



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013152020/04, 21.11.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
21.11.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 21.11.2013

(43) Дата публикации заявки: 27.05.2015 Бюл. № 15

(45) Опубликовано: 10.08.2015 Бюл. № 22

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2496777, C2, 27.10.2013 . JP
63208837, A, 30.08.1988

Адрес для переписки:

450075, РБ, г.Уфа, просп. Октября, 141, ИНК
РАН, патентная группа

(72) Автор(ы):

Джемилев Усеин Меметович (RU),
Ибрагимов Асхат Габдрахманович (RU),
Зайнуллин Радик Анварович (RU),
Рахимова Елена Борисовна (RU),
Исмагилов Ринат Арфикович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт нефтехимии и
катализа Российской академии наук (RU)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ (1,5,3-ДИТИАЗЕПАН-3-ИЛ)-АЛКАНДИОЛОВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения (1,5,3-дителиазепан-3-ил)-алкандиолов. Сущность способа заключается во взаимодействии бис(метоксиметил)аминоалкандиола (бис(метоксиметил)-2-аминопропан-1,3-диол; бис(метоксиметил)-2-амино-2-метилпропан-1,3-диол; бис(метоксиметил)-3-аминопропан-1,2-диол) с 1,2-этандитиолом в присутствии катализатора $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в среде растворителей метанол-

хлороформ при комнатной температуре в течение 2,5-3,5 ч. Выход (1,5,3-дителиазепан-3-ил)-алкандиолов (1) составляет 50-63%. Соединения могут найти применение в качестве противомикробных, противогрибковых и противовоспалительных агентов, а также селективных комплексообразователей и биоцидов. 1 табл., 1 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2013152020/04, 21.11.2013

(24) Effective date for property rights:
21.11.2013

Priority:

(22) Date of filing: 21.11.2013

(43) Application published: 27.05.2015 Bull. № 15

(45) Date of publication: 10.08.2015 Bull. № 22

Mail address:

450075, RB, g.Ufa, prosp. Oktjabrja, 141, INK RAN,
patentnaja gruppya

(72) Inventor(s):

**Dzhemilev Usein Memetovich (RU),
Ibragimov Askhat Gabdrakhmanovich (RU),
Zajnullin Radik Anvarovich (RU),
Rakhimova Elena Borisovna (RU),
Ismagilov Rinat Arfikovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe
uchrezhdenie nauki Institut neftekhimii i
kataliza Rossijskoj akademii nauk (RU)**(54) **METHOD OF PRODUCING (1,5,3-DITHIAZEPAN-3-YL)-ALKANEDIOLS**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a method of producing (1,5,3-dithiazepan-3-yl)-alkanediols. The method includes reacting bis(methoxymethyl) aminoalkanediol (bis(methoxymethyl)-2-aminopropane-1,3-diol; bis(methoxymethyl)-2-amino-2-methylpropane-1,3-diol; bis(methoxymethyl)-3-aminopropane-1,2-diol) with 1,2-ethanedithiol in the

presence of a $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ catalyst in the medium of methanol-chloroform solvents at room temperature for 2.5-3.5 hours. Output of (1,5,3-dithiazepan-3-yl)-alkanediols (1) is 50-63%.

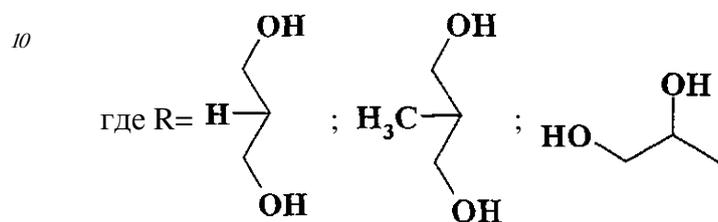
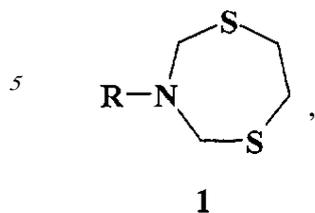
EFFECT: compounds can be used as antimicrobial, antifungal and anti-inflammatory agents, as well selective complexing agents and biocides.

1 tbl, 1 ex

RU 2 559 367 C 2

RU 2 559 367 C 2

Предлагаемое изобретение относится к области органической химии, в частности к способу получения (1,5,3-дителиазепан-3-ил)-алкандиолов общей формулы (1):

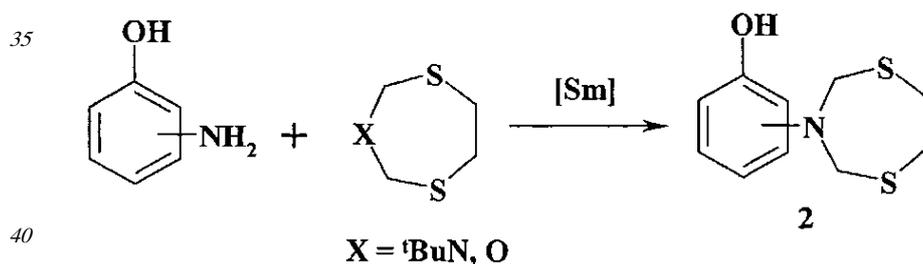


S,N-содержащие гетероциклы известны как противомикробные (Bialy Serry A.A., Abdelal A.M., El-Shorbagi A., Kheira Samy M.M. *Archiv der Pharmazie*, 2005, 338, 1, 38-43), противогрибковые (Akhmetova V.R., Niatshina Z.T., Burakaeva A.D., Galimzyanova N.F., Kunakova R.V. *Russian Journal of Applied Chemistry*, 2011, 84, 3, 416-419) и

20 противовоспалительные агенты (Akhmetova V.R., Khairullina R.R., Parfenova T.I., Sufiyarova R.Sh., Bashkatov S.A., Kunakova R.V. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2011, 44, 10, 534-535). Они находят применение в качестве селективных комплексообразователей (Akhmetova V.R., Rakhimova E.B., Vagapov R.A., Minnebaev A.B., Korylova E.V., Buslaeva T.M., Kunakova R.V. *Trends in Heterocyclic Chemistry*, 2011, Vol.15, No. 9, P.33-41; Galves-

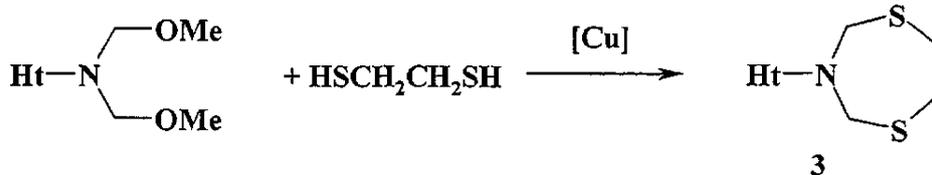
25 Ruiz J.C., Noth H., Flores-Parra A. *Organometallic aluminum compounds derived from 2-(1,3,5-dithiazinan-5-yl)ethanol ligands*. *Inorg. Chem.*, 2003, 42, 7569-7578) и биоцидов (Джемилев У.М., Алеев Р.С., Дальнова Ю.С., Кунакова Р.В., Хафизова С.Р. Средство для подавления роста сульфатвосстанавливающих бактерий. Пат. РФ №2206726, 2003).

Известен способ (Е.Б. Рахимова, И.В. Васильева, Л.М. Халилов, А.Г. Ибрагимов, У.М. Джемилев. ХГС. 2012, 7, 1132) получения 2- и 4-(1,5,3-дителиазепан-3-ил)фенолов (2) реакцией каталитического переаминирования N-трет-бутил-1,5,3-дителиазепана или рециклизацией 1-окса-3,6-дителиациклогептана с помощью о- и п-аминофенолов под действием $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$:



Известным способом не могут быть получены (1,5,3-дителиазепан-3-ил)-алкандиолы общей формулы (1).

Известен способ (Н.Н. Махмудиярова, К.И. Прокофьев, Л.В. Мударисова, А.Г. Ибрагимов, У.М. Джемилев. ЖОрХ, 2013, 5, 658) получения 3-гетарил-1,5,3-дителиазепанов (3) реакцией N,N-бис(метоксиметил)гетариламинов с 1,2-этандитиолом под действием катализатора CuCl_2 :

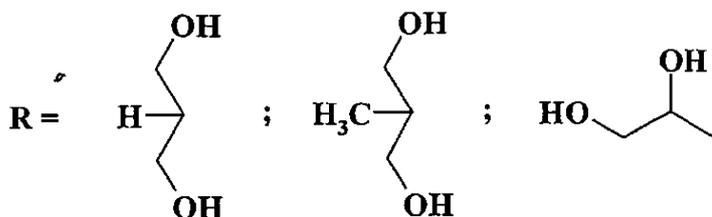
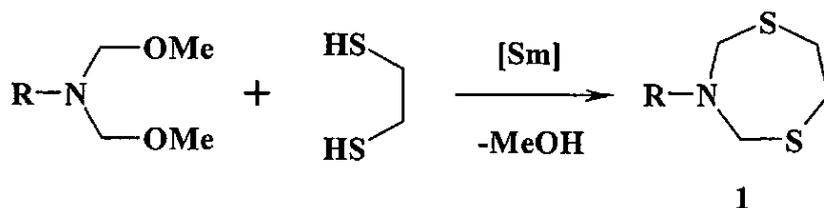


Известным способом не могут быть получены (1,5,3-дителиазепан-3-ил)-алкандиолы общей формулы (1).

Таким образом, в литературе отсутствуют сведения по получению (1,5,3-дителиазепан-3-ил)-алкандиолов общей формулы (1).

Предлагается новый способ получения (1,5,3-дителиазепан-3-ил)-алкандиолов общей формулы (1).

Сущность способа заключается во взаимодействии бис(метоксиметил)аминоалкандиолов (бис(метоксиметил)аминоалкандиолы получены *in situ* по известной методике (R.F. Vorch, A.I. Nassid, J. Org. Chem., 1972, 37, 1673)) (бис(метоксиметил)-2-аминопропан-1,3-диол; бис(метоксиметил)-2-амино-2-метилпропан-1,3-диол; бис(метоксиметил)-3-аминопропан-1,2-диол) с 1,2-этандитиолом в присутствии катализатора $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, взятыми в мольном соотношении бис(метоксиметил)аминоалкандиол:1,2-этандитиол: $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ =1:1:(0.03-0.07), предпочтительно 1:1:0.05, при комнатной температуре ($\sim 20^\circ\text{C}$) и атмосферном давлении в среде растворителей метанол-хлороформ (1:1, объемное соотношение) в течение 2.5-3.5 ч. Выход (1,5,3-дителиазепан-3-ил)-алкандиолов (1) составляет 50-63%. Реакция протекает по схеме:



(1,5,3-Дителиазепан-3-ил)-алкандиолы общей формулы (1) образуются только лишь с участием бис(метоксиметил)аминоалкандиолов и 1,2-этандитиола, взятых в стехиометрических количествах. При другом соотношении исходных реагентов снижается селективность реакции. Без катализатора $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ реакция идет с выходом, не превышающим 10%. Проведение реакции в присутствии катализатора $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ больше 7 мол. % по отношению к бис(метоксиметил)аминоалкандиолу не приводит к существенному увеличению выхода целевого продукта (1). Использование в реакции катализатора $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ менее 3 мол. % снижает выход (1), что связано с уменьшением каталитически активных центров в реакционной массе. Реакции проводили при комнатной температуре $\sim 20^\circ\text{C}$. При более высокой температуре (например, 60°C) увеличиваются энергозатраты, при меньшей температуре (например, 0°C) снижается скорость реакции. Опыты проводили в среде растворителей метанол-хлороформ (1:1, объемное соотношение), т.к. в них хорошо растворяются исходные реагенты и целевые

продукты.

Существенные отличия предлагаемого способа

В известном способе реакция идет с участием в качестве исходных реагентов бис (метоксиметил)гетариламинов под действием катализатора CuCl_2 с образованием 3-гетарил-1,5,3-дителиазепанов (3). Известный способ не позволяет получать (1,5,3-дителиазепан-3-ил)-алкандиолы общей формулы (1).

В предлагаемом способе в качестве исходных реагентов применяются бис (метоксиметил)аминоалкандиолы (бис(метоксиметил)-2-аминопропан-1,3-диол; бис(метоксиметил)-2-амино-2-метилпропан-1,3-диол; бис(метоксиметил)-3-аминопропан-1,2-диол), реакция идет под действием катализатора $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Предлагаемый способ обладает следующими преимуществами.

Способ позволяет получать с высокой селективностью индивидуальные (1,5,3-дителиазепан-3-ил)-алкандиолы общей формулы (1), синтез которых в литературе не описан.

Способ поясняется следующими примерами.

ПРИМЕР 1. В сосуд Шленка, установленный на магнитной мешалке, помещают 1 ммоль бис(метоксиметил)-2-аминопропан-1,3-диола в 5 мл MeOH и 18 мг (0.05 ммоль) $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, затем добавляют 0.085 мл (1 ммоль) 1,2-этандитиола в 5 мл CHCl_3 .

Реакционную смесь перемешивают при температуре $\sim 20^\circ\text{C}$ в течение 3 ч, колоночной хроматографией на SiO_2 выделяют 2-(1,5,3-дителиазепан-3-ил)пропан-1,3-диол с выходом 58%.

Другие примеры, подтверждающие способ, приведены в таблице 1.

Таблица 1

№ № п/п	Исходные бис(метоксиметил)-аминоалкандиолы	Соотношение бис(метоксиметил)-аминоалкандиол : 1,2-этандитиол : $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, ммоль	Время реакции, час	Выход (1), %
1	бис(метоксиметил)-2-аминопропан-1,3-диол	1 : 1 : 0.05	3	58
2	- «-	1 : 1 : 0.07	3	63
3	- «-	1 : 1 : 0.03	3	50
4	- «-	1 : 1 : 0.05	3.5	61
5	- «-	1 : 1 : 0.05	2.5	52
6	бис(метоксиметил)-2-амино-2-метилпропан-1,3-диол	1 : 1 : 0.05	3	67
7	бис(метоксиметил)-3-аминопропан-1,2-диол	1 : 1 : 0.05	3	55

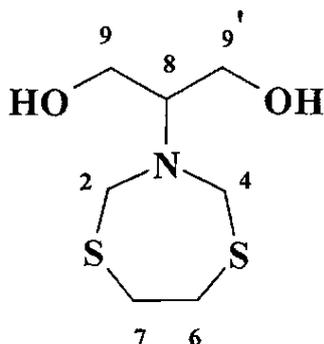
Все опыты проводили при комнатной температуре ($\sim 20^\circ\text{C}$) в среде растворителей метанол-хлороформ (1:1, объемное соотношение), т.к. в них растворяются исходные и

целевые продукты.

Спектральные характеристики 2-(1,5,3-дителиазепан-3-ил)-2-метилпропан-1,3-диола (Контроль реакции осуществляли методом ТСХ на пластинах Sorbfil (ПТСХ-АФ-В), проявляли парами I₂. Для колоночной хроматографии использовали силикагель КСК

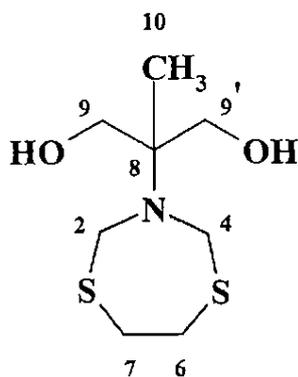
(100-200 мкм). Спектры ЯМР 1D (¹H, ¹³C) и 2D (COSY, HSQC, HMBC) сняты на спектрометре Bruker Avance 400 (100.62 МГц для ¹³C и 400.13 МГц для ¹H) по стандартным методикам фирмы Bruker, внутренний стандарт Me₄Si, растворитель - CDCl₃. Масс-спектры получены на приборе MALDI TOF/TOF AUTOFLEX III фирмы Bruker.)

Т.пл. 59-60°C. Элюент толуол:этилацетат:ацетон (1:1:1), R_f 0.3. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.79 (уш.с, 2H, OH); 3.09 (уш.с, 5H, CH₂ (6, 7), CH (8)); 3.71 (уш.с, 4H, CH₂ (9, 9')); 4.39 (уш.с, 4H, CH₂ (2, 4)). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 36.61 (C-6, C-7), 57.00 (C-2, C-4), 60.57 (C-9, C-9'), 64.60 (C-8). MALDI TOF, m/z: 208.235 [M-H]⁺ (C₇H₁₄NO₂S₂).



Спектральные характеристики 2-(1,5,3-дителиазепан-3-ил)-2-метилпропан-1,3-диола

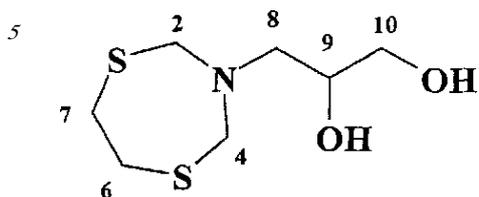
Элюент толуол:этилацетат:ацетон (1:1:1), R_f 0.35. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.33 (уш.с, 3H, CH₃ (10)); 3.11 (уш.с, 4H, CH₂ (6, 7)); 4.45 (уш.с, 4H, CH₂ (2, 4)); 4.49 (уш.с, 4H, CH₂ (9, 9')). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 22.37 (C-10), 36.44 (C-6, C-7), 54.43 (C-2, C-4), 66.40 (C-8), 88.44 (C-9, C-9'). MALDI TOF, m/z: 222.245 [M-H]⁺ (C₈H₁₆NO₂S₂).



Спектральные характеристики 3-(1,5,3-дителиазепан-3-ил)пропан-1,2-диола

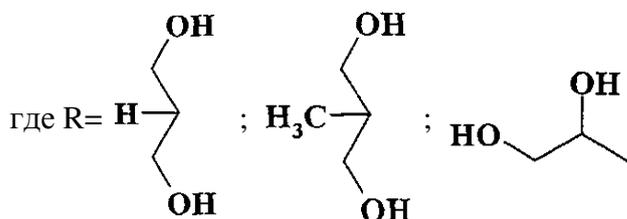
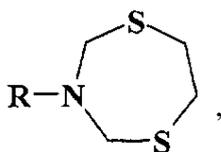
Элюент толуол:этилацетат:ацетон (1:1:1), R_f 0.3. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.60 (дд, J₁=4, J₂=13.2, 1H, CH₂ (8)); 2.89 (дд, J₁=9.6, J₂=13.2, 1H, CH₂ (8)); 3.02 (уш.с, 4H, CH₂ (6, 7)); 3.38 (уш.с, 2H, OH); 3.48 (дд, J₁=5.6, J₂=11.6, 1H, CH₂ (10)); 3.68 (дд, J₁=8.4, J₂=11.6, 1H,

CH₂ (10)); 3.76-3.80 (м, 1H, CH(9)); 4.18 (дд, J₁=4, J₂=18.2, 4H, CH₂ (2, 4)). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 35.9 (C-6, C-7), 53.8 (C-8), 59.7 (C-2, C-4), 64.6 (C-10), 68.3 (C-9). MALDI TOF, m/z: 208.272 (C₇H₁₄NO₂S₂).



Формула изобретения

Способ получения (1,5,3-дителиазепан-3-ил)-алкандиолов общей формулы (1):



отличающийся тем, что бис(метоксиметил)аминоалкандиол (бис(метоксиметил)-2-аминопропан-1,3-диол; бис(метоксиметил)-2-амино-2-метилпропан-1,3-диол; бис(метоксиметил)-3-аминопропан-1,2-диол) подвергают взаимодействию с 1,2-этандитиолом в присутствии катализатора SmCl₃·6H₂O при мольном соотношении бис(метоксиметил)аминоалкандиол:1,2-этандитиол:SmCl₃·6H₂O=1:1:(0.03-0.07) при комнатной температуре (~20°C) в среде растворителей метанол-хлороформ (1:1, объемное соотношение) в течение 2.5-3.5 ч.

30

35

40

45