

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

207577 ✓
(11) (32)



ÚRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 24 01 77
(21) (PV 6884-78)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 277/42
C 07 D 277/44

(32) (31) (33) Právo přednosti od 23 01 76
(76 01834) a od 18 08 76 (76 25051)
Francie

(40) Zveřejněno 15 09 80

(45) Vydáno 15 03 84

(72) Autor vynálezu HEYMES RENÉ, ROMAINVILLE a LUTZ ANDRÉ, STRASBOURG
(Francie)

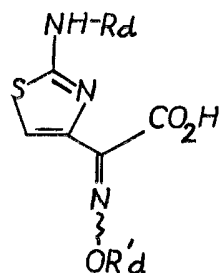
(73) Majitel patentu ROUSSEL-UCLAF, ROMAINVILLE (Francie)

(54) Způsob výroby derivátů kyseliny 2-(2-amino-4-thiazolyl)octové

1

Vynález se týká způsobu přípravy derivátů kyseliny 2-(2-amino-4-thiazolyl)octové. Tyto deriváty jsou použitelné jako meziprodukty pro výrobu nových oximových derivátů kyseliny 7-aminothiazolylacetamidocefalosporanové, které mají velmi dobrou antibiotickou účinnost jednak vůči grampozitivním bakteriím, jakými jsou například stafylokoky a streptokoky, zejména vzhledem ke stafylokokům, které jsou rezistentní vůči penicilinu, a jednak vůči gramnegativním bakteriím, jakými jsou například koliformní bakterie, Klebsielly, Salmonelly a Proteus.

Předmětem vynálezu je způsob výroby derivátů kyseliny 2-(2-amino-4-thiazolyl)octové obecného vzorce I



(I)

2

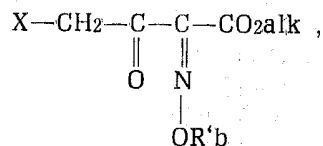
ve kterém

Rd znamená tritylovou skupinu nebo chloracetylovou skupinu, a

R'd znamená tritylovou skupinu, chloracetylovou skupinu nebo nasycenou nebo nenasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

přičemž platí, že když R'd znamená chloracetylovou skupinu, znamená také Rd chloracetylovou skupinu,

jehož podstata spočívá v tom, že se působí thiomocovinou a potom báží na sloučeninu obecného vzorce II



(II)

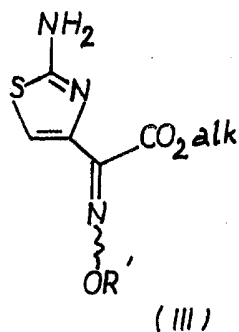
ve kterém

X znamená atom chloru nebo atom bromu,

R'b znamená atom vodíku, tritylovou skupinu nebo nasycenou nebo nenasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, když X znamená atom chloru, nebo

R'b znamená atom vodíku nebo nasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, když X znamená atom bromu, a

alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy,
za vzniku sloučeniny obecného vzorce III

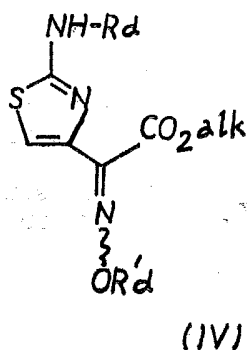


ve kterém

R' znamená atom vodíku, tritylovou skupinu nebo nasycenou nebo nenasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, a

alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

načež se na sloučeninu obecného vzorce III buď působí tritylchloridem, nebo se v případě, že R' znamená atom vodíku nebo nasycenou nebo nenasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, na sloučeninu obecného vzorce III působí anhydridem kyseliny monochloroctové za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV



ve kterém

Rd znamená tritylovou skupinu nebo chloracetylovou skupinu,

R'd znamená tritylovou skupinu, chloracetylovou skupinu nebo nasycenou nebo nenasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, přičemž platí, že když R'd znamená chloracetylovou skupinu, potom i Rd znamená chloracetylovou skupinu, a

alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

načež se na sloučeninu obecného vzorce IV působí bází a potom kyselinou za vzniku sloučeniny obecného vzorce I.

S výhodou se při výše uvedeném způsobu použije sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém X znamená atom chloru, R'b zna-

mená atom vodíku, tritylovou skupinu nebo nasycenou nebo nenasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy.

S výhodou se při výše uvedeném způsobu použije sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém X znamená atom chloru, R'b znamená atom vodíku, tritylovou skupinu nebo nasycenou nebo nenasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, přičemž se na získaný produkt obecného vzorce III působí tritylchloridem za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém Rd znamená tritylovou skupinu a R'd znamená tritylovou skupinu nebo nasycenou nebo nenasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, načež se na sloučeninu obecného vzorce IV působí bází a potom kyselinou za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Rd znamená tritylovou skupinu a R'd znamená tritylovou skupinu nebo nasycenou nebo nenasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy.

Rovněž je možné použít při výše uvedeném způsobu sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém X znamená atom bromu, R'b znamená nasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, načež se na sloučeninu obecného vzorce III působí tritylchloridem za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém Rd znamená tritylovou skupinu, R'd znamená nasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, a na sloučeninu obecného vzorce IV se působí bází a potom kyselinou za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Rd znamená tritylovou skupinu a R'd znamená nasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy.

Předmětem vynálezu je rovněž způsob výroby sloučenin obecného vzorce I konfigurace syn, jehož podstata spočívá v tom, že se působí thiomocovinou a potom bází na sloučeninu obecného vzorce II, ve kterém X znamená atom chloru nebo atom bromu, R'b znamená atom vodíku, tritylovou skupinu nebo nasycenou nebo nenasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, když X znamená atom chloru, nebo R'b znamená atom vodíku nebo nasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, když X znamená atom bromu a alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, buď v prostředí vodného rozpouštědla, nebo při teplotě okolí v přítomnosti stochiometrického množství thiomocoviny při reakci době 1 až 3 hodin, anebo za použití všech

uvedených podmínek dohromady za vzniku sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém R' znamená atom vodíku, tritylovou skupinu nebo nasycenou nebo nenasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, konfigurace syn, načež se tento produkt obecného vzorce III dále zpracuje za výše uvedených podmínek za vzniku sloučeniny obecného vzorce I konfigurace syn.

S výhodou se při výše uvedeném způsobu působí thiomochovinou a potom bází na sloučeninu obecného vzorce II, ve kterém X znamená atom chloru, R'b znamená atom vodíku, tritylovou skupinu nebo nasycenou nebo nenasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, a alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, buď v prostředí vodného rozpouštědla, nebo při teplotě okolí v přítomnosti stechiometrického množství thiomochoviny při reakční době 1 až 3 hodin, anebo za použití všech uvedených podmínek dohromady za vzniku sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém R' znamená atom vodíku, tritylovou skupinu nebo nasycenou nebo nenasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, a alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, načež se tento produkt obecného vzorce III dále zpracuje za podmínek uvedených výše za vzniku sloučeniny obecného vzorce I konfigurace syn.

Předmětem vynálezu je rovněž způsob výroby sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Rd znamená tritylovou skupinu a R'd znamená tritylovou skupinu nebo nasycenou nebo nenasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, jehož podstata spočívá v tom, že se působí thiomochovinou a potom bází na sloučeninu obecného vzorce II, ve kterém X znamená atom chloru, R'b znamená atom vodíku, tritylovou skupinu nebo nasycenou nebo nenasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, buď v prostředí vodného rozpouštědla, nebo při teplotě okolí v přítomnosti stechiometrického množství thiomochoviny při reakční době 1 až 3 hodin, anebo za použití všech uvedených podmínek dohromady.

S výhodou se při výše uvedeném způsobu výroby sloučenin obecného vzorce I, ve kterém Rd znamená tritylovou skupinu a R'd znamená nasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, působí thiomochovinou a potom bází na sloučeninu obecného vzorce II, ve kterém X znamená atom bromu, R'b znamená nasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, za pinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, buď v prostředí vodného rozpouštědla, nebo při teplotě okolí v přítomnosti stechiometrického množství thiomochoviny při reakční době 1 až 3 hodin, anebo

za použití všech uvedených podmínek dohromady.

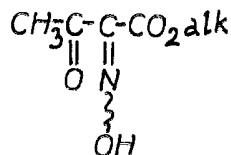
Předmětem vynálezu je rovněž způsob výroby kyseliny 2-(tritylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminooctové, odpovídající obecnému vzorci I, ve kterém Rd znamená tritylovou skupinu a R'd znamená methylovou skupinu, jehož podstata spočívá v tom, že se v prostředí ethanolu při teplotě okolí působí po dobu dvou hodin γ -chlor- α -methoxyiminoacetyloctanem ethylnatým, odpovídajícím sloučenině obecného vzorce II, ve kterém X znamená atom chloru, R'b znamená methylovou skupinu a alk znamená ethylovou skupinu, na stechiometrické množství thiomochoviny, načež se na získaný reakční produkt působí octanem draselným a na získaný produkt obecného vzorce III, ve kterém R' znamená methylovou skupinu a alk znamená ethylovou skupinu, se působí tritylchloridem při teplotě -10 až -35°C v přítomnosti triethylaminu, načež se na získaný produkt obecného vzorce IV, ve kterém Rd znamená tritylovou skupinu, R'd znamená methylovou skupinu a alk znamená ethylovou skupinu, působí hydroxidem sodným zředěným dioxanem při zahřívání reakční směsi k varu pod zpětným chladičem a potom zředěnou kyselinou chlorovodíkovou.

Jakožto báze, které má být použito k získání sloučeniny obecného vzorce III, lze s výhodou použít octanu draselného. Rovněž je možné použít uhličitánů a hydrogen-uhličitánů alkalických kovů, jako například uhličitanu sodného nebo uhličitanu draselného ve formě zředěného vodného roztoku. Na sloučeninu obecného vzorce III se s výhodou působí tritylchloridem v přítomnosti triethylaminu nebo jiných terciárních aminových bází, jakými jsou například trialkylaminy, methylmorfolin nebo pyridin. Jakožto báze, které se použije pro zmydelnění sloučeniny obecného vzorce IV, se s výhodou použije hydroxidu sodného. Kromě toho je možné použít i dalších bází, jakými jsou například uhličitán draselný nebo hydroxid barnatý. Jakožto kyseliny, které se použije pro izolaci sloučeniny obecného vzorce I, se s výhodou použije zředěné kyseliny chlorovodíkové. Kromě toho může být použito i kyseliny octové nebo kyseliny mravenčí.

Alkylačním činidlem, kterého se používá pro převedení sloučeniny obecného vzorce V na sloučeninu obecného vzorce IV, je s výhodou alkylhalogenid, jako například alkylchlorid, alkylbromid nebo alkyljodid, anebo alkylsulfát, mající 1 až 4 uhlíkové atomy.

Bylo zjištěno, že konfigurace syn nebo anti produktů obecného vzorce I se řídí již konfigurací sloučenin obecného vzorce III vzhledem k tomu, že konfigurace následujících produktů obecných vzorců IV a I se již zachovává.

Konfigurace sloučenin obecného vzorce



K matečnému louhu, ze kterého byl odpařen dioxan, se přidává 20 ml methylenchloridu, 10 ml vody a 1 ml kyseliny octové. Potom se izoluje druhý podíl 1,5 g téhož produktu. Celkem se tedy získá 8,5 g.

Analýza: pro $C_{43}H_{33}O_3N_3S \cdot 0,5 H_2O$

vypočteno:

75,85 % C, 5,03 % H, 6,17 % N, 4,7 % S,

nalezeno:

75,80 % C, 4,90 % H, 5,90 % N, 4,6 % S.

Příklad 2

Stupeň A

Ethyl-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-
-2-methoxyimino]acetát

Ke 3 ml absolutního ethanolu se přidá 1 g ethyl(γ -chlor- α -methoxyiminoacetyl)-acetátu, načež se k takto získanému roztoku přidá 0,42 g rozetřené thiomochviny. Rezultující směs se potom míchá při teplotě okolí po dobu dvou hodin. Směs se potom zředí 60 ml etheru, přičemž vykřystalizuje vzniklý hydrochlorid, provede se rozmíchání směsi, odstředění, promytí a vysušení, přičemž se získá 685 mg hydrochloridu.

Získaný hydrochlorid se rozpustí ve 4 ml vody teplé 50 °C a k rezultujícímu roztoku se přidá octan draselný k dosažení hodnoty pH roztoku 6, přičemž uvolněný amin vykřystalizuje. Potom se provede ochlazení, odstředění, promytí vodou a vysušení. Získá se 270 mg požadovaného produktu.

Teplota tání produktu je 161 °C.

Získaný produkt má konfiguraci syn.

NMR-spektrum ($CDCl_3$, 60 MHz) p. p. m.:

4 (N—OCH₃),

6,7 (proton thiazolového kruhu).

Stupeň B

Ethyl-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-
-2-methoxyimino]acetát

4,6 g produktu, připraveného v předcházejícím stupni, se rozpustí při teplotě 30 °C v 92 ml methylenchloridu. Rezultující roztok se ochladí na teplotu -10 °C a k takto ochlazenému roztoku se přidá triethylamin v množství 2,9 ml; směs se potom ochladí až na teplotu -35 °C, načež se ke směsi přidá během patnácti minut 6,1 g tritylchloridu. Reakční směs se potom nechá stát při teplotě okolí po dobu dvou a půl hodiny. Reakční směs se promyje vodou, potom 0,5 N kyselinou chlorovodíkovou a konečně vodným roztokem octanu sodného. Dále se provede vysušení, zahuštění, extrakce etherem, opětovné zahuštění, rozpuštění v methanolu, přidání vody a etheru, krystalizace, odstředění a promytí etherem za vzniku 6,15 g požadovaného produktu.

Teplota tání produktu je 120 °C.

Získaný produkt má konfiguraci syn.

Stupeň C

Kyselina 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-
-2-methoxyiminoctová

7,01 g esteru, získaného ve stupni B, se rozpustí ve 35 ml dioxanu. Takto získaný roztok se zahřeje na olejové lázni na teplotu 110 °C, načež se k roztoku přidá během pěti minut 9 ml 2 N roztoku hydroxidu sodného; reakční směs se potom zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu třiceti minut. Sodná sůl vykřystalizuje. Reakční směs se ochladí, odstředí; po promytí dioxanem a potom etherem se získá první podíl soli o hmotnosti 5,767 g.

Matečný louh se potom zahustí k získání druhého podílu produktu o hmotnosti 1,017 gramu; celkem se tedy získá 6,784 g soli.

3,06 g uvedeného soli se přidá k 65 ml methylenchloridu a 6,5 ml 2 N kyseliny chlorovodíkové; po promytí vodou, vysušení a zahuštění k suchu se získá v kvantitativním výtěžku volná kyselina.

Získaný produkt má konfiguraci syn.

NMR-spektrum ($DMSO_4$, 60 MHz) p. p. m.:

3,68 (N—OCH₃),

6,6 (proton thiazolového kruhu).

Ethyl-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino]acetát, použitý v příkladu 2, byl rovněž připraven následujícím způsobem.

Stupeň a

Ethyl-(2-acetyl-2-methoxyimino)acetát

180 g ethyl-(2-acetyl-2-hydroxyimino)acetátu v surovém stavu se přidá k 900 ml čistého acetonu. K rezultující směsi se pod atmosférou dusíku a při teplotě 10 °C přidá 234 g uhlíčitanu draselného; potom se přidá 103 ml dimethylsulfátu. Reakční směs se míchá po dobu tří hodin při teplotě okolí, načež se ke směsi přidá led a takto vzniklá směs se nalije do 4 litrů vody; po extrakci methylenchloridem, promytí vodou a vysušení se oddestiluje rozpouštědlo. Získá se 185 g požadovaného produktu.

Stupeň b

Ethyl-(4-brom-2-methoxyiminoacetyl)-
acetát

197 g produktu, získaného v předcházejícím stupni a, se přidá k 1 litru methylenchloridu, načež se k získané směsi přidá 200 mg kyseliny paratoluensulfonové. Potom se přidá při teplotě 20 °C jedna desetina z celkového množství roztoku 191 g čistého bromu ve 200 ml methylenchloridu. Když se reakce rozběhne, přidá se zbylé

množství roztoku bromu během jedné hodiny při teplotě 20 °C. Teplota se potom nechá vystoupit na 25 °C. Po promytí ledovou vodou, reextrakci methylenchloridem a vysušení se oddestiluje rozpouštědlo. Získá se 268 g požadovaného produktu.

Stupeň c

Ethyl-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-
-2-methoxyimino]acetát

80 g thiomochoviny se přidá ke 270 ml ethanolu a 340 ml vody. K této směsi se potom pod dusíkovou atmosférou přidá během půl hodiny 268 g produktu, získaného ve stupni b, ve 270 ml ethanolu. Reakční směs se potom míchá při teplotě 20 °C po dobu jedné hodiny. Směs se potom ochladí na teplotu 15 °C a k takto ochlazené směsi se přidává v malých dávkách hydrogenuhličitan draselný k dosažení hodnoty pH 5. Po odstředění, promytí vodou a vysušení se získá 133,8 g požadovaného produktu. Získaný produkt je identický s produktem, získaným ve stupni A.

Příklad 3

Stupeň A

Ethyl-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-
-2-(2-propenyl)oxyimino]acetát

a) 9,7 g ethyl-(2-hydroxyimino-4-chloracetyl)acetátu, 30 ml acetonu a 9,15 ml 3-jodpropenu se ochladí v ledové lázni, načež se k takto ochlazené směsi přidá 27,5 ml 2 N roztoku hydroxidu sodného a reakční směs se potom nechá stát při teplotě okolí po dobu dvou a půl hodiny;

b) k reakční směsi se přidá 3,8 g thiomochoviny, načež se reakční směs zahřívá na teplotu 60 °C po dobu 15 minut a potom ještě po dobu 45 minut při teplotě okolí. Aceton se oddestiluje a přidá se methylenchlorid, voda a uhlíčitán draselný. Po míchání, dekantaci, reextrakci methylenchloridem, vysušení a zahuštění k suchu se získá 9,75 g zbytku, který se chromatografuje na kysličníku křemičitém za použití etheru jakožto elučního činidla; izoluje se 2,7 g produktu, který se převede do isopropyletheru. Vyloučené krystaly se odstředí, propíchnou a vysuší. Získá se 783 mg požadovaného produktu.

Teplota tání produktu je 100 °C.

Stupeň B

Ethyl-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-
-2-(2-propenyl)oxyimino]acetát

Smísí se 511 mg produktu, připraveného ve stupni A, 0,92 ml dimethylformamidu, 1,8 ml methylenchloridu a 0,29 ml triethylami-

nu. Takto získaná směs se ochladí na teplotu -15 °C, načež se k ní přidá 615 mg triethylchloridu. Po jedenapůlhodinovém stání této směsi při teplotě okolí se přidá 1 N kyselina chlorovodíková v množství 2 ml a potom 5 ml vody. Po dekantaci, vysušení a zahuštění k suchu se získá 1,28 g surového produktu.

Získaný produkt má konfiguraci syn.

Stupeň C

Kyselina 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-
-2-[(2-propenyl)oxyimino]octová

Směs 1,28 g produktu, získaného ve stupni B, 6,2 ml dioxanu a 3 ml 2 N roztoku hydroxidu sodného se zahřeje na teplotu 120 °C. Tato směs se potom zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny. Vykřystalizuje sodná sůl, která se odstředí, promyje směsí ether/dioxan a vysuší, přičemž se izoluje 805 mg produktu.

Uvedený produkt se převede do 10 ml methylenchloridu a 3 ml kyseliny chlorovodíkové, načež se získaná směs míchá až k rozpuštění. Po dekantaci, vysušení, zahuštění k suchu, převedení do etheru, odstředění se izoluje 715 mg požadovaného produktu.

Teplota tání produktu je 170 °C.

Získaný produkt má konfiguraci syn.

Příklad 4

Stupeň A

Ethyl-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-
-2-ethoxyimino]acetát

a) 19,4 g ethyl-(γ-chlor-α-oxyiminoaceto)acetátu se přidá k 60 ml acetonu a 14,3 mililitru diethylsulfátu. Tato směs se potom ochladí na ledové lázni, načež se k ní přidá během 30 minut 55 ml 2 N roztoku hydroxidu sodného. Reakční směs se potom míchá po dobu 40 minut;

b) k reakční směsi se přidá 7,6 g thiomochoviny, načež se směs zahřívá na teplotu 55 °C po dobu 20 minut. Dále se provede odehnání acetonu, předem do octanu ethylnatého, přidání 6,9 g uhlíčitánu draselného, míchání, dekantace, reextrakce ethylacetátem, vysušení a zahuštění k suchu. Izoluje se 17,4 g zbytku, který se chromatografuje na kysličníku křemičitém za použití etheru jakožto elučního činidla. Po převedení izolovaného produktu do isopropyletheru, odstředění, promytí a vysušení se získá 2,8 g požadovaného produktu.

Teplota tání produktu je 129 °C.

Získaný produkt má konfiguraci syn.

Stupeň B

Ethyl-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-
-2-ethoxyimino]acetát

Pod inertní atmosférou se smísí 3,16 g produktu, získaného ve stupni A, 6 ml bezvodého dimethylformamidu, 12 ml methylenchloridu a 1,89 ml triethylaminu. Takto získaná směs se ochladí na teplotu -15°C a k takto ochlazené směsi se potom přidá 2,98 g triethylchloridu. Reakční směs se nechá v klidu po dobu třiceti minut, přičemž teplota stoupne na 10°C ; potom se směs udržuje po dobu tří a půl hodiny při teplotě okolí. Přidá se 13 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové a provede se dekantace, promytí kyselinou chlorovodíkovou (1 N) a vodou. Po extrakci methylenchloridem, vysušení a zahuštění k suchu se získá 7,89 g surového produktu.

Získaný produkt má konfiguraci syn.

Stupeň C

Kyselina 2-[2-tritylamino-4-thiazolyl]-2-ethoxyiminoctová

Směs 7,89 g produktu, získaného ve stupni B, 40 ml dioxanu a 19,5 ml 2 N roztoku hydroxidu sodného se zahřívá na teplotu 110°C po dobu jedné hodiny. Provede se odstředění, promytí směsí ether/dioxan a potom samotným etherem a vysušení. Získá se 6,25 g sodné soli, která se převede do 60 ml methylenchloridu a 20 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové; obě fáze se míchají, přidá se 20 ml methanolu a provede se dekantace, opětovné promytí vodou, reextrakce směsí methylenchlorid-methanol, vysušení a zahuštění; izoluje se 5,85 g kyseliny 2-[2-tritylamino-4-thiazolyl]-2-ethoxyiminoctové v čistém stavu.

Získaný produkt má konfiguraci syn.

Příklad 5

Stupeň A

Ethyl-[2-acetyl-2-(1-methylethoxyimino)]-acetát

39,8 g ethyl-[2-acetyl-2-hydroxyimino]-acetátu se přidá ke 200 ml čistého acetonu. Takto získaná směs se ochladí na lázni ledu a k ochlazené směsi se přidá 52 g uhlíčitanu draselného a potom během půl hodiny 25 ml 2-jodpropanu. Směs se potom míchá po dobu dvou hodin, přidá se 800 ml vody a 500 ml methylenchloridu a po provedení dekantace, reextrakce methylenchloridem, vysušení, odstředění a zahuštění se izoluje 41,5 g požadovaného produktu.

Stupeň B

Ethyl-[4-brom-2-(1-methylethoxyimino)-acetyl]acetát

41,5 g produktu, získaného v předcházejícím stupni, se přidá ke 190 ml methylenchloridu, obsahujícímu stopy kyseliny para-

toluensulfonové. Takto získaná směs se míchá, načež se k ní přidá během jedné hodiny při teplotě okolí roztok 11,9 ml bromu v 50 ml methylenchloridu. Po míchání, přidání ledové vody, dekantaci, reextrakci methylenchloridem, opětovném promytí ledovou vodou, vysušení a zahuštění se izoluje 55 g požadovaného produktu.

Stupeň C

Ethyl-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(1-methylethoxyimino)]acetát

14,9 g thiomocoviny se přidá k 35 ml ethanolu a 105 ml vody, načež se k takto vzniklé směsi přidá během 40 minut roztok 55 g produktu, připraveného ve stupni B, v 55 ml ethanolu. Směs se míchá po dobu dvou hodin a třiceti minut při teplotě okolí, načež se k ní přidá 220 ml 10% vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného; získaná směs se míchá a po odstředění, promytí a vysušení se izoluje 42,15 g surového produktu, který se chromatografuje na kyslíčnicku křemičitém za použití etheru jakožto elučního činidla; frakce bohaté na požadovaný produkt se jímají, zahustí, vzniklé krystaly se louží isopropyletherem, odstředí a promyjí za vzniku 10,75 g požadovaného produktu.

Získaný produkt má konfiguraci syn.

Stupeň D

Ethyl-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-(1-methylethoxyimino)]acetát

11 g produktu, získaného ve stupni C, se smísí s 20 ml bezvodého dimethylformamidu, 40 ml methylenchloridu a 6,2 ml triethylaminu. Rezultující směs se ochladí, načež se k ní pomalu přidá 13,2 g tritylchloridu; získaná směs se míchá po dobu dvou a půl hodiny a potom se k této směsi přidá 43 ml normální kyseliny chlorovodíkové, načež se po míchání, dekantaci, promytí 40 ml vody, extrakci methylenchloridem, vysušení, odstředění a zahuštění k suchu získá 27,7 g požadovaného produktu.

Získaný produkt má konfiguraci syn.

Stupeň E

Kyselina 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-(1-methylethoxyimino)octová

Směs 27,7 g produktu, získaného ve stupni D, 150 ml dioxanu a 65 ml 2 N roztoku hydroxidu sodného se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu dvou hodin. Vykřystalizuje sodná sůl, která se po ochlazení směsi odstředí, promyje směsí ether/dioxan (1:1) a vysuší k získání 16,85 g surové sodné soli.

15,9 g této sodné soli se rozpustí v 15,9 g dimethylformamidu, 100 ml vody a asi 500

ml methanolu. K takto získanému roztoku se potom přidá 30 ml 2 N roztoku kyseliny chlorovodíkové, načež se odežene methanol; po zředění vodou, odstředění, promytí a vysušení se 9,8 g získaného viskózního produktu převede do 220 ml směsi methylenchloridu a methanolu (50:50) a po zahuštění k suchu, převedení do etheru, oddělení vrstev, odstředění krystalů, promytí a vysušení se získá 4,9 g požadované kyseliny.

Teplota tání produktu je 170 °C.

Příprava analytického vzorku:

300 mg surového produktu se rozpustí ve 2 ml methylenchloridu a 1 ml methanolu, roztok se potom zředí vodou a methylenchloridem, načež se po míchání, odstranění krystalů, promytí methylenchloridem a vodou a vysušení izoluje 230 mg čistého produktu pro analýzu.

Analýza:

vypočteno:

68,77 % C, 5,34 % H, 8,91 % N, 6,8 % S,

nalezeno:

68,60 % C, 5,50 % H, 8,80 % N, 6,8 % S.

Získaný produkt má konfiguraci syn.

Příklad 6

Stupeň A

Ethyl-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-hydroxyimino]acetát, isomer anti

11,5 g ethyl-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyimino]acetátu (isomer anti), připraveného ve stupni A příkladu 1, se přidá k 90 ml bezvodého dimethylformamidu, načež se k této směsi přidá 24 ml triethylaminu. Potom se přidá po malých dávkách a během půl hodiny 47,6 g tritylchloridu a směs se nechá při samovolném zahřívání stát po dobu dvou a půl hodiny. Dále se přidá 150 ml 2 N kyseliny chlorovodíkové a 600 ml vody. Směs se míchá po dobu 15 minut, třikrát rozetře s etherem, převede do směsi methanolu, triethylaminu a vody a míchá. Po odstředění, promytí a vysušení se izoluje 60,2 g požadovaného produktu.

3,4 g surového produktu se rekrystalizuje přičemž se získá čistý produkt v množství 3 gramů.

Teplota tání produktu je 260 °C.

Stupeň B

Ethyl-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-ethoxyimino]acetát, isomer anti

11,5 g produktu, získaného v předcházejícím stupni A, a 8,85 g uhličitanu draselného se přidá k 25 ml bezvodého dimethyl-

formamidu. Takto vzniklá směs se ochladí na teplotu 15 °C, načež se k ní přidá 16,7 ml ethylsulfátu a směs se nechá v klidu po dobu 4 hodin při teplotě okolí. Potom se k reakční směsi přidá 420 ml vody a 250 ml octanu ethylnatého, načež se po míchání, odstředění, loužení ethanolem, krystalizací, promytí, rozetření a vysušení získá 6,6 g požadovaného produktu.

Teplota tání produktu je 165 °C.

Tento produkt může být rekrystalizován následujícím způsobem:

797 mg uvedeného produktu se rozpustí ve směsi methylenchloridu a ethanolu (50:50), načež se po odstředění, zahuštění k odpaření methylenchloridu, krystalizací, odstředění, promytí a vysušení izoluje 596 mg čistého produktu.

Stupeň C

Kyselina 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminooctová, isomer anti

7,29 g produktu, připraveného ve stupni B, se přidá ke 45 ml dioxanu a 9 ml 2 N roztoku hydroxidu sodného. Takto získaná směs se zahřívá na vodní lázni za míchání na teplotu 50 °C po dobu jedné hodiny a 50 minut, načež se ochladí a naočkuje ke krystalizaci v ledové vodě; potom se provede odstředění, promytí; přitom se získá 4,2 g sodné soli. Tato sůl se louží 50 ml methylenchloridu, 40 ml vody a 11 ml normální kyseliny chlorovodíkové po míchání, dekantaci, reextrakci, promytí, vysušení, odstředění a zahuštění k suchu se zbytek převede do 50 ml etheru a směs se po promíchání odstředí, načež se oddělené krystaly promyjí etherem k získání 3,27 g požadovaného produktu.

Rezultující produkt taje za rozkladu při teplotě asi 200 °C.

NMR-spektrum (60 MHz, CDCl₃) p. p. m.:

7,66 (proton thiazolového kruhu),

7,36 (proton tritylové skupiny).

Příklad 7

Stupeň A

Ethyl-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-(1-methylethoxyimino)]acetát, isomer anti

Pod atmosférou argonu se smísí 6,86 g ethyl-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-hydroxyimino]acetátu (isomer anti), připraveného podle stupně A příkladu 6, 3,51 g uhličitanu draselného, 15 ml dimethylformamidu a 7,7 ml isopropyljodidu. Směs se potom nechá v klidu po dobu čtyř a půl hodiny, přidá se 250 ml destilované vody a 150 ml octanu ethylnatého, načež se po míchání, dekantaci, promytí, reextrakci octanem ethylnatým, vysušení, odstředění, za-

huštění k suchu, převedení do ethanolu, na-
očkování ke krystalizaci, odstředění se zís-
ká 3,26 g požadovaného produktu.

Teplota tání rezultujícího produktu je
182 °C.

Stupeň B

Kyselina 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-
-2-(1-methylethoxyimino)octová,
isomer anti

6,8 g produktu, získaného ve stupni A,
se smísí se 41 ml dioxanu a 8,15 ml 2 N
roztoku hydroxidu sodného. Takto získaná
směs se zahřívá na vodní lázni na teplotu
55 °C po dobu dvou hodin, načež se ochladí
a k takto ochlazené směsi se přidá 9,5 ml
2 N kyseliny chlorovodíkové (roztok má po-
tom pH 2 až 3). Po odehnání dioxanu, krys-
talizaci, zředění vodou, promytí, rozetření
s etherem a vysušení se získá 5,87 g poža-
dovaného produktu.

Rezultující produkt taje za rozkladu při
teplotě 240 °C.

NMR-spektrum (CDCl₃, 60 MHz) p. p. m.:

7,66 (proton thiazolového kruhu),
7,31 (tritylová skupina).

Příklad 8

Stupeň A

Ethyl-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-
-2-(2-propenyloxyimino)]acetát,
isomer anti

Pod atmosférou argonu se smísí 6,86 g
ethyl-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-
-hydroxyimino]acetátu (isomer anti), při-
praveného postupem, popsaným ve stupni A
příkladu 6, 3,51 g uhlíčitanu draselného, 15
ml dimethylformamidu a 7 ml allyljodidu.
Takto získaná směs se míchá po dobu pěti
hodin při teplotě okolí, načež se k ní přidá
250 ml vody a 150 ml octanu ethylnatého.
Po míchání, dekantaci, promytí, reextrakci
octanem ethylnatým, vysušení, odstředění,
zahuštění k suchu, vyloučení ethanolom, na-
očkování ke krystalizaci, ochlazení v ledo-
vé vodě, půlhodinové krystalizaci za míchá-
ní a odstranění a promytí oddělených krys-
talů se získá 4,72 g požadovaného produk-
tu.

Uvedený produkt se čistí následujícím
způsobem:

215 mg výše uvedeného produktu se roz-
pustí ve 2 ml ethanolu a 2 ml methylen-
chloridu. Filtrát se zahustí a potom zředí
ethanolem a nechá krystalizovat v ledové
vodě. Po odstředění, promytí a vysušení vy-
loučených krystalů se získá 70 mg vyčiště-
ného produktu.

Teplota tání je 90 °C (pastovitá konsis-
tence); nad 160 °C (tekutá konsistence).

Stupeň B

Kyselina 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-(2-
-propenyloxyimino)octová, isomer anti

3,71 g produktu, získaného v předcháze-
jícím stupni A, se smísí s 22 ml dioxanu a
4,5 ml 2 N roztoku hydroxidu sodného. Tak-
to získaná směs se zahřívá na vodní lázni
na teplotu 55 °C po dobu 50 minut, načež
se ochladí a k takto ochlazené směsi se po-
tom přidá 5,25 ml 2 N kyseliny chlorovodí-
kové k dosažení hodnoty pH rovné 2. Po
odehnání dioxanu se získá gumovitý pro-
dukt, který se zředí vodou, ochladí v ledo-
vé vodě, odstředí, opláchne vodou, načež se
tříkrát rozetře s etherem. Získá se 2,85 g
požadovaného produktu.

Teplota tání produktu je 198 °C (produkt
taje za rozkladu).

NMR-spektrum (CDCl₃ 90 MHz) p.p.m. =
= 7,64 (proton thiazolového kruhu); 7,27
(tritylový proton).

Příklad 9

Stupeň A

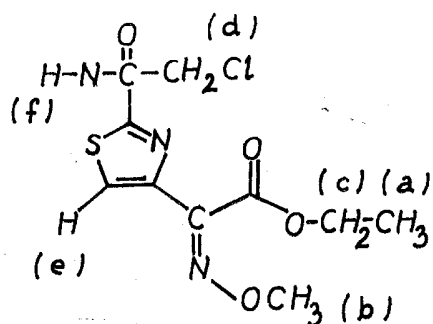
Ethyl-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-
-methoxyimino]acetát

45,8 g ethyl-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-me-
thoxyimino]acetátu (isomer syn), přiřave-
ného postupem, popsaným ve stupni A pří-
kladu 2, se přidá k 200 ml methylenchlori-
du. Destiluje se ho 20 ml k vysušení a po
ochlazení na teplotu 10 °C se přidá 50 ml
pyridinu. Přidá se 41 g anhydridu kyseliny
octové a směs se mírně zahřívá až k roz-
puštění pevného podílu. Směs se potom ne-
chá 6 hodin pod atmosférou dusíku při tep-
lotě 20 °C, načež se přidá 5 ml vody, směs
se míchá a potom nalije do 300 ml 2N ky-
seliny chlorovodíkové (ochlazené ledem).
Po dekantaci, extrakci methylenchloridem,
promytí vodou a roztokem hydrogenuhličí-
tanu sodného, vysušení, vyčištění aktivním
uhlím, zahuštění se přidá 300 ml isopropyl-
etheru. Produkt vykristalizuje. Směs se za-
hustí až k získání hutné pasty a po ochla-
zení ledem, odstředění, promytí a vysušení
se získá 45,4 g produktu.

Teplota tání uvedeného produktu je 113°
Celsia.

Čistý vzorek produktu se získá rekrysta-
lizací ve směsi methylenchlorid/isopropyl-
ether.

Teplota tání vyčištěného produktu je 118°
Celsia.

NMR-spektrum (CDCl₃, 60 MHz)

- (a) triplet se středem na 1,38 ppm, $J=7$ Hz;
 (b) singlet 4,05 p. p. m.;
 (c) kvadruplet se středem na 4,44 p. p. m.,
 $J=7$ Hz;
 (d) singlet 4,33 p. p. m.;
 (e) singlet 7,27 p. p. m.;
 (f) singlet 9,95 p. p. m.

Stupeň B

Kyselina 2-(2-chloroacetamido-4-thiazolyl)-
-2-methoxyiminoctová, isomer syn

46 g produktu, získaného v předcházejícím stupni A, se přidá k 230 ml absolutního ethanolu. K takto získané směsi se při teplotě 20 °C a pod atmosférou dusíku přidá 30 ml čistého hydroxidu sodného. Produkt se rozpustí a sodná sůl začne krystalovat za zhoustnutí reakčního prostředí. Po 16 hodinách se krystaly odstředí a promyjí. Získaná sůl se rozpustí ve vodě, zmrazí, přidá se k ní 100 ml 2N kyseliny chlorovodíkové, nasytí se chloridem sodným a extrahuje octanem ethylnatým obsahujícím 10 % ethanolu. Po vysušení, převedení přes aktivní uhlí, destilaci za vakua, odstranění vody benzenem, převedením do methylenchloridu, zmrazení, odstředění, promytí a vysušení se získá 34,5 g požadovaného produktu. Teplota tání produktu je asi 200 °C.

Tento produkt se vyčistí rekrystalizací ve směsi aceton/isopropylether.

Analýza:

Pro C₈H₈O₄N₃ClS (277,68)

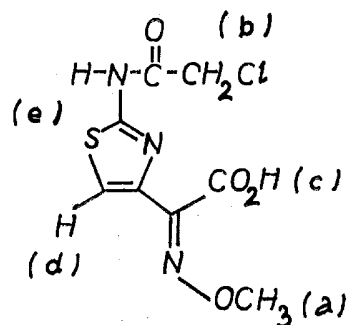
vypočteno:

34,60 % C, 2,90 % H, 12,77 % Cl, 15,13 % N,
 11,55 % S;

nalezeno:

34,81 % C, 2,8 % H, 12,6 % Cl, 14,8 % N,
 11,5 % S.

NMR-spektrum (DMSO 60 MHz)



- (a) singlet 3,92 p. p. m.;
 (b) singlet 4,38 p. p. m.;
 (c) singlet okolo 5 p. p. m.;
 (d) singlet 7,58 p. p. m.;
 (e) singlet 12,6 p. p. m.

Příklad 10

Stupeň A

Ethyl-(2-acetyl-2-methoxyimino)acetát

4,69 kg ethyl-(2-acetyl-2-hydroxyimino-acetyl)acetátu (což odpovídá 4,21 kg čistého produktu) se přidá k 21 litrům bezvodého čistého acetonu. Při teplotě 20 až 25 °C se přidá 6,1 kg uhlíčitanu draselného. Vzniklá suspenze se míchá po dobu 10 minut, načež se při teplotě 25 °C přidá 3,72 kg dimethylsulfátu. Reakční směs se míchá po dobu tří hodin při teplotě 20 až 25 °C. Získaná směs se nalije do 126 litrů demineralizované vody a extrahuje 4krát 5 litry a potom 2 litry methylenchloridu. Potom se provede promytí 10 litry demineralizované vody, vysušení, odstředění, promytí 2 litry methylenchloridu a destilace za vakua, získá se 4,88 kg požadovaného produktu.

$R_f = 0,7$ (při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu; eluční činidlo: methylenchlorid/ethylacetát 9:1).

Získaný produkt je identický s produktem, získaným ve stupni a) příkladu 3.

Stupeň B

Ethyl-(4-brom-2-methoxyiminoacetyl)acetát

3,53 kg produktu, získaného ve stupni A, se přidá k 18,6 litru methylenchloridu a 3,5 gramu kyseliny paratoluensulfonové. K rezultujícímu roztoku se během 30 minut a při udržování teploty v rozmezí 22 °C $\pm$ 1 °C přidá roztok 2,96 kg bromu v 3,5 litru methylenchloridu. Po 15 minutách přidávání uvedeného roztoku lze pozorovat uvolňová-

ní kyseliny bromovodíkové. Reakční směs se míchá 45 minut při teplotě 22 °C, směs se přelije z nádoby do nádoby a potom se promyje dvakrát 14 litry ledové demineralizované vody.

Promývací vody se dvakrát reextrahují 3,5 litru methylenchloridu. Po vysušení, zfiltrování, promytí a destilaci za vakua se získá 4,73 kg požadovaného produktu.

Tento produkt je identický s produktem, získaným ve stupni b příkladu 3.

Stupeň C

Ethyl-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino]acetát, isomer syn

1,43 kg thiomočoviny se smísí s 3,55 litru ethanolu a 7,1 litru demineralizované vody. Takto získaná směs se míchá po dobu 10 minut při teplotě 20 °C, načež se k ní přidá při teplotě 20 až 25 °C 4,730 kg produktu, připraveného ve stupni B, v 3,55 litru ethanolu. Směs se míchá po dobu tří hodin při teplotě 20 až 25 °C, načež se ochladí na teplotu 15 až 20 °C a neutralizuje se na hodnotu pH = 7 1,6 l amoniaku (184,6 g/l).

Směs se míchá ještě 15 minut při teplotě 20 až 25 °C, načež se odstředí a promyje 5krát 1,8 l demineralizované vody. Získá se 2,947 kg požadovaného produktu.

Teplota tání uvedeného produktu je 162° Celsia.

Získaný produkt je identický s produktem, získaným ve stupních A a C příkladu 2.

Stupeň D

Ethyl-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino]acetát

3,41 kg produktu, získaného v předcházejícím stupni C, se smísí se 17 litry methylenchloridu a 2,275 l triethylaminu. Takto získaná směs se míchá po dobu 15 minut, načež se k ní přidá během jedné hodiny za míchání a pod atmosférou dusíku při teplotě 20 až 25 °C 4,55 kg tritylchloridu. Směs se míchá po dobu 20 hodin při teplotě 20 až 25 °C pod atmosférou dusíku, přičemž dojde ke krystalizaci hydrochloridu triethylaminu.

Směs se promyje 10,2 litru 0,5N kyseliny chlorovodíkové (ledové) a dvakrát 10,2 litru demineralizované vody (rovněž ledové). Promývací vody se reextrahují v celkem 1,7 litru methylenchloridu. Po vysušení, zfiltrování, opláchnutí 1,7 litru methylenchloridu a destilaci k suchu za vakua při teplotě nižší než 50 °C se získá 8,425 kg surového produktu.

Tento produkt se rozpustí při teplotě 20

až 25 °C v 8,4 litru methanolu, načež se přidá během jedné hodiny a za míchání k podpoření krystalizace 2,8 litru demineralizované vody. Směs se potom míchá ještě jednu hodinu, načež se provede odstředění, rozetření s dvakrát 1,7 litru methanolu s obsahem 25 % vody, vysušení při teplotě 40 °C a izolace 7,165 kg požadovaného produktu.

Získaný produkt je identický s produktem, získaným ve stupni B příkladu 2.

Stupeň E

Sodná sůl kyseliny 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoctové, isomer syn

4,175 kg produktu, získaného ve stupni D, se smísí s 20,9 litru ethanolu. Tato směs se potom zahřívá k varu pod zpětným chladičem pod atmosférou dusíku a za míchání. Již při teplotě 55 °C se dosáhne úplného rozpuštění.

Ke směsi udržované za varu pod zpětným chladičem a pod atmosférou dusíku se přidá 5,235 litru asi 2N roztoku hydroxidu sodného. Dojde k rychlé krystalizaci. Reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny k varu pod zpětným chladičem a pod atmosférou dusíku. Potom se teplota sníží na 20 až 25 °C, načež se tato teplota udržuje dvě hodiny. Po odstředění, čtyřnásobném promytí 2,1 litru ethanolu a vysušení se získá 4,02 kg požadovaného produktu.

Stupeň F

Kyselina 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoctová, isomer syn

500 g produktu, získaného v předcházejícím stupni E (odpovídá 440 g suchého produktu), se smísí s 2,5 litru methylenchloridu. Potom se během dvou minut přidá při teplotě 20 až 25 °C a za míchání pod atmosférou dusíku 2 litry asi jednonormální kyseliny chlorovodíkové.

Směs se míchá po dobu dvou hodin při teplotě 20 až 25 °C pod atmosférou dusíku.

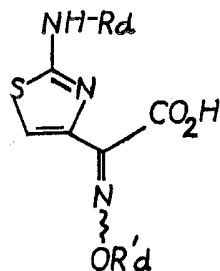
Chlormethylenová frakce se oddělí dekantací, načež se třikrát promyje 2 litry demineralizované vody. Po reextrakci v sérii jedním litrem methylenchloridu, vysušení, přidání 25 g aktivního uhlí, odstředění, opláchnutí, destilaci k suchu se izoluje 481 g produktu.

Tento produkt se převede do 2,1 litru isopropyletheru. Po odstředění, promytí 420 ml isopropyletheru (dvakrát) a vysušení za vakua do konstantní hmotnosti se získá 424,6 kg požadovaného produktu.

Získaný produkt je identický s produktem, získaným ve stupni C příkladu 2.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy derivátů kyseliny 2-(2-amino-4-thiazolyl)octové obecného vzorce I



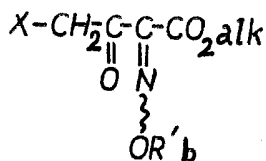
(I)

ve kterém

Rd znamená tritylovou skupinu nebo chloracetylovou skupinu a

R'd znamená tritylovou skupinu, chloracetylovou skupinu nebo nasycenou nebo nenasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, přičemž platí, že když

R'd znamená chloracetylovou skupinu, potom i Rd znamená chloracetylovou skupinu, vyznačený tím, že se působí thiomochovinou a potom báží na sloučeninu obecného vzorce II



(II)

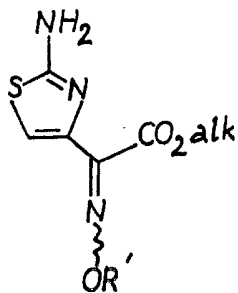
ve kterém

X znamená atom chloru nebo atom bromu,

R'b znamená atom vodíku, tritylovou skupinu nebo nasycenou nebo nenasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, když X znamená atom chloru, nebo

R'b znamená atom vodíku nebo nasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, když X znamená atom bromu a

alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, za vzniku sloučeniny obecného vzorce III

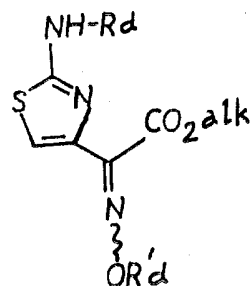


(III)

ve kterém

R' znamená atom vodíku, tritylovou skupinu nebo nasycenou nebo nenasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a

alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, načež se na sloučeninu obecného vzorce III buď působí tritylchloridem, nebo v případě, že R' znamená atom vodíku nebo nasycenou nebo nenasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, na sloučeninu obecného vzorce III působí anhydridem kyseliny monochloroctové za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV



(IV)

ve kterém

Rd znamená tritylovou skupinu nebo chloracetylovou skupinu,

R'd znamená tritylovou skupinu, chloracetylovou skupinu nebo nasycenou nebo nenasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, přičemž platí, že když R'd znamená chloracetylovou skupinu, potom i Rd znamená chloracetylovou skupinu, a

alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, načež se na sloučeninu obecného vzorce IV působí báží a potom kyselinou za vzniku sloučeniny obecného vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se použije sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém X znamená atom chloru, R'b znamená atom vodíku, tritylovou skupinu nebo nasycenou nebo nenasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se použije sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém X znamená atom chloru, R'b znamená atom vodíku, tritylovou skupinu nebo nasycenou nebo nenasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a alk znamená alkylovou skupinu

s 1 až 4 uhlíkovými atomy, přičemž se na získaný produkt obecného vzorce III působí tritylchloridem za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém Rd znamená tritylovou skupinu a R'd znamená tritylovou skupinu nebo nasycenou nebo nenasyčenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, načež se na sloučeninu obecného vzorce IV působí bází a potom kyselinou za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Rd znamená tritylovou skupinu a R'd znamená tritylovou skupinu nebo nasycenou nebo nenasyčenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se použije sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém X znamená atom bromu, R'b znamená nasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, za vzniku sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém R' znamená nasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, načež se na sloučeninu obecného vzorce III působí tritylchloridem za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém Rd znamená tritylovou skupinu, R'd znamená nasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, a na sloučeninu obecného vzorce IV se působí bází a potom kyselinou za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Rd znamená tritylovou skupinu a R'd znamená nasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy.

5. Způsob podle bodu 1 výroby sloučenin obecného vzorce I konfigurace syn, vyznačený tím, že se působí thiomochovinou a potom bází na sloučeninu obecného vzorce II, ve kterém X znamená atom chloru nebo atom bromu, R'b znamená atom vodíku, tritylovou skupinu nebo nasycenou nebo nenasyčenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, když X znamená atom chloru, nebo R'b znamená atom vodíku nebo nasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, když X znamená atom bromu, a alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, buď v prostředí vodného rozpouštědla, nebo při teplotě okolí v přítomnosti stechiometrického množství thiomochoviny při reakční době 1 až 3 hodin, anebo za použití všech uvedených podmínek dohromady za vzniku sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém R' znamená atom vodíku, tritylovou skupinu nebo nasycenou nebo nenasyčenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, konfigurace syn, načež se tento produkt obecného vzorce III dále zpracuje za podmínek uvedených v bodě 1 za vzniku sloučeniny obecného vzorce I konfigurace syn.

6. Způsob podle bodu 2 výroby sloučenin obecného vzorce I konfigurace syn, vyznačený tím, že se působí thiomochovinou a potom bází na sloučeninu obecného vzorce II, ve kterém X znamená atom chloru, R'b znamená atom vodíku, tritylovou skupinu nebo nasycenou nebo nenasyčenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, buď v prostředí vodného rozpouštědla, nebo při teplotě okolí v přítomnosti stechiometrického množství thiomochoviny při reakční době 1 až 3 hodin, anebo za použití všech uvedených podmínek dohromady za vzniku sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém R' znamená atom vodíku, tritylovou skupinu nebo nasycenou nebo nenasyčenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, načež se tento produkt obecného vzorce III dále zpracuje za podmínek uvedených v bodě 1 za vzniku sloučeniny obecného vzorce I konfigurace syn.

7. Způsob podle bodu 3 výroby sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Rd znamená tritylovou skupinu a R'd znamená tritylovou skupinu nebo nasycenou nebo nenasyčenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, vyznačený tím, že se působí thiomochovinou a potom bází na sloučeninu obecného vzorce II, ve kterém X znamená atom chloru, R'b znamená atom vodíku, tritylovou skupinu nebo nasycenou nebo nenasyčenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, a alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, buď v prostředí vodného rozpouštědla, nebo při teplotě okolí v přítomnosti stechiometrického množství thiomochoviny při reakční době 1 až 3 hodin, anebo za použití všech uvedených podmínek dohromady.

8. Způsob podle bodu 4 výroby sloučenin obecného vzorce I, ve kterém Rd znamená tritylovou skupinu a R'd znamená nasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, vyznačený tím, že se působí thiomochovinou a potom bází na sloučeninu obecného vzorce II, ve kterém X znamená atom bromu, R'b znamená nasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, buď v prostředí vodného rozpouštědla, nebo při teplotě okolí v přítomnosti stechiometrického množství thiomochoviny při reakční době 1 až 3 hodin, anebo za použití všech uvedených podmínek dohromady.

9. Způsob podle bodu 3 výroby kyseliny 2-[(tritylamino-4-thiazoly]-2-methoxyiminoctové, odpovídající obecnému vzorci I, ve kterém Rd znamená tritylovou skupinu a R'd znamená methylovou skupinu, vyznačený tím, že se v prostředí ethanolu při teplotě okolí působí po dobu dvou hodin γ -chlor- α -methoxyiminoacetyl octanem ethylnatým,

odpovídajícím sloučenině obecného vzorce II, ve kterém X znamená atom chloru, R'b znamená methylovou skupinu a alk znamená ethylovou skupinu, na stechiometrické množství thiomochoviny, načež se na získaný reakční produkt působí octanem draselným a na získaný produkt obecného vzorce III, ve kterém R' znamená methylovou skupinu a alk znamená ethylovou skupinu, se působí tritylchloridem při teplotě -10 až

-35°C v přítomnosti triethylaminu, načež se na získaný produkt obecného vzorce IV, ve kterém Rd znamená tritylovou skupinu, R'd znamená methylovou skupinu a alk znamená ethylovou skupinu, působí hydroxidem sodným zředěným dioxanem při zahřívání reakční směsi k varu pod zpětným chladičem a potom zředěnou kyselinou chlorovodíkovou.