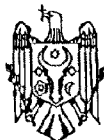




MD 4233 B1 2013.06.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4233** ⁽¹³⁾ **B1**
(51) Int.Cl: *B01J 31/02* (2006.01)
C07D 233/54 (2006.01)
C07D 233/61 (2006.01)
C07D 209/02 (2006.01)
C07D 209/34 (2006.01)
C07D 209/56 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

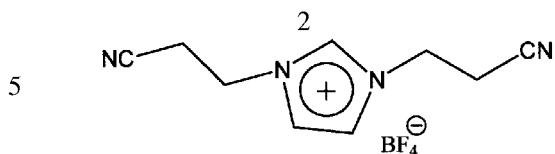
Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
(21) Nr. depozit: a 2012 0024 (22) Data depozit: 2012.03.02	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2013.06.30, BOPI nr. 6/2013
(71) Solicitant: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD (72) Inventatori: MACAEV Fliur, MD; STANGACI Eugenia, MD; RADUL Oleg, MD; ȘARGAROVSKI Viorica, MD; POGREBNOI Serghei, MD; SUCMAN Natalia, MD (73) Titular: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD	

(54) Catalizator pentru sinteza derivaților 2-pirol-3-iloxindolului

(57) Rezumat:

Invenția se referă la chimia organică, și
anume la un catalizator pentru sinteza deri-
vaților 2-pirol-3-iloxindolului.

Conform invenției, se revendică aplicarea
lichidului ionic tetrafluorborat de 1,3-di(2-
cianoetil)-1H-imidazol-3-ii cu formula:



10 în calitate de catalizator pentru sinteza deri-
vaților 2-pirol-3-iloxindolului.

Revendicări: 1

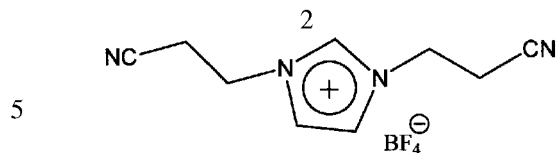
MD 4233 B1 2013.06.30

(54) Catalyst for the synthesis of 2-pyrrol-3-iloindole derivatives

(57) Abstract:

1
The invention relates to organic chemistry,
namely to a catalyst for the synthesis of 2-
pyrrol-3-iloindole derivatives.

According to the invention, application of
the ionic liquid 1,3-di-(2-cyanoethyl)-1H-
imidazol-3-ium tetrafluoroborate is claimed of
formula:



10 as a catalyst for the synthesis of 2-pyrrol-3-
iloxindole derivatives.

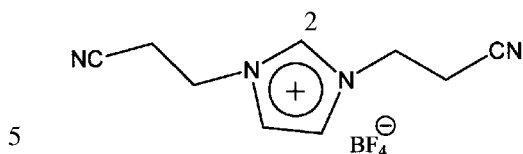
Claims: 1

(54) Катализатор для синтеза производных 2-пиррол-3-илоксиндола

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к органической
химии, а именно к катализатору для синтеза
производных 2-пиррол-3-илоксиндола.

Согласно изобретению, заявляется
применение ионной жидкости 1,3-ди(2-
цианоэтил)-1H-имидазол-3-ий тетрафтор-
борат с формулой:



10 в качестве катализатора для синтеза
производных 2-пиррол-3-илоксиндола.

П. формулы: 1

Descriere:

Invenția se referă la chimia organică, și anume la un catalizator pentru sinteza derivaților 2-pirol-3-iloxindolului.

În prezent, lichidele ionice sunt tot mai frecvent aplicate în sinteza organică în calitate de catalizatori la obținerea substanțelor cu activitate importantă.

La sinteza derivaților 2-pirol-3-iloxindolului în calitate de catalizatori se utilizează un număr mare de compuși: acizi Lewis, InCl_3 , $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, BiCl_3 . Catalizatorii menționați fac parte din grupul reagenților toxici, iar reziduurile rămase după finisarea reacției poluează mediul înconjurător.

Actualmente, conform cerințelor față de reagenții folosiți în diferite reacții chimice, accentul se pune pe înlocuirea catalizatorilor toxici, corozivi și explozibili cu cei de alternativă, mai puțin nocivi și ecologic puri.

Este cunoscută compoziția catalitică pentru reacția Morita-Baylis-Hillman, ce conține 4-dimetilaminopiridină și hexafluorfosfat de 1,3-di(2-cianoetil)imidazoliu în calitate de lichid ionic, într-un raport al componentelor, respectiv, de 8:1 [1].

Dezavantajul acestei compoziții constă în faptul că aceasta poate fi utilizată doar pentru un număr limitat de substraturi organice, iar reacțiile se caracterizează printr-un randament moderat.

În calitate de cea mai apropiată soluție servește obținerea 2-pirol-3-iloxindolilor, unde în calitate de catalizator se utilizează InCl_3 . Astfel de substanțe au fost sintetizate într-o singură etapă la interacțiunea a trei reagenți: 3-fenil-acetilidenoxindolilor, β -cetoesterilor și acetatului de amoniu la refluxare în alcool, în care are loc adiția de tipul Michael, condensarea Paal-Knorr cu formarea derivaților 2-pirol-3-iloxindolilor. Catalizatorul InCl_3 se folosește în reacție o singură dată, nu se utilizează din mediul reacției [2].

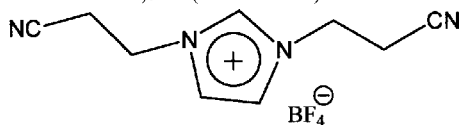
Dezavantajul acestui procedeu constă în faptul că după eliminarea 2-pirol-3-iloxindolului (IV) din reacție amestecul reactant se elimină și nu sunt utilizate catalizatorul și soluția-mamă folosite în reacție.

Dezavantajele catalizatorului utilizat în reacția de sinteză a derivaților 2-pirol-3-iloxindolului constau în aceea că catalizatorul este:

- toxic;
- costisitor;
- se folosește în reacție o singură dată;
- se cere o cantitate de catalizator sporită.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în aceea că se propune în calitate de catalizator eficient la sinteza derivaților 2-pirol-3-iloxindolului lichidul ionic tetrafluorborat de 1,3-di(2-cianoetil)-1H-imidazol-3-iu – un compus accesibil, cu activitate catalitică înaltă, care poate fi utilizat multiplu.

Problema se rezolvă prin aceea că se propune aplicarea lichidului ionic tetrafluorborat de 1,3-di(2-cianoetil)-1H-imidazol-3-iu cu formula:



(I)

în calitate de catalizator pentru sinteza derivaților 2-pirol-3-iloxindolului.

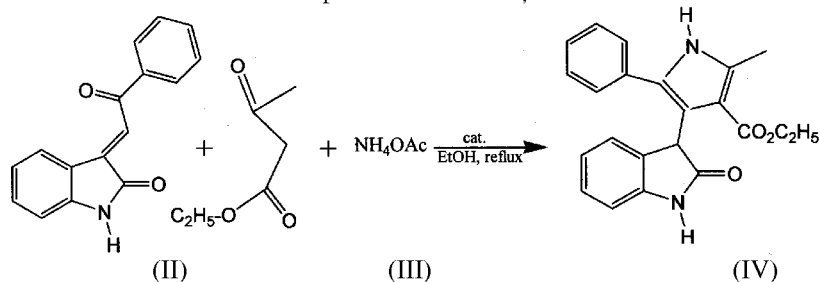
Catalizatorul propus – tetrafluorborat de 1,3-di(2-cianoetil)-1H-imidazol-3-iu (I), conform invenției, prezintă un lichid ionic, care se obține prin reacția de cuaternizare a 1-(2-cianoetil)imidazolului cu 3-cloropropionitril într-un raport echimolar la refluxare în mediu de acetonă, urmată de substituția anionului de clor Cl^- cu anionul BF_4^- .

Lichidul ionic (I) se obține cu un randament de 98%. Prezintă o substanță solidă, higroscopică. P.t. – 70...74°C (recristalizat din $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ absolut), cristale albe-gălbui. Spectrul IR (ν , cm^{-1} , peliculă): 1037 (BF_4^-), 1453, 1576, 3169 ($\text{CH}=\text{CH}$), 2258 (CN), 756, 2988 (CH_2). Spectrul ^1H RMN (80 MHz, CCl_4 :DMSO- d_6 4:1, δ , ppm, J/Hz): 3,14 (t, 4H, $^5\text{CH}_2$, $^8\text{CH}_2$, J=6,4), 4,50 (t, 4H, $^4\text{CH}_2$, $^7\text{CH}_2$, J=6,4), 7,62, 7,74, 9,08 (3s, 3H, imidazol). Spectrul ^{13}C (20 MHz, CCl_4 : DMSO- d_6 4:1, δ , ppm): 139,98 (^1C), 13,16 (^3C), 122,00 (^2C), 116,04 (^9C), 115,90 (^6C), 47,92 (^4C), 41,19 (^1C), 17,14 (^5C), 11,12 (^8C). Găsit, (%): C 41,38; H 4,63; N 20,68. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BF}_4\text{N}_4$. Calculat, (%): C 41,26; H 4,23; N 21,38.

Lichidul ionic tetrafluoroborat de 1,3-di(2-cianoetil)-1H-imidazol-3-iiu este utilizat în calitate de catalizator în reacția Morita-Baylis-Hillman (Șargorovschi V., Sucman N., Iudin T., Duca D., Stangaci E., Prodius D., Pogrebnoi S., Macaev F. Ionic liquids derivative of 1H-imidazole as novel reagents, catalysts and solvents. Chemistry Journal of Moldova, 2010, vol. 5, p. 36-56).

Avantajul invenției constă în faptul că catalizatorul (I) poate fi utilizat în condițiile reacției de sinteză a 2-pirol-3-iloindolului (IV) de mai multe ori și randamentul reacției rămâne sporit. Capacitatea catalitică se păstrează și soluția-mamă, la care se adaugă numai reagenții inițiali, poate fi folosită de repetate ori.

Procesul chimic poate fi repetat până la cinci ori, și randamentul reacției este satisfăcător în intervalul de la 98 până la 63%. Reacția are loc conform schemei:



Exemplu de realizare a invenției

1. La amestecul format din 0,01 mol (2,49 g) 3-fenacilidenoxindol (II), 0,01 mol (1,3 g, 1,27 ml) ester acetilacetic (III) și 0,025 mol (1,93 g) acetat de amoniu în 40...45 ml de alcool etilic se adaugă lichidul ionic (I) 6 mmol (0,015 g, 6%). Masa reactantă eterogenă, de culoare roșie se supune la refluxare. Peste 3...5 min ea devine omogenă, se decolorează și se formează un precipitat alb. Refluxarea durează timp de 20 min. Apoi masa reactantă se răcește până la temperatura camerei, precipitatul se filtrează și se spală pe filtru cu o cantitate minimală de etanol. Compusul obținut se usucă și se determină indicii fizico-chimici.

S-a obținut o substanță cristalină de culoare alb-galbuie: 3,53 g (98%) (IV). P.t. 317...318°C (recristalizat din C₂H₅OH). Spectrul IR (ν, cm⁻¹, peliculă): 3356, 3210, 1700, 1668, 1445, 1090, 700. Spectrul ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 0,84 (t, 3H, J=6,9 Hz), 2,48 (s, 3H), 3,64 (m, 2H), 4,56 (s, 1H), 6,76 (m, 3H), 6,70 (m, 1H), 7,12 (m, 5H), 10,35 (s, 1H, NH), 11,60 (s, 1H; NH). Găsit, (%): C 73,28; H 5,54; N 7,90. C₂₂H₂₀N₂O₃. Calculat, (%): C 73,32; H 5,59; N 7,77.

2. Soluția-mamă din experimentul 1, după filtrarea precipitatului (IV) a fost folosită ca mediu reactant în care s-au adăugat reagenții inițiali (II, III și acetatul de amoniu).

Procedeul se repetă de câteva ori, însă timpul reacției se prelungește până la o oră (vezi tabelul).

Tabel

Variația randamentului și timpului de reacție la folosirea repetată a catalizatorului

Nr. reacției	Formula compusului	Timpul, min	Randamentul, %
1		20	98
2		25	97,22
3		35	90,5
4		45	88,4
5		60	63

Rezultatul invenției constă în faptul că lichidul ionic – tetrafluoroborat de 1,3-di(2-cianoetil)-1H-imidazol-3-iiu (I) în cantitate de 6 mmol catalizează eficient sinteza substanțelor heterociclice (IV) și poate fi folosit repetat în reacție pentru sinteza acestor substanțe cu un randament satisfăcător.

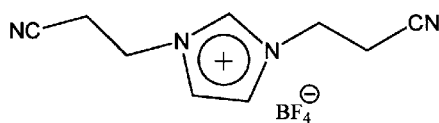
5

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. MD 4062 B1 2010.08.31
2. Gnanamani Shanthi, Paramasivan T. Perumal. InCl₃-catalyzed efficient one-pot synthesis of 2-pyrrolo-3-yloxindoles. Tetrahedron Letters, 2009, 50, p. 3959-3962

(57) Revendicări:

Aplicare a lichidului ionic tetrafluoroborat de 1,3-di(2-cianoetil)-1H-imidazol-3-iiu cu formula:



în calitate de catalizator pentru sinteza derivaților 2-pirol-3-iloxindolului.

Șef Secție:

IUSTIN Viorel

Examinator:

LEVIȚCHI Svetlana

Redactor:

CANȚER Svetlana

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: a 2012 0024 (32) Data de prioritate recunoscută:
 (22) Data depozit: 2012.03.02 Raport de documentare internațională: ☐ da
 (71) Solicitant: **INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD**
 (54) **Titlul: Catalizator pentru sinteza derivaților 2-pirol-3-iloxindolului**

II. Clasificarea obiectului invenției:

(51) **Int.Cl:** *B01J 31/02* (2006.01) *C07D 209/02* (2006.01)
C07D 233/54 (2006.01) *C07D 209/34* (2006.01)
C07D 233/61 (2006.01) *C07D 209/56* (2006.01)

III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)

MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta):

a) *B01J 31/02 C07D 209 C07D 233*

b) termeni caracteristici în limba română: imidazol, cianoetil, „lichid ionic”, oxindol, indol, catalizator

"Worldwide" (Espacenet):

a) *B01J 31/02 C07D 209 C07D 233*

b) termeni caracteristici în limba engleză: imidazoli*, alkylimidazoli*, tetrafluoroborat*, cyanoethyl*, oxindol*, indol*, cataly*, „ionic liquid**

EA, CIS (Eapatis), FIPS(RU), SU:

a) *B01J 31/02 C07D 209 C07D 233*

b) termeni caracteristici în limba rusă: имидазоли*, цианоэтил*, тетрафторборат, оксиндол*, индол*, «ионн* жидкост*», катализ*

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

1. Gnanamani Shanthi, Paramasivan T. Perumal. InCl₃-catalyzed efficient one-pot synthesis of 2-pyrrolo-3-yloxindoles. Tetrahedron Letters, 2009, 50, p. 3959-3962
2. Velikorodov A., Kuanchaliev A., Ionova V. Synthesis of 3-pyrrol-3-yloxindoles with a carbamate function. Russian Journal of Organic Chemistry, november 2011, vol. 47, issue 11, p.1715-1717 (regăsit în Internet la 2013.04.01 URL:<<http://link.springer.com/article/10.1134%2FS1070428011110108> >)
3. Șargorovschi V., Sucman N., Iudin T., Duca D., Stângaci E., Prodius D., Pogrebnoi S., Macaev F. Ionic liquids derivative of 1H-imidazole as novel reagents, catalysts and solvents. Chemistry Journal of Moldova, 2010, vol. 5, p. 36-56

V. Documente considerate a fi relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	CN 101791574 A 2010.08.04	1
A	CN 101508669 A 2009.08.19	1
A	US 2005101786 A1 2005.05.12	1
A	US 2003050512 A1 2003.03.13	1
A	WO 2005019185 A1 2005.03.03	1
A	WO 2007112238 A2 2007.10.04	1
A, D	MD 4062 B1 2010.08.31	1
A, D, C	Gnanamani Shanthi, Paramasivan T. Perumal. InCl ₃ -catalyzed efficient one-pot synthesis of 2-pyrrolo-3-yloxindoles. Tetrahedron Letters, 2009, 50, p. 3959-3962	1
* categoriile speciale ale documentelor citate:		
A – document care definește stadiul anterior general		T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fu considerată nouă sau implicand activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur		E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fu considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie		D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare		C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
		& – document, care face parte din aceeași familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate		L – document citat cu alte scopuri
Data finalizării documentării 2013.04.12		
Examinator		LEVITCHI Svetlana