



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년05월15일

(11) 등록번호 10-1978703

(24) 등록일자 2019년05월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 327/44 (2006.01) C01B 25/14 (2006.01)
C07B 45/00 (2006.01) C07C 325/02 (2006.01)
C07D 213/06 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-7023442

(22) 출원일자(국제) 2012년02월03일

심사청구일자 2017년02월03일

(85) 번역문제출일자 2013년09월04일

(65) 공개번호 10-2014-0042789

(43) 공개일자 2014년04월07일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2012/051864

(87) 국제공개번호 WO 2012/104415

국제공개일자 2012년08월09일

(30) 우선권주장

11153421.0 2011년02월04일

유럽특허청(EPO)(EP)

61/439,522 2011년02월04일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

Chemical Reviews, Vol. 110, pp.3419-3478,
2010*

Zeitschrift fur anorganische und allgemeine
Chemie banner, Vol.360, Issue.5-6,
pp.277-283, 1968*

Journal of the American Chemical Society,
Vol.73, pp.4988-4989, 1951*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

비로노바 티오네이션 에이비

스웨덴 113 30 스톡홀름 게블레가탄 22

(72) 발명자

피터슨 브리지타

스웨덴 에스-126 42 헤게르스텐 멜란베르그스베겐
11

하심베고빅 베드란

스웨덴 에스-169 57 솔나 라순다베겐 75

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 15 항

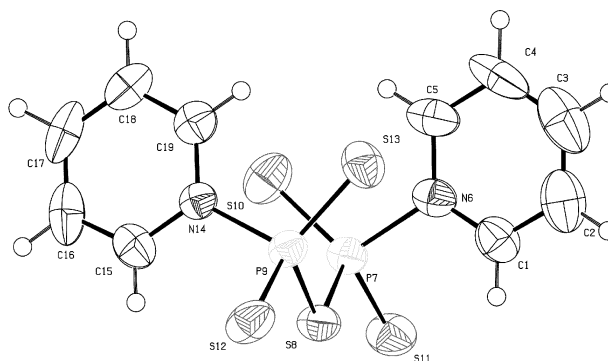
심사관 : 김예훈

(54) 발명의 명칭 티오화 방법 및 티오화제

(57) 요약

티오화된 반응 산물을 수득하는 반응에서, 결정질 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 을 티오화제로서 사용함으로써 화합물의 $>C=O$ (I)기를 $>C=S$ (II)기 또는 상기 (II)기의 호변이성질체 형태로 변환시키는 방법이 개시된다. 결정질 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 인 티오화제가 개시된다.

대표도 - 도1a



(72) 발명자

스벤손 피 에이치.

스웨덴 에스-118 28 스톡홀름 팻버스 브룬스가타
18

베르그만 젠

스웨덴 에스-163 46 스펡가 레크그렌드 5

명세서

청구범위

청구항 1

티오화된 반응 산물을 수득하는 반응에서, 결정질 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 을 티오화제로서 사용함으로써 화합물에서 $>C=O$ (I)기를 $>C=S$ (II)기 또는 상기 (II)기의 호변이성질체 형태로 변환시키는 방법으로서, 상기 티오화제는 피리딘 모액으로부터 분리된 것이며, 상기 티오화제는 용융점이 $167\text{ }^{\circ}\text{C}$ 내지 $169\text{ }^{\circ}\text{C}$ 인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 2

제1 항에 있어서,

상기 티오화제 및 화합물이, 상기 화합물 및 상기 티오화제용 액체 용매 매질에서 서로 반응할 수 있는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 3

제2 항에 있어서,

상기 액체 용매 매질이 피리딘, C1-C3 알킬니트릴, 환형 설폰 및/또는 C1-C3 디알킬설폰을 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 4

제2 항에 있어서,

상기 액체 용매 매질이 피리딘, 설펴란 (sulfolane), 디메틸 설폰 및/또는 아세토니트릴을 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 5

제1 항에 있어서,

상기 반응이 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 내지 $180\text{ }^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 수행되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 6

제5 항에 있어서,

상기 반응이 $115\text{ }^{\circ}\text{C}$ 내지 $175\text{ }^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 수행되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 7

제1 항에 있어서,

상기 화합물이 아미드 작용기에 존재하는 (I)기를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 8

제1 항에 있어서,

상기 화합물이 케톤 작용기에 존재하는 (I)기를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 9

제1 항에 있어서,

상기 티오화제가, 변환되는 (I)기에 대해, (I)기 1몰 내지 4몰 당 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 1몰의 몰비로 사용되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 10

제1 항에 있어서,

상기 티오화제의 IR ν_{\max} 가 3088 cm^{-1} , 3040 cm^{-1} , 1608 cm^{-1} , 1451 cm^{-1} , 1197 cm^{-1} , 1044 cm^{-1} , 723 cm^{-1} 및 668 cm^{-1} 인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 11

제10 항에 있어서,

상기 티오화제는 67.7 %의 충전 계수 (packing coefficient)를 가지는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 12

제1 항 내지 제11 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 티오화된 반응 산물을 반응물로부터 분리하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 13

제12 항에 있어서,

물을 상기 반응에 첨가하고,

상기 티오화된 반응 산물을 침전 또는 결정화에 의해 고체 물질로서 분리하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 14

결정질 $\text{P}_2\text{S}_5 \cdot 2\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ 인 티오화제로서, 상기 티오화제는 피리딘 모액으로부터 분리된 것이며, 상기 티오화제는 용융점이 $167\text{ }^\circ\text{C}$ 내지 $169\text{ }^\circ\text{C}$ 이고,

상기 티오화제의 IR ν_{\max} 가 3088 cm^{-1} , 3040 cm^{-1} , 1608 cm^{-1} , 1451 cm^{-1} , 1197 cm^{-1} , 1044 cm^{-1} , 723 cm^{-1} 및 668 cm^{-1} 인 것을 특징으로 하는, 티오화제.

청구항 15

제14 항에 있어서,

상기 티오화제는 67.7 %의 충전 계수 (packing coefficient)를 가지는 것을 특징으로 하는, 티오화제.

청구항 16

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 티오화 방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로는, 본 발명은 화합물에서 옥소기 ($>\text{C}=\text{O}$)를 티오기 ($>\text{C}=\text{S}$) 또는 상기 티오기의 호변이성질체 형태로 변환시키는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 1951년에, Klingsberg¹ 등은 피리딘 중에 용해된 P_4S_{10} 의, 티오화제로서의 용도에 관해 기술한 바 있다. 피리딘 및 P_4S_{10} 은 용이하게 반응하여 쓰비터 (zwitter)-이온성의 무취 (non-smelling) 화합물을 형성하며, 이의 조성인 $\text{P}_2\text{S}_5 \cdot 2\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ 은 ^{31}P NMR 데이터⁴ 뿐만 아니라 관련 분자들과의 비교를 통해 그 구조에 대한 증거를 확보한 독일 무기화학자^{2,3}에 의해 1967-1968년에 연구되었다.

- [0003] Klingsberg 등의 교시에도 불구하고, 옥소기를 포함하는 화합물의 티오회 반응에 주로 사용된 제제는 일명 로손 시약 (Lawesson's reagent) (IUPAC 명칭: 2,4-비스(4-메톡시페닐)-1,3,2,4-디티아디포스페탄-2,4-디티온)이었으며, 이하 본원에서는 LR이라고 지칭한다. LR은 1968년에 유기 화학에서 변환에 도입되었으며, 아마이드 및 케톤과 같은 무수히 많은 반응물과 함께 사용되어 양호한 수율로 티오회되었다. 그러나, 티오회제로서의 LR은 많은 문제를 가지고 있다. 예를 들어, 이의 열적 안정성은 썩 좋지 않으며; 심지어 LR은 110 °C 이상에서 분해하기 시작한다고 기록되기도 하였다^{5,6}. 또한, LR은 일반적으로 용해도가 낮아, 헥사메틸포스포아미드 (HMPA)를 용매로서 사용할 필요가 종종 있었다. HMPA는 인간에게 발암성인 것으로 의심되며, 이의 사용은 많은 나라에서 금지되어 있다. LR이 가지고 있는 부가적인 문제점은, 화합물 자체의 강하고 불쾌한 냄새와, 원하는 반응 산물로부터 분리하기 어려운 (종종 컬럼 크로마토그래피가 필요함) 고약한 냄새의 부산물이 반응 동안에 형성되는 경향이 있다는 점이다.
- [0004] 옥소기-함유 화합물의 개선된 티오회 방법 뿐만 아니라 이러한 방법에 사용되는 개선된 티오회제에 대한 필요성이 여전히 존재하는 것으로 보인다.

선행기술문헌

비특허문헌

- (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.; Retuert, 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.; Römming, C. Tetrahedron 1982, 38, 993-1001.
- (8) Ley, S. V.; Leach, A. G.; Storer, R. I. J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 2001, 358-361.
- (9) Stoyanov, S.; Petkov, I.; Antonov, L.; T. Stoyanova; Karagiannidis, P.; Aslanidis, P. Can. J. Chem. 1990, 68, 1482-1489.
- (10) Hino, T.; Suzuki, T.; Nakagawa, M. Chem. Pharm. Bull 1974, 22, 1053-1060.
- (11) Baumann, E.; From, E. Ber. 1889, 22, 2600-2609.
- (12) Stanfield, J. A.; Reynolds, L. B. J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 2878-2880.
- (13) Böttcher, B.; Bauer, F. Liebigs Ann. Chem. 1951, 574, 218-226.
- (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, 1988, 1499-1502.

[0005]

발명의 내용

[0006]

본 발명의 제1 측면에 따르면, 티오회된 반응 산물을 수득하는 반응에서, 결정질 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 을 티오회제로서 사용함으로써 화합물에서 $>C=O$ (I)기를 $>C=S$ (II)기 또는 상기 (II)기의 호변이성질체 형태로 변환시키는 방법이 제공된다.

[0007] 다른 측면에 따르면, 결정질 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 인 티오화제가 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0008] 도 1은 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 의 (A) 분자 구조 및 (B) 결정 구조를 나타낸 것이다.

도 2는 피리디늄 디히드로젠모노티오포스페이트의 (A) 분자 구조 및 (B) 결정 구조를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0009] 본 발명자들은 X-선 분석에 의해 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 의 결정 구조를 측정하였으며, 이에 관한 상세한 사항은 실험 부분에서 제공된다. 상기 화합물의 분자 구조의 Ortep 그림은 도 1에 나타낸다. 분자들은 여러 개의 반데르발스 인력 (van der Waals interactions)을 통해 결속된다. 가장 강한 반데르발스 인력 (C-H...S)은 분자들을 c-축에 결속하고 이 축을 따라 사슬을 무한정으로 연결한다. 충전 계수 (packing coefficient) (단위-셀에서 반데르발스 공간을 차지하는 백분율)는 67.7 %로, 이는 효율적인 분자 골격 (framework)이 고체 상태로 있음을 나타낸다. 분자 충전은 방향족 π 쌓임 (π stacking)에 의해 촉진된다. 2개의 인접한 방향족 부분의 평면 간의 거리는 대략 3.5 Å이다.

[0010] 진술한 바와 같이, 본 발명은 결정질 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 으로 이루어진 티오화제를 제공한다. 매우 유리하게는, 상기 제제는 장기간 보관가능하며, 더욱이 기존의 티오화제에 존재하는 (inherent) (P_4S_{10} 으로부터의) 불순물이 피리딘 모액을 통해 제거되기 때문에, 이들 불순물이 존재하지 않는다.

[0011] 순도가 개선되어, 더 깨끗한 티오화 산물 및 더욱 용이한 후속 처리를 제공할 것이다. 특정한 이점은, 상기 티오화제가 아세토니트릴 및 디메틸설포나 같은 용매로 옮겨질 수 있다는 점이다.

[0012] 실제로, 쓰비터이온성 결정질 화합물은 가열 (hot) 아세토니트릴에서 양호한 용해도, 및 가열 피리딘에서 양호한 용해도를 가진다. 상기 화합물은 또한, 환형 설포나, 또는 디메틸설포나 같은 저급 알킬 설포나에서도 양호한 용해도를 가진다.

[0013] 본 발명의 방법의 일 실시 양태에서, 티오화제, 및 티오화되는 화합물은 상기 화합물 및 상기 티오화제용 액체 용매 매질에서 반응할 수 있다. 즉, 상기 티오화제는 액체 용매 매질에서 용해되어 사용된다.

[0014] 본 발명의 방법의 일 실시 양태에서, 상기 티오화제는 용융물로 사용되며, 티오화될 화합물과 혼합된다. 이 실시 양태에서, 상기 티오화제는 이의 용융점 (167-169 °C)으로 가열되며, 티오화될 화합물은 가열 전, 후, 또는 도중에 티오화제와 혼합된다.

[0015] 용매 매질은 반양성자성 (aprotic) 용매로부터 선택되어야 한다. 일 실시 양태에서, 상기 액체 용매 매질은, 실온에서 액체이며 60-200 °C, 예를 들어 60-100 °C와 같은 적합한 반응 온도로 가열될 수 있는 유기 용매로, 예컨대 실온에서 액체이며 (용융점 -42 °C) 비점이 82 °C인 아세토니트릴이다. 이 경우, 결정질 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$, 및 티오화될 화합물은 둘 다 유기 용매에서 용해되며, 선택적으로는 예를 들어 가열 환류된다.

[0016] 일 실시 양태에서, 결정질 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 은, 용매 매질 및 결정질 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 의 용융점 이하의 온도에서 상기 용매 매질과 혼합되며, 혼합물은 가열되어, $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 이 상기 액체 용매 매질 중에 용해된 액체 용액이 수득된다.

[0017] 티오화될 화합물은 과정 중 어느 때든지, 예를 들어, 용융 및/또는 용해 전 또는 후에, 반응 혼합물의 다른 성분들과 혼합될 수 있다.

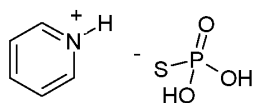
[0018] 예를 들어, 디메틸설포나 용융점은 107-109 °C이다. 용융된 디메틸설포나가 반응용 액체 용매 매질로서 사용되는 경우, 결정질 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 및 고체 디메틸설포나는 예를 들어, 실온에서 혼합된 다음 약 109 °C 이상의 온도로 가열되며, 이 온도에서 액체 디메틸설포나 중 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 의 용액이 수득된다. 이 반응 매질에서, 옥소기를 함유하는 화합물의 티오화가 수행될 수 있다.

[0019] $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 의 유리한 특징은, 예를 들어 60-100 °C와 같은 더 낮은 온도도 사용될 수 있지만, 100 °C 이상, 예를 들어 100-200 °C, 115-180 °C, 또는 150-175 °C, 특히 165-175 °C의 온도에서 티오화 반응을 수행할 수 있

게 하는, 열적 안정성이다. 일부 실시 양태에서, 상기 반응은 액체 용매 매질의 비점에서 수행된다.

[0020] 현재로서는, 액체 용매 매질에서 용해된 후에 화합물을 티오화하는 것이 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 자체인지, 또는 일부 다른 매개자인 반응성 종 (species)으로의 분해를 통해 반응이 진행되는지는 분명하지 않다. 그러나, 본 발명의 목적을 위해, 반응의 정확한 메커니즘이 필수적인 것은 아니며, 용해된 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 이 용해된 화합물과 반응할 수 있다는 사실로써, 바람직한 티오화된 산물을 제공하는 임의의 가능한 매개물에 의한 반응의 진행을 포함하고자 한다.

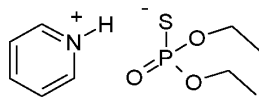
[0021] 수용성 또는 양성자성 용매, 예를 들어 메탄올 또는 에탄올과 같은 저급 알코올의 존재 하에, $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 은 대규모의 분해를 신속하게 수행한다. 예를 들어, 아세토니트릴 중 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 의 가열 용액/현탁액에 물을 첨가하면, 하기 화학식의 피리딘 및 포스포티오산의 염, 즉 피리디늄 디히드로젠모노티오포스페이트의 투명한 용액이 생성될 것이다.



[0022]

[0023] 이 염은 물에서 쉽게 용해되며, 이의 신속한 형성 (ready formation) 및 높은 용해도는 유리하게는 본 발명의 티오화된 반응 산물, 예를 들어 티오아미드의 후속 처리 동안에 사용될 수 있다. 그래서, 본 발명의 전형적인 반응에서, 아미드 4당량은 건조 아세토니트릴 중 결정질 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 1.1 당량과 함께 가열되며, 후속처리와 관련하여 잔여의 티오화제는 물의 첨가에 의해 쉽게 제거된다.

[0024] $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 은 또한, 알코올로 처리될 때 분해될 것이며; 예를 들어, $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 을 에탄올로 처리하면 하기 화학식의 피리디늄 0,0-디에틸디티오포스페이트가 수득된다.



[0025]

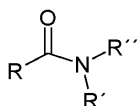
[0026] 따라서, 본 발명의 한 가지 이점은, 양성자성 용매, 예를 들어 물 또는 에탄올과 같은 저급 알코올로 잔여의 티오화제 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 을 처리하면, 이로부터 바람직한 티오화된 산물이 쉽게 분리된다는 점이다.

[0027] 따라서, 본 발명의 일 실시 양태에서, 화합물 및 결정질 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 용의 액체 용매 매질에서 상기 결정질 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 을 상기 화합물과 혼합하여 화합물 및 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 의 액체 용액을 수득하는 단계, 및 상기 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 및 상기 화합물이 상기 용액에서 서로 반응할 수 있게 한 후 상기 용액에 양성자성 용매를 첨가하는 단계를 포함하는, 화합물을 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 과 접촉시킴으로써 화합물의 $>C=O$ (I)기를 $>C=S$ (II)기 또는 상기 (II)기의 호변 이성질체 형태로 변환시켜 티오화된 반응 산물을 수득하는 방법이 제공된다.

[0028] 양성자성 용매를 상기 용액에 첨가한 후, 잔여의 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 의 분해로 생성된 염은 예를 들어 수용액 또는 물을 사용한 추출에 의해, 티오화된 화합물로부터 쉽게 분리될 것이다. 일부 실시 양태에서, 물과 같은 양성자성 용매를 첨가하면, 티오화된 반응 산물이 침전될 것이며, 이후 예를 들어 단순 여과에 의해 수성상으로부터 분리될 수 있다. 반응 산물을 추가로 정제하는 것은 예를 들어, 재결정화에 의해 선택적으로 수행될 수 있다.

[0029] $>C=S$ (II)기로 변환되는 $>C=O$ (I)기는 예를 들어, 케톤 또는 아미드 작용기에 존재할 수 있으며, 하나 또는 여러 개의 작용기를 포함하는 화합물에 존재할 수 있으며, 이 경우 하기 실시예에서 나타내는 것처럼 선택적인 티오화가 달성될 수 있다.

[0030] 일 실시 양태에서, (I)기는 예를 들어, 하기 화합물에서 아미드 작용기 $-C(O)-N<$ 에 존재한다:

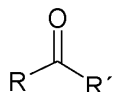


[0031]

[0032] (상기 식에서, R은 예를 들어, C1-C12 히드로카르빌로부터 선택될 수 있으며, R' 및 R''는 독립적으로 H 및 C1-C12 히드로카르빌로부터 선택될 수 있거나, 또는 R 및 R' 및/또는 R' 및 R''는 이들이 부착되는 아미드 탄소 및/또는 질소와 함께 서로 결합되어, 1개 또는 여러 개의 부가적인 헤테로원자, 예를 들어, O, N 및 S로부터 선택되는 1개 또는 여러 개의 헤테로원자를 선택적으로 포함하는 모노- 또는 폴리시클릭 고리, 예를 들어, 모노- 또는 폴리시클릭 5-20원 고리를 형성할 수 있으며, 상기 고리는 포화 또는 불포화될 수 있고 방향족 또는 비-방향족일 수 있음).

[0033] 일 실시 양태에서, 화합물은 펩티드, 올리고펩티드 또는 폴리펩티드이며, 예를 들어, 백본에 1개 내지 10개의 (I)기, 또는 1개 내지 5개의 옥소기 (I)을 포함하는 펩티드이다.

[0034] 일 실시 양태에서, (I)기는 예컨대 하기 화합물에서 케톤 작용기에 존재한다:



[0035]

[0036] (상기 식에서, R 및 R'는 독립적으로 H 및 C1-C12 히드로카르빌로부터 선택될 수 있거나, 또는 케톤 탄소와 함께 서로 결합되어, 1개 또는 여러 개의 헤테로원자, 예를 들어, O, N 및 S로부터 선택되는 1개 또는 여러 개의 헤테로원자를 선택적으로 포함하는 모노- 또는 폴리시클릭 고리, 예를 들어, 모노- 또는 폴리시클릭 5-20원 고리를 형성할 수 있으며, 상기 고리는 포화 또는 불포화될 수 있고 방향족 또는 비-방향족일 수 있음).

[0037] R, R' 및 R'' 기는 선택적으로 및 독립적으로 하나 이상의 치환기, 예를 들어 하나 이상의 부가적인 옥소기 또는 하나 이상의 다른 작용기에 의해 치환될 수 있다.

[0038] (I)기가 케톤 작용기에 존재하는 경우, 바람직하게는 화합물에 하나 이상의 전자공여기가 존재하여, (I)기의 전자 밀도를 증가시켜야 한다. 이러한 전자공여기 (EDG)는 예를 들어, 비공유 전자쌍을 가지며, EDG와 케토기 사이에 위치하는 하나 또는 여러 개의 이중 결합을 통해 상기 전자쌍이 비편재화됨으로써 케토기의 전자 밀도를 증가시킬 수 있는 기일 수 있다. 케토기의 전자 밀도는 또한 유도 효과에 의해 증가할 수 있다.

[0039] 본 발명의 티오화 반응의 산물은 $>C=S$ (II)기 또는 이의 호변이성질체, 예를 들어 $>C=C(SH)-$ 기를 포함하는 티오화된 화합물이다.

[0040] 결정질 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 은 바람직하게는, 전환되는 (I)기에 대해, (I)기 1몰 내지 4몰 당 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 1몰, 예를 들어, (I)기 2몰 내지 4몰 당 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 1몰, 특히 (I)기 3몰 내지 4몰 당 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 1몰의 몰비로 혼합된다.

[0041] 따라서, (II)기로 변환되는 (I)기를 하나 이상 포함하는 화합물의 경우, 상기 화합물에 대한 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 의 몰비는 따라서 더 높을 것이다. 예를 들어, 화합물이 2개의 (II)기로 변환될 2개의 (I)기를 포함하는 경우, 결정질 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 은 바람직하게는 화합물 0.5몰 내지 2몰 당 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 1몰, 예를 들어 화합물 1몰 내지 2몰 당 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 1몰, 또는 화합물 1.5몰 내지 2몰 당 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 1몰의 몰비로, 티오화된 화합물과 혼합된다.

[0042] 일반적으로, 예를 들어 케톤 작용기로부터 선택되는 n개의 작용기 및 아미드 작용기, 예를 들어 n개의 아미드 작용기를 포함하는 화합물의 경우, $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 과 화합물 사이의 몰비는 $n/4$ 내지 n, 또는 $n/4$ 내지 $n/2$, 예를 들어, $n/4$ 내지 $n/3$ 일 수 있다.

[0043] $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 의 티오화제로서의 유리한 특징은 이의 선택성이다. 그래서, 예를 들어 카르복실 에스테르 작용기는 일반적으로 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 과 반응하지 않으며, 따라서, 본 발명은 카르복실 에스테르 작용기도 포함하는 화합물에

서 예를 들어 아미드 또는 케토 작용기를 선택적으로 티오화하는 방법 또한 제공한다.

[0044] 본 발명은 하기의 비-한정적인 실시예에서 더 설명될 것이다.

[0045] 실시예 1

[0046] 결정질 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$

[0047] 테트라포스포러스 테카설파이드 (P_4S_{10} , 44.5 g, 0.1 mol)를 교반 장비를 사용해 80 °C에서 건조 피리딘 (560 mL)에 나누어서 첨가하였다. 환류 (1h) 후에, 투명한 황색 용액을 수득하였고, 상기 용액을 냉각되게 방치한 경우 담황색 결정이 침착되었다. 2시간 후, 결정을 수집하고, 건조 아세토니트릴로 세정한 다음 마지막으로 (농축 황산이 들어 있는 비이커를 포함하는) 건조기로 옮겨, 여분의 피리딘을 제거하였다. 수율 62.3 g (84%), mp: 167-169 °C, IR ν_{max} : 3088, 3040, 1608, 1451, 1197, 1044, 723, 668 cm^{-1} ; 도 1 참조.

[0048] 피리디늄 디히드로젠모노티오포스페이트

[0049] 결정질 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ (3.80 g, 10 mmol)을 물 (1.0 mL)을 포함하는 아세토니트릴 (35 mL) 중 환류 온도에서 가열 하였다. (3분 이내에 수득한) 투명한 용액을 농축시키고, 산물을 결정으로 만들었다. 3.15 g, (79%). 결정은 X-선 결정학에 적합하였다. mp: 110-120 °C, H_2S 의 발생과 함께 분해; 1H NMR (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); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $DMSO-d_6$) δ 124.7 (d), 138.5 (d), 147.8 (d); 도 2 참조.

[0050] 피리디늄 0,0-디에틸디티오포스포네이트

[0051] 결정질 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ (1.0 g)을 환류에서 에탄올 (5 mL) 중에 5분간 가열하고, 투명한 용액을 증발시켜, 오일을 수득하였으며, 이 오일은 곧 고체화하였다 (100%).

[0052] IR ν_{max} : 2976, 2891, 1630, 1600, 1526, 1479, 1383, 1020, 920, 748, 681 cm^{-1}

[0053] 1H NMR (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); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $DMSO-d_6$) δ 16.1 (q, $^3J_{C-P}$ = 8.8 Hz), 59.8 (t, $^2J_{C-P}$ = 7.1 Hz), 127.2 (d), 142.5 (d), 146.0 (d).

[0054] 실시예 2

[0055] (S)-11-티옥소-2,3,11,11a-테트라히드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-5- (10H)-온 (표 1, 항목 17).

[0056] 2,3-디히드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-5,11(10H,11aH)-디온 (4.0 g, 20 mmol)의 MeCN-용액 (200 mL)에 결정질 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ (2.3 g, 6 mmol)을 첨가하고, 60 °C에서 3시간 동안 가열하였으며, 그러는 동안 황색 침전물이 형성되었다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 방치하여, 완전히 침전되게 하였다. 산물을 진공-여과하고 소량의 냉각 MeCN으로 세정하여, 표제 화합물 (3.9 g, 85 %)을 담황색 고체로서 수득하였다. mp 268-270 °C; $[\alpha]_D^{23} +971^\circ$ (c 0.16, MeOH); IR ν_{max} : 3170, 2979, 1616, 1602, 1477, 1374, 1271, 1141, 831, 813, 752 cm^{-1} ;

[0057] 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) 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); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $DMSO-d_6$) 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).

[0058] 실시예 3

[0059] 글리신 유래의 2,5-피페라진디티온 (표 2, 항목 1).

- [0060] 글리신 (1.50 g, 20 mmol), 결정질 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ (9.12g, 28 mmol) 및 디메틸설펜 (8.0 g)을 165-170 °C에서 1 시간 동안 가열하였고, (냉각 후의) 반응 혼합물을 끓는 물로 30분 동안 처리하였다. 수득한 갈색 고체를 에탄올/DMF로부터 재결정화하였다. 1.85 g (63 %) mp 284 °C; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.19 (s), 10.7 (s); ^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6) δ 54.4 (q), 191.9 (s).
- [0061] **실시예 4**
- [0062] **2,5-피페라진디온 유래의 2,5-피페라진디티온 (표 2, 항목 2).**
- [0063] 2,5-피페라진디온 (2.28 g, 20 mmol) 및 결정질 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ (2.28 g, 8 mmol)을 아세토니트릴 (50 mL) 중 환류에서 2시간 동안 가열하였으며, 이때 혼합물을 농축시키고 물을 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 형성된 고체를 수집하였다. 2.63 g (90 %). 용융점 및 NMR 데이터는 글리신 유래의 2,5-피페라진디티온에 대해 상기에서 보고한 데이터와 동일하다 (표 2, 항목 1).
- [0064] **S,S'-1,4-디아세틸-2,5-비스-아세틸티올로-1,4-디히드로피라진, 35.**
- [0065] 상기 2,5-피페라진디티온 (1.46 g, 10 mmol)을 환류 온도에서 아세트산 무수물 (20 mL) 중에 2시간 동안 가열하였고, 반응 혼합물을 농축시키고, 디이소프로필 에테르로 처리하였다. 2.06 g (93 %), mp 190-192 °C; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.17 (s, 6H), 2.45 (s, 6H), 6.99 (s, 2H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6) δ 22.2 (q), 29.4 (q), 117.0 (s), 131.6 (d), 166.3 (s), 193.7 (s); $C_{12}H_{14}N_2O_4S_2$ 에 대해 계산된 원소 분석, C, 45.75; H, 4.48; N, 8.88. 측정 (found) C, 45.90; H, 4.32; N, 8.71.
- [0066] **테트라설파이드, 25의 환원성 절단.**
- [0067] 3,3'-디인돌릴-2,2'-테트라설파이드 **25**, (3.58 g, 10 mmol)를 THF, 50 mL 중에 용해시키고, THF (75 mL) 중 $NaBH_4$ (1.50 g, 40 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. H_2S 를 포함하는 기체가 발생하였고, 상기 반응 혼합물을 아르곤 분위기, 40-45 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 2가 음이온 (dianion) **26**을 포함하는 이러한 공기-민감성 (air-sensitive) 용액은 보관하지 않고, 후술하는 작업에 의해 바로 변환시켰다.
- [0068] **2,2'-비스(메틸티오)-1*H*,1'*H*-3,3'-바이인돌.**
- [0069] MeOH (15 mL) 중에 용해된 디메틸 설페이트 (1.51 g, 12 mmol)를 테트라설파이드 **25** (5 mmol)의 환원성 절단에 의해 수득한 용액에 25 °C에서 적가하였다. 일정한 기간 (1시간) 동안 교반한 후, 용액을 증발시키고 물로 처리하였다. 미정제 (crude) 고체를 MeOH-물로부터 결정화하여, 황색 고체 (0.45 g, 57%)를 수득하였다. mp 184-186 °C; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 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); ^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6) δ 18.0 (q), 110.8 (s), 110.9 (d), 119.0 (d), 119.2 (d), 121.5 (d), 128.0 (s), 129.1 (s), 137.0 (s).
- [0070] **시클로디설파이드, 23의 합성.**
- [0071] 테트라설파이드 **25**의 환원성 절단에 의해 수득한 용액에 물 (50 mL)을 첨가한 후, 공기와 접촉시킨 채 24시간 동안 교반하였다. 형성된 황색 고체를 수집하고, 아세토니트릴-DMF 4:1로부터 결정화하여, 여전히 DMF를 포함하는 고체 2.20 g (77%)을 수득하고, 감압 하에 건조시켜 상기 DMF를 제거하였다. mp >227-228 °C.
- [0072] 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.04-7.08 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.33-7.51 (m, 1H), 12.16 (s, 1H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6) 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).
- [0073] **실시예 5**
- [0074] **160 °C에서 옥스인들의 티오화에 의한 시클로디설파이드 23 (표 3, 항목 13).**
- [0075] 옥스인돌 (1.33 g, 10 mmol) 및 결정질 $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ (1.52 g, 4 mmol)을 디메틸설펜 (4.0 g)으로 온열한

(warmed) 다음, 160 °C에서 5분 동안 가열하였다. 용융물을 냉각되게 방치한 다음 물로 가열하였다. 형성된 고체를 아세트니트릴-DMF 4:1로부터 결정화하여, 1.37 g (92 %) mp > 227-228 °C를 수득하였다. 이 물질은 테트라설파이드 **25**의 환원성 절단을 통해 수득한 물질과 동일하였다.

[0076] **3,3'-바이티오-옥스인돌, 27.**

[0077] 테트라설파이드 **25**의 환원성 절단으로부터 수득한 용액을 AcOH로 산성화시킴으로써, 표제 화합물이 황색 침전물로서 신속하게 형성되었다. 2.52 g (85 %). 이를 아세트니트릴로부터 재결정화하였다. mp 180 °C 분해. 이 분자는 공기 산화에 민감성이다.

[0078] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.66 (s, 2H), 6.85-6.91 (m, 4H), 6.96-6.98 (m, 2H), 7.07-7.13 (m, 2H), 13.06 (s, 2H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6) 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). $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}_2$ 에 대해 계산된 원소 분석; C, 64.60, H, 4.08, N, 9.43 측정 C, 64.26, H, 3.99, N, 9.31.

[0079] **실시예 6**

[0080] **메틸 5-머캅토-4-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트, 34b.**

[0081] 디에스테르 **33a** (2.13g, 10 mmol) 및 결정질 $\text{P}_2\text{S}_5 \cdot 2\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ (1.14g, 4 mmol)을 환류 온도에서 아세트니트릴 (50 mL) 중에 1시간 동안 가열하였다. 25 mL로 농축시킨 후, 물을 첨가하고, 형성된 고체를 수집하고, 2-프로판올로부터 결정화하였다. 1.85g (81%) mp. 185-187 °C; IR ν_{max} : 3273, 2954, 1742, 1724, 1707, 1681, 1562, 1440, 1341, 1269, 1200, 1173, 1117, 1080, 1003, 782 cm^{-1} ; ^1H NMR (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); ^{13}C NMR (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), 126.9 (s), 139.9 (s), 164.4 (s), 171.1 (s) $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$ 에 대한 원소 분석; C, 49.37, H, 5.38, N 5.75 측정 C, 49.25, H, 5.46, N, 5.61.

[0082] **실시예 7**

[0083] **3-(1H-인돌-3-일)-3,3'-바이인돌린-2-티온 (표 3, 항목 9).**

[0084] 3-(1H-인돌-3-일)-3,3'-바이인돌린-2-온 (728 mg, 2 mmol), 결정질 $\text{P}_2\text{S}_5 \cdot 2\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ (228 mg, 0.6 mmol) 및 디메틸 설펜 (3.05 g)을 20분 동안 가열 (165-170 °C)하였다. 용융물을 냉각되게 방치한 다음, 물에서 10분 동안 가열하였다. 형성된 고체를 수집하였다. 766 mg (94 %), mp >260 °C. ^1H NMR (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); ^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6) 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), 129.1 (d), 139.2 (s), 143.0 (s), 143.5 (s), 145.3 (s, 2C), 208.4 (s). $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}$ 에 대한 원소 분석; C, 75.96, H, 4.51, N, 11.07; 측정 C, 76.10, H, 4.46, N, 11.00.

[0085] 가열 아세트니트릴에서 용해된 결정질 $\text{P}_2\text{S}_5 \cdot 2\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ 을 사용한 본 발명에 따른 수많은 티오화 반응의 결과는 표 1에 열거하였다. 예시된 반응에서, 결정질 $\text{P}_2\text{S}_5 \cdot 2\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$: 티오화될 화합물의 비는 1.1:4였다. 일부 경우에, LR과 직접 비교하였다. 예를 들어, ϵ -카프로락탐 및 $\text{P}_2\text{S}_5 \cdot 2\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ 은 5분 이내에 상응하는 티오아미드를 제공하였으나, LR은 더 빨리 티오화한다. 실제로, 가열 아세트니트릴 중 LR의 현탁액은 ϵ -카프로락탐의 첨가에 의해 적정할 수 있다. LR을 증가하는 본 발명의 티오화제의 이점은 본래, 본 발명의 티오화제가 더 제조하기 쉬우며, (충분히 순수한 경우) 무취라는 점과, 티오화된 산물이 매우 순수하다는 점이다. 본원에서 기술된 실시예에서, 1차 아미드로부터 니트릴의 형성은 전혀 문제가 되지 않았다. 이러한 유형의 부반응은 티오화제 LR이 사용되는 경우^{7,8}, 종종 문제가 될 수 있다. $\text{P}_2\text{S}_5 \cdot 2\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ 을 사용한 예시된 케톤의 티오화는 양호하게 수행되었다 (표 2, 항목 3 및 4). 케토 유도체 **20a** 및 **21a**는, 본 발명의 티오화제가 가열 피리딘에서 사용되거나 또는 용융물로서 사용되는 경우, 또는 심지어 디메틸설펜과 함께 가열되는 경우 더 양호하게, 각각 **20b** 및 **21b**로



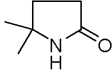
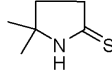


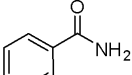
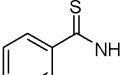
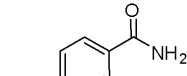
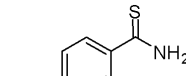
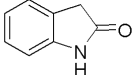
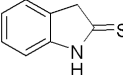
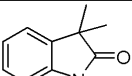
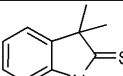
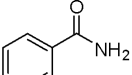
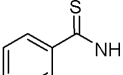
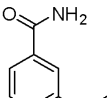
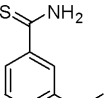
전환될 수 있다 (표 1, 항목 20 및 표 3, 항목 3).

[0086] 3,3-디메틸옥스인돌 (항목 7, 표 1)의 티오화가 우수한 수율을 제공하는 반면, 부모 (parent) 화합물인 옥스인돌 (항목 6, 표 1)은 용인할 수 없을 정도로 낮은 수율 (~ 10%)을 제공하였다. 본원에서, 용해도가 낮은 착체의 형성이 문제의 원인인 것으로 보인다. 3,3-디인돌릴인돌린-2-티온의 합성 또한 실패하였지만, 디메틸설포늄염으로서 사용한 경우에는 합성될 수 있었다 (표 3 참조). 3-히드록시-2-피리돈의 티오화는 복잡하지 않게 잘 수행되어, 흥미로운 부류의 3-히드록시-2-(1H)-피리딘티온을 제공하였으며, 이는 몇 가지 유형의 금속 착체 (예를 들어, Zn^{2+})의 경우 당뇨병에 대한 어느 정도의 희망을 보이는 것으로 보고되었다.

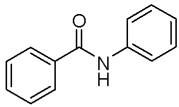
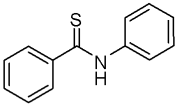
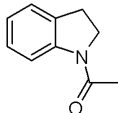
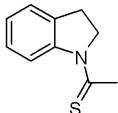
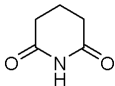
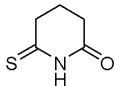






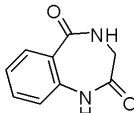
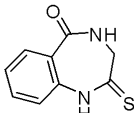
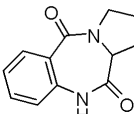
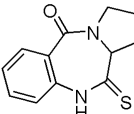
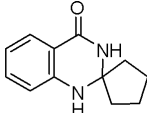
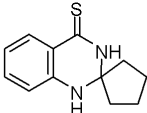
[0087] 하나 이상의 카르보닐기가 출발 물질에 존재하는 경우 선택성이 달성될 수 있었다. 따라서, 모노티오화된 분자 (표 1, 항목 12, 16 및 17)는 양호한 수율로 수득될 수 있었다. 피페리딘-2,6-디온의 티오화로써 가열 아세트 니트릴에서 모노티오화된 산물을 수득한 반면, 가열 피리딘 중 과량의 티오화제를 사용할 경우 완전히 티오화된 산물을 수득할 수 있었다.

표 1

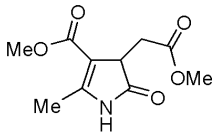
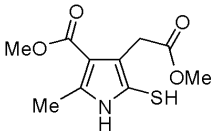
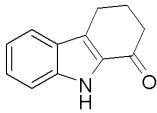
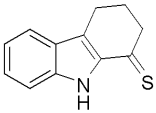
표 1. 가열 (hot) MeCN 에서의 본 발명의 티오화제를 이용한 아미드의 티오화

항목	아미드	티오아미드	수율 (%)	Mp °c
1			98	114-116
2			98	115-116
3			99	105.5-106.5
4			85	117
5			88	147-148
6			저수율 비교) 표 3, 항목 13	144-145
7			94	106-107
8			90	195
9			82	164-165

[0088]

항목	아미드	티오아미드	수율 (%)	Mp °c
10			96	99-100
11			92 ^a	110 ^a
12			85	130-132
13			90	92-93
14			72	127-128
15			65	141
16			63	277-280
17			87	268-270
18			89	210-212 (decomp.)

[0089]

항목	아미드	티오아미드	수율 (%)	Mp °c
19	 <p>34a</p>	 <p>34b</p>	81	185-187
20	 <p>21a</p>	 <p>21b</p>	79	232

^a 분리한 산물은 2 개의 회전이성질체를 포함하였음.

[0090]

[0091]

Gly-Gly 뿐만 아니라 피페라진-2,5-디온 모두의 티오회로써, 예상대로 디티오회된 산물을 양호한 수율로 수득하였다 (표 2, 항목 1 및 2). 보다 불용성인 산물을 더 특징화하기 위해, 이를 가열 아세트산 무수물에서 아세틸화하여, 테트라아세틸화된 산물 **35**를 수득하였으며, 이는 양호한 NMR 스펙트럼을 쉽게 제공하였다.

표 2

표 2. 가열 피리딘에서의 본 발명의 티오화제를 이용한 티오화

항목	아미드/케톤	티오아미드/티온	수율 (%)	Mp °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 DMF-H₂O로부터 수득함.

[0092]

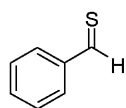
[0093]

상당히 높은 온도 (165-175 °C)에서의 티오화는 예를 들어, 디메틸설포늄 염에 용해된 P₂S₅ · 2C₅H₅N을 사용할 경우 이루어질 수 있었다 (mp 107-109 °C, bp 238 °C). 본 발명의 일부 예시적인 반응의 결과는 표 3에 나타낸다. 한 경우에 (표 3, 항목 6), 산물은 매우 불용성인 디설파이드 **22**로 부분적으로 전환되었다. 유사한 관찰은, 예를 들어 Stoyanov⁹ 및 Hino et al¹⁰에서 언급된 바 있다. Hino 등은, 많은 3-치환된 인돌-2-티온이 상응하는 디설파이드로 쉽게 산화될 수 있음을 발견하였다. 산화성 산물의 형성은 반응을 아르곤 하에 진행시킴으로써 피할 수 있었다.

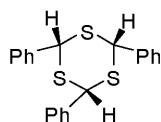
[0094]

벤즈알데하이드는 과거¹¹⁻¹⁶에 여러 번 티오화된 적이 있으며, 산물은 언제나 부적합한 1차 산물 **30**의 삼량체(**29**)로서 분리되었으며, 상기 삼량체 **29**는 실제로, 디메틸설포늄 중 본 발명의 티오화제와 벤즈알데하이드가 반응하

였을 때의 산물이었다.



29

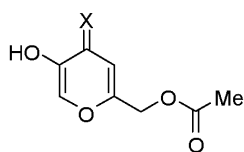


30

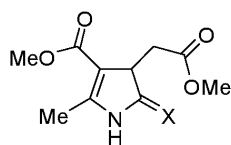
[0095]

[0096]

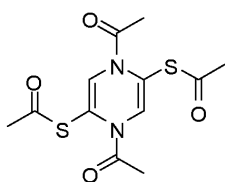
에스테르 카르보닐기는 일반적으로, 티온 **32** (표 1, 항목 17)를 선택적으로 제공하는 코직산 (kojic acid)(**31**)의 모노아세테이트의 티오화 (표 3, 항목 10)에 의해 예시될 수 있는 바와 같이, $P_2S_5 \cdot 2C_5H_5N$ 에 의해 공격받지 않는다. 디에스테르 **33a**의 티오화는 다른 실시예, 즉 피롤-2-티올 유도체 **34b**를 제공하였다.



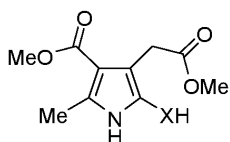
31, X = O
32, X = S



33a, X = O
33b, X = S



35



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

[0097]

[0098]

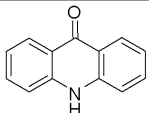
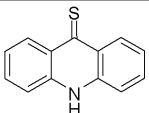
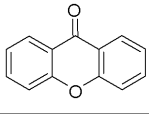
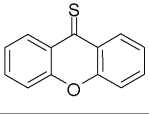
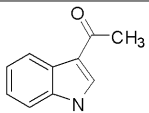
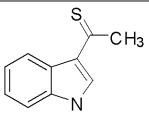
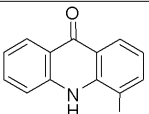
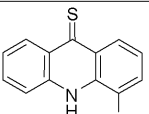
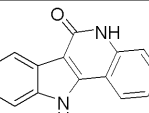
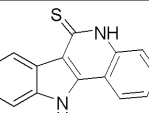
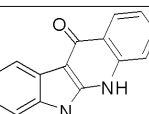
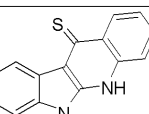
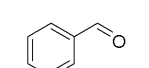
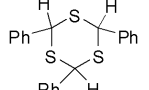
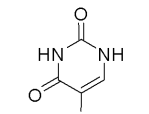
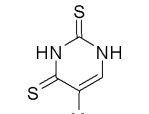
출발 물질은 완전히 호변이성질체 **33a**로서 존재한 반면 (NMR 증거), 산물은 완전히 티올 호변이성질체 **34b**로서 존재하였다. 그러나, 보다 중요하게는 2가지 에스테르 작용기 모두 그대로 보존되었다.

[0099]

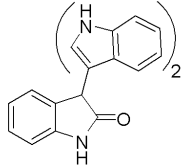
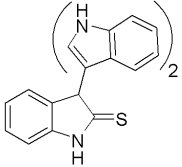
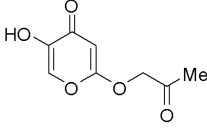
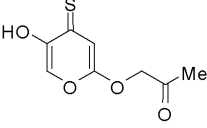
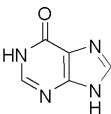
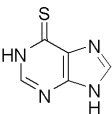
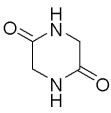
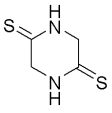
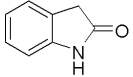
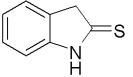
낮은 용해도와 높은 용융점으로 인해, 2,5-피페라진디티온 (표 3, 항목 12)은 특징화하기 어려웠으며, 따라서, 쉽게 용해될 수 있는 테트라아세테이트 **35**를 제조하였다.

표 3

표 3. 165-175 °C 에서 본 발명의 티오화제를 이용한 디메틸설폰에서의 티오화

항목	카르보닐 화합물	티오키르보닐 화합물	수율 (%)	Mp °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
8			78	280-282

[0100]

항목	카르보닐 화합물	티오키아르보닐 화합물	수율 (%)	Mp °c
9			94	>260
10			56	114-115
11			85	>260
12			92 ^a	>284
13			92 ^b	144-145

^a 글리신으로부터 출발함

^b 아르곤 하에서 진행한 실험

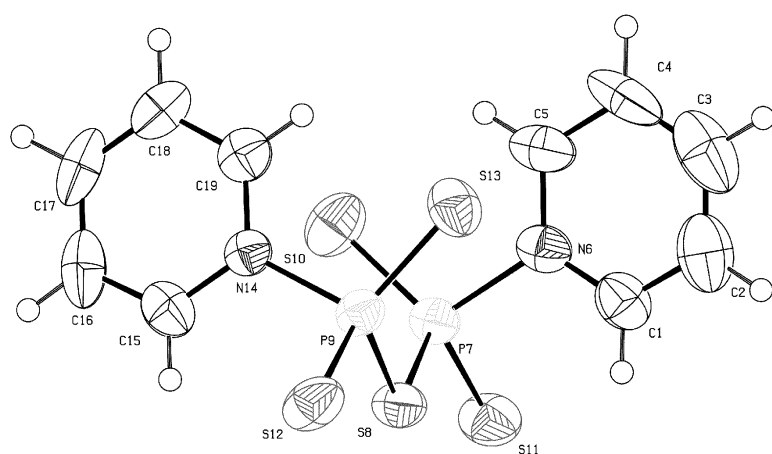
[0101]

[0102]

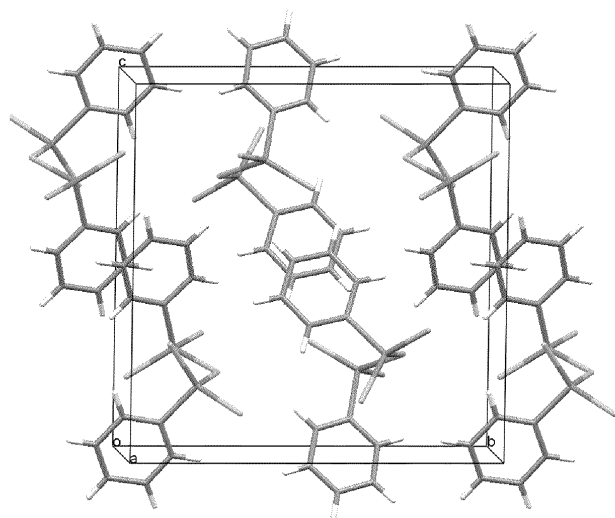
전술한 상세한 설명과 예시적인 실시예를 더 참조하여, 당해 기술분야의 당업자는, 예를 들어, 티오키아르보닐 화합물에 존재할 수 있는 작용기의 측면에서 필요하다면 적합한 반응 조건을 선택하기 위한 일반적인 실험을 이용해, 청구항 전 범위에서 본 발명을 수행할 수 있을 것이다. 예를 들어, 반응은 정상적인 주변 압력에서 또는 아르곤이나 질소와 같은 불활성 분위기에서 수행될 수 있다. 최적화되거나 변화될 수 있는 다른 파라미터는 예를 들어, 용매 매질, 반응 온도 및 반응 시간이며, 모든 이러한 변형 및 변화는 본 발명의 범위에 존재하는 것으로 고려된다.

도면

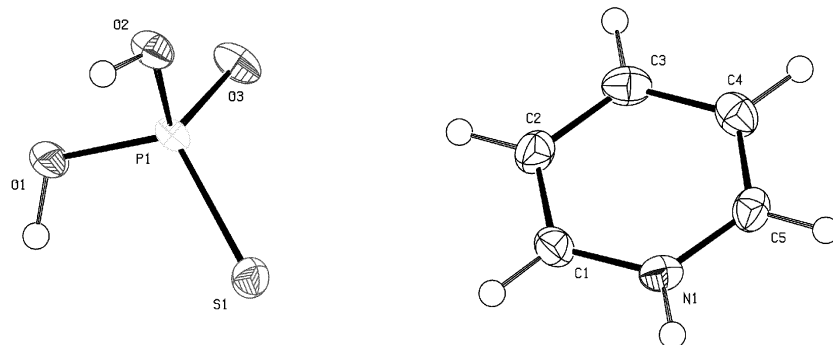
도면1a



도면1b



도면2a



도면2b

