



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92436** (13) **C2**
(51) **МПК**
C07D 277/22 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 4-БРОМОМЕТИЛ-2-МЕТИЛ-1,3-ТІАЗОЛУ

1

2

(21) а200913503

(22) 19.09.2008

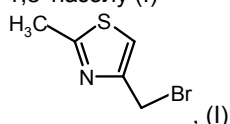
(24) 25.10.2010

(62) а200811372, 19.09.2008

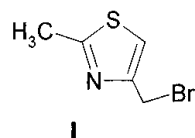
(46) 25.10.2010, Бюл. № 20, 2010 р.

(72) ВОЛОВЕНКО ЮЛІАН МИХАЙЛОВИЧ, КОВА-
ЛЕНКО НАТАЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА(73) КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА(56) Storer I. et al. Multi-Step Application of
Immobilized Reagents and Scavengers: A Total
Synthesis of Epothilone C // Chemistry - A European
Journal. - 2004. - Vol. 10, No. 10. - P. 2529-2547Jae-Chul Jung et al. Total syntheses of Epothilones B
and D // J. Org. Chem. - 2004. - Vol. 69. - P. 9269-
9284

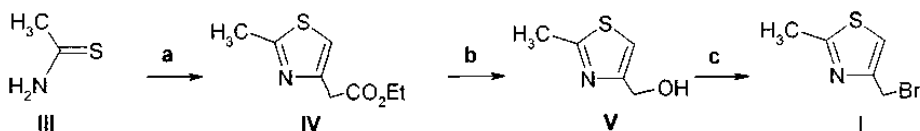
DE 19636343 C1, 23.10.1997

(57) 1. Спосіб одержання 4-бромометил-2-метил-
1,3-тіазолу (I)

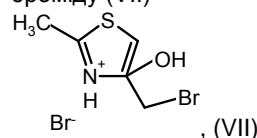
Даний винахід відноситься до способу одер-
жання 4-бромометил-2-метил-1,3-тіазолу формули
(I), яка може бути застосована як проміжна сполу-
ка для отримання фізіологічно активних речовин в
медицині та способу їх одержання [1].



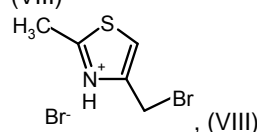
Відомий метод отримання 4-бромометил-2-
метил-1,3-тіазолу (I), за яким процес відбувається
у три стадії (схема 1) [1]:



який **відрізняється** тим, що проводять реакцію
тіоаміду з 1,3-дибромацетоном в етилацетаті з
виділенням утвореного осаду солі 4-(бромометил)-
4-гідрокси-2-метил-4,5-дигідро-1,3-тіазол-3-іум
броміду (VII)



далі виділену сіль (VII) кип'ятять у льодяній оцто-
вій кислоті з одержанням четвертинної солі 4-
(бромометил)-2-метил-1,3-тіазол-3-іум броміду
(VIII)



на яку діють основою для одержання цільового
продукту (I).

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що реа-
кцію тіоаміду з 1,3-дибромацетоном проводять у
stechiometricному співвідношенні реагентів.

перша стадія: етил 2-метил-1,3-тіазол-4-
карбоксиетил (IV) отримано взаємодією тіоацето-
міду (III) з етиловим естером бромпіривату у спирті
при кімнатній температурі впродовж 20 годин (ви-
хід 70%)

друга стадія: сполуку IV в етері при -78°C за 3
години дією LiAlH₄, перетворено в (2-метил-1,3-
тіазол-4-ил)метанол (V) (вихід 84%).

третя стадія: сполуку 5 взаємодією з Ph₃P,
CBr₄ в CCl₄ за 3 години перетворено в 4-
бромометил-2-метил-1,3-тіазол (I) (вихід 85%).

(13) **C2**(11) **92436**(19) **UA**

(а) етиловий естер бромпіривату, EtOH, кт 20 год, 70%; (b) UA1H₄, етер, -78°C, 3г, 84%; (c) Ph₃P, CBr₄, CCl₄, кт, 3г, 85%.

схема 1

Недоліком цього способу є:

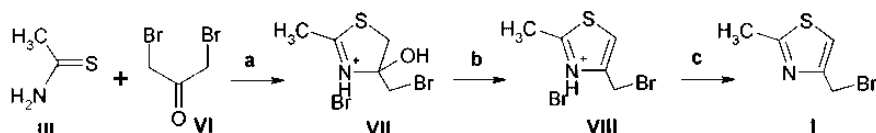
1) низький за трьома стадіями вихід цільового продукту реакції, а саме 50%;

2) тривалий час проведення реакції: перша стадія до 20 годин; друга і третя стадії по 3 години.

3) необхідність застосування вогне- і вибухонебезпечного LiAlH₄.

В основу винаходу поставлено задачу створити новий, більш зручний спосіб отримання 4-бромометил-2-метил-1,3-тіазолу загальної формули (I), зменшити трудоемкість виділення продукту, час проведення самої реакції, підвищити вихід продукту реакції і безпеку проведення синтезу та розширити асортимент цільового продукту.

Поставлена задача вирішується одержанням 4-бромометил-2-метил-1,3-тіазолу (I), способом, який включає проведення реакції тіоаміду з 1,3-дибромацетоном, згідно з винаходом, що заявля-



(а) орг. розчинник, кт 0,5-3 год, 90%; (b) кип. HAc, 30хв. 96%, (c) H₂O, NH₄OH, кт, (78%). схема 2.

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

Синтез 4-бромометил-2-метил-1,3-тіазолу (I) та 5-бромо-4-(бромометил)-2-метил-1,3-тіазолу (II). Приклад 1.

До 0.1 моль тіоацетаміду (III) додають 0.1 моль 1,3-дибромацетону (VI) у 150мл етилацетату, перемішують до повного розчинення і залишають до повного виділення продукту реакції. Осад фільтрують, промивають спиртом і висушують. В результаті виділяють 28г чистого (бромометил)-4-гідрокси-2-метил-4,5-дигідро-1,3-тіазол-3-іум броміду (VII) вихід (98%). т.розк. 155°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆); Varian Mercury 400; (400 МГц), δ, м. д.: 4.88 уш.с (1H, OH), [3.87 д (1H), і 3.52 д (1H), J 12.7, CH₂], 3.89 с (2H, CH₂), 2.63 с (3H, CH₃). Знайдено, %: C 22.37; Br 52.70; N 4.51. C₅H₉Br₂NOS. Вираховано, %: C 20.64; Br 54.92; N 4.81.

Сіль VII кип'ятять у 50мл льодяної оцтової кислоти впродовж 30 хвилин, реакційну суміш охолоджують, кристали солі VIII фільтрують, промивають 7мл льодяної оцтової кислоти, естером і висушують. В результаті виділяють 25г чистого 4-(бромометил)-2-метил-1,3-тіазол-3-іум броміду (VIII). Вихід 25г (92%), т.розкл. 137°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-D₂); Varian Mercury 400; (400 МГц), δ, м.

ється, реакцію проводять в органічному розчиннику з наступною дегідратацією утвореного осаду солі

4-(бромометил)-4-гідрокси-2-метил-4,5-дигідро-1,3-тіазол-3-іум броміду для отримання четвертинної солі 4-(бромометил)-2-метил-1,3-тіазол-3-іум броміду і виділенням з них цільового продукту I. При цьому реакцію проводять у стехіометричному співвідношенні реагентів, розчинником може бути етилацетат або ацетонітрил, сіль 4-(бромометил)-2-метил-1,3-тіазол-3-іум бромід (VIII) переводять у 4-бромометил-2-метил-1,3-тіазолу загальної формули (I) основою за схемою 2.

іум бромід (VIII) переводять у 4-бромометил-2-метил-1,3-тіазолу загальної формули (I) основою за схемою 2.

Використання етилацетату як розчинника при проведенні реакції конденсації тіоаміду з 1,3-дибромацетоном забезпечило підвищений вихід солі VIII, а розроблений спосіб переведення солі VIII у основу I дозволив виділити цільовий продукт з високим виходом в одну стадію.

д.: 7.48 с (1H, CH-S), 4.59 с (2H, CH₂), 2.66 с (3H, CH₃). Знайдено, %: C 21.04; Br 59.02; N 5.34. C₅H₇Br₂NS. Вираховано, %: C 22.00; Br 58.54; N 5.13.

З водного розчину солі VIII, за допомогою розчину аміаку одержують 4-бромометил-2-метил-1,3-тіазол (I). Осад I екстрагують (3x25мл) бензолу або (3x40мл) хлороформу. Органічну фазу відділяють, струшують з CaCl₂ і пропускають через тонкий слой силікагелю, розчинник випарюють. В результаті виділяють 15г чистого 4-(бромометил)-2-метил-1,3-тіазолу (I). Вихід 15г (78%), (жидк.) Спектр ЯМР ¹H (DMCO - d₆); δ, м. д.: 7.58 с (1H, CH-S), 4.62 с (2H, CH₂), 2.69 с (3H, CH₃). Знайдено, %: C 31.37; Br 41.70; N 7.51. C₅H₆BrNS. Вираховано, %: C 31.27; Br 41.60; N 7.29.

Таким чином створено зручні способи синтезу 4-бромометил-2-метил-1,3-тіазолу (I) та 4-(бромометил)-2-метил-1,3-тіазол-3-іум броміду (VIII), які можуть бути застосовані для синтезу фізіологічно активних речовин в медицині, які зменшили трудоемкість виділення продуктів, час проведення самої реакції, підвищили вихід продуктів реакції та безпеку проведення синтезу.

Джерела інформації

[1]. Jae-Chul Jung, Rajashaker Kache, Kimberly K. Vines, Yan-Song Zheng, Panicker Bijoy, Muralikrishna Valluri, and Mitchell A. Avery. //Total Syntheses of Epothilones B and D // J. Org. Chem. - 2004, - 69, - p. 9269-9284.

