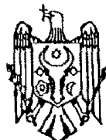




MD 4689 C1 2021.01.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4689** (13) **C1**
(51) Int.Cl: *C07B 37/02* (2006.01)
C07B 53/00 (2006.01)
C07D 209/38 (2006.01)
C07B 57/00 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

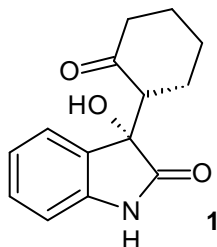
(21) Nr. depozit: a 2018 0110 (22) Data depozit: 2018.12.18	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2020.04.30, BOPI nr. 4/2020
(71) Solicitant: INSTITUTUL DE CHIMIE, MD (72) Inventatori: MACAEV Fliur, MD; BILAN Dmitri, MD; RADUL Oleg, MD; BOLDESCU Veaceslav, MD (73) Titular: INSTITUTUL DE CHIMIE, MD (74) Mandatar autorizat: JOVMIR Tudor	

(54) Procedeu de sinteză diastereo- și enantioselectivă a (*S*)-3-hidroxi-3-((*R*)-2-oxociclohexil)indolin-2-onei

(57) Rezumat:

Invenția se referă la chimia organică și poate fi utilizată în elaborarea noilor remedii anticonvulsive.

Esența invenției constă în sinteza diastereo- și enantioselectivă a aductului (*S*)-3-hidroxi-3-((*R*)-2-oxociclohexil)indolin-2-onei cu formula:



Stereozomerul **1** se obține la interacțiunea 1 părți moleculare (p.m.) de izatină cu un exces de ciclohexanonă în diclormetan, în prezență de 0,1 p.m. *L*-valinol și 2,0 p.m. apă, la temperatura camerei timp de 48 ore. După eliminarea solventului reziduul obținut se supune purificării cromatografice pe o coloană umplută cu alumină bazică prin eluție de gradient cu faza mobilă CH₂Cl₂ : MeOH = 100 : 0 → 95 : 5.

Randamentul reacției este 65%, diastereoselectivitatea (de) = 96,5%, enantioselectivitatea (ee) = 98%, iar stereozomerul **1** este caracterizat prin metode spectrale, prin p.t.=190°C (desc.) și $[\alpha]_{D25} = -62^\circ$ (MeOH).

Revendicări: 1

Figuri: 3

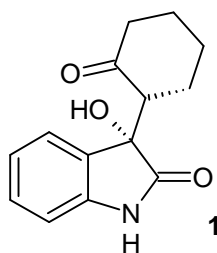
MD 4689 C1 2021.01.31

(54) Process for diastereo- and enantioselective synthesis of (*S*)-3-hydroxy-3-((*R*)-2-oxocyclohexyl)indolin-2-one

(57) Abstract:

The invention relates to organic chemistry and can be applied in the development of new anticonvulsants.

Summary of the invention consists in the diastereo- and enantioselective synthesis of (*S*)-3-hydroxy-3-((*R*)-2-oxocyclohexyl)indolin-2-one with the formula:



The stereoisomer **1** is obtained by interacting 1 molecular part (m.p.) of isatin

with an excess of cyclohexanone in dichloromethane, in the presence of 0.1 m.p. *L*-valinol and 0.2 m.p. water, at room temperature for 48 hours. After removal of solvent the resulted residue is subjected to chromatographic purification on a column filled with basic alumina by gradient elution with the mobile phase $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} = 100 : 0 \rightarrow 95 : 5$.

The reaction yield is 65%, diastereoselectivity (de) = 96.5%, enantioselectivity (ee) = 98%, and stereoisomer **1** is characterized by spectral methods, by m.p.=190°C (decomp.) and $[\alpha]_{\text{D}25} = -62^\circ$ (MeOH).

Claims: 1

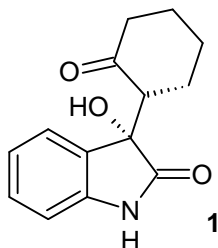
Fig.: 3

(54) Способ диастерео- и энантиоселективного синтеза (*S*)-3-гидрокси-3-((*R*)-2-оксоциклогексил)индолин-2-она

(57) Реферат:

Изобретение относится к органической химии и может быть использовано в разработке новых противосудорожных средств.

Сущность изобретения состоит в диастерео- и энантиоселективном синтезе аддукта (*S*)-3-гидрокси-3-((*R*)-2-оксоциклогексил)индолин-2-она с формулой:



Стереизомер **1** получают при взаимодействии 1 молекулярной части (м.ч.) изатина с избытком циклогексанона в дихлорметане, в присутствии 0,1 м.ч. *L*-валинола и 2,0 м.ч. воды при комнатной температуре в течении 48 ч. После удаления растворителя полученный остаток подвергают хроматографической очистке на колонке заполненной основным оксидом алюминия при градиентном элюировании мобильной фазой $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} = 100 : 0 \rightarrow 95 : 5$.

Выход реакции составляет 65%, диастереоселективность (de) = 96,5%, энантиоселективность (ee) = 98%, а стереизомер **1** охарактеризован спектральными методами, т. пл.=190°C (разл.) и $[\alpha]_{\text{D}25} = -62^\circ$ (MeOH).

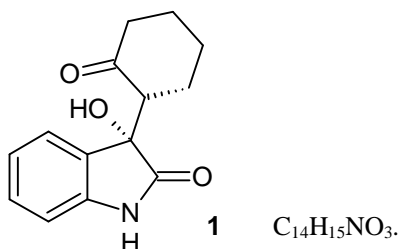
П. формулы: 1

Фиг.: 3

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)**

5 Invenția se referă la chimia organică și anume la prepararea aductului (*S*)-3-hidroxi-3-((*R*)-2-oxociclohexil)indolin-2-unei (**1**) care posedă proprietăți anticonvulsive:

10



15

Obiectul invenției constă în metoda de sinteză diastereo- și enantioselectivă a indolinonei (**1**).

20

Sunt cunoscuți derivații ai izatinei și ciclohexanonei, care posedă activitate anticonvulsivă confirmată prin metodele MES (maximal electroshock seizure) și Met (metrazol seizure model) [1, 2]. Reacția de condensare cross-aldolică cu participarea derivaților izatinei și a ciclohexanonei are loc cu formarea a patru compuși. Studiile privind activitatea anticonvulsivă a compușilor menționați au fost efectuate cu utilizarea amestecului de stereozomeri ai 3-hidroxi-3-(2-oxociclohexil)indolin-2-unei, totodată a fost determinată prin metoda MES concentrația efectivă care este egală cu 300 mg/kg. Pentru evaluarea obiectivă a activităților biologice a compușilor care pot exista sub formă de mai mulți stereozomeri este necesară elaborarea unor procedee de sinteză stereoselectivă a acestor compuși.

25

30

În literatura de specialitate [3] este descris un procedeu diastereo- și enantioselectiv de obținere a aductului **1** cu utilizarea diferitelor enzime, cum ar fi nucleaza din *Penicillium citrinum*, lipaza din *Mucor javanicus*, chimopapaină, ș.a. în calitate de catalizatori. În cadrul acestei metode autorii au reușit să atingă un nivel înalt de diastereoselectivitate 96% și un nivel bun de enantioselectivitate de 69%. Neajunsurile principale ale procedurii dat sunt utilizarea enzimelor costisitoare și un nivel de enantioselectivitate mai mic de 95%.

35

În articolul [4] este dezvăluit un procedeu prin care aductul stereozomer (*R*)-3-hidroxi-3-((*S*)-2-oxociclohexil)indolin-2-ona se obține din ciclohexanonă și izatină cu aplicarea 1% mol. de (*2S,3S*)-3-metil-1-morfolinopentan-2-amină în calitate de catalizator chiral și a unui adaos de 2,4-dinitrofenol în apă, cu agitarea amestecului timp de 24 ore la temperatura de 25°C. Randamentul obținut în cadrul acestui procedeu este de 93%, diastereoselectivitatea - 93% și enantioselectivitatea - 82%. Dezavantajele principale ale procedurii sunt utilizarea catalizatorului și adaosului toxici, nivelurile de diastereoselectivitate și enantioselectivitate sub 95%.

40

45

Cea mai apropiată soluție este procedeu descris în [5], conform căruia interacțiunea izatinei și derivaților săi cu acetona în diclorometan la temperatura camerei, în prezența 20% moleculare de catalizatori chirali a aminoalcolilor, printre care L-leucinol sau L-valinol, produce aducți enantiomeri. Randamentul cuplării cetonice este de 84% și o enantioselectivitate de 95% în cazul N-metilizatinei (catalizator L-valinol) sau respectiv 98% și 94% în cazul izatinei (catalizator L-leucinol). Un dezavantaj al procedurii constă în faptul că aducții rezultați cu acetona nu au proprietăți anticonvulsive pronunțate.

50

Problema soluționată de invenția revendicată constă în elaborarea unui procedeu analog stereoselectiv cu un nivel înalt de diastereo- și enantioselectivitate de sinteză a aductului stereozomer a izatinei cu ciclohexanonă (**1**) cu proprietăți anticonvulsive, cu utilizarea L-valinolului în calitate de catalizator ieftin și prietenos mediului înconjurător.

55

Esența invenției revendicate constă în interacțiunea izatinei cu ciclohexanonă în prezența de 0,1 părți moleculare L-valinol și 2,0 părți moleculare apă în diclorometan la temperatura camerei timp de 48 ore, cu formarea (*S*)-3-hidroxi-3-((*R*)-2-oxociclohexil)indolin-2-unei. Randamentul reacției este 65%, de = 96,5%, ee = 98%. Produsul se prezintă sub formă de cristale incolore aciforme cu un punct de topire îngust (190°C desc.), $[\alpha]_{D_{25}} = -62^\circ$ (în MeOH, c = 0,00643 g/mL).

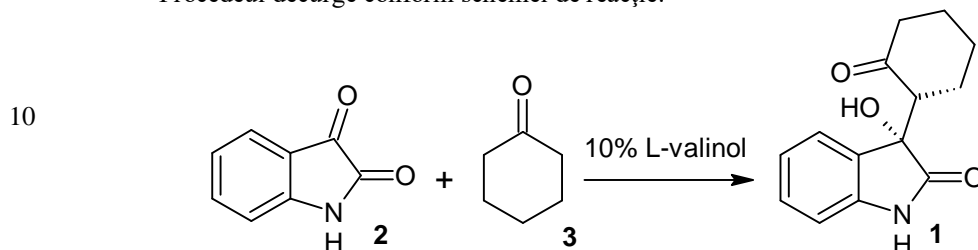
60

Procedeu revendicat reprezintă în esență un procedeu analog, care permite obținerea unui produs biologic activ - (*S*)-3-hidroxi-3-((*R*)-2-oxociclohexil)indolin-2-ona (**1**) care posedă

proprietăți anticonvulsive. Totodată procedeul revendicat este și unul selectiv din punct de vedere a utilizării în reacție a unei cetone specifice, deoarece în cazul utilizării ciclohexanonei se obține doar un singur stereoizomer.

Utilizarea ciclohexanonei condiționează formarea în urma reacției a unui aduct cu doi centri chirali simultan și izolarea unui singur stereoizomer din amestecul de reacție.

Procedeul decurge conform schemei de reacție:



Avantajele procedeului propus sunt: reagenții inițiali sunt ușor accesibili, inclusiv catalizatorul (*L*-valinol), care este un produs comercial obținut la reducerea *L*-valinei și având o toxicitate scăzută. Totodată procedeul asigură obținerea doar a unui singur stereoizomer, deși reieșind din structura reagenților inițiali era de așteptat formarea a doi izomeri. Procedeul propus decurge cu un nivel înalt de diastereo- și enantioselectivitate și cu un randament bun.

În continuare invenția se explică prin figurile care reprezintă:

fig.1 – cromatograma HPLC a amestecului racemic a 3-hidroxi-3-(2-oxociclohexil)indolin-2-
20 onei;

fig.2 – cromatograma HPLC a aductului **1**;

fig.3 – spectrul NOESY al aductului **1**.

Exemplu de realizare a invenției

În calitate de reagenți inițiali se utilizează izatina **2** și ciclohexanonă **3**. La o soluție
25 formată din 1 g izatină (6,8 mmol), 20 mL ciclohexanonă (204 mmol) în 60 mL diclormetan se
adaugă în calitate de catalizator 0,07 g de *L*-valinol (0,68 mmol) și 0,24 mL apă (13,6 mmol).
Amestecul format transparent de culoare galben-portocalie se agită timp de 48 ore (mersul
reacției controlat periodic cu ajutorul CSS) la temperatura camerei. După 48 ore, amestecul se
30 concentrează în vid la 25°C. Produsul reacției este purificat prin cromatografie-flash pe o
coloană umplută cu alumină bazică cu adaos de 2% Et₃N, iar eluarea se efectuează cu o fază
mobilă cu gradient de CH₂Cl₂ : MeOH = 100 : 0 → 95 : 5. După evaporarea eluatului produsul
1 se recrystalizează. Izatina **2** care nu a intrat în reacție și excesul de ciclohexanonă **3** se înlătură
cu CH₂Cl₂, iar produsul **1** cu CH₂Cl₂ : MeOH = 95 : 5.

Randamentul reacției este de 65% (1,09 g). Produsul **1** are formă de cristale incolore
35 aciforme cu un punct de topire îngust (190°C desc.), [α]_D₂₅ = -62° (in MeOH, c = 0,00643
g/mL).

Structura compusului **1** este confirmată prin rezultatele analizelor IR și RMN:

Spectrul IR (ν, cm⁻¹): 670.0, 759.9, 768.3, 1022.6, 1030.6, 1049.4, 1089.9, 1198.1,
1215.9, 1315.8, 1381.2, 1453.4, 1471.6, 1487.9, 1621.9, 1683.4, 1713.6, 2940.7, 3280.7,
40 3386.9.

Spectrul RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.21 (s, 1H), 7.22 (dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H),
7.17 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.86 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.79 (dt, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 5.83
(s, 1H), 3.08 (ddd, *J* = 13.2, 5.2, 1.2 Hz, 1H), 2.64 – 2.55 (m, 1H), 2.40 – 2.20 (m, 1H), 2.03
(ddd, *J* = 13.9, 4.3, 2.1 Hz, 1H), 1.99 – 1.90 (m, 2H), 1.82 (td, *J* = 12.7, 3.1 Hz, 1H), 1.74 –
45 1.59 (m, 1H), 1.47 (qt, *J* = 13.4, 4.1 Hz, 1H).

Spectrul RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 209.60, 179.19, 143.88, 131.32, 129.06,
125.27, 121.31, 109.88, 74.34, 57.84, 41.94, 27.17, 27.10, 24.92.

Stereoselectivitatea procedeului a fost determinată cu ajutorul cromatografiei chirale.
Pentru comparație, a fost efectuată reacția dintre izatină și ciclohexanonă în prezența unui
50 catalizator nechiralic – dietilamina (10...25% mol.) conform [1]. În rezultat s-a format un
amestec racemic, care a fost separat pe o coloană chirală Chiralcel OD cu utilizarea fazei
mobile cu gradient hexan : izopropanol=95:5→80:20. Cromatograma înregistrată conține patru
picuri (fig. 1) cu timpurile de retenție 15,117 min (17,0 %), 17,244 min (17,8 %), 19,557 min
(33,1 %) și 22,335 min (32,1 %). Primele două picuri se referă la un cuplu de enantiomeri, iar

picurile rămase la al doilea cuplu de enantiomeri. În paranteze este dată suprafața relativă a picurilor.

5 La utilizarea *L*-valinolului în calitate de catalizator pe cromatograma produsului obținut, înregistrată în aceleași condiții ca și cea anterioară, se observă doar două picuri (fig. 2) cu timpul de retenție 13,896 min (1,7 %) și 18,948 (98,3 %). Din comparare cu cromatograma amestecului racemic se poate deduce că picurile se atribuie la doi enantiomeri, totodată din raportul suprafețelor picurilor se determină enantioselectivitatea (ee), care atinge cca 98%, iar din diferența suprafețelor - diastereoselectivitatea (de), egală cu 96,5%.

10 Configurația relativă a fost determinată din spectrul NOESY prin interacțiunea hidrogenului grupului OH cu protonul metinic (fig.3). Configurația absolută a fost stabilită conform [4] prin semnul unghiului de rotație specific.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Popp F. D., Parson R., Donigan B. E. Synthesis of potential anticonvulsants: condensation of isatins with acetone and related ketones. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1980, vol. 69 (10), pag. 1235-1237.

2. Pajouhesh H., Parson R., Popp, F. D. Potential anticonvulsants VI: Condensation of isatins with cyclohexanone and other cyclic ketones. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1983, vol. 72 (3), pag. 318-321.

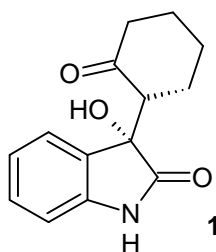
3. Liu Z. Q., Xiang Z. W., Shen Z., Wu Q., Lin X. F. Enzymatic enantioselective aldol reactions of isatin derivatives with cyclic ketones under solvent-free conditions. Biochimie, 2014, vol. 101, pag. 156-160.

4. Kumar A., Chimni S. S. Organocatalyzed direct asymmetric aldol reaction of isatins in water: low catalyst loading in command. Tetrahedron, 2013, vol. 69 (25), pag. 5197-5204.

5. Andrei Malkov et al. Vicinal amino alcohols as organocatalysts in asymmetric cross-aldol reaction of ketones: application in the synthesis of convolutamydine A. Organic Letters, 2007, vol. 9 (26), pag. 5473-5476, găsit în Internet la data de 2019.12.17 URL: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18031053>>

(57) Revendicări:

Procedeu de sinteză diastereo- și enantioselectivă a (*S*)-3-hidroxi-3-((*R*)-2-oxociclohexil)indolin-2-onei **1** cu formula:



care include interacțiunea a 1 părți moleculare (p.m.) de izatină cu 30 p.m. de ciclohexanonă în diclorometan la temperatura camerei, timp de 48 ore, în prezență de 0,1 p.m. *L*-valinol în calitate de catalizator și 2,0 p.m. apă, după reacție solvenul se înlătură prin evaporare in vid, reziduu obținut se supune purificării pe o coloană umplută cu alumină bazică prin eluție de gradient cu faza mobilă CH₂Cl₂ : MeOH = 100 : 0 → 95 : 5.

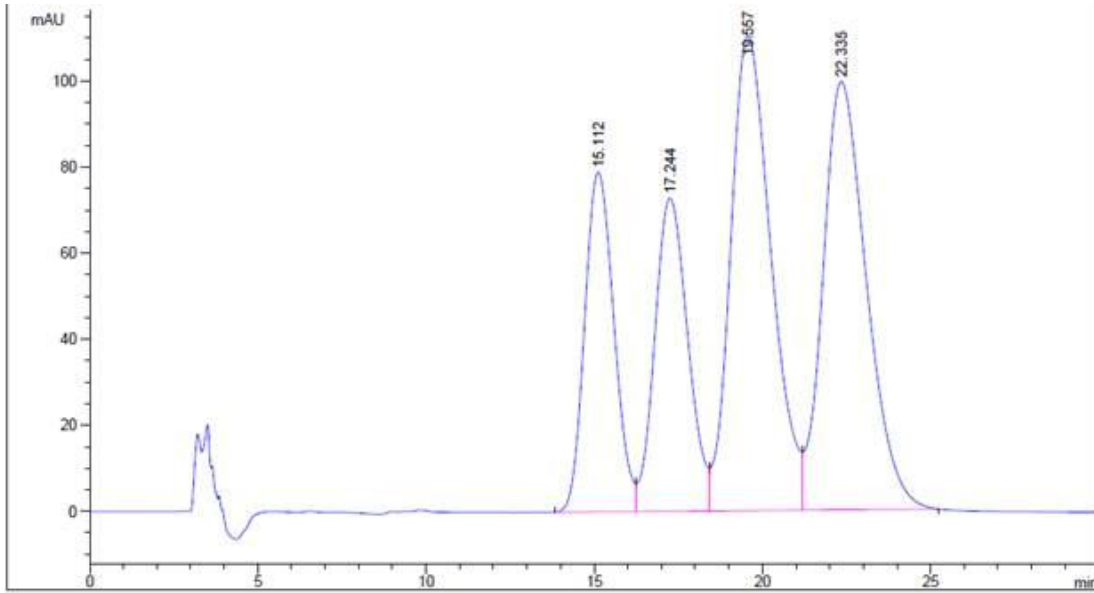


Fig. 1

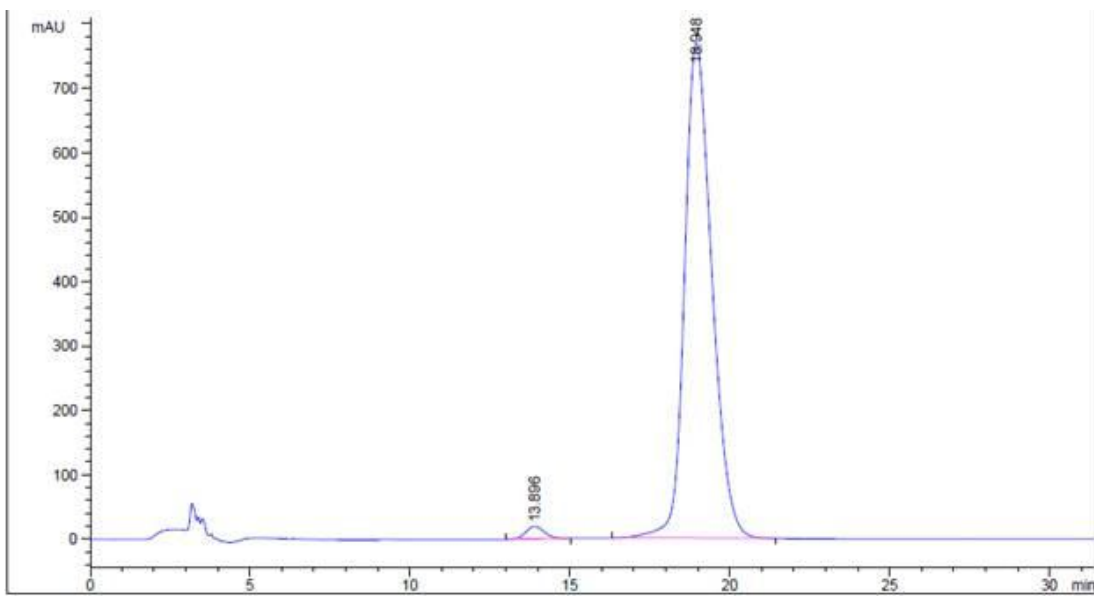


Fig. 2

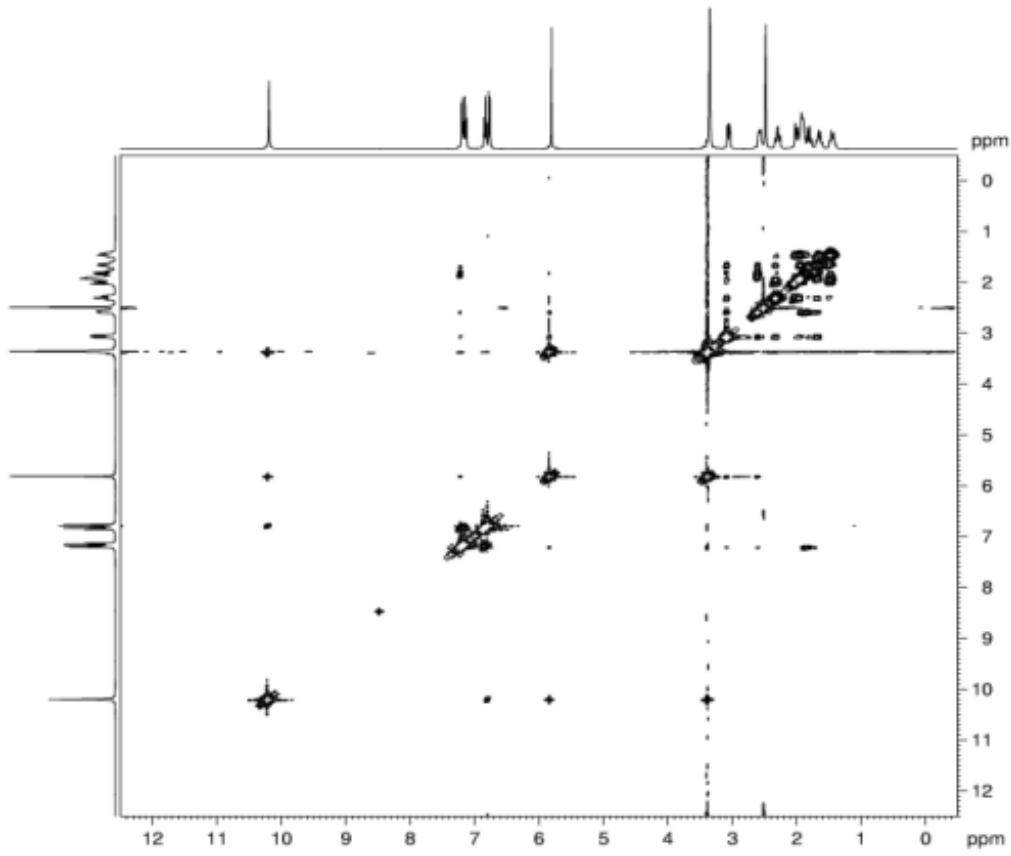


Fig. 3