



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

239428

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 277/40

(22) Přihlášeno 12 05 84
(21) (PV 3532-84)

(40) Zveřejněno 15 05 85

(45) Vydáno 16 04 87

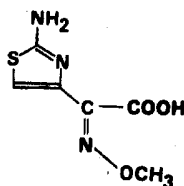
(75)
Autor vynálezu

NOVÁK LUDVÍK PhMr. RNDr. CSc.; MANDEL MARTIN ing., PRAHA

(54) Syn-forma bezvodé kyseliny 2-methoxyimino-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)octové a způsob její výroby

Syn-forma bezvodé kyseliny 2-methoxyimino-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)octové, nová látka, použitelná jako velice výhodný meziprodukt syntézy aminothiazolových beta-laktamových antibiotik. Dále způsob výroby této bezvodé kyseliny, s to dehydratací hydratované formy v prostředí vroucích alkanolů s 1 až 4 atomy uhlíku.

Vynález se týká syn-formy bezvodé kyseliny 2-methoxyimino-2-/2-amino-1,3-thiazol-4-yl/ octové vzorce



a způsobu její výroby. Tato nová, dosud nepepsaná látka je výhodnou výchozí surovinou pro přípravu syn-formy hydrochloridu 2-methoxyimino-2-/2-amino-1,3-thiazol-4-yl/ acetylchloridu, který se tak stává snadno přístupným základním meziproduktem syntézy tzv. aminothiazolových beta-laktamových antibiotik.

Je známa syn-forma ethylesteru kyseliny 2-methoxyimino-2-/2-amino-1,3-thiazol-4-yl/ octové, který se známým způsobem alkalicky hydrolyzuje na známou syn-formu kyseliny 2-methoxyimino-2-/2-amino-1,3-thiazol-4-yl/ octové /britský patentový spis č. 2 025 933 A/. Tato kyselina je popisována jako individuum krystalující ve formě jehlic s t. t. 140 až 150 °C, charakterizovaná NMR a IČ-spektry. Při reprodukci alkalické hydrolyzy byly známa údaje potvrzeny, navíc se však ukázalo, že získaná látka, krystalující jako jehlice, je hydratovanou formou. Ta například při reakci s ethanolem chlorovodíkem nebo restokem kyseliny dusičné v methylethylketonu poskytuje monohydrát hydrochloridu nebo monohydrát hydronitrátu, podobně reakce uvedené aminokyseliny s chloridem fosforečným vede jenom k různým formám hydrochloridu uvedené aminokyseliny. Hydratovaná forma je tedy pro přípravu bezvodých solí nevhodná.

Bylo zjištěno, že známou hydratovanou kyselinu lze jednoduše a s vysokým výtěžkem převést v novou, bezvodou syn-formu, a to způsobem podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že syn-forma hydratované kyseliny 2-methoxyimino-2-/2-amino-1,3-thiazol-4-yl/ octové se dehydratuje v prostředí alkanolu s 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou ethanolu, při teplotě varu reakční směsi.

Získaná nová syn-forma kyseliny krystaluje na rozdíl od známé hydratované formy /jehlice/ ve tvaru význačně vyvinutých destiček, které tají při 202 až 206 °C za rozkladu. Struktura této bezvodé formy kyseliny byla potvrzena elementární analýzou, NMR- a IČ-spektry. Bližší podrobnosti obsahuje následující příklad provedení.

P ř í k l a d

a) Syn-forma hydratované kyseliny 2-methoxyimino-2-/2-amino-1,3-thiazol-4-yl/ octové

42,5 g syn-formy ethylesteru kyseliny 2-methoxyimino-2-/2-amino-1,3-thiazol-4-yl/ octové se přidá ke směsi 190 ml ethanolu a 230 ml 1N hydroxidu sodného a reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě 50 °C. Potom se odpaří ve vakuu k suchu, odparek se rozpustí ve 200 ml vody, extrahuje 100 ml ethylacetátu, vodná vrstva se oddělí a okyslí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou /1:1/ na hodnotu pH 2,8. Vyloučená krystalická kyselina se odsaje, promyje 20 ml acetonu a 30 ml petroletheru. Po dosušení na vzduchu se získá 38,0 g žádané hydratované kyseliny ve formě jehliček. Takto získaný a izolovaný produkt obsahoval 12,1 % vody, t. t. 143 až 150 °C NMR- a IČ-spektra odpovídající literatuře.

b) Syn-forma bezvodé kyseliny 2-methoxyimino-2-/2-amino-1,3-thiazol-4-yl/octové

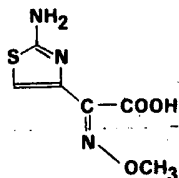
20,0 g předchozí kyseliny, obsah vody 12,1 % teorie, se přidá ke 100 ml ethanolu a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 30 minut. Potom se reakční směs ochladí, vyloučená bezvodá kyselina se odsaje, promyje 30 ml acetonu, 30 ml petroletheru a vysuší na vzduchu. Získá se 17,0 g produktu ve formě destiček s t. t. 202 až 206 °C /rozklad/, obsah vody 0,1 % hmot. NMR- a IČ-spektrum je identické se spektrem hydratované formy s výjimkou nepřítomnosti vody.

Analýza pro $C_6H_7N_3O_3S$:

Vypočteno: C 35,82; H 3,51; N 20,89; S 15,93;
Nalezeno: C 35,66; H 3,56; N 20,57; S 15,73.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Syn-forma bezvodé kyseliny 2-methoxyimino-2-/2-amino-1,3-thiazol-4-yl/octové vzorce



2. Způsob výroby syn-formy bezvodé kyseliny 2-methoxyimino-2-/2-amino-1,3-thiazol-4-yl/octové podle bodu 1, vyznačující se tím, že syn-forma hydratované kyseliny 2-methoxyimino-2-/2-amino-1,3-thiazol-4-yl/octové se dehydratuje v prostředí alkanolu s 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou ethanolu, při teplotě varu reakční směsi.