



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

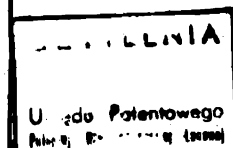
Zgłoszono: 03.09.75 (P. 227333)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 28.03.77

Opis patentowy opublikowano: 30.01.1984

Int. Cl.³ C07D 257/04



Twórcy wynalazku: William J. Gattstein, Murray A. Kaplan, Alphonse
Peter Granatek

Uprawniony z patentu: Bristol Myers Company, Nowy Jork (Stany
Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowego tetrazolotolu-5

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowego tetrazolotolu-5 o wzorze 1.

Nowy związek otrzymany sposobem według wynalazku stanowi produkt wyjściowy do wytwarzania cennych, biologicznie czynnych związków, takich jak nowe pochodne kwasu 7-aminocefalosporynowego, uzyskane jako składniki czynne środków leczniczych stosowanych w przypadkach infekcji bakteryjnych, charakteryzujące się zwiększoną w stosunku do znanych związków tego typu rozpuszczalnością w wodzie, a co za tym idzie zdolnością do osiągania większego stężenia we krwi przy stosowaniu pozajelitowym.

Sposób według wynalazku wytwarzania nowego tetrazolotolu-5 o wzorze 1 polega na traktowaniu 1-metylo-5-merkaptotetrazolu o wzorze 2 organicznym związkiem litu, przy czym otrzymuje się litową pochodną 1-metylo-5-merkaptotetrazolu o wzorze 2, i na poddaniu tej pochodnej rozpuszczonej w bezwodnym rozpuszczalniku, taki jak czterowodorofuran, reakcji z dwutlenkiem węgla, przy czym otrzymuje się sól litowej pochodnej 1-karboksymetylo-5-merkaptotetrazolu o wzorze 1, a następnie na hydrolizowaniu otrzymanej soli związku o wzorze 1, w wyniku której otrzymuje się nowy tetrazolotol-5 o wzorze 1.

Przykład. A. 1-Karboksymetylo-5-merkaptotetrazol o wzorze 1.

a) Rekrytalizacja 1-metylo-5-merkaptotetrazolu

2

Do 350 ml wrzącego chloroformu wprowadzono 110 gramów 1-metylo-5-merkaptotetrazolu. Otrzymano prawie roztwór. Gorącą mieszaninę (prawie roztwór) o temperaturze 50–60°C szybko przesączono pod zmniejszonym ciśnieniem przez ogrzewany lejek Bucknera (11 cm SS No 604 papier zawierający 6,35–8,47 mm ubitego filtru „Supercel”). Osad przemyto 50 ml chloroformu o temperaturze 50–60°C, który dodano do przesączu. Przesącz oziębiono do temperatury około 0–6°C i utrzymywano w tej temperaturze w ciągu 2 godzin. Powstałe kryształy odsączono w temperaturze 0–6°C i przemyto 60 ml chloroformu o temperaturze 0–6°C, który połączono z przesączem. Kryształy (rzut A) suszono na powietrzu w temperaturze 37–45°C w ciągu 18 godzin.

Przesącz zatężono do około połowy objętości stosując obrotową wyparkę umieszczoną w łaźni wodnej o temperaturze 60°C, a następnie oziębiono do temperatury 0–6°C i utrzymywano w tej temperaturze w ciągu 2 godzin. Powstałe kryształy odsączono w temperaturze 0–6°C, przemyto 40 ml chloroformu o temperaturze 0–6°C i oba przesącze połączono. Kryształy (rzut B) suszono na powietrzu w temperaturze 37–45°C w ciągu 18 godzin. Obie porcje otrzymanych kryształów połączono (rzut A + rzut B), co dało około 65% wydajności wagowej.

Przesącz otrzymany po oddzieleniu kryształów rzutu B może być jeszcze raz przerobiony przez

zateżanie jak opisano powyżej co pozwala otrzymać dalsze 15% związku.

b) Otrzymywanie soli dwusodowej kwasu 1-karboksymetylo-5-merkaptotetrazolowego.

W 2-litrowej, trójszyjnej kolbie zaopatrzonej w mieszkadło umieszczono 500 ml zasadniczo bezwodnego i czystego czterowodorofuranu i oziębiono na łaźni acetonu-solno-lodowej do temperatury około -10°C . Nad powierzchnią w kolbie przepuszczano suchy azot. Do czterowodorofuranu dodano w ciągu 10 minut w atmosferze azotu podczas mieszania 500 ml 15,06% (1,6 N) butylolitu w heksanie (Firmy Foote Mineral Co.). Otrzymany prawie roz-
twór oziębiono do temperatury zawartej w zakresie od -5°C do -10°C .

W 200 ml zasadniczo czystego i bezwodnego czterowodorofuranu rozpuszczono 46,4 grama 1-metylo-5-merkaptotetrazolu, krystalizowanego w opisany wcześniej sposób. Roztwór, jeśli był nieklarowny, przesączono i oziębiono do temperatury $5-10^{\circ}\text{C}$.

Oziębiony roztwór otrzymany poprzednio dodano w ciągu 10 minut podczas mieszania i w atmosferze azotu do roztworu butylolitu. Temperaturę utrzymywano maksymalnie w granicach od -5 do $+10^{\circ}\text{C}$. W warunkach tych może powstawać osad.

Roztwór mieszano w atmosferze azotu w temperaturze $0^{\circ}\text{C}-10^{\circ}\text{C}$ w ciągu pół godziny, a następnie przepuszczano przez roztwór silny strumień bezwodnego dwutlenku węgla w ciągu 15–30 podczas intensywnego mieszania, przy czym temperaturę mieszaniny utrzymywano na poziomie $0^{\circ}\text{C}-10^{\circ}\text{C}$, nie większej jednak niż 20°C .

Powstały biały osad odpowiednio odsączono w atmosferze o niskiej wilgotności i przemyto około 75 ml czterowodorofuranu.

Osad rozpuszczono następnie w 250 ml wody ($\text{pH}=8,5-9,5$). Może być obecna druga warstwa czterowodorofuranu, która może zostać usunięta pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50°C w wyparce obrotowej.

Do roztworu dodano stężonego kwasu solnego w takiej ilości, ażeby wartość pH roztworu zawarta była w zakresie 1,6–2,0. Powstały kwaśny roztwór ekstrahowano dwukrotnie, porcjami po 250 ml, octanu etylu. Każdy z tych ekstraktów ponownie ekstrahowano 100 ml porcjami wody. Ekstrakty wodne odrzucono. Ekstrakty estrowe oddzielone od warstw wodnych, przesączono i połączone.

Połączone ekstrakty estrowe odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem w wyparce obrotowej w temperaturze 60°C .

Powstałe kryształy ogrzewano do wrzenia w kolbie zawierającej 300 ml chloroformu w ciągu 2 minut. Gorącą papkę o temperaturze $50-60^{\circ}\text{C}$ odsączono pod zmniejszonym ciśnieniem na ogrzewanym lejku Buchnera (11 cm średnicy, sączek SS-604). Kryształy przemyto około 75 ml chloroformu ogrzanego do temperatury 50°C . Kryształy suszono następnie na powietrzu w temperaturze pokojowej w ciągu około 3 godzin, po czym przesiano przez sito.

Kryształy przesiano przez sito 0,074–0,147 mm zadano wrzącym chloroformem i 0,074–0,147 μm postępowano dokładnie tak, jak to opisano poprzednio. Gorący chloroform usuwa większość nieprze-

reagowanego 1-metylo-5-merkaptotetrazolu. Otrzymano około 45–50 gramów krystalicznego 1-karboksymetylo-5-merkaptotetrazolu, który może zawierać 0,02–0,05 mola 1-metylo-5-merkaptotetrazolu.

Otrzymane kryształy rozprowadzono w 250 ml eteru etylowego w temperaturze pokojowej w ciągu 3–5 minut a następnie mieszaninę przesączono. Części nierozpuszczalne (0,5–5%) może stanowić symetryczny merkaptotetrazoketon o budowie określonej wzorem 3, który stanowi zanieczyszczenie. Związek o wzorze 3 może eksplodować w temperaturze około $205-210^{\circ}\text{C}$.

Przesącz eterowy odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem w wyparce obrotowej przy temperaturze łaźni wodnej 50°C . W ten sposób odzyskuje się 42–48 grama krystalicznego 1-karboksymetylo-5-merkaptotetrazolu zawierającego około 0,01–0,05 mola 1-metylo-5-merkaptotetrazolu.

Temperatura topnienia 1-karboksymetylo-5-merkaptotetrazolu wynosi $167-170^{\circ}\text{C}$ (z rozkładu).

Kryształy rozpuszczono w 420 ml absolutnego etanolu w stężeniu około 100 mg/ml. Roztwór ogrzano do temperatury $50-60^{\circ}\text{C}$. Do gorącego roztworu dodano 310 ml 41% 2-etyloheksanianu sodu w izopropanolu w ciągu 10 minut, jednocześnie silnie mieszając, przy czym powstaje krystaliczny osad, który zmieszano z roztworem w ciągu 20 minut w temperaturze $50-60^{\circ}\text{C}$.

Mieszaninę przesączono na gorąco, w temperaturze $50-60^{\circ}\text{C}$ przez ogrzewany lejek Buchnera (o średnicy 11 cm, sączek SS-No. 604).

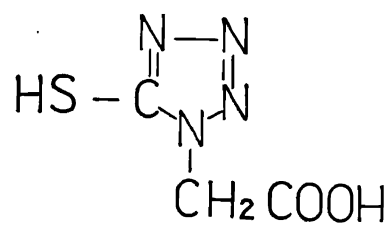
Kryształy przemyto 75 ml etanolu o temperaturze 50°C .

Zwilżone etanolem kryształy zawieszono w 200–300 ml etanolu. Papkę przepuszczono przez sito o oczkach 0,074 mm i ogrzano do temperatury $50-60^{\circ}\text{C}$ w ciągu 5 minut, jednocześnie silnie mieszając. Nieprzereagowana sól sodowa 1-metylo-5-merkaptotetrazolu jest bardzo dobrze rozpuszczalna we wrzącym etanolu.

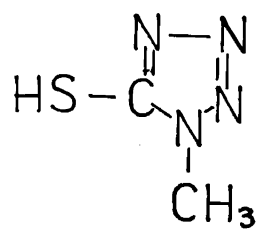
Kryształy oddzielono w temperaturze $50-60^{\circ}\text{C}$ na ogrzewanym lejku Buchnera (o średnicy 11 cm, sączek SS-No. 604) i przemyto 75–100 ml etanolu, po czym suszono pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze $50-60^{\circ}\text{C}$ w ciągu 24–48 godzin. Otrzymano 40–48 g soli dwusodowej kwasu 1-karboksymetylo-5-merkaptotetrazolowego, wolnej od 1-metylo-5-merkaptotetrazolu, co potwierdziła analiza NMR. Temperatura topnienia (z rozkładem) powyżej 150°C .

Zastrzeżenie patentowe

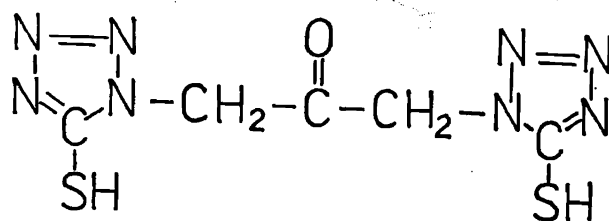
Sposób wytwarzania nowego tetrazolitiolu-5 o wzorze 1, **znamienny tym**, że 1-metylo-5-merkaptotetrazol o wzorze 2 traktuje się organicznym związkiem litu i wytworzoną litową pochodną 1-metylo-5-merkaptotetrazolu o wzorze 2 poddaje się reakcji z dwutlenkiem węgla, a następnie hydrolizuje się otrzymaną sól litową pochodnej 1-karboksymetylo-5-merkaptotetrazolu o wzorze 1.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3