

MÉTODO ALTERNATIVO PARA A SÍNTESE E MECANISMO DE 2-(1,3-DITIANO-2-ILIDENO)-ACETONITRILA

Marcelle S. Ferreira e José D. Figueroa-Villar*

Departamento de Química, Instituto Militar de Engenharia, Praça General Tiburcio 80, 22290-270 Rio de Janeiro – RJ, Brasil

Recebido em 18/08/2014; aceito em 15/10/2014; publicado na web em 12/12/2014

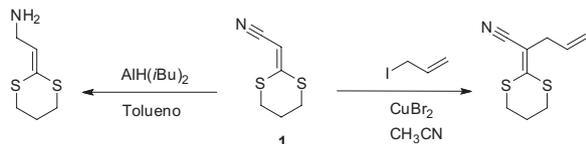
ALTERNATIVE METHOD FOR SYNTHESIS AND MECHANISM OF 2-(1,3-DITHIAN-2-YLIDENE)-ACETONITRILE. We report an alternative method for the synthesis of 2-(1,3-dithian-2-ylidene)-acetonitrile using 3-(4-chlorophenyl)-3-oxopropanenitrile and carbon disulfide as starting materials. The methanolysis of the intermediate 3-(4-chlorophenyl)-2-(1,3-dithian-2-ylidene)-3-oxopropanenitrile occurs *via* three possible intermediates, leading to the formation of the product at a 75% overall yield. Molecular modeling simulation of the reaction pathway using B3LYP 6-311G++(2df,2p) justified the proposed reaction mechanism.

Keywords: 2-(1,3-dithian-2-ylidene)-acetonitrile; reaction mechanism; methanolysis; molecular modeling.

INTRODUÇÃO

Ceteno ditioacetais são intermediários versáteis na síntese orgânica,¹ que têm sido utilizados com sucesso na construção de compostos heterocíclicos e aromáticos e na preparação de intermediários orgânicos.^{2,3} O uso mais comum dos ceteno ditioacetais é na síntese de pirimidinas,³ tiofenos,^{4,6} tioacetamidas,⁵ piridinas,⁷⁻⁹ piridonas,¹⁰ furanos,¹¹ β-lactamas,¹² quinolonas¹³ e compostos heterocíclicos indeno fundidos.¹⁴ De fato, ceteno ditioacetais têm sido usados no desenvolvimento de novas drogas, como na introdução de grupos CO₂H em novos inibidores de neuraminidases¹⁵ e na síntese de produtos naturais bioativos.¹⁶

Um interessante ceteno ditioacetel para a síntese de novos compostos heterocíclicos é o 2-(1,3-ditiano-2-ilideno)-acetonitrila (**1**), que pode ser submetido à alquilação no carbono-α¹⁷ ou redução seletiva do grupo ciano,¹⁸ como no Esquema 1.

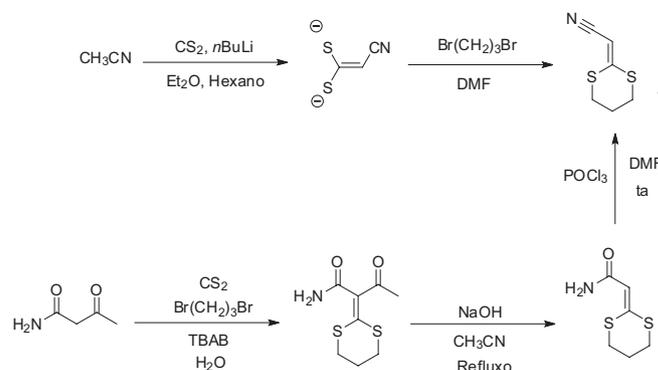


Esquema 1. Alquilação e redução seletiva do 2-(1,3-ditiano-2-ilideno)-acetonitrila (**1**)^{17,18}

A síntese do composto **1** foi reportada na literatura utilizando somente dois procedimentos diferentes, como mostrado no Esquema 2.^{1,19} A primeira síntese do **1** foi reportada por Creemer e colaboradores usando a reação do enolato de lítio da acetonitrila com dissulfeto de carbono, seguida por alquilação com 1,3-dibromopropano,¹⁹ como mostrado no Esquema 2. Neste primeiro procedimento, o composto **1** foi obtido com 40% de rendimento. Em 2007, Yin e colaboradores desenvolveram uma rota sintética mais eficiente para a preparação deste composto por meio de uma deacilação do α-acetil-α-(aminocarbonil) ceteno ditioacetel, seguido por desidratação do α-(aminocarbonil) ceteno ditioacetel com POCl₃.¹ Neste caso, o rendimento total do composto **1** foi de 71%.

Em 2009, Wang e colaboradores utilizaram a 2-(1,3-ditiano-2-ilideno)-acetonitrila (**1**) e análogos como intermediários para a síntese de cumarinas por meio de reação com salicialdeído, utilizando CuBr₂ como catalisador.²⁰

Devido ao pequeno número de artigos publicados sobre a síntese



Esquema 2. Síntese de 2-(1,3-ditiano-2-ilideno)-acetonitrila (**1**) por Creemer et al. a partir de acetonitrila¹⁹ e por Yin et al. a partir de α-acetil-α-(aminocarbonil) ceteno ditioacetel¹

de 2-(1,3-ditiano-2-ilideno)-acetonitrila (**1**) e o nosso interesse no seu uso para a preparação de novos compostos heterocíclicos com potencial para o tratamento de malária e hanseníase, o objetivo deste trabalho foi o desenvolvimento de um método alternativo mais simples e eficiente para a síntese de 2-(1,3-ditiano-2-ilideno)-acetonitrila (**1**).

EXPERIMENTAL

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Fisher-Johns. Os espectros de RMN foram determinados em um espectrômetro Varian UNITY-300 (300 MHz para ¹H e 75 MHz para ¹³C), usando CDCl₃ como solvente e TMS como padrão interno. Os espectros de infravermelho (IV) foram medidos usando um espectrômetro Shimadzu 21, com amostras preparadas com pastilhas de brometo de potássio anidro (KBr). As análises por cromatografia em camada fina foram realizadas utilizando cromatofolhas de alumínio 60 F₂₅₄ da Merck e por cromatografia em coluna utilizando como fase estacionária sílica gel de 40-63 μm (230 - 400 mesh) da Vetec e como fase móvel uma mistura de hexano e acetato de etila (7:3).

Síntese da 3-(4-clorofenil)-2-(1,3-ditiano-2-ilideno)-3-oxopropanonitrila (**3**)

Em um balão de fundo redondo de 100 mL foram adicionados 1,80 g (10 mmol) de 3-(4-clorofenil)-3-oxopropanonitrila (**2**), 4,14 g de K₂CO₃ dissolvidos em 20 mL de DMF. A mistura reacional foi

*e-mail: jdfv2009@gmail.com

mantida sob agitação magnética por 30 min à 25 °C. Em seguida, foi adicionado 0,90 mL (15 mmol) de dissulfeto de carbono em um banho de gelo sob agitação. Após 30 min de reação, foi adicionado lentamente 1,22 mL (12 mmol) de 1,3-dibromopropano à 25 °C e a reação foi mantida sob agitação por 24 h. Depois foi adicionada à reação água fria (20 mL) e deixou sob agitação por mais 20 min. Após o término da reação, o produto foi extraído com diclorometano (3x 20 mL) e a fase orgânica seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo. O produto bruto, um sólido laranja, foi purificado por recristalização em água destilada.

Síntese da 2-(1,3-ditiano-2-ilideno)-acetonitrila (1)

Em um balão de fundo redondo de 100 mL foram adicionados 0,400 g (1,4 mmol) de 3-(4-clorofenil)-2-(1,3-ditiano-2-ilideno)-3-oxopropanonitrila (2) dissolvidos em 15 mL de THF seco, 0,140 g (20 mmol) de sódio e 15 mL de metanol seco sob atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi mantida sob agitação à 25 °C por 48 h. Em seguida, a mistura reacional foi dissolvida em 30 mL de água destilada e extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo para se obter o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna (silica gel e hexano:acetato de etila 7:3).

3-(4-clorofenil)-2-(1,3-ditiano-2-ilideno)-3-oxopropanonitrila (3): Cristal amarelo. Rendimento: 95%, 2,80 g, pf 158-160 °C, lit.²¹ 159-160 °C; IV (KBr, cm⁻¹): 2198 (CN), 1612 (C=O), 1585, 1560 (aromático), 678 cm⁻¹ (C-S); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,38 (m, J 6,9, 2H, CH₂); 3,01 (t, J 6,6, 2H, SCH₂); 3,17 (t, J 7,2, 2H, SCH₂); 7,43 (d, J 8,5, 2H); 7,83 (d, J 8,5, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 23,9 (CH₂), 30,4 (SCH₂), 104,2 (CCO), 117,5 (CN), 128,9, 130,5, 135,6, 139,2 (aromático), 185,2 (C=CS), 185,4 (CO).

2-(1,3-ditiano-2-ilideno)-acetonitrila (1): Cristal branco. Rendimento: 75%, 165 mg, pf. 60-63 °C, lit¹ 60-62 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,23 (m, J 6,8, 2H, CH₂); 3,01 (t, J 7,5, 2H, SCH₂); 3,06 (t, J 6,9, 2H, SCH₂), 5,39 (s, 1H, CH); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 22,9 (CH₂), 28,7 (SCH₂), 28,8 (SCH₂), 90,4 (CHCN), 116,3 (CN), 163,8 (C=CS).

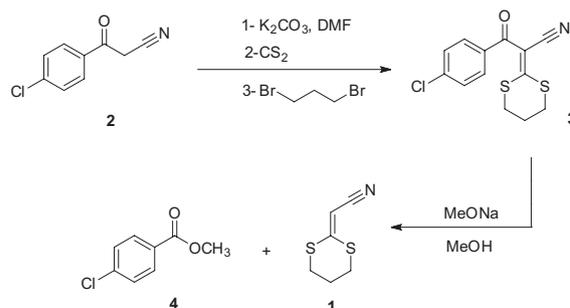
Modelagem molecular

Os cálculos de modelagem molecular de todas as moléculas, intermediários (INT) e estados de transição (ET) foram realizados na forma isolada (vácuo) utilizando o pacote de programas Spartan 06 (Windows).²² Os materiais de partida, intermediários, estados de transição e a geometria e energia dos produtos foram calculados utilizando o método B3LYP com o conjunto de bases 6-311++G(2df,2p). O caminho reacional foi confirmado utilizando o método de coordenada de reação intrínseca (IRC).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O método desenvolvido neste trabalho para a preparação da 2-(1,3-ditiano-2-ilideno)-acetonitrila (1) consiste em duas etapas, como mostrado no Esquema 3. Foi utilizado como material de partida a 3-(4-clorofenil)-3-oxopropanonitrila (2) com CS₂ dissolvido em DMF, seguido por alquilação com 1,3-dibromopropano, obtendo a 3-(4-clorofenil)-2-(1,3-ditiano-2-ilideno)-3-oxopropanonitrila (3) em excelente rendimento (95%). Este composto é muito similar aos diversos ceteno ditioacetais preparadas por Mellor e colaboradores com rendimentos mais baixos.²³ Interessantemente, os procedimentos reportados por Mellor para a redução seletiva da dupla ligação

carbono-carbono de vários destes ceteno ditioacetais utilizando Zn em ácido acético ou Mg em metanol²³ não tiveram sucesso com o composto 3.



Esquema 3. Nova síntese da 2-(1,3-ditiano-2-ilideno)-acetonitrila (1)

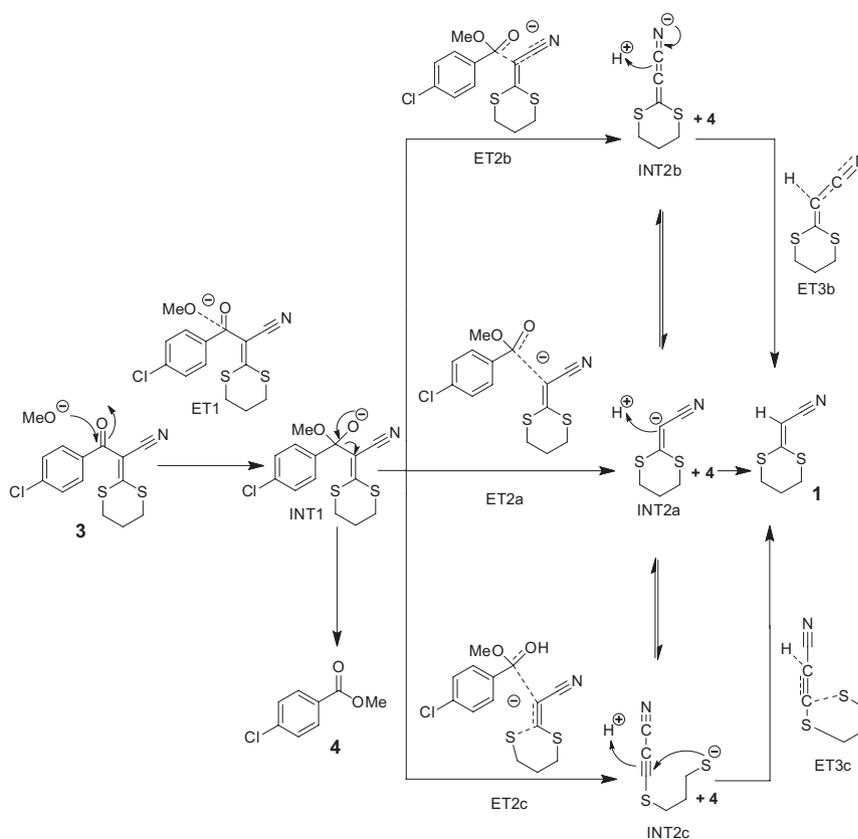
Para a preparação da 2-(1,3-ditiano-2-ilideno)-acetonitrila (1) foi realizada uma reação de metanólise. A 3-(4-clorofenil)-2-(1,3-ditiano-2-ilideno)-3-oxopropanonitrila (3) foi tratada com metóxido de sódio em metanol à 25 °C por 48 h, levando à formação do 1 com 75% de rendimento e produzindo o 4-clorobenzoato de metila (4) como produto secundário. Nessa reação a 3-(4-clorofenil)-3-oxopropanonitrila foi selecionada por ser ativa para ataque nucleofílico de metóxido.

Os compostos 1 e 3 foram caracterizados utilizando técnicas espectroscópicas de infravermelho e RMN de ¹H e ¹³C. Os dados dos assinalamentos de RMN de ¹H e ¹³C são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Assinalamentos de ¹H e ¹³C dos compostos 1 e 3

Átomo	¹³ C				¹ H			
	δ _c	δ _H	Mult.	J (Hz)	δ _c	δ _H	Mult.	J (Hz)
2	30,4	3,17	(2H,t)	7,2	28,7	3,06	(2H,t)	6,9
3	23,9	2,38	(2H,m)	6,9	22,9	2,23	(2H,m)	6,8
4	30,4	3,01	(2H,t)	6,6	28,9	3,01	(2H,t)	7,5
6	185,4	-	-	-	163,8	-	-	-
7	104,2	-	-	-	90,4	5,39	(1H,s)	-
8	117,5	-	-	-	116,3	-	-	-
9	185,2	-	-	-	-	-	-	-
10	135,6	-	-	-	-	-	-	-
11/15	128,9	7,43	(2H,d)	8,5	-	-	-	-
12/14	130,5	7,83	(2H,d)	8,5	-	-	-	-
13	139,2	-	-	-	-	-	-	-

O mecanismo proposto para a formação da 2-(1,3-ditiano-2-ilideno)-acetonitrila (1) por meio de uma reação do composto 3 com MeONa é mostrado no Esquema 4. A primeira etapa da metanólise ocorre a partir do ataque nucleofílico do ânion metóxido para a carbonila do ceteno, formando o primeiro intermediário (INT1) através do primeiro estado de transição (ET1). Então, o INT1 sofre degradação e ocorre a perda do éster (4). Esta etapa pode conduzir a formação de três intermediários diferentes; INT2a, INT2b e INT2c. Assim, os três intermediários poderiam participar no processo da reação, mas seguindo vias de finalização diferentes. Uma simples protonação do



Esquema 4. Proposta mecanística para a formação do composto 1

intermediário **INT2a** leva ao produto final (**1**), enquanto o intermediário **INT2b** deve executar a protonação com movimento eletrônico a partir do nitrogênio, mas possivelmente com a mesma energia que **INT2a**. Por outro lado, a transformação do intermediário **INT2c** para o produto **1** inclui um ataque nucleofílico do RS^- ao carbono, seguido da protonação. De acordo com a energia relativa de cada um dos intermediários, o processo mais favorável pode ser por meio do intermediário **INT2a**, no qual ocorre sua protonação de forma direta, mas os intermediários **INT2b** e **INT2c**, cuja protonação inclui mais etapas, como possuem energia igual, certamente têm a possibilidade de participarem no mecanismo, pelo menos na estabilização da carga negativa do intermediário.

Para confirmar esse mecanismo da última etapa reacional (metanólise) foi simulado por modelagem molecular usando B3LYP e o conjunto de bases 6-311++G(2df,2p) com Spartan'06.²² A energia relativa calculada dos intermediários propostos **INT2a**, **INT2b** e **INT2c** foi a mesma ($1,128 \text{ kcal mol}^{-1}$), confirmando que os três intermediários podem participar do processo reacional. Os componentes das *vias* da reação são mostrados na Figura 1 e sua participação no mecanismo proposto da reação foi confirmada pelo cálculo de coordenada de reação intrínseca (IRC).²⁴⁻²⁶

Os intermediários da segunda etapa do processo de metanólise, os ânions **INT2a**, **INT2b** e **INT2c** têm uma energia calculada muito semelhante ($-6,79 \times 10^5$ para $-6,77 \times 10^5 \text{ kcal mol}^{-1}$), com **INT2a** e **INT2c** tendo a mais baixa energia. Esses resultados indicam que os três intermediários são capazes de participar do processo de metanólise, mas com ênfase nos intermediários **INT2a** e **INT2c**.

A variação da energia relativa dos diferentes intermediários e estados de transição da reação para a formação do composto **1** se encontra na Figura 2, mostrando que a proposta mecanística da reação está correta.

Em termos gerais, a metodologia utilizada na preparação da 2-(1,3-ditiano-2-ilideno)-acetonitrila (**1**) e os resultados de

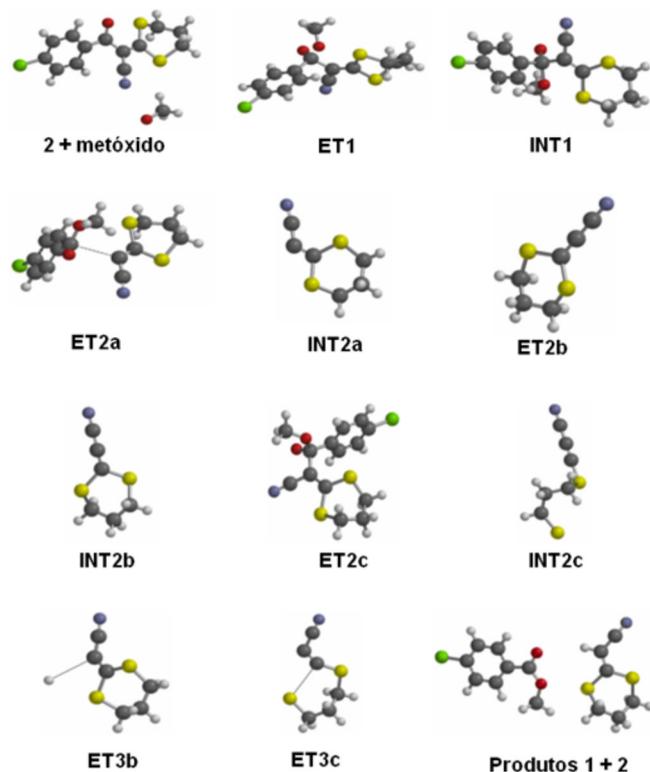


Figura 1. Cálculo dos componentes do mecanismo proposto para a reação de conversão de 3-(4-clorofenil)-2-(1,3-ditiano-2-ilideno)-3-oxopropanonitrila (**2**) para 2-(1,3-ditiano-2-ilideno)-acetonitrila (**1**) por metanólise

modelagem molecular confirmam o proposto mecanismo da reação, inclusive indicando que basicamente todos os estados de transição (**ET**) e intermediários (**INT**), por possuírem energias basicamente

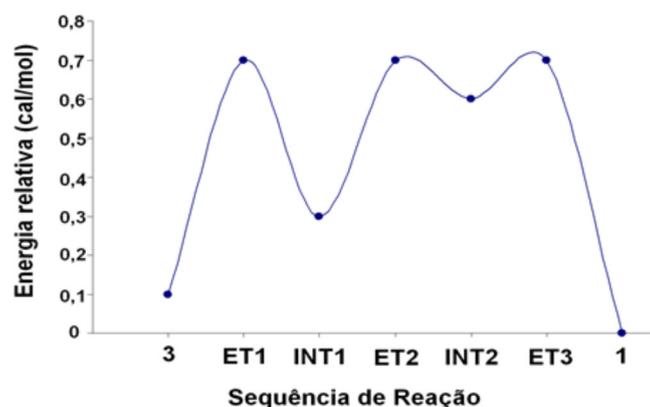


Figura 2. Energia relativa e sequência de reação para a formação do composto 1

similares, com a mesma estabilidade, contribuem com a estabilização do ânion, participando no processo da síntese, como mostra a Figura 2.

CONCLUSÃO

Neste trabalho foi desenvolvido um método alternativo para a preparação de 2-(1,3-ditiano-2-ilideno)-acetoneitrila (**1**) que consiste em duas etapas. Este método sintético é mais simples e eficiente e isto facilita o uso do composto **1** como intermediário para a síntese de novos compostos heterocíclicos.

Para o completo entendimento desta reação foi proposto um mecanismo de reação de metanólise da 3-(4-clorofenil)-2-(1,3-ditiano-2-ilideno)-3-oxopropanonitrila (**2**), que foi reforçado por cálculos de modelagem molecular da reação usando o método IRC com DFT por B3LYP. Esta última etapa do processo sintético ocorre em duas fases, iniciando com a formação do primeiro intermediário (**INT1**) por meio de um único estado de transição (**ET1**). A transformação do **INT1** para os compostos **1** e **2** pode ocorrer por três vias diferentes. A primeira ocorre por meio da formação do segundo estado de transição **ET2a**, o que leva à formação do intermediário **INT2a** e o composto **4** como produto secundário. A simples protonação do **INT2a** leva diretamente ao produto **1**. A segunda via ocorre a partir da formação de um diferente estado de transição **ET2b**, o qual é convertido no respectivo intermediário **INT2b**. A conversão do **INT2b** para o produto **1** deve ocorrer por meio de um terceiro estado de transição (**ET3b**). A terceira via alternativa é a conversão do **INT1** ao intermediário **INT2c** através do respectivo estado de transição (**ET2c**), seguido para à conversão do produto **1** via outro estado de transição (**ET3c**). Os resultados do IRC indicam que a via preferencial para o processo de metanólise para produzir o composto **1** ocorre pela protonação do **INT2a**. As vias, com participação dos outros dois intermediários (**INT2b** e **INT2c**) são também possíveis, mas porque incluem um maior nível de energia e o seu potencial do terceiro estado de transição é menor.

Em termos gerais, esses resultados mostram que este método sintético é eficiente e possui bom rendimento, e o mecanismo proposto é confirmado pelos cálculos de modelagem molecular. Essa metodologia vai ser futuramente aplicada na preparação de novos fármacos.

MATERIAL SUPLEMENTAR

O material suplementar, disponível em <http://quimicanova.s bq.org.br>, na forma de arquivo PDF, com acesso livre, apresenta os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C e infravermelho dos compostos sintetizados.

AGRADECIMENTOS

Nós agradecemos ao INBEB, CNPq, CAPES e FAPERJ pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

- Yin, Y.; Zangh, Q.; Liu, Q.; Liu, Y.; Sun, S.; *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 703.
- Xu, X-X; Wang, M.; Liu, Q.; Pan, L.; Zhao, Y-L.; *Chin. J. Chem* **2006**, *24*, 1431.
- Metwally, M. A.; Abdel-Latif, E.; *J. Sulfur Chem.* **2004**, *25*, 359.
- Wang, Y.; Dong, D.; Yang, Y.; Huang, J.; Ouyang, Y.; Liu, Q.; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2724.
- Liang, F.; Li, D.; Zhang, L.; Gao, J.; Liu, Q.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4845.
- Thomae, D.; Perspicace, E.; Henryon, D.; Xu, Z.; Schneider, S.; Hesse, S.; Kirsch, G.; Seck, P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10453.
- Hu, J.; Zhang, Q.; Yuan, H.; Liu, Q.; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2442.
- Hagimori, M.; Mizuyama, N.; Hisadome, Y.; Nagaoka, J.; Uedab, K.; Tominagab, Y.; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2511.
- Thomas A. D.; Asokan, C. V.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2273.
- Tominaga, Y.; Matsuda, Y.; *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 937.
- Padwa, A.; Eidell, C. K.; Ginn, J. D.; McClure, M. S.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1595.
- Yang, Y.; Xiang, D.; Zhao, X.; Liang, Y.; Huang, J.; Dong, D.; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4959.
- Cheng, D.; Zhou, J.; Saiah, E.; Beaton, G.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4411.
- Verma, R. K.; Ila, H.; Singh, M. S.; *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7389.
- Chand, P.; Babu, Y. S.; Bantia, S.; Rowland, S.; Dehghani, A.; Kotian, P. L.; Hutchison, T. L.; Ali, S.; Brouillette, W.; El-Kattan, W.; Lin, T-S.; *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1919.
- Miguel, Y.; Carmen, N.; Francisco F.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6147.
- Yuan, H-J.; Wang, M.; Liu, Y-J.; Liua, Q.; *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 112.
- Bargar, T. M.; Broersma, R. J.; Creemer, L. C.; McCarthy, J. R.; Hornsperger, J. M.; Attwood, P.V.; Jung, M. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2975.
- Creemer, L. C.; Bargar, T. M.; Wagner, E. R.; *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1103.
- Wang, M.; Liu, Q.; Yuan, H-Y.; Liu, Y-L.; *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 112.
- Rudorf, W. D.; Augustin, M.; *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* **1981**, *9*, 329.
- Shao, Y.; Molnar, L. F.; Jung, Y.; Kussmann, J.; Ochsenfeld, C.; Brown, S. T.; Gilbert, A. T. B.; Slipchenko, L. V.; Levchenko, S. V.; O'Neill, D. P.; DiStasio J., R. A.; Lochan, R. C.; Wang, T.; Beran, G. J. O.; Besley, N. A.; Herbert, J. M.; Lin, C. Y.; Van Voorhis, T.; Chien, S. H.; Sodt, A.; Steele, R. P.; Rassolov, V. A.; Maslen, P. E.; Korambath, P. P.; Adamson, R. D.; Austin, B.; Baker, J.; Byrd, E. F. C.; Dachsel, H.; Doerksen, R. J.; Dreuw, A.; Dunietz, B. D.; Dutoi, A. D.; Furlani, T. R.; Gwaltney, S. R.; Heyden, A.; Hirata, S.; Hsu, C-P.; Kedziora, G.; Khalliulin, R. Z.; Klunzinger, P.; Lee, A. M.; Lee, M. S.; Liang, W. Z.; Lotan, I.; Nair, N.; Peters, B.; Proynov, E. I.; Pieniazek, P. A.; Rhee, Y. M.; Ritchie, J.; Rosta, E.; Sherrill, C. D.; Simmonett, A. C.; Subotnik, J. E.; Woodcock III, H. L.; Zhang, W.; Bell, A. T.; Chakraborty, A. K.; Chipman, D. M.; Keil, F. J.; Warshel, A.; Hehre, W. J.; Schaefer, H. F.; Kong, J.; Krylov, A. I.; Gill, P. M. W.; Head-Gordon, M.; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 3172.
- Mellor, J. M.; Schofield, S. R.; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17151.
- Fukui, K.; *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 363.
- Deng, L.; Ziegler, T.; *J. Chem. Phys.* **1993**, *99*, 3823.
- Deng, L.; Ziegler, T.; *Int. J. Quantum Chem.* **1994**, *52*, 731.