



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **98280** (13) **C2**
(51) МПК
C07D 335/06 (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

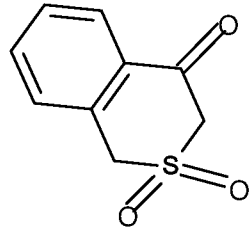
<p>(21) Номер заявки: а 2011 07902</p> <p>(22) Дата подання заявки: 23.06.2011</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.04.2012</p> <p>(41) Публікація відомостей про заяву: 10.11.2011, Бюл.№ 21</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.04.2012, Бюл.№ 8</p>	<p>(72) Винахідник(и): Ткачук Тетяна Михайлівна (UA), Шишкіна Олена Олегівна (UA), Коваленко Наталія Володимирівна (UA), Воловенко Юліан Михайлович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА, вул. Володимирська, 64, м. Київ, 01061, МСП (UA)</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Kiang A. K. and Mann F.G. The Structure and Properties of Certain Polycyclic Indolo- and Quinolino-derivatives. Part IV. Derivatives of 1-Thiochroman-4-one and of 2-Thiochroman-4-one., J. Chem. Society, 1951, p. 1909-1914 Price C. C., Hori ?, Parasaran T. and Polk M. Thiabenzenes.IV. 1- and 2-Thianaphthales and 10-Thiaanthracenes. Evidence for cyclic Conjugation. J. Amer. Chem. Society, 1963, 85, p.2278-2282 Still, Ian W. J. and Wilson, Donna Kaye T. ?-Oxosulfines: reactions with alkenes and alkynes. Canadian Journal of Chemistry, 1992, vol. 70, № 3 p. 964 - 973 WO 2005087714 A2; 22.09.2005 Still, Ian W. J. And Thomas M.T. Photochemical Reduction of ?- and ?-Keto Sulfones. J. Org. Chem. 1968, 33 (7), p.2730-2734 Toshima, Kazunobu; Ohta, Kazumi; Ohtsuka, Atsuo; Matsumura, Shuichi; Nakata, Masaya Cycloaromatization and DNA Cleavage of Novel Enyne-allene Systems. Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 1993, № 18, p. 1406 - 1407</p>
---	--

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ ІЗОТІОХРОМАН-4-ОН 2,2 -ДІОКСИДУ**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується синтезу 1Н-ізотіохромен-4(3Н)-он 2,2-діоксиду з метою одержання розширеного асортименту сполук, які можуть бути застосовані в медицині як сполуки для одержання фізіологічно активних речовин.

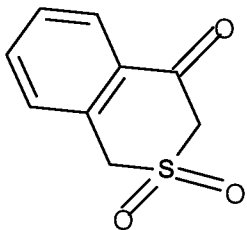
Технічний результат: доступність вихідних сполук, високий за трьома стадіями вихід цільового продукту - 85%, незначна тривалість проведення реакцій: мінімальний час протікання кожної стадії 1 година, простота виділення продуктів реакцій, виділення спектрально чистих сполук, які не потребують додаткової очистки.

UA 98280 C2



1

Даний винахід стосується галузі органічної хімії, зокрема хімії гетероциклічних сполук, а саме способу отримання ізотіохроман-4-он 2,2-діоксиду (1H-2-бензотіопіран-4(3H)-он 2,2-діоксиду) загальної формули 1:



1

5 який може бути застосований як проміжна сполука для отримання фізіологічно активних речовин в медицині [1].

Найбільш близьким до запропонованого є метод отримання ізотіохроман-4-он 2,2-діоксиду 1 [2-3], за яким процес відбувається у три стадії (схема 1):

10 1. Бензилтіоцтову кислоту 4 отримано взаємодією бензилгідросульфиду з розчином хлороцтової кислоти 3 в присутності карбонату натрію і гідроксиду натрію при нагріванні на водяній бані протягом однієї години (вихід майже кількісний).

2. Сполуку 4 в бензолі в присутності P_2O_5 перетворено в ізотіохроман-4-он 5 (вихід 37 %) [2]. Знайдено також ще одне посилання на отримання сполуки 5 з виходом 60 % [3].

15 3. Сполуку 5 в дихлорометані в присутності м-хлорпербензойної кислоти (MCPBA) перетворено в ізотіохроман-4-он 2,2-діоксид 1 (вихід 60 %) [4].

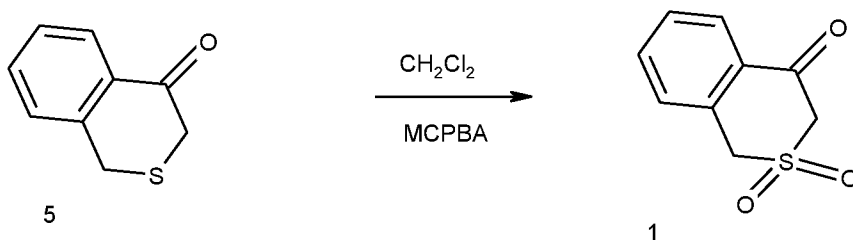
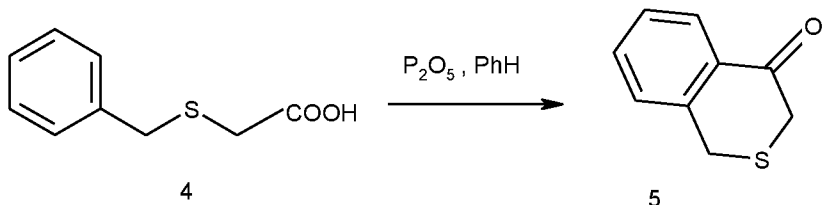
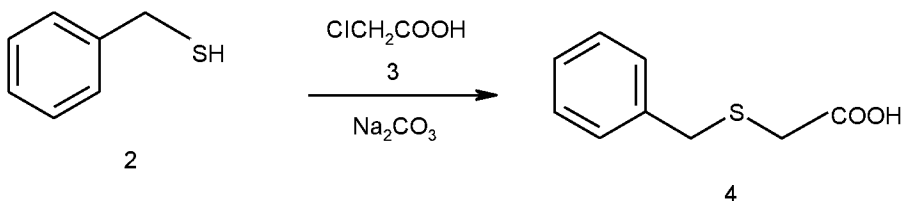


Схема 1

Недоліком цього способу є:

низький за трьома стадіями вихід цільового продукту реакції, а саме 36 %;

тривалий час проведення реакції: третя стадія 20 годин;

20 ускладнення на стадії виділення продукту 1, а саме необхідність дотримання анаеробних умов протікання реакції, трудомісткі процеси промивання, висушування і випаровування органічної фази реакційної суміші, необхідність додаткової очистки продукту.

25 В основу винаходу поставлено задачу створити новий, більш зручний спосіб отримання ізотіохроман-4-он 2,2-діоксиду, підвищити вихід продукту реакції, зменшити трудомісткість виділення продукту, час проведення самої реакції та підвищити безпеку проведення синтезу.

Поставлена задача вирішується при здійсненні способу отримання ізотіохроман-4-он 2,2-діоксиду 1 взаємодією 2-(хлорометил)бензонітрилу 6 і етилового естеру тіогліколевої кислоти 7 в присутності основи в органічному розчиннику та окисненням одержаного етил[(2-ціанобензил)тіо]ацетату 8 в етил[(2-ціанобензил)сульфоніл]ацетат 9 окисником в кислому середовищі з подальшою циклізацією його в органічному розчиннику в присутності алкоголятів лужних металів за схемою 2.

Першу стадію проводять в ацетонітрилі при температурі приблизно від 10 до 81 °С, реагенти беруть у стехіометричному співвідношенні. Через 1-5 годин осад фільтрують. Фільтрат випаровують при пониженому тиску і отримують маслоподібну рідину - сполуку 8. Другу стадію проводять в оцтовій кислоті при температурі від 0 до 70 °С з 33 % пероксидом водню. Сполуку 9 циклізують в етиловому спирті в присутності етилату натрію при температурі 50-78 °С, впродовж 3 годин (третя стадія).

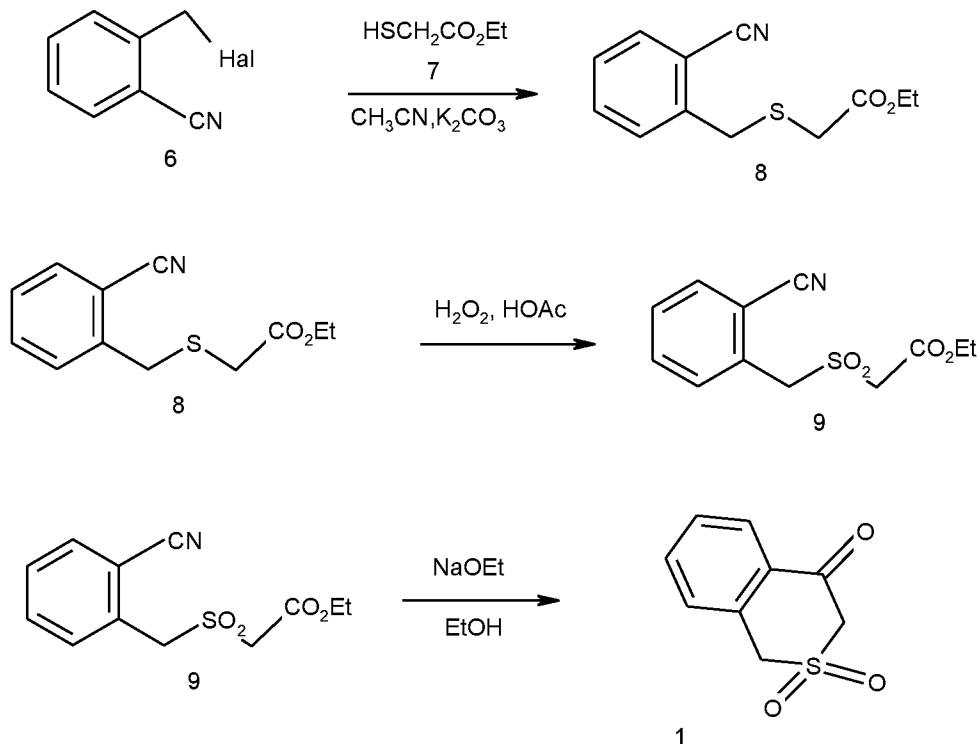


Схема II

Одержаний продукт має достатню чистоту для подальшого використання у синтезі інших хімічних сполук, в тому числі й біологічно активних. Однак, якщо є потреба у додатковій чистоті продукту, то одержаний за заявленим способом ізотіохроман-4-он 2,2-діоксид може бути очищений загальновідомими методами, такими як кристалізація. В результаті виділяють чистий ізотіохроман-4-он 2,2-діоксид з виходом 93 %.

Винахід підтверджується наступними прикладами, які ілюструють, але не обмежують об'єм даного винаходу.

1. Методика синтезу ізотіохроман-4-он-2,2-діоксиду

Перша стадія. Методика синтезу етил[(2-ціанобензил)тіо]ацетату 8.

Суміш 100 ммоль 2-(хлорометил)бензонітрилу 6 та 100-105 ммоль етилового ефіру тіогліколевої кислоти 7 розчиняють в 750-900 ммоль ацетонітрилу. При перемішуванні додають 50-100 ммоль калію карбонату. Перемішують впродовж 1-18 годин. Відфільтровують калію карбонат. Випаровують фільтрат при пониженому тиску. Отримують маслоподібну рідину етил[(2-ціанобензил)тіо]ацетату 8.

Вихід 95 %. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 2224,08 $_{\text{CN}}$, 1731,46 $_{\text{C=O}}$; n_D^{20} =1,5520; Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), Varian Mercury 400, δ , м.ч.: 7,77 (1H, д, $^3J_{\text{H6-H5}}$ =8 Гц, Ar ^6H), 7,67 (1H, т, $^3J_{\text{H4-H3}}$ =7,6 Гц, $^3J_{\text{H4-H5}}$ =7,6 Гц, Ar ^4H), 7,57 (д, 1H, $^3J_{\text{H3-H4}}$ =7,6 Гц, Ar ^3H), 7,48 (1H, т, $^3J_{\text{H5-H4}}$ =7,6 Гц, $V_{\text{H5-H6}}$ =8,0 Гц, Ar ^5H), 4,14 (2H, кв, $^3J_{\text{HH}}$ =7,4 CH_2 (OEt)), 4,02 (2H, с, Ar $^2\text{CH}_2$), 3,21 (2H, с, CH_2), 1,29 (3H, т, $^3J_{\text{HH}}$ =7,4, $^3J_{\text{HH}}$ =7,4, CH_3 (OEt)); ЯМР ^{13}C , м.ч.: 14,54, 33,18, 34,62, 61,34, 112,81, 117,49, 128,43, 130,76, 133,30, 133,59, 141,78, 169,67. Знайдено, %: N 5,58, C 58,92, H 5,576, S 13,310. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$. Вираховано, %: N 5,95, C 61,25, H 5,57, S 13,63.

Друга стадія. Методика синтезу етил[(2-ціанобензил)сульфоніл]ацетату 9.

Етил[(2-ціанобензил)тіо]ацетат 8 (100 ммоль) розчиняють в 700-800 ммоль оцтової кислоти. До розчину при охолодженні (0-10 °С) додають 450-500 ммоль пероксиду водню. Реакційну суміш витримують 1-12 годин при кімнатній температурі. Осад фільтрують, промивають водою.

5 Вихід 96 % (метанол), т.пл. 75-77 °С; ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 2229,69_{CN}, 1742,65_{C=O}, 1323,07^{SO₂}
(асим.) і 1155,24^{SO₂} (сим.). Спектр ЯМР ¹H (ДМСO-d₆), Varian Mercury 400, δ , м.ч.: 7,84 (1H, д, ³J=7,6 Гц, Ar⁶H), 7,73 (1H, т, ³J_{H4-H3}=7,6 Гц, ³J_{H4-H5}=7,6 Гц, Ar⁴H), 7,64 (1H, д, ³J=7,6 Гц, Ar³H), 7,60 (1H, т, ³J_{H5-H4}=7,6 Гц, ³J_{H5-H6}=7,6 Гц, Ar⁵H), 4,86 (2H, с, CH₂), 4,46 (2H, с, Ar²CH₂), 4,26 (2H, кв, ³J_{HH}=7,2 CH₂ (OEt)), 1,33 (3H, т, ³J_{H5-H4}=7,2 Гц, ³J_{H5-H6}=7,2 Гц, CH₃ (OEt)); ЯМР ¹³C, м.ч.: 15,49, 57,74, 58,00, 62,41, 115,16, 117,47, 130,04, 130,99, 133,25, 133,44, 133,77, 163,21. Знайдено, %: N 4,99, C 53,33, H 4,825, S 11,801. C₁₂H₁₃NO₄S. Вирахувано, %: N 5,24, C 53,92, H 4,90, S 12,00.

Третя стадія. Методика синтезу ізотіохроман-4-он 2,2-діоксиду 1.

До розчину 200 ммоль натрію в 4200-4500 абсолютного етилового спирту додають 100 ммоль етил[(2-ціанобензил)сульфоніл]ацетату 9. Реакційну суміш кип'ятять впродовж 1-3 годин. Розчинник випаровують при пониженому тиску. Підкислюють розведеною мінеральною кислотою до кислої реакції. Осад фільтрують. Вихід 93 % (бензол). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1689,51_{C=O}, 1317,76^{SO₂} (асим.) і 1119,75^{SO₂} (сим.); т.пл. = 157-158 °С; Спектр ЯМР ¹H (ДМСO-d₆), Varian Mercury 400, δ , м.ч.: 8,07 (1H, д, ³J_{H8-H7}=7,6 Гц, Ar⁸H), 7,70 (1H, т, ³J_{H6-H5}=7,2 Гц, ³J_{H6-H7}=7,2 Гц, Ar⁶H), 7,51-7,56 (2H, м, Ar⁷H, Ar⁵H), 4,85 (2H, с, C⁴H₂), 4,56 (2H, с, C²H₂); ЯМР ¹³C, м.ч.: 55,32, 62,17, 129,71, 129,78, 130,56, 130,73, 132,56, 135,57, 186,53. Знайдено, %: C 55,71, H 4,275, S 16,37. C₉H₈O₃S. Вирахувано, %: C 55,09, H 4,11, S 16,34.

2. Методика синтезу ізотіохроман-4-он 2,2-діоксиду 1

Перша стадія. Методика синтезу етил[(2-ціанобензил)тіо]ацетату 8.

Суміш 100 ммоль 2-(хлорометил)бензонітрилу 6 та 100-105 ммоль етилового ефіру тіогліколевої кислоти 7 розчиняють в 750-900 ммоль ацетону. При перемішуванні додають 50-100 ммоль натрію карбонату. Перемішують впродовж 1-5 годин. Відфільтровують натрію карбонат. Випаровують фільтрат при пониженому тиску. Отримують прозору маслоподібну рідину.

30 Вихід 88 %. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 2224,08_{CN}, 1731,46_{C=O}; n_D^{20} =1,5520; Спектр ЯМР ¹H (ДМСO-d₆), Varian Mercury 400, δ , м.ч.: 7,77 (1H, д, ³J_{H6-H5}=8 Гц, Ar⁶H), 7,67 (1H, т, ³J_{H4-H3}=7,6 Гц, ³J_{H4-H5}=7,6 Гц, Ar⁴H), 7,57 (д, 1H, ³J_{H3-H4}=7,6 Гц, Ar³H), 7,48 (1H, т, ³J_{H5-H4}=7,6 Гц, ³J_{H5-H6}=8,0 Гц, Ar⁵H), 4,14 (2H, кв, ³J_{HH}=7,4 CH₂ (OEt)), 4,02 (2H, с, Ar²CH₂), 3,21 (2H, с, CH₂), 1,29 (3H, т, ³J_{HH}=7,4, ³J_{HH}=7,4, CH₃ (OEt)); ЯМР ¹³C, м.ч.: 14,54, 33,18, 34,62, 61,34, 112,81, 117,49, 128,43, 130,76, 133,30, 133,59, 141,78, 169,67. Знайдено, %: N 5,58, C 58,92, H 5,576, S 13,310.

35 Друга стадія. Методика синтезу етил[(2-ціанобензил)сульфоніл]ацетату 9.

Етил[(2-ціанобензил)тіо]ацетат 8 (100 ммоль) розчиняють в 700-800 ммоль оцтової кислоти. До розчину додають 450-500 ммоль перекису водню. Реакційну суміш витримують 1-12 годин при кімнатній температурі. Осад фільтрують, промивають водою. Вихід 82 % (метанол), т.пл. 75-77 °С; ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 2229,69_{CN}, 1742,65_{C=O}, 1323,07^{SO₂} (асим.) і 1155,24^{SO₂} (сим.).

40 Спектр ЯМР ¹H (ДМСO-d₆), Varian Mercury 400, δ , м.ч.: 7,84 (1H, д, ³J=7,6 Гц, Ar⁶H), 7,73 (1H, т, ³J_{H4-H3}=7,6 Гц, ³J_{H4-H5}=7,6 Гц, Ar⁴H), 7,64 (1H, д, ³J=7,6 Гц, Ar³H), 7,60 (1H, т, ³J_{H5-H4}=7,6 Гц, ³J_{H5-H6}=7,6 Гц, Ar⁵H), 4,86 (2H, с, CH₂), 4,46 (2H, с, Ar²CH₂), 4,26 (2H, кв, ³J_{HH}=7,2 CH₂ (OEt)), 1,33 (3H, т, ³J_{H5-H4}=7,2 Гц, ³J_{H5-H6}=7,2 Гц, CH₃ (OEt)); ЯМР ¹³C, м.ч.: 15,49, 57,74, 58,00, 62,41, 115,16, 117,47, 130,04, 130,99, 133,25, 133,44, 133,77, 163,21. Знайдено, %: N 4,99, C 53,33, H 4,825, S 11,801. C₁₂H₁₃NO₄S. Вирахувано, %: N 5,24, C 53,92, H 4,90, S 12,00.

Третя стадія. Методика синтезу ізотіохроман-4-он 2,2-діоксиду 1.

До розчину 200 ммоль натрію в 3100-3300 ізопропілового спирту додають 100 ммоль етил[(2-ціанобензил)сульфоніл]ацетату 9. Реакційну суміш кип'ятять впродовж 1-3 годин. Розчинник випаровують при пониженому тиску. До залишку додають воду. Підкислюють розведеною мінеральною кислотою до кислої реакції. Осад фільтрують. Вихід 87 % (бензол). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1689,51_{C=O}, 1317,76^{SO₂} (асим.) і 1119,75^{SO₂} (сим.); т.пл. = 157-158 °С; Спектр

50 ЯМР ¹H (ДМСO-d₆), Varian Mercury 400, δ , м.ч.: 8,07 (1H, д, ³J_{H8-H7}=7,6 Гц, Ar⁸H), 7,70 (1H, т, ³J_{H6-H5}=7,2 Гц, ³J_{H6-H7}=7,2 Гц, Ar⁶H), 7,51-7,56 (2H, м, Ar⁷H, Ar⁵H), 4,85 (2H, с, C⁴H₂), 4,56 (2H, с, C²H₂); ЯМР ¹³C, м.ч.: 55,32, 62,17, 129,71, 129,78, 130,56, 130,73, 132,56, 135,57, 186,53. Знайдено, %: C 55,71, H 4,275, S 16,37. C₉H₈O₃S. Вирахувано, %: C 55,09, H 4,11, S 16,34.

Таким чином, результатом винаходу є спрощення синтезу ізотіохроман-4(3H)-он 2,2-діоксиду формули 1 та підвищення виходу продукту за рахунок застосування нової методики.

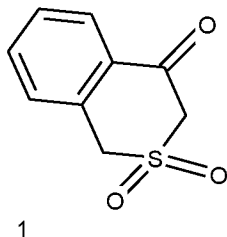
Джерела інформації:

1. Pat. GB 1 259 415 // Isothiochroman carboxamides// C07D 65/14; A61K 27/00.
2. J. Chem. Society A. K. Kiang and F. G. Mann // The Structure and Properties of Certain Polycyclic Indolo-and Quinolino-derivatives. Part IV. Derivatives of 1-Thiochroman-4-one and of 2-Thiochroman-4-one. // 1951, P. 1909-1914.
3. J. Amer. Chem. Society C. C. Price, M. Hori, T. Parasaran and M. Polk // Thiabenzenes.IV. 1- and 2-Thianaphthales and 10-Thiaanthracenes. Evidence for cyclic Conjugation // 1963, 85, P. 2278.
4. Can. J. Chem. I. W. J. Still and D. K. T. Wilson // α -Oxosulfmes: reactions with alkenes and alkynes //1992, V 70, P. 964-973.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

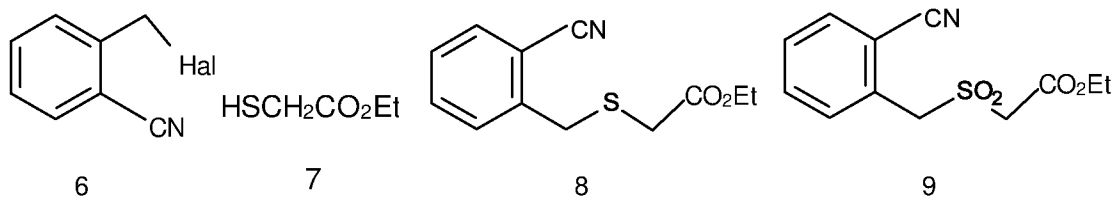
15

1. Спосіб одержання ізотіохроман-4-он 2,2-діоксиду 1 в три стадії



20

який **відрізняється** тим, що змішують 2-(хлорометил)бензонітрил 6 і етиловий естер тіогліколевої кислоти 7 в присутності основи в органічному розчиннику, окиснюють одержаний етил[(2-ціанобензил)тіо]ацетат 8 в етил[(2-ціанобензил)сульфоніл]ацетат 9 окисником в кислому середовищі, циклізують його в органічному розчиннику в присутності алкоголятів лужних металів та виділяють цільовий продукт відомим методом:



25

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що реакцію проводять у стехіометричному співвідношенні реагентів.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як органічний розчинник використовують ацетонітрил.

4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як органічний розчинник використовують етанол.

30

5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як алкоголят лужних металів використовують етилат натрію.

6. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як кислоту використовують оцтову кислоту.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601