

应用均匀设计研究 2-甲基-5-巯基-1,3,4-噻二唑制备工艺

王 旭 李敬芬 周淑晶 周天明(佳木斯 154002 佳木斯医学院药理学系)

摘要 应用均匀设计于标题化合物工艺研究中,以乙酸乙酯和水合肼于二甲苯中反应,加入 CS₂,直接加热,一步环合成标题化合物,总收率达 75.5%。

关键词 均匀设计;2-甲基-5-巯基-1,3,4-噻二唑;制备

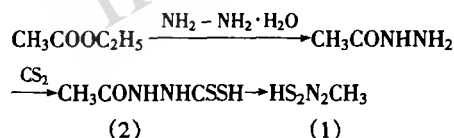
Investigation of preparation of 2-Methyl-5-Mercapto-1,3,4-Thiadiazole with uniform design

Wang Xu (Wang X), Li Jingfen (Li JF), Zhou Shujing (Zhou SJ), et al (Department of Pharmacy, Jiamusi Medical College, Jiamusi 154002)

ABSTRACT The uniform design was applied to technological study of the title compound, starting from ethyl acetate and diamine hydrate, followed by reaction with carbon disulfide, the title compound was synthesized in one step. The overall yield amounts to 75.5%.

KEY WORDS uniform design, 2-methyl-5-mercapto-1,3,4-thiadiazole, preparation

2-甲基-5-巯基-1,3,4-噻二唑(1)是合成头孢唑啉(cephazolin)的关键中间体。据文献^[1]报道,其合成方法是先分离出(2)的钾盐,再于浓硫酸中环合成(1),其反应在低温(-5℃)下进行。反应周期长。另有文献^[2]是以乙酰胺为主要原料,生成(2)后,经加热环合而成(1)。作者综合借鉴文献^[1,2],采用文献^[2]类似的方法,用文献^[1]的反应原料乙酸乙酯代替文献^[2]的乙酰胺,将反应生成的(2)不经分离,直接加热环合,一步生成(1)。同时对主要反应步骤,采用均匀设计这一统计方法安排实验。经过改进后的工艺集中了文献^[1,2]的优点,操作简化,条件温和,反应一步完成,周期缩短,反应原料价格便宜,毒性小。也割除了文献^[1]中强酸、强碱的作用。



1 实验设计及结果

初步实验表明,影响收率的主要因素有:反应温度(X₁)、反应时间(X₂)及二硫化碳的用量(X₃)。各因素变化范围为:X₁(℃)40~70;X₂(h)1~4;X₃(mol)0.32~0.38。应用 U₇(7³)表安排实验。每因素划分成 7 水平,每次实验重复三批,相对误差在 3%以下,取其平均值

(见附表)。

附表 实验设计和结果

实验号	因 素			
	X ₁ (℃)	X ₂ (h)	X ₃	(1)收率(%)
1	40	1.5	0.34	45.70
2	45	2.5	0.37	60.40
3	50	3.5	0.33	64.20
4	55	1.0	0.36	65.80
5	60	2.0	0.32	71.60
6	65	3.0	0.35	45.10
7	70	4.0	0.38	38.90

操作通法:在装有搅拌器、球形冷凝管及滴液漏斗的三颈瓶中,加入乙酸乙酯(17.6ml,0.18mol)和二甲苯(30ml),搅拌。于 10℃下,滴加水合肼(7.3ml,0.15mol),1h 加毕。再滴加附表规定用量二硫化碳,1h 加毕。升温到 35℃,反应 1h,再于约 15min 内升温至表中规定温度并保温相应时间。过滤,用水(5ml×2)洗涤,干燥。得粗产品,mp 173~174℃。用水重结晶得白色晶体(1),mp 173~175℃(文献^[1]178~184℃),收率见附表。

2 结果分析及结论

对上表的数据进行逐步回归分析,用 BASIC 语言

编制运算程序,在 AST-386 微机上运行,得回归方程如下:

$$Y = 1511.655 + 12.18X_1 - 10115.13X_3 - 0.1144X_1^2 - 0.4614X_2^2 + 14445.05X_3^2$$

$$r = 0.999, s = 1.373, F = 99.932$$

查表得: $F_{(5,10)}^0 = 57.2, F > F_{(5,10)}^0$, F 检验通过。

通过分析回归方程并结合专业知识,得出优化值为: $X_1 = 53^\circ\text{C}, X_2 = 2\text{h}, X_3 = 0.38\text{mol}$ 。将优化值代入回归方程得 $\hat{Y} = 72.28$, 从而优化实验收率区间估计为 $\hat{Y} \pm U_{\alpha}S = 72.28 \pm 2.25$ 。

按优化条件安排实验,收率 75.5%。在估计范围内,说明本实验设计正确结果可信。

应用均匀设计在样本较少情况下,优化了反应条件。尽管改进后(1)的收率稍低于文献^[1,2]值,但新工艺优点不容忽视。

参考文献

- 1 Lucs S, Ghiurea N, Diaconu E, *et al*. 2-methyl-5-mercapto-1,3,4-thiadiazole. Rom Ro 81,604.30 Apr 1983; CA 1994, 101: 7169z.
- 2 Toyo Kasei Kogyo Co., Ltd. 2-mercapto-1,3,4-thiadiazoles. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 5800,970,06 Jan 1983; CA 1983, 99:38469s.
- 3 曾昭钧. 均匀设计及其应用. 沈阳: 辽宁人民出版社, 1994.

收稿日期: 1997-03-14