



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 92891

(13) U

(51) МПК

C07C 309/85 (2006.01)

C07D 333/48 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2014 03233**(22) Дата подання заявки: **31.03.2014**(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.09.2014**(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.09.2014, Бюл. № 17**

(72) Винахідник(и):

**Заровна Ірина Сергіївна (UA),
Третьяков Сергій Володимирович (UA),
Пальчиков Віталій Олександрович (UA)**

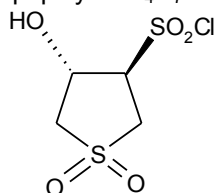
(73) Власник(и):

**ДНІПРОПЕТРОВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. ОЛЕСЯ ГОНЧАРА,
пр. Гагаріна, 72, м. Дніпропетровськ, 49010
(UA)**

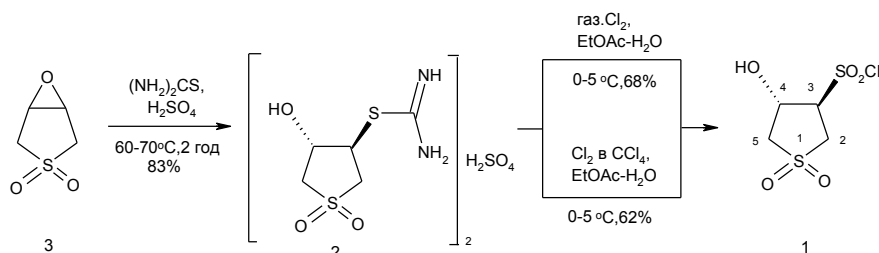
(54) СПОСІБ СИНТЕЗУ ТРАНС-4-ГІДРОКСИТЕТРАГІДРОТІОФЕН-3-СУЛЬФОНІЛХЛОРИД-1,1-ДІОКСИДУ

(57) Реферат:

Спосіб синтезу транс-4-гідрокситетрагідротіофен-3-сульфонілхлорид-1,1-діоксиду, загальної формули $C_4H_7ClO_5S_2$,



включає окисне хлорування біс-транс-4-гідрокси-1,1-діоксотетрагідро-3-тієнілімідокарбамату сульфату. Як хлоруючий реагент використовують насичений розчин хлору у тетрахлорметані, який отримують пропусканням газоподібного хлору через тетрахлорметан при 0 °С, а реакцію окисного хлорування проводять перемішуванням при температурі 0-5 °С протягом 3-8 годин.



UA 92891 U

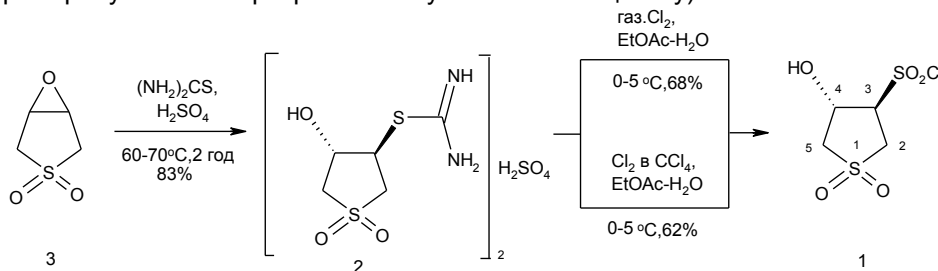
Корисна модель стосується синтетичної органічної хімії, а саме нового способу синтезу транс-4-гідрокситетрагідротіофен-3-сульфонілхлорид-1,1-діоксиду (1) - сульфоланвмісного сульфохлориду, який використовується в синтезі біологічно активних речовин.

Транс-4-гідрокситетрагідротіофен-3-сульфонілхлорид-1,1-діоксид (1) (3-гідрокси-1,1-діоксотоланіл-4-сульфонілхлорид) відомий раніше [1]. Відтворення синтезу, описаного в [2], де синтез сульфохлориду (1) здійснено шляхом окислювального хлорування сполуки (2) (в розчин ізотіуронієвої солі в суміші етилацетат:вода - 1:1 за температури 5-10 °С при енергійному перемішуванні пропускали хлор до припинення поглинання) є незручним і довготривалим, адже необхідне багатогодинне барботування реакційної суміші постійним струменем хлору, що особливо складно, якщо отримувати хлор лабораторними методами, а вихід продукту є слабковідтворюваним.

Прототипом способу, що заявляється, є спосіб синтезу, описаний в патенті [1].

В основу цієї корисної моделі поставлено задачу розробки нового ергономічного способу синтезу стереохімічно однорідного транс-4-гідрокситетрагідротіофен-3-сульфонілхлорид-1,1-діоксиду (1).

Поставлена задача вирішується розробленим двостадійним способом синтезу транс-4-гідрокситетрагідротіофен-3-сульфонілхлорид-1,1-діоксиду, який проводять окисним хлоруванням біс-транс-4-гідрокси-1,1-діоксотетрагідро-3-тієнілімідокарбамату сульфату і відрізняється тим, що як хлоруючий реагент використовують насичений розчин хлору у тетрахлорметані, який отримують пропусканням газоподібного хлору через тетрахлорметан при 0 °С, а реакцію окисного хлорування проводять перемішуванням при температурі 0-5 °С протягом 3-8 годин. Вміст хлору у тетрахлорметані залежить від температури - розчинність хлору при 0 °С складає 32 мольні % при атмосферному тиску [3]. Подальша обробка синтезу включає в себе фільтрування на вакуумі осаду (продукт не потребує додаткової очистки, чистота не менше 93 % за спектром ЯМР ^1H) є простішою на відміну від прототипу (розчинник випарювали у вакуумі, при додаванні до масла, що утворилося, води випадає осад, який відфільтровували та перекристалізовували із етилацетату).



Приклад синтезу

Транс-4-гідрокситетрагідротіофен-3-сульфонілхлорид-1,1-діоксид (1):

Стадія 1. Біс-транс-4-гідрокси-1,1-діоксотетрагідро-3-тієнілімідокарбамату сульфат (2) отримували за методикою [4]. Суміш 3,80 г (0,05 моль) тіосечовини, 25 мл води та 2,50 г (1,36 мл, 0,025 моль) 98 % сульфатної кислоти (ρ 1,837 г/см³) перемішували при 70 °С до повного розчинення тіосечовини. Додавали 6,70 г (0,05 моль) 3,4-епоксисульфолану (3) і перемішували суміш при вказаній температурі 2 години. Після охолодження реакційної маси до 5 °С утворюється білий осад біс-1,1-діоксо-3-гідрокситіоланіл-4-ізотіуроній сульфату (2) який відфільтровували, промивали невеликою кількістю холодної води і висушували на повітрі. Вихід 10,75 г (83 %), т. пл. 191-192 °С з розкл. Параметри ІЧ-спектра та дані елементного аналізу синтезованої сполуки наведено в [4].

ЯМР ^1H ((CD₃)₂SO), δ , м. ч.: 3,11 кв (1H, H^{5a}, $^2J_{5a, 5b}$ =4,0 Гц), 3,41 м (1H, H^{2a}), 3,63 кв (1H, H^{5b}), 3,80 кв (1H, H^{2b}), 4,28 м (1H, H³), 4,42 кв (1H, H⁴).

ЯМР ^{13}C ((CD₃)₂SO), δ , м. ч.: 46,4 (C³), 55,0 (C²), 57,6 (C⁵), 71,3 (C⁴), 95,4 (C⁶).

Стадія 2. Готували насичений розчин хлору в тетрахлорметані (пропускали хлор у тетрахлорметан при 0 °С до припинення поглинання хлору; розчин набуває жовтого кольору). До ізотіуронієвої солі (2) масою 10,36 г (0,02 моль) в 80 мл суміші етилацетат: вода (1:1) додавали 200 мл приготованого розчину хлору в тетрахлорметані при перемішуванні за температури 0-5 °С. Реакційну суміш перемішували протягом 8 годин, осад сульфохлориду (1) відфільтровували та висушували на повітрі. Вихід транс-4-гідрокситетрагідротіофен-3-сульфонілхлорид-1,1-діоксиду (1) 5,77 г (62 %), Тпл. 105-108 °С. Дані ІЧ-спектрів та спектрів ЯМР ^1H продукту відповідають літературним [1, 2]. Проведення хлорування протягом 3, 4 та 6 годин призводить до зменшення виходу продукту.

Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C реєстрували на радіоспектрометрах Bruker (робочі частоти генератора 400 та 500 МГц) для розчинів сполук у CDCl_3 , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ з використанням ТМС як внутрішнього стандарту. Проходження реакцій та чистоту синтезованих сполук контролювали методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254 в ізопропанолі, проявник - пари йоду.

5 ЯМР ^1H $((\text{CD}_3)_2\text{CO})_5$ δ , м. ч.: 3,37 кв. д (1H, H^{5a} , $^2\text{J}_{5a,5b}=4,0$ Гц), 3,69 кв. д (1H, H^{2a} , $^2\text{J}_{2a,2b}=4,0$ Гц), 3,82 кв.д (1H, H^{5b}), 4,05 кв.д (1H, H^{2b}), 4,99 м (1H, H^3 , $^3\text{J}_{3,2a}=8,0$ Гц, $^3\text{J}_{3,2b}=8,0$ Гц), 5,19 кв (1H, H^4 , $^3\text{J}_{4,5a}=8,0$ Гц, $^3\text{J}_{4,5b}=8,0$ Гц).

10 ЯМР ^1H $(\text{CDCl}_3)_3$ δ , м. ч.: 3,29 д (1H, OH), 3,37 кв. д (1H, H^{5a} , $^2\text{J}_{5a,5b}=4,0$ Гц), 3,56-3,70 (2H, H^{2a} , H^{5b}), 3,84 кв. д (1H, H^{2b} , $^2\text{J}_{2a,2b}=4,0$ Гц), 4,49 м (1H, H^3 , $^3\text{J}_{3,5a}=8,0$ Гц, $^3\text{J}_{3,5b}=8,0$ Гц), 5,12 м (1H, H^4 , $^3\text{J}_{4,5a}=8,0$ Гц, $^3\text{J}_{4,5b}=8,0$ Гц).

ЯМР ^1H $((\text{CD}_3)_2\text{SO})_3$ δ , м. ч.: 2,97 кв. д (1H, H^{5a} , $^2\text{J}_{5a,5b}=4,0$ Гц), 3,18 кв (1H, H^{2a}), 3,26 м (1H, H^{5b}), 3,40-3,48 м (2H, H^{2b} , H^3), 4,60 м (1H, H^4 , $^3\text{J}_{4,5a}=8,0$ Гц, $^3\text{J}_{4,5b}=8,0$ Гц).

ЯМР ^{13}C $((\text{CD}_3)_2\text{CO})_3$ δ , м. ч.: 52,7 (C^2), 58,4 (C^5), 68,7 (C^4), 76,9 (C^3).

ЯМР ^{13}C δ , м. ч. $((\text{CD}_3)_2\text{SO})_3$: 52,5 (C^2), 57,5 (C^5), 62,5 (C^4), 68,6 (C^3).

15 Просторова будова транс-гідроксисульфохлориду (1) підтверджена даними дослідів по ядерному ефекту Оверхаузера (ЯЕО) в розчині $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, які наведено в таблиці.

Таблиця

Величини стаціонарних ЯЕО для продукту (1)

Хімічний зсув сигналу, який опромінюють, м. ч.	Хімічні зсуви сигналів ЯЕО, м. ч. (величини ЯЕО, %)
3,37	3,82 (4,0); 4,99 (0,3)
3,69	4,05 (3,4); 4,99 (1,4); 5,19 (0,2)
3,82	3,37 (2,4); 5,19 (2,3)
4,05	3,69 (1,8); 4,99 (1,0)
4,99	3,37 (0,3); 4,05 (1,3)
5,19	3,69 (0,3); 3,82 (0,9)

20 До переваг запропонованого способу синтезу транс-4-гідрокситетрагідротіофен-3-сульфонілхлорид-1,1-діоксиду (1) можна віднести наступні:

- спосіб є більш простим у виконанні та розширяє можливості синтетичних підходів до отримання сульфохлоридів;

25 - отриманий сульфохлорид є більш чистим (не менше 93 % за спектром ЯМР ^1H), порівняно з прототипом, і не потребує додаткової очистки (перекристалізація призводить до значних втрат продукту);

- отриманий транс-4-гідрокситетрагідротіофен-3-сульфонілхлорид-1,1-діоксид є стереохімічно однорідним і може бути використаним для синтезу потенційно біологічно активних сульфонамідів;

- спосіб зручно використовувати при отриманні хлору в лабораторних умовах;

30 - приготований розчин хлору у тетрагорметані можна використовувати дозовано та зберігати при низькій температурі (-5 - -10 °C).

Джерела інформації:

1. Синтез 3-гідрокси-1,1-діоксотиоланіл-4-сульфохлорида / Ю.В. Безуглый, А.А. Тухарь, Т.Э. Безменова и др. // Журн. орган. химии. - 1986. - Т. 22, вып. 4. - С. 880.

35 2. Пат. 74602 UA Україна, МПК C07C 233/00, A61K 31/16, A61P 29/00 / N-(біцикло[2.2.1] гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)-3-гідрокси-1,1-діоксотиоланіл-4-сульфоніламід, який виявляє анальгетичну та транквілізуючу дію // Зленко О.Т., Мамчур В.Й., Пальчиков В.О., Заровна І.С., Дульнев П.Г., Шастун Н.П., Іванов А.В. // № у 2012 01778. Заявл. 17.02.2012; Опубл. 12.11.2012; Бюл. № 21.

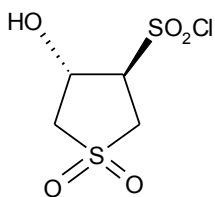
40 3, Chlorine / P. Schmittinger, T. Florkiewicz, L. C. Curlin et al. // Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry.-2006. - P. 1-96.

4. Синтез и циклизация 1,1-диоксо-3-гидрокситиоланил-4-изотиурониевых солей / Ю.В. Безуглый, А.А. Тухарь, Т.Э. Безменова // Укр. химич. журн. - 1982. - Т. 48, № 12. - С. 1307-1308.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

45

Спосіб синтезу транс-4-гідрокситетрагідротіофен-3-сульфонілхлорид-1,1-діоксиду, загальної формули $\text{C}_4\text{H}_7\text{ClO}_5\text{S}_2$:



- який включає окисне хлорування біс-транс-4-гідрокси-1,1-діоксотетрагідро-3-тієнілімідокарбамату сульфату, який **відрізняється** тим, що як хлоруючий реагент використовують насичений розчин хлору у тетрахлорметані, який отримують пропусканням газоподібного хлору через тетрахлорметан при 0 °С, а реакцію окисного хлорування проводять перемішуванням при температурі 0-5 °С протягом 3-8 годин.
- 5

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

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