

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

250686
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 08 03 84

(21) (PV 3685-85)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 01 12 83
(557295) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 18 09 86

(45) Vydáno 15 07 88

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 213/20
C 07 D 233/84
C 07 D 279/12
C 07 D 265/30
C 07 D 241/04

(72)

Autor vynálezu

DEXTRAZE PIERRE, LAPRAIRIE, P. Q. (Kanada)

(73)

Majitel patentu

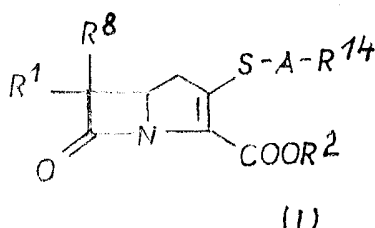
BRISTOL-MYERS COMPANY, NEW YORK, N. Y. (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby kvartérních amin-thiolů

1

Vynález se týká způsobu výroby kvartérních amin-thiolů, které jsou užitečné jako výchozí látky pro výrobu karbapenemových antibiotik.

V našem souvisejícím československém patentovém spisu č. 250 658 je popsán nový způsob výroby karbapenemových derivátů obecného vzorce I



ve kterém

R⁸ znamená atom vodíku a

R¹ představuje zbytek vybraný ze skupiny zahrnující atom vodíku a popřípadě substituované alkylové, alkenylové a alkinylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylové a cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 6 atomy uhlíku v části alkylové, fenylovou skupinu, aralkylové, aralkenylovou a

2

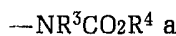
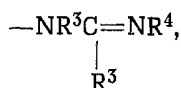
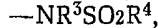
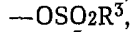
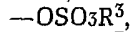
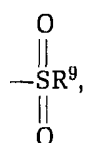
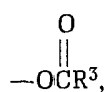
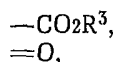
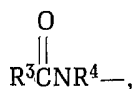
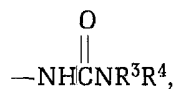
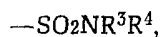
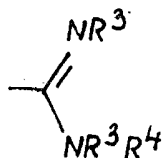
aralkinylové skupiny, kde arylovou částí je fenylový zbytek a alifatická část obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, heteroarylové, heteroaralkylové, heterocyklylové a heterocyklylalkylové skupiny, v nichž heteroatom nebo heteroatomy jsou vybrány ze skupiny zahrnující jeden až čtyři atomy kyslíku, dusíku a síry a kde alkylová část navázaná na heterocyklický zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, přičemž výše zmíněný substituent nebo substituenty shora jmenovaných zbytků jsou vybrány ze skupiny zahrnující alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituované aminoskupinou, halogenem, hydroxylovou skupinou nebo karboxylovou skupinu, atomy halogenů, zbytky vzorce

—OR³,

$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{—OCNR}^3\text{R}^4, \end{array}$

$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{—CNR}^3\text{R}^4, \end{array}$

—NR³R⁴,



v nichž

R^3 a R^4 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou, alkenylovou či alkinyllovou skupinu obsahující vždy 1 až 10 atomů uhlíku, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou či alkylycykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku v cykloalkylovém kruhu a 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, fenylovou, aralkylovou, aralkenylovou či aralkinylovou skupinu, kde arylovou částí je fenylový zbytek a alifatická část obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, heteroarylovou, heteroarylalkylovou, heterocyklylovou nebo heterocyklylalkylovou skupinu, v nichž

heteroatom nebo heteroatomy jsou vybrány ze skupiny zahrnující jeden až čtyři atomy kyslíku, dusíku a síry a alkylová část napojená na heterocyklický zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, nebo R^3 a R^4 společně s dusíkovým atomem, na který je alespoň jeden z těchto zbytků navázán, tvoří pěti- nebo šestičlenný, dusík obsahující heterocyklický kruh, a R^9 má význam uvedený výše pro R^3 , s výjimkou vodíku nebo

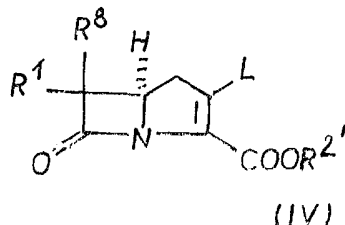
R^1 a R^8 společně tvoří alkyldenovou skupinu se 2 až 10 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou hydroxylovou skupinou,

A znamená cyklopentilenovou skupinu, cyklohexylenovou skupinu nebo alkylenovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou jednou nebo dvěma alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^2 představuje atom vodíku, anionický záporný náboj nebo běžnou snadno odštěpitelnou chránicí skupinu karboxylové funkce s tím, že znamená-li R^2 atom vodíku nebo chránicí skupinu, je rovněž přítomen aniont vyrovnávající náboj, a

R^{14} znamená aromatický nebo nearomatický heterocyklický zbytek obsahující kvartérnízovaný dusík, navázaný na zbytek A prostřednictvím dusíkového atomu v kruhu za vzniku kvartérní amoniové skupiny,

a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že se meziprodukt obecného vzorce IV

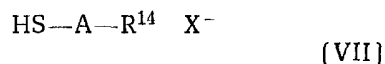


ve kterém

R^1 a R^8 mají shora uvedený význam,

$\text{R}^{2'}$ představuje běžnou, snadno odštěpitelnou chránicí skupinu karboxylové funkce a L znamená obvyklou odštěpitelnou skupinu,

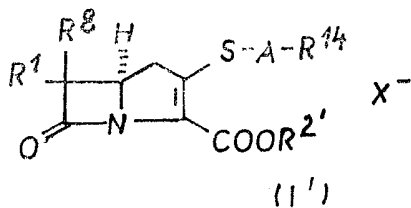
nechá reagovat s thiolem obecného vzorce VII



ve kterém

A a R^{14} mají shora uvedený význam a X^- představuje vyrovnávající aniont,

v inertním rozpouštědle v přítomnosti báze, za vzniku karbapenemového derivátu obecného vzorce I'



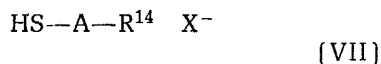
ve kterém

R^1 , R^8 , R^2 , A , R^{14} a X^- mají shora uvedený význam, načež se popřípadě odštěpí chránicí skupina karboxylové funkce ve významu symbolu $R^{2'}$ za vzniku odpovídající nechráněné sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky upotřebitelné soli.

Karbapenemové deriváty obecného vzorce I jsou účinnými antibakteriálními činidly nebo mezi produkty použitelnými pro přípravu takovýchto činidel.

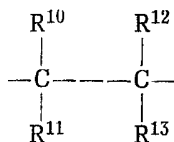
Jednou z výchozích látek pro tento postup je thiol shora uvedeného obecného vzorce VII, jehož způsob výroby je předmětem tohoto vynálezu.

V souladu s tím je tedy předmětem vynálezu způsob výroby kvartérních amin-thiolů obecného vzorce VII



ve kterém

A představuje cyklopentylenovou skupinu, cyklohexylenovou skupinu nebo zbytek vzorce

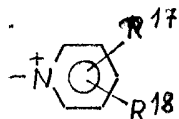


kde

R^{10} , R^{11} , R^{12} a R^{13} nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

X^- znamená vyrovnávající aniont a

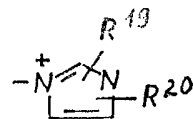
R^{14} představuje zbytek obecného vzorce



kde

R^{17} a R^{18} nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo aminoskupinu,

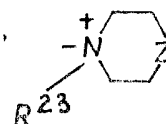
zbytek obecného vzorce



kde

R^{19} a R^{20} nezávisle na sobě znamenají vždy alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

nebo zbytek obecného vzorce

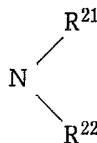


kde

R^{23} znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

Z představuje síru, kyslík, skupinu $S-O$

nebo skupinu



kde

R^{21} a R^{22} nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

vyznačující se tím, že se sulfid obecného vzorce VIII



(VIII)

ve kterém

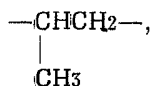
A má shora uvedený význam,

nechá reagovat se silnou kyselinou a s aminem odpovídajícím shora definovanému zbytku R^{14} .

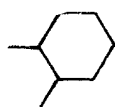
V soulase s výhodným provedením se vyrábějí sloučeniny obecného vzorce VII,

ve kterém

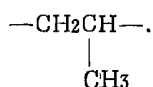
A znamená zbytek $-CH_2CH_2-$,



7



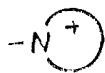
nebo



V případě určitých sloučenin obecného vzorce VII nesoucích cykloalkylenovou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu ve významu symbolu A může být přítomen jeden nebo několik asymetrických uhlíkových atomů vedoucích k vzniku diastereoisomerů.

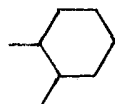
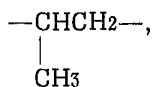
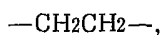
Vynález zahrnuje směsi těchto diastereoisomerů, jakož i individuální čisté diastereoisomery.

Jednu z výhodných skupin substituentů R^{14} je možno znázornit obecným vzorcem

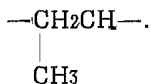


který představuje shora definovaný, popřípadě substituovaný heteroarylový zbytek obsahující alespoň jeden dusíkový atom v kruhu a navázaný na uhlíkový atom zbytku A, prostřednictvím dusíkového atomu v kruhu, za vzniku kvartérní amoniové skupiny.

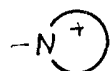
Výhodnými sloučeninami z výše uvedené skupiny jsou ty látky, v nichž symbol A představuje skupinu



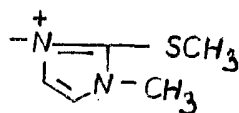
nebo



V soulase s dalším výhodným provedením popisuje vynález způsob výroby sloučenin, v nichž

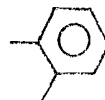
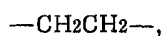
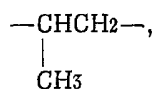


znamená zbytek vzorce

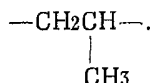


8

Z této podskupiny sloučenin jsou výhodné ty látky, v nichž A znamená skupinu



nebo

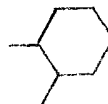
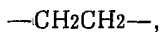
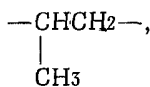


V souladu s dalším výhodným provedením popisuje vynález způsob výroby těchto sloučenin, v nichž

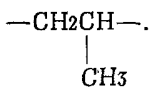


představuje pyridiniový zbytek.

Z této podskupiny látek jsou výhodné ty sloučeniny, v nichž symbol A představuje skupinu

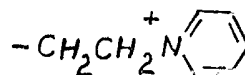


nebo

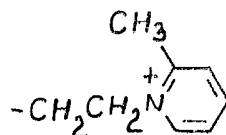


V soulase s nejvýhodnějším provedením popisuje vynález způsob výroby sloučenin obecného vzorce VII, v němž seskupení —A—R^{14} představuje zbytek

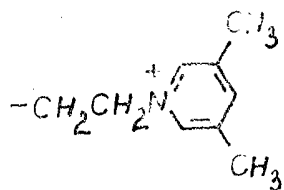
(1)



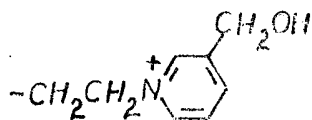
(2)



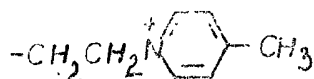
(3)



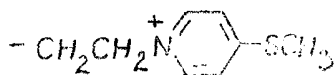
(4)



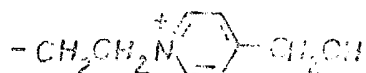
(5)



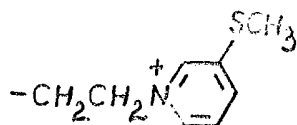
(6)



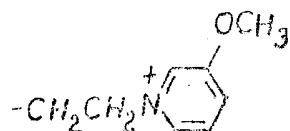
(7)



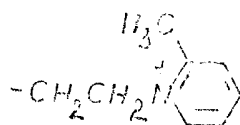
(8)



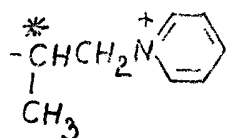
(9)



(10)

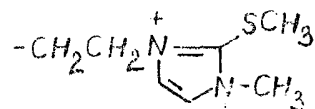


(11)

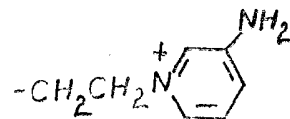


R nebo S diastereoisomery

(12)



(13)



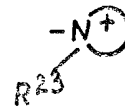
nebo

(14)



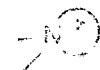
R,R nebo S,S diastereoisomery na dvou asymetrických uhlících cyklohexylové skupiny.

Další výhodnou skupinu kvarternizovaných substituentů R^{14} je možno znázornit obecným vzorcem



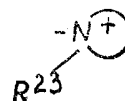
ve kterém

R^{23} má shora uvedený význam a zbytek



představuje piperazinový, morfolinový, thiomorfolinový nebo thiomorfolin-S-oxidový zbytek, které mohou být substituovány shora uvedeným způsobem.

V souhlase s výhodným provedením popisuje vynález způsob výroby těchto sloučenin, v nichž zbytek



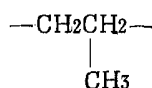
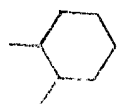
CH_3
 $\diagdown$
 ---N^+ O
 $\diagup$
 CH_3

CH_3
 $\diagdown$
 ---N^+ S
 $\diagup$
 CH_3

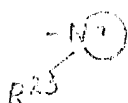
CH_3
 $\diagdown$
 ---N^+ NH
 $\diagup$
 CH_3

CH_3
 $\diagdown$
 ---N^+ N-CH_3
 $\diagup$
 CH_3

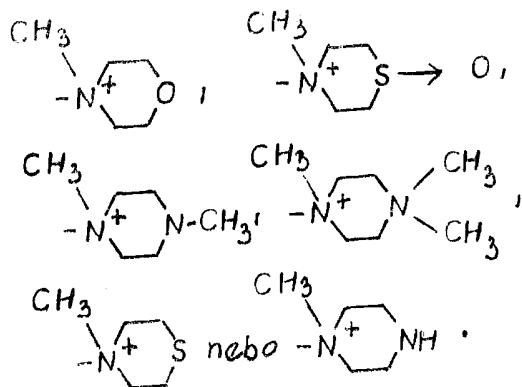
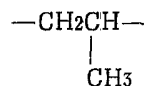
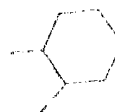
CH_3
 $\diagdown$
 ---N^+ $\text{S} \rightarrow \text{O}$ nebo ---N^+ CH_3
 $\diagup$
 CH_3

$$\begin{array}{c} \text{—CHCH}_2\text{—,} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$$

$$-(\text{CH}_2)_2-$$

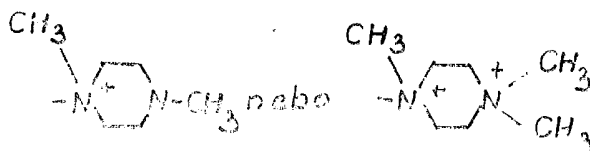
V souladu s ještě výhodnějším provedením popisuje vynález způsob výroby těchto sloučenin, v nichž zbytek



představuje skupinu


$$\begin{array}{c} \text{—CHCH}_2\text{—,} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$$

$$-(\text{CH}_2)_2-$$

Nejvýhodnější jsou ty sloučeniny, v nichž seskupení


$$\text{CH}_3\text{-N}^+\text{O} \quad \text{CH}_3\text{-N}^+\text{S} \sim \text{O}$$
[oba α - a β -diastereoisomery]

Přesný výběr silné kyseliny používané k reakci nehraje rozhodující úlohu a touto kyselinou může být například taková silná anorganická nebo organická kyselina, jako kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina methansulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina trifluormethansulfonová apod.

Kvartérní thiolaminový produkt obecného vzorce VII je možno vyrábět při teplotě v rozezí zhruba od -20°C do 100°C , při-

čemž výhodné reakční teploty se pohybují zhruba v rozmezí 50 až 70 °C.

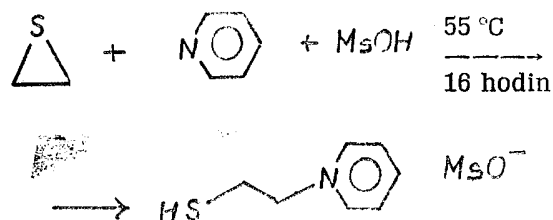
Sulfidická reakční složka, aromatický amin a kyselina se s výhodou používají tak, že sulfid a kyselina jsou přítomny zhruba v ekvimolárních množstvích, zatímco amin se používá v nadbytku, například v poměru 2 až 3 mol aminu na každý mol sulfidu nebo kyseliny.

Vzniklý kvartérní thiolamin bude obsahovat vyrovnávající aniont, jehož charakter bude dán použitou kyselinou. Je ovšem možno běžným způsobem nahradit tento vyrovnávající aniont aniontem jiným.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

1-(2-merkptoethyl)pyridinium-methansulfonát



(Ms = methansulfonyl)

K suspenzi pyridinium-methansulfonátu v pyridinu, připravené za chlazení přikapáním 1,95 ml (0,03 mol) methansulfonové kyseliny k 8,0 ml (0,099 mol) pyridinu, se přidá 1,96 ml (0,033 mol) ethylensulfidu. Výsledná směs se 16 hodin míchá při teplotě 55 °C a pak se za sníženého tlaku zahustí na hustý sirup, který se smísí s několika mililitry vody. Vzniklý roztok se nanese na kolonu (40 × 16 cm) μ -Bondapak C-18 a kolona se vymývá vodou. Lyofilizací příslušných frakcí se získá 6,5 g (91 %) bezbarvého sirupovitého produktu.

IČ (film): $\nu_{\max}$

2 300 — 2 600 (široký pás, SH),
1 635 (pyridiniový zbytek),
1 490, 1 200 (sulfonátový zbytek),
1 068, 1 060, 1 045, 791, 780 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty δ):

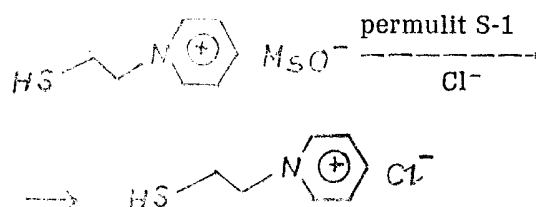
2,32 (3H, singlet, CH_3SO_3^-),
2,61, 2,70, 2,73, 2,82 (1H, část B systému A2B, SH),
3,07 (2H, multiplet /s D_2O 3,08 (2H, triplet, $J = 6,5 \text{ Hz}$), CH_2S),
4,76 (2H, triplet, $J = 6,5 \text{ Hz}$, CH_2N^+),
8,19 (2H, multiplet, Hm pyridiniového zbytku),
8,6 (1H, multiplet, Ho pyridiniového zbytku),
9,08 (2H, dvojitý dublet, $J = 6,8 \text{ Hz}$, $J = 1,4 \text{ Hz}$, Ho pyridiniového zbytku).

UV (voda): $\lambda_{\max}$

206 (ϵ 5 230),
258 (ϵ 3 760) nm.

Metoda A

1-(2-merkptoethyl)pyridinium-chlorid

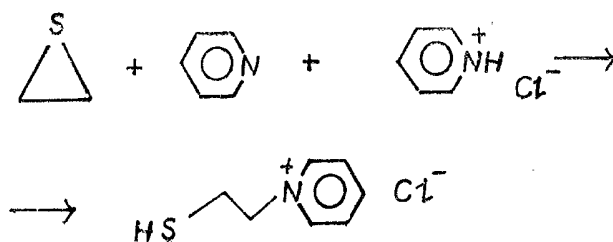


Vodný roztok 9,4 g (0,04 mol) surového 1-(2-merkptoethyl)pyridinium-methansulfonátu se nanese na sloupec (2,5 × 41 cm) iontoměniče Permutit S-1 (Cl^-). Sloupec se vymývá vodou rychlostí 0,5 ml za minutu, příslušné frakce se spojí a lyofilizují se. Získá se 7,0 g (100 %) nažloutlého sirupovitého produktu, který se bez dalšího čištění používá v následujícím reakčním stupni.

$^1\text{H-NMR}$ (denteriumoxid, hodnoty δ):

3,22 (2H, multiplet, CH_2S),
4,88 (multiplet, CH_2N^+),
8,18 (2H, multiplet, Hm pyridiniového zbytku),
8,7 (1H, multiplet, Hp pyridiniového zbytku),
9,0 ppm (2H, multiplet, Ho pyridiniového zbytku).

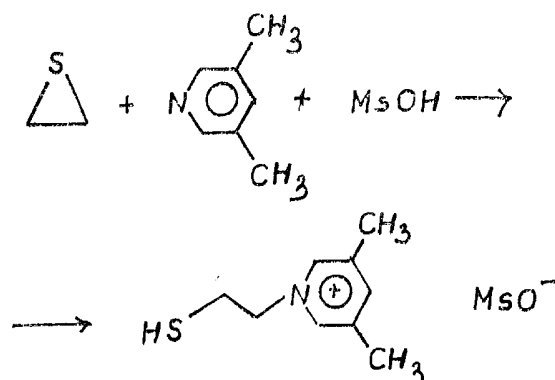
Metoda B



K 5,6 ml (70 mmol) pyridinu, ochlazeného v ledu, se přidá 4,05 g (35 mmol) pyridin-hydrochloridu a 2,1 ml (35 mmol) ethylensulfidu. Směs se zahřeje na 65 °C a 75 minut se míchá, přičemž přejde na dvofázový systém. Lehčí fáze se odstraní, olejovitý zbytek se promyje pětkrát vždy 10 ml etheru a vysuší se ve vysokém vakuu. Získá se sloučenina uvedená v názvu (výtěžek 90 až 100 %), která se bez dalšího čištění používá v následujícím reakčním stupni.

Příklad 2

1-(2-merkaptethyl)-3,5-dimethylpyridinium-methansulfonát



K suspenzi 3,5-lutidinium-methansulfonátu ve 3,5-lutidinu, připravené přidáním 0,65 mililitru (0,410 mol) methansulfonové kyseliny k 2,51 ml (0,022 mol) studeného 3,5-lutidinu, se přidá 0,655 ml (0,011 mol) ethylensulfidu. Výsledná směs se v dusíkové atmosféře 24 hodiny míchá při teplotě 55 °C, pak se ochladí na 23 °C a zředí se 5 ml vody a 5 ml etheru. Organická vrstva se oddělí a vodný roztok se promyje šestkrát vždy 4 ml etheru. Zbytky etheru se odstra-

ní odpařením ve vakuu a vodný roztok se nanese na kolonu (2,5 × 6,0 cm) μ -Bondapak C-18, která se vymývá vodou. Lyofilizací odpovídajících frakcí se získá 2,4 g (91 procent) bezbarvého sirupovitého produktu.

IČ (film): $\nu_{\max}$

2 520 (SH),
1 628 (pyridiniový zbytek),
1 600, 1 495, 1 325, 1 305, 1 283, 1 200 (sulfonát),
1 040, 938, 765, 680 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty δ v ppm):

2,31 (3H, singlet, CH_3SO_3^-),
2,47 (6H, singlet, CH_3 na pyridiniovém zbytku),
2,57, 2,66, 2,69, 2,78 (1H, část B systému A2B, SH),
3,06 (2H, multiplet /s přidaným deuterium-oxidem (2H, triplet, $J = 6,5$ Hz)/, CH_2S),
4,65 (2H, triplet, $J = 6,5$ Hz, CH_2N^+),
8,34 (1H, singlet, Hp pyridiniového zbytku),
8,79 (2H, singlet, Ho pyridiniového zbytku).

UV (voda): $\lambda_{\max}$

271 (ϵ 4 860) nm.

Analýza:

vypočteno:

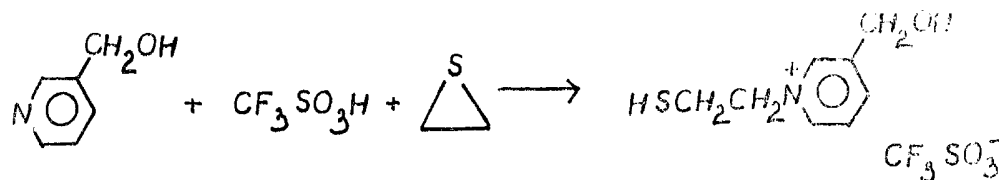
44,09 % C, 6,66 % H, 5,14 % N,
23,54 % S;

nalezeno:

44,26 % C, 6,49 % H, 5,17 % N,
24,18 % S.

Příklad 3

3-hydroxymethyl-1-(2-merkaptethyl)pyridinium-trifluormethansulfonát



K 2,91 ml (0,030 mol) 3-pyridinmethanolu se přikape nejprve 1,327 ml (0,015 mol) trifluormethansulfonové kyseliny a pak 0,89 mililitru (0,015 mol) ethylensulfidu. Výsledná homogenní směs se 20 hodin zahřívá pod dusíkem na olejové lázni na teplotu 50 až 70 °C, pak se vyjme 15 ml vody a extrahuje se pětkrát vždy 5 ml dichlormethanu. Vodná fáze se zahustí ve vakuu a zbytek se nanese na kolonu s reverzní fází (C_{18}). Elucí kolony vodou a odpařením příslušných frak-

cí se získá světle žlutý olejovitý materiál, který po nové chromatografii poskytne téměř bezbarvý olej. Po vysušení ve vakuu nad oxidem fosforečným se získá 4,50 g (94 procent) produktu ve formě viskózního oleje.

IČ (film): $\nu_{\max}$

3 450 (s, OH),
2 560 (w, SH) cm^{-1} .

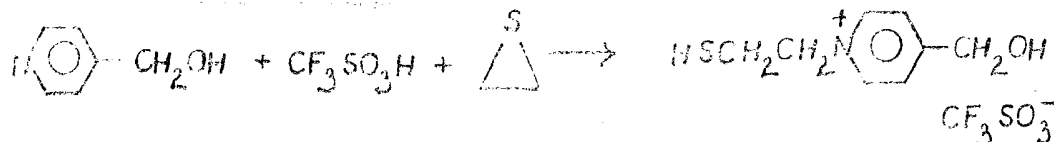
$^1\text{H-NMR}$ (perdeuteroaceton, hodnoty δ v ppm):

9,10 — 8,05 (multiplet, 4H, aromatické protony),

5,01 (triplet, $J = 5,5$ Hz, 2H, N-CH_2),
4,93 (singlet, 2H, $-\text{CH}_2\text{OH}$),
4,43 (široký singlet, 1H, $-\text{OH}$),
3,43 — 3,18 (multiplet, 2H, S-CH_2),
2,34 — 2,10 (multiplet, 1H, SH).

Příklad 4

4-hydroxymethyl-1-(2-merkaptopyridin-1-ium-trifluormethansulfonát



K roztoku 1,634 g (0,015 mol) 4-pyridinmethanolu v 10 ml dichlormethanu se pod dusíkem při teplotě 0°C přikape 1,327 ml (0,015 mol) trifluormethansulfonové kyseliny, přičemž se rychle vyloučí světle hnědý olejovitý materiál. K směsi se přidá dalších 1,635 g (0,015 mol) 4-pyridinmethanolu a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. K olejovitému zbytku se přidá 0,891 mililitru (0,015 mol) ethylensulfidu a výsledná směs se 3 hodiny zahřívá na olejové lázni na teplotu zhruba 60°C . Reakční směs se vyjme 15 ml vody a vodný roztok se promyje pětkrát vždy 5 ml dichlormethanu. Po odstranění zbytků organického rozpouštědla odpařením ve vakuu se zbylý vodný roztok nanese na kolonu s reverzní fází (C_{18}), která se vymývá vodou. Po odpaření příslušných frakcí se získá olejovitý materiál, který dalším vysušením ve vakuu nad oxidem fosforečným poskytne 4,64 g (97 %) produktu ve formě bezbarvého oleje.

IČ (film): ν_{max}

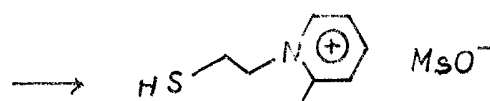
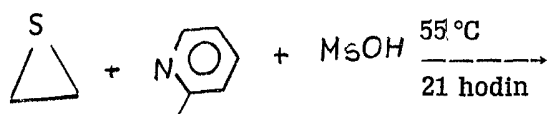
3 455 (s, OH),
2 565 (w, SH) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (perdeuteroaceton, hodnoty δ v ppm):

9,07, 8,18, (AB-kvartet, $J = 6,8$ Hz, 4H, aromatické protony),
5,03 (singlet, 2H, CH_2OH),
4,96 (triplet, $J = 6,5$ Hz, 2H, N-CH_2),
4,09 (široký singlet, 1H, $-\text{OH}$),
3,5 — 3,1 (multiplet, 2H, S-CH_2),
2,25 (široký singlet, 1H, $-\text{SH}$).

Příklad 5

1-(2-merkaptopyridin-1-ium-methansulfonát



K suspenzi 2-methylpyridinium-methansulfonátu ve 2-methylpyridinu, připravené přidáním 0,65 ml (0,010 mol) methansulfonové kyseliny k 2,17 ml (0,022 mol) studeného 2-methylpyridinu, se přidá 0,655 ml (0,011 mol) ethylensulfidu. Reakční směs se 21 hodin míchá v dusíkové atmosféře při teplotě 55°C , pak se ochladí na 23°C a zředí se 5 ml vody. Vodný roztok se promyje šestkrát vždy 4 ml etheru, odpařením ve vakuu se zbaví posledních stop organických rozpouštědel a nanese se na kolonu ($2,5 \times 10,0$ cm) μ -Bondapak C_{18} . Kolona se vymývá vodou, příslušné frakce se spojí a lyofilizují se. Získá se 2,13 g (85 %) sloučeniny uvedené v názvu.

IČ (film): ν_{max}

2 520 (SH),
1 623 (pyridiniový zbytek),
1 574, 1 512, 1 485, 1 412, 1 195 (sulfonát),
1 038 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (perdeuterodimethylsulfoxid + deuteriumoxid, hodnoty δ v ppm):

2,37 (3H, singlet, CH_3SO_3^-),
2,83 (3H, singlet, CH_3 na pyridiniovém zbytku),
3,09 (2H, $J = 6,9$ Hz, CH_2S),
4,71 (2H, triplet, $J = 6,9$ Hz, CH_2N^+),
7,93 (2H, multiplet, Hm pyridiniového zbytku),
8,44 (1H, multiplet, Hp pyridiniového zbytku),
8,89 (1H, multiplet, Ho pyridiniového zbytku).

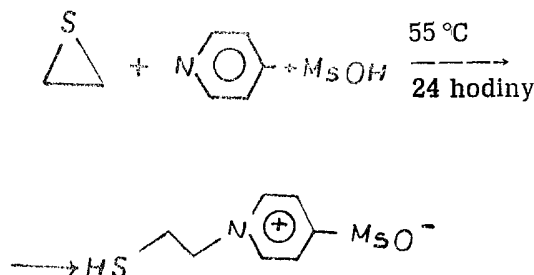
UV (voda): λ_{max}

266 (ϵ 3 550) nm.

Příklad 6

A.

1-(2-merkaptethyl)-4-methylpyridinium-methansulfonát



K suspenzi 4-pikolinium-methansulfonátu ve 4-pikolinu, připravené přidáním 0,65 ml kyseliny methansulfonové (0,010 mol) k 2,14 ml (0,022 mol) 4-pikolinu, se za chlazení přidá 0,655 ml (0,011 mol) ethylensulfidu. Reakční směs se v dusíkové atmosféře 24 hodiny míchá při teplotě 55 °C, pak se ochladí na 23 °C a zředí se 5 ml vody a 10 mililitry etheru. Organická vrstva se promyje pětkrát vždy 5 ml etheru a po odstranění posledních stop etheru za sníženého tlaku se nanese na kolonu (2,5 × 10 cm) μ -Bondapak C-18. Sloupec se vymývá směsí 15 % acetonitrilu a 85 % vody a příslušné frakce se lyofilizují. Získá se 2,66 g (100 %) bezbarvého sirupovitého produktu.

IČ (film): $\nu_{\max}$

2 500 (SH),
1 640 (pyridiniový zbytek),
1 572, 1 520, 1 478, 1 200 (sulfonát),
1 040, 833 a 768 cm^{-1} .

 $^1\text{H-NMR}$ (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty δ v ppm):

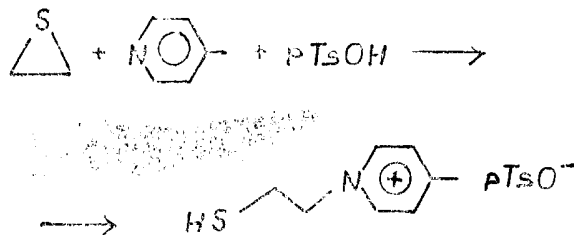
2,31 (3H, singlet, CH_3SO_3^-),
2,62 (singlet, CH_3 na pyridiniovém zbytku),
2,2 — 2,9 (4H, SH, CH_3 na pyridiniovém zbytku),
3,04 (2H, multiplet, CH_2S),
4,68 (2H, triplet, $J = 6,4$ Hz, CH_2N^+),
8,01 (2H, dublet, $J = 6,6$ Hz, Hm, pyridiniového zbytku),
8,89 (2H, dublet, $J = 6,6$ Hz, Ho pyridiniového zbytku).

UV (voda): $\lambda_{\max}$

256 (ϵ 4 100),
221 (ϵ 7 544) nm.

B.

1-(2-merkaptethyl)-4-methylpyridinium-p-toluensulfonát



K suspenzi 1,72 g (0,01 mol) p-toluensulfonové kyseliny v 6,5 ml benzenu se přidá 1,17 ml (0,012 mol) 4-pikolinu. Výsledná směs se v dusíkové atmosféře 30 minut míchá při teplotě 23 °C, načež se k ní přidá 0,65 ml (0,011 mol) ethylensulfidu a směs se 24 hodiny míchá při teplotě 75 °C. Po přidání dalších 0,65 ml (0,011 mol) ethylensulfidu se v míchání při teplotě 75 °C pokračuje ještě 24 hodiny, pak se reakční směs ochladí na 23 °C a zředí se 5 ml vody a 8 ml etheru. Vodná vrstva se oddělí a promyje se třikrát vždy 8 ml etheru. Poslední stopy organických rozpouštědel se odstraní odpařením ve vakuu a odparek se chromatografuje na koloně μ -Bondapak C-18 za použití vody jako elučního činidla. Získá se 2,94 g (90 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bezbarvého sirupu.

IČ (film): $\nu_{\max}$

2 510 (SH),
1 640 (pyridiniový zbytek),
1 595, 1 582, 1 475, 1 200 (sulfonát),
1 031, 1 010, 818 cm^{-1} .

 $^1\text{H-NMR}$ (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty δ v ppm):

2,29 (3H, singlet, CH_3 na pyridiniovém zbytku),
2,61 (singlet, CH_3Ph),
2,4 — 2,8 (4H, SH, CH_3Ph),
3,03 (2H, multiplet /přidáním deuteriumoxidu se získá triplet ($J = 6,4$ Hz při 3,04), CH_2S),
4,68 (2H, triplet, $J = 6,4$ Hz, CH_2N^+),
7,11, 7,49 (4H, dva dublety, $J = 7,9$ Hz, fenyly),
8,00 (2H, dublet, $J = 6,5$ Hz, Hm pyridiniového zbytku),
8,89 (2H, dublet, $J = 6,5$ Hz, Ho pyridiniového zbytku).

UV (voda): $\lambda_{\max}$

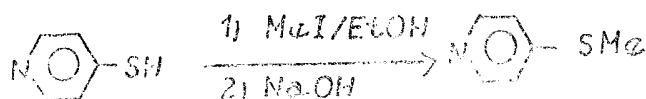
256 (ϵ 4 315),
222 (ϵ 17 045) nm.

Příklad 7

A.

4-methylthiopyridin

Přípravu této sloučeniny popsali King a Ware v J. Chem. Soc., 873 (1939). V následující části je popsán postup uvedený ve shora citované práci.

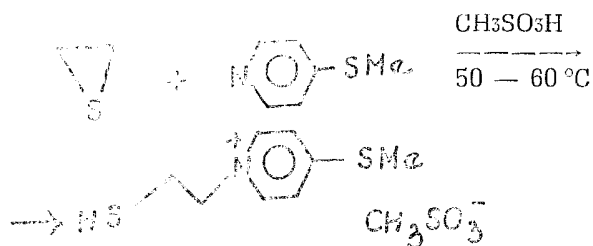


(Me = methyl, Et = ethyl)

B.

5,55 g (50,0 mmol) 4-merkaptopyridinu (Aldrich) se rozpustí v 50 ml vroucího absolutního ethanolu a nerozpustný materiál se odstraní filtrací přes vrstvu křemeliny. Filtrát se zahřeje k opětovnému rozpuštění pevných podílů a po ochlazení na cca 50 °C se k němu v jediné dávce přidá 3,17 ml (51,0 mmol) methyljodidu (Aldrich). Výsledná směs se nechá krystalovat. Odfiltrováním pevného podílu se získá 6,77 g (26,7 mmol) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě hydrojodidu. Výtěžek činí 53,5 %.

4-methylthio-N-(2-merkaptoethyl)-pyridinium-methansulfonát



¹H-NMR (deuteriumoxid, hodnoty δ v ppm):

2,70 (3H, singlet, —SCH₃) a
7,65 — 7,77 — 8,35 — 8,48 (4H, typ A₂B₂, aromatické protony).

IČ (nujol): ν_{max}

1 615, 1 585 (aromatika) a
780 cm⁻¹.

UV (voda): λ_{max}

227 (ε 2,02 × 10⁴) a
298 nm (ε 1,64 × 10⁴).

6,33 g (25,0 mmol) shora připraveného hydrojodidu se rozpustí ve 40 ml vody, nerozpustný materiál se odfiltruje a promyje se 10 ml vody. K filtrátu se při teplotě 0 až 5 °C přidá 5 g hydroxidu sodného v peletkách, vodná vrstva se nasýtí chloridem sodným a extrahuje se třikrát vždy 25 ml diethyletheru. Spojené organické extrakty se dvakrát promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se 2,92 g (23,4 mmol) (celkový výtěžek 50 %) olejovité sloučeniny uvedené v názvu.

¹H-NMR (deuteriumoxid, hodnoty δ v ppm):

2,48 (3H, singlet, —SCH₃) a
7,03 — 7,13 — 8,38 — 8,48 ppm (4H, typ A₂B₂, aromatické protony).

IČ (film): ν_{max}

1 580 a 800 cm⁻¹.

K 0,65 ml (10,5 mmol) čerstvě destilované methansulfonové kyseliny se za chlazení v ledu pomalu přidá 2,75 g (22,0 mmol) 4-methylthiopyridinu. K vzniklé pevné směsi se přidá 0,66 ml (11,0 mmol) čerstvě destilovaného ethylensulfidu (Aldrich) a výsledná směs se 21 hodinu zahřívá na 50 až 60 °C. Jak reakce probíhá, přecházejí pevné podíly do roztoku. Po ochlazení se reakční směs rozpustí v 5 ml vody a roztok se promyje pětkrát vždy 4 ml diethyletheru. Kalná vodná vrstva se zfiltruje přes křemelinu a filtrát se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu s reverzní fází (10 g C₁₈ micro Bondapack) za použití vody jako elučního činidla. Odebírají se frakce po 10 mililitrech. Frakce 2 a 3 se spojí a znovu se vyčistí chromatografií na sloupci s reverzní fází. Z frakce 2 se získá 1,258 g (4,48 mmol; výtěžek 42,6 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě viskózního oleje.

¹H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, CFT-20, hodnoty δ v ppm):

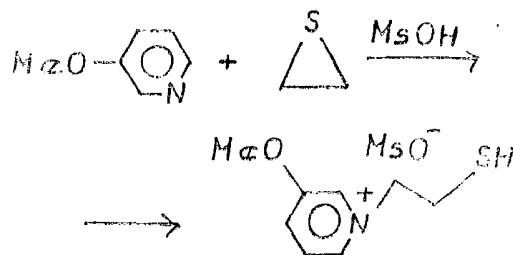
2,32 (3H, singlet, CH₃SO₃⁻),
2,72 (3H, singlet, —SCH₃),
2,68 (1H, multiplet, SH),
2,9 — 3,2 (3H, multiplet, —CH₂S—),
4,59 (2H, triplet, J = 6,4 Hz, —CH₂N⁺),
7,97 (2H, dublet, J = 7,2 Hz, aromatické protony) a
8,72 (2H, dublet, J = 7,2 Hz, aromatické protony).

IČ (v substanci): ν_{max}

1 630, 1 200 (široký pás, —SO₃⁻),
785 a 770 cm⁻¹.

Příklad 8

1-(2-merkптоethyl)-3-methoxypyridinium-methansulfonát



K 698 mg (6,4 mmol) 3-methoxypyridinu, předchlazeného na 5 °C, se přikape 0,216 ml (3,05 mmol) methansulfonové kyseliny a 0,19 ml (3,2 mmol) ethylensulfidu. Směs se 18 hodin zahřívá na 60 °C, pak se ochladí na 20 °C, zředí se 10 ml vody a promyje se třikrát vždy 10 ml etheru. Vodná fáze se 15 minut odpařuje ve vysokém vakuu, na-

čež se nanese na kolonu s reverzní fází (C₁₈). Sloučenina uvedená v názvu se vymývá vodou. Příslušné frakce se spojí a odpaří se ve vysokém vakuu. Získá se 61,6 mg (výtěžek 76,3 %) žádaného thiolu.

IČ (dichlormethan): $\nu_{\max}$

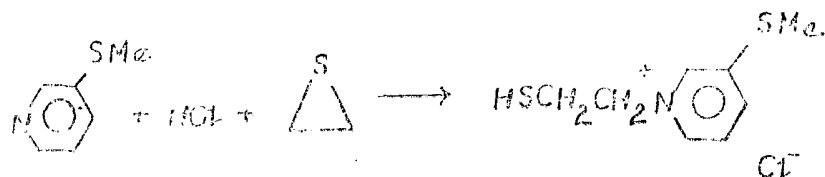
2 550 (w, SH) a
1 620, 1 600, 1 585 cm⁻¹ (m, aromatika).

¹H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty δ v ppm):

8,90 — 7,90 (4H, multiplet, C—H aromatického zbytku),
4,72 (2H, triplet, J = 6,6 Hz, CH₂N⁺),
4,01 (3H, singlet, OCH₃),
3,5 — 3,0 (multiplet, zakrývá CH₂S),
2,66 (1H, dvojitý dublet, J = 9,5 Hz, J = 7,5 Hz, SH) a
2,31 (3H, singlet, CH₃SO₃⁻).

Příklad 9

3-methylthio-1-(2-merkptοethyl)pyridinium-chlorid



K roztoku 2,00 g (0,016 mol) 3-methylthiopyridinu v 10 ml etheru se přidá 15 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a směs se dobře protřepe. Vodná fáze se oddělí, promyje se 10 ml etheru a odpaří se. Zbýlý hydrochlorid se vysuší ve vakuu nad oxidem fosforečným. K bílému pevnému hydrochloridu se pak přidá 1,88 g (0,015 mol) 3-methylthiopyridinu a 0,89 ml (0,015 mol) ethylensulfidu, a směs se v dusíkové atmosféře 15 hodin zahřívá na olejové lázni na teplotu 55 až 65 °C. Vznikne mírně zakalený olej, který se vyjme 125 ml vody a roztok se promyje dichlormethanem. Vodný roztok se zahustí zhruba na objem 25 ml a přidáním několika kapek acetonitrilu se směs uvede do homogenního stavu. Výsledný vodný roztok se nanese na kolonu s reverzní fází (C₁₈), která se vymývá vodou. Po odpaření příslušných frakcí se získá 2,66 g

(80 %) žádaného produktu ve formě světle žlutého viskózního oleje.

IČ (film): $\nu_{\max}$

2 410 cm⁻¹ (široký pás, —SH).

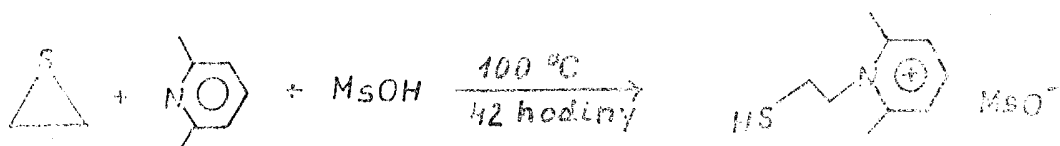
¹H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid + deuteriumoxid, hodnoty δ v ppm):

8,88 — 7,88 (multiplet, 4H, aromatické protony),
4,70 (triplet, J = 6,5 Hz, 2H, N—CH₂),
3,08 (nesouměrný triplet, J = 6,5 Hz, 2H, S—CH₂),
2,64 (singlet, 3H, S—CH₃).

Výchozí 3-methylthiopyridin se připraví postupem, který popsali J. A. Zoltewiez a C. Nisi v J. Org. Chem. **34**, 765 (1969).

Příklad 10

1-(2-merkaptethyl-2,6-dimethylpyridinium-methansulfonát



Směs 19,2 ml (0,165 mol) 2,6-dimethylpyridinu a 3,27 ml (0,050 mol) methansulfonové kyseliny se 15 minut míchá, pak se k ní přidá 4,17 ml (0,070 mol) ethylensulfidu a výsledná směs se v dusíkové atmosféře 42 hodiny míchá při teplotě 100 °C. Po ochlazení na 25 °C se reakční směs zředí 45 ml etheru a 30 ml vody, obě vrstvy se oddělí a organická vrstva se extrahuje dvakrát vždy 5 ml vody. Vodné fáze se spojí, zfiltrují se přes vrstvu křemeliny, promyjí se dvakrát vždy 15 ml etheru, ve vakuu se zbaví posledních stop organických rozpouštědel a nanesou se na kolonu (3,0 × 12 cm) μ -Bondapak C-18. Sloupec se vymývá směsí 3 % acetonitrilu a 97 % vody. Lyofilizací příslušných frakcí se získá 2,5 g sirupovité znečištěné sloučeniny uvedené v názvu, která po přečištění vysokotlakou kapalinovou chromatografií na koloně μ -Bondapak C-18 poskytne 0,90 g (7 %) sloučeniny uvedené v názvu.

IČ (film): $\nu_{\max}$

2 520 (SH),
1 640 a 1 625 (pyridiniový zbytek),
1 585, 1 490, 1 200 cm^{-1} (sulfonátový zbytek).

$^1\text{H-NMR}$ (perdeuterodimethylsulfoxid + deuteriumoxid, hodnoty δ v ppm):

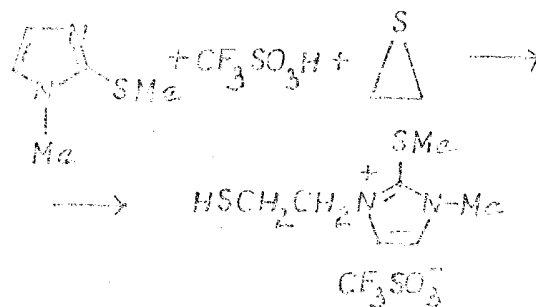
2,36 (3H, singlet, CH_3SO_3^-),
4,62 (2H, multiplet, CH_2N^+),
7,74 (2H, multiplet, Hm, pyridiniového zbytku),
8,24 (1H, multiplet, Hp pyridiniového zbytku).

UV (voda): $\lambda_{\max}$

272 (ϵ 4 080) nm.

Příklad 11

2-methylthio-3-methyl-1-(2-merkaptethyl)imidazolium-trifluormethansulfonát



K 4,0 g (0,03 mmol) 2-methylthio-1-methylimidazolu [přípraven postupem, který popsali A. Wohl a W. Marckwald, Chem. Ber. **22**, 1 353 (1889)] se pod dusíkem při teplotě 0 °C přikape 1,38 ml (0,015 mol) trifluormethansulfonové kyseliny, načež se přidá 0,9 ml (0,015 mol) ethylensulfidu a směs se pod dusíkem 24 hodiny zahřívá na 55 °C. Reakční směs se třikrát trituruje s etherem, zbytek se vyjme acetonem, roztok se zfiltruje a filtrát se odpaří. Získá se 4,2 g (82 %) produktu ve formě polokrystalické pevné látky, která se používá k další reakci bez čištění.

IČ (film): $\nu_{\max}$

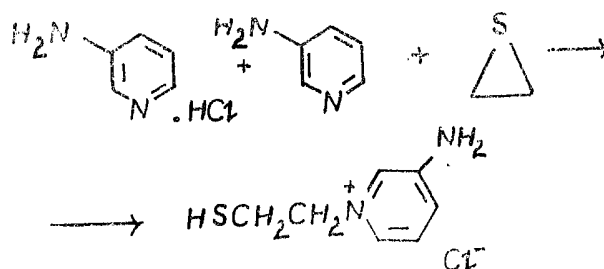
2 550 (w, rameno) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid, hodnoty δ v ppm):

7,97 (singlet, 2H),
4,66 (triplet, $J = 7$ Hz, 2H, methylen),
4,17 (singlet, 3H, N—Me),
3,20 (dublet tripletů, $J = 7$ Hz, $J' = 9$ Hz, 2H, methylen),
2,72 (singlet, 3H, S—Me),
2,20 (triplet, $J = 9$ Hz, 1H, —SH).

Příklad 12

3-amino-1-(2-merkптоethyl)pyridinium-chlorid



1,50 g [0,016 mol] 3-aminopyridinu se vyjme 15 ml 1N methanolicke kyseliny chlo-rovodikove a výsledný roztok se odpaří. K zbylému olejovitému hydrochloridu se přidá 1,32 g [0,015 mol] 3-aminopyridinu a 0,89 ml [0,015 mol] ethylensulfidu a směs se pod dusíkem 2 hodiny zahřívá na olejové lázni na teplotu 60 až 65 °C. Po přidání dalšího ekvivalentu ethylensulfidu [0,89 ml, 0,015 mol] se v zahřívání na 55 až 65 °C pokračuje ještě 65 hodin, pak se reakční směs promyje dichlormethanem a vyjme se 25 ml vody. Vodný roztok se nanese na kolonu s reverzní fází (C18) a kolona se vymývá vodou. Po odpaření příslušných frakcí se zís-

ká 1,26 g (44 %) žádaného produktu ve formě bezbarvého viskózního oleje.

IČ (film): $\nu_{\max}$

3 180 (NH₂) cm⁻¹.

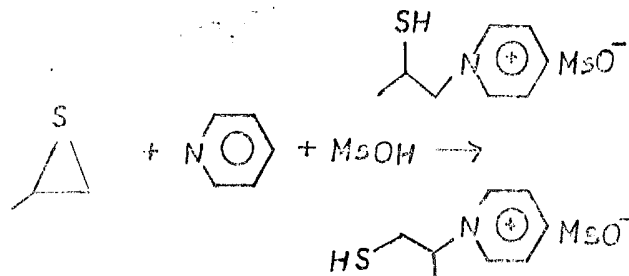
¹H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty δ v ppm):

8,19 — 7,59 [multiplet, 4H, aromatické protony],
4,59 [triplet, J = 6,2 Hz, 2H, N—CH₂],
3,5 [široký singlet, 2H, —NH₂],
3,20 — 2,77 [multiplet, 3H].

Příklad 13

dl-1-(2-merkпто-2-methylethyl)-pyridinium-methansulfonát

dl-1-(2-merkпто-1-methylethyl)-pyridinium-methansulfonát



K 7,83 g [0,097 mol] studeného pyridinu se pomalu přidá 1,95 ml [0,030 mol] methansulfonové kyseliny, výsledná směs se 15 minut míchá při teplotě 40 °C, pak se k ní přidá 2,59 ml [0,033 mol] dl-propylensulfidu a směs se v dusíkové atmosféře 90 hodin míchá při teplotě 60 °C. Pyridin se odpaří ve vakuu, zbytek se smísí s vodou a vyčistí se chromatografií (vysokotlaká kapalinová chromatografie, preparativní kolona Bondapak C-18). Příslušné frakce se spojí a lyofilizují se, čímž se získá 1,14 g (15 %) dl-1-(2-merkпто-2-methylethyl)pyridinium-methansulfonátu ve formě bezbarvého sirupu.

IČ (film): $\nu_{\max}$

2 520 (SH),
1 640 [pyridinový zbytek],
1 180 (s, CH₃SO₃⁻),
1 040 (CH₃SO₃⁻) cm⁻¹.

¹H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty δ v ppm):

1,35 [dublet, J = 6,8 Hz, 3H, CH₃CHS],
2,30 [singlet, 3H, CH₃SO₃⁻],
2,90 [dublet, J = 8,5 Hz, 1H, SH],
3,2 — 3,7 [multiplet, CHSH],
4,52 [dvojitý dublet, J_{gem} = 12,9 Hz, J =

= 8,4 Hz, CHCH₂N⁺),
 8,0 — 8,4 (multiplet, 2H, Hm, pyridiniového zbytku),
 8,5 — 8,8 (multiplet, 1H, Hp pyridiniového zbytku),
 9,04 (dvojitý dublet, J = 1,4 Hz, J = 6,7 Hz, 2H, Ho pyridiniového zbytku).

UV (voda): λ_{max}

208 (ε 5 267),
 259 (ε 3 338) nm.

Analýza:

pro C₉H₁₅NO₃S₂ · 2H₂O

vypočteno:

37,88 % C, 6,71 % H, 4,91 % N,
 22,47 % S;

nalezeno:

37,49 % C, 6,85 % H, 4,86 % N,
 22,09 % S.

Jako druhý produkt se získá 0,82 g (11 %) dl-1-(2-merkapt-1-methylethyl)pyridinium-methansulfonátu ve formě bezbarvého sirupovitěho materiálu.

IČ (film): ν_{max}

2 500 (SH),

1 628 (pyridiniový zbytek),
 1 180 (sulfonát),
 1 035 (sulfonát) cm⁻¹.

¹H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty δ v ppm):

1,69 (dublet, J = 6,8 Hz, 3H, CH₃CHN⁺),
 2,31 (singlet, 3H, CH₃SO₃⁻),
 3,0 — 3,3 (multiplet, 2H, CH₂S),
 4,2 — 5,2 (multiplet, 1H, CHN⁺),
 8,0 — 8,4 (multiplet, 2H, Hm pyridiniového zbytku),
 8,5 — 8,8 (multiplet, 1H, Hp pyridiniového zbytku),
 9,0 — 9,2 (multiplet, 2H, Ho pyridiniového zbytku).

UV (voda): λ_{max}

209 (ε 4 897),
 258 (ε 3 838) nm.

Analýza:

pro C₉H₁₅NO₃S₂ · 1,5H₂O

vypočteno:

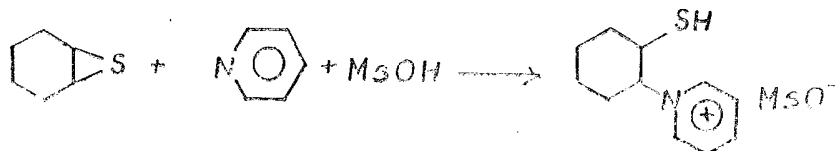
39,11 % C, 6,56 % H, 5,07 % N;

nalezeno:

39,13 % C, 5,92 % H, 5,20 % N.

Příklad 14

dl-1-(2-merkapt-1-cyklohexyl)pyridinium-methansulfonát



K 2,42 ml (0,03 mol) pyridinu se za chlazení přikape 0,65 ml (0,01 mol) methansulfonové kyseliny. Směs se v dusíkové atmosféře 10 minut míchá, pak se k ní přidá 1,377 g (0,0102 mol) dl-cyklohexansulfidu (čistota 85 %) a směs se 25 hodin míchá při teplotě 72 °C. Nadbytek pyridinu se odpaří ve vakuu a jeho poslední stopy se odstraní destilací s vodou. Destilační zbytek se smísí s vodou a chromatografuje se na koloně (5 × 13 cm) μ-Bondapak C-18 za použití 0 — 2% vodného acetonitrilu jako elučního činidla. Po lyofilizaci příslušných frakcí se získá 1,57 g (53 %) produktu ve formě bezbarvého sirupu.

IČ (film): ν_{max}

2 500 (SH),
 1 625 (pyridiniový zbytek),
 1 190 (SO₃⁻) cm⁻¹.

¹H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty δ v ppm):

1,2 — 2,5 (multiplet, 8H, protony cyklohexylového zbytku),
 2,32 (singlet, 3H, CH₃SO₃⁻),
 2,82 (dublet, J = 9,8 Hz, SH),
 3,0 — 3,5 (multiplet, 1H, CSH),
 4,2 — 4,9 (multiplet, 1H, CHN⁺),
 8,0 — 8,3 (multiplet, 2H, Hm, pyridiniového zbytku),
 8,4 — 8,8 (multiplet, 1H, Hp pyridiniového zbytku),
 8,9 — 9,3 (multiplet, 2H, Ho pyridiniového zbytku).

UV (voda): λ_{max}

214 (ε 5 365),
 258 (ε 3 500).

Analýza:

pro $C_{12}H_{19}NO_3S_2 \cdot H_2O$

vypočteno:

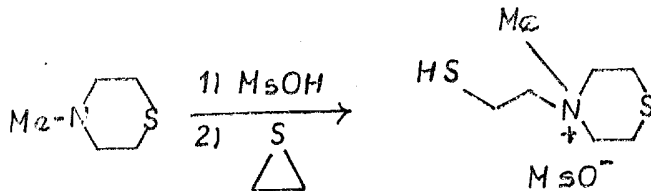
46,88 % C, 6,88 % H, 4,56 % N;

nalezeno:

46,61 % C, 6,46 % H, 4,65 % N.

Příklad 15

N-methyl-N-(2-merkaptethyl)thiomorfolinium-methansulfonát



K 5,00 g (42,7 mmol) N-methylthiomorfolinu [viz J. M. Lehn a J. Wagner, Tetrahedron, **26**, 4 227 (1970)], ochlazenému v ledu, se přidá 1,47 ml (20,5 mmol) methansulfonové kyseliny a 1,30 ml (21,4 mmol) ethylensulfidu. Směs se 24 hodiny zahřívá na 65 °C, pak se zředí 25 ml vody, vodný roztok se promyje třikrát vždy 25 ml diethyletheru, ve vakuu se zbaví stop organického rozpouštědla a nanese se na sloupec silikagelu s reverzní fází, z něhož se sloučenina uvedená v názvu vymývá vodou. Příslušné frakce se spojí a odpaří se. Získá se

4,80 g (výtěžek 86 %) žádaného thiolu ve formě oleje.

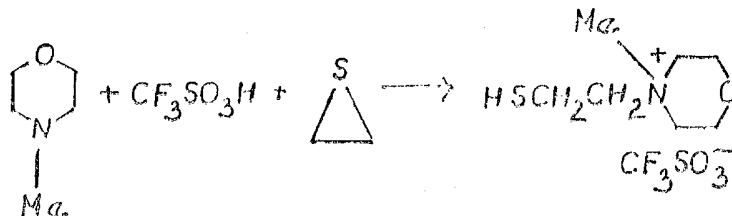
IČ (film): $\nu_{\max}$ 2 550 cm^{-1} (w, SH).

$^1\text{H-NMR}$ (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty δ v ppm):

3,25 — 2,95 (6H, multiplet, CH_2N^+),
 3,32 (3H, singlet, CH_3N^+),
 3,20 — 2,65 (7H, multiplet, CH_2S , SH) a
 2,32 (3H, singlet, CH_3SO_3).

Příklad 16

1-methyl-1-(2-merkaptethyl)morfolinium-trifluormethansulfonát



K 3,29 ml (0,030 mol) N-methylmorfolinu se při teplotě 10 °C přikape nejprve 1,327 ml (0,015 mol) trifluormethansulfonové kyseliny a pak 0,89 ml (0,015 mol) ethylensulfidu. Vzniklý žlutohnědý roztok se pod dusíkem 18 hodin zahřívá na olejové lázni na 50 až 60 °C, těkavé podíly se odpaří ve vakuu a olejovitý zbytek se vyjme 10 ml vody. Vodný roztok se promyje třikrát vždy 5 ml diethyletheru, zbylé organické rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a vodný roztok se nanese na kolonu s C_{18} reverzní fází. Kolona se vymývá vodou, pak 5% vodným acetonitrilem a nakonec 10% vodným acetonitrilem. Po odpaření příslušných frakcí se získá bílý pevný materiál, který po vysuše-

ní ve vakuu nad oxidem fosforečným poskytně 1,92 g (výtěžek 41 %) žádaného produktu.

IČ (KBr-technika): $\nu_{\max}$ 2 560 ($-\text{SH}$) cm^{-1} .

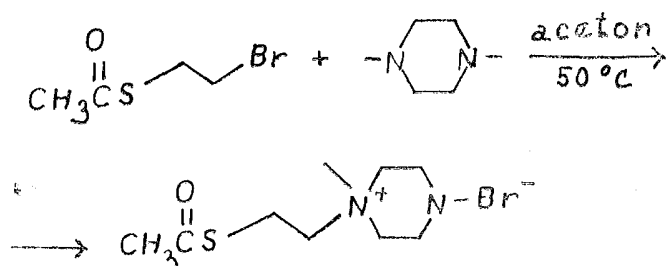
$^1\text{H-NMR}$ (perdeuteroaceton, hodnoty δ v ppm):

4,25 — 3,6 (multiplet, 8H),
 3,49 (singlet, 3H, $\text{N}-\text{CH}_3$),
 3,35 — 2,7 (multiplet, 5H).

Příklad 17

A.

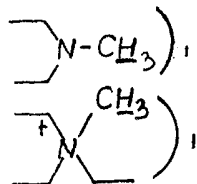
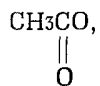
1-(2-acetylthioethyl)-1,4-dimethylpiperazinium-bromid



Roztok 2,20 g (0,012 mol) 2-bromethyl-thiolacetátu [viz B. Hansen, Acta Chem. Scand. **11**, 537 — 540 (1957)] a 1,95 ml (0,014 mol) 1,4-dimethylpiperazinu v 4 ml acetonu se 65 hodin míchá při teplotě 50 °C. Po ochlazení na 25 °C se kapalná fáze dekantací oddělí od pryskyřičnatého zbytku, který se dvakrát trituruje s diethyletherem. Získá se 3,2 g (90 %) hygroskopického nažloutlého práškového produktu.

IČ (nujol): ν_{max} 1 685 (C=O thioesterového zbytku) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid, hodnoty δ v ppm):

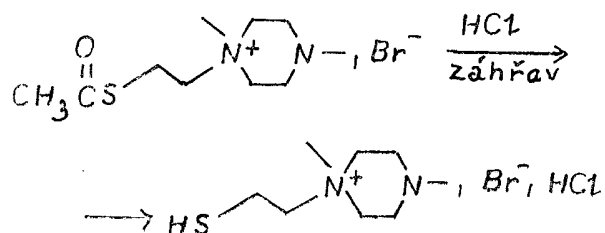
2,37, 2,39 (dva singlety, 6H),



3,18 (singlet, 3H).

B.

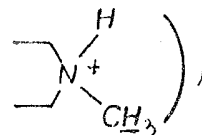
1,4-dimethyl-1-(2-merkaptethyl)-piperaziniumbromid-hydrochlorid



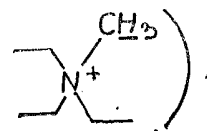
Roztok 1,1 g (3,7 mmol) 1-(2-acetylthioethyl)-1,4-dimethylpiperazinium-bromidu ve 4 ml 6N kyseliny chlorovodíkové se v dusíkové atmosféře 1 hodinu zahřívá na 80 °C a pak se zahustí za sníženého tlaku. Získá se 0,41 g (38 %) bílého práškového produktu.

 $^1\text{H-NMR}$ (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty δ v ppm):

2,90 (singlet,



3,26 (singlet,



Analýza:

pro $\text{C}_8\text{H}_{20}\text{N}_2\text{SBrCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$

vypočteno:

31,03 % C, 7,16 % H, 9,05 % N,
10,35 % S;

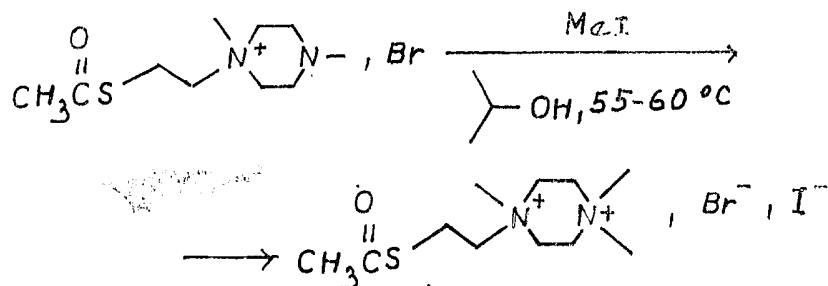
nalezeno:

31,62 % C, 7,46 % H, 9,19 % N,
10,19 % S.

Příklad 18

A.

1-(2-acetylthioethyl)-1,4,4-trimethylpiperazinium-bromidjodid



K suspenzi 1,48 g (5,0 mmol) 1-(2-acetylthioethyl)-1,4-dimethylpiperazinium-bromidu v 10 ml isopropylalkoholu se přidá 0,373 mililitru (6,0 mmol) methyljodidu a směs se 30 hodin zahřívá na 55 až 60 °C. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se trituruje s hexanem a pevný materiál se odfiltruje. Získá se 1,85 g tohoto pevného materiálu, který se rozpustí v 8 ml horké vody a roztok se až do zákalu zředí acetonem (70 až 80 ml). Dvěma po sobě následujícími krystalizacemi se získá 1,5 g (68 %) sloučeniny uvedené v názvu, tající za rozkladu při 220 až 225 °C.

IČ (KBr-technika): $\nu_{\max}$ 1 692 cm^{-1} (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid, hodnoty δ v ppm):

2,40 [singlet, 3H, CH_3COO],
 3,37 [singlet, N-CH_3],
 3,39 [singlet, N-CH_3],
 3,99 [singlet].

UV (voda): $\lambda_{\max}$ 226 (ϵ 13 144) nm.

Analýza:

pro $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OSBrI}$

vypočteno:

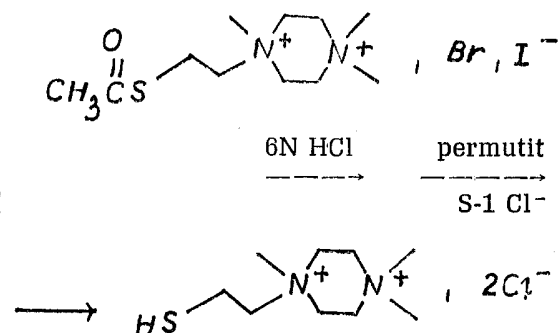
30,08 % C, 5,51 % H, 6,38 % N;

nalezeno:

30,48 % C, 5,53 % H, 6,86 % N.

B.

1-(2-merkaptotoethyl)-1,4,4-trimethylpiperazinium-bischlorid



Směs 1,84 g (4,19 mmol) 1-(2-acetylthioethyl)-1,4,4-trimethylpiperazinium-bromidjodidu a 15 ml 6N kyseliny chlorovodíkové se v dusíkové atmosféře 2,5 hodiny zahřívá na 57 °C. Vzniklý roztok se za sníženého tlaku zahustí k suchu, pevný zbytek se suspenduje v 10 ml vody a k intenzívně míchané suspenzi se přidává iontoměnič. Permutit S-1 (Cl^-) až do vzniku roztoku. Tento roztok se nanese na sloupec (1,2 × 60 cm) iontoměniče Permutit S-1 (Cl^-) a sloupec se vymývá vodou rychlostí 1,5 ml/min. Příslušné frakce se spojí a lyofilizací se z nich získá 0,93 g (85 %) bílého práškového produktu o teplotě tání 190 až 191 °C.

IČ (nujol): $\nu_{\max}$ 2 460 (SH) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid, hodnoty δ v ppm):

3,4 (singlet, N-CH_3),
3,45 (singlet, N-CH_3),
4,07 (singlet).

Analýza:

pro $\text{C}_9\text{H}_{22}\text{N}_2\text{SCL}_2 \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$

vypočteno:

39,34 % C, 8,62 % H, 10,20 % N,
11,67 % S;

nalezeno:

39,48 % C, 8,39 % H, 10,55 % N,
11,15 % S.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby kvartérních amin-thiolů
obecného vzorce VII

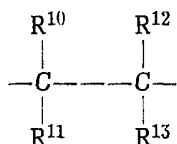
HS-A-R^{14}

X^-

(VII)

ve kterém

A představuje cyklopentylenovou skupinu,
cyklohexylenovou skupinu nebo zbytek vzor-
ce

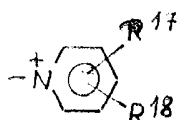


kde

R^{10} , R^{11} , R^{12} a R^{13} nezávisle na sobě zna-
menají vždy atom vodíku nebo alkylovou
skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

X^- znamená vyrovnávající aniont a

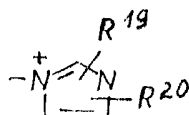
R^{14} představuje zbytek obecného vzorce



kde

R^{17} a R^{18} nezávisle na sobě znamenají vždy
atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4
atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s
1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1
až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4
atomy uhlíku nebo aminoskupinu,

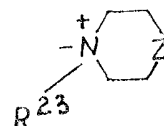
zbytek obecného vzorce



kde

R^{19} a R^{20} nezávisle na sobě znamenají vždy
alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku
nebo alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlí-
ku,

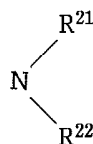
nebo zbytek obecného vzorce



kde

R^{23} znamená alkylovou skupinu s 1 až 4
atomy uhlíku a

Z představuje síru, kyslík, skupinu S-O
nebo skupinu



kde

R^{21} a R^{22} nezávisle na sobě znamenají vždy
atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1
až 4 atomy uhlíku,

vyznačující se tím, že se sulfid obecného
vzorce VIII



(VIII)

ve kterém

A má shora uvedený význam,

nechá reagovat se silnou kyselinou a s ami-
nem odpovídajícím shora definovanému zbytk-
ku R^{14} .

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se
tím, že se reakce provádí při teplotě v roz-
mezí od -20°C do 100°C .

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznaču-
jící se tím, že se jako silná kyselina použi-
je kyselina chlorovodíková, kyselina bro-
movodíková, kyselina methansulfonová, ky-
selina p-toluensulfonová nebo kyselina tri-
fluormethansulfonová.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se
tím, že se reakce provádí v přítomnosti ne-
polárního organického rozpouštědla, s vý-

hodou methylenchloridu, benzenu, xylenu, či toluenu.

5. Způsob podle bodů 1, 2, 3 nebo 4, vyznačující se tím, že se v případě, že aminová a sulfidová reakční složka jsou kapalné,

nebo, že aminová reakční složka je pevná a sulfidová reakční složka kapalná, a že pevný amin je rozpustný v kapalném sulfidu, reakce provádí bez dalšího rozpouštědla.