



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 133549

(51) Int. Cl.² C 07 D 213/70

(21) Patentsøknad nr. 1309/71

(22) Inngitt 05.04.71

(23) Løpedag 05.04.71

(41) Alment tilgjengelig fra 11.10.71

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 09.02.76

(30) Prioritet begjært 08.04.70, USA, nr. 26753

(54) Oppfinnelsens benevnelse Fremgangsmåte til fremstilling av 4-(pyridyltio)-ed-diksyre.

(71)(73) Søker/Patenthaver BRISTOL-MYERS COMPANY, (a Corporation of Delaware),
345 Park Avenue,
New York, N.Y.,
USA.

(72) Oppfinner SAPINO, CHESTER JR.,
SLEEZER, PAUL DAVID, Dewitt, N.Y.,
USA.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Evans, E.F. og Brown, H.C., J. Org. Chem. 27 (1962)
s. 1329-1336.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en ny fremgangsmåte til fremstilling av 4-(pyridyltio)eddiksyre hvorved det kan oppnås utbytter på 70 - 95 %.

4-(pyridyltio)eddiksyre er en kjent forbindelse som er verdifull som mellomprodukt til fremstilling av biologisk aktive cefalosporiner, spesielt 7-[α -(4-pyridyltio)acetamido]cefalosporansyre (US patent nr. 3.422.100).

Ifølge D. Jerchel, H. Fisher og K. Thomas, Chem. Berichte, 89, 2921 (1956) kan etyl-(4-pyridyltio)acetat fremstilles i et utbytte på 26 % ved omsetning av 4-(1-pyridyl)-pyridiniumklorid-hydroklorid med etyl-2-kloracetat i nærvær av hydrogensulfid. Hydrolyse av etyl-(4-pyridyltio)acetat til 4-(pyridyltio)eddiksyre kunne skje i et utbytte på 46 %. Denne tottrinnsomsetning gir derfor et totalt utbytte på ca. 12 % i motsetning til fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, som som nevnt gir et utbytte på 70 - 95 %.

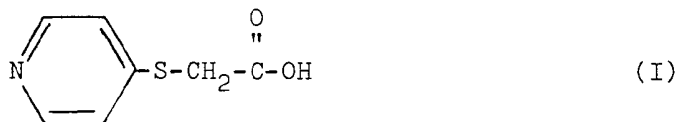
H. King og L.L. Ware, J. Chem. Soc. 873 (1959) beskriver fremstilling av 4-(pyridyltio)eddiksyre ved blanding av 4-tiopyridon med 2-kloreddiksyre. Ulempen ved denne fremgangsmåte er nødvendigheten av å anvende 4-tiopyridon, som er et kostbart utgangsmateriale.

Formålet med foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe en fremgangsmåte til fremstilling av 4-(pyridyltio)eddiksyre som gir større utbytte og anvender lettere tilgjengelige utgangsmaterialer enn de kjente fremgangsmåter.

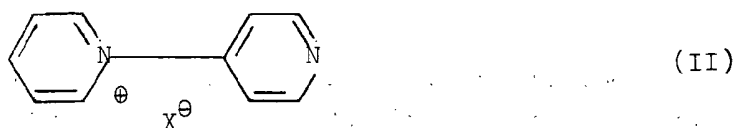
Oppfinnelsen angår således en fremgangsmåte til fremstilling av forbindelsen med formelen:

133549

2

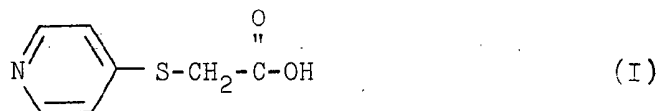


og fremgangsmåten er kjennetegnet ved at en forbindelse med formelen:

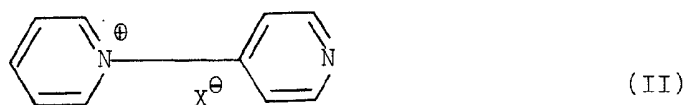


hvor X betyr klor, brom eller jod, fortrinnsvis klor, eller et hydrat eller syreaddisjonssalt derav, omsettes med minst en molekvalivalent 2-merkaptoseddiksyre, fortrinnsvis 1 - 1,5 mol ekvivalenter merkaptoseddiksyre og mest foretrukket i et forhold på 1,0 mol ekvivalent merkaptoseddiksyre pr. mol forbindelse II, i vann, fortrinnsvis under omrøring med eller uten hjelp av varme, men fortrinnsvis i området fra 50°C til tilbakeløps-temperaturen for oppløsningsmiddelssystemet og mest foretrukket ved omkring tilbakeløpstemperaturen, fortrinnsvis i minst 1 time, men mest foretrukket i 1 - 10 timer, og spesielt foretrukket i ca. 4 timer. Syreaddisjonssaltene av forbindelsen med formel II kan fremstilles ved behandling av den basiske form av forbindelsen II med en hvilken som helst vanlig syre, spesielt svovelsyre, saltsyre, fosforsyre eller lignende, men særlig saltsyre eller gassformig hydrogenklorid.

Ifølge oppfinnelsen fremstilles således forbindelsen med formelen:



ved at en forbindelse med formelen:



hvor X betyr klor, brom eller jod eller et hydrat eller syre-

addisjonssalt derav, omsettes med minst 1 mol ekvivalent 2-merkapttoeddiksyre i vann.

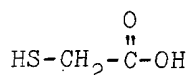
En foretrukken utførelse består i at en forbindelse med formel II omsettes med 1 - 1,5 mol ekvivalenter 2-merkapttoeddiksyre i vann med eller uten hjelp av varme.

En annen foretrukken utførelse består i at en forbindelse med formel II omsettes med 1 - 1,5 mol ekvivalenter 2-merkapttoeddiksyre i vann med hjelp av varme.

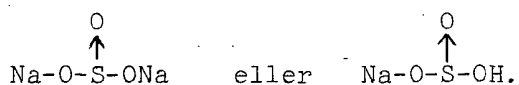
En ytterligere mer foretrukken utførelse består i at en forbindelse med formel II omsettes med 1 mol ekvivalent 2-merkapttoeddiksyre i vann under omrøring ved en temperatur i området fra 50°C til tilbakeløpstemperaturen for oppløsningsmiddelsystemet i et tidsrom på 1 - 10 timer.

En enda mer foretrukken utførelse består i at en forbindelse med formel II, hvor X betyr klor, blandes med ca. 1 mol ekvivalent 2-merkapttoeddiksyre i vann under omrøring omkring oppløsningsmidlets tilbakeløpstemperatur i et tidsrom på ca. 4 timer.

I J. Org. Chem. 27 (1962), s. 1329-1336 beskrives omsetning av 4-(1-pyridyl)-pyridiniumklorid med natriumsulfitt eller natriumbisulfitt for fremstilling av 4-pyridinsulfonsyre. En fagmann vil imidlertid ikke på grunnlag av det som angis i denne referanse kunne forvente at 4-(1-pyridyl)pyridiniumklorid vil reagere på tilsvarende måte med 2-merkapttoeddiksyre til dannelse av 4-pyridyltioeddiksyre. Det er således en vesentlig forskjell at man ved foreliggende fremgangsmåte anvender en merkaptanforbindelse med formelen:



mens man ved sistnevnte kjente fremgangsmåte anvender et kraftig oksydert svovelsyrerlingderivat, nemlig



I kjemisk henseende ligger det en vesentlig forskjell i at -SH-gruppen er nukleofil, hvilket ikke er tilfelle for

hverken sulfitt eller bisulfitt. Som en følge av dette kan man ikke forutsi hvorledes reaksjonen mellom 2-merkaptoseddiksyre og 4-(1-pyridyl)-pyridiniumklorid vil forløpe, og det kan dessuten ikke sies å være nærliggende å forsøke fordi foreliggende fremgangsmåte avviker vesentlig fra de kjente fremgangsmåter til fremstilling av 4-(pyridyltio)-eddiksyre og fører til vesentlig høyere utbytter.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen illustreres nærmere i de følgende utførelseseksempler.

Eksempel 1

Fremstilling av (4-pyridyltio)eddiksyre.

En oppløsning av 4-(1-pyridyl)-pyridiniumklorid (2,0 g, 10,4 mmol)¹ i vann (50 ml) ble hurtig behandlet med merkaptoseddiksyre (0,96 g, 10,4 mmol) under omrøring ved 25°C. Oppløsningen ble forsiktig tilbakeløpskokt under omrøring i 4 timer og på dette tidspunkt var det utfelt en betydelig mengde fast stoff. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved ca. 25°C og deretter avkjølt til 0 - 5°C. Etter 1 times forløp ble produktet oppsamlet og vasket med vann (150 ml) etterfulgt av isopropanol (150 ml) til fremstilling av 1,35 g (76,6 %) fargeløse irregulære prismer, sm.p. 268 - 270°C (dekomp.) (litteratur² sm.p. 268 - 269°C, dekom.). Infrarødt spektrum (IR) i KBr: 3450, 3100, 3080, 3040, 2920, 1700, 1620, 1480, 1415, 1395, 1350, 1220, 1200, 1120, 1100, 1070, 1050, 980, 930, 905, 820, 680 cm⁻¹. Kjerne-magnetisk resonansspektrum (NMR): (D₂O-DCI) τ 1,33, 1,46, 2,00, 2,12 (2d, 4, J7Hz, 4-pyridyl) 5,65 (s, 2, CH₂ av CH₂CO₂H), massespektrum, m/e 169 (M⁺), 125 (basistoppunkt), 111, 78, 51.

(1) D.Jerchel, H. Fischer og K. Thomas, Chem. Ber., 89, 2921 (1956).

(2) H. King og L.L. Ware, J. Chem. Soc., 873 (1939).

Eksempel 2

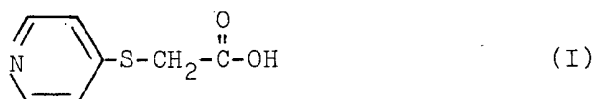
Fremstilling av (4-pyridyltio)eddiksyre.

En oppløsning av 4-(1-pyridyl)pyridiniumklorid-hydroklorid (50,0 g, 0,202 mol) i vann (500 ml), ble nøytralisert til en pH-verdi på 7,0 med 50 % NaOH. Oppløsningen ble deretter karbonbehandlet med 12,5 g trekull i 45 minutter. Blandingen ble filtrert, filterkaken vasket grundig med vann og filtratets volum regulert til 600 ml ved tilsetning av vann. Filtratet som var lysegult, ble oppdelt i to porsjoner. Den ene porsjon (A)

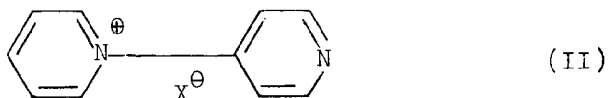
ble behandlet med 13 ml 2-merkaptoeddiksyre og tilbakeløpskokt i 3 timer. Den andre porsjon (B) ble avfarget i 45 minutter med ytterligere 6,3 g trekull og filtratet (500 ml) behandlet med 13 ml 2-merkaptoeddiksyre og tilbakeløpskokt i 3 timer (B): Både A og B ble avkjølt til 0 - 5°C og holdt ved denne temperatur i 2 timer. "A" ga 17,2 g (93,0 %), sm.p. 268 - 270°C, decomp. Fargen var god. "B" ga 17,68 g (95,5 %), sm.p. 268 - 270°C, decomp. Fargen var god. Totalt utbytte = 34,88 g (94,2 %) av den ovenfor angitte forbindelse. IR- og NMR-spektrene var i overensstemmelse med strukturen.

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte til fremstilling av en forbindelse med formelen:



k a r a k t e r i s e r t v e d at en forbindelse med formelen:



hvor X betyr klor, brom eller jod, eller et hydrat eller syreaddisjonssalt derav, omsettes med minst 1 mol ekvivalent 2-merkaptoeddiksyre i vann.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at forbindelsen med formel II omsettes med 1 - 1,5 mol ekvivalenter 2-merkaptoeddiksyre i vann, med eller uten hjelp av varme.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at forbindelsen med formel II omsettes med 1 - 1,5 mol ekvivalenter 2-merkaptoeddiksyre i vann ved hjelp av varme.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1 - 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at forbindelsen med formel II omsettes med 1 mol ekvivalent 2-merkaptoeddiksyre i vann under omrøring ved en

133549

6

temperatur i området fra 50°C til tilbakeløpstemperaturen for oppløsningsmiddelsystemet, i et tidsrom på 1 - 10 timer.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 1 - 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at forbindelsen med formel II, hvor X betyr klor, omsettes med 1 mol ekvivalent 2-merkaptoddisyre, i vann under omrøring ved omkring oppløsningsmiddelsystemets tilbakeløpstemperatur i et tidsrom på ca. 4 timer.