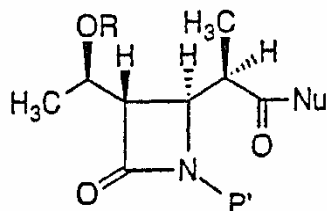


Настоящее изобретение относится к способу получения I-бета-метилкарбапенемов. I-Бета-метилкарбапенемы являются хорошо известными антибиотиками, используемыми для лечения грам-отрицательных и грам-положительных бактериальных инфекций широкого спектра. См., например, патент США 4 962 103, выданный 9 октября 1990 г.; патент США 4 933 333, выданный 12 июня 1990 г.; патент США 4 943 569, выданный 24 июля 1990 г.; патент США 5 122 604, выданный 16 июня 1992 г.; патент США 5 034 384, выданный 23 июля 1991 г.; патенты США ('256) и 5 011 832, выданные 30 апреля 1991 г.

В литературе описано много способов получения промежуточных соединений бета-метилкарбапенема формулы У1:



VI

Tetrahedron Letters, Vol.26, № 39, pp. 4739-4742, 1985; J.Am. Chem.Soc.1986,108, pp. 4673-4675; Tetrahedron Letters, Vol.27, № 19, pp. 2149-2152, 1986; Tetrahedron Letters, Vol.27, № 51, pp 6241-6244, 1986; Can.J.Chem. 65, 2140(1987); J.Org.Chem. 1987, 52, 3174-3176; J.Org.Chem. 1987, 52,2563-2567; J.Org.Chem. 1987, 52, 5491-5492; Tetrahedron Letters, Vol.28, № 1, pp 83-86, 1987; Tetrahedron Letters, Vol.28, № 5, pp 507-510, 1987; Tetrahedron Letters, Vol.28 № 17, pp 1857-1860, 1987; Tetrahedron Letters, Vol.28 № 52, pp 6625-6628, 1987; Can.J.Chem. 66,1400 (1988); Can.J.Chem. 66,(1988); J. Chem.Soc. Chem. Commun.,1988; J.Org.Chem 1988, 53, 2131-2132; J.Org.Chem 1988,53, 4154-4156; Tetrahedron, Vol.44, № 8, pp 2149-2165, 1988; Tetrahedron Letters, Vol. 29,№ 1, pp 61-64, 1988; Tetrahedron Letters, Vol. 29, № 49, pp 64461-6464, 1988;Tetrahedron Letters, Vol. 29, № 48, pp 6345-6348, 1988; Chemistry Letters, pp 445-448, 1989; J. Chem.Soc. Perkin Trans. I 1989; J.Org.Chem 1989, 54, 2103-2112; Tetrahedron Letters, Vol. 30, № 1, pp 113-116, 1989; Tetrahedron Letters, Vol. 31, № 2, pp 271-274, 1990; Tetrahedron Letters, Vol. 31, № 4, pp 549-552, 1990; Chem. Pharm. Bull.39(9) 2225-2232(1991); Tetrahedron, Vol.47, № 16/17, pp 2801-2820, 1991; Tetrahedron: Asymmetry, Vol.2, № 4, pp 255-256, 1991; Tetrahedron Letters, Vol. 32, № 19, pp 2143-2144, 1991; J.Org.Chem 1992, 57, 2411-2418; Tetrahedron, Vol.48, № 1, pp 55-66, 1992.

Предшествующие методы стереоселективного получения β -метилкарбапенемов включают в себя:

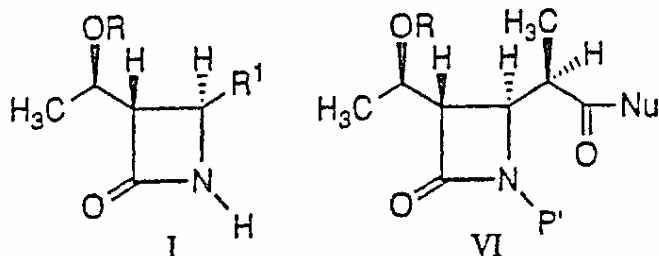
- (1) гидрогенизацию 4-(2-пропенил)замещенного азетидиона;
- (2) стереоселективное протонирование иона енолята;
- (3) реакцию 4-ацетоксиазетидинона с хиральным енолятом.

Указанные методы требуют трудоемкого многостадийного получения промежуточных соединений (1) и/или реагентов (3), утомительного манипулирования с высокореактивными промежуточными соединениями при низкой температуре (2); или использования дорогостоящих реагентов (2,3).

Настоящее изобретение откосится к универсальному способу получения β -метильовых промежуточных соединений (У1, схема I),

осуществляемому в четыре стадии с высокой степенью стереоселективности и с использованием легкодоступных исходных материалов.

Краткое описание изобретения.



где

R и P' являются защитными группами;

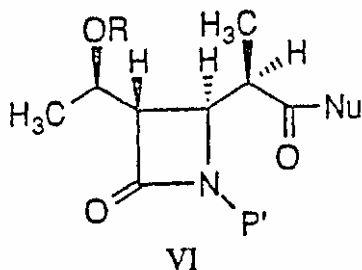
R' является сложным эфиром метилмалоновой кислоты, а

Nu является нуклеофильной группой.

Раскрывается также способ получения промежуточных соединений.

Подробное описание изобретения.

В одном из вариантов своего осуществления, настоящее изобретение относится к способу получения промежуточных соединений бета-метилкарбапенема формулы У1:

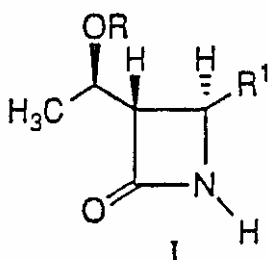


где:

R представляет собой: (a) водород, (b) метил или (c) гидроксизащитную группу, такую как триорганосилил, включая три- C_{1-4} -алкилсилил, фенил-ди- C_{1-4} -алкилсилил и дифенил-моно- C_{1-4} -алкилсилил; и изопропилдиметилсилил; и трет-бутилдиметилсилил; и

P' представляет собой азотную защитную группу, такую как триорганосилил, включая три- C_{1-4} -алкилсилил, фенил-ди- C_{1-4} -алкилсилил, и дифенил-моно- C_{1-4} -алкилсилил, включая трет-бутилдиметилсилил; и изопропилдиметилсилил; причем указанный способ включает в себя:

(a) реакцию взаимодействия соединения формулы I:



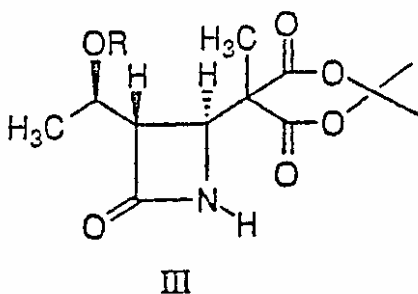
где R' представляет собой:

(a) $-O-C(0)-R''$, где R'' является C_{1-6} -алкилом, аллилом и замещенным фенилом, где заместитель представляет собой водород, C_{1-3} -алкил, галогено, нитро, циано или C_{1-3} -алкокси;

(b) $-S(O)_n - R^2$, где $n = 1$ или 2 а R^2 является либо ароматической группой (такой как фенил, бифенил, нафтил), которая может быть, но не обязательно, замещенной, например, галидом (таким как хлорид или бромид); либо C_{1-4} -алкилом;

(c) галоген, включая Cl и Br;

в инертном растворителе с 2,2,5-триметил-1,3-диоксан-4,6-дионом и основанием с получением, в результате, соединения формулы III:



Защитными группами R и P', которые могут быть использованы в целях настоящего изобретения, являются (но не ограничиваются ими) триорганосилилы, определенные выше; причем, могут быть использованы и другие подходящие группы, описанные в Protecting

Groups In Organic. Synthesis, Theodora W. Green (John Wiley and Sons, 1981.

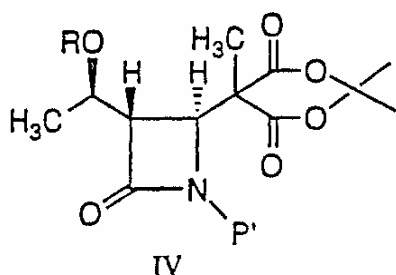
Для осуществления настоящего изобретения в качестве инертных растворителей может быть использован широкий ряд нереакционноспособных солюбилизирующих агентов, включая ароматические растворители, такие как бензол, толуол и ксилол; эфирные растворители, включая диэтиловый простой эфир, ди- n -бутиловый и диизо-пентилловый простые эфиры, анизол, циклические простые эфиры, такие как тетрагидропиран, 4-метил-1,3-диоксан, дигидропиран, тетрагидрофуран, метиловый эфир, этиловый эфир, фуран, 2-этокситетрагидрофуран и тетрагидрофуран (ТГФ); сложноэфирные растворители, такие как этил- и изопропилацетат; галогенуглеводородные растворители, такие как моно- или дигалоген- C_{1-4} -алкил; спирты, такие как C_{1-6} алканол; C_{6-10} -линейные, разветвленные или циклические углеводородные растворители, такие как гексан и толуол; и азотсодержащие растворители, такие как N,N-диметилацетамид, N,N-диметилформамид и ацетонитрил.

Для осуществления настоящего изобретения в качестве оснований могут быть использованы карбонаты щелочных металлов, например, K_2CO_3 , и третичные C_{1-4} -алкиламины, например, триэтиламин.

Молярное соотношение соединения формулы I к метил-кислоте Мелдрума (Meldrum) должно составлять приблизительно 1:1 или более. Молярное соотношение соединения формулы I к основанию должно составлять приблизительно 0,8 - 1,2:1. Вышеописанная реакция может быть проведена при температуре приблизительно 0-60°C, а предпочтительно при 40°-50°C. Реакцию осуществляют в течение периода времени от 1 мин. до 2 часов, а обычно в течение 14 часов, до тех пор, пока реакция не завершится.

Указанный способ также включает в себя:

(b) реакцию взаимодействия соединения формулы III в апротонном растворителе с основанием-акцептором, галидом щелочного металла и три-органогалогенсиланом с получением соединения формулы IV:

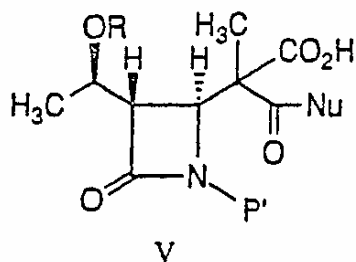


В соответствии с настоящим изобретением апротонным растворителем является N,N-ди- C_{1-6} -алкилкарбониламид, такой как N,N-диметилформамид (ДМФ), толуол, тетрагидрофуран и дихлорметан. Основанием-акцептором является пиррол, пиридин, пирролидин, N,N-ди- C_{1-3} -алкиламинопиридин, такой как N, N-диметил-аминопиридин; три- C_{1-4} -алкиламин, такой как триэтиламин и имидазол. Галидом щелочного металла может быть иодид, бромид или хлорид натрия, калия или лития. Три-органогалогенсиланом является три- C_{1-4} -алкилгалогенсилан, такой как бутилдиметилсилилхлорид; фенил-ди- C_{1-4} -алкилгалогенсилан и дифенил- C_{1-4} -алкилгалогенсилан, где галогеном является хлорид, бромид и иодид. Отношение соединения формулы III к силану составляет приблизительно 1:1 или менее. Молярное отношение силана к основанию-акцептору составляет приблизительно 1:1 или менее. Отношение силана к галиду составляет приблизительно 1:1 или менее.

Эту реакцию осуществляют при 0-70°C до тех пор, пока реакция не завершится, т.е. в течение 2 - 72 часов.

Кроме того, указанный способ включает в себя:

(c) реакцию взаимодействия соединения формулы IV в инертном растворителе или в C_{1-6} -алканоле с основанием и нуклеофилом формулы Nu X с получением после подкисления соединения формулы V:



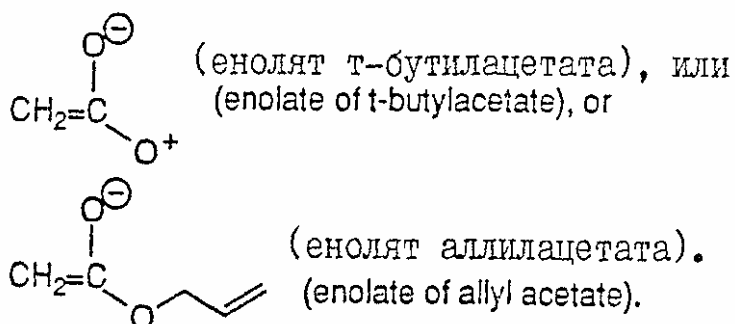
Инертным растворителем является растворитель, описанный выше.

В соответствии с настоящим изобретением C_{1-6} g-алканолом может быть метиловый, этиловый, пропиловый, изопропиловый, бутиловый и изобутиловый спирт. Основанием может быть гидроксид щелочного металла, например, гидроксид калия, лития или натрия; карбонат щелочного металла, например, карбонат натрия или калия. Подкисление может быть осуществлено любой подходящей кислотой, такой как минеральная кислота, например, HCl, H_2SO_4 , или органическая кислота, например, уксусная или муравьиная кислота.

Отношение соединения формулы IV к основанию должно составлять приблизительно 1:1 или менее, а отношение к кислоте, используемой для подкисления, должно составлять приблизительно 1:2.

Отношение соединения формулы IV к нуклеофилу должно составлять приблизительно 1:1 или более. Реакцию осуществляют от -20° до 25°C, в основном, до полного завершения, в течение 10 - 100 минут.

При этом следует отметить, что выбор конкретного нуклеофила не имеет решающего значения для целей настоящего изобретения. В качестве нуклеофила формулы Nu X могут быть использованы соли щелочных металлов, такие как алкоксиды, тиолаты и енолаты. Так, например, X может быть Na, K, Li и Cs, а Nu может быть R^2O^- , где R^2 является водородом, C_{1-6} -алкилом и замещенным C_{1-6} -алкилом и фенилом.



Кроме того, в случае R^2S -, R^2 может иметь заместители во 2-положении карбапенема, как это имеет место в коммерчески доступных или других активных карбапенемовых антибиотиках.

Таким образом, в одном из вариантов настоящего изобретения предусматривается использование соединений и способа, проиллюстрированных ниже на схемах 1 и 2.

Как показано на схеме 1, соединение a подвергают стереоселективному декарбоксилированию, в результате чего получают соединение b. Затем соединение b превращают в активный антибиотик-хорошо известный специалистам способом. См. Shih D.N., et al., Heterocycles 1984, 21, 79. Аналогичным образом, как показано на схеме 2, соединение a подвергают стереоселективному декарбоксилированию, в результате чего получают тиокетон b', который затем превращают в активный антибиотик хорошо известным специалистам способом. См. Greenlee, et al., Heterocycles 1989, 28, 195, и работы, указанные в настоящем описании.

В соответствии с настоящим изобретением нуклеофилом являются (но не ограничиваются ими) $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{t-Bu}$, серо- или кислород-содержащие группы - SR^2 и $-\text{OR}^2$, где R^2 выбирают из группы, включающей в себя: водород; прямой или разветвленный низший алкил, имеющий 1-10 атомов углерода; алкенил алкинил, имеющий 2-10 атомов углерода; циклоалкил, имеющий 3-6 атомов углерода; циклоалкилалкил, где циклоалкильная часть содержит 3-6 атомов углерода, а алкильная часть содержит 1-10 атомов углерода; алкилциклоалкил, где алкильная часть содержит 1-6 атомов углерода, а циклоалкильная часть содержит 3-6 атомов углерода; арил, такой как фенил и нафтил; аралкил, такой как бензил,

Схема I
SCHEME 1

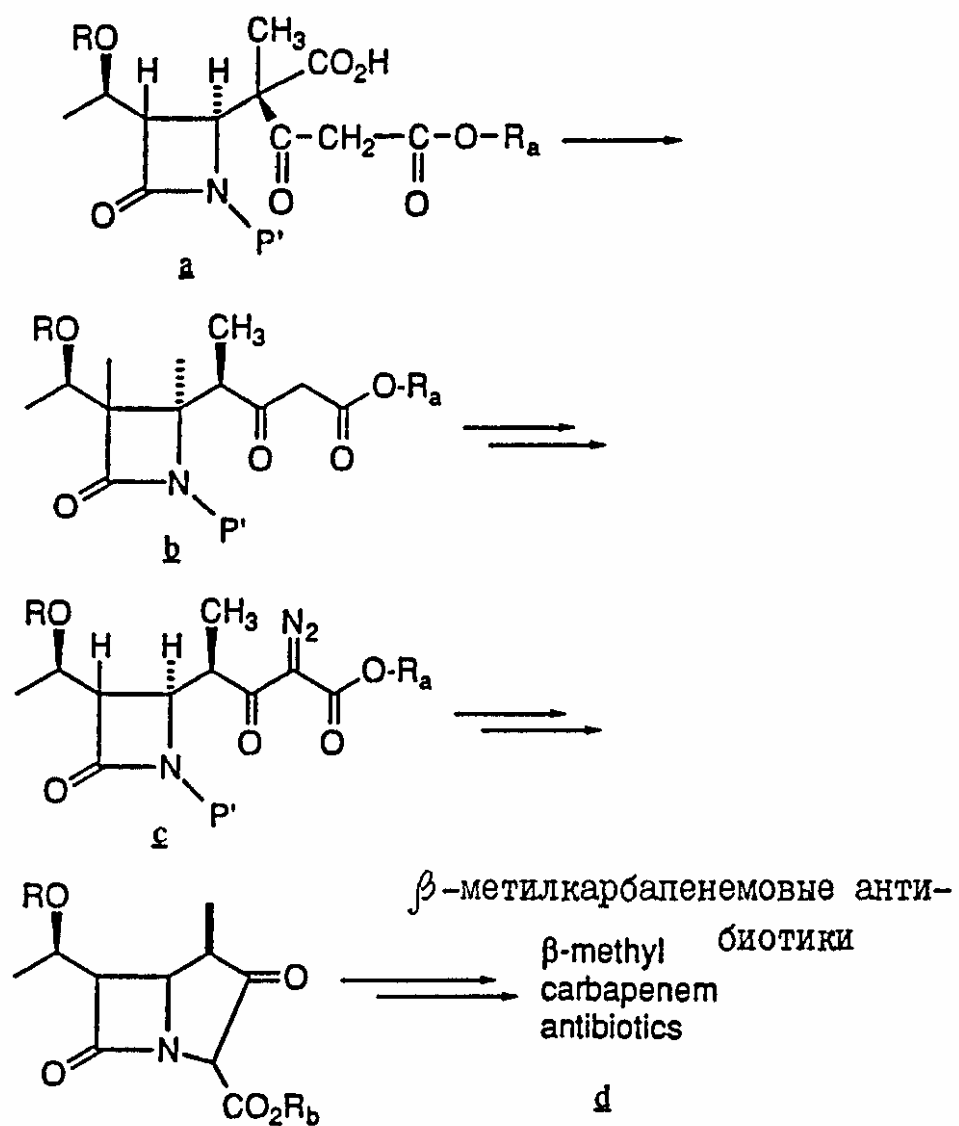
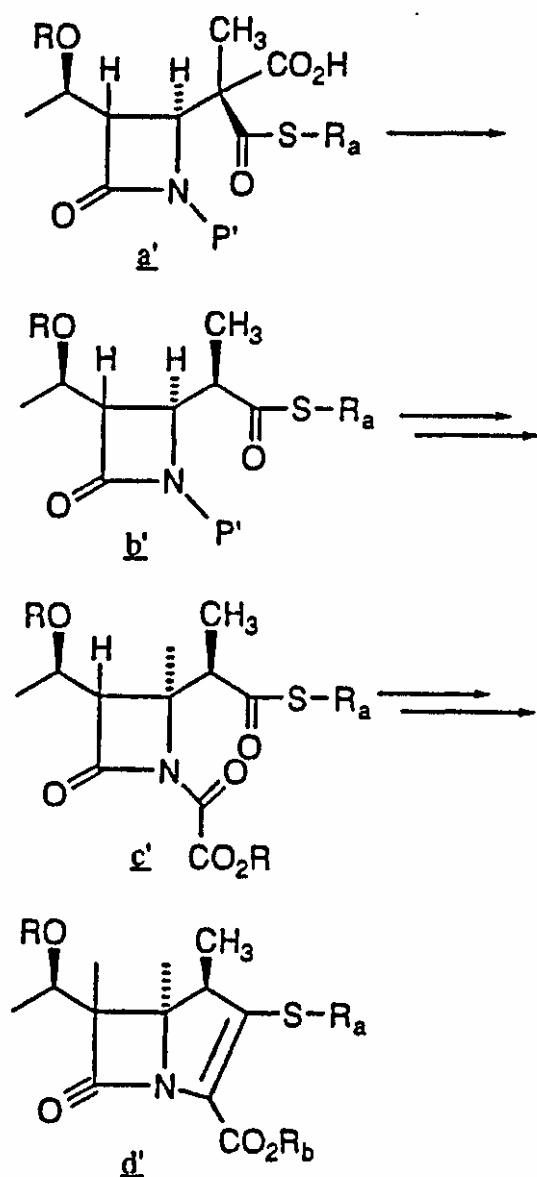
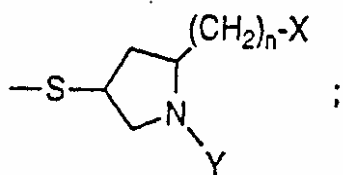


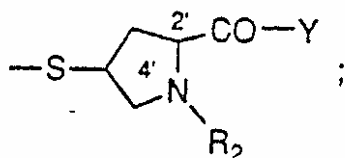
Схема 2
SCHEME 2



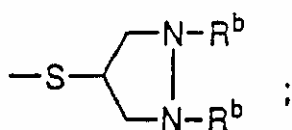
фенетил и т.п.; гетероцикл (насыщенный и ненасыщенный), содержащий моно- и бициклические структуры, имеющие 5-10 атомов на кольце, где один или несколько гетероатомов выбирают из кислорода, азота и серы, например, такой как тиофен, имидазол, тетразолил, фурил и т.п.; гетероциклический алкил, содержащий вышеуказанные гетероциклические части и алкильную часть, имеющую 1-10 атомов углерода; при этом заместитель (или заместители) для вышеупомянутых радикалов выбирают из группы, включающей в себя amino; гидроксил; циано; карбоксил; нитро; хлор; бром; фтор; низшую алкоксигруппу, имеющую 1-6 атомов углерода; меркапто; пергалогено(низший)алкил, такой как трифторометил; (низший)алкил-тио; гуанидино; амидано; сульфамойл; и N-замещенные сульфамойл, амидино и гуанидино, где заместителем является низший алкил, имеющий 1-6 атомов углерода, или арил, имеющий 6-10 атомов углерода. Например, арильные группы могут представлять собой радикалы R^2 (но не ограничиваются ими), определенные в патенте США 4 962 103 (выданном 9 октября 1990 г.), где $-\text{SR}^2$ является:



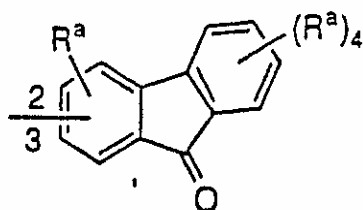
определенные в патентах США 4 933 333, 4 943 569 и 5 122 604,
где $-\text{SR}^2$ является:



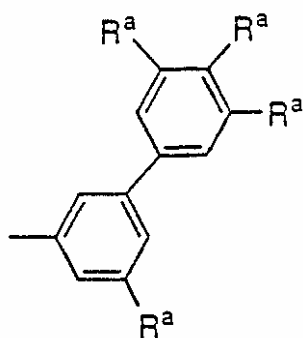
определенные в патенте США 4 866 171 (выданном 12 сент 1989 г.),
где $-\text{SR}^2$ является:



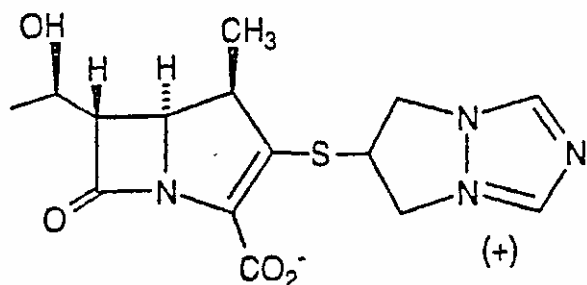
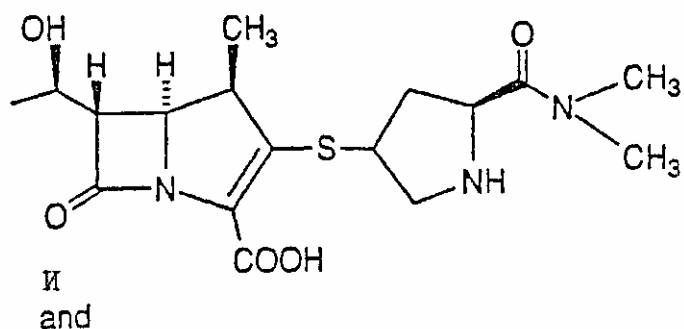
определенные в патенте США 5 034 384 (выданном 23 июля 1991 г.),
где R^2 является:



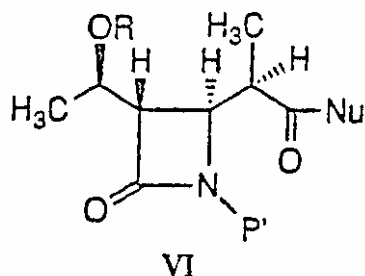
за определенные в патенте США 5 011 832 (выданном 30 апреля 1991г), где R^2 является:



Все указанные работы вводятся в настоящее описание в качестве ссылок. Конкретные заместители на указанных арильных группах могут быть проиллюстрированы нижеследующими структурами, раскрытыми в вышеуказанных работах:



Кроме того, рассматриваемый способ включает в себя: (d) реакцию взаимодействия соединения формулы У в эфирном или сложноэфирном растворителе со слабым основанием с получением соединения формулы УI:



В соответствии с настоящим изобретением сложноэфирными растворителями являются этилацетат и изопропилацетат, а простыми эфирными растворителями являются растворители, указанные выше, включая метил-трет-бутиловый эфир. В качестве слабой кислоты могут быть использованы уксусная и муравьиная кислоты. Молярное отношение соединения формулы У к кислоте должно составлять 1:1 или более. Данная реакция может протекать при температуре от 10° до 150°С в течение 10 - 120 минут, в основном, до полного завершения.

Вторым объектом настоящего изобретения являются промежуточные соединения формул III, IV и У.

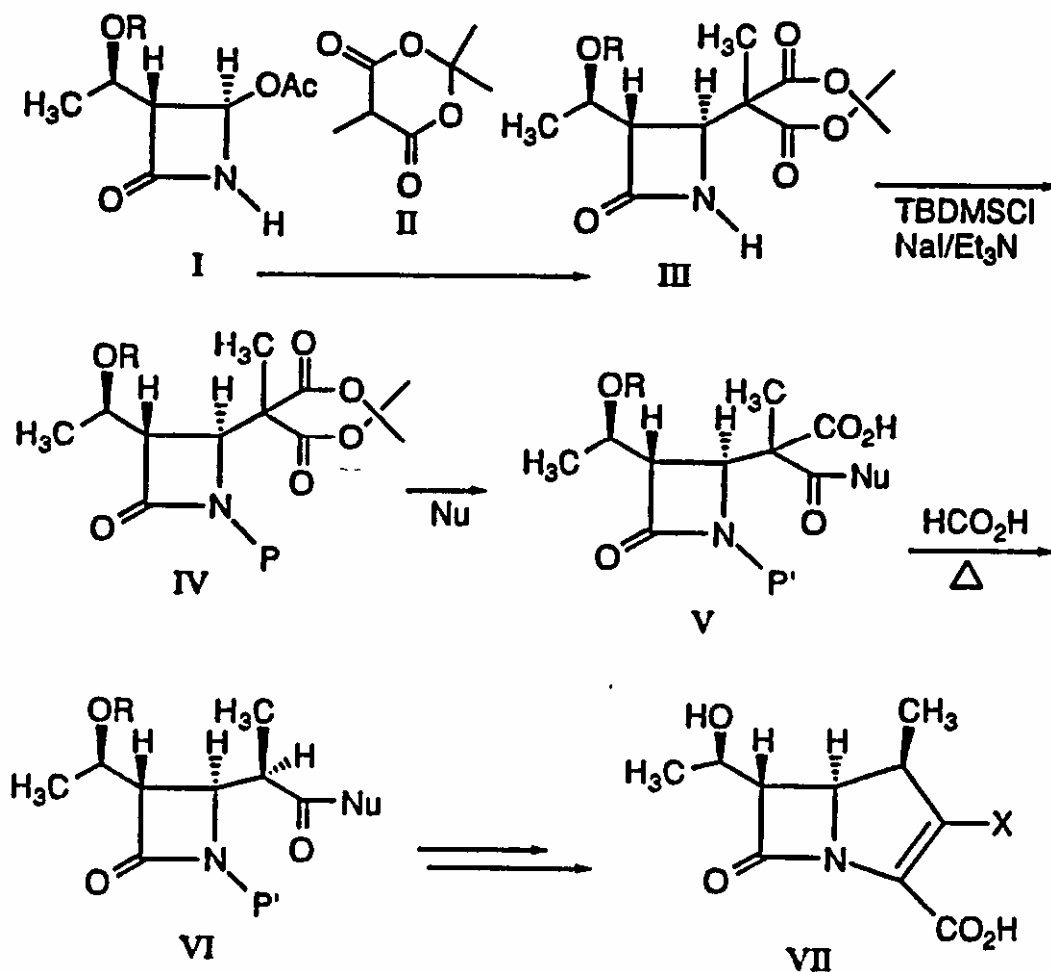
Настоящее изобретение подробно проиллюстрировано на нижеприведенной схеме 3 и в последующих примерах.

4-Ацетоксизетидинон I (схема 3) подвергают реакции с метил-кислотой Мелдрума II (2,2,5-триметил-1,3-диоксан-4,6-дион), в результате чего получают β-лактамы III. После силилирования соединения III с использованием т-бутилдиметилсилилхлорида/триэтил-амин/иодида натрия получают N-силилированный аддукт IV. В результате реакций этого аддукта IV с нуклеофилом получают производное карбоновой кислоты У, которое затем подвергают стереоселективному декарбоксилированию и получают β-метилазетидинон УI, который является предшественником, используемым для синтеза β-метилкарбапенемовых антибиотиков. Использование указанного промежуточного соединения УI проиллюстрировано выше на схемах 1 и 2.

Пример 1. Получение аддукта III кислоты Мелдрума

2,2,5-триметил-1,3-диоксан-4,6-дион II (17,4г, 110 мМ), 4-ацетокси-азетидинон 1 (28,7г, 100мМ) и K₂CO₃ (15,2г, 110мМ) смешивали в безводном ацетонитриле (150мл, KF=5,6мг/мл) и эту смесь выдерживали 14 часов при температуре 45°-50°С. После завершения перемешивания реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду(150мл). Органический

SCHEME 3



слой отделяли, а водный слой подвергали обратному экстрагированию ацетонитрилом (100мл). После этого объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100мл) и концентрировали приблизительно до объема 50мл. Полученную смесь разводили гептаном (200мл) и концентрировали до объема 50мл. Затем добавляли еще 150мл гептана и полученную смесь выдерживали при комнатной температуре для кристаллизации. Полученный продукт собирали путем фильтрации, промывали 50мл гептана и осушали в вакууме при 40°-50°С в течение 15 часов, в результате чего получали беловатое кристаллическое твердое вещество (30,9г, 80,2мМ). Второй сбор продукта получали путем концентрирования объединенного фильтрата, затем промывали приблизительно до объема 50мл и выдерживали при комнатной температуре. Таким образом получали 2,07г (5,4мМ) продукта в виде белых твердых хлопьев. Объединенный выход составлял 85,6%. Т.пл. 78°-83°С (с разложением).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 6,19 (1H, шир., NH), 4,20 (1H, дкв., J = 3,7 и 6,4Гц), 4,15 (1H, д, J=2,1Гц, 3,54 (1H, дд, J =2,1 и 3,7Гц), 1,77 (3H, с, CH₃), 1,73 (3H, с, CH₃), 1,62 (3H, с, CH₃), 1,17 (3H, д, J =6,4Гц), 0,85 (9H, с, Si -t-Bu), 0,06 и 0,05 (6H, 2с, 2 Si-CH₃);

¹³C-ЯМР (CDCl₃): 168,91, 168,51, 167,72, 105,47, 64,70, 61,22, 55,63, 50,99, 30,04, 28,28, 25,78, 22,82, 18,60, 17,95, -4,32, -4,94.

Пример 2. Получение соединения IV

Азетидион III (7,7г, 20мМ) растворяли в диметилформамиде (100мл, KF=10мг/мл) и последовательно добавляли (NaI (6,6г,44мМ), триэтиламин (8,4мл, 60мМ) и N,N-диметиламинопиридин (0,25г, 2мМ). Полученную смесь перемешивали в течение 5 минут и добавляли одной порцией 6,6г (44мМ) т-бутилдиметилсилилхлорида. Затем эту смесь перемешивали в течение 48 часов при комнатной температуре и 15 часов при температуре 50°-60°С. После завершения перемешивания, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (100мл). Полученную смесь экстрагировали гексаном (2 x 100мл). Объединенные экстракты промывали 100мл 1Н водного раствора соляной кислоты и 100мл воды, а затем концентрировали досуха. Полученный маслообразный остаток растворяли в 2-пропанол (40мл) и по капле добавляли 40мл воды. После добавления по капле еще 40мл воды смесь выдерживали при комнатной температуре для кристаллизации. Образовавшийся продукт

собирали фильтрованием и осушали в вакууме в течение 15 часов при 40°-50°С. Таким образом получали светло-оранжевое твердое кристаллическое вещество (8,4г, 16,8мМ). Выход = 84,1%. Т. пл. 73°-74°С (с разложением).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 4.32 (IH, д, J =2,2Гц), 3.96 (IH, дкв., J=5,9 и 9,4Гц), 3.66 (IH, дд, J =2,2 и 9,4Гц), 1.79 (6H, с, 2CH₃), 1.71 (3H, с, CH₃), 1.34 (3H, д, J =5,9Гц), 0.95 и 0.91 (18H, 2с, 2Si-t-Bu), 0.25, 0.14, 0.12 и 0.11 (12H, 4с, 4Si-CH₃);

¹³C-ЯМР (CDCl₃): 173.72, 168.56, 167.44, 105.43, 68.39, 63.13, 60.92, 50.45, 29.80, 28.09, 26.67, 25.95, 23.61, 23.03, 19.06, 18.02, -4.38, -4.76, -4.90.

Пример 3. Гидролиз силилированного аддукта IV

Аддукт IV (2,5г, 5мМ) растворяли в ТГФ (10мл) и раствор охлаждали до 0°С. Затем к раствору по капле добавляли 10мл (10мМ) IH водного раствора NaOH, поддерживая внутреннюю температуру ниже 5°С. После этого смесь отстаивали в течение часа при 0°С и по капле добавляли раствор NaOH (2мл, 2мМ). После завершения добавления, смесь подкисляли путем добавления муравьиной кислоты (1,1мл, 30мМ) и экстрагировали этилацетатом (40мл). Полученный раствор использовали в последующей стадии. Двухосновная кислота может быть выделена путем концентрирования растворителя с последующей кристаллизацией полученного твердого вещества из смеси метанол/вода. Температура плавления данного продукта составляет 97°-99°С (с разложением).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 4,39 (IH, с), 4,07 (IH, кв., J =6,5Гц), 3,29 (IH, д, J =6,2Гц), 1,28 (3H, д, J =7,6Гц), 0,95 и 0,90 (18H, 2с, 2 Si-t-Bu), 0,28, 0,14 и 0,11 (12H, 3с, 4 Si-CH₃).

¹³C-ЯМР (CD₃OD): 176.79, 173.78, 67.94, 62.15, 57.81, 27.21, 26.59, 20,14, 19.01, 17.71, -3.77, -4.46.

Пример 4. Метанолиз силилированного аддукта IV

Аддукт IV (1,50г, 3мМ) растворяли в метаноле (20мл) и раствор охлаждали до 0°С. После этого к раствору тремя порциями добавляли K₂CO₃ (0,86г, 6,2мМ) и полученную смесь выдерживали в течение часа -при комнатной температуре. Эту реакционную смесь гасили путем добавления воды (10мл) и IH водного раствора соляной кислоты (10мл), а затем экстрагировали этилацетатом (20мл). Органический слой промывали 20мл воды и концентрировали досуха, в результате чего образовывалось белое пенообразное вещество (1,18г, 2,5мМ), выход = 80% Затем это пенообразное вещество очищали путем кристаллизации из смеси метанол/вода и получали белое кристаллическое твердое вещество. Т. пл. 125°-135°С (с разложением).

¹H-ЯМР (в CDCl₃): 8,5 (IH, шир., CO₂H), 4,34 (IH, д, J = =2,4Гц), 4,09 (IH, кв., J =6,4Гц), 3,76 (3H, с, ОСН₃), 3,11 (IH, дд, J=2,4 и 6,8Гц), 1,50 (3H, с, CH₃), 1,22 (3H, д, J=6,2Гц), 0,96 и 0,89 (18H, 2с, 2 Si-t-Bu), 0,29, 0,09 и 0,08 (12H, 3с, 4Si-CH₃).

¹³C-ЯМР (CDCl₃): 174.57, 174.20, 171.26, 67.37, 61.33, 56.88, 56.54, 53.05, 25.54, 26.02, 22.52, 19.32, 18.34, 18.12, -3.99, -4.43, -4.60, -4.74.

Пример 5. Декарбоксилирование двухосновной кислоты У

Полученную на стадии основного гидролиза двухосновную кислоту в этилацетате нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов с дополнительным количеством муравьиной кислоты (1,10мл, 30мМ). Анализ алиquot показал наличие смеси β-метилового продукта UI и α-метилового продукта IV (95:5). Эту смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением маслообразного вещества. Полученное маслообразное вещество растворяли в водном растворе NaOH (IH, 10мл, 10мМ) и смесь отстаивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем этот раствор подкисляли IH водным раствором соляной кислоты (15мл, 15мМ), после чего экстрагировали 30мл этилацетата. Экстракт промывали водой и концентрировали приблизительно до объема 5мл. После добавления 60мл гексана, смесь выдерживали при комнатной температуре. Белое твердое кристаллическое вещество собирали путем фильтрации, а затем промывали гексаном (10мл), в результате чего получали чистое β-метиловое соединение формулы UII (0,96г 3,18мМ). Полный выход из промежуточного соединения IV составлял 64%. Температура плавления составляла 144°-146°С (с разложением) .