



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 82633

(13) C2

(51) МПК

C07D 513/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ 2Н-[1,3]ТІАЗИНО[3,2- α]БЕНЗІМІДАЗОЛ-3(4Н)-ОНУ

1

2

(21) а200705453

(22) 18.05.2007

(24) 25.04.2008

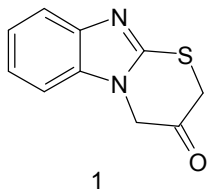
(46) 25.04.2008, Бюл. № 8, 2008 р.

(72) ВОЛОВЕНКО ЮЛІАН МИХАЙЛОВИЧ, UA,
КОВАЛЕНКО НАТАЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА, UA,
ТКАЧУК ТЕТЯНА МИХАЙЛІВНА, UA(73) ВОЛОВЕНКО ЮЛІАН МИХАЙЛОВИЧ, UA,
КОВАЛЕНКО НАТАЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА, UA,
ТКАЧУК ТЕТЯНА МИХАЙЛІВНА, UA

(56) SU, 575031, A1, 30.09.1977

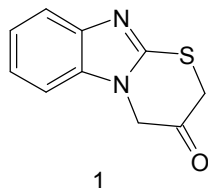
US, 4450109, A, 22.05.1984

GB, 2141429, A, 19.12.1984

Химия гетероциклических соединений, 1982, 3,
Рига, "Зинатне", с.415Химико-фармацевтический журнал, 1985, Москва,
"Медицина", с.804-809Химия гетероциклических соединений, 1983, 8,
Рига, "Зинатне", с.1098-1103(57) 1. Спосіб одержання 2Н-[1,3]тіазино[3,2- α]
бензімідазол-3(4Н)-ону загальної формули 1

1

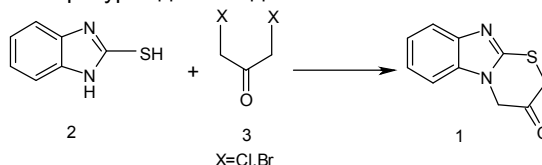
Даний винахід стосується галузі органічної хімії, зокрема хімії гетероциклічних сполук, а саме способу отримання 2Н-[1,3]тіазино[3,2- α]бензімідазол-3(4Н)-ону загальної формули 1, який може бути застосовано



1

як фізіологічно активну речовину в медицині [2].

де 2-меркаптобензімідазол формули 2 піддають взаємодії з 1,3-дигалогенацетоном формули 3 у присутності основи в органічних розчинниках при температурі від -10°C до 100°C



X=Cl, Br

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

3. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що органічним розчинником є етилацетат.

4. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що органічним розчинником є ацетонітрил.

5. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що реакцію ведуть при температурі від -10°C до 30°C.

6. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що реакцію ведуть у присутності поташу.

7. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що реакцію ведуть у стехіометричному співвідношенні реагентів, в ацетонітрилі, при температурі від -10°C до 30°C у присутності поташу.

Відомий метод отримання 2Н-[1,3]тіазино[3,2- α]бензімідазол-3(4Н)-ону (1), за яким процес відбувається у дві стадії (схема 1):

1. 1-Діазо-3(2-бензімідазолілітіо)пропанон (4) отримано взаємодією 2-меркаптобензімідазолу з 1-діазо-3-бромпропаном в метанолі в присутності метилату натрію (вихід 60%)

2. Сполуку 4 в оцтовій кислоті перетворено в 2Н-[1,3]тіазино[3,2- α]бензімідазол-3(4Н)-он (1) (вихід 90%).

1. В. Г. Карцев, Т. С. Покидова // Метод получения системы тиазино[2,3- α]бензимидазола (письмо в редакцию) // ХГС - 1982, - №3, - с.415;

2. В. Г. Карцев, Т. С. Покидова, Т. Г. Денисова, Л. С. Васильева // Синтез, кинетика сольволиза и

(13) C2

(11) 82633

(19) UA

антилейкимический эффект 1-диазо-3-[2'-тиогетарил]алкан-2-онов // Хим. - фарм. журн. - 1985, - №7, - с.804-810.

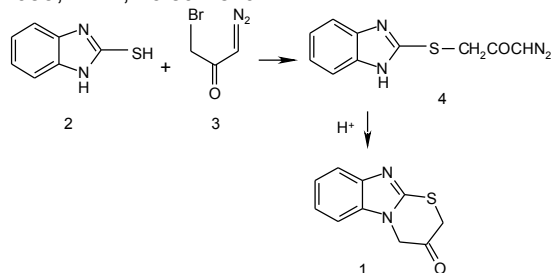


схема 1

Недоліком цього способу є:

1) відносно низький за двома стадіями вихід цільового продукту реакції, а саме 54%;

2) тривалий час проведення реакції: перша стадія до 8 годин; друга стадія 4 години.

3) ускладнення на стадії виділення продуктів 4 і 1, а саме необхідність хроматографування на колонці з силікагелем, що потребує зайвого часу, великої кількості розчинників і є трудомістким способом очищення продукту реакції;

4) необхідність використовувати вибухонебезпечний бромдіазокетон.

В основу винаходу поставлено задачу створити новий, більш зручний спосіб отримання похідних 2H-[1,3]тіазино[3,2-α]бензімідазол-3(4H)-ону, підвищити вихід продукту реакції, зменшити трудомісткість виділення продукту, час проведення самої реакції та підвищити безпеку проведення синтезу.

Поставлена задача вирішується при здійсненні способу отримання 2H-[1,3]тіазино[3,2-α]бензімідазол-3(4H)-ону взаємодією 2-меркаптобензімідазолу формули 2 з 1,3-дигалогенацетоном - формула 3 у присутності основи в органічному розчиннику за схемою 2. У переважному варіанті втілення винаходу, реакцію проводять в ацетонітрилі при температурі приблизно від -10°C до 78°C, а реагенти беруть у стехіометричному співвідношенні. По закінченню реакції осад що випав відфільтровують, промивають водою і висушують (вихід 80-91%).

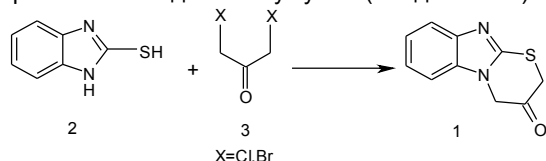


схема 2.

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 2H-[1,3]тіазино[3,2-α]бензімідазол-3(4H)-он може бути очищений загальновідомими методами, такими як: кристалізація (дихлорметан) та екстракція неполярними розчинниками (наприклад: дихлорметан, толуол). В результаті виділяють чистий 2H-[1,3]тіазино[3,2-α]бензімідазол-3(4H)-он з виходом 70-80%.

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

1. Методика синтезу 2H-[1,3]тіазино[3,2-α]бензімідазол-3(4H)-ону

2-Меркаптобензімідазол (0.01моль) розтираємо з поташем (0.02екв) і повільно додаємо до розчину 1,3-дигалогенацетону (0.01моль) у ацетонітрилі при температурі -10-20°C. По закінченню реакції осад що випав відфільтровують, промивають водою і висушують (вихід 80-91%). Екстрагують дихлорметаном. В результаті виділяють 0,0070-0,0080 моль чистого 2H-[1,3]тіазино[3,2-α]бензімідазол-3(4H)-ону (вихід 70-80%). ІЧ - спектр, ν , cm^{-1} : 1723($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), Varian Mercury 400; (400МГц), δ , м. ч.: 7,55-7,52(1H, м., $\text{C}_4(\text{H})$), 7,48-7,46(1H, м., $\text{C}_7(\text{H})$), 7,22-7,19 (2H, м., $\text{C}_{5(6)}(\text{H})$), 4,97 (2H, с., C_H_2), 4,97 (2H, с., C_H_2). Знайдено%: (N) = 13,67; %(S) = 15,54; %. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$. Вираховано, %: (N) = 13,72; %(S) = 15,70. MS (CI, m/z): 205 (MH^+), 157.

Методика синтезу 2H-[1,3]тіазино[3,2-α]бензімідазол-3(4H)-ону
2-Меркаптобензімідазол (0.01моль) розтираємо з основою (0.02екв) і повільно додаємо до розчину 1,3-дигалогенацетону (0.01моль) у етилацетаті при температурі -10-77°C. По закінченню реакції осад що випав відфільтровують, промивають водою і висушують. Кристалізують з дихлорметану. В результаті виділяють 0,0061-0,0067 моль чистого 2H-[1,3]тіазино[3,2-α]бензімідазол-3(4H)-ону. Вихід 61-67%. Таким чином, результатом винаходу є спрощення синтезу 2H-[1,3]тіазино[3,2-α]бензімідазол-3(4H)-ону формули 1 та підвищення виходу продукту за рахунок застосування нової методики з використанням 1,3-дигалогенацетону.