

418482

23



ELI LILLY CO & D

NUMERO 418.482

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS

Indiana, USA.

ENUNCIADO: PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 2-SUS

TITUIDOS-1,3,4-TIADIAZOL-5-TIOLES.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 285.972 del 5-9-72

l.a.

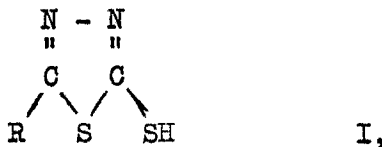


# 418482

1

La presente invención se relaciona con un nuevo procedimiento de preparación de un 2-sustituído-1,3,4-tiadiazol-5-tiol representado por la fórmula:

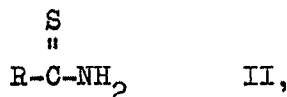
5



10

en la que R representa alquilo inferior C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, bencilo o fenilo. Los actuales 2-sustituídos-1,3,4-tiadiazol-5-tioles se preparan con superiores rendimientos, del 85 al 90% aproximadamente, mediante un simple procedimiento por cargas, que comprende la reacción secuencial, en un disolvente inerte, de cantidades equimolares de una tioamida de fórmula:

15



en la que R es como se define anteriormente, hidrazina y base y disulfuro de carbono en exceso, y una acidificación para recuperar el producto. Los tioles son útiles productos intermedios para ciertos antibióticos cefalosporinos.

20

Los 2-sustituídos-1,3,4-tiadiazol-5-tioles son valiosos productos intermedios en la preparación de cefalosporinas biológicamente activas, por ejemplo el ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico y el ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, ambos descritos en la patente estadounidense nº 3.530.123. Otros derivados cefalosporinos 2-sustituídos-1,3,4-tiadiazol-5-tioles se describen en la patente sudafricana nº 68/02,695 Chem. Abstr. 71, 124458r (1969).

25

30

El 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-tiol se ha preparado

-3 -  
418482

23



1 anteriormente de acuerdo con el siguiente método: Sandstrom,  
y Wennerbeck, Acta. Chem. Scand. 20, 57 (1966), prepararon  
2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-tiol con un rendimiento del 74%  
5 por el método de Goerdeler y colaboradores, Chem. Ber. 89,  
1534 (1956), que enseña en principio la preparación de  
2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-tiol a partir de 2-amino-5-metil-  
1,3,4-tiadiazol mediante (a) diazotización y conversión a  
2-bromo-5-metil-1,3,4-tiadiazol con ácido bromhídrico; (b)  
10 conversión del 2-bromo-5-metil-1,3,4-tiadiazol en 2-metil-  
1,3,4-tiadiazol-5-tiol mediante tratamiento con tiourea en  
una base.

El 2-fenil-1,3,4-tiadiazol-5-tiol ha sido prepa-  
rado a partir de hidrazida de ácido tiobenzoico, hidróxido  
potásico y disulfuro de carbono como describen Young y Wood  
15 J. Amer. Chem. Soc. 77, 400 (1955).

El 2-bencil-1,3,4-tiadiazol-5-tiol se ha prepara-  
do a partir de fenilacetotiohidrazida, disulfuro de carbono  
e hidróxido potásico tal como describen Jensen y Pedersen,  
20 Acta. Chem. Scand. 15, 1124 (1961); Chem. Abstr. 56, 14162i  
(1962).

El 17 de agosto de 1.972 se publicó la solicitud  
japones 32071/72 (Fujisawa), que enseñaba la preparación  
de 2-sustituídos-1,3,4-tiadiazol-5-tioles mediante sal de  
ditiocarbazato de picolinio y sales iminoéteres en isopro-  
25 panol.

Un objeto de la presente invención es el de pro-  
porcionar un procedimiento comercial para la preparación de  
2-sustituídos-1,3,4-tiadiazol-5-tioles, productos interme-  
dios útiles en la preparación de antibióticos cefalospori-  
30 nos. Otro objeto es el de proporcionar un sencillo y conve-

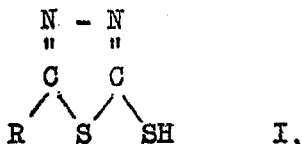


1976

# 418482

1 niente procedimiento por cargas para la síntesis de compues-  
tos citados.

De acuerdo con el procedimiento de esta invención  
se prepara con excelentes rendimientos un 2-sustituído-  
5 1,3,4-tiadiazol-5-tiol de fórmula:



en la que R representa alquilo inferior C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo  
10 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, bencilo o fenilo, mediante un procedimiento simple  
por cargas, que es adaptable a una fabricación a gran esca-  
la, cuyo procedimiento comprende la reacción secuencial, en  
un disolvente inerte, de cantidades equimolares de hidrazi-  
na, una tioamida tal como se define anteriormente, y base  
15 y disulfuro de carbono en exceso, y la acidificación de la  
mezcla para recuperar el producto.

El procedimiento comprende en primer lugar la reac-  
ción de una tioamida de fórmula II con un equivalente molar  
de hidrazina en un disolvente inerte, seguida de la adición,  
20 de un equivalente molar por lo menos de una base y por lo menos  
un equivalente molar de disulfuro de carbono a una temperatura  
de 0 a 60°C aproximadamente, para completar el procedimiento.  
Se acidifica la mezcla para recuperar el producto insoluble  
de su forma salina.

25 Ilustrativos de los compuestos representados por  
la fórmula I que son preparados por el presente procedimien-  
to, son los siguientes:

- 30 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-tiol
- 2-etil-1,3,4-tiadiazol-5-tiol
- 2-propil-1,3,4-tiadiazol-5-tiol



418482

1

2-isopropil-1,3,4-tiadiazol-5-tiol

2-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-5-tiol

2-ciclohexil-1,3,4-tiadiazol-5-tiol

2-bencil-1,3,4-tiadiazol-5-tiol y

5

2-fenil-1,3,4-tiadiazol-5-tiol

Las tioamidas R-C-NH<sub>2</sub><sup>S</sup> de fórmula II, materiales

iniciales para el procedimiento, son comercialmente obteni-  
bles o se preparan de acuerdo con métodos conocidos (E.E.

10

Reid, "Organic Chemistry of Bivalent Sulfur", Vol. IV,

Chemical Publishing Co., Inc., Nueva York, N.Y., páginas

45-42 (1962). En el presente procedimiento pueden emplearse

tioamidas representativas, tales como tioacetamida, tio-

benzamida, tiobutiramida, isotiobutiramida, tiofenilacetami-  
da y tiopivalamida.

15

El procedimiento de esta invención se lleva a cabo  
de la siguiente manera. Inicialmente, se reacciona un equi-  
valente molar de sal iminoéter o tioamida e hidrazina duran-  
te una hora aproximadamente a una temperatura comprendida  
entre 0 y 60°C en un disolvente inerte. La cantidad de di-  
solvente no es crítica.

20

Puede usarse ordinariamente una tioamida de grado  
comercial. Sin embargo, un material inicial de pobre calidad  
es deseablemente purificado antes de su uso. Las tioamidas  
de color oscuro debido a impurezas pueden decolorarse median-  
te tratamiento con carbono antes de su uso en el procedimien-  
to. Puede usarse hidrazina anhidra, pero es mas económico y  
conveniente emplear el hidrato. El orden de adición de hidra-  
zina y tioamida no es importante; sin embargo, el uso de una  
relación molar 1:1 en los reactivos es importante en el sen-  
tido de que reduce al mínimo la formación de un subproducto

25

30



418482

1 3,6-disustituída-tetrazina, proporcionando así unas mayores producciones del tiadiazol.

5 Subsiguientemente, se añaden a la mezcla de reacción fría por lo menos un equivalente molar de base y por lo menos un equivalente molar de disulfuro de carbono. Por conveniencia, la base y el disulfuro de carbono se añaden conjuntamente como solución en el disolvente inerte, pero pueden agregarse separadamente, no siendo crítico su orden de adición. Con dos equivalentes de base, la reacción se  
10 completa en unas dos horas. Deseablemente se usa por lo menos un exceso doble de disulfuro de carbono para asegurar una completa reacción.

15 Como el disulfuro de carbono es una sustancia altamente tóxica con un bajo punto de deflagración, la adición del mismo y del hidróxido metálico alcalino se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura inferior al valor ambiente, por ejemplo entre 0 y 10°C aproximadamente. A estas temperaturas, se reducen al mínimo los peligros asociados al empleo de grandes cantidades de disulfuro de carbono.

20 Las bases no reactivas con el disulfuro de carbono son adecuadas para su empleo en el presente procedimiento. Ejemplos de tales bases son la N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, picolina, piridina, quinolina, etilato sódico, trietilamina y los preferidos hidróxidos  
25 metálicos alcalinos, tales como los de litio, potasio o sodio.

30 Después de combinarse los reactivos en frío, se completa el procedimiento a una temperatura de 30 a 60°C aproximadamente y se recupera el producto por acidificación de la mezcla de reacción. El procedimiento puede completarse a superiores temperaturas, por ejemplo a la de reflujo



NE. 1975

418482

1 del sistema disolvente con volatilización del exceso de  
disulfuro de carbono; sin embargo, no se obtiene así ningun-  
na mejora en los rendimientos.

5 Los disolventes que pueden emplearse en el pre-  
sente procedimiento son disolventes de reacción comúnmente  
usados que no sean reactivos con los materiales iniciales  
y los productos. Los alcoholes inferiores, tales como meta-  
nol, etanol y propanol, son aceptables. El preferido medio  
de reacción será una solución acuosa de etanol.

10 Pueden emplearse ácidos minerales tales como ácido  
clorhídrico, fosfórico o sulfúrico para acidificar la mezcla  
de reacción. Un preferido ácido mineral es el ácido sulfúri-  
co. El producto de reacción insoluble, el 2-sustituído-1,3,4-  
tiadiazol-5-tiol, precipita a partir de la mezcla de reacción;  
15 acidificada y es recuperado por filtración.

20 El gas sulfuro de hidrógeno es un subproducto del  
procedimiento y la secuencia de temperaturas de reacción se  
modifica deseablemente en este caso para controlar la libera-  
ción del gas hasta la operación de acidificación. En unos 10  
minutos se libera un 60% del sulfuro de hidrógeno cuando la  
adición de disulfuro de carbono y de hidróxido potásico se  
lleva a cabo a unos 30°C. Cuando la temperatura se mantiene  
por debajo de 10°C aproximadamente durante la adición de di-  
sulfuro de carbono y luego se eleva a unos 30°C durante la  
25 reacción, se libera menos del 5% del gas antes de la acidifica-  
ción. Luego se libera el grueso del sulfuro de hidrógeno du-  
rante la acidificación y la adición de ácido puede regularse pa-  
ra controlar el ritmo de desprendimiento de sulfuro de hi-  
drógeno. Por ejemplo, es posible una eficiente absorción en  
30 depuradores cáusticos con una controlada liberación de gas.

- 8 -  
418482 23



1 En una versión preferida de esta invención, se  
añade un equivalente molar de hidrato de hidrazina a tio-  
acetamida en etanol a una temperatura de 10°C aproxima-  
mente. Se agitan los reactivos durante 1 hora aproxima-  
5 damente y se enfría la mezcla de reacción a 0°C aproxima-  
damente. Mientras se mantiene la temperatura de la mezcla de  
reacción por debajo de 10°C, se añaden dos equivalentes  
molares de disulfuro de carbono, se agrega a la mezcla fría  
un equivalente molar de hidróxido potásico disuelto en al-  
cohol y tras el completamiento de esta adición de alcohol-  
10 álcali, se calienta la mezcla de reacción a unos 30°C y se  
agita durante 2 horas a dicha temperatura.

Se añade ácido sulfúrico concentrado a la mezcla  
de reacción a un ritmo tal que el sulfuro de hidrógeno des-  
prendido es absorbido por los depuradores cáusticos dispues-  
15 tos a tal fin. Tras el completamiento de la adición ácida,  
se enfría la mezcla de reacción a una temperatura inferior  
a 30°C y se agita durante unos 30 minutos. Luego se enfría  
aproximadamente a 15°C y se somete a presión reducida du-  
rante 90 minutos para separar vestigios de sulfuro de hidró-  
20 geno. Se restablece la presión atmosférica y se diluye la  
mezcla con agua. Se destilan ésta y alcohol bajo presión  
reducida a una temperatura de 50°C. Se diluye de nuevo la  
mezcla con agua a presión atmosférica y se enfría a unos  
10°C para precipitar 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-tiol. Se re-  
25 coge el producto por filtración, se lava la masa del filtro  
con agua para separar las sales sulfatos y se seca el pro-  
ducto a 60°C.

El 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-tiol producido por  
este procedimiento contiene ordinariamente un 1% ó menos de  
30 2,5-dimercapto-1,3,4-tiadiazol. Se separa la impureza me-

418482



1       diante reprecipitación del producto a partir de agua o me-  
diante recristalización del mismo.

Ejemplo 1

5       Se añadió 0,75 g (10 milimoles) de tioacetamida  
a 0,32 g (10 milimoles) de hidrazina anhidra en 50 ml de  
etanol, a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante  
unos 30 minutos y se disolvió 0,56 g (10 milimoles) de hi-  
dróxido potásico en la mezcla de reacción. Se añadieron 25  
ml de disulfuro de carbono a dicha mezcla y se continuó la  
10       agitación durante 30 minutos aproximadamente. Se enfrió la  
referida mezcla y se acidificó cuidadosamente con ácido  
sulfúrico concentrado para llevar a cabo la precipitación  
del producto insoluble de la sal. Se recogió el producto y  
se secó, para dar 1,08 g (77%) de 2-metil-1,3,4-tiadiazol-  
15       5-tiol, con p.f. de 183°C aproximadamente.

Análisis:  $C_3H_4N_2S_2$

Calculado: C, 27,28; H, 30,5; N, 21,21; S, 48,46

Observado: C, 27,06; H, 3,15; N, 20,94; S, 48,37

Ejemplo 2

20       Siguiendo el método del Ejemplo 1, se reacciona  
tiobenzamida con un equivalente molar de hidrazina en solu-  
ción etanólica. Se disuelve hidróxido potásico, en una can-  
tidad equivalente molar, en la mezcla de reacción y se aña-  
de un exceso de disulfuro de carbono. Se completa la reac-  
25       ción calentando en baño de vapor de agua. Se enfría la mez-  
cla de reacción en un baño de hielo y se acidifica cuidado-  
samente con ácido sulfúrico concentrado. El producto preci-  
pitado es recogido, secado y purificado para dar 2-fenil-  
30       1,3,4-tiadiazol-5-tiol, con p.f. de 216°C aproximadamente.

Ejemplo 3

418482

23



1                    Se cargó un alambique de 1000 galones con 920 li-  
tros de etanol y 123,5 kg de tioacetamida y se agitó la mez-  
cla en unos 30°C hasta completarse la disolución de la tio-  
acetamida. Se filtró la solución a un recipiente de salmuer-  
5                    ra y se enfrió a una temperatura de 0°C aproximadamente. Se  
añadió hidrato de hidrazina, 106 kg, a la mezcla a un ritmo  
tal que se mantuviese una temperatura no superior a 15°C  
aproximadamente. Se agitaron los reactivos a unos 10°C du-  
rante 1 hora aproximadamente. Se enfrió la mezcla de reac-  
10                    ción a 0°C aproximadamente y se añadieron 198 litros de di-  
sulfuro de carbono a aquella, mientras se mantenía la tempera-  
tura por debajo de 10°C. Se añadieron a dicha mezcla 91 kg  
de hidróxido potásico disueltos en 500 litros de etanol,  
mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10°C.  
15                    Al completarse la adición del alcohol-álcali, se calentó la  
mezcla de reacción a unos 30°C y se agitó durante 2 horas  
a tal temperatura. Se diluyó la citada mezcla con 500 li-  
tros de agua desionizada y se agregaron 330 kg de ácido  
sulfúrico concentrado a aquella mezcla a un ritmo tal que  
20                    los depuradores cáusticos proporcionados a tal fin absor-  
biesen el sulfuro de hidrógeno que se liberaba. Tras com-  
pletarse la acidificación, se enfrió la mezcla por debajo  
de 35°C y se agitó durante 30 minutos a unos 30°C aproxi-  
madamente. Se separaron pequeñísimas cantidades de sulfuro  
25                    de hidrógeno a presión reducida después de enfriarse la mez-  
cla a unos 15°C. se restableció la presión atmosférica y se  
diluyó la mezcla de reacción con 500 litros de agua desio-  
nizada. Se destilaron agua y etanol a presión reducida a  
una temperatura de 50°C aproximadamente. Se mantuvo la mez-  
30                    cla de reacción bajo presión reducida durante 30 minutos a

418482

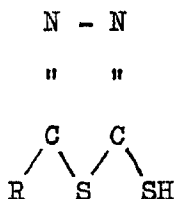


1 unos 50°C. Se restableció la presión atmosférica y se dilu-  
 yó la mezcla con 300 litros de agua desionizada. La mezcla  
 diluída fue enfriada a unos 10°C y se recogió por filtra-  
 5 ción el producto precipitado. Se lavó la masa del filtro  
 para separar sales sulfatos y se secó el producto a 60°C.  
 La producción fue de 185 Kg (85%) de 2-metil-1,3,4-tiadia-  
 zol-5-tiol. El ensayo del producto fué del 99,6% por titu-  
 lación no acuosa.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita  
 10 deberá recaer sobre las siguientes:

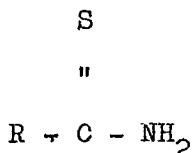
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de 2-sustituídos-  
 1,3,4-tiadiazol-5-tioles de fórmula:



en la que R es alquilo inferior C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub> -  
 C<sub>6</sub>, bencilo o fenilo, caracterizado por

20 a) la reacción de equivalentes molares de una  
 tioamida de fórmula:



en la que R es igual a como se define anteriormente, e  
 hidrazina, en un disolvente inerte a una temperatura de 0  
 a 60°C;

b) la adición a dicha mezcla de reacción de un  
 equivalente molar por lo menos de base y otro equivalente  
 molar por lo menos de disulfuro de carbono;

30

418482



1

c) la acidificación de la mezcla de reacción con un ácido mineral; y

d) la recuperación del 2-sustituido-1,3,4-tiadiazol-5-tiol de la citada mezcla de reacción.

5

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la tioamida es tioacetamida.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2 caracterizado porque el disolvente inerte es etanol.

10

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el ácido mineral es ácido sulfúrico.

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la base es hidróxido potásico.

15

6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 2-SUSTITUIDOS-1,3,4-TIADIAZOL-5-TIOLES.

20

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de doce páginas mecanografiadas.

25

Madrid, 4 de septiembre 1.973

BERNARDO UNGRIA

P.P. *M2*

30

*MM*