



ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР  
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

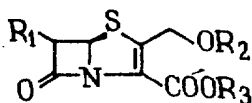
## К ПАТЕНТУ

ВСЕСОЮЗНАЯ  
13 ПАТЕНТНО-ИЗЫСКАТЕЛЬСКАЯ  
ТЕХНИЧЕСКАЯ БИБЛИОТЕКА 13

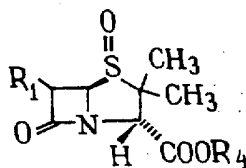
- (21) 3522502/23-04
- (22) 06.12.82
- (31) 8137513
- (32) 11.12.81
- (33) GB
- (46) 15.04.88. Бюл. № 14
- (71) Фармиталия Карло Эрба С.п.А. (ИТ)
- (72) Марко Альпеяни, Карло Баттистини, Анджело Бедески, Джованни Франчески, Маурицио Фоглио и Франко Царини (ИТ)
- (53) 547.789.61.07(088.8)
- (56) Патент СССР № 1186086, кл. С 07 D 499/00, 1979.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПЕНЕМОВ ИЛИ ИХ СОЛЕЙ С ЩЕЛОЧНЫМИ МЕТАЛЛАМИ

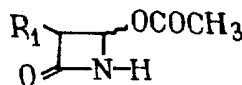
(57) Изобретение относится к гетероциклическим соединениям, в частности к получению оптически активных пенемов формулы



где  $R_1$  - 1-окси- $C_1-C_4$ -алкил;  $R_2$  - атом Н, или карбамоильная группа, необязательно защищенная трихлорацетильной группой, и  $R_3$  - атом Н или  $p$ -нитробензил, или в случае, когда  $R_3$  - атом Н, их солей с щелочными металлами, которые обладают антибактериальной активностью. С целью повышения выхода и расширения ассортимента целевых продуктов соединение формулы



где  $R_1$  указано выше и  $R_4$  -  $C_1-C_4$ -алкил, путем взаимодействия с уксусной кислотой и триметилфосфитом в среде толуола превращают в 3,4-дизамещенный 1-(1- $C_1-C_4$ )-алкоксикарбонил-2-метил-2-пропенил)-азетидин-2-он (на первой стадии). Образующийся (в результате изомеризации полученного продукта под действием триэтиламина в среде дихлорметана при  $5^\circ\text{C}$  на второй стадии) 3,4-дизамещенный 1-(1- $C_1-C_4$ )-алкоксикарбонил-2-метил-1-пропенил)-азетидин-2-он обрабатывают перманганатом калия при желании в присутствии перйодата натрия. Полученное соединение формулы



где  $R_1$  указано выше, подвергают взаимодействию с соединением формулы  $\text{HSCOCH}_2\text{OR}_5$ , где  $R_5$  - трет-бутилдифенилсилл или трет-бутилдиметилаллил. Образующийся 3,4-дизамещенный азетидинон-2 подвергают последовательным стадиям взаимодействия с соединением формулы  $(\text{CHOCOR}_3)$ , где  $R_3$  указано выше, в бензоле при  $70-100^\circ\text{C}$ , хлорирования образующегося 3,4-дизамещенного 1-(1- $R_3$ -оксикарбонил-1-оксиметил)-азетидинона-2 тионилхлоридом в присутствии пиридина при  $(-5)-(0)^\circ\text{C}$  и взаимодействия с три-

(19) **SU** (11) **1389680** **A3**

фенилфосфином при 40-60°C. В образующемся соединении удаляют группу, защищающую оксигруппу. Образующийся 3,4-дизамещенный 1-(1-R<sub>3</sub>-оксикарбонил-1-трифенилфосфоранилиденметил)-азетидин-2 подвергают циклизации в среде толуола или ксилола в качестве органического растворителя при 80-150°C с выделением целевого продукта, где R<sub>2</sub> - атом Н, или его обрабатывают уксусным ангидридом при

комнатной температуре в метилхлориде в присутствии пиридина или трихлорацетилизотиоцианатом в ацетоне и в случае необходимости удаляют защитную группу обработкой силикагелем в метаноле или водородом в этилацетате в присутствии 5%-ного палладия на угле и в случае необходимости целевой продукт, где R<sub>3</sub>-Н, выделяют в виде его соли с щелочным металлом путем обработки основанием.

1

Изобретение относится к улучшенному способу получения оптически активных пениемов или их солей с щелочными металлами, которые обладают антибактериальной активностью, а также ингибируют β-лактамазу и могут найти применение в медицине.

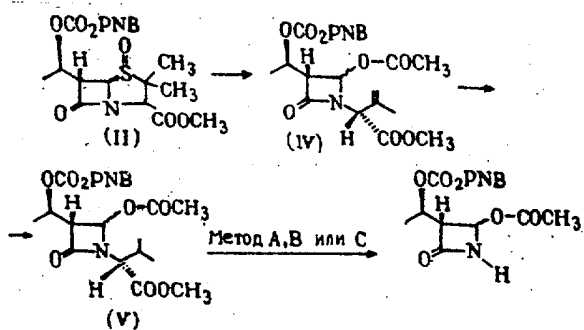
Цель изобретения - повышение выхода и расширение ассортимента целевых продуктов.

Цель достигается изменением последовательности осуществления стадий в известном десятистадийном способе с получением других промежуточных продуктов на отдельных стадиях, что приводит как к получению новых, так и известных оптически активных пениемов с более высоким выходом.

Изобретение иллюстрируют следующие примеры, в которых сокращение PNB означает паранитробензил, TBDPS - трет-бутилдифенилсилил и TBDMS - трет-бутилдиметилсилил.

Пример 1. Стадия А.

4-Ацетокси-3R-(1R-пара-нитробензилоксикарбонилоксиэтил)-азетидин-2-он



2

Раствор 9,1 г (0,02 моль) метил-6-альфа-(1R-паранитробензилоксикарбонилоксиэтил)пенициланат 1-окси (II) в 100 мл толуола обрабатывают 4 мл (0,07 моль) уксусной кислоты и 13,4 мл триметилфосфита. Полученную в результате смесь дефлегмируют в течение 3 ч, охлаждают до комнатной температуры, промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (3 раза по 50 мл), водой (50 мл), затем сушат безводным сульфатом натрия и выпаривают в вакууме. Полученный в результате масляный остаток подвергают очистке путем хроматографирования на колонке, в качестве элюента используют смесь, состоящую из циклогексана и этилацетата: в результате получают 4-ацетокси-3R-(1R-паранитробензилоксикарбонилокси-этил)-1-(1-метоксикарбонил-2-метил-2-пропенил)-азетидин-2-он (IV) в виде масла светло-желтого цвета, в количестве 7,9 г (выход 85%). Изопропениловый осколок этого соединения подвергают изомеризации путем обработки триэтиламинном в дихлорметане при 5°C с получением в результате 4-ацетокси-3R-(1R-пара-нитробензилоксикарбонил-окси-этил)-1-(1-метоксикарбонил-2-метил-1-пропенил)-азетидин-2-она (V) с выходом 92% от теоретического, который получают в виде смеси, состоящей из цис- и транс-ацетата, и его используют в качестве исходного в методах синтеза А, В и С.

Метод А. К раствору 2,46 г (5,29 ммоль) соединения, полученного как указано выше, в 200 мл ацетона,

добавляют раствор 4,51 г (21,08 ммоль) метaperиодата натрия в 140 мл воды. Далее добавляют 80 мл 0,1 М буферного раствора фосфата, характеризуемого величиной водородного показателя, равной pH 7, при этом температуру поддерживают в диапазоне от 10 до 15°C. Далее добавляют 65 мг (0,41 ммоль) перманганата калия. Полученную в результате смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч. Осадок отфильтровывают оставшийся фильтрат концентрируют до ~ 200 мл. Водную фазу затем экстрагируют этилацетатом. Органический слой далее собирают, промывают рассолом, сушат безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле, элюируют смесью, состоящей из циклогексана и этилацетата. В результате получают соединение, указанное в заголовке, в виде пены (1,48 г, 79% от теоретического выхода).

Метод В. В соответствии с этим методом к перемешиваемому раствору 1-(1-метоксикарбонил-2-метил-1-пропенил)-3(R)-[1-(R)-пара-нитробензил-оксикарбонил-оксиэтил]-4(R,S)ацетокси-азетидин-2-она (7,9 г 17 ммоль) в ацетоне (180 мл), воде (25 мл) и 0,1 М буферном фосфатном растворе (5 мл), характеризуемом величиной водородного показателя, равной pH 7, добавляют порциями при 15 - 20°C перманганат калия в количестве 5,37 г, 34 ммоль. Полученную смесь перемешивают в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 40 мин. Органический растворитель отделяют путем выпаривания в вакууме.

Слой этилацетата сверху накрывает водную фазу. Полученную в результате смесь перемешивают и обрабатывают холодным водным раствором тиосульфата натрия с тем, чтобы исключить избыточное количество перманганата калия.

Органический слой промывают рассолом, сушат сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток чистят путем хроматографирования на колонке с получением соединения, указанного в заголовке, в количестве 4,96 г 83% от теоретического выхода.

Метод С. Поток озона в кислороде барботируют через раствор 3,2 г 4-ацетокси-3(R)-[1-(R)-пара-нитробензил-оксикарбонил-оксиэтил]-1-(1-метоксикарбонил-2-метил-1-пропенил)-азетидин-2-она в метиленхлориде (100 мл) при 78°C до появления голубой окраски.

Затем через раствор пропускают азот в течение получаса. После этого прибавляют диметилсульфид (3 мл) и прозрачный раствор нагревают до комнатной температуры. Затем растворитель и избыток диметилсульфида удаляют выпариванием под вакуумом.

Маслянистый остаток обрабатывают этилацетатом (100 мл), промывают 4%-ным водным раствором бикарбоната натрия, раствором соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении.

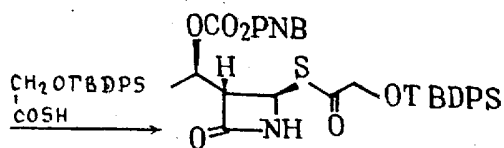
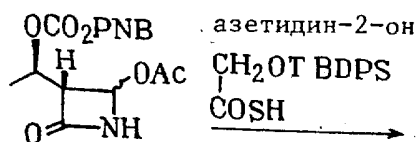
Остаток растворяют в метаноле (100 мл), прибавляют силикагель (30 г) и смесь перемешивают в течение 3 ч.

Силикагель отфильтровывают и тщательно промывают метанолом. Соединенные фильтраты выпаривают под вакуумом, остаток очищают колоночной хроматографией и получают указанное соединение (1,83 г, 75%).

ИК-спектр (чистое вещество): 1770-1740 см<sup>-1</sup>.

ПМР (CDCl<sub>3</sub>): 1,5 и 1,53 (3H, дублет, I = 7 Гц); 1,98 и 2,1 (2H, синглет); 5,3 (1H, мультиплет); 5,88 и 5,95 (1H, дублет, I = 1,5 и 4,0 Гц); 6,8 (1H, широкий синглет); 7,57 (2H, дублет, I = 8 Гц); 8,25 (2H, дублет, I = 8 Гц).

Стадия В. 4(R)-Трет-бутилдифенил-силилоксиацетилтио-3(S)-[1(R)-пара-нитробензил-оксикарбонил-оксиэтил]-



Тиокислоту (4,24 г) растворяют в растворе, состоящем из 0,56 г гидро-

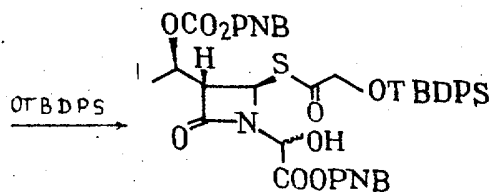
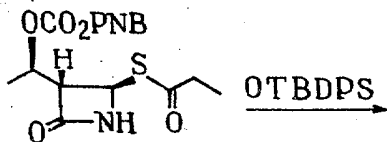
оксида натрия в 60 мл воды, при 5°C. Спустя 10 мин, добавляют 4-ацетокси-3(S)-[1(R)-пара-нитробензилоксикарбонилоксиэтил]-азетидин-2-она (4,24 г) с CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Полученную реакционную смесь интенсивно перемешивают в течение 1 ч, добавляют 70 мл разбавленного раствора лимонной кислоты и затем органическую фазу отделяют.

Водную фазу экстрагируют этилацетатом (3 раза по 50 мл), смешанные органические экстракты сушат сульфатом натрия, выпаривают и хроматографируют на силикагеле, элюирование осуществляют смесью, состоящей из циклогексана и этилацетата, с получением в результате соединения, указанного в заголовке 4,42 г (выход 59%) в виде белой пены.

ИК-спектр:  $\nu$  макс. 1770-1740, 1690 см<sup>-1</sup>.

Спектр ПМР (CDCl<sub>3</sub>): 1,13 (9H, c), 1,48 (3H, d, I = 7 Гц), 3,48 (1, dd, I = 2,0, 6,5 Гц), 4,25 (2H, c), 5,2 (1H, m), 5,25 (2H, s), 5,31 (1H, d, I = 2 Гц), 6,4 (1H, широкий синглет), 7,5-7,7 (12H, m), 8,22 (2H, d, I = 8 Гц).

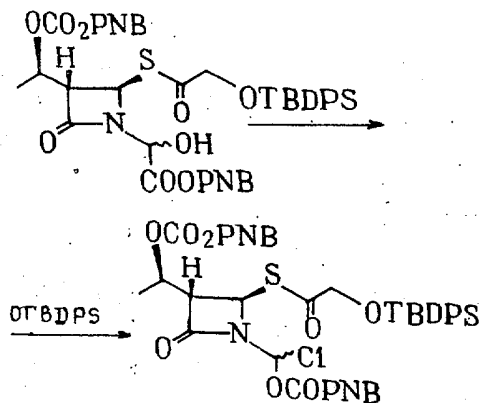
Стадия С. 4(R)-Трет-бутилдифенилсилилоксиацетилтио-3(S)-[1(R)-пара-нитробензилоксикарбонилоксиэтил]-1-(1-пара-нитробензилоксикарбонил-1-оксиметил)азетидин-2-он



Раствор 4(R)-трет-бутилдифенилсилилоксиацетилтио-3(S)-[1(R)-пара-нитробензилоксикарбонилоксиэтил]-азетидин-3-она (3,11 г 5 ммоль) и пара-нитробензилглиоксидат (3,20 г, 12,5 ммоль) в бензоле (100 мл) дефлегмируют с удалением воды путем азеотропной дистилляции до почти сухого продукта (5 мл). После дефлегмирования в течение 2 ч реакционную

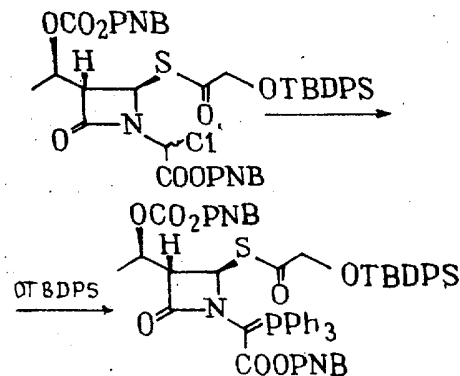
смесь хроматографируют на силикагеле с использованием его в качестве элюента смеси, состоящей из этилацетата и циклогексана, с получением в результате эпимарной смеси карбиноламидов 3,5 г (выход 84%).

Стадия Д. 4(R)-Трет-бутилдифенилсилилоксиацетилтио-3(S)-[1(R)-пара-нитробензилоксикарбонилоксиэтил]-1-(1-пара-нитробензилоксикарбонил-1-хлорметил)азетидин-2-он



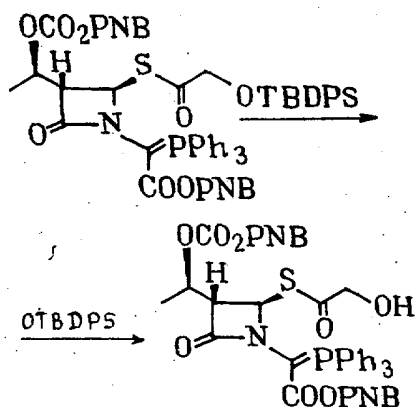
Перемешиваемый раствор 4(R)-трет-бутилдифенилсилилоксиацетилтио-3(S)-[1(R)-пара-нитробензилоксикарбонилоксиэтил]-1-(1-пара-нитробензилоксикарбонил-1-оксиметил)азетидин-2-она (3,5 г, 4,2 ммоль) в безводном тетрагидрофуране при 0-5°C обрабатывают пиридином (0,48 мл, 6 ммоль) и тионилхлоридом (0,43 мл, 6 ммоль). Спустя 30 мин, эту реакционную смесь фильтруют и фильтрат выпаривают в вакууме с получением сложных хлорэфиров в виде желтой смолы, 3,5 г, выход 98%.

Стадия Е. 4(R)-трет-бутилдифенилсилилоксиацетилтио-3(S)-[1(R)-пара-нитробензилоксикарбонилоксиэтил]-1-(1-пара-нитробензилоксикарбонил-1-трифенилфосфоранилиденметил)азетидин-2-он



Раствор 4(R)-трет-бутилдифенилсилилоксиацетилтио-3(S)-[1(R)-пара-нитробензилоксикарбонилоксиэтил]-1-(1-пара-нитробензилоксикарбонил-1-хлор-метил)-азетидин-2-она, полученного, как указано выше, в тетрагидрофуране обрабатывают с помощью  $(C_6H_5)_3P$  (2,2 г, 8,5 ммоль) и силикагелем (20 г). Полученную смесь выпаривают в вакууме до сухого продукта и полученный порошок отстаивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Этот порошок затем загружают в верхнюю часть колонки и фосфоран элюируют с помощью смесей, состоящих из циклогексана и этилацетата, с получением в результате продукта, указанного в заголовке, в количестве 3,2 г (выход 72%) в виде пены светло-желтого цвета.

Стадия F. 4(R)-оксиацетилтио-3(S)-[1(R)-пара-нитробензилоксикарбонилоксиэтил]-1-(1-пара-нитробензилоксикарбонил-1-трифенил-фосфораниден-метил)-азетидин-2-он



Трифторуксусную кислоту (4 мл) добавляют к перемешиваемому раствору 4(R)-трет-бутилдифенилсилилоксиацетилтио-3-(S)-[1(R)-пара-нитробензилоксикарбонилоксиэтил]-1-(1-пара-нитробензилоксикарбонил-1-трифенил-фосфораниден-метил)-азетидин-2-она (1,07 г, 1 ммоль) в этилацетате (50 мл).

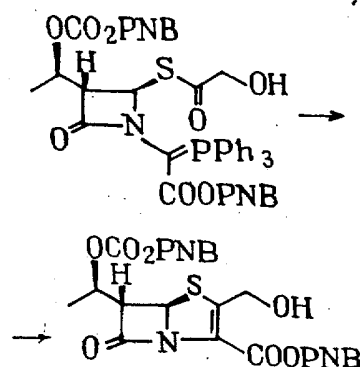
Спустя 15 мин, растворитель удаляют, добавляют 50 мл толуола и растворитель снова выпаривают с получением в результате фосфониевой соли (1,3 г), которую растворяют в 50 мл тетрагидрофурана и затем обрабатывают 4-эквивалентами тетрабутиламмоний фторида (ТВАФ).

Спустя 1 ч, полученную смесь выпаривают, растворяют в этилацетате

(50 мл) и промывают насыщенным водным раствором кислого карбоната натрия (3 раза по 25 мл) и водой (25 мл).

Органическую фазу отделяют, сушат с помощью безводного сульфата натрия и выпаривают в вакууме. Маслообразный остаток хроматографируют на силикагеле (циклогексан-этилацетат) с получением соединения указанного в заголовке, 0,75 г (выход 90%) в виде пены.

Стадия G. Пара-нитробензил(5R)-2-оксиметил-6(S)-[1(R)-пара-нитробензилоксикарбонилоксиэтил]-2-пенем-3-карбоксилат



Раствор 4(R)-оксиацетилтио-3(S)-[1(R)-пара-нитробензилоксикарбонилоксиэтил]-1-(1-пара-нитробензилоксикарбонил-1-трифенилфосфораниден-метил)-азетидин-2-она (0,6 г) в толуоле (200 мл), вместе с каталитическим количеством гидрохинона дефлегмируют в течение 2 ч. Полученный таким образом раствор затем выпаривают в вакууме, и остаток чистят путем хроматографирования на колонке, заполненной силикагелем, применяя в качестве элюента смесь, состоящую из толуола и этилацетата, в результате получают продукт, указанный в заголовке, 0,42 г (выход 79%).

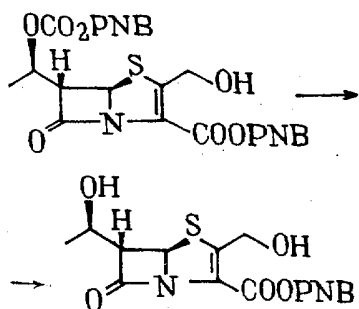
УФ-спектр,  $\lambda$  макс.  $\epsilon$  (95% этиловый спирт): 260 нм ( $\epsilon$  19100), 319 нм ( $\epsilon$  8400).

ИК-спектр,  $\nu$  макс. ( $CHCl_3$ ): 3600-3200, 1790, 1745, 1710, 1605, 1580  $cm^{-1}$ .

Спектр ЯМР ( $CDCl_3$ ): 1,51 (3H, d, I = 7 Гц), 3,99 (1H, dd, I = 2,0, 7,5 Гц), 4,69 (2H, широкий синглет), 5,15 (1H, m), 5,23 и 5,46 (2H, центры, АВq, I = 14 Гц), 5,26 (2H, c), 5,64 (1H, d, I = 2 Гц), 7,51 (2H, d,

I = 8 Гц), 7,61 (2H, d, I = 8 Гц), 8,50 (4H, d, I = 8 Гц).

Стадия Н. Натрий (5R)-2-оксиметил-5(S)-[1(R)-оксиэтил]-2-пенем-3-карбоксилат

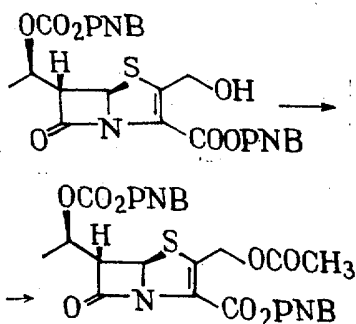


К раствору, содержащему 54 мг пара-нитробензил (5R)-2-оксиметил-6(S)-[1(R)-пара-нитробензилоксикарбонил-оксиэтил]-2-пенем-3-карбоксилата, в смеси с этилацетатом и водой, содержащей 6 мг  $\text{NaHCO}_3$ , добавляют 40 мг 5% Pd/C (палладия на угле). Полученную смесь гидрируют при атмосферном давлении в течение 1 ч. Затем добавляют другую часть 5% Pd/C (20 мг) и перемешивают в течение 30 мин. Полученную смесь фильтруют, водную фазу отделяют и промывают этилацетатом. После выпаривания водной фазы остаток чистят на колонке с обратимой фазой, при элюировании водой. В результате получают 12 мг (выход 46%) соединения, указанного в заголовке, в виде аморфного твердого вещества.

УФ-спектр,  $\lambda$  макс. (95% этиловый спирт): 263 нм, 304 нм.

Пример 2. Стадии А-Г осуществляют в соответствии со стадиями А-Г примера 1.

Стадия Н. Пара-нитробензил(5R)-2-ацетоксиметил-6(S)-[1(R)-пара-нитробензилоксикарбонилоксиэтил]-2-пенем-3-карбоксилат



Раствор пара-нитробензил(5R)-2-оксиметил-6(S)-[1(R)-пара-нитробен-

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

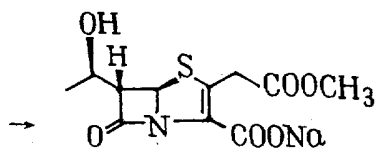
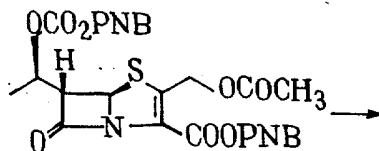
зилоксикарбонилоксиэтил]-2-пенем-3-карбоксилата (350 мг, 0,58 ммоль) в сухом  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) последовательно обрабатывают пиридином (140 мг) и ангидридом уксусной кислоты (80 мг) и затем перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. Полученную смесь промывают раствором кислого карбоната натрия (3 раза по 5 мл) и затем водой. Безводную органическую фазу выпаривают и полученный маслообразный остаток хроматографируют на силикагеле, элюирование производят смесью, состоящей из циклогексана и этилацетата, с получением в результате продукта, указанного в заголовке, в количестве 200 мг (выход 52%).

УФ-спектр,  $\lambda$  макс. (95% этиловый спирт): 265, 321 нм.

ИК-спектр ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  макс.: 1795, 1750, 1515, 1610, 1585  $\text{cm}^{-1}$ .

Спектр ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,50 (3H, d, I = 7 Гц), 2,11 (3H, c) 4,01 (1H, dd, I = 1,8, 7,5 Гц), 5,11 и 5,50 (2H, центры АВq, I = 14 Гц); 5,15 (1H, m), 5,24 и 5,38 (2H, центры АВq, I = 12 Гц), 5,28 (2H, c), 5,70 (1H, d, I = 18 Гц), 7,55 (2H, d, I = 8 Гц), 7,64 (2H, d, I = 8 Гц), 8,22 (4H, d, I = 8 Гц).

Стадия I. Натрий (5R)-2-ацетоксиметил-6(S)-[1(R)-оксиэтил]-2-пенем-3-карбоксилат



К раствору, содержащему 200 мг пара-нитробензил (5R)-2-ацетоксиметил-6(S)-[1(R)-пара-нитробензилоксикарбонил оксиэтил]-2-пенем-3-карбоксилата в смеси, состоящей из этилацетата и воды, содержащей  $\text{NaHCO}_3$  (26 мг), добавляют 5% Pd/C (200 мг) и полученную таким образом смесь подвергают гидрогенизации при атмосферном давлении в течение 1 ч. Затем добавляют другую порцию 5% Pd/C

(100 мг) до полной абсорбции  $H_2$ . Полученную смесь фильтруют, водную фазу отделяют и промывают этилацетатом. Органическую фазу отделяют и водную фазу выпаривают в вакууме. Полученный остаток чистят на колонке с обратимой фазой, элюирование производят водой. В результате выпаривания водного раствора получают 60 мг продукта, (выход 57%) указанный в заголовке, в виде аморфного твердого вещества.

УФ-спектр,  $\lambda$  макс. (85% этиловый спирт): 263 ( $\epsilon$  4630), 305 ( $\epsilon$  5500)

Спектр ЯМР  $\delta$  (пмм) ( $D_2O$ ): 1,31 (3H, d,  $I = 6,5$  Гц), 2,19 (3H, c), 3,92 (1H, dd,  $I = 1,5, 7,0$  Гц), 4,21 (1H, m), 5,10 и 5,44 (2H, центры АВq,  $I = 14$  Гц), 5,67 (1H, d,  $I = 1,5$  Гц) ( $\alpha$ ) $\beta = +116,9$ ,  $\sigma = 0,1$ , 95% этиловый спирт).

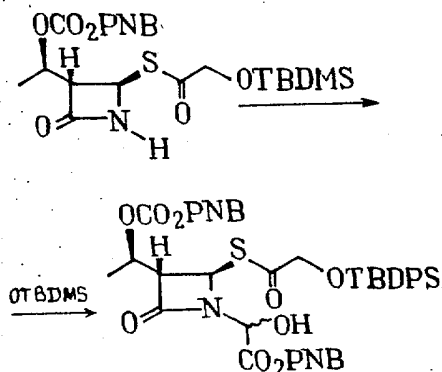
Вычислено, %: С 40,37, Н 4,31, N 4,28.

$C_{11}H_{12}NO_6SN \cdot H_2O$ .

Найдено, %: С 40,41, Н 4,26, N 4,29.

Пример 3. Стадия А.

4(R)-Трет-бутилдиметилсилилоксиацетилтио-3(S)-[1(R)-пара-нитробензилоксикарбонилоксиэтил]-1-(1-пара-нитробензилоксикарбонил-1-оксиметил)-азетидин-2-он

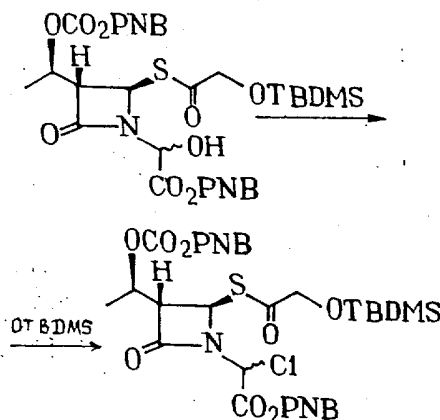


0,34 г 4(R)-трет-бутилдиметилсилилоксиацетилтио-3(S)-[1(R)-пара-нитробензилоксикарбонилоксиэтил]-азетидин-2-она и 0,34 г пара-нитробензилгликоксилата в 10 мл бензола выдерживают при температуре дефлегмирования в течение 2 ч. После выпаривания растворителя чистят осадок путем хроматографирования на колонке, заполненной силикагелем, элюирование осуществляют смесью, состоящей из циклогексана и этилацетата в соотноше-

нии 3:2. В результате получают 0,27 г (выход 56%) соединения, указанного в заголовке.

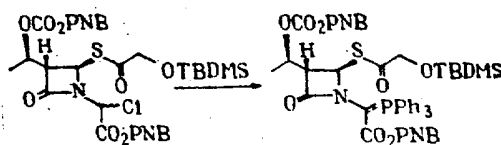
Спектр ЯМР, ( $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ппм): 0,13 (с, 6H, Si  $(CH_3)_2$ ), 0,95 (с, 9H, SiC $(CH_3)_3$ ), 1,47 (d,  $I = 6,5$  Гц, 3H,  $CH_3CH$ ), 3,52 (m, 1H, H-6), 4,27 (с, 2H,  $CH_2O$ ), 4,0-4,6 (m, 2H,  $CHON, CHON$ ) 5,25 (с, 4H, два  $CH_2Ph$ ), 5,1-5,6 (m, 2H,  $CHCH_3$ , H-5), 7,3-8,3 (m, 8H, два Ph -  $NO_2$ ).

Стадия В. 4(R)-Трет-бутилдиметилсилилоксиацетилтио-3(S)-[1(R)-пара-нитробензилоксикарбонилоксиэтил]-1-(1-пара-нитробензилоксикарбонил-1-хлорметил)-азетидин-2-он



Раствор 0,27 г 4(R)-трет-бутилдиметилсилилоксиацетилтио-3(S)-[1(R)-пара-нитробензилоксикарбонилоксиэтил]-1-(1-пара-нитробензилоксикарбонил-1-оксиметил)-азетидин-2-она в 3 мл безводного тетрагидрофурана охлаждают до  $0^\circ C$ . Далее добавляют 0,045 мл пиридина и 0,03 мл тионилхлорида. Спустя 10 мин, полученную смесь фильтруют. В результате выпаривания растворителя получают 0,3 г (выход 93%), соединения, указанного в заголовке, которое используют в таком виде на следующей стадии.

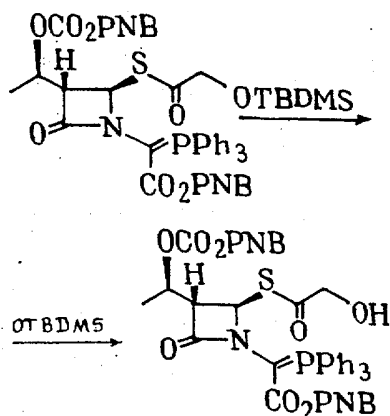
Стадия С. 4(R)-Трет-бутилдиметилсилилоксиацетилтио-3(S)-[1(R)-пара-нитробензилоксикарбонилоксиэтил]-1-(1-пара-нитробензилоксикарбонил-1-трифенилфосфоранилиденметил)-азетидин-2-он



0,3 г 4(R)-трет-бутилдиметилсилил-оксиацетилтио-3(S)-[1(R)-пара-нитробензилоксикарбонилоксиэтил]-1-(1-пара-нитробензилоксикарбонил-1-хлорметил)-азетидин-2-она и 0,45 г трифенилфосфина растворяют в 5 мл дихлорметана и добавляют 2-3 г силикагеля. После выпаривания растворителя силикагель, содержащий соединение, сушат, выдерживают при комнатной температуре в течение 12 ч и затем промывают циклогексаном с целью удаления избыточного количества трифенилфосфина. Продукт, адсорбированный силикагелем, хроматографируют на силикагеле, в качестве элюента используют смесь, состоящую из циклогексана и этилацетата в соотношении 3:2. В результате получают 0,26 г (выход 78%) соединения, указанного в заголовке.

Спектр ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 0,08, 0,15 (два с, 6H,  $\cdot\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0,89, 0,93 (два с, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 1,35 (d, I = 6,5 Гц, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 4,1-4,2 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OSi}$ ), 4,6-5,0 (m, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 5,20 (широкий синглет, 4H, два  $\text{CH}_2\text{-Ph-NO}_2$ ), 7,56 (широкий синглет, 15 H, P ( $\text{Ph}$ )<sub>3</sub>), 7,6-8,4 (m, 8H, два Ph -  $\text{NO}_2$ ).

Стадия Д. 4(R)-Оксиацетилтио-3(S)-[1(R)-пара-нитробензилоксикарбонилоксиэтил]-1-(1-пара-нитробензилоксикарбонил-1-трифенилфосфоранилиденметил)-азетидин-2-он



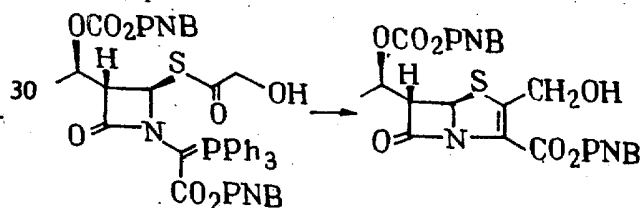
Раствор, содержащий 0,26 г 4(R)-трет-бутилдиметилсилилоксиацетилтио-3(S)-[1(R)-пара-нитробензилоксикарбонилоксиэтил]-1-(1-пара-нитробензилоксикарбонил-1-трифенилфосфоранилиденметил)-азетидин-2-она и 0,07 мл уксусной кислоты в 2 мл безводного тетрагидрофурана, обрабатывают раствором, содержащим 0,18 г

тетрабутиламмоний фторида в 2 мл тетрагидрофурана. После перемешивания полученной смеси при комнатной температуре в течение 1 ч ее разбавляют этилацетатом, промывают водой, насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и снова водой.

После сушки и выпаривания растворителя полученный остаток чистят путем хроматографирования на колонке, заполненной силикагелем, элюируя смесью, состоящей из циклогексана и этилацетата в соотношении 1:3. В результате получают соединение, указанное в заголовке, в количестве 0,13 г, выход 57%.

Спектр ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1,37 (d, I = 6,5 Гц, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 4,2 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4,9 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 5,25 (m, 5H, два  $\text{CH}_2\text{Ph}$ , H-5), 7,55 (с, 15H, P ( $\text{Ph}$ )<sub>3</sub>), 7,6-8,4 (m, 8H, два Ph,  $\text{NO}_2$ ).

Стадия Е. Пара-нитробензил(5R)-2-оксиметил-6(S)-[1(R)-пара-нитробензилоксикарбонилоксиэтил]-2-пенем-3-карбоксилат



Раствор 0,13 г 4(R)-оксиацетилтио-3(S)-[1(R)-пара-нитробензилоксикарбонилоксиэтил]-1-(1-пара-нитробензилоксикарбонил-1-трифенилфосфоранилиденэтил)-азетидин-2-она в 10 мл ксилола дефлегмируют в атмосфере азота в течение 1 ч. В результате выпаривания растворителя и очистки с помощью препаративного хроматографирования в тонких пленках на силикагеле получают 50 мг (выход 57%) соединения, указанного в заголовке.

$(\alpha)_D^{20} = 266^\circ$  (с 1,3,  $\text{CHCl}_3$ ).

Спектр ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1,51 (d, I = 6,5 Гц, 3H,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ), 3,55 (широкий синглет, 1H, OH), 3,97 (dd, I = 2,0, 8,0 Гц, 1H, H-6), 4,68 (с, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 5,19 (dq I = 6,5, 8,0 Гц, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 5,25-5,45 (m, 4H, два  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5,65 (d, I = 2,0 Гц, 1H, H-5), 7,4-8,5 (m, 8H, два Ph  $\text{NO}_2$ ).

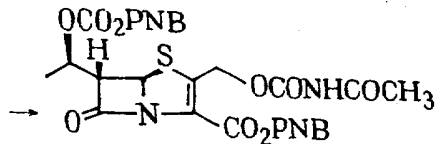
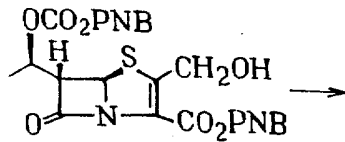
Масс-спектр (FD) м/л 559.

УФ-спектр  $\lambda$  макс. ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ): 269 нм ( $\epsilon$  17,000), 323 (6800).



ИК-спектр ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1795, 1755, 1710.

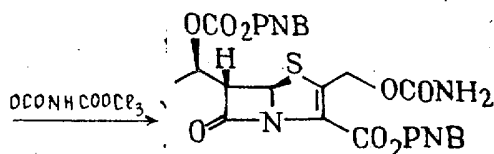
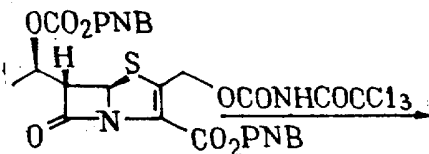
Стадия Ф. Пара-нитробензил(5R)-2-(N-трихлорацетилкарбамоилксиметил)-6(S)-[1-(R)-пара-нитробензил-оксикарбонилксиэтил]-2-пенем-3-карбоксилат



К раствору, содержащему 50 мг пара-нитробензил(5R)-2-оксиметил-6(S)-[1(R)-пара-нитробензилоксикарбонилксиэтил]-2-пенем-3-карбоксилата в 1 мл очищенного ацетона, охлажденному до  $0^\circ\text{C}$ , добавляют по каплям раствор 0,06 мл трихлорацетилизотиоцианата в 1 мл очищенного ацетона. Спустя 20 мин, выпаривают растворитель и получают 67 мг (выход 100%), соединения, указанного в заголовке.

Спектр ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ппм): 1,50 (d, I = 6,0 Гц, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 4,00 (dd, I = 2,0, 8,0 Гц, 1H, H-6), 5,1-5,9 (m, 8H, H-5,  $\text{CHO}$ , два  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 7,5-8,4 (m, 8H, два  $\text{Ph NO}_2$ ) 8,90 (широкий синглет, 1H, NH).

Стадия Г. Пара-нитробензил(5R)-2-карбамоилксиметил-6(S)-[1(R)-пара-нитробензилоксикарбонилксиэтил]-2-пенем-3-карбоксилат



100 мг пара-нитробензил(5R)-2-(N-трихлорацетилкарбамоилксиметил)-6(S)-[1(R)-пара-нитробензилоксикарбонилксиэтил]-2-пенем-3-карбоксилата растворяют в 4 мл метанола. Затем добавляют силикагель (40-63  $\mu\text{m}$ ), по-

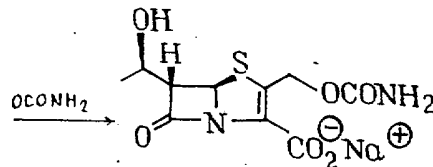
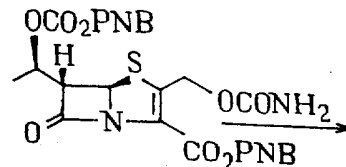
лученную смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре, фильтруют и затем промывают ацетоном. После выпаривания растворителя из фильтрата остаток чистят с помощью препаративного хроматографирования в тонких пленках на силикагеле, в качестве элюента используют смесь циклогексана и этилацетата в соотношении 3:7 с получением в результате 33 мг, (выход 61%) соединения, указанного в заголовке.

$(\alpha)_D^{20} = +50^\circ$  ( $c = 2,4$ , ацетон).

Спектр ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ппм): 1,48 (d, I = 6,5 Гц, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 3,95 (dd, I = 2,0, 8,0 Гц, 1H, H-6), 4,85 (широкий синглет, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 5,1-5,5 (m, 7H,  $\text{CHCH}_3$ , два  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 5,64 (d, I = 2,0 Гц, 1H, H-5), 7,4-8,5 (m, 8H, два  $\text{Ph NO}_2$ ).

ИК-спектр (KBr r ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1795, 1750, 1710.

Стадия Н. Натрий (5R)-2-карбамоилксиметил-6(S)-[1(R)-оксиэтил]-2-пенем-3-карбоксилат



30 мг пара-нитробензил(5R)-2-карбамоилксиметил-6(S)-[1(R)-пара-нитробензилоксикарбонилксиэтил]-2-пенем-3-карбоксилата растворяют в 3 мл этилацетата. Затем добавляют 2 мл воды, 4,2 мг  $\text{NaHCO}_3$  и 45 мг 5% палладия на угле. Полученную смесь подвергают гидрогенизации при комнатной температуре в течение двух часов. После фильтрации через кизельгур водную фазу промывают небольшим количеством холодного этилацетата, фильтруют через фильтрационный патрон фирмы Waters Sep-Pak  $\text{C}_{18}$  и лиофилизуют. Остаток чистят хроматографированием с обратной фазой на фильтрационном патроне Waters Sep-Pak  $\text{C}_{18}$ , элюируя водой. В результате получают 8 мг (выход 52%) соединения, указанного в заголовке.

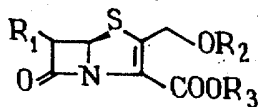
УФ-спектр,  $\lambda$  макс. ( $H_2O$ ): 259 нм ( $\epsilon$  3600), 308 (5400).

Спектр ЯМР ( $D_2O$ ),  $\delta$  (ppm): 1,31 (d, I = 6,5 Гц, 3H,  $CH_3CH$ ), 3,91 (dd, I = 1,5, 6,0 Гц, 1H, H-6, 4,25 (m, 1H,  $CHON$ ), 5,02, 5,36 (два  $\alpha$ , 2H,  $CH_2OCO$ ), 5,66 (d, I = 1,5 Гц, 1H, H-5);

( $\alpha$ ) $_D^{20} = +143^\circ$  (c, 0,96  $H_2O$ ).

### Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

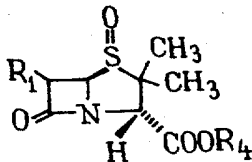
Способ получения оптически активных пепенов общей формулы (I)



где  $R_1$  - 1-окси- $C_1$ - $C_4$ -алкил;

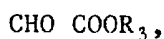
$R_2$  - водород, ацетил или карбомильная группа, не обязательно защищенная трихлор-ацетильной группой;

$R_3$  - водород или *p*-нитробензил, или в случае, когда  $R_3$  - водород, их солей с щелочными металлами превращением соединения общей формулы (II)



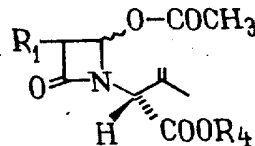
где  $R_1$  - указан выше;

$R_4$  -  $C_1$ - $C_4$ -алкил, в 3,4-дизамещенный 1-(1- $C_1$ - $C_4$ -алкоксикарбонил-2-метил-2-пропенил)-азетидин-2-он на первой стадии и его изомеризацией в 3,4-дизамещенный 1-(1- $C_1$ - $C_4$ -алкоксикарбонил-2-метил-1-пропенил)-азетидин-2-он под действием триэтиламина в среде дихлорметана при  $5^\circ C$  на второй стадии, с применением последовательных стадий взаимодействия 3,4-дизамещенного азетидинона-2 с соединением общей формулы (III)



где  $R_3$  - указан выше, в бензоле при  $70 - 100^\circ C$ , хлорирования образующегося 3,4-дизамещенного 1-(1- $R_3$ -оксикарбонил-1-оксиметил)-

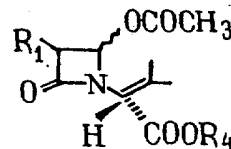
-азетидинона-2 тионилхлоридом в присутствии пиридина при  $(-5) - (0)^\circ C$  и взаимодействия образующегося 3,4-дизамещенного 1-(1- $R_3$ -оксикарбонил-1-хлорметил)-азетидин-2-она с трифенилфосфином при  $40 - 60^\circ C$  и с применением циклизации 3,4-дизамещенного 1-(1- $R_3$ -оксикарбонил-1-трифенилфосфоранилиденметил)-азетидин-2-она нагреванием в среде ароматического углеводорода и выделения целевого продукта, отличающийся тем, что, с целью повышения выхода и расширения ассортимента целевых продуктов, соединение формулы (II) путем взаимодействия с уксусной кислотой и триметилфосфитом в среде толуола превращают в 3,4-дизамещенный 1-(1- $C_1$ - $C_4$ -алкоксикарбонил-2-метил-2-пропенил)-азетидин-2-он общей формулы (IV)



25

30

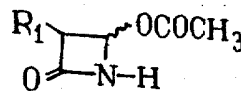
где  $R_1$  и  $R_4$  указаны выше, образующийся в результате его изомеризации 3,4-дизамещенный 1-(1- $C_1$ - $C_4$ -алкоксикарбонил-2-метил-1-пропенил)-азетидин-2-он общей формулы (V)



35

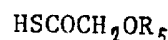
40

где  $R_1$  и  $R_4$  указаны выше, обрабатывают перманганатом калия при желании в присутствии перйодата натрия, образующееся соединение общей формулы (VI)



50

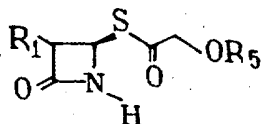
где  $R_1$  указаны выше, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы (VII)



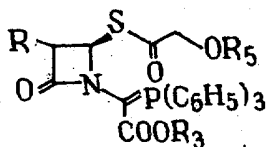
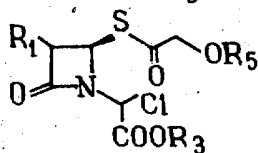
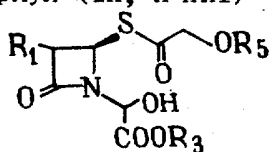
55

где  $R_5$  - трет-бутилдифенилсиллил или трет-бутилдиметилсиллил,

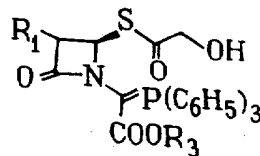
образующийся 3,4-дизамещенный азети-  
динон-2 общей формулы VIII



где  $R_1$  и  $R_5$  указаны выше значе-  
ния,  
подвергают последовательным стадиям  
взаимодействия с соединением форму-  
лы (III) хлорирования и взаимодейст-  
вия с трифенилфосфином с последова-  
тельным образованием соответственно  
общих формул (IX, X и XI)



где  $R_1$ ,  $R_3$  и  $R_5$  указаны выше,  
в соединении общей формулы (XI) уда-  
ляют группу, защищающую оксигруппу,  
и циклизации подвергают образующий-  
ся 3,4-дизамещенный 1-(1- $R_3$ -оксикар-  
бонил-1-трифенилфосфоранилиденметил)-  
азетидинон-2 общей формулы XII



где  $R_1$  и  $R_3$  указаны выше,  
в среде толуола или ксилола в качест-  
ве органического растворителя при  
80-150°C с выделением целевого про-  
дукта, где  $R_2$  - водород, или его об-  
рабатывают уксусным ангидридом при  
комнатной температуре в метиленхлори-  
де в присутствии пиридина или три-  
хлорацетилизотиоцианатом в ацетоне и  
в случае необходимости удаляют за-  
щитную группу обработкой силикагелем  
в метаноле или водородом в этилаце-  
тате в присутствии 5%-ного палладия  
на угле и в случае необходимости це-  
левой продукт, где  $R_3$  - водород, вы-  
деляют в виде его соли с щелочным  
металлом путем обработки основанием.

Редактор М. Недолуженко

Составитель З. Лапытова  
Техред М. Ходанич

Корректор О. Кравцова

Заказ 1588/58

Тираж 370

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР  
по делам изобретений и открытий  
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4