



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

202015
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 11 07 78
(21) (FV 4649-78)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 14 07 77
(CI-1756) Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 29 02 80
(45) Vydáno 15 08 83

(51) Int. Cl.³
C 07 D 499/56
C 07 D 501/26

(72)
Autor vynálezu

HUHN MAGDA dr. dipl. chem., SZABO GÁBOR dr. dipl. chem. ing.,
SOMFAI EVA dr. dipl. chem. ing., DVORTSÁK PÉTER dr. dipl. chem.,
BUDAPEŠT a KÁRPÁTI MARIANNA dipl. chem., SZEGED (MLR)

(73)
Majitel patentu

CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT.,
BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob výroby derivátů kyanacetamidu

1

Předmětem vynálezu je způsob výroby derivátů kyanacetamidu.

Je známo, že penam-3-karboxylové kyseliny, acylované deriváty kyanoctové kyseliny, 3-metyl-ceph-3-em-4-karboxylová kyselina a deriváty 3-acetoxymetyl-ceph-3-em-4-karboxylové kyseliny, jsou cenná antibiotika, která se používají v terapii. Podle známých způsobů se amin, který se má acylovat, acyluje halogenidem karboxylových kyselin, substituovaných v α -poloze kyanoskupinou nebo směsnými anhydridy karboxylových kyselin.

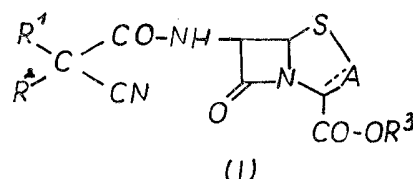
Podle jiného známého způsobu se karboxylová kyselina substituovaná v α -poloze kyanoskupinou nechá zreagovat v přítomnosti vody odnímacího prostředku, např. dicyklohexylkarbodiimidu, s aminem (švýcarské patenty č. 480 365, 542 236 a 507 292). Známé způsoby mají ten nedostatek, že se čistý konečný produkt může získat pouze chromatografickými metodami a jsou vyvolány i jiné z technologického hlediska nepříznivé problémy. Použití chloridu kyseliny je obtížné, neboť čistý chlorid kyseliny lze vyrobit pouze destilací spojenou se ztrátami a musí se dále ihned zpracovávat, aby se vyloučilo nebezpečí polymerace. Při použití surového chloridu kyseliny se nemohou acylovat takové molekuly, ve kterých jsou

2

přítomny i jiné skupiny citlivé vůči nukleofilním činidlům — ani v případě derivátů cephemu a penamu, neboť dochází k řadě vedlejších reakcí. U směsných anhydridů známých z literatury vzniká během acylace řada vedlejších produktů, takže se reakce musí provádět při nižší teplotě. I za takových okolností se může čistý konečný produkt získat pouze chromatografickými metodami. Způsoby používající vodu odnímací prostředky jsou z průmyslového hlediska obtížné a výtěžky jsou jen 65%. Jako vedlejší produkty vznikají N-acylmočoviny, které se dají jen obtížně odstranit.

Podle vynálezu se mohou shora uvedené nedostatky odstranit.

Předmětem vynálezu je způsob výroby derivátů kyanacetamidu obecného vzorce I



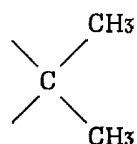
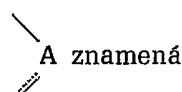
kde znamenají

R¹ vodík, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

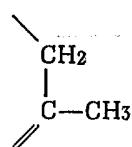
R^2 vodík, fenylovou, thienylovou, furylovou nebo pyridylovou skupinu, popřípadě substituovanou alespoň jedním halogenem, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo nitroskupinu, nebo

R^1 a R^2 společně znamenají alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou furylovou nebo fenylovou skupinou,

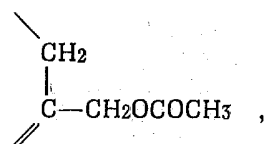
R^3 vodík nebo snadno odštěpitelný, esterifikační zbytek, s výhodou trialkylsilylový nebo trichloretylový zbytek,



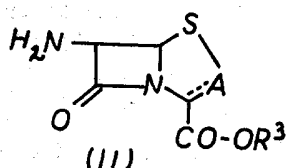
nebo



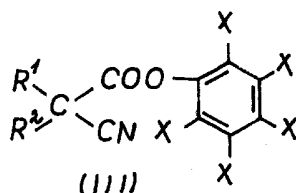
nebo



nebo jejich solí acylací aminů obecného vzorce II



nebo jejich solí, kde R^3 a A mají shora uvedený význam, jehož podstata spočívá v tom, že se acylace provádí esterem obecného vzorce III



kde R^1 , R^2 mají shora uvedený význam a X znamená halogen, s výhodou atom chloru nebo fluoru, v přítomnosti terciární bá-

ze, s výhodou trialkylaminů s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, s výhodou triethylaminu nebo pyridinu, nebo N-metylmorfolinu a v přítomnosti aprotického rozpouštědla, s výhodou tetrachlormetanu, dichlormetanu, chloroformu, dichlorethanu nebo dipolárního rozpouštědla, s výhodou acetonitrilu.

Chránicí skupina R^3 esterové skupiny v poloze 3 nebo 4 se popřípadě odštěpí a/nebo se popřípadě produkt uvolní ze své soli a/nebo převede v sůl.

Acylačním činidlem obecného vzorce III jsou s výhodou deriváty fenylakrylové kyseliny, například pentachlorfenylester α -kyano- β -fenylakrylové kyseliny, nebo pentachlorfenylester α -kyanofenylacetové kyseliny.

Alkylová skupina je s výhodou zbytek nasyčeného alifatického uhlovodíku s 1 až 6 atomy uhlíku, s přímým nebo rozvětveným řetězcem, například metylová, etylová, n-propylová, isopropylová, n-butylová, isobutylová skupina atd.

Jako aromatická skupina pro R^2 se rozumí monocyklické nebo bicyklické aromatické kruhy (například fenyl nebo naftyl). Heteroaromatickou skupinu pro R^2 představuje aromatický z jednoho nebo více kruhů sestávající systém, obsahující jeden nebo více heteroatomů (atom dusíku, atom kyslíku a/nebo atom síry (například thienyl, furyl, pyridyl, pyrimidinyl, chinolyl, isochinolyl atd.)). Aromatické nebo heteroaromatické kruhy mohou nést jeden nebo více substituentů. Substituent může znamenat atom halogenu (například atom chloru, atom bromu nebo atom jódu), nízký alkyl (například metyl, etyl), nízkou alkoxy skupinu (například metoxy-, etoxy skupinu), halogenalkyl (například trifluormetyl), aminoskupinu, substituovanou aminoskupinu (například metylaminoskupinu, etylaminoskupinu atd.) nebo nitroskupinu. Furylalkylová skupina může být například furylmetylová, furyletylová skupina a fenylalkylová skupina znamená s výhodou benzyl, β -fenyletyl atd; R^1 a R^2 tvoří spolu alkylenovou skupinu (například alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou metylenovou nebo etylenovou skupinu, která může popřípadě mít substituent, například fenyl, furyl, thienyl nebo pyridyl. X může znamenat atom chloru, atom bromu, atom fluoru nebo atom jódu, s výhodou atom chloru nebo atom fluoru.

Esterová skupina R^3 může být každá v chemii derivátů penicilinu a cefalosporinu známá, snadno odštěpitelná esterifikační skupina (například tri(nízký)alkylsilyl, nebo trichloretyl). Jako soli sloučenin obecného vzorce I přichází v úvahu soli alkalických kovů (sodné nebo draselné soli), nebo soli utvořené s organickými aminy, například tri(nízký)alkylamin (například triethylamin).

Definice substituentů je v následujících

částech popisu vždy stejná a nebude proto opakována. Jako výchozí látky se mohou používat pentachlorfenylester kyanoctové kyseliny, pentachlorfenylester α -kyanofenyloctové kyseliny nebo pentachlorfenylester α -kyano- β -fenylakrylové kyseliny, tvořící úzkou skupinu acylačních činidel obecného vzorce III nebo odpovídající pentafluorfenylestery.

Sloučeniny obecného vzorce II se s výhodou používají ve formě solí karboxylových kyselin, s výhodou sodných, draselných nebo lithných solí nebo solí utvořených s trialkylaminem, například triethylaminem.

Reakce se provádí v přítomnosti aprotického rozpouštědla. Za tímto účelem se mohou používat halogenované uhlovodíky, jako tetrachlormetan, chloroform, dichlormetan. Vhodné jsou i dipolární rozpouštědla, například acetonitril aj.

Reakce se provádí v přítomnosti terciární báze. Používá se trialkylamin, jako triethylamin nebo heterocyklický amin, jako pyridin nebo N-metylmorfolin.

Aktivní estery používané podle vynálezu se vyrobí z odpovídajícího chloridu kyanoctové kyseliny a pentahalogenfenolu nebo těchto solí. Acylační reakce se odehrává zpravidla při mírných reakčních podmínkách při 0 až 200 °C. Produkt se získá v dobrém výtěžku, chromatografické čištění není nutné.

Podrobnosti vynálezu lze odvodit z následujících příkladů provedení:

Chromatografická analýza byla prováděna na tenké vrstvě silikagelu (Merck F-254).

Eluční činidla:

1. benzen—etylacetát = 2 : 1
 2. butanol—kyselina octová—voda = 3 : 1 : 1
 3. butanol—kyselina octová—voda—pyridin = 30 : 3 : 12 : 10
- Vyvíječ : chlor(toluidin)KJ.

Příklad 1

6- β -(α -kyano)acetylamidopenamkarboxylová kyselina

2,1 g (0,01 molu) 6-aminopenicilanové kyseliny (6-APS) se rozpustí přidavkem 2,8 ml (0,02 molu) triethylaminu ve 30 ml dichlormetanu. Při 0 °C se k roztoku přidají 3,3 g (0,01 molu) pentachlorfenylesteru kyanoctové kyseliny. Směs se míchá 2 hodiny při 0 °C a rozloží fosforečnanovým pufrem o pH = 7. Potom se směs okyselí kyselinou fosforečnou v etylacetátu v poměru 1 : 3. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, zahustí. Zbylé krystaly se trituruje diisopropyléterem. Výtěžek: 2 g (77 %).

Analýza:

vypočteno:

46,64 % C, 4,62 % H, 14,83 % N

nalezeno:

46,72 % C, 4,58 % H, 14,72 % N

Eluční činidlo: 3, R_f = 0,64

Laktamová C=O skupina: 783 cm⁻¹.

Příklad 2

7- β -(α -kyano)acetylamido-3-acetometyl-3-cephemkarboxylová kyselina

2,7 g 7-amino-3-acetoxymetyl-3-cephemkarboxylové kyseliny (7 ACA) se suspenduje v 50 ml dichlormetanu a přikape se 3,5 ml triethylaminu. Získaný čistý roztok se ochladí na 0 °C a přidá se 3,3 g (0,01 molu) pentachlorfenylesteru kyanoctové kyseliny. Směs se míchá 2 hodiny a rozloží se pufrem o pH = 7. Vodná fáze se promyje etylacetátem a alkalický roztok se okyselí 2 N kyselinou chlorovodíkovou v etylacetátu na pH = 2. Etylacetátová fáze se vysuší a zahustí. Produkt se trituruje diisopropyléterem. Výtěžek: 1,9 g (88 %). Teplota tání: 168 až 170 °C.

Analýza:

vypočteno:

46,02 % C, 3,86 % H, 12,38 % N

nalezeno:

46,08 % C, 3,93 % H, 12,25 % N

Eluční činidlo: 3, R_f = 0,637

Laktamová C=O skupina: 1792 cm⁻¹.

Příklad 3

7- β -(α -kyano)acetylamido-3-methyl-3-cephemkarboxylová kyselina

2,2 g (0,01 molu) 7-ADCA se rozpustí ve 25 ml acetonitrilu za přidavku 1 až 2 kapek vody a 4,2 ml (0,03 molu) triethylaminu. Čistý roztok se ochladí na 0 °C a přidají se 3,3 g (0,01 molu) pentachlorfenylesteru kyanoctové kyseliny. Směs se míchá 2 hodiny a acetonitril se oddestiluje. Zbytek se vyjme do 20 ml etylacetátu a promyje 20 ml nasyceného roztoku natriumhydrogenkarbonátu.

Z vodné fáze se produkt vysráží okyselením 10% kyselinou chlorovodíkovou ve 25 ml etylacetátu. Organická fáze se vysuší, zahustí a vyloučená látka se trituruje petroléterem.

Výtěžek: 2,0 g (71 %), teplota tání: 182 až 184 °C.

Analýza:

vypočteno:

46,96 % C, 3,94 % H, 14,94 % N

nalezeno:

46,71 % C, 3,90 % H, 14,77 % N

eluční činidlo: 3, R_f = 0,667

Laktamová C=O skupina: 1785 cm⁻¹

Příklad 4

Trichloretylester 7- β -(α -kyano)-acetamido-3-metyl-3-cephemkarboxylové kyseliny

3,8 g (0,01 molu) 7-ADCA-trichloretylhydrochloridu se rozpustí v 1,6 ml (0,02 molu) pyridinu a 20 ml vody v 50 ml dichlormetanu. Fáze se oddělí a vysuší síranem hořečnatým. Přidá se 0,8 ml (0,01 molu) pyridinu a 3,3 g (0,01 molu) pentachlorfenylesteru kyanooctové kyseliny. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a po ukončení reakce se promyje 2 N kyselinou chlorovodíkovou (20 ml) a 15 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se dichlormetanem a získaný produkt se trituruje diisopropyleterem. Výtěžek: 4,12 g (90 %).

Teplota tání: 158 až 160 °C.

Analýza:

vypočteno:

37,83 % C, 2,93 % H, 10,18 % N, 25,77 % Cl
nalezeno:

37,63 % C, 2,76 % H, 9,95 % N, 25,75 % Cl

eluční činidlo: 1, $R_f = 0,587$

Laktamová C=O skupina: 1795 cm^{-1} .

Příklad 5

7- β -(α -kyano)-acetamido-3-metyl-3-cephemkarboxylová kyselina

3,0 g (0,007 molu) trichloretylesteru 7- β -(α -kyano)acetamido-3-metyl-3-cephemkarboxylové kyseliny se rozpustí ve 25 ml kyseliny mravenčí a roztok se ochladí na 0 °C a přidá se 1 g zinku, který byl předem aktivován 2 N kyselinou chlorovodíkovou. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Zinek se odfiltruje a kyselina mravenčí se oddestiluje. Zbýlý olej se vyjme do vody a vytřepe do etylacetátu. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a oddestiluje. Vyloučený produkt se trituruje diisopropyleterem.

Výtěžek: 2,0 g (98 %). Teplota tání: 180 až 182 °C.

Analýza:

vypočteno:

46,96 % C, 3,94 % H, 14,94 % N

nalezeno:

46,52 % C, 3,44 % H, 14,63 % N

eluční činidlo: 3, $R_f = 0,667$

Laktamová skupina C=O: 1785 cm^{-1} .

Příklad 6

Trietylamínová sůl 7- β -(α -kyano)-acetyl-amido-3-acetoxymetyl-3-cephemkarboxylové kyseliny

1,7 g (0,005 molu) 7- β -(α -kyano)-acetamido-3-acetoxymetyl-3-cephemkarboxylové kyseliny se vyjme do 10 ml acetonu a přikape se 0,7 ml (0,005 molu) trietylamínu. Získá se čistý roztok. Roztok se míchá 1 hodinu a krystaly se odfiltrují. Výtěžek: 2,1 g (89 %). Teplota tání: 166 až 167 °C.

Analýza:

vypočteno:

51,80 % C, 6,64 % H, 12,72 % N

nalezeno:

51,72 % C, 6,46 % H, 12,42 % N

eluční činidlo: 3, $R_f = 0,694$

Laktamová C=O skupina: 1790 cm^{-1} .

Příklad 7

Sodná sůl 7- β -(α -kyano)-acetamido-3-acetoxymetyl-3-cephemkarboxylové kyseliny

1,6 g (0,0035 molu) trietylamínu 7- β -(α -kyano)acetyl-amido-3-acetoxymetyl-3-cephemkarboxylové kyseliny se mírně zahřívají ve 20 ml bezvodého etanolu a tím se rozpustí látka. Přikape se 0,5 g (0,0035 molu) sodné soli dietyloctové kyseliny v 6 ml bezvodého etanolu. Po přidávku se sodná sůl ihned vyloučí. Směs se míchá ještě půl hodiny a produkt se zfiltruje a na filtru promyje 10 ml studeného alkoholu.

Výtěžek: 1,2 g (95 %).

Analýza:

vypočteno:

43,22 % C, 3,98 % H, 11,63 % N

nalezeno:

43,12 % C, 3,52 % H, 11,47 % N

eluční činidlo: 3, $R_f = 0,695$

Laktamová C=O skupina: 1792 cm^{-1} .

Příklad 8

Trietylamínová sůl 6- β -(α -kyano)-acetyl-amidopenamkarboxylové kyseliny

2,2 g 6-APS (0,01 molu) se za přidávku 2,8 ml (0,02 molu) trietylamínu rozpustí v 50 ml dichlormetanu. Roztok se filtruje až do dosažení čirého roztoku. Roztok se ochla-

dí na 0 °C, přidá se 3,4 g (0,01 molu) pentachlorfenylesteru kyanoctové kyseliny. Směs se míchá 2 hodiny, zahustí a trituruje diisopropyléterem.

Výtěžek: 3,4 g (88 %), teplota tání: 85 až 90 °C [za rozkladu].

Analýza:

vypočteno:

53,13 % C, 7,34 % H, 14,58 % N;

nalezeno:

53,33 % C, 7,28 % H, 14,22 % N.

Eluční činidlo: 3, $R_f = 0,645$.

Laktamová C=O skupina: 1785 cm^{-1} .

Příklad 9

7- β -(α -kyano)-acetamido-3-acetoxymetyl-3-cephemkarboxylová kyselina

2,7 g (0,01 molu) 7-ACA se suspenduje v dichlormetanu a rozpustí 2,8 ml (0,02 molu) triethylaminu. Roztok se ochladí na 0 °C, přidají se 2,51 g (0,01 molu) pentafluorfenylesteru kyanoctové kyseliny. Směs se míchá 2 hodiny a rozloží se nasyceným roztokem uhličitanu sodného. Produkt se okyslí 2 N kyselinou chlorovodíkovou v etylacetátu. Organická fáze se vysuší a odpaří. Vyloučené krystaly se triturují diisopropyléterem.

Výtěžek: 2,9 g (85 %), teplota tání 168 až 170 °C.

Analýza:

vypočteno:

46,02 % C, 3,86 % H, 12,38 % N

nalezeno:

46,09 % C, 3,85 % H, 11,98 % N

eluční činidlo: 3, $R_f = 0,637$

Laktamová C=O skupina: 1792 cm^{-1} .

Příklad 10

7- β -(α -kyano)-acetamido-3-metyl-3-cephemkarboxylová kyselina

2,2 g (0,01 molu) 7-ADCA v 25 ml acetonitrilu se za přidavku 1 až 2 kapek vody a 4,2 ml (0,03 molu) triethylaminu rozpustí v 25 ml acetonitrilu. Čistý roztok se ochladí na 0 °C a přidají se 2,51 g (0,01 molu) pentafluorfenylesteru kyseliny kyanoctové. Směs se míchá 2 hodiny při 0 °C a acetonitril se oddestiluje. Zbytek se vyjme do 20 ml etylacetátu a promyje 20 ml nasyceného roztoku uhličitanu sodného. Z vodné fáze se produkt vysráží okyselením 20% kyselinou chlorovodíkovou ve 25 ml etylacetátu. Organická fáze se vysuší a vyloučený produkt se trituruje petroléterem. Výtěžek: 2,3 g (81,5

proc.), teplota tání 183 až 185 °C.

Analýza:

vypočteno:

46,96 % C, 3,94 % H, 14,94 % N

nalezeno:

46,95 % C, 4,12 % H, 15,08 % N

eluční činidlo: 3, $R_f = 0,667$

Laktamová skupina: 1785 cm^{-1} .

Příklad 11

6- β -(α -kyano)- β -fenylakrylamidopenamkarboxylová kyselina

1,1 g (0,005 molu) 6-APS se rozpustí ve 30 ml dichlormetanu za přidavku 1,4 ml (0,01 molu) triethylaminu ve 30 ml dichlormetanu. Po rozpuštění se přidá při 0 °C 2,1 g (0,005 molu) pentachlorfenylesteru α -kyano- β -fenylakrylové kyseliny. Směs se míchá ještě 2 hodiny při 0 °C. Roztok se promyje nasyceným roztokem uhličitanu sodného a okyslí kyselinou fosforečnou v etylacetátu v poměru 1:3. Etylacetátová fáze se vysuší a vyloučená látka se trituruje diisopropyléterem.

Výtěžek: 1,35 g (72,5 %), teplota tání: 147 až 150 °C.

Analýza:

vypočteno:

58,20 % C, 4,61 % H, 11,32 % N

nalezeno:

58,17 % C, 5,03 % H, 11,14 % N

eluční činidlo: 2, $R_f = 0,685$

Laktamová C=O skupina: 1795 cm^{-1} .

Příklad 12

7- β -(α -kyano)- β -fenylakrylamido-3-acetoxymetyl-3-cephemkarboxylová kyselina

1,4 g (0,005 molu) 7-ACA se rozpustí ve 30 ml dichlormetanu za přidavku 1,4 ml (0,01 molu) triethylaminu. Roztok se zfiltruje a ochladí na 0 °C a přidá se 2,2 g (0,05 molu) pentachlorfenylesteru α -kyano- β -fenylakrylové kyseliny. Po jednohodinovém míchání se roztok rozloží fosforečnanem o pH = 7 a vodná fáze se okyslí kyselinou fosforečnou v etylacetátu v poměru 1:3. Etylacetátová fáze se vysuší, zahustí a vyloučená látka se trituruje diisopropyléterem.

Výtěžek: 1,6 g (72,5 %)

Analýza:

vypočteno:

56,20 % C, 4,01 % H, 9,83 % N

nalezeno:

56,44 % C, 4,20 % H, 10,03 % N

eluční činidlo: 3, $R_f = 0,578$

Laktamová C=O skupina: 1785 cm^{-1} .

Příklad 13

7- β -(α -kyano)- β -fenylakrylamido-3-metyl-3-cephemkarboxylová kyselina

2,2 g (0,01 molu) 7-ADCA se rozpustí ve 25 ml acetonitrilu při přidavku 2 kapek vody a 4,2 ml triethylaminu. Přidají se 4,1 g (0,01 molu) pentahalogenfenylesteru α -kyano- β -fenylakrylové kyseliny při teplotě místnosti. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a rozpouštědlo se oddestiluje. Zbytek se vyjme do etylacetátu a promyje nasyceným roztokem natriumhydrogenkarbonátu. Produkt se získá z vodné fáze okyselením v etylacetátu. Organická fáze se vysuší a vyloučená látka se trituruje éterem.

Výtěžek: 3,0 g (80 %), teplota tání: 178 až 180 °C.

Analýza:

vypočteno:

58,52 % C, 4,09 % H, 11,38 % N

nalezeno:

58,76 % C, 4,43 % H, 11,27 % N

eluční činidlo: 2, $R_f = 0,687$

Laktamová C=O skupina: 1790 cm^{-1} .

Příklad 14

7- β -(α -kyano)- β -fenylacetamido-3-metyl-3-cephemkarboxylová kyselina

2,2 g (0,01 molu), 7-ADCA se rozpustí ve 25 ml acetonitrilu a přidají se 2 kapky vody a 4,2 ml (0,03 molu) triethylaminu. Při teplotě místnosti se přidá ještě 3,4 g (0,01 molu) pentafluorfenylesteru α -kyano- β -fenylakrylové kyseliny. Směs se míchá 2 hodiny a rozpouštědlo se oddestiluje. Zbytek se vyjme do etylacetátu a promyje nasyceným roztokem natriumhydrogenkarbonátu. Produkt se vysráží z bazické fáze, okyselením v etylacetátu. Organická fáze se vysuší, zahustí a vyloučená látka se trituruje éterem. Výtěžek: 3,5 g (86 %). Teplota tání: 179 až 180 °C.

Analýza:

vypočteno:

58,52 % C, 4,09 % H, 11,38 % N

nalezeno:

58,67 % C, 4,25 % H, 11,56 % N

eluční činidlo: 2, $R_f = 0,687$

Laktamová C=O skupina: 1790 cm^{-1} .

Příklad 15

Trichloretylester 7- β -(α -kyano)- β -fenylakrylamido-3-metyl-3-cephemkarboxylové kyseliny

1,7 g (0,005 molu) trichloretylesterhydrochlorid 7-ADCA se rozpustí přidavkem 1,4 ml (0,01 molu) triethylaminu ve 30 ml dichlormetanu. Přidají se 2,1 g (0,005 molu) pentachlorfenylesteru α -kyano- β -fenylakrylové kyseliny. Směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti a dichlormetan se oddestiluje. Zbytek se rozpustí v etylacetátu, promyje se nasyceným roztokem natriumhydrogenkarbonátu, 2 N kyselinou chlorovodíkovou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Roztok se vysuší a zahustí. Vyloučená látka se trituruje bezvodým etanolem. Výtěžek: 2,0 g (80 %), teplota tání: 125 až 130 °C.

Analýza:

vypočteno:

47,95 % C, 3,22 % H, 8,39 % N, 21,24 % Cl

nalezeno:

48,12 % C, 3,30 % H, 8,50 % N, 21,26 % Cl

eluční činidlo: 1, $R_f = 0,710$

Laktamová C=O skupina: 1785 cm^{-1} .

Příklad 16

6- β -(α -kyano)-fenylacetamidopenamkarboxylová kyselina

2,1 g (0,01 molu) 6-APS se rozpustí v 50 ml dichlormetanu za přidavku 4,2 ml (0,03 molu) triethylaminu. Po rozpuštění se přidají 4,0 g (0,01 molu) pentachlorfenylesteru α -kyanofenylactové kyseliny. Roztok se míchá ještě jednu hodinu při teplotě místnosti, rozloží se natriumhydrogenkarbonátem a okyselí kyselinou fosforečnou v etylacetátu v poměru 1:3. Roztok se vysuší síranem hořečnatým a zahustí. Vyloučené krystaly se triturují éterem.

Výtěžek: 3,1 g (85 %)

Analýza:

vypočteno:

56,81 % C, 4,76 % H, 11,69 % N

nalezeno:

56,70 % C, 4,65 % H, 11,60 % N

eluční činidlo: 2, $R_f = 0,580$

Laktamová C=O skupina: 1788 cm^{-1} .

Příklad 17

7-β-(α-kyano)-fenylacetamido-3-metyl-3-cephemkarboxylová kyselina

2,2 g (0,01 molu) 7-ADCA se vyjme do 40 ml acetonitrilu se 2 kapkami vody a 4,2 ml (0,3 molu) triethylaminu. Přidají se 4,0 g (0,01 molu) pentachlorfenylesteru α-kyanofenylactové kyseliny při 0 °C. Směs se míchá 2 hodiny při 0 °C a rozpouštědlo se oddestiluje. Zbytek se rozpustí v etylacetátu, promyje nasyceným roztokem natriumhydrogenkarbonátu a látka se okyselením kyselinou fosforečnou v etylacetátu v poměru 1:3 vysráží z bazické fáze (natriumhydrogenkarbonát). Látka se vysuší, zahustí a vyloučená látka se trituruje éterem.

Výtěžek: 2,9 g (85 %), teplota tání: 178 až 180 °C.

Analýza:

vypočteno:

57,14 % C, 4,23 % H, 11,76 % N;
nalezeno:

56,91 % C, 4,27 % H, 11,41 % N

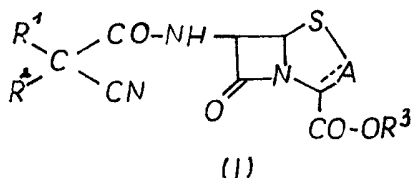
eluční činidlo: 2, $R_f = 0,678$

Laktamová C=O skupina: 1790 cm^{-1} .

Příklad 18

7-β-(α-kyano)-fenylacetamido-3-metyl-3-cephemkarboxylová kyselina

2,2 (0,01 molu) 7-ADCA se vyjme do 40 ml acetonitrilu se 2 kapkami vody a 4,2 ml (0,03 molu) triethylaminu. Při 0 °C se přidá 3,3 g (0,01 molu) pentafluorfenylesteru α-kyanofenylactové kyseliny. Směs se míchá 1 hodinu, zahustí a vyjme do etylacetátu. Směs se promyje nasyceným roztokem hydrogenkarbonátu sodného a okyslí kyselinou fosforečnou v etylacetátu v poměru 1:3.



kde znamenají

R^1 vodík, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^2 vodík, fenylovou, thienylovou, furylovou nebo pyridylovou skupinu, popřípadě substituovanou alespoň jedním halogenem,

Roztok se vysuší, zahustí a vyloučené krystaly se vyjmou etylacetátem. Roztok se vysuší, zahustí a vyloučené krystaly se tritrují etyléterem.

Výtěžek: 3,2 g (92 %), teplota tání: 178 až 180 °C.

Analýza:

vypočteno:

57,14 % C, 4,23 % H, 11,76 % N;

nalezeno:

57,20 % C, 4,45 % H, 11,92 % N.

eluční činidlo: 2, $R_f = 0,678$

Laktamová C=O skupina: 1790 cm^{-1} .

Příklad 19

Triethylaminová sůl 7-β-(α-kyano)acetyl-amido-3-acetoxymetyl-3-cephemkarboxylové kyseliny

5,4 g (0,02 molu) 7-ACA se rozpustí v 50 ml dichlormetanu obsahujícího 5,6 ml (0,04 molu) triethylaminu. Roztok se ochladí na 0 °C a při této teplotě se přidá 6,6 g (0,02 molu) pentachlorfenylesteru kyseliny kyanoctové, směs se míchá 30 minut a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu destilací a zbytek se překrystaluje z 25 ml acetonu, ochladí a zfiltruje. Výtěžek: 7,5 g (85 %). Teplota tání: 128 až 130 °C.

Analýza:

vypočteno:

51,80 % C, 6,46 % H, 12,72 % N;

nalezeno:

51,40 % C, 6,23 % H, 12,50 % N.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

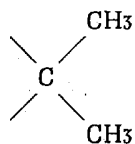
1. Způsob výroby derivátů kyanacetamidu obecného vzorce I

alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo nitroskupinu, nebo

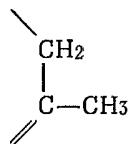
R^1 a R^2 společně znamenají alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou furylovou nebo fenylovou skupinou,

R^3 vodík nebo snadno odštěpitelný, esterifikační zbytek, s výhodou trialkylsilylový nebo trichloretylový zbytek,

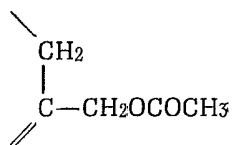
A znamená



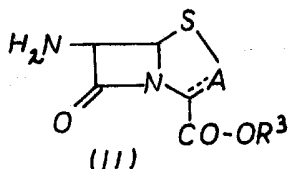
nebo



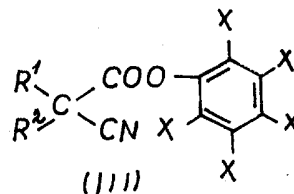
nebo



nebo jejich solí acylací aminů obecného vzorce II



nebo jejich solí, kde R^3 a A mají shora uvedený význam, vyznačující se tím, že se acylace provádí esterem obecného vzorce III



kde

R^1 , R^2 mají shora uvedený význam a X znamená halogen, s výhodou atom chloru nebo fluoru, v přítomnosti terciární báze, s výhodou trialkylaminů s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, s výhodou triethylaminu nebo pyridinu nebo N-methylmorfolinu a v přítomnosti aprotického rozpouštědla, s výhodou tetrachlormetanu, dichlormetanu, chloroformu, dichlorethanu nebo dipolárního rozpouštědla, s výhodou acetonitrilu.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako acylační činidlo obecného vzorce III používají deriváty fenylakrylové kyseliny, například pentachlorfenylester α -kyano- β -fenylakrylové kyseliny, nebo pentachlorfenylester α -kyanofenyloctové kyseliny.