

MEMORIA DESCRITIVA

Resumo

A oxidação de certos tetra-hidro-tiofenos 3-substituídos com peroximonossulfato de potássio dos correspondentes sulfóxidos prossegue com um alto grau de estereosseletividade. No sulfóxido que se produz, o isómero em que o 3-substituinte e o oxigénio de sulfóxido são trans predomina sobre o correspondente isómero cis com uma razão de pelo menos 10:1. O 3-substituinte é um grupo se-

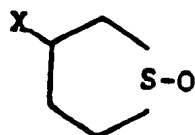
=====

PFIZER INC.

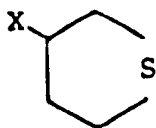
"PROCESSO DE OXIDACAO ESTEREOSSELECTIVA DE TETRA_HIDROTIOFENOS 3-SUBSTITUIDOS"

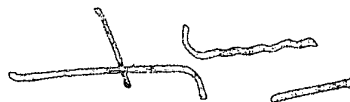
parável, tal como I Br ou um grupo sulfoniloxilo. Os produtos do processo de oxidação são intermediários para certos antibióticos penem

Os compostos preparados de acordo com o invento apresentam a fórmula



em que X é I, Br ou $R-SO_2-O-$, em que R é C_1-C_4 alquilo, trifluorometilo, fenilo, 4-nitrofenilo ou 4-tolilo e são preparados a partir de um composto de fórmula:

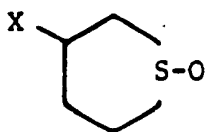




O invento refere-se a um processo melhorado para a preparação de certos compostos químicos, úteis como intermediários para antibióticos penem. Mais particularmente refere-se a um processo para a oxidação de certos tetra-hidrotiofenos que têm um grupo separável X na posição 3, para dar os correspondentes sulfóxidos. O processo utiliza peroximonossulfato de potássio como oxidante, e prossegue estereoselectivamente, para produzir uma alta preponderância do isómero no qual o oxigénio de sulfóxido e o substituinte X estão numa posição trans um em relação ao outro.

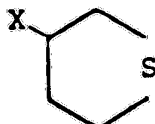
O peroximonossulfato de potássio é conhecido por oxidar sulfuretos a sulfóxidos Trost et al., Tetrahedron Letters, Vol 22, pp. 1287-90 (1981). Ver também a Patente dos E.U.A. Nº 4.316.842, publicado a 23 de Fevereiro de 1982. Outros oxidantes (e.g., ácido m-cloroperbenzóico) podem ser utilizados para o presente processo, mas eles produzem apenas uma baixa estereosselectividade, com o resultado de dificultarem os procedimentos de separação (e.g., cromatografia) que são necessários para se obter o isómero trans substancialmente puro. Pelo contrário, o presente processo produz o produto sulfóxido que tem uma razão trans para cis de pelo menos 10:1, de tal modo que o isómero trans substancialmente puro é obtível simplesmente por recristalização.

Este invento proporciona um processo químico para a preparação de um composto sulfóxido de fórmula



--- (I)

na qual o grupo X e o átomo de oxigénio de sulfóxido estão numa posição trans um em relação ao outro, a qual compreende a reacção do correspondente sulfureto da fórmula

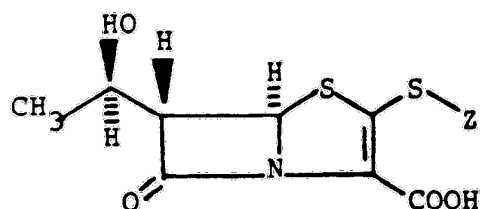


com peroximonossulfato de potássio. X é um grupo separável, tal como I, Br, Cl. sulfonyloxilo da fórmula $R-SO_2-O$ ou aciloxilo da fórmula $R-CO-O$. onde R é C_1-C_4 alquilo, trifluorometilo, fenilo, 4-nitrofenilo ou 4-tolilo.

Os valores preferidos para X são I, Br e $R-SO_2-O$, onde R é como acima foi definido. 4-Tolilsulfonyloxilo é especialmente preferido para X.

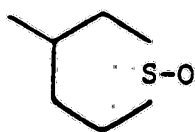
O processo do invento é levado a cabo num solvente inerte na reacção, tal como acetona, acetona aquosa, metanol ou metanol aquoso.

Os produtos sulfóxido deste invento são úteis como intermediários para antibióticos penem de fórmula



--- (III)

em que Z é o grupo da fórmula



--- (IV)

na qual o oxigénio de sulfóxido e a ligação na posição 3 do anel tetra-hidrotiofeno estão cis num em relação ao outro.

O processo deste invento é normalmente levado a cabo simplesmente pelo contacto do sulfureto da fórmula II com um peroximonossulfato de metal alcalino, de preferência peroximonossulfato de potássio, num solvente inerte na reacção, até a conversão para sulfóxido estar essencialmente completa.

Um solvente inerte na reacção é aquele que não interaccua quer com os materiais de partida quer com o produto. Em aditamento, é usualmente preferível que



pelo menos um dos materiais de partida, e também o produto, sejam solúveis, numa extensão significativa, no solvente. Além disso todavia o solvente deverá ser escolhido de tal maneira que o sulfóxido possa ser prontamente isolado. Isto usualmente significa que o solvente é miscível com e/ou suficientemente volátil para ser removível por evaporação ou destilação. Tendo estes factores em mente os solventes típicos que podem ser usados para o processo deste invento são alcanóis inferiores (e.g., C_1 - C_4 alcanóis, tais como metanol e etanol), di(alquil inferior)cetonas (e.g., di(C_1 - C_4 alquil)cetonas, tais como acetona e metilisobutilcetona), di(alquil inferior)éteres (e.g., éteres di(C_1 - C_4)-alquílicos, tais como o éter dietílico), tetra-hidrofurano, dioxano, ácidos alcanóicos inferiores (e.g. ácido acético), acetonitrilo, água e misturas destas solventes. São comumente usados metanol e acetona, com ou sem adição de água.

O processo deste invento prossegue a uma velocidade conveniente a temperaturas deste cerca de -10 até cerca de 30°C . e de preferência desde 0 até 20°C . Uma via para operar o processo particularmente conveniente é combinada o sulfureto de partida e o oxidante, num solvente apropriado, a cerca de 0°C , e em seguida deixar a mistura de reacção aquecer lentamente até à temperatura ambiente.

A proporção dos reagentes deve ser cuidadosamente controlada de maneira a obterem-se elevados rendimentos de sulfóxido. De modo a alcançar-se uma conversão substancialmente completa de sulfureto em sulfóxido, e a assegurar uma proporção de trans para cis de pelo menos 10:1, deverá ser usado desde cerca de 1.0 até cerca de 1,5 equivalentes molar de peroximonossulfato de potássio. A quantidade preferida de peroximonossulfato de potássio é cerca de 1.2 equivalentes molar. Além disso, de maneira a maximizar a estereosseletividade, é preferível combinar



todos os materiais de partida no início da reacção.

O tempo de reacção varia de acordo com a temperatura da reacção e a concentração da mistura de reacção de uma maneira esperada. isto é. a reacção prossegue mais rapidamente a temperaturas mais altas e a concentrações mais altas. Por isso. o tempo de reacção varia de acordo com estes factores. Em geral. é conveniente controlar o progresso da reacção por cromatografia de camada fina. Contudo, a cerca de 0°C e com concentrações de reagentes cerca de 0,1 molar são commumente usados tempos de reacção desde cerca de 1 até 2 horas.

O produto sulfóxido de fórmula I pode ser isolado por métodos convencionais. Por exemplo, se tiver sido usado um solvente miscível em água para a reacção de oxidação, é conveniente simplesmente diluir a mistura de reacção com água e extrair o produto sulfóxido num solvente orgânico volátil imiscível com a água, tal como clorofórmio ou diclorometano. A evaporação do solvente produz então o sulfóxido I cru. Alternativamente, se tiver sido usado um solvente orgânico imiscível com a água para a reacção de oxidação o meio reaccional pode ser simplesmente lavado com água. A evaporação do solvente produz então o sulfóxido I cru. Além disso ainda se tiver sido utilizado para a reacção de oxidação um solvente volátil, este solvente pode ser removido por evaporação e o resíduo é repartido então a fase aquosa e o solvente orgânico imiscível como a água e volátil. As camadas são em seguida separadas e a fase orgânica é evaporada para dar o sulfóxido cru I,

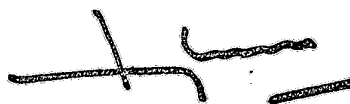
O sulfóxido cru é em geral suficientemente puro para utilização como intermediário químico. Contudo, pode ser mais purificado por meios convencionais, tais como cromatografia ou recristalização, se desejado.

O sulfonato da fórmula II pode existir em ambas as formas enantiômeras (ópticamente activas), ou nas suas misturas (e.g.. como uma mistura racémica 1:1). Ambas as formas ópticamente activas, ou uma sua mistura, pode servir como substracto para o presente processo de oxidação. Além disso, o processo junta sempre o átomo de oxigénio ao enxofre sem afectar a estereoquímica do substituinte X, e de uma maneira que o isómero com o átomo de oxigénio trans em relação ao substituinte X predomina no produto sulfóxido.

Como atrás se indica os sulfóxidos produzidos pelo processo deste invento são úteis para a preparação de antibióticos penem da fórmula III acima. Os métodos para a conversão dos sulfóxidos produzidos pelo processo deste invento em antibioticos penem de fórmula III são descritos na Patente dos Estados Unidos da América Nº 4.619.924. Ver também o pedido internacional pendente PCT/US87/01114 e o pedido dos E.U.A. pendente com o Nº de Série 07/183.102.

Os sulfonatos de partida da fórmula II são quer compostos conhecidos, que podem ser preparados pelo método conhecido, quer análogos de compostos conhecidos, que podem ser preparados por métodos análogos aos usados para os compostos conhecidos Ver Patente dos E.U.A. Nº 4.619.924. Ver também o pedido dos E.U.A: pendente com o Nº de Série 07/183.102.

Os seguintes exemplos são fornecidos unicamente com o propósito de servir como ilustração adicional. O oxidante usado foi uma mistura contendo a seguinte composição: $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$.



EXEMPLO 1

1-Oxido de 3-(4-tolilsulfoniloxi)tetra-hidro-
tiofeno. Isómero trans. Racémico

A 0°C. uma solução de 2,80 g (9,12 mmol) de peroximonossulfato de potássio em 40 ml de água destilada foi adicionada a uma solução de 2,00 g (7,75 mol) de 3-(4-tolilsulfoniloxi)tetra-hidrotiofeno em 40 ml de acetona, com agitação. A agitação foi continuada durante 40 minutos. sem arrefecimento externo e em seguida foi adicionado 80 ml de água à mistura de reacção obscura. A agitação continuou até se obter (ca. de 2 minutos) uma solução límpida. A solução límpida foi extractada com diclorometano e os extractos foram secos ($MgSO_4$) e evaporados in vacuo. Isto produziu um óleo. Ao óleo foi adicionado um cristal semente do composto mencionado em título a partir de uma preparação prévia. Isto provoca a cristalização do óleo, dando 2,10 g do produto cru. Este material continha 90% do composto mencionado em título, 5% do isómero cis e 5% de outras impurezas.

O produto foi recristalizado a partir de tolueno para dar 1,08 g (rendimento de 51%) de uma primeira colheita, a qual era 98% pura e tinha uma proporção trans para cis de 44:1. Uma segunda colheita, 0,51 (rendimento de 24%) que era 88% pura e tinha uma proporção trans para cis de 10:1 foi também recuperada.



EXEMPLO 2

Estudo do solvente

Foram feitas uma série de reacções de maneira a determinar o efeito de solventes na proporção isómero trans/cis para o processo de oxidação deste invento.

Método. A 0°C, uma solução de 156 mg (0,51 mol) de peroximonossulfato de potássio em 2 ml de solvente de teste foi adicionada, numa única porção, a uma solução de 100 mg (0,39 mol) de 3-(4-tolilsulfonilo)-tetra-hidrotiofeno racémico em 2 ml do solvente de teste, com agitação. A agitação continuou e a mistura de reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente. Após 45 minutos, a mistura de reacção foi diluída com 10 ml de água e agitação até se obter uma solução límpida. O produto foi extractado em clorofórmio que foi seco e evaporado para dar o produto. O produto foi analisado por cromatografia líquida de alta pressão. Os resultados são mostrados na Tabela I. As entradas sob "% Cis" e "% Trans" indicam a percentagem absoluta no produto cru.

TABELA I

<u>Solvente de teste</u>	<u>%Cis</u>	<u>%Trans</u>	<u>Razão Trans/Cis</u>
Metanol	2,53	58,00	15:1
Isopropanol	6,36	93,64	15:1
t-Butanol	7,48	82,38	11:1
Acetona	6,23	93,77	15:1
Acido acético	8,51	91,49	11:1
Acetonitrilo	6,57	91,67	14:1
Acetonitrilo	6,22	90,76	15:1
Tetra-hidrofurano	5,19	94,81	18:1
Tetra-hidrofurano	2,46	83,77	34:1



¹ O produto de reacção continha Ca. 40% de sulfureto que não reagiu.

EXEMPLO 3

1-Oxido de 3-(trifluorometilsulfonilo)tetra-hidro- tiofeno, Isómero Trans, Racémico

3-(Trifluorometilsulfonilo)tetra-hidrotiofeno (969 mg; 4.1 mol) foi dissolvido em 10 ml de acetona e arrefecido até -5°C . O peroximonossulfato de potássio (1,51 g; 4.92 mol) dissolvido em 10 ml de água foi dissolvido durante 15 min. mantendo a temperatura abaixo dos 0°C . A solução foi agitada durante 30 min e em seguida extinta com 2 ml de bissulfito de sodio aquoso a 10%. Depois de concentrar a reacção para metade do volume original sob vácuo, os conteúdos foram extractados com acetato de etilo, lavados com salmoura e secos com sulfato de magnésio. A renovação do solvente sob vácuo produziu 369 mg (35 %) de produto como um óleo. Por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de protão de alto campo o produto tinha uma proporção de trans para cis de 10:1.

EXEMPLO 4

1-Oxido de 3-(metilsulfoniloxi)tetra-hidrotiofe-
no, Isómero Trans Racémico

3-(Metilsulfoniloxi)tetra-hidrotio-
feno (600 mg; 3,3 mol) foi dissolvido em acetona (6 ml) e
arrefecido até 0°C. Foi adicionado durante 1 minuto pero-
ximonossulfato de potássio (1 23 g; 3.96 mol) dissolvidos
em 6 ml de água e a reacção foi agitada durante 15 min. O
volume da reacção foi reduzido até metade sob vácuo. A ca-
mada aquosa foi extractada com clorofórmio, a fase orgâni-
ca lavada com salmoura. e seca sobre sulfato de magnésio.
Depois de remoção do solvente sob vácuo, foi obtida um óleo
viscosos que cristalizou após repouso para dar um sólido
branco (538 mg; 82%) A espectroscopia de ressonância mag-
nética nuclear de carbono a protão de alto campo mostrou que
a proporção de trans para cis era maior do que 10:1.

EXEMPLO 5

1-Oxido de 3-(4-nitrofenilsulfoniloxi)tetra-hidro-
tiofeno, Isómero Trans. Racémico

3-(4-Nitrofenilsulfoniloxi)tetra-
-hidrotiofeno (600 mg; 2 33 mol) foi dissolvido em 6 ml de
acetona e arrefecida até -5°C. Uma solução aquosa de pe-
roximonossulfato de potássio (860 mg; 2,8 mol em 6 ml de
água) foi adicionado gota a gota mantendo a temperatura a
ca. de 0°C. A adição de oxidante levou 15 min e a reacção
foi agitada durante outros 30 min. empregou-se bissulfito
de sódio aquoso (2 ml de 10%) para extinguir a reacção e o
volume foi reduzido para um pequeno volume sob vácuo. Foi



adicionada acetato de etilo/água (1:1) seguida por uma separação das fases. A fase orgânica foi levada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e evaporada sob vácuo. O produto cru foi cristalizado a partir de tolueno para produzir 494 mg (78%) do sulfóxido desejado com a proporção trans para cis de 95:5 por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de prótão de alto campo.

EXEMPLO 6

1-Oxido de 3-bromotetra-hidrotiofeno, Isômero Trans, Opticamente activo

(3S)-3-Bromotetra-hidrotiofeno (24 g; 0,143 mol) foi dissolvido em 846 ml de acetona e arrefecido até -30°C . Foi adicionado durante 40 minutos peroximonossulfato de potássio aquoso (44 g; 0,143 mol em 340 ml de água), mantendo-se a temperatura de -25 até -30°C . Depois de agitação durante 10 min., foi adicionado peroximonossulfato aquoso (4 g; 0,0143 mol em 34 ml de água) e a agitação continuou durante 10 min. Em seguida foi feita outra carga de peroximonossulfato de potássio (4,4 g; 0,0143 mol em 34 ml de água). Dez minutos mais tarde, a reacção foi extinta com bissulfito de sódio aquoso (600 mg em 60 ml de água). A reacção foi concentrada sob vácuo e extractada três vezes com cloreto de metileno (600 ml, 400 ml e 200 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (200 ml) e secas sobre sulfato de magnésio (50 mg). O cloreto de metileno foi deslocado com acetato de etilo e em seguida hexanos, e arrefecido até 0°C como o produto separado por precipitação da solução. O produto sulfóxido foi isolado por filtração a vácuo para dar 19,1 g (rendimento de 73%) do produto, p.f. $64-67^{\circ}\text{C}$ (95% puro). O licor mãe foi evaporado para um óleo (6,4 g) e em



seguida foi recristalizado a partir de cloreto de metileno/hexanos para se obterem outros 4.41 g (rendimento de 16%) de produto. Este último material era ca. de 95% puro e continha ca. de 4% de isômero cis.

EXEMPLO 7

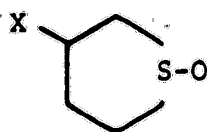
1-Oxido de 3-iodotetra-hidrotiofeno Isômero Trans, Racémico

3-Iodotetra-hidrotiofeno (3,75 g; 17,5 mol) foi dissolvido em 30 ml de acetona e arrefecido até 0°C. Foi adicionado peroximonossulfato de potássio aquoso (6,46 g; 21 mmol) e a reacção foi agitada durante 15 min. mais. Foi adicionado bissulfito de sódio aquoso (10 ml de 10%) e a reacção foi reduzida para metade do volume sob vácuo. Foi adicionada acetato de etilo/água (1:1) e as fases foram separadas. A fase orgânica foi levada com salmoura, seca com sulfato de sódio e o solvente foi removido sob vácuo produzindo um sólido amarelo-branco. O sólido foi dissolvido em éter dietílico e foi adicionado éter isopropílico até resultar uma solução obscura. Depois de agitação durante 20 min., o sólido foi separado por filtração e seco para dar 2,19 g (54%) do sulfóxido desejado com uma proporção trans para cis de 95:5.

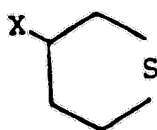
[Handwritten signature]

REIVINDICAÇÕES

1ª. - Processo para a preparação de um composto de fórmula



na qual o grupo X e o átomo de oxigénio de sulfóxido estão numa posição trans um em relação ao outro; em que X é I, Br ou R-SO₂-O, em que R é C₁-C₄ alquilo, trifluorometilo, fenilo, 4-nitrofenilo ou 4-tolilo: caracterizado por compreender a reacção do correspondente sulfureto da fórmula



com 1,0 a 1,5 equivalentes molares de peroximonossulfato de potássio, num solvente inerte a reacção, a uma temperatura desde -10 até 30°C, até a conversão do sulfureto em sulfóxido estar substancialmente completa.



2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1. caracterizado por X ser $R-SO_2-O$.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1. caracterizado por o referido solvente inerte à reacção ser escolhido de entre C_1-C_4 alcanóis. di(C_1-C_4) alquilo)cetonas. éteres di(C_2-C_4)alquilicos. tetra-hidrofurano. dioxano ácido acético acetonitrilo água e suas misturas.

4ª - Processo de acordo com a reivindicação 3. caracterizado por o referido solvente inerte à reacção ser metanol aquoso ou acetona aquosa.

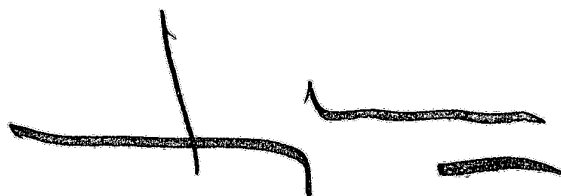
5ª - Processo de acordo com a reivindicação 4. caracterizado por R ser metilo.

6ª - Processo de acordo com a reivindicação 4. caracterizado por R ser 4-tolilo.

7ª. - Processo de acordo com a reivindicação 6. caracterizado por ser levado a cabo utilizando 1,2 equivalentes molares do peroximonossulfato de

potássio em acetona aquosa e 0°C.

Lisboa, 26 de Julho de 1989



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial de Propriedade Industrial
RUA VICTOR GORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA