-Cl	-Cl	---	1788, 1731, 1683.	L. 50s9H, 3.60s2H, 3.73d(4Hz)2H, (3.90d+4.30d)ABq(12Hz)2H, 4.66s1H, 4.76d(4Hz)1H, 7.30s5H.
44	"	-CH <sub>2</sub> Ph	"	"	127-131	3425, 1776, 1742, 1681.	3.60s2H, 4.27s2H, 4.77d(8Hz)1H, 5.08s1H, 5.18-5.28m5H, 6.37d(8Hz)1H, 7.12-7.5m10H.
45	"	"	-Cl	Δ <sup>3</sup>	137-140	3265, 1780, 1736, 1660(Nujol).	3.45s2H, 4.45s2H, 4.51s2H, 4.83d(8Hz)1H, 4.95s1H, 5.31s2H, 7.2-7.7m10H(CD <sub>2</sub> SOCD <sub>3</sub> +CDCl <sub>3</sub> ).
46	"	-CHPh <sub>2</sub>	"	"	110-112	3425, 1777, 1745, 1684, 1604.	3.51s2H, 4.15s2H, 4.73d(7.5Hz)1H, 5.12s2H, 5.25d(4Hz)2H, 6.40d(7.5Hz)1H, 6.82s1H, 7.07-7.5m15H.
47	"	"	-Cl	-Cl	---	---	TLC: Rf=0.53(SiO <sub>2</sub> /C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> +CH <sub>3</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )
48	"	"	"	Δ <sup>3</sup>	180-183	3295, 1788, 1733, 1658, 1536(Nujol).	3.57s2H, 4.4-4.6m4H, 4.73d(8Hz)1H, 5.07s1H, 6.90s1H, 7.0-8.0m15H, 8.75d(8Hz)1H(CD <sub>2</sub> SOCD <sub>3</sub> +CD <sub>2</sub> OD).
49	7-amino deriv.	"	"	"	---	3000, 1770, 1760, 1740.	1.72brs2H, 4.23s2H, 5.03s1H, 5.15s1H, 5.2-5.4m2H, 6.87s1H, 7.2-7.5m10H.

## Формула изобретения

Способ получения 1-оксадетиаце-  
фалоспоринов формулы I



где R' - атом водорода, алкил, арил-  
оксиалкил, аралкил или арил;  
X - атом водорода или галогена,  
окси-, ацилокси-, низший  
алкилтио-, низший алкил-  
сульфонилокси- или 1-метил-  
тетразол-5-илтио-группа;  
Z - атом галогена или окси- или  
ацилокси-группа; или X и Z  
вместе означают кислород  
или простую химическую  
связь;

COOB' - свободная или защищенная  
в виде алкильного или арал-  
кильного сложного эфира  
карбоксигруппа,

отличающийся тем, что  
5 соединение формулы II, где R', X, Z  
и COOB' имеют указанные значения,  
обрабатывают неорганической кислотой,  
или сульфокислотой, или сильной кар-  
боновой кислотой, или кислотой Льюи-  
са, в среде в качестве растворителя  
10 углеводорода, или галоидзамещенного  
углеводорода, или простого эфира,  
или сложного эфира, или кетона, или  
сульфоксида, или нитрила, или спирта  
или карбоновой кислоты, при темпера-  
15 туре от -30 до 50°C в течение от  
5 мин до 10 ч, в случае необходимос-  
ти с последующим снятием группы, за-  
щищающей карбоксильную группу, обра-  
боткой кислотой.

20 Источники информации,  
принятые во внимание при экспертизе  
1. Патент СССР по заявке  
№ 2464302/23-04, кл. С 07 D 498/04,  
1976.

Составитель З. Латыпова

Редактор Г. Волкова Техред М. Голинка Корректор С. Шекмар

Заказ 4089/88

Тираж 443

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