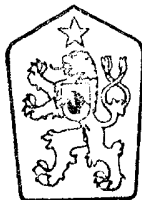


ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

235170
(11) (B1)

[51] Int. Cl.³
C 07 D 285/12

[22] Prihlášené 12 10 83

[21] [PV 7505-83]

[40] Zverejnené 31 08 84

[45] Vydané 15 02 87

[75]

Autor vynálezu

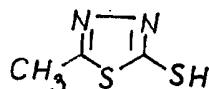
VEVERKA MIROSLAV ing., RYBÁR ALFONZ ing. CSc., BRATISLAVA,
SVOBODA MICHAL RNDr. CSc., MODRA

(54) Spôsob prípravy 5-metyl-2-merkapt-1,3,4-tiadiazolu

1

2

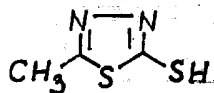
Vynález sa týka spôsobu prípravy 5-metyl-
-2-merkapt-1,3,4-tiadiazolu vzorca I



(I)

Zlúčenina vzorca I sa používa ako medzi-
produkt pre polosyntetické cefalosporíny.
Zlúčenina vzorca I sa podľa vynálezu pri-
praví reakciou acetylhydrazínu sírouhlíka
a organickej alebo anorganickej bázy a ná-
slednou dehydratáciou s kyslými činidlami.

Vynález sa týka spôsobu prípravy 5-metyl-2-merkapt-1,3,4-tiadiazolu vzorca I



(I)

Táto zlúčenina sa používa ako medziprodukt pri príprave vysoko účinných cefalosporínov.

Zlúčenina vzorca I sa doposiaľ pripravovala dvojstupňovou syntézou z 2-amino-5-metyl-1,3,4-tiadiazolu diazotáciou za vzniku 2-bróm-5-metyl-1,3,4-tiadiazolu, ktorý reakciou s tiomočovinou za prítomnosti vhodnej bázy poskytuje požadovanú zlúčeninu I [Sondström, Acta Chim. Scand. **20**, 57 (1966)]. Ďalšou známou metódou prípravy zlúčeniny vzorca I je kondenzácia acetiminoalkyléter-hydrochloridu s pikoliniovou soľou ditiokarbazidu v prostredí izopropanolu [Jap. pat. '72 32071]. Poslednou známou metódou prípravy zlúčeniny I je kondenzácia tioacetamidu, hydrazínu, sírouhlíka za prítomnosti organickej alebo anorganickej bázy v prostredí etanolu (Eli Lilly Co., Čs. AO 168 044).

Podstatou prípravy zlúčeniny I podľa vynálezu je reakcia acetylhydrazínu so sírouhlíkom a alkalickým hydroxidom, s výhodou hydroxidom sodným, prípadne draselným, alebo s organickými bázami, napríklad s piperidínom, pyridínom, jeho alkylderivátmi, trisubstituovanými amínmi, v ktorých substituenty môžu byť alkyly, cykloalkyly, prípadne aryly s počtom uhlíkov 3 až 15 vo vodnom prostredí za vzniku príslušnej soli acetylditiokarbaminovej kyseliny všeobecného vzorca II



(II)

v ktorom M predstavuje katión alkalického kovu, alebo pyridínium, alkylpyridínium, prípadne trisubstituovaný amónium, v ktorom substituenty môžu byť alkyly, cykloalkyly, prípadne aryly s počtom uhlíkov 3 až 15, ktorá sa bez ďalšieho čistenia podrobí cyklizačnej reakcii s dehydratačným činidlom na zlúčeninu I. Ako dehydratačné činidlo sa použije kyselina fosforečná, polyfosforečná, s výhodou kyselina sírová.

Postup podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa k vodnému roztoku 1 mol. dielu acetylhydrazínu a 0,8 až 1,3 mol. dielu alkalického hydroxidu rozpusteného vo vode alebo jednej z vyššie uvedenej organickej bázy pridáva 0,8 až 1,3 mol. dielov sírouhlíka. Nakoľko sírouhlík je veľmi toxická a veľmi prchavá zlúčenina s nízkym bodom vzplanutia, uskutočňuje sa jeho pridávanie k reakčnej zmesi pri teplotách 9 až 30 °C, s výhodou pri teplote nižšej ako 7 °C. Pri takomto teplotnom režime reakcie a vo vodnom pro-

stredí je riziko spojené s použitím väčších množstiev sírouhlíka v prevádzke podstatne znížené. Po pridaní sírouhlíka k reakčnej zmesi sa táto nechá samovoľne ohriať na teplotu miestnosti a reakcia sa dokončí miešaním pri tejto teplote. Vzniknutá soľ všeobecného vzorca II sa vyzráža z reakčného prostredia prídavkom vhodného organického rozpúšťadla, napríklad dioxanu, izopropanolu, tetrahydrofuránu, acetonu, s výhodou etanolu, a to buď naliatím reakčnej zmesi do jedného z uvedených rozpúšťadiel, respektíve naopak naliatím rozpúšťadla do reakčnej zmesi. Vyzrážaná soľ všeobecného vzorca II sa izoluje odfiltrovaním na nuči, tlakovom filtri, alebo sa odstredí. Po vysušení v teplovzdušnej, alebo vákuovej sušiarňi sa bez ďalšieho čistenia použije v dehydratačnej reakcii. Táto sa uskutočňuje podľa vynálezu tak, že surová soľ všeobecného vzorca II sa vnáša za miešania do dehydratačného činidla pri teplotách 0 až 60 °C, s výhodou pri 2 až 15 °C. Ako dehydratačné činidlo možno použiť kyselinu fosforečnú, kyselinu polyfosforečnú, s výhodou kyselinu sírovú. Po vnesení soli všeobecného vzorca II do dehydratačného činidla sa reakcia ukončí samovoľným ohriatím na teplotu miestnosti a miešaním pri tejto teplote. Produkt cyklizácie sa izoluje vyliatím reakčnej zmesi na ľad a nerozpustná zlúčenina vzorca I sa izoluje odfiltrovaním alebo odstredením. Získaná surová zlúčenina I sa prečistí kryštalizáciou z vhodného rozpúšťadla. Hlavnou výhodou postupu podľa vynálezu je dosiahnutie vyšších výťažkov o 5 až 7 % v porovnaní voči známym postupom. Ďalšou výhodou je lepšia kvalita zlúčeniny vzorca I (vyjadrená ako jej farebnosť) vďaka prevedeniu reakcie vo vode. Ďalšou výhodou postupu podľa vynálezu je i to, že namiesto v organických horľavých rozpúšťadlách sa pracuje vo vode, čo znižuje riziko pri používaní sírouhlíka.

Postup podľa vynálezu objasňujú nižšie uvedené príklady prevedenia bez toho, že by sa na ne obmedzovali.

Príklad 1

K 7,19 g acetylhydrazínu sa pridá roztok 6,4 g hydroxidu draselného v 5,7 ml vody. Vzniknutý roztok sa ochladí na 5 °C a pridáva sa 4,2 ml sírouhlíka takou rýchlosťou, aby teplota nepresiahla 7 °C. Reakcia sa dokončí miešaním 1 hodinu pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa vyleje do 75 ml etanolu. Suspenzia sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti a ochladí sa na 10 °C. Vylúčená látka sa odfiltruje a premyje éterom. Získa sa 18,2 g (100 %) acetylditiokarbazidu draselného, ktorý sa pridáva do 50 ml 96 %-nej kyseliny sírovej tak, aby teplota nepresiahla 5 °C. Po jednoodhodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa reakčná zmes vyleje na ľad. Produkt sa odfiltruje, premyje dôkladne vodou a vysuší.

Kryštalizáciou z metanolu sa získa 11,1 g 5-metyl-2-merkaptó-1,3,4-tiadiazolu (80 %). T. t. 183 až 184 °C.

Príklad 2

K zmesi 4,03 g acetylhydrazínu, 4,6 g pyridínu a 2 ml vody sa pridá pri teplote 5 °C 2,3 ml sírouhlíka. Reakcia sa dokončí miešaním reakčnej zmesi 20 minút pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa vyleje do 30 ml acetónu a vylúčený pyridinium N-acetylditiokarbazát sa odfiltruje a vysuší. Získaná látka sa postupne vnáša do 15 ml koncentrovanej kyseliny sírovej pri teplote 5 °C.

Reakciu ukončíme 10 minútovým riešaním reakčnej zmesi pri teplote 20 °C. Zmes sa vyleje na ľad a vylúčené kryštáliky sa odfiltrujú a premyjú vodou.

Získa sa 6,2 g 5-metyl-2-merkaptó-1,3,4-tiadiazolu. T. t. 180 až 182 °C.

Príklad 3

K roztoku 13,7 g acetylhydrazínu a 7,4 g hydroxidu sodného v 11 ml vody sa pridá 7,9 ml sírouhlíka pri teplote 5 °C. Po 1 hodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa reakčná zmes privedie ku kryštalizácii prídavkom 600 ml alkoholu izopropylnatého. Vylúčená látka sa odfiltruje a následne cyklizuje podľa príkladu 1.

Získa sa 21,2 g 5-metyl-2-merkaptó-1,3,4-tiadiazolu. T. t. 178 až 180 °C.

Príklad 4

Zmes 2,9 g acetylhydrazínu, 1,70 ml sírouhlíka a 5,0 g lutidinu v 3 ml vody sa 1 hodinu mieša pri teplote 7 °C. Vzniknutý roztok sa privedie ku kryštalizácii prídavkom 35 ml tetrahydrofuránu. Vylúčená látka sa po vysušení vnáša do zmesi 20 ml kyseliny orto-fosforečnej a 15 g kyslíčnika fosforečného pri teplote 5 °C. Reakčná zmes sa mieša 4 hodiny pri teplote 160 °C. Hustý roztok sa vyleje do 1 litra vody a neutralizuje prídavkom hydrogenuhličitanu sodného. Vylúčená pevná látka sa odfiltruje a premyje vodou.

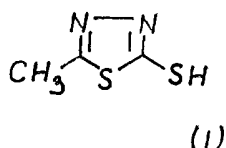
Kryštalizáciou z metanolu sa získa 4,4 g 5-metyl-2-merkaptó-1,3,4-tiadiazolu. T. t. 181 až 182 °C.

Príklad 5

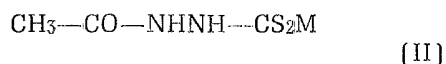
K roztoku 5,8 g acetylhydrazínu, 10 ml trietylamínu a 10 ml vody sa pridáva 3,5 ml sírouhlíka pri teplote 5 °C. Reakcia sa dokončí 30 minútovým miešaním reakčnej zmesi pri uvedenej teplote. Prídavkom 400 ml izopropanolu sa vylúči tuhá látka, ktorej cyklizáciou podľa príkladu 1 sa získa 7,8 g 5-metyl-2-merkaptó-1,3,4-tiadiazolu. T. t. 178 až 180 °C.

PREDMET VYNÁLEZU

1. Spôsob prípravy 5-metyl-2-merkaptó-1,3,4-tiadiazolu vzorca I



vyznačujúci sa tým, že sa nechá zreagovať 1 mol. diel acetylhydrazínu s 0,8 až 1,3 mol. dielom sírouhlíka a 0,8 až 1,3 mol. dielom alkalického hydroxidu, s výhodou draselného, prípadne sodného, alebo piperidínu, pyridínu, prípadne jeho alkylderivátov, alebo trisubstituovaných amínov, v ktorých substituenty môžu byť alkyly, cykloalkyly, prípadne aryly s počtom uhlíkov 3 až 15 vo vodnom prostredí pri teplote 0 až 30 °C za vzniku príslušnej soli acetylditiokarbamínovej kyseliny všeobecného vzorca II



kde M predstavuje kation alkalického kovu alebo pyridinium, prípadne alkylpyridinium alebo trisubstituovaný amónium, v ktorom substituenty môžu byť alkyly, cykloalkyly, prípadne aryly s počtom uhlíkov 3 až 15; a táto sa podrobí cyklizačnej reakcii s dehydratačným činidlom pri teplote 0 až 60 °C, s výhodou pri 2 až 15 °C.

2. Spôsob podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že sa soľ acetylditiokarbamínovej kyseliny všeobecného vzorca II izoluje z reakčnej zmesi vyžrážaním organickým rozpúšťadlom, napr. dioxanom, izopropanolom, tetrahydrofuránom, acetónom alebo etanolom.

3. Spôsob podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že sa ako dehydratačné činidlo pri cyklizačnej reakcii použije kyselina fosforečná, kyselina polyfosforečná, s výhodou kyselina sírová.