



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

238941

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 285/12

/22/ Přihlášeno 01 03 84

/21/ PV 1441-84

(40) Zveřejněno 15 05 85

(45) Vydáno 16 03 87

(75)
Autor vynálezu

HORSÁK IVAN ing., RYBÁŘ ALFONZ ing. CSc., BRATISLAVA,
SVOBODA MICHAL RNDr., MARTVOŇ AUGUSTÍN doc. ing. CSc., MODRA

(54) Způsob čištění 2-merkapt-5-methyl-1,3,4-thiadiazolu

Řešení se týká způsobu čištění 2-merkapt-5-methyl-1,3,4-thiadiazolu vzorce I

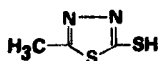


Sloučenina vzorce I se používá jako meziprodukt při výrobě polosyntetického antibiotika "Cefazolinu", který má široké spektrum účinku proti Gram-negativním i Gram-pozitivním bakteriím. Čistota sloučeniny vzorce I má rozhodující vliv na kvalitu finálního produktu a čistící operací je proto nutné věnovat zvýšenou pozornost.

Způsob čištění sloučeniny vzorce I spočívá v tom, že surová /znečištěná/ sloučenina vzorce I se převede na ve vodě rozpustnou sůl - thiolát reakcí s vhodnou anorganickou nebo organickou basí ve vodném prostředí při teplotě místnosti. Vodný roztok thiolátu se přečistí aktivním uhlím, přefiltruje a přečištěná sloučenina vzorce I se vyloučí zpět po okyselení roztoku silnou minerální kyselinou.

Při celé čistící operaci není nutné zvyšovat teplotu reakčních médií, což má pozitivní vliv na kvalitu a stabilitu čištěné sloučeniny a dále na ekonomiku a technologickou náročnost celého procesu čištění.

Vynález se týká způsobu čištění 2-merkaptio-5-methyl-1,3,4-thiadiazolu vzorce I



/I/,

Zmíněná sloučenina se používá jako meziprodukt při výrobě polosyntetického antibiotika "Cefazolinu", který má široké spektrum účinku proti Gram-negativním i Gram-pozitivním bakteriím.

Sloučenina vzorce I, vyrobená podle známých syntetických postupů [Wennerbeck I.: Tautomeric cyclic thiones, Acta Chem. Scand. 20, 57, /1966/; Fujisawa Pharm. Co.: Ger. Offen 2, 162, 324 /1972/; Fujisawa Pharm. Co.: Japan Kokai 72 32071, /1972/; Eli Lilly and Co.: US pat. 285872, /1972/, analogický s patentem ČSSR 168044, /1977/; Fujisawa Pharm. Co.: Japan Kokai 72 07370, /1972/; Merck Patent GmbH: Ger. Offen 2 652, 121, /1977/; Merck Patent GmbH: Ger. Offen 2 611, 965, /1977/; Bollinger H., Zutter H.: Swiss. 596197, /1978/; Bollinger H., Mueller H. R.: Swiss. 612191, /1979/] se izoluje z reakční směsi v surovém stavu a před jejím použitím do nukleofilní substituce s deriváty 7-aminocefalosporánové kyseliny je nutno ji přečistit.

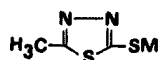
Praxe ukázala, že čistota 2-merkaptio-5-methyl-1,3,4-thiadiazolu je jedním z nejvýznamnějších faktorů, které ovlivňují kvalitu získaného finálního produktu. Doposud se sloučenina vzorce I čistila krystalizací z methylalkoholu, ethylalkoholu, ze směsi aceton-voda nebo se přečistila přesrážením tak, že po rozpuštění v alkoholu nebo acetonu se vysrážela přidavkem vody.

Nevýhodou těchto postupů je technologická náročnost související s tím, že sloučenina vzorce I je v nasyceném roztoku termicky značně labilní a již při malém ochlazení z roztoku krystalizuje, což má za následek ucpávání potrubí, armatur a filtru.

Proto je nutné při čištění sloučeniny vzorce I krystalizací použít vyhřívané potrubí, armatury a vyhřívaný tlakový filtr. Další nevýhodou krystalizačních metod čištění je nutnost termického namáhání sloučeniny vzorce I, které má za následek znečištění překrystalizovaného produktu produkty termického rozkladu.

Nevýhodou čistících postupů, které jsou založeny na vysrážení přečištěného produktu přidavkem vody, je nutnost použít značně velkých objemů rozpouštědel. Všechny tyto vlivy mají negativní dopad na výtěžek i efektivnost čištění a v konečném důsledku značně ovlivňují ekonomiku celé operace.

Způsob čištění sloučeniny vzorce I podle vynálezu je založený na převedení surové sloučeniny vzorce I na sloučeninu vzorce II



/II/,

kde M znamená alkalický kov nebo amoniový, resp. substituovaný amoniový kationt typu $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3 \text{HN}^+$, kde $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$ znamená vodík, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{3-6} cykloalkyl, fenyl, benzyl apod., reakcí sloučeniny vzorce I s příslušnou anorganickou nebo organickou basí ve vodném prostředí při teplotě 0 až 30 °C.

Sloučenina vzorce II, ve formě vodného roztoku se přečistí promícháním s vhodným sorbentem, přefiltruje a převede zpět na sloučeninu vzorce I okyselením roztoku silnou minerální kyselinou.

Postup podle vynálezu se uskutečňuje tak, že 1 mol surové sloučeniny vzorce I se roz-

pustí v roztoku vzniklém rozpuštěním 0,8 až 1,4 molu hydroxidu sodného, resp. hydroxidu draselného, uhličitanu sodného, uhličitanu draselného, hydrogenuhličitanu sodného, hydrogenuhličitanu draselného, triethylaminu, trimethylaminu, diizopropylaminu, dicyklohexylaminu, dimethylbenzylaminu, N,N-dimethylanilinu, diethanolaminu, triethanolaminu apod., v 750 až 1 250 ml /podle typu použité base/ destilované nebo deionizované vody při teplotě 0 až 30 °C.

Vzniklý vodný roztok, obsahující sloučeninu vzorce II, se přečistí přidavkem vhodného sorbentu, jako např. bělicí hlínky, bentonitu, silikagelu apod., s výhodou přidavkem aktivního uhlí v množství 1 až 10 % z navážky surové sloučeniny vzorce I /podle obsahu nečistot/, roztok se míchá ještě 15 minut a pak se přefiltruje.

Z filtrátu se vyloučí přečištěná sloučenina vzorce I po okyselení silnou minerální kyselinou, např. konc. kyselinou chlorovodíkovou na pH = 1,5 až 3,0, s výhodou na pH = 2,0 až 2,1.

Vyloučená sloučenina vzorce I se míchá při teplotě 15 až 25 °C ještě 1 hodinu, potom se separuje filtrací nebo odstředěním, promyje se destilovanou nebo deionizovanou vodou do neutrální reakce a vysuší se, s výhodou za vakua.

Výhodou uvedeného postupu čištění je to, že při celé čisticí operaci není nutné zvyšovat teplotu, což má pozitivní vliv na stabilitu i kvalitu přečištěného produktu. Další výhodou je to, že roztok sloučeniny vzorce II ve vodě je stabilní, přečištěný produkt se nemůže z roztoku vyloučit před okyselením a nemůže tedy dojít k ucpávání potrubí, filtru atd.

V dalším je předmět vynálezu popsán na příkladech. Tyto příklady blíže objasňují některé možnosti čištění surové sloučeniny vzorce I, aniž by rozsah vynálezu jakkoliv omezovaly.

P ř í k l a d 1

K roztoku vzniklému rozpuštěním 40 g hydroxidu sodného v 1 000 ml destilované vody se při teplotě 15 až 25 °C přidá 132 g surového 2-merkaptó-5-methyl-1,3,4-thiadiazolu a roztok se míchá při uvedené teplotě až do vyčefení.

K roztoku se přidá 7,0 g aktivního uhlí, míchá se ještě 15 minut a pak se roztok zfiltruje. Filtrát se okyselí, za intenzivního míchání a při teplotě 15 až 25 °C konc. kyselinou chlorovodíkovou na pH = 2,0.

Orientační spotřeba konc. kyseliny chlorovodíkové činí cca 100 ml. Okyselený roztok se míchá při uvedené teplotě ještě 1 h, potom se vyloučený přečištěný produkt odfiltruje, promyje destilovanou vodou do neutrální reakce a vakuově vysuší do konstantní hmotnosti.

Získá se 117 g /88,6 %/ přečištěného 2-merkaptó-5-methyl-1,3,4-thiadiazolu ve formě bílých nebo slabě nažloutlých krystalů s teplotou tání 182 až 184 °C /za rozkladu/. Absorbance 4% roztoku přečištěné látky v methylokoholu při 400 nm v 1 cm kyvetě je maximálně 0,02 nm, obsah titračně je minimálně 99 %.

Pro $C_3H_4N_2S_2$ /132,21 g.mol⁻¹/

vypočítané: 27,25 % C, 3,05 % H, 21,19 % N, 48,51 % S

stanoveno: 26,9 % C, 3,1 % H, 21,5 % N, 48,4 % S

P ř í k l a d 2

K roztoku vzniklému rozpuštěním 92,4 g hydrogenuhličitanu sodného v 1 200 ml deionizované vody se při teplotě 15 až 25 °C přidá 132 g surového 2-merkapt-5-methyl-1,3,4-thiadiazolu a roztok se míchá při uvedené teplotě až do vyčerpání.

Potom se přidá 10 g silikagelu, roztok se míchá ještě 15 minut a pak se přefiltruje. Další postup je totožný s postupem v příkladu č. 1. Získá se 113 g /85,6 %/ přečištěného 2-merkapt-5-methyl-1,3,4-thiadiazolu s teplotou tání 183 až 184 °C /za rozkladu/.

Absorbance a obsah jsou stejné jako u příkladu č. 1.

Pro $C_3H_4N_2S_2$ /132,21 g.mol⁻¹/

vypočítané: 27,25 % C, 3,05 % H, 48,51 % S, 21,19 % N

stanoveno: 27,1 % C, 3,2 % H, 48,4 % S, 21,3 % N

P ř í k l a d 3

K roztoku vzniklému rozpuštěním 101 g /139 ml/ triethylamínu v 1 200 ml destilované vody se při teplotě 15 až 25 °C přidá 132 g surového 2-merkapt-5-methyl-1,3,4-thiadiazolu a roztok se míchá při uvedené teplotě až do vyčerpání.

Potom se přidá 10 g bělicí hlínky, roztok se míchá ještě 15 minut a pak se přefiltruje. Další postup je stejný jako u příkladu č. 1. Získalo se 106 g /80,3 %/ přečištěného produktu s teplotou tání 182 až 184 °C, /za rozkladu/.

Absorbance a obsah jsou shodné jako u příkladu č. 1.

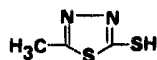
Pro $C_3H_4N_2S_2$ /132,21 g.mol⁻¹/

vypočítané: 27,25 % C, 3,05 % H, 21,19 % N, 48,51 % S

stanoveno: 27,1 % C, 3,2 % H, 21,4 % N, 48,4 % S

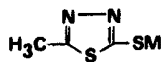
P Ř E D M Ě T V Ý N Ě L E Z U

1. Způsob čištění 2-merkapt-5-methyl-1,3,4-thiadiazolu vzorce I



/I/,

vyznačující se tím, že sloučenina vzorce I se převede na sloučeninu vzorce II



/II/,

kde M znamená alkalický kov nebo amoniový, resp. substituovaný amoniový kationt typu $R^1R^2R^3HN^+$, kde R^1 , R^2 , R^3 značí vodík, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{3-6} cykloalkyl, fenyl, benzyl, reakcí sloučeniny vzorce I s příslušnou anorganickou nebo organickou basí ve vodném prostředí, při teplotě 0 až 30 °C, vzniklý roztok se přečistí promícháním s vhodným sorbentem a po filtraci se přečištěná sloučenina vzorce I vyloučí z roztoku okyselením silnou minerální kyselinou na pH = 1,5 až 3,0.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že jako base se používá hydroxid draselný,

uhličitan sodný, uhličitan draselný, hydrogenuhličitan sodný, hydrogenuhličitan draselný, trimethylamin, triethylamin, diizopropylamin, dicyklohexylamin, dimethylbenzylamin, N,N-dimethylanilin, diethanolamin, triethanolamin, s výhodou hydroxid sodný a jako minerální kyselina se používá koncentrovaná kyselina chlorovodíková.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že jako sorbentu se používá bělicí hlínky, bentonitu, silikagelu, s výhodou aktivního uhlí v množství 1 až 10 % z navážky surové sloučeniny vzorce I.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že reakce se provádí při teplotě 15 až 25 °C.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že pH roztoku po okyselení je 2,0 až 2,1.