



MD 4062 C1 2010.08.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4062** (13) **C1**

(51) Int. Cl.: *B01J 31/02* (2006.01)  
*C07D 213/00* (2006.01)  
*C07D 213/16* (2006.01)  
*C07D 233/00* (2006.01)  
*C07D 233/54* (2006.01)  
*C07D 233/61* (2006.01)

(12)

**BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. depozit: a 2010 0004 (22) Data depozit: 2010.01.16	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2010.08.31, BOPI nr. 8/2010
(71) Solicitant: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD (72) Inventatori: ȘARGAROVȘCHI Viorica, MD; SUCMAN Natalia, MD; IUDIN Tatiana, MD; DUCA Daniela, MD; STANGACI Eugenia, MD; MACAEV Fliur, MD (73) Titular: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD	

(54) **Compoziție catalitică pentru reacția Morita-Baylis-Hillman**

(57) **Rezumat:**

1

Invenția se referă la compozițiile catalitice, în particular la compozițiile care conțin lichide ionice și pot fi utilizate în reacțiile Morita-Baylis-Hillman.

Compoziția, conform invenției, conține 4-dimetilaminopiridină și hexafluorofosfat de 1,3-di(2-cianoetil)imidazoliu în calitate de lichid

2

5 ionic, într-un raport al componentelor, respectiv, de 8:1.

Rezultatul invenției constă în sporirea esențială a randamentului reacției Morita-Baylis-Hillman.

10 Revendicări: 1

MD 4062 C1 2010.08.31

#### (54) Catalytic composition for the Morita-Baylis-Hillman reaction

##### (57) Abstract:

The invention relates to catalytic compositions, in particular to compositions containing ionic liquids and which may be used in the Morita-Baylis-Hillman reactions.

The composition, according to the invention, contains 4-dimethylaminopyridine and 1,3-di(2-cyanoethyl)imidazole hexafluoro-

5 phosphosphate as ionic liquid, in the component ratio, respectively, of 8:1.

The result of the invention is a significant increase in the yield of Morita-Baylis-Hillman reaction.

Claims: 1

15

#### (54) Каталитическая композиция для реакции Морита-Бейлис-Хиллман

##### (57) Реферат:

Изобретение относится к каталитическим композициям, в частности к композициям, содержащим ионные жидкости и которые могут быть использованы в реакциях Морита-Бейлис-Хиллман.

Композиция, согласно изобретению, содержит 4-диметиламинопиридин и 1,3-ди(2-цианоэтил)имидазолий гексафторфосфат в качестве ионной жид-

5 кости, при соотношении компонентов, соответственно, 8:1.

Результатом изобретения является значительное повышение выхода реакции Морита-Бейлис-Хиллман.

П. формулы: 1

15

## MD 4062 C1 2010.08.31

3

### Descriere:

Invenția se referă la compozițiile catalitice, în particular la compozițiile care conțin lichide ionice și pot fi utilizate în reacțiile Morita-Baylis-Hillman (MBH).

5 În prezent lichidele ionice sunt tot mai frecvent utilizate în sinteza organică, în calitate de catalizatori pentru obținerea substanțelor biologice active.

Reacția MBH este o reacție catalitică care se caracterizează prin interacțiunea compușilor carbonilici cu compuși nesaturați cu formarea  $\alpha$ -hidroxialcoolilor, care pot fi utilizați pentru sinteza substanțelor ce manifestă activitate anti-HIV [1].

10 În calitate de catalizator al reacției menționate se folosește un număr mare de compuși din diverse clase: acizi anorganici, acizi Lewis, fosfine sau amine. Catalizatorii menționați fac parte din grupul reagenților toxici și reziduurile rămase în urma reacțiilor poluează mediul înconjurător.

Actualmente, conform cerințelor noi referitoare la reagenții utilizați în diverse reacții chimice, accentul se pune pe înlocuirea catalizatorilor toxici, explozibili și corozivi cu cei de alternativă, mai puțin nocivi sau ecologici.

15 Dezavantajele catalizatorilor folosiți anterior în reacția MBH, constau în aceea că:

- reacția decurge timp îndelungat;
- randamentul reacției este mic;
- sunt costisitori;
- reacția necesită participarea unor compuși organici nesaturați  $\beta$ -substituiți;
- 20 - reacția cu participarea cetonelor necesită o presiune mărită.

Este cunoscută utilizarea derivaților N-izatinei, ce manifestă caracter electrolit, în reacția MBH în calitate de substanțe carbonilice, care interacționează cu acrilonitrilul sau acrilatul de etil în alcool, unde în calitate de catalizator este folosit diazobicyclooctanul (DABCO). Reacția decurge la temperatura camerei timp de 4...14 zile, în prezența unei cantități de 10...15 mol % de catalizatori DABCO, în mediul de alcool [2].

Dezavantajul acestui procedeu constă în faptul că obținerea produsului de reacție în stare pură necesită efectuarea unui șir de operații, care include acidularea amestecului de reacție și extracția lui cu acetat de etil, uscarea extractului organic obținut pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidru, filtrarea și distilarea solventului la o presiune redusă. Produsul de reacție necesită o purificare suplimentară prin 30 recristalizarea din diverși solvenți organici.

Cea mai apropiată soluție descrie utilizarea unei compoziții catalitice a reacției MBH, compusă dintr-un lichid ionic, derivat al 1,3,5-trialchilpirazolului, și 4-dimetilaminopiridină (I) [3].

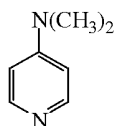
Dezavantajul acestei compoziții constă în faptul că aceasta poate fi utilizată doar pentru un număr limitat de substraturi organice, iar reacțiile se caracterizează printr-un randament moderat.

35 Problema pe care o rezolvă invenția constă în aceea că se propune în calitate de catalizator eficient al reacției MBH un lichid ionic, hexafluorofosfatul de 1,3-di(2-cianoetil)imidazoliu, compus accesibil, ieftin și ecologic inofensiv.

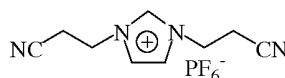
Compoziția, conform invenției, conține 4-dimetilaminopiridină și hexafluorofosfat de 1,3-di(2-cianoetil)imidazoliu în calitate de lichid ionic, într-un raport al componentelor, respectiv, de 8:1.

40 Rezultatul invenției constă în aceea că compoziția catalitică poate fi utilizată în reacția MBH la agitare, la temperatura camerei, nu necesită un consum sporit de reagenți, nu necesită alți solvenți organici, reduce timpul de reacție până la 40...120 min și sporește esențial randamentul reacției Morita-Baylis-Hillman.

45 Lichidul ionic (II) a fost obținut cu un randament de 98% prin reacția de cuaternizare a 1-(2-cianoetil)imidazolului cu cloropropionitril, într-un raport echimolar, la reflux în mediu de acetonă, urmată de substituția anionului halogen prin anionul  $\text{PF}_6^-$ .



(I)

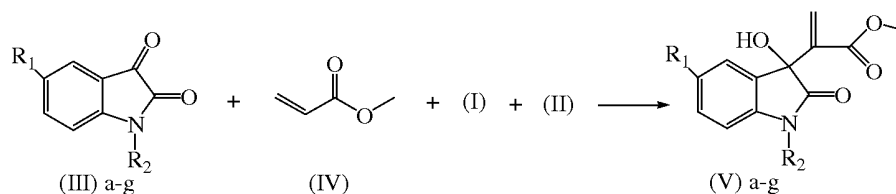


(II)

50 Au fost efectuate reacții MBH cu utilizarea compoziției catalitice revendicate, folosind în calitate de compuși inițiali izatinele N-substituite (III) a-g, conform schemei:

## MD 4062 C1 2010.08.31

4



Reacțiile au fost monitorizate prin cromatografie în strat subțire, durata lor variind de la 40 până la 120 de minute. Produsele de reacție (V) a-g au fost obținute în formă cristalină, prin acidularea amestecului reactant cu soluție de HCl (de 5%), filtrate, uscate la temperatura camerei și purificate prin recristalizare din solvenți organici (vezi tabelul).

### *Exemplu de realizare*

La amestecul format din una din izatinele N-substituite (III) a-g (2,8 mmol) și esterul metilic al acidului acrilic (IV) (0,44 ml, 0,37 g, 4,2 mmol) s-a adăugat 4-dimetilaminopiridină (I) (0,17 g, 1,4 mmol) și lichid ionic (II) (0,054 g, 0,17 mmol, 6%). Amestecul reactant a fost agitat la temperatura camerei, desfășurarea reacției fiind monitorizată prin cromatografie în strat subțire (CSS), pe plăci „Sorbfil”, utilizând sistemul benzen:acetona (4:1). Apoi produsul reacției, la agitare, a fost diluat cu soluție de HCl (de 5%) până la un pH acid, la care se observă precipitarea unor cristale. Cristalele obținute au fost filtrate, spălate cu soluție de HCl (de 5%), apoi cu apă, uscate la temperatura camerei și recristalizate (în dependență de compus) din C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> sau C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH. Substanțele (V) a-g reprezintă compuși cristalini de culoare albă. Timpul de reacție și randamentul de obținere a compușilor finali depind de natura catalizatorului. Constantele fizico-chimice ale compușilor sintetizați (V) a-g sunt reprezentate în tabel.

Tabel

Compus	Punct de topire, °C	Formula brută	Spectrul <sup>1</sup> H RMN (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ, ppm, J/Hz)	Durata reacției, min	Randament, %
1	2	3	4	5	6
Va	175-176	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>	1,16 (t, 3H, <sup>14</sup> CH <sub>3</sub> , J=6,8), 3,46(s, 3H, <sup>11</sup> CH <sub>3</sub> ), 3,63-3,73 (m, 2H, <sup>13</sup> CH <sub>2</sub> ), 6,46 (d, 2H <sup>12</sup> CH <sub>2</sub> , J=10,4), 6,56 (s, 1H, OH), 6,92-7,29 (m, 4H, Ar)	50	89
Vb	176-177	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub>	0,93 (t, 3H, <sup>15</sup> CH <sub>3</sub> , J=7,2), 1,59-1,64 (m, 2H, <sup>14</sup> CH <sub>2</sub> ), 3,46 (s, 3H, <sup>11</sup> CH <sub>3</sub> ), 3,56-3,61 (m, 2H, <sup>13</sup> CH <sub>2</sub> ), 6,46 (d, 2H, <sup>12</sup> CH <sub>2</sub> , J=10,8), 6,55 (s, 1H, OH), 6,93-7,28 (m, 4H, Ar)	75	82
Vc	150-151	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> ClNO <sub>4</sub>	1,91 (s, 3H, <sup>16</sup> CH <sub>3</sub> ), 3,25 (s, 3H, <sup>11</sup> CH <sub>3</sub> ), 4,15 (d, 2H, <sup>13</sup> CH <sub>2</sub> , J=5,6), 5,41 (t, 1H, <sup>14</sup> CH, J=5,6), 6,25 (d, 2H, <sup>12</sup> CH <sub>2</sub> , J=10,8), 6,42 (s, 1H, OH), 6,65-7,07 (m, 4H, Ar)	90	98
Vd	176-177	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>	3,46 (s, 3H, <sup>11</sup> CH <sub>3</sub> ), 4,25-4,29 (m, 2H, <sup>13</sup> CH <sub>2</sub> ), 5,17-5,39 (m, 2H, <sup>15</sup> CH <sub>2</sub> ), 5,80-5,84 (m, 1H, <sup>14</sup> CH), 6,49 (d, 2H, <sup>12</sup> CH <sub>2</sub> , J=0,8), 6,63 (s, 1H, OH), 6,89-7,02 (m, 4H, Ar)	40	84

## MD 4062 C1 2010.08.31

5

Ve	152-153	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub>	2,21 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3,48 (s, 3H, <sup>11</sup> CH <sub>3</sub> ), 4,22-4,26 (m, 2H, <sup>13</sup> CH <sub>2</sub> ), 5,17-5,38 (m, 2H, <sup>15</sup> CH <sub>2</sub> ), 5,78-5,85 (m, 1H, <sup>14</sup> CH), 6,49 (d, 2H, <sup>12</sup> CH <sub>2</sub> , J=0,8), 6,57 (s, 1H, OH), 6,77-7,06 (m, 3H, Ar)	120	81
Vf	169-170	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub>	3,28 (s, 1H, <sup>15</sup> CH), 3,46 (s, 3H, <sup>11</sup> CH <sub>3</sub> ), 4,49-4,51 (m, 2H, <sup>13</sup> CH <sub>2</sub> ), 6,47 (d, 2H, <sup>12</sup> CH <sub>2</sub> , J=16), 6,70 (s, 1H, OH), 6,99-7,35 (m, 4H, Ar)	90	88
Vg	199-200	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub>	3,51 (s, 3H, <sup>11</sup> CH), 4,90 (s, 2H, <sup>13</sup> CH <sub>2</sub> ), 6,59 (d, 2H, <sup>12</sup> CH <sub>2</sub> , J=8), 6,66 (s, 1H, OH), 6,91-7,40 (m, 9H, Ar)	90	82

5 Rezultatul invenției constă în faptul că compoziția revendicată, compusă dintr-un lichid ionic ce reprezintă hexafluorofosfatul 1,3-di(2-cianoetil)imidazolului și 4-dimetilaminopiridină (DMAP), luate în raport de (1:8), s-a dovedit a fi un catalizator eficient al reacției Morita-Baylis-Hillman, fapt ce a permis sinteza într-un timp mai scurt, cu randament înalt a unui șir de izatine metilacrilate – precursori în sinteza substanțelor cu activitate anti-HIV.

### (56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Jiang T., Kuhen K.L., Wolf K., Yin H., Bieza K., Caldwell J., Bursulaya B., Wu T. Y-H., He Yun. Design, synthesis and biological evaluations of novel oxindoles as HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Part I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006, V. 16, p. 2105...2108.
2. Garden S.J., Skakle M.S. Isatin derivatives are reactive electrophilic components for the Baylis-Hillman reaction. *Tetrah. Lett.*, 2002, V.43, p. 1969...1972.
3. US 2009216015 A1 2009.08.27

### (57) Revendicări:

Compoziție catalitică pentru reacția Morita-Baylis-Hillman, ce conține 4-dimetilaminopiridină și un lichid ionic, **caracterizată prin aceea că** în calitate de lichid ionic se folosește hexafluorofosfat de 1,3-di(2-cianoetil)imidazoliu, componentele fiind luate într-un raport, respectiv, de 8:1.

Șef Secție: GROSU Petru  
Examinator: CIOCARLAN Alexandru  
Redactor: UNGUREANU Mihail

## RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2010 0004	
(22) Data depozit: 2010.01.16	
(51): <b>Int. Cl.:</b> <i>C07D 213/00</i> (2006.01) <i>C07D 213/16</i> (2006.01) <i>C07D 233/00</i> (2006.01) <i>C07D 233/54</i> (2006.01) <i>C07D 233/61</i> (2006.01)	
Alți indici de clasificare:	
(54) <b>Titlul:</b> <b>Compoziție catalitică pentru reacția Morita-Baylis-Hillman</b>	
(71) Solicitantul : <b>INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD</b>	
Termeni caracteristici :	
a) limba română: “compoziție catalitică”, 4-dimetilaminopiridină, „lichid ionic”.	
b) limba engleză: “catalytic composition”, 4-dimethylaminopyridine, “ionic liquid”.	
I. Minimul de documente consultate ( sistemul clasificării și indici de clasificare Int. Cl. <sup>8</sup> )	
Int. Cl. <sup>8</sup> <b>Int. Cl.:</b> <i>C07D 213/00</i> (2006.01) <i>C07D 213/16</i> (2006.01) <i>C07D 233/00</i> (2006.01) <i>C07D 233/54</i> (2006.01) <i>C07D 233/61</i> (2006.01)	
II. Literatura tehnico-științifică consultată adăugător la minim de documentație (autori, titluri, editura, țara și data publicării)	
1. Jiang T., Kuhen K.L., Wolf K., Yin H., Bieza K., Caldwell J., Bursulaya B., Wu T. Y-H., He Yun. Design, synthesis and biological evaluations of novel oxindoles as HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Part I. <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> , 2006, V. 16, p. 2105...2108. 2. Garden S.J., Skakle M.S. Isatin derivatives are reactive electrophilic components for the Baylis-Hillman reaction. <i>Tetrah. Lett.</i> , 2002, V.43, p. 1969...1972.	
III. Baze de date electronice consultate (denumirea BD și termen de documentare)	
1. Bazele de date internaționale (Internet) <ul style="list-style-type: none"> <li>■ BD FIPS (RU)</li> <li>■ Oficiul European de Brevete (ep. espacenet.com)</li> <li>■ SUA (www.uspto.gov)</li> <li>■ Romania (www.osim. ro)</li> </ul>	
MD 1994-2010	
EA 1995-2010	
SU 1970-1991, inclusiv și colecția „nepublică”)	

IV. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	WO 2009110655 A1 2009.09.11	1
A	KR 20090063771 A 2009.06.18	1
A	GB 1147595 A 1969.04.02	1
A	CN 101362100 A 2009.02.11	1
A	CN 101260079 A 2008.09.10	1
A	CN 101260078 A 2008.09.10	1
A	CN 10185769 A 2007.12.12	1
A	CN 1948320 A 2007.12.12	1
A	US 2007117822 A1 2007.05.24	1
A	CN 101215294 A 2008.07.09	1
A	WO 2007009299 A1 2007.01.25	1
A	KR 20030062542 A 2003.07.28	1
A	WO 0041809 A1 2000.07.20	1
A	WO 2008152005 A1 2008.12.18	1
A	WO 2007112238 A2 2007.10.04	1
A	MD 19 C2 1994.05.19	1
A	RU 2189859 C2 2002.09.27	1
A	RU 2133641 C1 1999.07.27	1
A	RU 2189858 C1 2002.09.27	1
A	Jiang T., Kuhlen K.L., Wolf K., Yin H., Bieza K., Caldwell J., Bursulaya B., Wu T. Y-H., He Yun. Design, synthesis and biological evaluations of novel oxindoles as HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Part I. <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> , 2006, V. 16, p. 2105...2108.	1
A	Garden S.J., Skakle M.S. Isatin derivatives are reactive electrophilic components for the Baylis-Hillman reaction. <i>Tetrah. Lett.</i> , 2002, V.43, p. 1969...1972.	1
A	US 2009216015 A1 2009.08.27	1
<input type="checkbox"/> Documentele următoare sunt indicate în rubrica IV <input type="checkbox"/> Informația referitoare la brevete paralele se anexează		
* categoriile speciale ale documentelor consultate:		<b>P</b> - document publicat înainte de data depozit, dar după data priorității invocate
<b>A</b> - document care definește stadiul anterior general		<b>T</b> - 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
<b>E</b> - document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta data		<b>X</b> - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat de unul singur
<b>L</b> - document care poate pune în discuție data priorității invocate sau poate contribui la determinarea datei publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres ( se va indica motivul)		<b>Y</b> - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate
<b>O</b> - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă divulgare		<b>&amp;</b> - document care face parte din aceeași familie de documente
Data finalizării documentării		2010-06-18
Examinatorul		Alexandru CIOCARLAN