

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012147376/04, 07.11.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
07.11.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 07.11.2012

(43) Дата публикации заявки: 20.05.2014 Бюл. № 14

(45) Опубликовано: 27.09.2014 Бюл. № 27

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: SU 586174 A1, 30.12.1977. RU 2368607
C2, 27.09.2009. US 3705908 A, 12.12.1972Адрес для переписки:
450075, РБ, г.Уфа, просп. Октября, 141, ИНК
РАН, патентная группа

(72) Автор(ы):

Джемилев Усейн Меметович (RU),
Ахметова Внира Рахимовна (RU),
Ахмадиев Наиль Салаватович (RU),
Габдрахманова Рушана Флоридовна (RU),
Ибрагимов Асхат Габдрахманович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

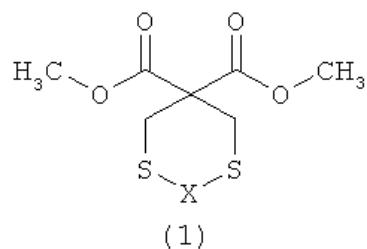
Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт нефтехимии и
катализа РАН (RU)

R U 2 5 2 9 5 0 3 C 2

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 3,3-ДИ(МЕТОКСИКАРБОНИЛ)-1,5-ДИТИАЦИКЛОАЛКАНОВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области органической химии, в частности к способу получения 3,3-ди(метоксикарбонил)-1,5-дитиациклоалканов общей формулы (I):

X=(CH₂)_n, где n=1, 2,

заключающийся в том, что формальдегид (37%) подвергают взаимодействию с сероводородом или 1,2-этандитиолом и

диметиловым эфиром малоновой кислоты в присутствии катализатора FeCl₃ при мольном соотношении CH₂O : сероводород : диметиловый эфир малоновой кислоты: FeCl₃=3:2:1:(0.03-0.07) или CH₂O : 1,2-этандитиол : диметиловый эфир малоновой кислоты: FeCl₃=2:1:1:(0.03-0.07), при комнатной температуре (~20°C) и атмосферном давлении в течение 6-9 ч в смеси растворителей хлороформ-этанол (объемн. 1:1). Технический результат: разработан способ получения 3,3-ди(метоксикарбонил)-1,5-дитиациклоалканов, которые могут найти широкое применение в качестве биологически активных веществ. 1 табл., 1 пр.

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2012147376/04, 07.11.2012

(24) Effective date for property rights:
07.11.2012

Priority:

(22) Date of filing: 07.11.2012

(43) Application published: 20.05.2014 Bull. № 14

(45) Date of publication: 27.09.2014 Bull. № 27

Mail address:
450075, RB, g.Ufa, prosp. Oktjabrja, 141, INK RAN,
patentnaja gruppa

(72) Inventor(s):

Dzhemilev Usein Memetovich (RU),
Akhmetova Vnira Rakhimovna (RU),
Akhmadiev Nail' Salavatovich (RU),
Gabdrakhmanova Rushana Floridovna (RU),
Ibragimov Askhat Gabdrakhmanovich (RU)

(73) Proprietor(s):

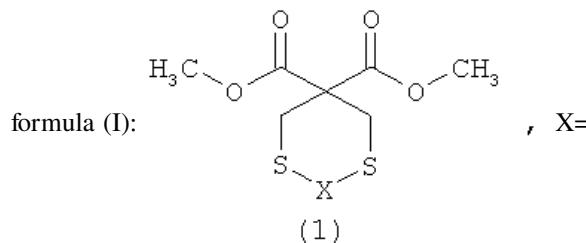
Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe
uchrezhdenie nauki Institut neftekhimii i
kataliza RAN (RU)

(54) METHOD OF OBTAINING 3,3-DI(METHOXYCARBONYL)-1,5-DITHIACYCLOALKANES

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to field of organic chemistry, in particular to method of obtaining 3,3-di(methoxycarbonyl)-1,5-dithiacycloalkanes of general

(CH₂)_n, where n=1, 2, consisting in the following: formaldehyde (37%) is subjected to interaction withhydrogen sulphide or 1,2-ethanedithiol and dimethyl ether of malonic acid in presence of catalyst FeCl₃ with molar ratio CH₂O : hydrogen sulphide : dimethyl ether of malonic acid: FeCl₃=3:2:1:(0.03-0.07) or CH₂O : 1,2-ethanedithiol : dimethyl ether of malonic acid: FeCl₃=2:1:1:(0.03-0.07), at room temperature (~20°C) and atmospheric pressure for 6-9 h in mixture of solvents chloroform-ethanol (volume 1:1).

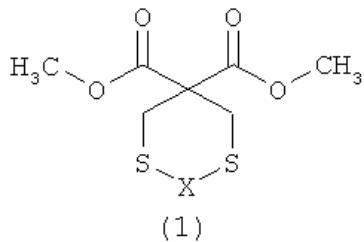
EFFECT: elaborated is method of obtaining 3,3-di(methoxycarbonyl)1,5-dithiacycloalkanes, which can be widely applied as biologically active substances.

1 tbl, 1 ex

RU 2 529 503 C2

RU 2 529 503 C2

Предлагаемое изобретение относится к области органической химии, в частности, к способу получения 3,3-ди(метоксикарбонил)-1,5-дитиациклоалканов общей формулы (1):

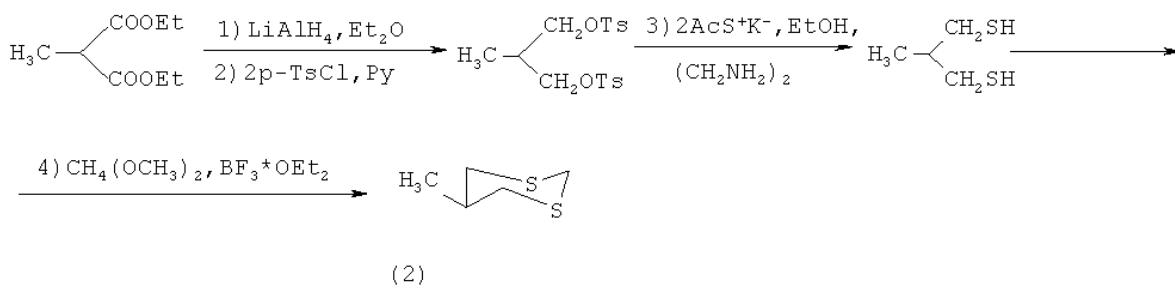


10 $X=(CH_2)_n$ где $n=1,2$

Подобные 0,8-содержащие гетероциклические соединения могут найти применение в качестве биологически активных веществ, обладающих фунгицидной активностью по отношению к патогенным грибам, а также селективных экстрагентов и

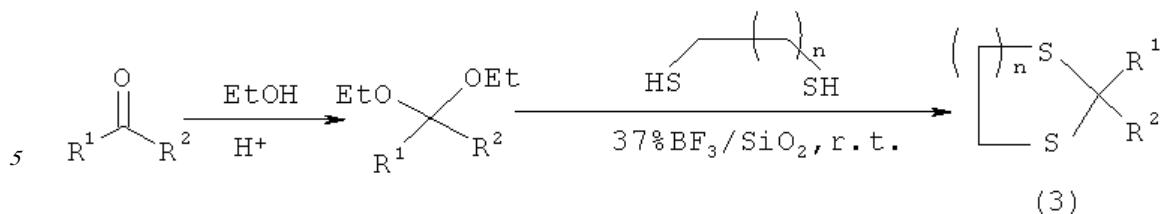
15 комплексообразователей переходных металлов [J.Zabicky. The Chemistry of Metal Enolates (Chemistry of Functional Groups). 2009, Interscience, Part 1, 1249 p.; S.Schuiz, J.S.Dickschat, B.Kunze, I.Wagner-Dobler and other. Biological activity of volatiles from marine and terrestrial bacteria. Mar. Drugs, 2010, 8, p.2976-2987].

Известен четырехстадийный способ [E.Juaristi, L.Valle, B.A.Valenzuela and M.A.Aguilar. 20 S-C-P Anomeric Interactions. 4. Conformational Analysis of 2-(Diphenylphosphinoyl)-1,3-ditiane. J. Am. Chem. Soc., 1986, p.2000-2005] получения 5-метил-1,3-дитиана (2) взаимодействием диэтилового эфира 2-метилмалоновой кислоты с алюмогидридом лития в присутствии диэтилового эфира, затем с p -TsCl в пиридине с образованием тозилата 3-метилпропан-1,3-диола, который под действием калиевой соли ацетилмеркаптана в этаноле и 25 этилендиамина превращается в 3-метилпропан-1,3-дитиол. На последней стадии под действием диметилацеталь формала в присутствии эфирата трехфтористого бора образуется 5-метил-1,3-дитиан (2) с выходом 67% по схеме:



35 Известный способ не позволяет получать 3,3-ди(метоксикарбонил)-1,5-дитиациклоалканы общей формулы (1).

Известен способ [B.B.F.Mirjalili, A.Bamoniri, A.Akbari. Nano-BFs/SiO2: A reusable and eco-friendly catalyst for thioacetalization and trans-thioacetalization reactions. Iranian Journal of catalysis, 2011, 1(2), p.87-92] получения производных 1,3-дитиолана и 1,3-дитиана (3) 40 реакцией транстриоацетализации ацеталей в присутствии BP_3 , нанесенного на наночастицы SiO_2 , в растворителях CH_2Cl_2 или $CHCl_2$ при комнатной температуре с выходом 83-94%, по схеме:



n=1,2

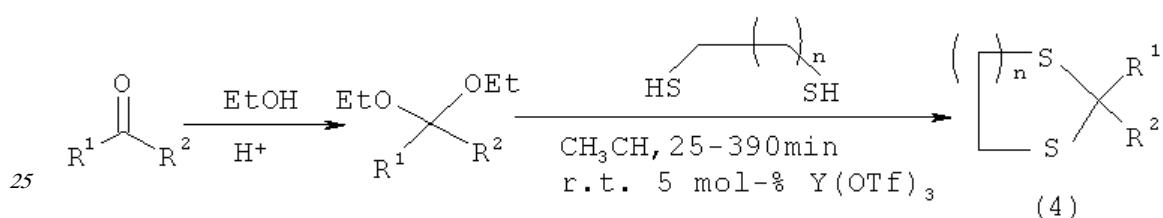
10 $R^1 = \text{Ph}; 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4; 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4; 3\text{-Br-C}_6\text{H}_4; 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4; 2,6\text{-di-Cl-C}_6\text{H}_3; 4\text{-OH-C}_6\text{H}_4; 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4; 3,4\text{-di-OH-C}_6\text{H}_3$

$R^2 = \text{H}; \text{CH}_3$

Известным способом не могут быть получены 3,3-ди(метоксикарбонил)-1,5-дитиациклоалканы общей формулы (1).

15 Известен аналогичный вышеописанному хемоселективный способ [S.K.De. Yttrium triflate as an efficient and useful catalyst for chemoselective protection of carbonyl compounds. Tetrahedron Lett., 2004, 45, p.2339-3241] получения производных 1,3-дитиолана и 1,3-дитиана (4) реакцией ацеталей с дитиолом в присутствии катализитического количества иттрия трифталата в среде ацетонитрила, при комнатной температуре, в течение 25-390

20 мин с выходом 83-93% по схеме:

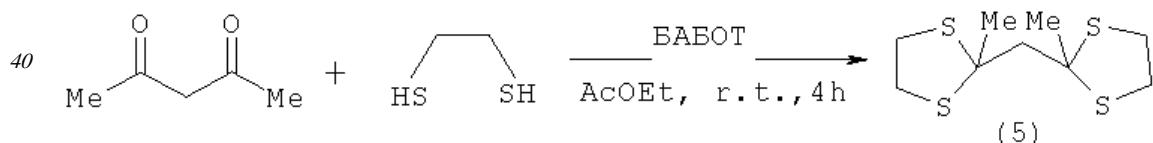


$R^1 = 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4; 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4; \text{C}_6\text{H}_{11}; \text{C}_5\text{H}_{12}; \text{Ph}; \text{Ph-C}_2\text{H}_2;$

$R^2 = \text{H}; \text{CH}_3$

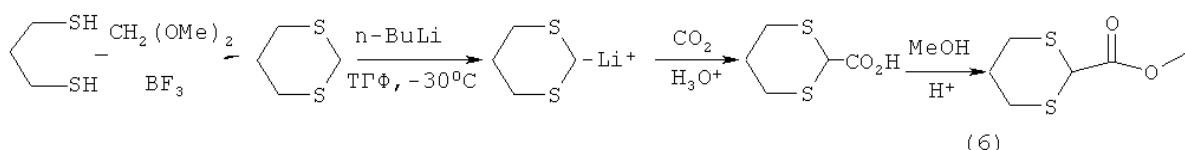
30 Известный способ не позволяет получать 3,3-ди(метоксикарбонил)-1,5-дитиациклоалканы общей формулы (1).

Известен способ [S.A.Pourmousavia, M.Hadavandkhani. Preparation of 1-benzyl-4-aza-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane tribromide and its application as a mild and chemoselective catalyst for thioacetalization of carbonyl compounds. Journal of Sulfur Chemistry, 2009, vol.30, №1, p.37-35] получения бис-(2-метил-1,3-дитиолан-2-ил)метана (5) взаимодействием ацетилацетона с 1,2-этандитиолом в присутствии катализитического количества 1-бензил-4-аза-1-azoniabicyclo[2.2.2]-октана трибромида (БАБОТ) в среде этилацетата, в течение 4 ч, при комнатной температуре с выходом 90% по схеме:



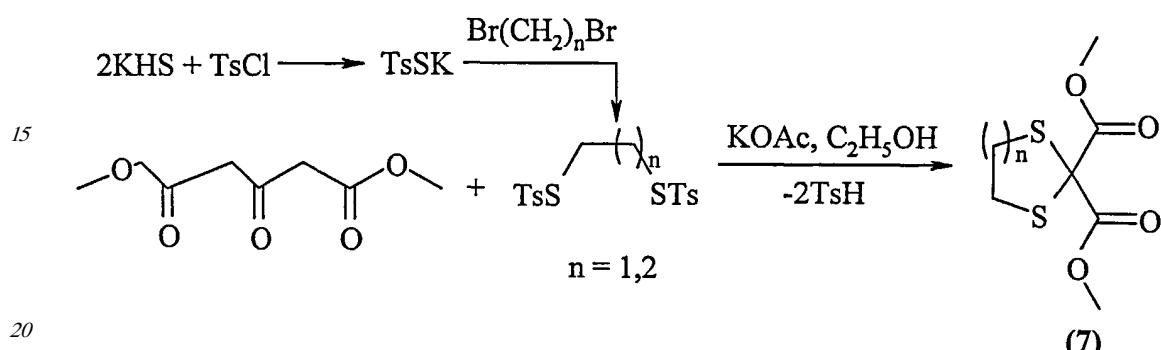
Известным способом не могут быть получены 3,3-ди(метоксикарбонил)-1,5-дитиациклоалканы общей формулы (1).

45 Известен способ [D.Seebach, E.J. Corey, Generation and synthetic applications of 2-lithio-1,3-dithianes. J. Org. Chem., 1975, 40, p.231-237] получения метил-1,3-дитиан-2-ил-формиата (6) через промежуточное литий производное-1,3-дитиана, которое образуется при действии бутил лития на 1,3-дитиан в тетрагидрофуране при -30°C по схеме:



5 Известный способ не позволяет получать 3,3-ди(метоксикарбонил)-1,5-
дитиациклоалканы общей формулы (1).

Известен способ [R.B.Woodward, I.J.Pachter, M.L.Scheinbaum. Dithiotosylates as reagents in organic synthesis. J.Org. Chem. 1971, vol. 36, №8, p.1137-1139] получения 1,3-дитиолан-2,2-диметоксикарбонила и 1,3-дитиан-2,2-диметоксикарбонила (7) реакцией 1,3-ди
10 (метоксикарбонил)ацетона с дитиотозилатами в присутствии ацетата калия в среде
этанола в течение 8 ч с выходом 68-71% по схеме:



15 Известным способом не могут быть получены 3,3-ди(метоксикарбонил)-1,5-
дитиациклоалканы общей формулы (1).

Таким образом, в литературе отсутствуют сведения по получению 3,3-ди
20 (метоксикарбонил)-1,5-дитиациклоалканов общей формулы (1).

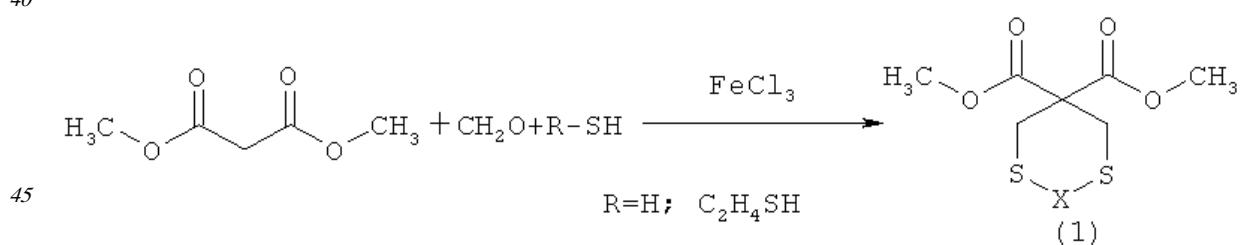
25 Предлагается новый способ получения 3,3-ди(метоксикарбонил)-1,5-
дитиациклоалканов общей формулы (1).

Сущность способа заключается во взаимодействии формальдегида (37%) с

30 сероводородом (H_2S) или 1,2-этандитиолом и диметиловым эфиром

55 малоновой кислоты (ДМЭМК) в присутствии катализатора $FeCl_3$, взятыми в мольном
соотношении CH_2O : сероводород: ДМЭМК: $FeCl_3$ =3:2:1: (0.03-0.07), предпочтительно
3:2:1: 0.05 или CH_2O : 1,2-этандитиол: ДМЭМК: $FeCl_3$ =2:1:1: (0.03-0.07), предпочтительно
2:1:1: 0.05, в растворителе $CHCl_3$: C_2H_5OH (объемн. 1:1), при комнатной температуре
(~20°C) и атмосферном давлении в течение 6-9 ч, предпочтительно 8 ч. Выход 3,3-ди
70 (метоксикарбонил)-1,5-дитиациклоалканов общей формулы (1) составляет 63-83%.

Реакция протекает по схеме:



$X = (CH_2)_n$, где $n = 1, 2$

3,3-Ди(метоксикарбонил)-1,5-дитиациклоалканы общей формулы (1) образуются только лишь с участием формальдегида, сероводорода (1,2-этандитиола) и диметилового эфира малоновой кислоты, взятыми в стехиометрическом соотношении 3(2):2(1):1. При другом соотношении исходных реагентов снижается селективность реакции. В

5 присутствии других альдегидов (например, алкил-, арилзамещенные альдегиды), других 1,3-дикарбонильных соединений (например, ацетилацетон, ацетоуксусный эфир), а также в отсутствии катализатора, целевые продукты общей формулой (1) не образуются.

10 Проведение указанной реакции в присутствии катализатора FeCl_3 больше 7 мол.% не приводит к существенному увеличению выхода целевого продукта (1). Использование 15 катализатора FeCl_3 менее 3 мол.% снижает выход (1). Реакции проводили при комнатной температуре ($\sim 20^\circ\text{C}$). При температуре выше 20°C (например, 70°C) увеличиваются энергозатраты, а при температуре ниже 20°C (например, 0°C) снижается скорость реакции. Опыты проводили в смеси растворителей хлороформ-этанол (1:1 объемн.), т.к. в указанной смеси хорошо растворяются исходные реагенты и целевые продукты (1).

Существенные отличия предлагаемого способа.

20 В предлагаемом способе в качестве исходных реагентов применяются диметиловый эфир малоновой кислоты, формальдегид, H_2S или 1,2-этандитиол, а в качестве катализатора - FeCl_3 . Способ позволяет получать однореакторным методом 3,3-ди (метоксикарбонил)-1,5-дитиациклоалканы общей формулы (1). В известном способе синтеза 1,3-дитиациклоалканов в качестве исходных реагентов применяются 1,3-ди (метоксикарбонил)ацетон, дитиотозилаты, которые синтезируют в несколько стадий, а в качестве катализатора применяется ацетат калия.

25 Способ поясняется следующими примерами/

Пример 1: В стеклянный реактор, установленный на магнитной мешалке, снабженный газоподводящей трубкой при комнатной температуре ($\sim 20^\circ\text{C}$) помещают 2.21 мл (30 30 ммоль) формальдегида (37% водный раствор), насыщают сероводородом (20 ммоль) в течение 30 мин, добавляют 1.5 мл CHCl_3 и 1.5 мл $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, 1.32 г (10 ммоль) диметилового эфира малоновой кислоты и 0.0081 г (0.05 ммоль) FeCl_3 , перемешивают при $\sim 20^\circ\text{C}$ в течение 8 ч. Из реакционной массы выделяют 3,3-ди(метоксикарбонил)-1,5-дитиациклогексан с выходом 72%.

Пример 2: В сосуд Шленка, установленный на магнитной мешалке, в атмосфере аргона при комнатной температуре ($\sim 20^\circ\text{C}$) помещают 1.47 мл (20 ммоль) формальдегида (37% водный раствор), 0.94 г (10 ммоль) 1,2-этандитиола и перемешивают в течение 30 мин, добавляют 1.5 мл CHCl_3 и 1.5 мл $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, 1.32 г (10 ммоль) диметилового эфира малоновой кислоты и 0.0081 г (0.05 ммоль) FeCl_3 , перемешивают при -20°C в течение 8 ч. Из реакционной массы выделяют 3,3-ди(метоксикарбонил)-1,5-дитиациклогептан с выходом 77%.

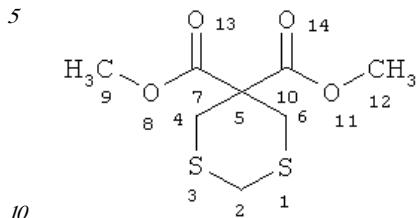
40 Другие примеры, подтверждающие способ, приведены в таблице:

№ п/п	Исходный H_2S или 1,2-этандитиол	Соотношение ДМЭМК: формальдегид: H_2S или 1,2-этандитиол: FeCl_3 , ммоль	Время реакции, ч	Выход (1), %
1	1,2-этандитиол	1:3:2:0.05	8	72
2		1:2:1:0.05	8	77
3		1:2:1:0.03	8	63
4		1:2:1:0.07	8	83
5		1:2:1:0.05	6	68
6		1:2:1:0.05	9	80

Все опыты проводили в смеси растворителей хлороформ-этанол (1:1 объемн.) при комнатной температуре (~20°C).

Спектральные характеристики соединений (1a, б).

3,3-Ди(метоксикарбонил)-1,5-дитиациклогексан (1a)



1a

Масло желтого цвета. $R_f=0.45$

ИК-спектр ($\nu, \text{см}^{-1}$): 714(C-S), 1025(C-O), 1419(CH₂-), 1681(C=O), 3534 (O-H).

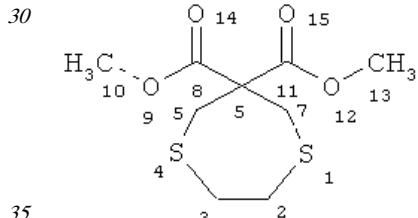
15 Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., J, Гц): 3.56 (c, 4H, CH₂ (4,6)); 3.74 (c, 6H, CH₃ (9,12)); 4.11 (c, 2H, CH₂(2)).

20 Спектр ЯМР ¹³C (δ , м.д.): 29.69 (C-4,6); 38.48 (C-2); 53.70 (C-9,12); 64.66 (C-5); 169.20 (C-7,10).

25 Масс-спектр, m/z (I_{отн} (%)): 236 [M]⁺ (6); 205 [M-CH₃O]⁺ (8); 192 [M-CH₃OCH]⁺ (27); 173 (10); 159 [M-SCHS]⁺ (27); 147 [M-CH₂CH₂COOCH₃]⁺ (64); 131 [M-CH₂SCP₂SCH]⁺ (66); 114 [M-CH₂SCH₂SCHOH]⁺ (72); 101 [M-CH₂SCH₂CH₂COOHCH₃+2H]⁺ (33); 87 [M-CH₃OCOCH₂CH₂SCH₂O]⁺ (69); 77 [CH₃OCO CHCH₂CH₂COOCH₃]⁺ (8); 55 (100).

Найдено (%): C, 40.10; H, 5.07; S, 27.00. C₈H₁₂O₄S₂. M_{теор}=236. Вычислено (%): C, 40.66; H, 5.12; S, 27.14.

3,3-Ди(метоксикарбонил)-1,5-дитиациклогептан (1б)



1б

Масло желтого цвета. $R_f=0.48$

ИК-спектр ($\nu, \text{см}^{-1}$): 702(C-S), 1031(C-O), 1436(CH₂-), 1734(C=O), 3465 (O-H).

40 Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., J, Гц): 2.72 и 2.85 (м, 4H, CH₂ (2,3)); 3.05 и 3.19 (м, 4H, CH₂ (5,7)); 3.61 (c, 6H, CH₃ (10,13)).

45 Спектр ЯМР ¹³C (δ , м.д.): 30.25 и 32.28 (C-5,7); 36.51 (C-2,3); 52.97 (C-10,13); 66.49 (C-6); 169.86 (C-8,11).

Масс-спектр, m/z (I_{отн} (%)): 251 [M+H]⁺ (6); 238 [M-CH]⁺ (24); 204 [M-CH₃S]⁺ (48); 189 (28); 179 [M-CH₂CH₂SCH₂C]⁺ (61); 159 [M-SCH₂CH₂S]⁺ (44); 145 [M-SCH₂CH₂SCH₂]⁺

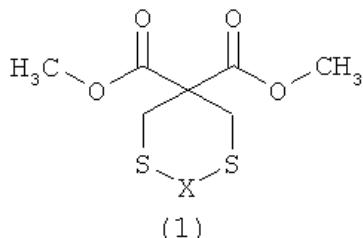
(100); 132 [M-CH₂CH₂SCH₂COOCH₃]⁺ (33); 113 (72); 87 [CH₃COOCH₂CH₂]⁺ (67); 73 [CH₂CH₂SCH₂CH]⁺ (69); 61 (54); 55 [M-CH₃OC=C] (57). Найдено (%): C, 42.15; H, 6.11; S, 25.87. C₉H₁₄O₄S₂. M_{теор}=250. Вычислено (%): C, 43.18; H, 5.64; S, 25.62.

5

Формула изобретения

Способ получения 3,3-ди(метоксикарбонил)-1,5-дитиациклоалканов общей формулы (I):

10



(1)

15

X=(CH₂)_n, где n=1, 2,

отличающийся тем, что формальдегид (37%) подвергают взаимодействию с сероводородом или 1,2-этандитиолом и диметиловым эфиром малоновой кислоты в присутствии катализатора FeCl₃ при мольном соотношении CH₂O : сероводород :

20

диметиловый эфир малоновой кислоты : FeCl₃=3:2:1:(0.03-0.07) или CH₂O : 1,2-этандитиол : диметиловый эфир малоновой кислоты : FeCl₃=2:1:1:(0.03-0.07), при комнатной температуре (~20°C) и атмосферном давлении в течение 6-9 ч в смеси растворителей хлороформ-этанол (объемн. 1:1).

25

30

35

40

45