

(11) Número de Publicação: **PT 2569263 E**

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(51) Classificação Internacional:

C07B 45/00 (2013.01) **C01B 25/14** (2013.01)
C07D 213/06 (2013.01) **C07C 325/02** (2013.01)
C07C 327/44 (2013.01) **C07D 207/24** (2013.01)
C07D 209/30 (2013.01) **C07D 211/72** (2013.01)
C07D 211/84 (2013.01) **C07D 213/63** (2013.01)
C07D 239/93 (2013.01) **C07D 241/06** (2013.01)

(22) Data de pedido: **2012.02.03**

(30) Prioridade(s): **2011.02.04 EP 11153421**
2011.02.04 US 201161439522 P

(43) Data de publicação do pedido: **2013.03.20**

(45) Data e BPI da concessão: **2013.11.13**
025/2014

(73) Titular(es):

VIRONOVA THIONATION AB
GÄVLEGATAN 22 113 30 STOCKHOLM SE

(72) Inventor(es):

JAN BERGMAN SE
BIRGITTA PETTERSSON SE
VEDRAN HASIMBEGOVIC SE
PER H. SVENSSON SE

(74) Mandatário:

NUNO MIGUEL OLIVEIRA LOURENÇO
RUA CASTILHO, Nº 50 - 9º 1269-163 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **PROCESSO DE TIONAÇÃO E AGENTE DE TIONAÇÃO**

(57) Resumo:

UM PROCESSO PARA TRANSFORMAR UM GRUPO >C = O (I) NUM COMPOSTO NUM GRUPO >C = S (II) OU NUMA FORMA TAUTOMÉRICA DO GRUPO (II) NUMA REAÇÃO, QUE DÁ UM PRODUTO DE REAÇÃO TIONADO, ATRAVÉS DO USO DE P2S5.2 C5H5N CRISTALINO COMO UM AGENTE DE TIONAÇÃO. UM AGENTE DE TIONAÇÃO QUE É P2S5.2 C5H5N CRISTALINO.

RESUMO

"PROCESSO DE TIONAÇÃO E AGENTE DE TIONAÇÃO"

Um processo para transformar um grupo $>\text{C} = \text{O}$ (I) num composto num grupo $>\text{C} = \text{S}$ (II) ou numa forma tautomérica do grupo (II) numa reação, que dá um produto de reação tionado, através do uso de $\text{P}_2\text{S}_5 \cdot 2 \text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ cristalino como um agente de tionação. Um agente de tionação que é $\text{P}_2\text{S}_5 \cdot 2 \text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ cristalino.

DESCRIÇÃO

"PROCESSO DE TIONAÇÃO E AGENTE DE TIONAÇÃO"

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a um processo de tionação. De um modo mais específico, a invenção refere-se a um processo para transformar um grupo oxo ($>\text{C} = \text{O}$) num composto num grupo tio ($>\text{C} = \text{S}$) ou uma forma tautomérica do referido grupo tio.

Fundamentos da Invenção

Em 1951, Klingsberg¹ et al. descreveram a utilização de P_4S_{10} dissolvido em piridina como um agente de tionação. A piridina e P_4S_{10} reagem de um modo a formar um composto sem cheiro, zwiteriónico, cuja composição, $\text{P}_2\text{S}_5 \cdot 2 \text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, foi estudada desde 1967 - 1968 pelos químicos^{2,3} inorgânicos alemães, os quais obtiveram evidência quanto a sua estrutura através de dados⁴ de RMN de ^{31}P , assim como através de comparação com moléculas relacionadas.

A despeito dos ensinamentos de Klingsberg et al., o agente predominantemente utilizado na reação de tionação de compostos contendo um grupo oxo foi o assim denominado reagente de Lawesson (nome IUPAC: 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-ditiona), aqui adiante referido como LR. O LR foi introduzido em 1968 para transformações na química orgânica e foi utilizado com um número considerável de reagentes, tais como amidas e cetonas, que foram tionadas em bons rendimentos. No entanto, o LR como agente de tionação apresenta uma série

de desvantagens. Por exemplo, a sua estabilidade térmica é mediocre; foi mesmo relatado que o LR começa a se decompor acima de 110 °C^{5,6}. Além disso, o LR apresenta, de um modo geral, uma baixa solubilidade, o que, muito frequentemente, tem necessitado da utilização de hexametil fosforamida (HMPA) como solvente. Suspeita-se que a HMPA seja carcinogénica para os seres humanos e a sua utilização é proibida em muitos países. As desvantagens adicionais referentes a LR são o cheiro forte e desagradável do composto em si mesmo e o facto de que, durante uma reação, ocorre a tendência à formação de subprodutos de odor desagradável, que são difíceis de serem separados dos produtos de reação desejados (a cromatografia de coluna é frequentemente necessária).

Parece que ainda permanece uma necessidade quanto a um processo aperfeiçoado para a tionação de um composto que contém um grupo oxo, assim como de um agente de tionação aperfeiçoado para o uso num tal processo.

Sumário da invenção

De acordo com um primeiro aspeto, é proporcionado um processo para a transformação de um grupo $>\text{C} = \text{O}$ (I) num composto num grupo $>\text{C} = \text{S}$ (II) ou uma forma tautomérica do grupo (II), numa reação que fornece um produto de reação tionado, através do uso de $\text{P}_2\text{S}_5 \cdot 2 \text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ cristalino, como agente de tionação, o referido agente tendo sido separado do licor mãe piridina em que foi preparado.

Breve descrição dos desenhos

A Figura 1 apresenta (A) a estrutura molecular e (B) a estrutura cristalina de $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$.

A Figura 2 apresenta (A) a estrutura molecular e (B) a estrutura cristalina de di-hidrogeno monotiofosfato de piridínio.

Descrição detalhada da invenção

Os presentes inventores determinaram a estrutura cristalina de $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ através de análise de raio X, cujos detalhes são fornecidos na Seção Experimental. Uma representação Ortep da estrutura molecular do composto é apresentada na Figura 1. As moléculas são unidas umas às outras através de várias interações de van der Waals. O contacto de van de Waals mais forte (C-H...S) une as moléculas entre si numa cadeia infinita ao longo do eixo c. O coeficiente de compactação (percentual do espaço de van der Waals enchedo na célula unitária) é de 67,7% o que indica uma estrutura molecular eficiente no estado sólido. A compactação molecular é facilitada através do empilhamento π aromático. A distância entre os planos de duas unidades aromáticas adjacentes é aproximadamente de 3,5 Å.

Tal como aqui mencionado anteriormente, a presente invenção proporciona a utilização de um agente de tionação, que consiste em $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ cristalino. De um modo muito vantajoso, este agente pode ser armazenado durante um longo período de tempo e, além disso, está livre de impurezas inerentes no agente de tionação

convencional, devido ao facto de que estas impurezas são removidas (a partir de P_4S_{10}) através do licor mãe piridina.

A pureza melhorada irá resultar em produtos de tionação mais limpos e em procedimentos de elaboração mais fáceis. Uma vantagem particular consiste no facto de que o agente de tionação pode ser transferido para solventes, tais que acetonitrilo e dimetilsulfona.

De facto, o composto cristalino zwiteriónico possui uma fraca solubilidade em acetonitrilo quente e uma boa solubilidade em piridina quente. Tem também uma boa solubilidade em sulfonas cílicas ou em alquilsulfonas inferiores, tais como dimetilsulfona.

Numa forma de realização do processo da invenção, o agente de tionação e o composto a ser tionado são deixados reagir num meio solvente líquido para o composto e para o agente de tionação. Em outras palavras, o agente de tionação é utilizado dissolvido num de meio solvente líquido.

Numa forma de realização do processo da invenção, o agente de tionação é utilizado como uma fusão, misturado com o composto a ser tionado. Nesta forma de realização, o agente de tionação é aquecido à sua temperatura de fusão (167-169 °C) e o composto a ser tionado é misturado com o agente de tionação antes, após, ou durante o aquecimento.

O meio solvente deve ser selecionado a partir de solventes apróticos. Numa forma de realização, o meio solvente líquido é um solvente orgânico, que é líquido à temperatura ambiente e que pode ser aquecido a uma

temperatura de reação adequada, por exemplo a uma temperatura de 60-200 °C, por exemplo, 60-100 °C, tal como o acetonitrilo, que é líquido à temperatura ambiente (ponto de fusão - 42 °C) e possui uma temperatura de ebulição de 82 °C. Neste caso, o $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ cristalino e o composto a ser tionado são ambos dissolvidos no solvente orgânico, que é opcionalmente aquecido, por exemplo, até o refluxo.

Numa forma de realização, o $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ cristalino é misturado com o meio solvente, a uma temperatura inferior ao ponto de fusão do meio solvente e do $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ cristalino e a mistura é aquecida, a fim de que seja obtida uma solução líquida contendo o $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ dissolvido no meio solvente líquido.

O composto a ser tionado pode ser misturado com os outros componentes da mistura da reação em qualquer ponto do processo, por exemplo, antes ou após a fusão e/ou dissolução.

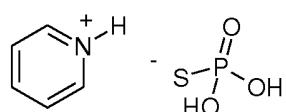
Por exemplo, a temperatura de fusão de dimetilsulfona é de 107-109 °C. No caso em que a dimetilsulfona fundida seja utilizada como um meio solvente líquido para a reação, o $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ cristalino e a dimetilsulfona sólida podem ser misturados, por exemplo, à temperatura ambiente, e aquecidos a uma temperatura de pelo menos 109 °C, em cujo momento é obtida uma solução de $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ em dimetilsulfona líquida. Neste meio de reação, a tionação do composto que contém o grupo oxo pode ser realizada.

Uma característica vantajosa do $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ é a sua estabilidade térmica, que permite a realização da reação

de tionação a temperaturas bem superiores a 100 °C, por exemplo, a uma temperatura de 100-200 °C, ou de 115-180 °C, ou a uma temperatura de 150-175 °C, e de um modo particular a uma temperatura de 165-175 °C, embora temperaturas mais baixas possam ser também utilizadas, por exemplo de 60-100 °C. Em algumas formas de realização, a reação é realizada à temperatura de ebulição do meio solvente líquido.

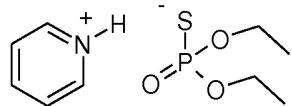
Não está claro, no momento presente, se o $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$, *per se*, após a dissolução no meio solvente líquido, tiona o composto, ou se a reação ocorre através de dissociação a alguma outra espécie reativa, intermediária. Para o propósito da presente invenção, no entanto, o mecanismo preciso da reação não é essencial, e por indicação de que o $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ é deixado reagir com o composto dissolvido, pretende-se incluir uma reação que prossegue por meio de qualquer intermediário possível que leva ao produto tionado desejado.

Na presença de água ou de um solvente prótico, tal que um álcool inferior, por exemplo, metanol ou etanol, o $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ sofre a uma grande degradação. Por exemplo, a adição de água a uma solução/suspensão quente de $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ em acetonitrilo irá resultar rapidamente numa solução límpida de um sal de piridina e ácido fosforotióico, ou seja, de di-hidrogeno monotiofosfato de piridínio, de fórmula:



Este sal é prontamente solúvel em água e a sua pronta formação e alta solubilidade podem ser utilizadas, de um modo vantajoso, durante a elaboração do produto da reação tionado da invenção, por exemplo, tioamidas. Deste modo, numa reação típica da invenção, quatro equivalentes de uma amida são aquecidos com 1,1 equivalentes de $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ cristalino em acetonitrilo seco e, em conexão com a elaboração qualquer agente de tionação remanescente, é prontamente removido através da adição de água.

O $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ será também decomposto quando tratado com álcoois, por exemplo, o tratamento de $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ com etanol fornece O,O -dietilditiofosfonato de piridínio de fórmula:



Deste modo, uma vantagem da presente invenção consiste em que o produto tionado desejado seja facilmente separado de qualquer agente de tionação remanescente $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$, através de tratamento com um solvente prótico, tal como água ou um álcool inferior, por exemplo, etanol.

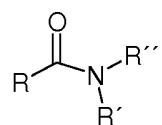
Deste modo, numa forma de realização da invenção é proporcionado um processo para transformar um grupo $>C = O$ (I) num composto num grupo $>C = S$ (II) ou uma forma tautomérica do grupo (II) pondo o composto em contacto com $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$, de modo a ser obtido um produto de reação tionado, que compreende misturar $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ com o referido composto, num meio solvente líquido para o composto e para o $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ cristalino, de modo que seja obtida uma solução líquida do composto e $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$, e deixando o

$P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ e o composto reagirem um com o outro, em solução, seguido pela adição de um solvente prótico à solução.

Após a adição de um solvente prótico à solução, o sal resultante da decomposição de qualquer $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ restante será facilmente separado do composto tionado, por exemplo, através de extração com uma solução aquosa ou com água. Em algumas formas de realização, a adição de um solvente prótico, tal como a água, resultará na precipitação do produto da reação tionado, que pode ser então separado da fase aquosa, por exemplo, através de uma filtração simples. A purificação adicional do produto da reação pode opcionalmente ser realizada, por exemplo, por recristalização.

O grupo $>C = O$ (I) a ser transformado num grupo $>C = S$ (II) pode estar presente, por exemplo, num grupo funcional cetona ou amida e pode estar presente num composto, que compreenda um ou vários grupos funcionais, em cujo caso, uma tionação seletiva pode ser alcançada, tal como será mostrado nos Exemplos aqui adiante:

Numa forma de realização, o grupo (I) está presente numa função amida, $-C(O)-N<$, por exemplo num composto:

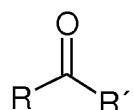


em que R pode ser selecionado de hidrocarbonetos C1-C12, e R' e R'' podem ser independentemente selecionados de H e de hidrocarbonetos C1-C12, ou em que R e R' e/ou R' e R'' podem

ser unidos um ao outro de modo a formar, junto com o carbono amida e/ou azoto, ao qual estão ligados, um anel mono ou policíclico, por exemplo um anel mono ou policíclico de 5-20 membros, opcionalmente contendo um ou vários heteroátomos adicionais, por exemplo, um ou vários heteroátomos selecionados de O, N e S, cujo anel pode ser saturado ou insaturado e aromático ou não aromático.

Numa forma de realização, o composto é um péptido, um oligopéptido ou um polipéptido, por exemplo, um péptido que compreende de 1 a 10 grupos (I) na estrutura de base, ou de 1 a 5 grupos oxo (I).

Numa forma de realização, o grupo (I) está presente numa função cetona, tal como num composto:



em que R e R' podem ser independentemente selecionados de H e de hidrocarbonetos C1-C12, ou podem ser unidos um ao outro, de modo a formar, junto com o carbono cetona, um anel mono ou policíclico, por exemplo, um anel mono ou policíclico de 5-20 membros, opcionalmente contendo um ou vários heteroátomos, por exemplo, um ou vários heteroátomos selecionados de O, N e S, cujo anel pode ser saturado ou insaturado e aromático ou não aromático.

Os grupos R, R' e R'' podem opcionalmente e independentemente ser substituídos por um ou mais substituintes, por exemplo, por um ou mais grupos oxo adicionais ou por um ou mais outros grupos funcionais.

Quando o grupo (I) está presente numa função cetona, deveria haver, de preferência, pelo menos um grupo dador de eletrões presente no composto, resultando numa densidade de eletrão aumentada do grupo (I). Um tal grupo dador de eletrão (EDG) pode ser, por exemplo, um grupo que tem apenas um par de eletrões, capaz de elevar a densidade do eletrão do grupo ceto através da deslocalização do referido par de eletrões por meio de uma ou de várias ligações duplas, situadas entre o EDG e o grupo ceto. A densidade de eletrões do grupo ceto pode ser também elevada através de efeitos indutivos.

O produto da reação de tionação da invenção é um composto tionado, que compreende um grupo $>\text{C} = \text{S}$ (II) ou um tautómero do mesmo, por exemplo um grupo $>\text{C} = \text{C}(\text{SH})^-$.

O $\text{P}_2\text{S}_5 \cdot 2 \text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ cristalino é misturado, de preferência numa razão molar ao grupo (I) a ser transformado de 1 mol de $\text{P}_2\text{S}_5 \cdot 2 \text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ por 1-4 moles do grupo (I), por exemplo, 1 mol de $\text{P}_2\text{S}_5 \cdot 2 \text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ por 2-4 moles do grupo (I), em particular 1 mol de $\text{P}_2\text{S}_5 \cdot 2 \text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ por 3-4 moles do grupo (I). Deste modo, no caso em que o composto contenha mais do que um grupo (I) a ser transformado num grupo (II), a razão molar de $\text{P}_2\text{S}_5 \cdot 2 \text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ para o composto será correspondentemente mais alta. Por exemplo, no caso em que o composto contenha 2 grupos (I) a serem transformados em 2 grupos (II), o $\text{P}_2\text{S}_5 \cdot 2 \text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ cristalino é misturado, de preferência, numa razão molar com o composto a ser tionado de 1 mol de $\text{P}_2\text{S}_5 \cdot 2 \text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ por 0,5-2 moles do composto, por exemplo, 1 mol de $\text{P}_2\text{S}_5 \cdot 2 \text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ por 1-2 moles do composto, ou 1 mol de $\text{P}_2\text{S}_5 \cdot 2 \text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ por 1,5-2 moles do composto.

De um modo geral, para um composto que contém n funções selecionadas, por exemplo, de funções cetona e funções amida, por exemplo n funções amida, a razão molar entre $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ e o composto pode ser de $n/4$ para n, ou de $n/4$ para $n/2$, por exemplo, de $n/4$ para $n/3$.

Uma característica vantajosa de $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ como agente de tionação é a sua seletividade. Deste modo, por exemplo, as funções do éster carboxílico não reagem, de um modo geral, com $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$, e deste modo, a presente invenção também proporciona um método para tionaçar seletivamente, por exemplo uma função amida ou ceto num composto, que também compreende uma função de éster carboxílico.

A invenção será adicionalmente descrita nos exemplos não limitativos que se seguem.

EXEMPLO 1

$P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ Cristalino

Decassulfeto de tetrafósforo (P_4S_{10} , 44, 5 g, 0,1 mol) foi adicionado, em porções, a piridina seca (560 mL), a 80 °C, utilizando um equipamento de agitação. Após um período de refluxo (1 hora), uma solução amarelo límpida foi obtida, que depositou cristais amarelo claros quando a solução foi deixada resfriar. Após 2 horas, os cristais foram coletados, lavados com acetonitrilo seco e finalmente transferidos para um dessecador (contendo um balão com ácido sulfúrico concentrado), para remover qualquer excesso de piridina, rendimento de 62,3 g (84%), p.f. 167 - 169 °C, IV ν_{max} : 3088, 3040, 1608, 1451, 1197, 1044, 723, 668 cm^{-1} , ver Figura 1.

Di-hidrogenomonotiofosfato de piridínio

O $\text{P}_2\text{S}_5 \cdot 2 \text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ cristalino (3,80 g, 10 mmol) foi aquecido à temperatura de refluxo em acetonitrilo (35 mL) contendo água (1,0 mL). A solução límpida (obtida dentro de 3 minutos) foi concentrada e o produto foi deixado cristalizar, 3,15 g (79%). Os cristais eram adequados para a cristalografia de raio X, p.f. 110-120 °C, decomp., com evolução de H_2S ; RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,51 (m, 2H, 3-H), 7,95 (dd, 1H, 4-H), 8,63 (d, 2H, 2-H), 9,7 (br s, 3H), RMN ^{13}C (75,5 MHz, DMSO-d_6) δ 7,51 (m, 2H, 3-H), 7,95 (dd, 1H, 4-H), 8,63 (d, 2H, 2-H), 9,7 (br s, 3H), RMN de ^{13}C (75,5 MHz, DMSO-d_6) δ 124,7 (d), 138,5 (d), 147,8 (d); ver Figura 2.

O,O-dietilditiofosfato de piridínio

O $\text{P}_2\text{S}_5 \cdot 2 \text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ cristalino (1,0 g) foi aquecido à temperatura de refluxo em etanol (5 mL) durante 5 minutos, e a solução límpida foi evaporada de modo a fornecer um óleo, que foi logo solidificado (100%).

IV ν_{max} : 2976, 2891, 1630, 1600, 1526; 1479, 1383, 1020, 920, 748, 681 cm^{-1} .

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,08 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 3,79 (m, 4H), 8,09 (m, 2H), 8,62 (m, 1H), 8,97 (m, 2H). RMN de ^{13}C (75,5 MHz, DMSO-d_6) δ 16,1 (q, $^3J_{\text{C-P}} = 8,8$ Hz), 59,8 (t, $^2J_{\text{CP}} = 7,1$ Hz), 127,2 (d), 142,5 (d), 146,0 (d).

EXEMPLO 2

(S)-11-Tioxo-2,3,11,11a-tetra-hidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepina-5-(10H)-ona (Tabela 1, entrada 17)

A uma solução de MeCN (200 mL) de 2,3-di-hidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepina-5,11(10H, 11aH)-diona (4 g, 2,0 mmol) cristalina, foi adicionado $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ (2,3 g, 6 mmol) e aquecido a 60 °C durante 3 horas, durante cujo período de tempo um precipitado amarelo foi formado. A mistura da reação foi deixada repousar à temperatura ambiente de um dia para o outro, de modo a precipitar totalmente. O produto foi filtrado a vácuo e lavado com um pouco de MeCN frio, para dar o composto em epígrafe (3,9 g, 85%), na forma de um sólido amarelo pálido, p.f. 268-270 °C; $[\alpha]_D^{23} + 971^\circ$ (c 0,16, MeOH); IV ν_{max} : 3170, 2979, 1616, 1602, 1477, 1374, 1271, 1141, 831, 813, 752 cm^{-1} ; RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,89 - 1,94 (m, 1H), 1,99 - 2,16 (m, 2H), 2,84 - 2,94 (m, 1H), 3,40 - 3,50 (m, 1H), 3,53 - 3,60 (m, 1H), 4,27 (d, $J = 6,11$ Hz, 1H), 7,22 - 7,27 (m, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 1H), 7,55 - 7,60 (m, 1H), 7,80 - 7,85 (m, 1H), 12,46 (br s, 1H); RMN de ^{13}C (75,5 MHz, DMSO-d₆) δ 22,7 (t), 29,0 (t), 46, 8 (t), 59,8 (d), 121,8 (d), 125,7 (d), 127,8 (s), 130,2 (d), 132,2 (d), 136,5 (s), (164,2 (s), 201,9 (s).

EXEMPLO 3

2,5-Piperazinadiona a partir de glicina (Tabela 2, entrada 1)

Glicina (1,50 g, 20 mmol), $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ (9,12 g, 28 mmol) cristalino e dimetilsulfona (8,0 g) foram aquecidos a 165 - 170 °C, durante 1 hora, após o que a mistura da reação (após o resfriamento) foi tratada com água em ebulação durante 30 minutos. O sólido acastanhado obtido foi recristalizado a partir de etanol/DMF, 1,85 g (63%, p.f. 284 °C; RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 54, 4 (q), 191,9 (s).

EXEMPLO 4**2,5-Piperazinaditiona a partir de 2,5-piperazinaditiona
(Tabela 2, entrada 2)**

2,5-Piperazinaditiona (2,28 g, 20 mmol) e P₂S₅. 2 C₅H₅N cristalino (2,28 g, 8 mmol) foram aquecidos à temperatura de refluxo em acetonitrilo (50 mL) durante 2 horas, quando a mistura foi concentrada e água foi adicionada. O sólido formado foi colhido após um período de 1 hora, 2,63 g (90%). O ponto de fusão e os dados de RMN são idênticos aos dados acima relatados para 2,5-piperazinaditiona a partir de glicina (Tabela 2, entrada 1).

S,S'-1,4-Diacetil-2,5-bis-acetiltiolo-1,4-di-hidropirazina, 35.

A 2,5-piperazinaditiona acima (1,46 g, 10 mmol) foi aquecida à temperatura de refluxo em anidrido acético (20 mL) durante 2 horas, após o que a mistura de reação foi concentrada e tratada com éter di-hisopropílico, 2,06 g (93%), p.f. 190-192 °C, RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,17 (s, 6H), 2,45 (s, 6H), 6,99 (s, 2H); RMN de ¹³C (75,5 MHz, DMSO-d₆) δ 22, 2 (q), 29,4 (q), 117,0 (s), 131,6 (d), 166,3 (s), 193,7 (s); Análise elementar calculada para C₁₂H₁₄N₂O₄S₂, C, 45,75; H, 4,48; N, 8,88. Encontrado C, 45,90; H, 4,32; N, 8,71.

Clivagem redutiva do tetrassulfeto, 25.

O 3,3'-di-hindolil-2,2'-tetrassulfeto, 25 (3,58 g, 10 mmol, foi dissolvido em THF, 50 mL e adicionado a uma mistura de NaBH₄ (1,50 g, 40 mmol) em THF (75 mL). A

evolução dos gases contendo H₂S prosseguiu e a mistura de reação foi agitada durante 3 horas, a 40-45 °C, sob uma manta de argon. Esta solução sensível ao ar contendo o dianião 26 não foi armazenada, mas foi diretamente transformada através das operações abaixo descritas.

2,2'-Bis (metiltio)-1H,1'H-3,3'-biindol

Sulfato de dimetilo (1,51 g, 12 mmol) dissolvido em MeOH (15 mL) foi adicionado, gota a gota, a uma solução obtida através da clivagem redutiva do tetrassulfeto 25 (5 mmol) a 25 °C. Após um período de tempo (1 hora) de agitação, a solução foi evaporada e tratada com água. O sólido bruto foi cristalizado a partir de MeOH-água, para dar um sólido amarelo (0,45 g, 57%), p.f. 184-186 °C. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,44 (s, 6H), 6,95 - 6,99 (m, 2H), 7,10 - 7,22 (m, 4H), 7,36 - 7,45 (m, 2H), 11,55 (s, 2H); RMN de ¹³C (75,5 MHz, DMSO-d₆) δ 19,0 (q), 110,8 (s), 110,9 (d), 119,0 (d), 119,2 (d), 121,5 (d), 128 (s), 129,1 (s), 137,0 (s).

Síntese do ciclodissulfeto, 23.

Uma solução obtida através da clivagem redutiva do tetrassulfeto 25, após a adição de água (50 mL) foi agitada durante 24 horas em contato com o ar. O sólido amarelo formado foi colhido e cristalizado a partir de acetonitrilo-DMF a 4:1 fornecendo 2,20 g (77%) de um sólido ainda contendo DMF, que foi removido por secagem, sob pressão reduzida, p.f. >227 - 228 °C.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,04 - 7,08 (m, 1H), 7,28 - 7,31 (m, 2H), 7,33 - 7,51 (m, 1H), 12,16 (s, 1H). RMN de ¹³C (75,5 MHz, DMSO-d₆) δ 136,3 (s), 127,0 (s), 124,9 (s), 124,6 (d), 120,3 (d), 120,2 (d), 119,3 (s), 112,2 (d).

EXEMPLO 5**Ciclodissulfeto 23 através de tionação de oxindol a 160 °C
(Tabela 3, entrada 13)**

Oxindol (1,33 g, 10 mmol) e P₂S₅. 2 C₅H₅N cristalino (1,52 g, 4 mmol) foram aquecidos com dimetilsulfona (4,0 g) e então aquecidos a 160 °C, durante 5 minutos. A fusão foi deixada resfriar e foi então aquecida com água. O sólido formado foi cristalizado a partir de acetonitrilo-DMF a 4:1, fornecendo 1,37 g (92%), p.f. >227 - 228 °C. Este material era idêntico àquele obtido através da clivagem redutiva do tetrassulfeto 25.

3,3'-Bitio-oxiindol, 27.

A solução obtida a partir da clivagem redutiva do tetrassulfeto 25 foi acidificada com AcOH, o que resultou numa rápida formação do composto em epígrafe como um precipitado amarelo, 2,52 g (85 %), que foi recristalizado a partir de acetonitrilo, p.f. 180 °C decomp. Esta molécula é sensível no que diz respeito à oxidação por ar. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,66 (s, 2H), 6,85 - 6,91 (m, 4H), 6,96 - 7,98 (m, 2H), 7,07 - 7,13 (m, 2H), 13,06 (s, 2H); RMN de ¹³C (75,5 MHz, DMSO-d₆) δ 60,8 (d), 110,4 (d), 123,0 (d), 123,4 (d), 128,6 (d), 130,2 (s), 144,2 (s), 204,3 (s). Análise elementar calculada para C₁₆H₁₂N₂S₂; C, 64,60, H, 4,08, N, 9,43. Encontrado G, 64,26, H, 3,99, N, 9,31.

EXEMPLO 6**5-Mercapto-4-(2-metóxi-2-oxoetil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo, 34 b.**

O diéster 33a (2,13 g, 10 mmol) e o $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ cristalino (1,14 g, 4 mmol) foram aquecidos à temperatura de refluxo, em acetonitrilo (50 mL) durante 1 hora. Após a concentração a 25 mL, foi adicionada água e o sólido formado foi colhido e cristalizado a partir de 2-propanol, 1,85 g (81 %), p.f. 185-187 °C; IV ν_{max} : 3273, 2954, 1742, 1724, 1707, 1681, 1562, 1440, 1341, 1269, 1200, 1173, 1117, 1080, 1003, 782 cm^{-1} ; RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2, 43 (s, 3H, CH_3), 3, 17 (s, 1H, SH), 3, 49 (s, 3H, OCH_3), 3, 64 (s, 3H, OCH_3), 11, 90 (s, 1H, NH); RMN de ^{13}C (75,5 MHz, DMSO- d_6) δ 13, 4 (q), 30, 6 (d), 50, 4 (q), 51, 4 (q), 111, 2 (s), 117, 1 (s), 127, 9 (s), 139, 9 (s), 164, 4 (s), 171, 1 (s). Análise elementar calculada para $C_{10}H_{13}NO_4S$; C, 49, 37, H, 5, 38, N 5:75. Encontrado: C, 49, 25, H, 5, 46, N, 5, 61.

EXEMPLO 7**3-(1H-Indol-3-il)-3,3'-indolina-2-tiona (Tabela 3, entrada 9).**

3-(1H-indol-3-il)-3,3'-biindolin-2-ona (728 mg, 2 mmol), $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ cristalino (228 mg, 0,6 mmol) e dimetilsulfona (3,05 g) foram aquecidos (165-170 °C) durante 20 minutos. A fusão foi deixada resfriar e foi então aquecida em água durante 10 minutos. O sólido formado foi colhido, 766 mg (94%), p.f. >260 °C. RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,09 - 7,15 (m, 2H), 7, 18 - 7,20 (m, 5H), 7,24 - 7,30 (m, 7H),

13,00 (s, 1H). RMN de ^{13}C (75,5 MHz, DMSO-d₆) δ 72,7 (s), 111,2 (d), 124,4 (d), 126,5 (d), 127,5 (d), 128,6 (s), 128,7 (s), 129,0 (d), 129,1 (d), 139,2 (s), 143,0 (s), 143,5 (s), 145,3 (s, 2C), 208,4 (s). Análise elementar calculada para C₂₄H₁₇N₃S; C, 75,96, H, 4,51, N, 11,07; Encontrado: C, 76,10, H, 4,46, N, 11,00.

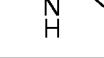
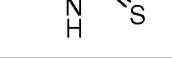
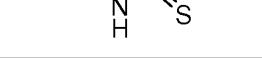
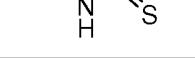
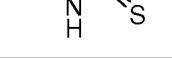
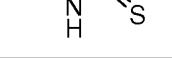
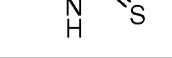
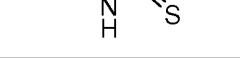
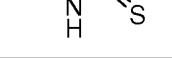
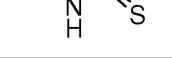
O resultado de uma série de reações de tionação de acordo com a invenção usando P₂S₅.2 C₅H₅N cristalino em acetonitrilo quente, está listado na Tabela 1. Nas reações exemplificadas, a razão de P₂S₅.2 C₅H₅N cristalino para o composto a ser tionado foi de 1:1:4. Em alguns casos, foram realizadas comparações diretas com LR. Por exemplo, ϵ -caprolactama e P₂S₅.2 C₅H₅N forneceram a tioamida correspondente dentro de 5 minutos, mas os tionatos de LR foram ainda mais rápidos. De facto, uma suspensão de LR em acetonitrilo quente pode ser titulada através da adição de ϵ -caprolactma. As vantagens do agente de tionação da invenção em relação ao LR são principalmente de que o agente de tionação de acordo com a invenção é mais fácil de ser preparado, é inodoro (quando suficientemente puro) e os produtos tionados são muito puros. Nos Exemplos aqui descritos, a formação de nitrilos a partir das amidas primárias nunca constituiu um problema. Este tipo de reação secundária pode algumas vezes ser problemático quando o agente de tionação LR é usado^{7,8}. A tionação das cetonas exemplificadas com P₂S₅.2 C₅H₅N funcionou bem (Tabela 2, entradas 3 e 4). Os derivados ceto 20a e 21a poderiam ser convertidos em 20b e 21b, respectivamente, quando o agente de tionação da invenção é utilizado em piridina quente ou como uma fusão ou, ainda melhor - quando aquecido junto com dimetilsulfona (Tabela 1, entrada 20 e Tabela 3, entrada 3).

Embora a tionação de 3,3-dimetiloxindol (entrada 7, Tabela 1) forneceu um excelente resultado, o composto de origem, oxindol (entrada 6, Tabela 1) forneceu rendimentos inaceitavelmente baixos (~10%). Neste caso, a formação de complexos de baixa solubilidade parece ser a causa dos problemas. A síntese de 3,3-di-hindolilindolina-2-tiona também falhou, mas poderia ser efetuada com dimetilsulfona como solvente (ver Tabela 3). A tionação de 3-hidroxi-2-piridona funcionou bem, sem complicações, para dar a interessante classe de 3-hidroxi-2-(1H)-piridinationa, a qual, para vários tipos de complexos metálicos (por exemplo, Zn^{2+}) foi relatada como apresentando alguma promessa contra diabetes melitus.

Nos casos em que mais de um grupo carbonilo está presente nos materiais de partida, a seletividade poderia ser alcançada. Deste modo, as moléculas monotionadas (Tabela 1, entradas 12, 16 e 17) poderiam ser obtidas em bons rendimentos. A tionação de piperidina-2,6-diona deu o produto monotionado em acetonitrilo quente, ao passo que, com um excesso do agente de tionação em piridina quente, poderia ser obtido o produto inteiramente tionado.

Tabela 1. Tionação de amidas com o agente de tionação da invenção em MeCN quente

Entrada	Amida	Tioamida	Rendimento (%)	P.f. °C
1			98	114-116
2			98	115-116

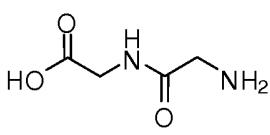
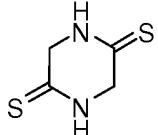
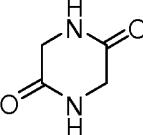
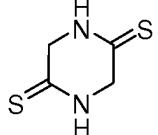
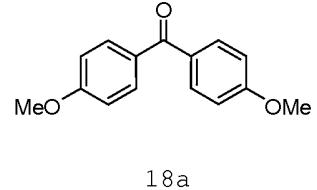
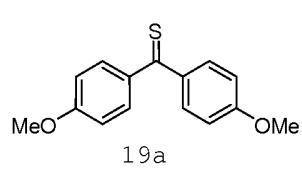
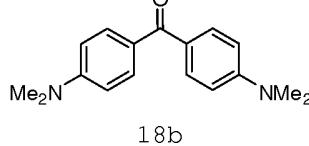
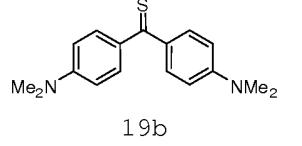
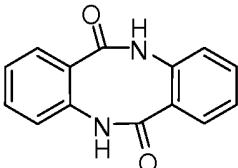
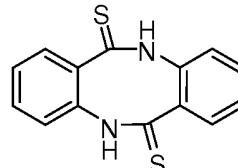
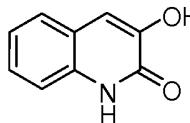
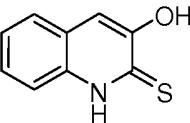
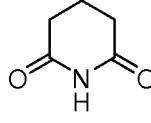
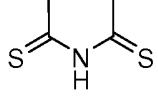
Entrada	Amida	Tioamida	Rendimento (%)	P. f. °C
3			99	105,5-106,5
4			85	117
5			88	147-148
6			Rendimento baixo cf Tabela 3, entrada 13	144-145
7			94	106-107
8			90	195
9			82	164-165
10			96	99-100
11			92 ^a	110 ^a
12			85	130-132

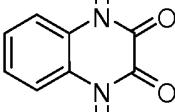
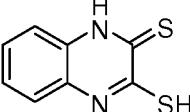
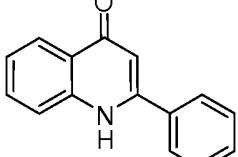
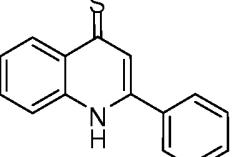
Entrada	Amida	Tioamida	Rendimento (%)	P. f. °C
13			90	92-93
14			72	127-128
15			65	141
16			63	277-280
17			87	268-270
18			89	210-212 (decomp.)
19			34 34b 81	185-187
20			21a 21b 79	232

Ambas as tionações de Gly-Gly, assim como de piperazina-2,5-diona, forneceram bons rendimentos do produto ditionado esperado (Tabela 2, entradas 1 e 2). A fim de

melhor caracterizar o produto bastante insolúvel, o mesmo foi acetilado em anidrido acético quente, o qual forneceu o produto tetra-acetilado 35, que forneceu prontamente bons espectros de RMN.

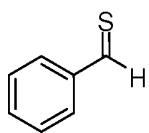
Tabela 2. Tionação do agente de tionação da invenção em piridina quente

Entrada	Amida/Cetona	Tioamida/Cetona	Rendimento (%)	P.f. °C
1			78 ^a	285
2			90	285
3			82	120-121
4			74	200-202
5			96	297-298
6			93	>260
7			90	105-106

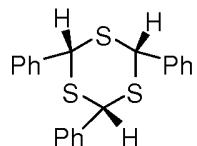
8			83	298-300
9			77	192-194
^a obtido a partir de DMF-H ₂ O.				

As tionações em temperaturas bastante altas (165-175 °C) poderiam ser efetuadas com, por exemplo, P₂S₅.2 C₅H₅N dissolvido em dimetilsulfona (p.f. 107-109 °C, p.f. 238 °C). Os resultados de algumas reações exemplificativas da invenção estão relacionados na Tabela 2. Num caso (Tabela 3, entrada 6) o produto foi parcialmente convertido ao dissulfeto altamente insolúvel 22. Observações similares foram relatadas, por exemplo, Stoyanov⁹ e Hino et al.¹⁰. Os últimos colaboradores verificaram que várias indol-2-tionas 3-substituídas poderiam ser prontamente oxidadas para os dissulfetos correspondentes. A formação de produtos oxidativos poderia ser evitada através do processamento das reações sob árgon.

O benzaldeído foi tionado muitas vezes no passado¹¹⁻¹⁶ e o produto foi invariavelmente isolado como o trimero (29) do produto primário instável 30, e o trimero 29 era, de facto, o produto, quando o benzaldeído foi feito reagir com o agente de tionação da invenção em dimetilsulfona.

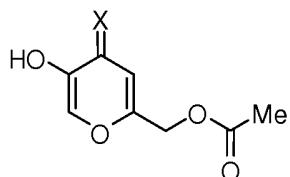
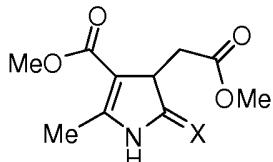
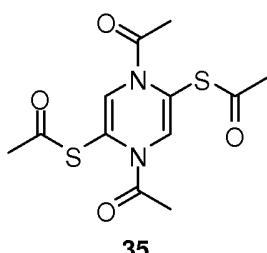


29

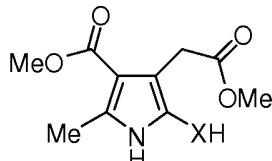


30

Os grupos de éster carbonilo não são, de um modo geral, atacados por $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$, tal como pode ser exemplificado por tionação (Tabela 3, entrada 10) do monoacetato do ácido kójico (31), que forneceu, de um modo seletivo, a tiona 32 (Tabela 1, entrada 17). A tionação do diéster 33a ofereceu um outro exemplo, ou seja, o derivado de pirrol-2-tiol 34 b.

31, X = O
32, X = S33a, X = O
33b, X = S

35

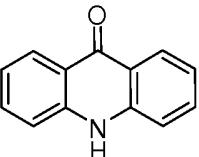
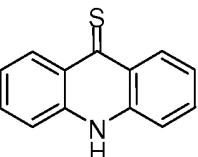
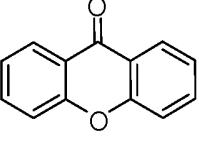
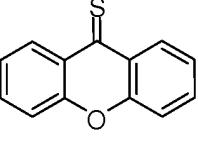
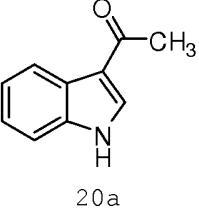
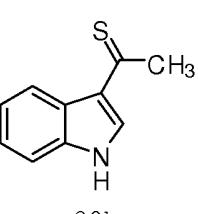
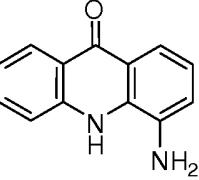
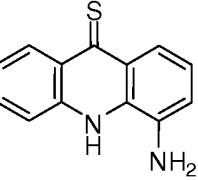
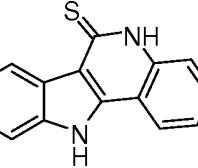
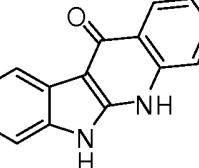
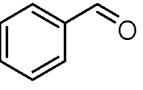
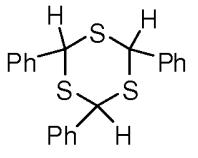
34a, X = O
34b, X = S

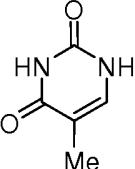
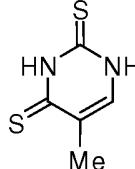
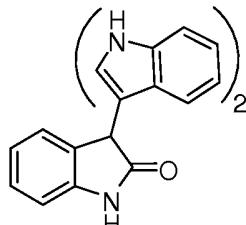
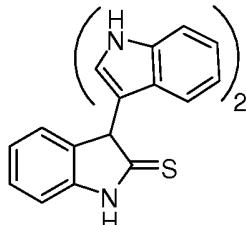
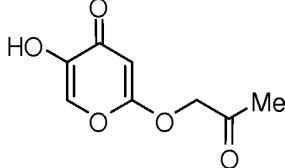
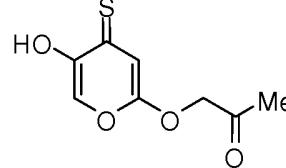
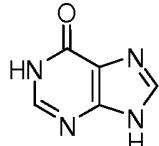
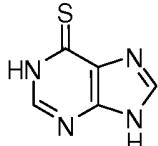
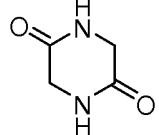
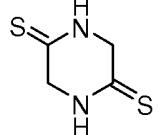
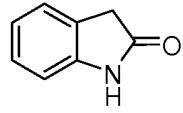
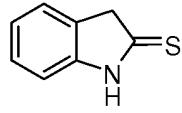
O material de partida existiu completamente (evidência de RMN) como o tautómero 33a, enquanto que o produto existiu completamente como o tautómero de tiol 34 b. Mas, de um modo mais importante, as duas funções éster estavam intactas.

Devido à baixa solubilidade e ao alto ponto de fusão, a 2,5-piperazinaditiona (Tabela 3, entrada 12) foi difícil

de ser caracterizada, deste modo foi preparado o tetra-acetato 35 prontamente solúvel.

Tabela 3. Tionação em dimetilsulfona com o agente de tionação da invenção a 165-175 °C

Entrada	Composto Carbonilo	Composto Tiocarbonilo	Rendimento (%)	PF °C
1			90	274-276
2			78	155
3	 20a	 20b	53	144-145
4			76	243-245
5			95	335-337
6			96	>260
7			62	228

Entrada	Composto Carbonilo	Composto Tiocarbonilo	Rendimento (%)	PF °C
8			78	280-282
9			94	>260
10			56	114-115
11			85	>260
12			92 ^a	>284
13			92 ^b	144-145

^a a partir de glicina

^b experiência processada sob árgon

À luz da descrição geral acima e com a orientação adicional dos Exemplos ilustrativos, a pessoa de habilidade ordinária na técnica será capaz de praticar a invenção dentro do pleno âmbito das reivindicações, utilizando a experimentação de rotina, se necessário, de um modo a selecionar as condições de reação adequadas, por exemplo, em vista dos grupos funcionais que podem estar presentes no composto a ser tionado. Por exemplo, a reação

foi realizada sob uma atmosfera ambiente normal ou sob uma atmosfera inerte de, por exemplo, argônio ou azoto. Outros parâmetros, que podem ser otimizados ou variados são, por exemplo, o meio solvante, a temperatura da reação e o tempo da reação, e tais modificações e variações estão contempladas dentro do âmbito da presente invenção.

Referências:

- (1) Klingsberg E; Papa, D. J. AM. Chem. Soc. 1951, 73, 4988-4989.
- (2) Meisel; M; Grunze, H.Z. Anorg. Allg. Chemie, 1967, 360, 277-283.
- (3) Fluck, E.; Binder, H. Z. Anorg. Allg. Chemie 1967, 354, 113-129.
- (4) Brunel, E.; Monzur; J. Reutert, J. J. Chem. Res. (M) 1981, 3437-3445.
- (5) Jesberger,M.; Davis, T. P., Berner, L. Synthesis 2003, 1929-1958.
- (6) a) Ozturk, T., Erdal, E.; Olcay, M. Chem. Rev. 2007, 107, 5210-5278.
b) Ozturk, T.; Erdal, E; Olcay, M. Chem. Rev. 2010, 110, 3419-3478.
- (7) Scheibye, S.; Shabana, R.; Lawesson, S. O.; Romming C. Tetrahedron 1982, 38, 993-1002.
- (8) Ley, S. V.; Leach, A. G.; Storer, R. I. J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 2002, 358-361.
- (9) Soyanov, S.; Petkov, I.; Antonov, L.; T. Stoyanova; Karagiannidis, P. Aslanidis, P. Can. J. Chem. 1990, 68, 1482 - 1489.
- (10) Hino, T.; Suzuki, T.; Nalagawa, M. Chem. Pharm. Bull 1974, 22, 1053-1060.
- (11) Baumann, E.; From, E. Ber. 1889, 22, 260-2609.

(12) Stanfield, J. A; Reynolds, L. B. J'Am. Chem. Soc. 1952, 74, 2878 - 2880.

(13) Bottcher, B.; Bauer, F. Liebigs Ann. Chem., 1951, 574, 218-116.

(14) Takikawa, Y.; Shimoda, K., Makabe, T.; Takizawa, S. Chem. Lett. 1983, 1503-1506.

(15) Sekido, K; Hirokawa, S. Acta Cryst. C41 1985, 379-400.

(16) Bonini, B. F. Mazzanti, G.; Zani, P.; Maccagani, G. Foresti, E. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1998, 1499 - 1502.

Lisboa, 27 de Janeiro de 2014

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para transformar um grupo oxo $>C = O$ (I) num composto num grupo tio $>C = S$ (II) ou numa forma tautomérica do grupo (II) numa reação que fornece um produto de reação tionado, através do uso de $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ como agente de tionação, o referido agente de tionação tendo sido separado do licor mãe piridina no qual foi preparado.
2. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o agente de tionação e o composto são deixados reagir um com o outro, num meio solvente líquido para o composto e para o agente de tionação.
3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, em que o meio solvente líquido compreende piridina, alquilnitrilo C1-C3, uma sulfona cíclica e/ou uma dialquilsulfona C1-C3.
4. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que o meio solvente líquido compreende piridina, sulfolano, dimetilsulfona e/ou acetonitrilo.
5. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que a reação é realizada a uma temperatura de 60 °C a 180 °C.
6. Processo de acordo com a reivindicação 5, em que a reação é realizada a uma temperatura de 115 °C a 175 °C.

7. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-6, em que o composto compreende um grupo (I), que está presente numa função amida.
8. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7, em que o composto compreende um grupo (I), que está presente numa função cetona.
9. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8, em que o agente de tionação é utilizado numa razão molar para o grupo (I) a ser transformado, de 1 mol de $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ por 1-4 moles do grupo (I).
10. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, que compreende separar o produto da reação tionado da reação.
11. Processo de acordo com a reivindicação 10, em que água é adicionada à reação e o produto da reação tionado é separado na forma de um material sólido, através de precipitação ou cristalização.

Lisboa, 27 de Janeiro de 2014