



УКРАЇНА

(19) UA (11) 55220 (13) U
(51) МПК

C07D 233/86 (2006.01)

C07D 235/02 (2006.01)

C07D 285/34 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПОХІДНИХ 2,3,6,7-ТЕТРАГІДРО-4Н-ІМІДАЗО[2,1-b][1,3,5]ТІАДІАЗИНУ

1

2

(21) u201006107

(22) 20.05.2010

(24) 10.12.2010

(46) 10.12.2010, Бюл.№ 23, 2010 р.

(72) КРИВОКОЛИСКО СЕРГІЙ ГЕННАДІЙОВИЧ,
ФРОЛОВ КОСТЯНТИН ОЛЕКСАНДРОВИЧ, ДО-
ЦЕНКО ВІКТОР ВІКТОРОВИЧ(73) СХІДНОУКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ВОЛОДИМИРА ДАЛЯ

(57) Спосіб одержання похідних 2,3,6,7-тетрагідро-4Н-імідазо[2,1-b][1,3,5]тіадіазину загальної формули (I), який характеризується тим, що (Z)-5-(R-метилєн)-2-тіогідантоїни загальної формули (III) піддають взаємодії з первинними амінами та надлишком НСНО у відсутності каталізатору у середовищі диметилформаміду при нетривалому кип'ятінні, з наступним виділенням отриманих цільових продуктів звичайними способами.

Корисна модель відноситься до галузі органічної хімії і може бути використана при багатокомпонентному синтезі похідних 2,3,6,7-тетрагідро-4Н-імідазо[2,1-b][1,3,5]тіадіазину загальної формули (I) (Фіг.1):

де R = арил, гетарил, алкіл; R¹ = алкіл, (не)заміщений бензил, арил або гетарил.

Сполуки наведеного типу можуть знайти застосування як біологічно активні речовини, зокрема як інсектициди або ж речовини з анксиолітичною та антиконвульсантною дією, а також як попередники для нових агрохімічних та фармацевтичних препаратів.

Названі сполуки, їх властивості і використання в патентних виданнях не описані.

Найближчими структурними аналогами сполук, які заявляються, є імідазо[2,1-b][1,3,5]тіадіазин-4-они формули (II) (Фіг.2), які виявляють потужну інсектицидну дію [1,2] (Фіг.2).

де R-R² незалежно один від одного є Н, галоген, С₁-С₄ алкіл, трифторметил, С₁-С₄ алкоксі, нітро, бензил, феніл, феноксі, фенилтіо та ін.

Аналіз літературних джерел засвідчує, що похідні 1,3,5-тіадіазину є перспективними фунгіцидами, гербіцидами, акаріцидами та інсектицидами, а також виявляють антибактеріальну та протизапальну дію [1-5]. Найбільш загальновідомим способом синтезу коденсованих похідних 1,3,5-тіадіазину є "подвійна" конденсація Манніха 2-меркаптоазолів та -азинів з формаліном та первинними амінами, яку можна відобразити наступною загальною схемою (Фіг.3):

Спосіб полягає в обробці 2-меркаптоазолу чи -азину (або відповідного тіоксотауомеру) первинними амінами й надлишком формальдегіду в присутності каталізатору кислої природи, зазвичай НСІ. Таким чином було отримано похідні сим-триазоло[3,4-b][1,3,5]тіадіазину [6-14], тіазоло[3',4':1,5][1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,5]тіадіазину [15], 1,2,4-триазино[3,2-b][1,3,5]тіадіазину [14], 1,3,5-тіадіазино[3,2-а]бензімідазоли [16] тощо. Відомості про одержання похідних 4Н-імідазо[2,1-b][1,3,5]тіадіазину за умов "подвійної" конденсації Манніха до теперішнього часу в літературі були відсутні.

Задачею корисної моделі є розробка способу отримання похідних 2,3,6,7-тетрагідро-4Н-імідазо[2,1-b][1,3,5]тіадіазину загальної формули (I).

Поставлена задача була вирішена шляхом взаємодії (Z)-5-(R-метилєн)-2-тіогідантоїнів загальної формули (III) з первинними амінами та надлишком НСНО у відсутності каталізатору. Реакція здійснюється при нетривалому (3-5хв.) кип'ятінні в органічних розчинниках, зокрема у диметилформаміді. Виходи складають 50-70%, 2,3,6,7-тетрагідро-4Н-імідазо[2,1-b][1,3,5]тіадіазини виділяють з реакційної маси стандартними способами. Запропонований спосіб не потребує використання надкритичних умов проведення реакції. Взаємодія відбувається за м'яких умов, як полікомпонентний one-pot процесс, й дає задовільні виходи спектрально чистих продуктів. Отримані сполуки є новими і неописаними в науково-патентній літературі.

(13) U
(11) 55220
(19) UA

Технічний результат - створення способу одержання нових сполук, похідних 4Н-імідазо[2,1-*b*][1,3,5]тіадіазину.

Спосіб одержання похідних 2,3,6,7-тетрагідро-4Н-імідазо[2,1-*b*][1,3,5]тіадіазину ілюструється схемою (Фіг.4):

I, III: а) $R = R^1 = \text{Ph}$; б) $R = \text{Ph}$, $R^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$; в) $R = \text{Ph}$, $R^1 = 2\text{-MeC}_6\text{H}_4$.

Одержані продукти мають достатню чистоту для аналізу та для подальшого використання у синтезі інших хімічних сполук. Хімічна будова отриманих сполук доведена за допомогою ІЧ- і ЯМР ^1H -спектроскопії, а склад - за допомогою елементного аналізу. Корисна модель підтверджується наступними прикладами, які ілюструють, але не обмежують її об'єм.

Приклад 1.

До суспензії 0.6г (2.9ммоль) (Z)-5-(фенілметил)-2-тіогідантоїну (III) та 0.26мл (2.9ммоль) аніліну в 5мл диметилформаміду додають надлишок (3мл) 37% водного розчину формальдегіду. Отриману суміш при інтенсивному перемішуванні кип'ятять 3 хвилини, при цьому утворюється дрібнокристалічний осад. Реакційну масу далі перемішують 2 години при 20°C, світло-жовті кристали 6-оксо-3-феніл-7-(Z)-(фенілметил)-2,3,6,7-тетрагідро-4Н-імідазо[2,1-*b*][1,3,5]тіадіазину (Ia) відфільтровують, промивають EtOH і висушують. Вихід 69%, т. пл. 194-196°C. Елементний аналіз: Знайдено (%): C, 66.73; H, 4.73; N, 13.21. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$. Розраховано (%): C, 67.27; H, 4.70; N, 13.07. ІЧ-спектр, ν/cm^{-1} : 1703 ($\text{C}=\text{O}$), 1625 ($\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (200МГц, DMSO-d_6 , δ , м. д.): 4.99, 5.32 (оба псевдо-с, по 2 H, $\text{C}(2)\text{H}_2$, $\text{C}(4)\text{H}_2$); 6.96 (м, 3 H, NC_6H_5); 7.25 (м, 2 H, NC_6H_5); 7.43 (м, 5 H, Ph); 7.62 (с, 1H, PhCH=).

Приклад 2.

Аналогічним чином, виходячи з 4-фтораніліну, отримують 6-оксо-7-(Z)-(фенілметил)-3-(4-фторфеніл)-2,3,6,7-тетрагідро-4Н-імідазо[2,1-*b*][1,3,5]тіадіазин (Ib). Вихід 55 %, т. пл. 162-164°C. Елементний аналіз: Знайдено (%): C, 63.03; H, 4.19; N, 12.45. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{OS}$. Розраховано (%): C, 63.70; H, 4.16; N, 12.38. ІЧ-спектр, ν/cm^{-1} : 1700 ($\text{C}=\text{O}$), 1625 ($\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (200МГц, DMSO-d_6 , δ , м. д.): 4.94, 5.28 (оба псевдо-с, по 2 H, $\text{C}(2)\text{H}_2$, $\text{C}(4)\text{H}_2$); 7.02 (м, 4 H, 4- FC_6H_4); 7.46 (м, 5 H, Ph); 7.62 (с, 1H, PhCH=).

Приклад 3.

Аналогічним чином, виходячи з орто-толуїдину, отримують 3-(2-метилфеніл)-6-оксо-7-(Z)-(фенілметил)-2,3,6,7-тетрагідро-4Н-імідазо[2,1-*b*][1,3,5]тіадіазин (Ic). Вихід 50%, т. пл. 198-201°C. Елементний аналіз: Знайдено (%): C, 67.51; H, 5.15; N, 12.62. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$. Розраховано

(%): C, 68.04; H, 5.11; N, 12.53. ІЧ-спектр, ν/cm^{-1} : 1692 ($\text{C}=\text{O}$), 1630 (ON). Спектр ЯМР ^1H (200МГц, DMSO-d_6 , δ , м. д., J/Гц): 2.34 (с, 3H, Me); 4.82, 5.10 (оба псевдо-с, по 2H, $\text{C}(2)\text{H}_2$, $\text{C}(4)\text{H}_2$); 6.92 (д, 1H, $^3\text{J}=7.6$, H(3)Ar); 7.06 (м, 2 H, H(4)Ar, H(5)Ar); 7.22 (д, 1 H, $^3\text{J}=7.5$, H(6)Ar); 7.54 (м, 5 H, Ph); 7.66 (с, 1H, PhCH=).

Джерела інформації:

[1] UK Pat. Appl. GB 2106513A. Imidazo- and pyrimido-1,3,5-thiadiazin-4-ones / Farooq S., Streibert (CH). - www.ep.espacenet.com.

[2] Pat. CH 654002. Imidazo-and pyrimido-1,3,5-thiadiazin-4-ones / Farooq S., Streibert (CH). - www.ep.espacenet.com.

[3] Shobana N., Farid P. 1,3,5-Oxadiazines and 1,3,5-Thiadiazines. In Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 9; Katritzky, A. R.; Rees, C W., Eds.; Pergamon: Oxford, 2008. - P. 457.

[4] Smalley R.K. 1,3,5-Oxadiazines and 1,3,5-Thiadiazines. In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Vol 6; Boulton AJ, Ed. Elsevier: Oxford, 1996. - P. 783.

[5] Moody C.J. Polyoxa, Polythia and Polyaza Six-Membered Ring Systems. In Comprehensive Heterocyclic Chemistry I, Vol 3; Katritzky, A. R.; Rees, C. W., Eds.; Pergamon: Oxford, 1984. - P.1039.

[6] Wang Zh., Haoxin Shi, Haijian Shi // Synth. Commun. - 2001. - Vol. 31. - P.2841-

[7] Zh. Wang, T. You, Haijian Shi, Haoxin Shi // Molecules, 1996, 1, 89

[8] Zh. Wang, T. You, Hai-Jian Shi, Hao-Xin Shi // Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao, 1997, 18 (4), 550 (Chem. Abstrs., 1997, 127, 95265t)

[9] Hao-Xin Shi, Hai-Jian Shi, Zh. Wang // Youji Huaxue, 2000, 20 (3), 344 (Chem. Abstrs., 2000, 133, 120280c)

[10] Haijian Shi, Zh. Wang, Haoxin Shi // Synth. Commun., 1999, 29, 2027;

[11] Z. A. Hozein, A. O. S. Abd El-Wareth, H. A. H. El-Sherief, A. M. Mahmoud // Z. Naturforsch., Teil B, 1997, 52, 1401 (Chem. Abstrs., 1998, 128, 88906v)

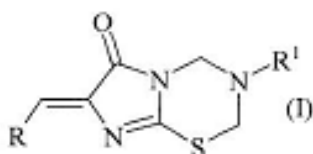
[12] Haijian Shi, Haoxin Shi, Zh. Wang // J. Heterocycl. Chem., 2001, 38, 929

[13] Haijian Shi, Zh. Wang, Haoxin Shi // Chimia, 1997, 51, 529 (РЖХим, 1998, 13Ж272)

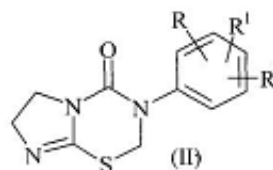
[14] Z. A. Hozein // J. Chem. Res. (S), 2000, 99)

[15] S. Yadav Lai Dhar, A. Vaish, S. Sharma // J. Agric. Food Chem., 1994, 42, 811

[16] A. A. O. Sarhan, S. H. Abdel-Hafez, H. El-Sherief, T. Aboel-Fadl // Synth. Commun., 2006, 36, 987)



Фіг. 1



Фіг. 2

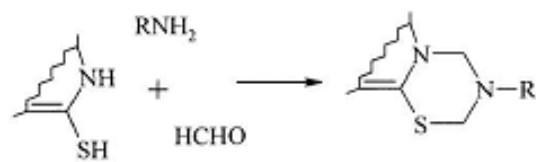


Fig. 3

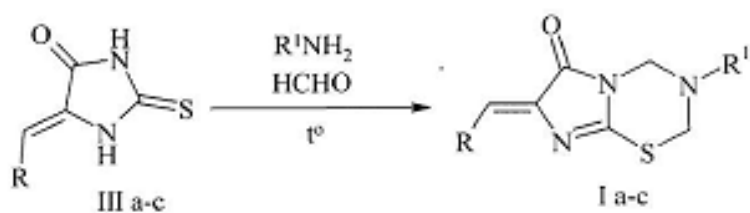


Fig. 4