

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

195682

(11)

(B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 05 07 74

(21) [PV 4796-74]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 13.08.73
(91140) a od 26.01.74 (11245)
Japonsko

(40) Zveřejněno 31 05 79

(45) Vydáno 15 03 83

[51] Int. Cl.³
C 07 C 101/06

(72)
Autor vynálezu

TANAKA KUNIHIKO, NAKAI YOSHIHARU,
KISHIMOTO TEIJI, TAKAI KEIJI, KAMIYA TAKASHI,
SAITO YOSHIHISA a TERAJI TSUTOMU, OSAKA [Japonsko]

(73)
Majitel patentu

FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD., OSAKA [Japonsko]

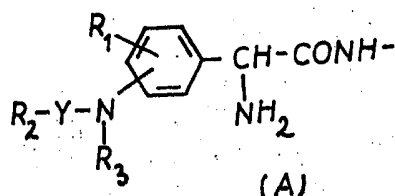
(54) Způsob výroby nových derivátů fenylglycinu

1

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových aminokyselin. Týká se zejména aminokyselin, které se hodí pro zavádění postranních řetězců do polohy 7 cefalosporinových antibiotik a způsobu jejich přípravy.

Až dosud byl vyroben velký počet cefalosporinových sloučenin. Jen několika málo z těchto sloučenin se však prakticky používá a neustále trvá potřeba nalézt nová, prakticky využitelná cefalosporinová antibiotika.

Po rozsáhlém studiu se nyní zjistilo, že cefalosporinové sloučeniny, které obsahují v poloze 7 acylaminoskupinu obecného vzorce A



kde

R₁ představuje atom vodíku nebo hydroxyskupinu,

2

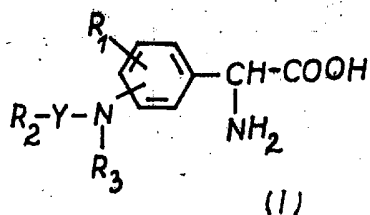
R₂ představuje nižší C₁ až C₆ alkylskupinu (například methyl-, ethyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, pentylskupinu),

R₃ představuje vodík nebo C₁ až C₆ alkan-sulfonylskupinu (například methansulfonyl-, ethansulfonylskupinu) a

Y představuje skupinu vzorce —SO₂— nebo —NHSO₂, přičemž R₃ představuje vodík, když Y znamená skupinu vzorce —NHSO₂—,

vykazují silný antimikrobiální účinek proti široké paletě mikroorganismů, včetně gram pozitivních a gram negativních bakterií. Obzvláště pozoruhodné je, že v případě některých druhů pathogenních mikroorganismů je jejich antimikrobiální účinnost vyšší než účinnost cefalexinu, který je jedním z dobře známých cefalosporinových antibiotik. Pozoruhodné je rovněž to, že když se orálně podají savcům, udržuje se jejich antibiotický účinek po dlouhou dobu na vysoké úrovni. Z toho důvodu jsou užitečné jako dlouhodobě působící antibiotika, která lze orálně podávat.

Aminokyseliny obecného vzorce I, kterých se používá pro zavádění acylaminoskupiny obecného vzorce A do polohy 7 cefalosporinového jádra, lze znázornit obecným vzorcem I



kde

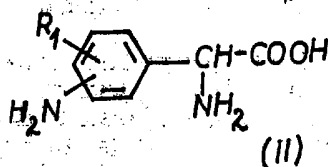
R_1 , R_2 , R_3 a Y mají shora uvedený význam.

Když symbol R_3 představuje nižší alkan-sulfonylskupinu, má význam skupiny vzorce R_2-Y- .

Předmětem vynálezu je způsob výroby aminokyselin obecného vzorce I a jejich derivátů

Pojmu „derivát“ se zde používá v širším slova smyslu. Pod „deriváty“ se zahrnují jakékoli modifikované formy aminokyselin obecného vzorce I, kterých se používá pro zvýšení reaktivity karboxylové skupiny (tzv. reaktivní deriváty), nebo kterých se používá k chránění karboxylové skupiny a/nebo α -aminoskupiny těchto látek před vlivy některé reakce (tzv. chráněné deriváty). Jako příklady derivátů s obměnou karboxylovou skupinou je možno uvést soli, estery, halogenidy, amidy, anhydridy atd. Jako příklady derivátů s obměněnou α -aminoskupinou lze uvést soli, acylaminosloučeniny, Schiffovy báze atd.

Předmětem vynálezu je způsob výroby nových derivátů fenylglycinu obecného vzorce I a jejich derivátů s obměněnou karboxylskupinou, například soli a/nebo obměněnou α -aminoskupinou, například $N-C_1$ až C_6 alkoxykarbonyl- nebo $N-C_1$ až C_6 alkoxykarbonylidenderivátů, vyznačený tím, že se nechá sloučenina obecného vzorce II



kde

R_1 má shora uvedený význam, ve volné formě nebo s chráněnou karboxylskupinou a/nebo α -aminoskupinou reagovat s acylačním činidlem obecného vzorce III



kde

Z představuje halogen a

R_2 a Y mají shora uvedený význam.

Když je α -aminoskupina chráněna, jeden

nebo dva její vodíkové atomy mohou být nahrazeny například acylovými skupinami, jako je například substituovaná nebo nesubstituovaná benzyloxykarbonylová skupina (například benzyloxykarbonyl-, 4-nitrobenzoyloxykarbonyl-, 4-brombenzyloxykarbonyl-, 4-methoxybenzyloxykarbonyl-, 3,4-dimethoxybenzyloxykarbonyl-, 4-(feylazo)benzyloxykarbonyl-, 4-(4-methoxyfenylazo)benzyloxykarbonyl-skupina),

substituovaná nebo nesubstituovaná alkoxykarbonyl- nebo cykloalkoxykarbonylskupina

[například terc.butoxykarbonyl-, terc.pentyloxykarbonyl-, isopropoxykarbonyl-, difenylmethoxykarbonyl-, 2-pyridylmethoxykarbonyl-, 2,2,2-trichlorethoxykarbonyl-, 2,2,2-tribromethoxykarbonyl-, 1-cyklopropylethoxykarbonyl-, 3-jodpropoxykarbonyl-, 2-furfuryloxykarbonyl-, 1-adamantyloxykarbonylskupina], (heterocyklyl)oxykarbonylskupina [například 8-chinolyloxykarbonylskupina],

nebo substituovaná alkanoylskupina [například

trifluoracetylskupina], tritylovými, trialkylsilylovými

[například trimethylsilylovými, triethylsilylovými], substituovanými fenylthio-

[například 2-nitrofenylthio-, 2,4-dinitrofenylthioskupinami], atd.

α -aminoskupina může být rovněž chráněna ve formě Schiffovy báze a v tom případě jsou její dva vodíkové atomy nahrazeny substituovanou alkylidenskupinou

[například 2-hydroxybenzyliden-, 2-hydroxy-5-chlorbenzyliden-, 2-hydroxy-1-naftylmethylen-, 3-hydroxy-4-pyridylmethylen-, 1-methoxykarbonyl-2-propyliden-, 1-ethoxykarbonyl-2-propyliden-, 3-ethoxykarbonyl-2-butyliden-, 1-acetyl-2-propyliden-, 1-propionyl-2-butyliden-, 1-acetyl-2-propyliden-, 1-propionyl-2-propyliden-, 1-benzoyl-2-propyliden-, 1,3-bis(ethoxykarbonyl)-2-propyliden-, 1,3-bis(ethoxykarbonyl)-2-propyliden-, 1-(N-methylkarbamoyl)-2-propyliden-, 1-(N,N-dimethylkarbamoyl)-2-propyliden-, 1-[N-(2-methoxyfenyl)karbamoyl]-

2-propyliden-, 1-[N-(4-methoxyfenyl)karbamoyl]-2-propyliden-,

1-(N-fenylkarbamoyl)-2-propyliden-,
2-ethoxykarbonylcyklopentyliden-,
2-ethoxykarbonylcyklohexyliden-,
2-acetoxycyklohexyliden-,
3,3-dimethyl-5-oxocyklohexylidenskupinou]
nebo podobně.

α -Aminoskupina může být dále chráněna ve formě adiční soli s kyselinou, například ve formě hydrochloridu, hydrobromidu, hydrojodidu apod.

Karboxylová skupina může být chráněna jakoukoli běžnou ochrannou skupinou. Z chráněných karboxyskupin se přednostně používá silylované karboxylové skupiny. Silylestery lze získat reakcí se silylačním činidlem, jako

trialkylhalogensilan,
dialkylhalogensilan,
alkyltrihalogensilan,
hexaalkylcyklotrisilazan,
oktaalkylcyklotetrasilazan,
trialkylsilylacetamid nebo
bis(trialkylsilyl) acetamid.

Další možností je současná ochrana α -aminoskupiny a karboxylové skupiny, například ve formě chelátu za použití chelátotvorné sloučeniny kovu. Jako příklady kovových sloučenin lze uvést libovolné sloučeniny, které mohou vytvořit chelátovou vazbu s α -aminoskupinou a s karboxyskupinou, jako jsou organické a anorganické sloučeniny mědi, kobaltu, niklu a hořčíku. Jako konkrétní příklady je možno uvést chlorid měďnatý, dusičnan, síran, boran, fosforečnan, kyanid, mravenčan, octan, propionan, citran, vinan, benzoan, salicylan mědi.

Reakce se obvykle provádí v inertním rozpouštědle. Jako příklad inertních rozpouštědel je možno uvést aceton, dioxan, acetonitril, chloroform, methylenchlorid, ethylenchlorid, tetrahydrofuran, ethylacetát, dimethylformamid, pyridin atd. Když je rozpouštědlo mísitelné s vodou, může se ho použít ve formě směsi s vodou. Pokud se týče reakční teploty, neplatí žádné zvláštní omezení, ve většině případů se reakce může provádět za chlazení nebo při teplotě místnosti.

Pokud připravená aminokyselina obecného vzorce I obsahuje ochranné skupiny, mohou se tyto skupiny o sobě známým způsobem odštěpit, přičemž se produkt předtím může popřípadě izolovat nebo přechistit.

Jedním z typických způsobů odštěpování ochranné skupiny α -aminoskupiny je rozklad kyselinou. Tohoto způsobu se obvykle používá u takových skupin, jako je benzyloxykarbonyl-, substituovaná benzyloxykarbonyl-, substituovaná nebo nesubstituovaná alkoxykarbonyl-, substituovaná nebo nesubstituovaná aralkoxykarbonyl-, adamantyloxy-, trityl-, substituovaná fenylthio-, substituovaná aralkyliden-, substituovaná alkyliden-, substituovaná cykloalkylidenskupina apod. Jako kyselinu se může použít různých lá-

tek, přednost se dává zejména těm kyselinám, které lze pak snadno oddesilovat za sníženého tlaku (například kyselině mravenčí nebo kyselině trifluoroctové). Odštěpování se někdy provádí v inertním rozpouštědle, obvykle v organickém rozpouštědle, které je mísitelné s vodou nebo v jejich směsi.

Jiným typickým postupem je katalytická redukce, které se obvykle používá v případě substituovaných nebo nesubstituovaných benzyloxykarbonyl-, 2-pyridylmethoxykarbonylskupin apod. Jako katalyzátoru se nejčastěji používá paládiového katalyzátoru, může se však použít i kteréhokoli jiného katalyzátoru.

Z jiných typických postupů lze uvést hydrolyzu, které lze použít u trifluoracetyl skupiny, reakci s těžkým kovem (například mědí nebo zinkem), které lze použít u haloalkoxykarbonyl- a 8-chinolyloxykarbonylskupiny.

Když je α -aminoskupina chráněna ve formě adiční soli s kyselinou, může se štěpení provádět působením organické zásady (například trimethylaminu, triethylaminu, N-methylpiperazinu, N,N-dimethylanilinu nebo pyridinu) nebo anorganické zásady (např. hydroxidu sodného, hydroxidu draselného, hydroxidu amonného, uhličitanu sodného, uhličitanu draselného nebo uhličitanu amonného).

V případě, že je α -aminoskupina spolu s karboxyskupinou chráněna ve formě chelátu, může se odstranění sloučeniny kovu, které bylo použito pro vytvoření chelátu, provádět běžným způsobem, například působením sirovočičku nebo ionexové pryskyřice.

Eliminace silylesterové skupiny při uvolňování karboxyskupiny se provádí velmi snadno v přítomnosti vody. Tak například, když se reakční směs obsahující aminokyselinu obecného vzorce I ve které je karboxyskupina chráněna vytvořením silylesteru, zpracovává v přítomnosti vody, snadno dochází k odštěpení silylesterové skupiny. Obvykle proto není třeba odštěpování silylesterové skupiny provádět ve zvláštním stupni.

Když je karboxyskupina chráněna jakýmkoli jiným způsobem než vytvořením silylesteru, může se odštěpování ochranné skupiny provádět jakýmkoli běžným způsobem.

Jak však již bylo uvedeno, aminokyselina obecného vzorce I se hodí pro zavádění acylaminoskupiny do polohy 7-cefalosporinových sloučenin a pokud se jí má takovým způsobem použít, není obvykle odstraňování ochranné skupiny α -aminoskupiny nutné.

Aminoskupina obecného vzorce I může být přítomna ve formě D-isomeru nebo L-isomeru nebo v racemické formě. Když se získá v racemické formě, může se racemát v libovolném stupni výroby štěpit.

Následující příklady slouží pro bližší ilustraci vynálezu, rozsah vynálezu však v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

(1)

N-terc.butoxykarbonyl-2-(3-aminofenyl)-D-glycin (8,7 g) a N-trimethylsilylacetamid (13,1 g) se přidají k methylenchloridu (166 mililitrů) a výsledná směs se jednu a půl hodiny míchá při teplotě místnosti. K výsledné směsi se přikape pyridin (13,1 g) za chlazení ledem a pak se přikape roztok methansulfonylchloridu (8,45 g) v methylenchloridu (35 ml) při teplotě 3 až 5 °C. Reakční směs se při stejné teplotě míchá ještě třicet minut a pak čtyři hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se protřepe s vodným roztokem kyseliny citrónové, promyje se vodou a pak se oddělí methylenchloridová vrstva. Methylenchloridová vrstva se protřepe s 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodná vrstva se oddělí. Hodnota pH vodné vrstvy se nastaví vodným roztokem kyseliny citrónové na 5 a vysolí se pryskyřcovitá látka. Pryskyřcovitá látka se extrahuje methylenchloridem, extrakt se promyje zředěným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší a zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se N-terc.butoxykarbonyl-2-(3-mesyaminofenyl)-D-glycin (6,3 g) jako amorfni prášek.

NMR

(DMSO-d₆)

δ ppm:

1,38 (9H, s),
2,99 (3H, s),
5,09 (1H, d, J = 7,5Hz),
7,00–7,60 (4H, m).

(2)

Takto připravený N-terc.butoxykarbonyl-2-(3-mesyaminofenyl)-D-glycin (4,0 g) se rozpustí v kyselině mravenčí (100 ml), roztok se jednu hodinu míchá při teplotě místnosti a pak se rozpouští dle za sníženého tlaku oddestiluje. Zbytek se rozpustí v 10% vodném acetonitrilu (10 ml) a roztok se přefiltruje. K filtrátu se přidá acetonitril (10 ml) a vysrážené krystaly se oddělí filtrací a vysuší. Získá se 2-(3-mesyaminofenyl)-D-glycin (2,7 g) ve formě bezbarvých hranolků.

Teplota tání 196 až 198 °C.

IČ

(nujol)

δ ppm:

3240, 2580, 1616, 1147.

NMR

(D₂O + DCl)

δ ppm:

3,18 (3H, s),
5,32 (1H, s),
7,47 (4H, m).

Příklad 2

Způsobem popsaným v příkladu 1 se připraví sodná sůl D-α-(3-mesyaminofenyl)-N-(1-methoxykarbonyl-1-propen-2-yl)glycinu reakcí sodné soli D-(α-3-aminofenyl)-N-(1-methoxykarbonyl-1-propen-2-yl)glycinu s methansulfonylchloridem.

Teplota tání 141 až 143 °C.

IČ

(nujol)

ν cm⁻¹:

3250, 1650, 1610, 1150.

NMR

(DMSO-d₆)

δ ppm:

1,68 (3H, s),
2,92 (3H, s),
3,52 (3H, s),
4,31 (1H, s),
4,78 (1H, d, J = 5,6Hz),
6,90–7,25 (4H, m),
9,58 (1H, d, J = 5,6Hz).

Příklad 3

K roztoku D-α-(3-aminofenyl)-N-terc.butoxykarbonyl-glycinu (1,34 g) a hydrogenuhličitanu sodného (924 mg) ve vodě (25 ml) ochlazené na -2 °C se v průběhu deseti minut přikape methansulfonylchlorid (860 mg) a výsledná směs se jednu hodinu míchá při stejné teplotě. Pak se přidá hydrogenuhličitan sodný (164 mg) a směs se dále míchá dvě hodiny při stejné teplotě a pak jednu hodinu při teplotě místnosti. Reakční směs se dvakrát promyje etherem (vždy 30 ml) a stopy nerozpustných látek se odfiltrují. Hodnota pH filtrátu se nastaví 10% kyselinou chlorovodíkovou na 3,0, produkt se vysolí a dvakrát extrahuje ethylacetátem (vždy 40 ml). Extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se α-(3-mesyaminofenyl)-N-terc.butoxykarbonyl-glycin (1,4 g).

[α]_D = -96° (methanol, c = 1).

Příklad 4

(1)

K roztoku N-terc.butoxykarbonyl-2-(3-aminofenyl)-D-glycinu (5,325 g) v methylenchloridu (100 ml) se za míchání při tep-

lotě místnosti přidá N,N-bis(trimethylsilyl)-acetamid (8,20 g). Směs se ještě jednu hodinu míchá při teplotě místnosti. Pak se za chlazení ledem (na 2 až 3 °C) přidá pyridin (3,165 g) a poté se v průběhu třiceti minut za chlazení ledem přikape roztok methansulfonchloridu (4,58 g) v methylenchloridu (25 ml). Výsledná směs se ještě třicet minut míchá za chlazení ledem a pak tři hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se vytřepe ethylacetátem (100 ml) a 2 M roztokem kyseliny citrónové (50 ml). Ethylacetátová vrstva se oddělí a promyje 2 M roztokem kyseliny citrónové (50 ml). Promývací louh se extrahuje ethylacetátem (30 ml). Extrakt se spojí s ethylacetátovou vrstvou a směs se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a třikrát extrahuje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (40 ml). Extrakty se spojí, promyjí ethylacetátem (50 ml), jejich pH se nastaví na 4 2 M roztokem kyseliny citrónové a pak se vysolí chloridem sodným. Sraženina se extrahuje čtyřikrát etherem (50 mililitrů). Extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Získá se N-terc.butoxykarbonyl-2-mesyaminofenyl-D-glycin (6,15 g) jako prášek.

NMR

(DMSO-d₆)

δ ppm:

1,40 (9H, s),
3,00 (3H, s),
5,11 (1H, d, J = 8 Hz),
7,00–7,60 (5H, m).

(2)

Z takto získaného N-terc.butoxykarbonyl-2-(3-mesyaminofenyl)-D-glycinu se způsobem popsaným v příkladu 1 (2) získá 2-(3-mesyaminofenyl)-D-glycin.

Příklad 5

D-2-(3-aminofenyl)glycin (16,6 g) se rozpustí v N roztoku hydroxidu sodného (100 mililitrů) a k roztoku se přidá dioxan (40 mililitrů). K výslednému roztoku se při teplotě místnosti přidá roztok pentahydrátu síranu měďnatého (26,2 g) ve vodě (50 ml) a v míchání se čtyřicet minut pokračuje. Hodnota pH výsledné směsi se nastaví na 7,0 20% hydroxidem sodným a pak se v průběhu jedné hodiny při 26 až 28 °C přikapává roztok methansulfonchloridu (17,1 g) v dioxanu (20 ml) během přidávání methansulfonchloridu se též přikapává 20% roztok hydroxidu sodného (47 ml), aby se pH směsi udržovalo na 6,0 až 6,5. Reakční směs se hodinu míchá při teplotě místnosti a pak se její pH nastaví 10% kyselinou chlo-

rovodíkovou na 3,0. Po odstranění organického rozpouštědla destilací za sníženého tlaku se získá 2-(3-mesyaminofenyl)-D-glycinát měďnatý, který se adsorbuje na ionexové pryskyřici („Amberlite IR 120 B“, výrobek firmy Rohm and Haas Co.) a sloupec se promývá vodou, až je eluát neutrální. Pak se ionexová pryskyřice eluuje zředěným vodným amoniakem [voda : 30% vodný amoniak = 14:1 (hmot.)]. Eluát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v malém množství methanolické kyseliny chlorovodíkové a roztok se methanolickým amoniakem nastaví na pH 5. Výsledný roztok se nechá stát přes noc. Vysrážené krystaly se odfiltrují a vysuší. Získá se 2-(3-mesyaminofenyl)-D-glycin (15,6 g) ve formě světle hnědých jehliček.

Teplota tání: 186,5 až 187 °C.

IČ

(nujol)

cm⁻¹:

1605 (široký), 1150.

NMR

(DCI + D₂O)

δ ppm:

3,17 (3H, s),
5,16 (1H, s),
7,43 (4H, m).

Příklad 6

Ke směsi získané za použití D-2-(3-aminofenyl)glycinu (16,6 g) a pentahydrátu síranu měďnatého (26,2 g) postupem podle příkladu 5 se přikape roztok methansulfonchloridu (27,5 g) v dioxanu (27 ml). Přidávání methansulfonchloridu se děje při 26 až 28 °C po dobu jedné hodiny za současněho udržování pH na 8 až 9 přikapáváním 20% roztoku hydroxidu sodného. Reakční směs se zpracuje způsobem popsaným v příkladu 5. Získá se 2-(3-dimesyaminofenyl)-D-glycin ve formě bezbarvých hranolků.

Teplota tání 171 až 173 °C.

IČ

(nujol)

cm⁻¹:

1650, 1160.

NMR

(DCI + D₂O)

δ ppm:

3,50 (6H, s),
5,33 (1H, s),
7,61 (4H, m).

Příklad 7

D-(α -4-aminofenyl)-N-terc.butoxykarbonylglycin (5 g) a bis(trimethylsilyl)acetamid (11,0 g) v methylenchloridu (120 ml) se míchá při teplotě místnosti dvě hodiny a pak se přidá při 2 až 3°C během třiceti minut pyridin (2,85 g) a roztok methansulfonylchloridu (4,12 g) v methylenchloridu (40 ml). Výsledná směs se míchá třicet minut při stejné teplotě a pak se nechá stát přes noc při teplotě místnosti. Po odstranění rozpouštědla za sníženého tlaku se ke zbytku přidá ethylacetát a 1 M roztok kyseliny citrónové. Ethylacetátová vrstva se oddělí a promyje vodným roztokem kyseliny citrónové. Promývací louhy a vodná vrstva se spojí a extrahují ethylacetátem. Ethylacetátový extrakt a dříve získaná ethylacetátová vrstva se spolu spojí, směs se promyje vodou a vytřepe vodným nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Vodná vrstva se oddělí, její pH se 2 M roztokem kyseliny citrónové nastaví na 4 a extrahuje se ethylacetátem. Ethylacetátový extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší. Rorpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a výsledný olej (6,0 g) se za použití etheru a isopropyl-etheru převede na prášek. Získá se D-(α -4-mesylaminofenyl)-N-terc.butoxykarbonylglycin (5,5 g) ve formě krystalů.

Teplota tání 165 až 183°C.

IČ

(nujol)
cm⁻¹:

3325, 3125, 1747, 1673.

NMR

[(CD₃)₂CO]
δ ppm:

1,32 (9H, s),
2,84 (3H, s),
5,0 (1H, d),
6,90—7,3 (4H, m).

Příklad 8

N-terc.butoxykarbonyl-2-(3-aminofenyl)-D-glycin (3,99 g) a N,N-bis(trimethylsilyl)acetamid (6,12 g) se přidají k methylenchloridu (40 ml) a výsledná směs se dvě hodiny míchá při teplotě místnosti. K výsledné směsi se za chlazení ledem přikape pyridin (2,4 g) a ethansulfonylchlorid (3,84 gramu). Směs se ještě dvě hodiny míchá při teplotě 0 až 5°C a pak ještě jednu hodinu při teplotě místnosti. Pak se reakční směs po sobě promyje dvakrát 2% kyselinou chlorovodíkovou (vždy 20 ml), dvakrát vodou (vždy 20 ml) a jednou vodným nasyceným roztokem chloridu sodného. Methylenchloridová vrstva se oddělí, vysuší síranem ho-

řečnatým a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se překrystaluje z diisopropyl-etheru. Získá se N-t-butoxykarbonyl-2-(3-ethansulfonamidofenyl)-D-glycin (4,4 g) ve formě prášku.

IČ

(film)
cm⁻¹:

3230, 1720, 1680.

NMR

(CDCl₃)
δ ppm:

1,18 (3H, t, J = 7,5Hz),
1,36 (9H, s),
3,05 (q, J = 7,5Hz),
3,16 (1H, široký s),
7,23 (4H, s),
7,71 (1H, široký s),
8,59 (1H, široký s).

Příklad 9

Roztok D-(α -3-aminofenyl)-N-terc.butoxykarbonylglycinu (0,5 g) a bis(trimethylsilyl)acetamidu (1,15 g) v methylenchloridu (20 ml) se dvě hodiny míchá při teplotě místnosti a pak se ochladí na 2 až 3°C a přidá se k němu po kapkách pyridin (0,3 g) a roztok ethylaminosulfonylchloridu (0,54 gramu) v methylenchloridu (6 ml). Výsledná směs se třicet minut míchá při stejné teplotě a pak patnáct hodin při teplotě místnosti. Po odstranění rozpouštědla se ke zbytku přidá ethylacetát a 1 M roztok kyseliny citrónové. Ethylacetátová vrstva se oddělí a promyje vodným roztokem kyseliny citrónové. Promývací louhy a vodná vrstva se spojí, směs se vysolí a extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátový extrakt a dříve získaná ethylacetátová vrstva se spojí a ke směsi se přidá vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Vodná vrstva se oddělí, promyje ethylacetátem, její pH se nastaví 2 M kyselinou citrónovou na 4 a extrahuje se ethylacetátem. Ethylacetátový extrakt se promyje vodným nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší. Po odstranění rozpouštědla oddestilováním za sníženého tlaku se v olejovité formě získá D-(α -3-ethylaminosulfonamidofenyl)-N-terc.butoxykarbonylglycin (0,54 g).

IČ

(film)
cm⁻¹:

3250, 1700 (šíroký).

NMR

(CDCl₃)
δ ppm:

9,97 (3H, t),
1,35 (9H, s),

3,00 (2H, q),
5,20 (1H, široký s),
7,20 (4H, m).

Příklad 10

K roztoku D- α -(3-amino-4-hydroxyfenyl)-N-terc.butoxykarbonylglycinu (8,0 g) v methylenchloridu (150 ml) se přidá bis(trimethylsilyl)acetamid (11,5 g) a výsledný roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu třiceti minut. Po ochlazení ledem se k výsledné směsi přidá pyridin (4,5 g) a pak se přikape methansulfonylchlorid (6,5 g). V míchání za chlazení ledem se pokračuje třicet minut a pak se ještě směs dvě hodiny míchá při teplotě místnosti. Po zkoncentrování za sníženého tlaku se ke zbytku přidá ethylacetát a voda, směs se okyselí kyselinou fosforečnou a ethylacetátová vrstva se oddělí od vodné vrstvy. Ethylacetátová vrstva se extrahuje zpět do vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, vodná vrstva

se oddělí, okyselí kyselinou fosforečnou a reextrahuje znovu ethylacetátem. Ethylacetátový extrakt se promyje vodou, vysuší a přečistí aktivním uhlím. Výsledný roztok se zkoncentruje. Získá se D- α -(3-mesyamino-4-hydroxyfenyl)-N-terc.butoxykarbonylglycin (6,0 g).

IC

(chloroform)

ν cm⁻¹:

1730 (inflexe), 1715.

NMR

(D₂O—NaHCO₃)

δ ppm:

1,4 (PH, s),

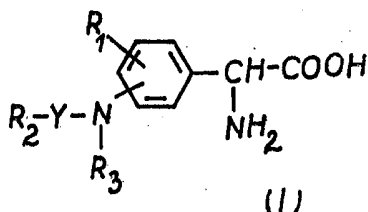
3,05 (3H, s),

4,83 (1H, s),

6,87 (1H, d, J = 8Hz).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy nových derivátů fenylglycinu obecného vzorce I



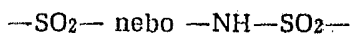
kde

R₁ představuje vodík nebo hydroxyskupinu,

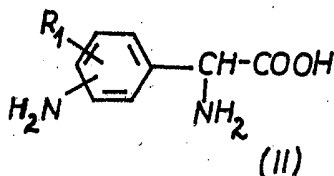
R₂ představuje C₁ až C₆ alkylskupinu,

R₃ představuje vodík nebo C₁ až C₆ alkansulfonylskupinu a

Y představuje skupinu

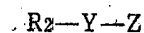


přičemž R₃ představuje vodík, když Y znamená skupinu —NH—SO₂, a jejich derivátů s obměněnou karboxyskupinou, např. solí a/nebo obměněnou α -aminoskupinou, například N—C₁ až C₆ alkoxykarbonyl- nebo N—C₁ až C₆ alkoxykarbonylalkylidenderivátů vyznačený tím, že se nechá sloučenina obecného vzorce II



kde

R₁ má shora uvedený význam, nebo odpovídající sloučenina s chráněnou karboxy- a/nebo α -aminoskupinou reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



(III),

kde

Z představuje halogen a

R₂ a Y mají shora uvedený význam.

2. Způsob podle bodu 1 pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde R₁ představuje vodík, R₂ představuje C₁ až C₆ alkylskupinu, R₃ představuje vodík a Y představuje skupinu —SO₂—, vyznačený tím, že se jako sloučeniny obecného vzorce II použije sloučeniny, ve které R₁ představuje vodík a jako sloučeniny obecného vzorce III sloučeniny, ve které R₂ představuje C₁ až C₆ alkylskupinu, Y představuje skupinu —SO₂— a Z má shora uvedený význam.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačený tím, že se reakce provádí v přítomnosti sloučeniny kovu, která je schopna vytvořit chelát se substituovaným fenylglycinem, například v přítomnosti sloučeniny mědi, niklu, kobaltu nebo hořčíku.