

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 737 680**

51 Int. Cl.:

C07B 45/00 (2006.01) **C07D 239/93** (2006.01)
C01B 25/14 (2006.01) **C07D 241/06** (2006.01)
C07D 213/06 (2006.01)
C07C 325/02 (2006.01)
C07C 327/44 (2006.01)
C07D 207/24 (2006.01)
C07D 209/30 (2006.01)
C07D 211/72 (2006.01)
C07D 211/84 (2006.01)
C07D 213/63 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.02.2012** **E 13175186 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2019** **EP 2650274**

54 Título: **Un procedimiento de tionación y un agente de tionación**

30 Prioridad:

04.02.2011 EP 11153421
04.02.2011 US 201161439522 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.01.2020

73 Titular/es:

VIRONOVA THIONATION AB (100.0%)
Gävlegatan 22
113 30 Stockholm, SE

72 Inventor/es:

PETTERSSON, BIRGITTA;
HASIMBEGOVIC, VEDRAN;
SVENSSON, PER H. y
BERGMAN, JAN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 737 680 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Un procedimiento de tionación y un agente de tionación

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de tionación. Más específicamente, la invención se refiere a un procedimiento para transformar un grupo oxo ($>C=O$) en un compuesto en un grupo tio ($>C=S$) o una forma tautómera de dicho grupo tio.

Antecedentes de la invención

10 En 1951, Klingsberg¹ et al. describieron el uso de P_4S_{10} disuelto en piridina como agente de tionación. La piridina y el P_4S_{10} reaccionan fácilmente para formar un compuesto zwiteriónico sin olor, cuya composición, $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$, fue estudiado tan pronto como en 1967-1968 por químicos inorgánicos alemanes^{2,3}, que establecieron que habían obtenido evidencia de su estructura mediante datos⁴ de RMN de ^{31}P , así como por comparación con moléculas relacionadas.

15 A pesar de las enseñanzas de Klingsberg et al., el agente que se ha usado mayoritariamente en la reacción de tionación de compuestos que contienen un grupo oxo, ha sido el llamado reactivo de Lawesson (nombre IUPAC: 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-ditiona), denominado en lo sucesivo en la presente memoria LR. El LR se introdujo en 1968 para transformaciones en química orgánica y se usó con un número considerable de reaccionantes, tales como amidas y cetonas, que se tionaban con rendimientos aceptables. Sin embargo, el LR como agente de tionación tiene una serie de inconvenientes. Por ejemplo, su estabilidad térmica es mediocre, se ha informado que el LR empieza a descomponerse por encima de $110^\circ C$ ^{5,6}. Además, el LR tiene una solubilidad baja en general, que con frecuencia ha necesitado el uso de hexametilfosforamida (HMPA) como disolvente. Se sospecha que el HMPA es cancerígeno para seres humanos y su uso está prohibido en muchos países. Inconvenientes adicionales del LR son el olor fuerte y desagradable del propio compuesto y el hecho de que durante una reacción tienden a formarse productos secundarios de olor fétido que son difíciles de separar de los productos de reacción deseados (a menudo se requiere cromatografía en columna).

25 Parece que todavía es necesario un procedimiento mejorado para la tionación de un compuesto que contiene un grupo oxo, así como un agente de tionación mejorado para usar en dicho procedimiento.

Resumen de la invención

30 En la presente memoria se describe un procedimiento para transformar un grupo $>C=O$ (I) en un compuesto en un grupo $>C=S$ (II) o una forma tautómera del grupo (II), en una reacción que da un producto de reacción tionado, mediante el uso de $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ cristalino como agente de tionación.

Según un aspecto, por tanto, se proporciona un agente de tionación, que es cristalino, $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$, teniendo dicho $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ cristalino un punto de fusión de $167-169^\circ C$.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra (A) la estructura molecular y (B) la estructura cristalina de $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$.

35 La figura 2 muestra (A) la estructura molecular y (B) la estructura cristalina del dihidrogenomonotiofosfato de piridinio.

Descripción detallada de la invención

40 Los autores de la presente invención han determinado la estructura cristalina del $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ por análisis de rayos X, cuyos detalles se dan en la sección experimental. En la figura 1 se muestra una representación ORTEP de la estructura molecular del compuesto. Las moléculas están unidas entre sí mediante varias interacciones de van der Waals. El contacto de van der Waals más fuerte (C-H...S) une las moléculas entre sí en una cadena infinita a lo largo del eje c. El coeficiente de empaquetamiento (porcentaje de espacio de van der Waals lleno en la celda unidad) es 67,7%, que indica una estructura molecular eficaz en el estado sólido. El empaquetamiento molecular es facilitado por el apilamiento π aromático. La distancia entre los planos de dos restos aromáticos adyacentes es aproximadamente 3,5 Å.

45 Como se ha mencionado en la presente memoria anteriormente, la presente invención proporciona un agente de tionación que consiste en $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ cristalino. Muy ventajosamente, este agente se puede almacenar durante periodos de tiempo largos y además está exento de impurezas inherentes en el agente de tionación convencional debido a que estas impurezas (del P_4S_{10}) son eliminadas por las aguas madre de piridina.

50 La pureza mejorada dará como resultado productos de tionación más limpios y procedimientos de tratamiento más fáciles. Una ventaja particular es el hecho de que el agente de tionación se puede transferir a disolventes tales como acetonitrilo y dimetilsulfona.

Realmente, el compuesto cristalino de ion híbrido tiene bastante solubilidad en acetonitrilo caliente y una buena

solubilidad en piridina caliente. También tiene una buena solubilidad en sulfonas cíclicas o en (alquil inferior)sulfonas tales como dimetilsulfona.

En una realización del procedimiento de la invención, el agente de tionación y el compuesto que se va a tionar se dejan reaccionar en un medio disolvente líquido para el compuesto y para el agente de tionación. En otras palabras, el agente de tionación se usa disuelto en un medio disolvente líquido.

En una realización del procedimiento de la invención, el agente de tionación se usa como un fundido, mezclado con el compuesto que se va a tionar. En esta realización, el agente de tionación se calienta a su temperatura de fusión (167-169°C) y el compuesto que se va a tionar se mezcla con el agente de tionación antes, después o durante el calentamiento.

El medio disolvente se debe seleccionar de disolventes apróticos. En una realización, el medio disolvente líquido es un disolvente orgánico que es líquido a temperatura ambiente y que se puede calentar a una temperatura de reacción adecuada, p. ej., una temperatura de 60-200°C, p. ej., 60-100°C, tal como acetonitrilo que es líquido a temperatura ambiente (punto de fusión -42°C) y tiene una temperatura de ebullición de 82°C. En este caso, el $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ cristalino y el compuesto que se va a tionar se disuelven ambos en el disolvente orgánico, que opcionalmente se calienta, p. ej., a temperatura de reflujo.

En una realización, el $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ cristalino se mezcla con el medio disolvente, a una temperatura inferior al punto de fusión del medio disolvente y del $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ cristalino, y la mezcla se calienta con el fin de obtener una disolución líquida que contiene $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ disuelto en el medio disolvente líquido.

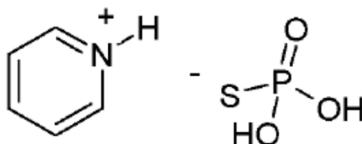
El compuesto que se va a tionar se puede mezclar con los otros componentes de la mezcla de reacción en cualquier punto del procedimiento, p. ej., antes o después de la fusión y/o disolución.

Por ejemplo, la temperatura de fusión de la dimetilsulfona es 107-109 °C. En el caso de que se use dimetilsulfona fundida como medio disolvente líquido para la reacción, se pueden mezclar $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ cristalino y dimetilsulfona sólida, p. ej., a temperatura ambiente, y calentar a una temperatura de al menos aproximadamente 109 °C, momento en el que se obtiene una disolución de $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ en dimetilsulfona líquida. En este medio de reacción, se puede llevar a cabo la tionación del compuesto que contiene grupo oxo.

Una característica ventajosa del $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ es su estabilidad térmica, que permite llevar a cabo la reacción de tionación a temperaturas bastante por encima de 100°C, p. ej., a una temperatura de 100-200 °C, o 115-180 °C, o a una temperatura de 150-175 °C, en particular a una temperatura de 165-175 °C, aunque también se pueden usar temperaturas inferiores, p. ej., 60-100 °C. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo a la temperatura de ebullición del medio disolvente líquido.

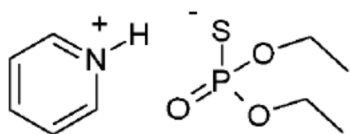
Actualmente no está claro si es el $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ por sí mismo el que, después de disolución en el medio disolvente líquido, tiona el compuesto, o si la reacción se desarrolla por la disociación en alguna otra especie reactiva intermedia. Sin embargo, para el propósito de la presente invención, no es esencial el mecanismo preciso de la reacción, y mediante la indicación de que el $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ disuelto se deja reaccionar con el compuesto disuelto, se pretende incluir una reacción que se desarrolla por cualquier producto intermedio posible que conduzca al producto tionado deseado.

En presencia de agua o un disolvente prótico, tal como un alcohol inferior, p. ej., metanol o etanol, el $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ sufre rápidamente una amplia degradación. Por ejemplo, la adición de agua a una disolución/suspensión caliente de $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ en acetonitrilo dará como resultado rápidamente una disolución transparente de una sal de piridina y ácido fosforotioico, por ejemplo, dihidrogenomonotiofosfato de piridinio, de fórmula



Esta sal es fácilmente soluble en agua y su fácil formación y alta solubilidad se pueden usar ventajosamente durante el tratamiento del producto de reacción tionado de la invención, p. ej., tioamidas. Por lo tanto, en una reacción típica de la invención, se calientan 4 equivalentes de una amida con 1,1 equivalentes de $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ cristalino en acetonitrilo caliente y en relación con el tratamiento, se separa fácilmente cualquier agente de tionación restante por adición de agua.

El $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ también se descompondrá cuando se trate con alcoholes, p. ej., el tratamiento de $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ con etanol da el O,O-dietilditiofosfonato de piridino de fórmula



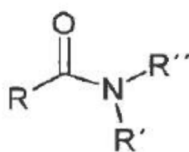
Por lo tanto, una ventaja de la presente invención es que el producto tionado deseado se separa fácilmente de cualquier agente de tionación restante $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ por tratamiento con un disolvente prótico, tal como agua o un alcohol inferior, p. ej., etanol.

- 5 Por lo tanto, en una realización de la invención, se proporciona un procedimiento para transformar un grupo $>C=O$ (I) en un compuesto en un grupo $>C=S$ (II) o una forma tautómera del grupo (II), poniendo el compuesto en contacto con $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ para así obtener un producto de reacción tionado; que comprende mezclar $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ cristalino con dicho compuesto en un medio disolvente líquido para el compuesto y para el $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ cristalino, para obtener así una disolución líquida del compuesto y $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$, y dejar que el $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ y el compuesto reaccionen entre sí en la disolución, seguido de la adición de un disolvente prótico a la disolución.

Después de añadir un disolvente prótico a la disolución, la sal resultante de la descomposición de cualquier $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ restante se separará fácilmente del compuesto tionado, p. ej., por extracción con una disolución acuosa o con agua. En algunas realizaciones, la adición de un disolvente prótico tal como agua, dará como resultado la precipitación del producto de reacción tionado, el cual después se puede separar de la fase acuosa, p. ej., por una simple filtración. Se puede llevar a cabo opcionalmente la purificación adicional del producto de reacción, p. ej., por recristalización.

El grupo $>C=O$ (I) que se va a transformar en un grupo $>C=S$ (II) puede estar presente, p. ej., en un grupo funcional cetona o amida, y puede estar presente en un compuesto que comprende uno o varios grupos funcionales, en cuyo caso se puede lograr una tionación selectiva, como se mostrará en los ejemplos en la presente memoria más adelante.

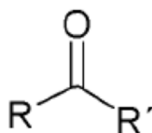
- 20 En una realización, el grupo (I) está presente en un grupo funcional amida $-C(O)-N<$, p. ej., en un compuesto



en donde R, p. ej. se puede seleccionar de hidrocarbilos C_1-C_{12} , y R' y R'' se pueden seleccionar independientemente de H e hidrocarbilos C_1-C_{12} , o en donde R y R' y/o R' y R'' pueden estar unidos entre sí para formar, junto con el carbono y/o nitrógeno de la amida al que están unidos, un anillo mono o policíclico, p. ej. un anillo mono o policíclico de 5-20 miembros, que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos adicionales, p. ej. uno o varios heteroátomos seleccionados de O, N y S, cuyo anillo puede ser saturado o insaturado y aromático o no aromático.

En una realización, el compuesto es un péptido, un oligopéptido o un polipéptido, p. ej. un péptido que comprende 1 a 10 grupos (I) en la cadena principal, o de 1 a 5 grupos oxo (I).

En una realización, el grupo (I) está presente en una función cetona, tal como en un compuesto



30 en donde R y R' , p. ej. se pueden seleccionar independientemente de H e hidrocarbilos C_1-C_{12} , o pueden estar unidos entre sí para formar, junto con el carbono de la cetona, un anillo mono o policíclico, p. ej. un anillo mono o policíclico de 5-20 miembros, que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos, p. ej. uno o varios heteroátomos seleccionados de O, N y S, cuyo anillo puede ser saturado o insaturado y aromático o no aromático.

- 35 Los grupos R, R' y R'' pueden estar opcional e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes, p. ej. uno o más grupos oxo adicionales o uno o más grupos funcionales aparte.

Cuando el grupo (I) está presente en una función cetona, preferiblemente habrá al menos un grupo donador de electrones presente en el compuesto, dando como resultado una mayor densidad electrónica del grupo (I). Dichogrupo donador de electrones (EDG) puede ser, p. ej., un grupo que tiene un par de electrones solitario, capaz de aumentar la densidad electrónica del grupo ceto por deslocalización de dicho par de electrones a través de uno o varios dobles enlaces situados entre el EDG y el grupo ceto. La densidad electrónica del grupo ceto también sepuede aumentar por

efectos inductivos.

El producto de la reacción de tionación de la invención es un compuesto tionado que comprende un grupo $>C=S$ (II) o un tautómero del mismo, p. ej. un grupo $>C=C(SH)-$.

El $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ cristalino preferiblemente se mezcla en una relación molar respecto al grupo (I) que se va a transformar de 1 mol de $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ por 1-4 moles de grupo (I), p. ej. 1 mol de $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ por 2-4 moles de grupo (I), en particular 1 mol de $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ por 3-4 moles de grupo (I). Por lo tanto, en el caso de que el compuesto contenga más de un grupo (I) para transformar en un grupo (II), la relación molar de $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ al compuesto será correspondientemente más alta. Por ejemplo, en el caso de que el compuesto contenga 2 grupos (I) para transformar en 2 grupos (II), el $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ cristalino preferiblemente se mezcla en una relación molar con el compuesto que se va a tionar de 1 mol de $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ por 0,5-2 moles del compuesto, p. ej. 1 mol de $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ por 1-2 moles del compuesto, o 1 mol de $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ por 1,5-2 moles del compuesto.

En general, para un compuesto que contiene n grupos funcionales seleccionados de, p. ej., grupos funcionales cetona y grupos funcionales amida, p. ej. n grupos funcionales amida, la relación molar entre $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ y el compuesto puede ser de n/4 a n, o de n/4 a n/2, p. ej., de n/4 a n/3.

Una característica ventajosa del $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ como agente de tionación es su selectividad. Por lo tanto, por ejemplo, los grupos funcionales éster carboxílico en general no reaccionan con $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ y por lo tanto, la presente invención también proporciona un método para la tionación selectiva de, p. ej., un grupo funcional amida o ceto en un compuesto que también comprende un grupo funcional éster carboxílico.

La invención se describirá con más detalle en los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1

$P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ cristalino

Se añadió decasulfuro de tetrafósforo (P_4S_{10} , 44,5 g, 0,1 mol) en porciones a piridina seca (560 ml) a $80^\circ C$ usando equipamiento con agitación. Después de un periodo de reflujo (1 h) se obtuvo una disolución amarilla transparente, en la que se depositaron cristales amarillo claro cuando se dejó enfriar la disolución. Después de 2 h, se recogieron los cristales, se lavaron con acetonitrilo seco y finalmente se transfirieron a un desecador (que contenía un vaso de precipitados con ácido sulfúrico concentrado) para separar cualquier exceso de piridina, rendimiento 62,3 g (84%), p.f.: $167-169^\circ C$, IR ν_{max} : 3088, 3040, 1608, 1451, 1197, 1044, 723, 668 cm^{-1} ; véase la figura 1.

Dihidrogenomonotiofosfato de piridinio

El $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ cristalino (3,80 g, 10 mmol) se calentó a temperatura de reflujo en acetonitrilo (35 ml) que contenía agua (1,0 ml). La disolución transparente (obtenida en el espacio de 3 min) se concentró y el producto se dejó cristalizar, 3,15 g, (79%). Los cristales eran adecuados para la cristalografía de rayos X, p.f.: $110-120^\circ C$, descomposición, con evolución de H_2S ; RMN 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 (s ancho, 3H); RMN ^{13}C (75,5 MHz, DMSO- d_6) δ 124,7 (d), 138,5 (d), 147,8 (d); véase la figura 2.

O,O-Dietilditiofosfonato de piridinio

El $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ cristalino (1,0 g) se calentó a reflujo en etanol (5 ml) durante 5 min, la disolución transparente se evaporó para dar un aceite que solidificó pronto (100%).

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

RMN 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 ^{13}C (75,5 MHz, DMSO- d_6) δ 16,1 (q, $3JC-P$ = 8,8 Hz), 59,8 (t, $2JC-P$ = 7,1 Hz), 127,2 (d), 142,5 (d), 146,0 (d).

Ejemplo 2

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

A una disolución en MeCN (200 ml) de 2,3-dihidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepina-5,11(10H,11aH)-diona (4,0 g, 20 mmol) se añadió $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ cristalino (2,3 g, 6 mmol) y se calentó a $60^\circ C$ durante 3 h, y durante este tiempo se formó un precipitado amarillo. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche con el fin de que precipitara completamente. El producto se filtró con vacío y se lavó con un poco de MeCN frío para dar el compuesto del título (3,9 g, 85%) en forma de un sólido amarillo pálido, p.f. $268-270^\circ C$; $[\alpha]_D^{23} +971^\circ$ (c 0,16, MeOH); IR ν_{max} : 3170, 2979, 1616, 1602, 1477, 1374, 1271, 1141, 831, 813, 752 cm^{-1} ;

RMN 1H (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 (s ancho, 1H); RMN ^{13}C (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).

Ejemplo 3

2,5-Piperazinaditiona a partir de glicina (Tabla 2, entrada 1).

- 5 Se calentaron glicina (1,50 g, 20 mmol), $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ cristalino (9,12 g, 28 mmol) y dimetilsulfona (8,0 g) a 165-170°C durante 1 h, después de lo cual la mezcla de reacción (después de enfriar) se trató con agua hirviendo durante 30 min. El sólido parduzco obtenido se recrystalizó en etanol/DMF, 1,85 g (63%) p.f. 284°C; RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,19 (s), 10,7 (s); RMN ^{13}C (75,5 MHz, DMSO- d_6) δ 54,4 (q), 191,9 (s).

Ejemplo 4

2,5-Piperazinaditiona a partir de 2,5-piperazinadion (Tabla 2, entrada 2).

- 10 Se calentaron a reflujo 2,5-piperazinadion (2,28 g, 20 mmol) y $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ cristalino (2,28 g, 8 mmol) en acetonitrilo (50 ml) durante 2 h, y después la mezcla se concentró y se añadió agua. El sólido formado se recogió después de un periodo de agitación de 1 h, 2,63 g (90%). El punto de fusión y los datos de RMN son idénticos a los dados antes para la 2,5-piperazinaditiona a partir de glicina (Tabla 2, entrada 1).

S,S'-1,4-Diacetil-2,5-bis-acetiltiolo-1,4-dihidropirazina, 35

- 15 La 2,5-piperazinaditiona anterior (1,46 g, 10 mmol) se calentó a temperatura de reflujo en anhídrido acético (20 ml) durante 2 h, después de lo cual la mezcla de reacción se concentró y se trató con éter diisopropílico, 2,06 g (93%), p.f. 190-192°C; RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,17 (s, 6H), 2,45 (s, 6H), 6,99 (s, 2H); RMN ^{13}C (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); Análisis elemental calculado para $C_{12}H_{14}N_2O_4S_2$, C, 45,75; H, 4,48; N, 8,88. Encontrado C, 45,90; H, 4,32; N, 8,71.

Escisión reductora del tetrasulfuro, 25

- 20 El 3,3'-diindolil-2,2'-tetrasulfuro 25, (3,58 g, 10 mmol) se disolvió en THF, 50 ml, y se añadió a una mezcla de $NaBH_4$ (1,50 g, 40 mmol) en THF (75 ml). Resultó evolución de gases que contenían H_2S y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 40-45°C bajo una capa de argón. Esta disolución sensible al aire que contenía el dianión 26 no se almacenó sino que se transformó directamente mediante las operaciones descritas a continuación.

2,2'-Bis(metil)-1*H*,1'*H*-3,3'-biindol.

- 25 Se añadió sulfato de dimetilo (1,51 g, 12 mmol) disuelto en MeOH (15 mL) gota a gota a una disolución obtenida por escisión reductora del tetrasulfuro 25 (5 mmol) a 25 °C. Después de un periodo de agitación (1 h) la disolución se evaporó y se trató con agua. El sólido bruto se cristalizó en MeOH-agua para dar un sólido amarillo (0,45 g, 57%) p.f. 184-186°C; RMN 1H (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); RMN ^{13}C (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).

Síntesis del ciclodisulfuro, 23.

Una disolución obtenida por escisión reductora del tetrasulfuro 25, después de adición de agua (50 ml), se agitó durante 24 h en contacto con aire. El sólido amarillo formado se recogió y se cristalizó en acetonitrilo-DMF 4:1 dando 2,20 g (77%) del sólido que todavía contenía DMF, que se separó por secado a presión reducida, p.f. >227-228°C.

- 35 RMN 1H (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); RMN ^{13}C (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).

Ejemplo 5

Ciclodisulfuro 23 por tiónación de oxindol a 160°C (Tabla 3, entrada 13)

- 40 Se calentaron oxindol (1,33 g, 10 mmol) y $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ cristalino (1,52 g, 4 mmol) con dimetilsulfona (4,0 g) y después se calentaron a 160°C durante 5 min. El fundido se dejó enfriar y después se calentó con agua. El sólido formado se cristalizó en acetonitrilo-DMF 4:1 dando 1,37 g (92%) p.f. > 227-228 °C. Este material era idéntico al obtenido por escisión reductora del tetrasulfuro 25.

3,3'-Bitio-oxindol, 27.

- 45 La disolución obtenida de la escisión reductora del tetrasulfuro 25 se acidificó con AcOH lo cual produjo la rápida formación del compuesto del título en forma de un precipitado amarillo, 2,52 g (85%). El cual se recrystalizó en acetonitrilo, p.f. 180°C descomposición. Esta molécula es sensible a la oxidación por el aire.

RMN 1H (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); RMN ^{13}C (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). Análisis elemental calculado para $C_{16}H_{12}N_2S_2$; C, 64,60, H, 4,08, N, 9,43. Encontrado C, 64,26, H, 3,99, N, 9,31.

Ejemplo 6

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

El diéster 33a (2,13 g, 10 mmol) y $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ cristalino (1,14 g, 4 mmol) se calentaron a temperatura de reflujo en acetonitrilo (50 ml) durante 1 h. Después de concentrar hasta 25 ml, se añadió agua y el sólido formado se recogió y cristalizó en 2-propanol. 1,85 g (81%) p.f. 185-187°C; IR $\nu_{\text{máx}}$: 3273, 2954, 1742, 1724, 1707, 1681, 1562, 1440, 1341, 1269, 1200, 1173, 1117, 1080, 1003, 782 cm^{-1} ; RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,43 (s, 3H, CH₃), 3,17 (s, 1H, SH), 3,49 (s, 3H, OCH₃), 3,64 (s, 3H, OCH₃), 11,90 (s, 1H, NH); RMN ^{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), 126,9 (s), 139,9 (s), 164,4 (s), 171,1 (s) Análisis elemental calculado 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.

Ejemplo 7

3-(1H-Indol-3-il)-3,3'-biindolina-2-tiona (Tabla 3, entrada 9).

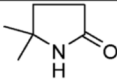
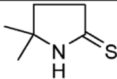
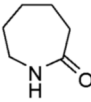
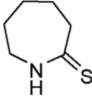
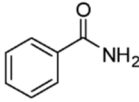
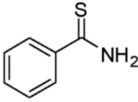
Se calentaron 3-(1H-indol-3-il)-3,3'-biindolin-2-ona (728 mg, 2 mmol), $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ cristalino (228 mg, 0,6 mmol) y dimetilsulfona (3,05 g) (165-170°C) durante 20 min. El fundido se dejó enfriar y después se calentó en agua durante 10 min. Se recogió el sólido formado, 766 mg (94%), p.f. >260°C. RMN 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 ^{13}C (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). Análisis elemental calculado para $C_{24}H_{17}N_3S$; C, 75,96, H, 4,51, N, 11,07; Encontrado C, 76,10, H, 4,46, N, 11,00.

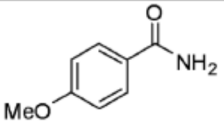
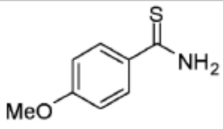
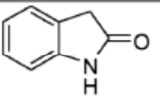
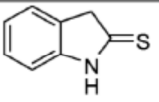
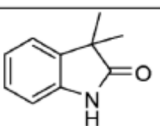
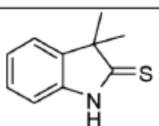
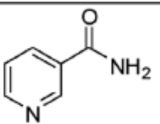
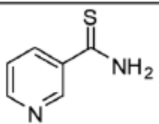
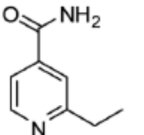
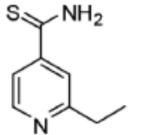
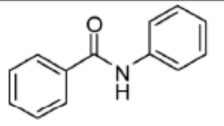
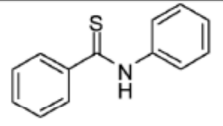
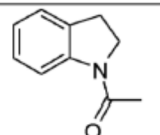
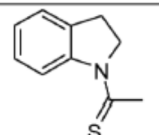
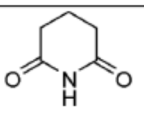
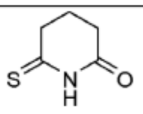
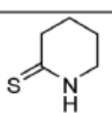
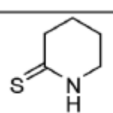
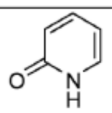
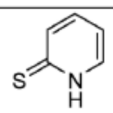
Los resultados de una serie de reacciones de tionación de acuerdo con la invención, usando $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ cristalino disuelto en acetonitrilo caliente, se listan en la tabla 1. En la reacciones de ejemplo, la relación de $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ cristalino al compuesto que se va a tionar era 1,1:4. En algunos casos se han hecho comparaciones directas con el LR. Por ejemplo la ϵ -caprolactama y el $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ dieron la correspondiente tioamida en el espacio de 5 min, pero el LR tiona incluso más rápido. De hecho, una suspensión de LR en acetonitrilo caliente se puede valorar por adición de ϵ -caprolactama. Las ventajas del agente de tionación de la invención frente al LR son principalmente que el agente de tionación de la invención es más fácil de preparar, inodoro (cuando está suficientemente puro) y que los productos tionados son muy puros. En los ejemplos descritos en la presente memoria, la formación de nitrilos a partir de amidas primarias no era nunca un problema. Este tipo de reacciones secundarias a veces pueden ser problemáticas cuando se usa el agente de tionación LR^{7,8}. La tionación de las cetonas de ejemplo con $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ 25 funcionaba bien (tabla 2, entradas 3 y 4). Los derivados de ceto 20a y 21a se podían convertir en 20b y 21b, respectivamente, cuando el agente de tionación de la invención se usa en piridina caliente o como un fundido, o incluso mejor, cuando se calienta junto con dimetilsulfona (tabla 1, entrada 20, y tabla 3, entrada 3).

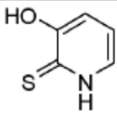
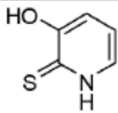
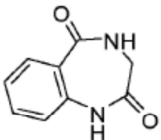
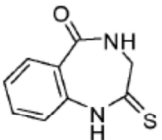
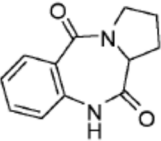
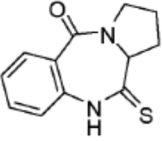
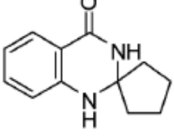
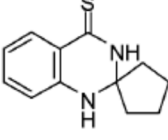
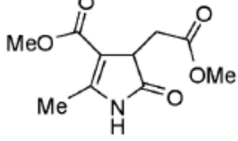
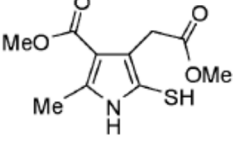
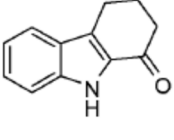
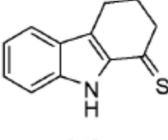
Mientras que la tionación de 3,3-dimetiloxindol (entrada 7, tabla 1) daba un rendimiento excelente, el compuesto original, el oxindol (entrada 6, tabla 1) daba rendimientos inaceptablemente bajos (~10%). Aquí parece que la causa de los problemas es la formación de complejos de baja solubilidad. La síntesis de la 3,3-diindolilindolina-2-tiona también falló pero se pudo realizar con dimetilsulfona como disolvente (véase la tabla 3). La tionación de la 3-hidroxi-2-piridona funcionaba bien sin complicaciones para dar la interesante clase de 3-hidroxi-2-(1H)-piridinona, que se ha descrito que para algunos tipos de complejos metálicos (p. ej. Zn^{2+}) es prometedora frente a la diabetes mellitus.

En los casos en los que está presente más de un grupo carbonilo en el material de partida, se podría lograr la selectividad. Así pues, las moléculas monotionadas (tabla 1, entradas 12, 16 y 17) se podían obtener con buenos rendimientos. La tionación de la piperidina-2,6-diona daba el producto monotionado en acetonitrilo caliente, mientras que con un exceso del agente de tionación en piridina caliente se podía obtener el producto completamente tionado.

Tabla 1. Tionación de amidas con el agente de tionación de la invención en MeCN caliente.

Entrada	Amida	Tioamida	Rendimiento (%)	P.f. °C
1			98	114-116
2			98	115-116
3			99	105,5-106,5
4			85	117

Entrada	Amida	Tioamida	Rendimiento (%)	P.f. °C
5			88	147-148
6			Rendimiento bajo véase tabla 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
13			90	92-93
14			72	127-128

Entrada	Amida	Tioamida	Rendimiento (%)	P.f. °C
15			65	141
16			63	277-280
17			87	268-270
18			89	210-212 (descomp.)
19	 34a	 34b	81	185-187
20	 21a	 21b	79	232

^aEl producto aislado contenía dos rotámeros

La tionación de Gly-Gly así como de la piperazina-2,5-diona dieron ambas buenos resultados del producto ditionado esperado (tabla 2, entradas 1 y 2). Para caracterizar mejor el producto bastante insoluble, se acetiló en anhídrido acético caliente, que dio el producto tetraacetilado 35, que dio fácilmente un buen espectro de RMN.

Tabla 2. Tionación con el agente de tionación de la invención en piridina caliente

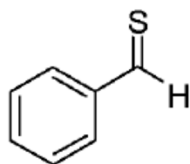
Entrada	Amida/cetona	Tioamida/tiona	Rendimiento (%)	P.f. °C
1			78 ^a	285
2			90	285
3			82	120-121
4			74	200-202
5			96	297-298
6			93	>260
7			90	105-106
8			83	298-300
9			77	192-194

^aObtenido de DMF-H₂O

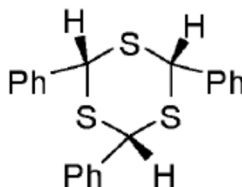
5 La tionación a temperaturas bastante altas (165-175°C) se podía llevar a cabo, p. ej. con P₂S₅·2 C₅H₅N disuelto en dimetilsulfona (p.f. 107-109°C, p.e. 238°C). Los resultados de algunas reacciones de ejemplo de la invención se listan en la tabla 3. En un caso (tabla 3, entrada 6) el producto se convirtió parcialmente en el disulfuro 22 muy insoluble. Han descrito observaciones similares, p. ej. Stoyanov⁹ y Hino et al¹⁰. Estos últimos trabajadores encontraron que una serie de indol-2-tionas sustituidas en 3 se podían oxidar fácilmente a los correspondientes disulfuros. La formación de

productos oxidativos se podía evitar llevando a cabo las reacciones en atmósfera de argón.

El benzaldehído se ha tionado muchas veces en el pasado¹¹⁻¹⁶ y el producto se ha aislado invariablemente como el trímero (29) del producto primario inestable 30, y el trímero 29 era realmente el producto cuando el benzaldehído se hacía reaccionar con el agente de tionación de la invención en dimetilsulfona.



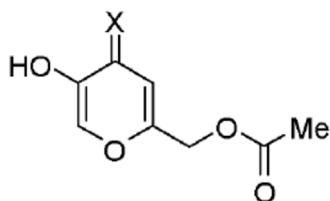
29



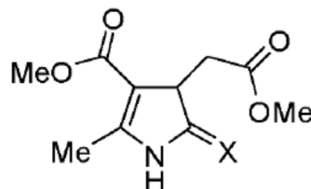
30

5

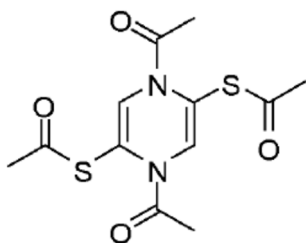
Los grupos carbonilo de ésteres en general no son atacados por el $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ como se puede ilustrar mediante la tionación (tabla 3, entrada 10) del monoacetato del ácido kójico (31) que daba selectivamente la tiona 32 (tabla 1, entrada 17). La tionación del diéster 33a ofrece otro ejemplo, en concreto el derivado de pirrol-2-tiol 34b



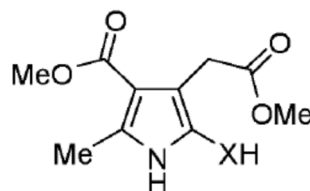
31, X = O
32, X = S



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



35



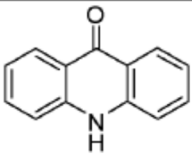
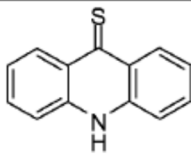
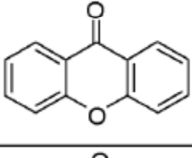
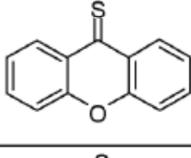
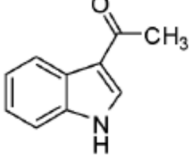
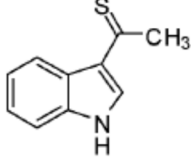
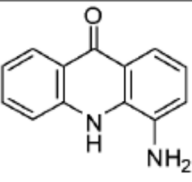
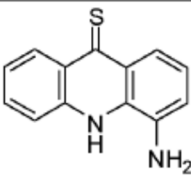
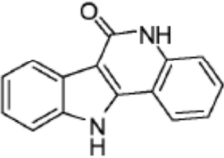
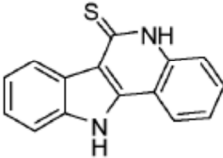
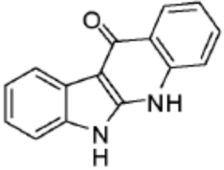
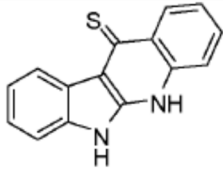
34a, X = O
34b, X = S

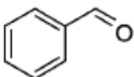
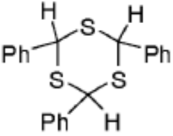
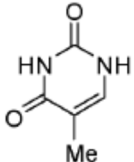
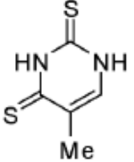
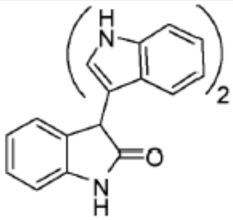
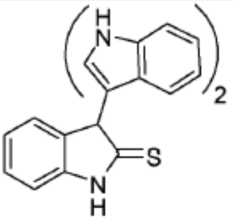
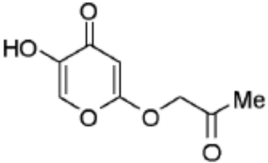
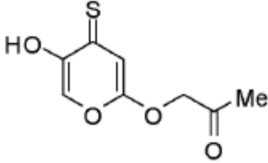
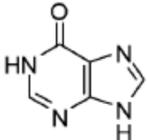
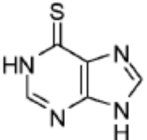
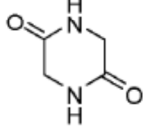
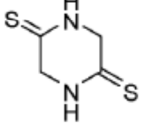
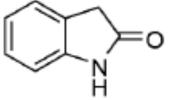
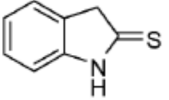
- 10 El material de partida existía completamente (evidencia RMN) como el tautómero 33a, mientras que el producto existía completamente como el tautómero tior 34b. Pero, lo que es más importante, los dos grupos funcionales éster estaban intactos.

Debido a la baja solubilidad y al alto punto de fusión, la 2,5-piperazinaditiona (tabla 3, entrada 12) era difícil de caracterizar, por lo tanto, se preparó el tetraacetato 35 fácilmente soluble

15

Tabla 3. Tionación en dimetilsulfona con el agente de tionación de la invención a 165-175°C

Entrada	Compuesto carbonílico	Compuesto tiocarbonílico	Rendimiento (%)	P.f. °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

Entrada	Compuesto carbonílico	Compuesto tiocarbonílico	Rendimiento (%)	P.f. °C
7			62	228
8			78	280-282
9			94	>260
10			56	114-115
11			85	>260
12			92 ^a	>284
13			92 ^b	144-145

^aPartiendo de glicina^bExperimento realizado en atmósfera de argón

A la luz de la descripción general anterior y con la guía adicional de los ejemplos ilustrativos, el experto en la técnica será capaz de llevar a cabo reacciones adicionales de tionación, usando experimentación rutinaria, si es necesario, para seleccionar condiciones de reacción adecuadas, p. ej., en vista de los grupos funcionales que pueden estar presentes en el compuesto que se va a tionar. Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo en atmósfera ambiente normal o en atmósfera inerte, p. ej., de argón o nitrógeno. Otros parámetros que se pueden optimizar o variar son, p. ej., el medio disolvente, la temperatura de reacción y el tiempo de reacción y todas dichas modificaciones y variaciones está contemplado que están dentro del alcance de la presente invención.

Referencias

- (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 .
- 5 (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.; Römning, C. Tetrahedron **1982**, **38**, 993-1001 .
- 10 (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 .
- 15 (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 .

REIVINDICACIONES

1.- Un agente de tionación que es cristalino $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$, dicho $P_2S_5 \cdot 2 C_5H_5N$ cristalino teniendo un punto de fusión de 167-169 °C.

2.- El agente de tionación de la reivindicación 1, que tiene IR $\nu_{\text{máx}}$ de 3088, 3040, 1608, 1451, 1197, 1044, 723, y 668 cm^{-1} .