



MD 4201 C1 2013.09.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4201** ⁽¹³⁾ **C1**

(51) **Int.Cl:** *C07D 209/02* (2006.01)
C07D 209/34 (2006.01)
C07D 209/56 (2006.01)
C07D 209/96 (2006.01)
C07C 13/04 (2006.01)
C07C 253/30 (2006.01)
C07C 255/47 (2006.01)
C07C 255/08 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. depozit: a 2012 0030 (22) Data depozit: 2012.03.21	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2013.02.28, BOPI nr. 2/2013
(71) Solicitant: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD (72) Inventatori: SUCMAN Natalia, MD; MACAEV Fliur, MD (73) Titular: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD	

(54) **Procedeu de obținere a derivaților carbonitrilici ai spiro[ciclopropan-oxindolilor]**

(57) **Rezumat:**

1
Invenția se referă la sinteza derivaților carbonitrilici ai spiro[ciclopropan-oxindolilor], care pot servi ca precursori în sinteza substanțelor cu activitate anti-HIV.

10
15
Procedeu include reacția de ciclopropanare a diazoizatinelor cu acrilonitril, utilizat atât în calitate de reagent, cât și de solvent la temperatura de fierbere a lui.

2
5
10
15
Procedeu propus permite efectuarea reacției într-un timp mai scurt, cu randamente înalte, fără utilizarea catalizatorilor și a atmosferei inerte.

Revendicări: 1

MD 4201 C1 2013.09.30

(54) Process for production of carbonitrile derivatives of spiro[cyclopropane-oxindoles]

(57) Abstract:

1
The invention relates to the synthesis of carbonitrile derivatives of spiro[cyclopropane-oxindoles], which can serve as precursors in the synthesis of substances with anti-HIV activity.

The process involves the reaction of cyclopropanation of diazoisatins with acrylo-

2
nitrile, used both as reagent and solvent at its boiling point.

5
The proposed process allows of carrying out the reaction in a shorter time with high yields, without the use of catalysts and inert atmosphere.

10
Claims: 1

(54) Способ получения карбонитрилпроизводных спиро[циклопропан-оксиндолов]

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к синтезу карбонитрилпроизводных спиро[циклопропан-оксиндолов], которые могут служить прекурсорами в синтезе веществ с анти-ВИЧ активностью.

Способ включает реакцию циклопропанирования диазоизатинов с акрилонитрилом, используемого как в качестве

2
реагента, так и растворителя при температуре его кипения.

5
Предложенный способ позволяет более быстрое проведение реакции с высокими выходами, без использования катализаторов и инертной атмосферы.

10
П. формулы: 1

Descriere:

Invenția se referă la sinteza compușilor spiro[ciclopropan-oxindolici] carbonitril funcționalizați din diazoizatine, care pot servi ca precursori în sinteza preparatelor medicamentoase noi cu activitate biologică anti-HIV pronunțată.

5 HIV/SIDA este o amenințare la nivel global a sănătății, cauza principală a decesului fiind bolile infecțioase. Mai mult de 20 de milioane de oameni s-au stins din viață de la primele cazuri de îmbolnăvire în anul 1981. Inhibitorii transcriptazei inverse nenucleozidice stopează replicarea virusului HIV prin blocarea enzimei transcriptazei inverse. Anterior s-a demonstrat că unii derivați ai spirooxindolilor în formă racemică, chiar la concentrații
10 foarte scăzute (6...15 nM EC50) manifestă o activitate înaltă *in vitro* (pentru Nevirapine 50nM EC50) [1-2].

Reacția de condensare a diazoizatinelor cu olefine este una dintre metodele principale în sinteza spirociclopropan-oxindolilor cu structură asemănătoare.

15 Diazoizatinele pot fi obținute în două etape de sinteză simplă și de scurtă durată din reagenți ieftini, ce este foarte important pentru industria farmaceutică. Etapa următoare de ciclopropanare este o reacție catalitică, care se caracterizează prin interacțiunea diazo-compușilor cu compuși nesaturați cu formarea spiroizatinciclopropanilor, care pot fi aplicați în sinteza substanțelor ce manifestă activitate anti-HIV [2]. Este stabilit că numai cis-derivații spiro[ciclopropan-oxindolilor] posedă bioactivitatea menționată.

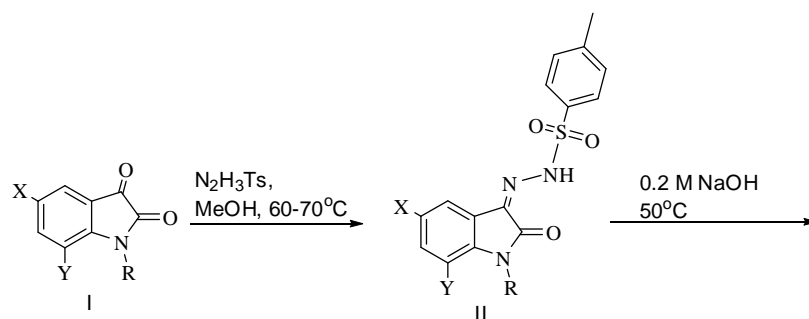
20 Este cunoscut că pentru sinteza diversilor spirociclooxindoli în calitate de catalizatori în ciclopropanarea diazoizatinelor cu olefine s-au aplicat $Rh(OAc)_2$ [2-4]. În acest caz producții principali ai reacției au fost trans-diastereomerii (până la 72%), care, cum a fost menționat, nu posedă activitate anti-HIV. Sunt cunoscute și exemple unde în calitate de catalizator a fost folosit $Pd(OAc)_2$ [5]. În așa condiții se obține un amestec de cis- și trans-izomeri în raportul 1 : 1.

25 Dezavantajele acestor metode sunt cauzate de faptul că catalizatorii menționați ($Rh(OAc)_2$ [1-5], $Pd(OAc)_2$ [5,6]) fac parte din grupul reagenților toxici și reziduurile rămase în urma reacțiilor poluează mediul înconjurător. Actualmente, conform cerințelor noi referențiale utilizate în diverse reacții chimice, accentul se pune pe înlocuirea catalizatorilor toxici, explozibili și corozivi cu alții de alternativă, mai puțin nocivi sau ecologici. Toate acestea, plus necesitatea de a obține materiale care nu conțin nici urme de metale, ne impun sarcina de a crea metode alternative de sinteză.

30 **Problema tehnică** rezolvată de această invenție constă în simplificarea procedurii de obținere a spiro[ciclopropanoxindolilor] carbonitril funcționalizați, excluderea necesității de a folosi catalizatorii nedoriți.

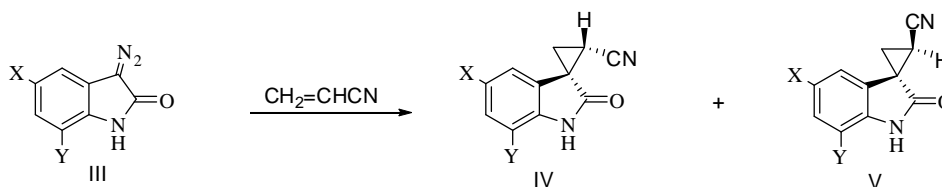
35 Procedul, conform invenției, include reacția de ciclopropanare a diazoizatinei cu acrilonitril la temperaturi ridicate (la temperatura de fierbere a acrilonitrilului $t=77^{\circ}C$), totodată acrilonitrilul este folosit atât în calitate de reagent, cât și în calitate de solvent.

40 Au fost efectuate reacțiile de ciclopropanare în condițiile revendicate, folosind în calitate de compuși inițiali diverse diazoizatine **IIIa-j**, conform schemei:



a X=Y=H
 b X=Br, Y=H
 c X=Cl, Y=Br
 d X=I, Y=H
 e X=Me, Y=H

f X=H, Y=Me
 g X=Cl, Y=H
 h X=H, Y=Br
 i X=H, Y=F
 j X=F, Y=H



Exemplu de realizare a invenției:

În calitate de materie primă se aplică diferite izatine **I a-j**, din care, conform metodicii descrise [6], prin refluxul lor în metanol cu hidrazida acidului p-toluensulfonic se obțin hidrazonile corespunzătoare **II a-j**. În rezultatul hidrolizei acestor compuși în mediu apos se formează diazoizatinele **IIIa-j**, ciclopropanarea ulterioară a cărora se efectuează prin metoda descrisă mai jos.

Suspensia diazoizatinei (3,18 mmol) în acrilonitril (5 mL) se refluxează până la dispariția substratului (control prin TLC). Mai departe solventul se evaporă în vacuum, iar rezidul brut se cromatografiază pe silicagel folosind ca eluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (de la 0,5 până la 2%).

În condițiile procedeeului revendicat, cum se vede din tab. 1, reacțiile decurg destul de repede cu randamente înalte. O mică diastereoselectivitate a trans- sau cis-diastereomerului depinde de factorii sterici, furnizați de substituenți în inelul indolic. Totuși, formarea cis-izomerului cinetic este mai favorabilă, decât a izomerului trans- (confirmată de faptul, că în cazul diazoizatinei nesubstituente diastereomerii s-au format în raportul trans/cis = 1:1,17).

Tabelul 1

Caracteristicile reacțiilor realizate în condițiile revendicate

№	Produs	Randament, %	Durata reacției, ore	DS, trans/cis
1	a	91	5,0	1:1,17
2	b	84	3,0	1,4:1
3	c	82	6,0	1:1,3
4	d	74	4,0	1,3:1
5	e	89	1,5	1,1:1
6	f	92	1,0	1,3:1
7	g	85	1,0	1,9:1
8	h	63	2,0	1:1,68
9	i	89	3,0	1:1,45
10	j	74	2,0	1:1,4

Produşii reacţiilor **IV a-j**, **V a-j** au fost obţinuţi în formă cristalină, iar constantele fizico-chimice ale compuşilor sintetizaţi sunt prezentate mai jos.

Trans-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitril IVa

5 Cristale albe, p.t. 236...239°C. Calculat, %: C, 71.73; H, 4.38; N, 15.21; O, 8.69. $C_{11}H_8N_2O$. Găsit, %: C, 71.61; H, 4.49; N, 15.30; O, 8.61.

1H -RMN, (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, J/Hz): 10.74 (s; 1H; NH); 7.17...6.87 (m; 4H; ind.); 2.69 (dd; 1H; $J_1=7.2$; $J_2=9.6$; CHCN); 2.03 (dd; 1H; $J_1=4.0$; $J_2=9.6$; CHH); 1.92 (dd; 1H; $J_1=4.0$; $J_2=7.2$; CHH).

10 ^{13}C -RMN, (100 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 173.02; 142.84; 128.18; 127.06; 121.46; 120.14; 116.29; 110.24; 32.05; 20.96; 14.36.

IR, cm^{-1} : 3204.8 (NH); 3089.3, 3042.7 (ciclopr.); 2242.9 (CN); 1724.4 (CO); 1685.1 (OCN).

Cis-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitril Va

15 Cristale albe, p.t. 151...152°C. Calculat, %: C, 71.73; H, 4.38; N, 15.21; O, 8.69. $C_{11}H_8N_2O$. Găsit, %: C, 71.81; H, 4.30; N, 15.29; O, 8.61.

1H -RMN, ppm(400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, J/Hz): 10.78 (s; 1H; NH); 7.25...6.96 (m; 4H; ind.); 2.42 (dd; 1H; $J_1=7.2$; $J_2=9.2$; CHCN); 1.97 (dd; 1H; $J_1=4.4$; $J_2=9.2$; CHH); 1.95 (dd; 1H; $J_1=4.4$; $J_2=7.2$; CHH).

20 ^{13}C -RMN, (100 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 174.10; 143.20; 128.43; 124.94; 121.59; 121.11; 116.92; 110.47; 31.90; 20.82; 14.41.

IR (v, cm^{-1} , praf): 3204.6 (NH); 3088.8, 3042.7 (ciclopr.); 3.7 (CN); 1725.4 (CO); 1682.8 (OCN).

Trans-5'-bromo-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitril IVb

25 Cristale albe, p.t. 238...241°C. Calculat, %: C, 50.22; H, 2.68; Br, 30.37; N, 10.65; O, 6.08. $C_{11}H_7BrN_2O$. Găsit, %: C, 50.27; H, 2.63; Br, 30.48; N, 10.59; O, 6.03.

1H -RMN, (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, J/Hz): 10.87 (s; 1H; NH); 7.27 (dd; 1H; $J_1=1.6$; $J_2=8$; C^6H); 7.24 (d; 1H; $J=1.6$; C^4H); 6.85 (d; 1H; $J=8.0$; C^7H); 2.82 (dd; 1H; $J_1=7.6$; $J_2=9.2$; CHCN); 2.11 (dd; 1H; $J_1=4.4$; $J_2=9.2$; CHH); 1.91 (dd; 1H; $J_1=4.4$; $J_2=7.6$; CHH).

30 ^{13}C -RMN, (100 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 172.69; 142.01; 130.81; 129.54; 123.71; 116.10; 113.76; 111.79; 32.05; 21.33; 14.69.

35 IR, (v, cm^{-1} , praf): 3266.7 (NH); 3020.2, 2987.9, 2900.2 (ciclopr.); 2253.2 (CN); 1717.1 (CON).

Cis-5'-bromo-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitril Vb

40 Cristale albe, p.t. 197...199°C. Calculat, %: C, 50.22; H, 2.68; Br, 30.37; N, 10.65; O, 6.08. $C_{11}H_7BrN_2O$. Găsit, %: C, 50.34; H, 2.56; Br, 30.46; N, 10.60; O, 6.04.

1H -RMN, (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, J/Hz): 11.01 (s; 1H; NH); 7.31 (dd; 1H; $J_1=1.6$; $J_2=8$; C^6H); 7.22 (d; 1H; $J=1.6$; C^4H); 6.87 (d; 1H; $J=8.0$; C^7H); 2.63 (dd; 1H; $J_1=7.6$; $J_2=9.2$; CHCN); 2.05 (dd; 1H; $J_1=4.4$; $J_2=9.2$; CHH); 1.94 (dd; 1H; $J_1=4.4$; $J_2=7.6$; CHH).

45 ^{13}C -RMN, (100 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 173.69; 142.39; 131.17; 127.37; 124.31; 116.56; 113.88; 112.01; 31.81; 20.98; 14.93.

IR, (v, cm^{-1} , praf): 3264.5 (NH); 3023.6, 2988.4, 2901.4 (ciclopr.); 2251.3 (CN); 1717.9 (CON).

Trans-7'-bromo-5-cloro-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitril IVc

50 Cristale albe, p.t. 257...259°C. Calculat, %: C, 44.40; H, 2.03; Br, 26.86; Cl, 11.92; N, 9.42; O, 5.38. $C_{11}H_6ClBrN_2O$. Găsit, %: C, 44.52; H, 2.13; Br, 26.76; Cl, 11.83; N, 9.39; O, 5.38.

1H -RMN, (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, J/Hz): 11.24 (s; 1H; NH); 7.39 (s; 1H; C^4H); 7.22 (s; 1H; C^6H); 3.01 (dd; 1H; $J_1=6.8$; $J_2=8.0$; CHCN); 2.22 (dd; 1H; $J_1=4.8$; $J_2=8.0$; CHH); 1.94 (dd; 1H; $J_1=4.8$; $J_2=6.8$; CHH).

55

¹³C-RMN, (100 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 172.79; 141.19; 130.55; 130.38; 126.94; 120.53; 116.20; 102.78; 33.07; 30.93; 21.96; 15.31.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3146.2 (NH); 3077.6 (ciclopr.); 2246.3 (CN); 1714.7 (CON).

5 **Cis-7'-bromo-5-cloro-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitril Vc**

Cristale albe, p.t. 233...234°C. Calculat, %: C, 44.40; H, 2.03; Br, 26.86; Cl, 11.92; N, 9.42; O, 5.38. C₁₁H₆ClBrN₂O. Găsit, %: C, 44.48; H, 1.95; Br, 26.94; Cl, 11.81; N, 9.45; O, 5.38.

¹H-RMN, (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 11.28 (s; 1H; NH); 7.47 (s; 1H; C⁴H); 7.17 (s; 1H; C⁶H); 2.65 (dd; 1H; J₁=7.6; J₂=9.6; CHCN); 2.35 (dd; 1H; J₁=5.2; J₂=7.6; CHH); 1.98 (dd; 1H; J₁=5.2; J₂=9.6; CHH).

¹³C-RMN, (100 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 173.91; 141.60; 130.71; 128.59; 126.91; 121.00; 116.86; 103.01; 32.90; 21.26; 16.01.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3252.9 (NH); 3046.4 (ciclopr.); 2255.0 (CN); 1721.8 (CON).

15

Trans-5'-iodo-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitril IVd

Cristale albe, p.t. 244...246°C. Calculat, %: C, 42.61; H, 2.28; I, 40.92; N, 9.03; O, 5.16. C₁₁H₇IN₂O. Găsit, %: C, 42.72; H, 2.17; I, 40.82; N, 9.08; O, 5.21.

¹H-RMN, (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.88 (s; 1H; NH); 7.48 (d; 1H; J₁=8.0; C⁶H); 7.40 (s; 1H; C⁴); 6.75 (d; 1H; J=8.0; C⁷); 2.88 (dd; 1H; J₁=7.6; J₂=8.4; CHCN); 2.12 (dd; 1H; J₁=4.8; J₂=8.4; CHH); 1.90 (dd; 1H; J₁=4.48; J₂=7.6; CHH).

¹³C-RMN, (100 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 172.51; 142.63; 136.76; 129.92; 129.24; 116.23; 112.37; 83.83; 31.82; 21.33; 14.63.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3156.8 (NH); 2988.3 (ciclopr.); 2243.8 (CN); 1707.0 (CON).

25

Cis-5'-iodo-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitril Vd

Cristale albe, p.t. 227...228°C. Calculat, %: C, 42.61; H, 2.28; I, 40.92; N, 9.03; O, 5.16. C₁₁H₇IN₂O. Găsit, %: C, 42.55; H, 2.34; I, 40.86; N, 9.09; O, 5.16.

¹H-RMN, (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.93 (s; 1H; NH); 7.56 (dd; 1H; J₁=1.2; J₂=8.0; C⁶); 7.39 (s; 1H; C⁴); 6.81 (d; 1H; J=8.0; C⁷H); 2.53 (dd; 1H; J₁=6.8; J₂=9.2; CHCN); 2.19 (dd; 1H; J₁=4.8; J₂=6.8; CHH); 1.93 (dd; 1H; J₁=4.48; J₂=9.6; CHH).

¹³C-RMN, (100 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 173.62; 142.98; 137.14; 129.90; 127.88; 117.00; 112.64; 83.98; 31.63; 20.85; 15.10.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3194.9 (NH); 3033.6 (ciclopr.); 2241.3 (CN); 1720.1 (CON).

35

Trans-5'-metil-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitril IVe

Cristale albe, p.t. 238...240°C. Calculat, %: C, 72.71; H, 5.08; N, 14.13; O, 8.07. C₁₂H₁₀N₂O. Găsit, %: C, 72.62; H, 5.16; N, 14.18; O, 8.01.

¹H-RMN, (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.65 (s; 1H; NH); 6.95 (d; 1H; J=8.0; C⁶H); 6.81 (s; 1H; C⁴H); 6.78 (d; 1H; J=8.0; C⁵H); 2.67 (dd; 1H; J₁=7.2; J₂=9.2; CHCN); 2.26 (s; 3H; CH₃); 2.00 (dd; 1H; J₁=4.8; J₂=9.2; CHH); 1.88 (dd; 1H; J₁=4.8; J₂=7.2; CHH).

¹³C-RMN, (100 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 173.11; 140.34; 130.58; 128.59; 127.08; 120.88; 116.56; 109.97; 32.08; 21.19; 20.91; 14.23.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3197.4 (NH); 3034.0, 2923.5 (ciclopr.); 2240.6 (CN); 1720.1 (CON).

45

Cis-5'-metil-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitril Ve

Cristale albe, p.t. 200...202°C. Calculat, %: C, 72.71; H, 5.08; N, 14.13; O, 8.07. C₁₂H₁₀N₂O. Găsit, %: C, 72.83; H, 5.08; N, 14.13; O, 8.07.

¹H-RMN, (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.68 (s; 1H; NH); 7.03 (d; 1H; J=8.0; C⁶H); 6.88 (s; 1H; C⁴H); 6.84 (d; 1H; J=8.0; C⁷H); 2.43 (t; 1H; CHCN); 2.34 (s; 3H; CH₃); 1.93 (d; 2H; J=8.8; CHH).

¹³C-RMN, (100 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 174.16; 140.72; 130.62; 128.86; 125.03; 121.84; 117.45; 110.19; 31.90; 21.35; 20.73; 14.38.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3194.2 (NH); 2988.4, 2921.8 (ciclopr.); 2243.8 (CN); 1717.8 (CON).

55

Trans-7'-metil-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitril IVf

Cristale albe, p.t. 222°C. Calculat, %: C, 72.71; H, 5.08; N, 14.13; O, 8.07. C₁₂H₁₀N₂O. Găsit, %: C, 72.68; H, 5.11; N, 14.09; O, 8.11.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.83 (s; 1H; NH); 6.97 (d; 1H; J=8.0; C⁴H); 6.83...6.79 (m; 2H; C⁶H și C⁵H); 2.71 (dd; 1H; J₁=6.4; J₂=8.8; CHCN); 2.03 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=8.8; CHH); 1.89 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=6.4; CHH).

¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 174.78; 141.68; 130.04; 124.73; 121.72; 119.84; 118.66; 117.45; 32.21; 20.76; 16.86; 14.67.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3150.1 (NH); 3043.3, 2850.4 (ciclopr.); 2243.3 (CN); 1702.7 (CON).

Cis-7'-metil-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitril Vf

Cristale albe, p.t. 210...213°C. Calculat, %: C, 72.71; H, 5.08; N, 14.13; O, 8.07. C₁₂H₁₀N₂O. Găsit, %: C, 72.59; H, 5.14; N, 14.23; O, 8.11.

¹H-RMN, (400 MHz, DMSO-d(100MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 10.89 (s; 1H; NH); 7.06 (d; 1H; J=8.0; C⁴H); 6.95...6.90 (m; 2H; C⁶H și C⁵H); 2.51 (dd; 1H; J₁=7.2; J₂=9.6; CHCN); 2.03 (dd; 1H; J₁=4.8; J₂=7.2; CHH); 1.94 (dd; 1H; J₁=4.8; J₂=9.6; CHH).

¹³C-RMN, (100 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 173.60; 141.37; 129.70; 126.75; 121.62; 119.65; 117.57; 116.53; 32.34; 21.07; 16.74; 14.40.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3152.3 (NH); 3046.5, 2848.8 (ciclopr.); 2245.2 (CN); 1702.1 (CON).

Trans-5'-cloro-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitril IVg

Cristale albe, p.t. 235...236°C. Calculat, %: C, 60.43; H, 3.23; Cl, 16.22; N, 12.81; O, 7.32. C₁₁H₇ClN₂O. Găsit, %: C, 60.54; H, 3.34; Cl, 16.15; N, 12.74; O, 7.24.

¹H-RMN, (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.88 (s; 1H; NH); 7.17 (d; 1H; J=1.6; C⁴H); 6.90 (d; 1H; J=8.0; C⁶H); 6.86 (d; 1H; J=8.0; C⁷H); 2.91 (dd; 1H; J₁=7.2; J₂=9.2; CHCN); 2.15 (dd; 1H; J₁=4.8; J₂=7.2; CHH); 1.91 (dd; 1H; J₁=4.8; J₂=9.2; CHH).

¹³C-RMN, (100 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 173.44; 142.15; 128.78; 126.46; 124.53; 121.74; 117.91; 112.49; 31.90; 20.68; 15.23.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3124.9 (NH); 2999.5 (ciclopr.); 2246.7 (CN); 1715.9 (CON).

Cis-5'-cloro-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitril Vg

Cristale albe, p.t. 203...205°C. Calculat, %: C, 60.43; H, 3.23; Cl, 16.22; N, 12.81; O, 7.32. C₁₁H₇ClN₂O. Găsit, %: C, 60.50; H, 3.28; Cl, 16.17; N, 12.76; O, 7.27.

¹H-RMN, (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.93 (s; 1H; NH); 7.26 (d; 1H; J=8.0; C⁶H); 7.14 (d; 1H; J=1.6; C⁴H); 6.96 (d; 1H; J=8.0; C⁷H); 2.56 (dd; 1H; J₁=7.2; J₂=9.2; CHCN); 2.23 (dd; 1H; J₁=4.8; J₂=7.2; CHH); 1.95 (dd; 1H; J₁=4.8; J₂=9.2; CHH).

¹³C-RMN, (100 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 173.87; 141.95; 128.34; 127.09; 126.59; 121.64; 116.84; 111.54; 31.96; 20.95; 15.00.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3174.1 (NH); 3077.2, 2988.5 (ciclopr.); 2246.3 (CN); 1715.1 (CON).

Trans-7'-bromo-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitril IVh

Cristale albe, p.t. 232...234°C. Calculat, %: C, 50.22; H, 2.68; Br, 30.37; N, 10.65; O, 6.08. C₁₁H₇BrN₂O. Găsit, %: C, 50.14; H, 2.76; Br, 30.30; N, 10.75; O, 6.05.

¹H-RMN, (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 11.08 (s; 1H; NH); 7.39 (dd; 1H; J₁=0.8; J₂=8.0; C⁴H); 7.07 (d; 1H; J=7.2; C⁶H); 6.96 (t; 1H; C⁵H); 2.54 (dd; 1H; J₁=7.2; J₂=9.6; CHCN); 2.08 (dd; 1H; J₁=4.8; J₂=7.2; CHH); 1.99 (dd; 1H; J₁=4.8; J₂=9.6; CHH).

¹³C-RMN, (100 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 174.01; 142.52; 131.53; 126.92; 123.09; 120.21; 116.84; 103.06; 32.75; 21.23; 15.27.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3151.5 (NH); 3084.4, 3019.1 (ciclopr.); 2249.8 (CN); 1710.8 (CON).

Cis-7'-bromo-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitril Vh

Cristale albe, p.t. 213...215°C. Calculat, %: C, 50.22; H, 2.68; Br, 30.37; N, 10.65; O, 6.08. C₁₁H₇BrN₂O. Găsit, %: C, 50.33; H, 2.78; Br, 30.27; N, 10.59; O, 6.02.

¹H-RMN, (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 11.06 (s; 1H; NH); 7.32 (d; 1H; J=8.0; C⁴H); 7.01 (d; 1H; J=7.2; C⁶H); 6.86 (t; 1H; C⁵H); 2.86 (dd; 1H; J₁=7.2; J₂=8.8; CHCN); 2.12 (dd; 1H; J₁=4.8; J₂=8.8; CHH); 1.94 (dd; 1H; J₁=4.8; J₂=7.2; CHH).

^{13}C -RMN, (100 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 172.92; 142.13; 131.25; 129.00; 123.06; 119.56; 116.25; 102.81; 32.91; 21.58; 14.95.

IR, (v, cm^{-1} , praf): 3149.5 (NH); 3081.7, 3020.8 (ciclopr.); 2243.5 (CN); 1709.6 (CON).

5 **Trans-7'-fluoro-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitril IVi**

Cristale albe, p.t. 239...242°C. Calculat, %: C, 65.35; H, 3.49; F, 9.40; N, 13.86; O, 7.91. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}$. Găsit, %: C, 65.44; H, 3.58; F, 9.34; N, 13.80; O, 7.85.

^1H -RMN, (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, J/Hz): 11.30 (s; 1H; NH); 7.10...7.00 (m; 2H; C^6H și C^5H); 6.92 (dd; 1H; $J_1=1.0$; $J_2=7.4$; C^4H); 2.52 (dd; 1H; $J_1=7.0$; $J_2=9.5$; CHCN); 2.06 (dd; 1H; $J_1=5.0$; $J_2=7.0$; CHH); 2.00 (dd; 1H; $J_1=5.0$; $J_2=9.5$; CHH).

^{13}C -RMN, (100 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 173.89; 147.20 (J=242); 130.29 (J=13); 128.12 (J=5); 122.47; 117.03 (J=38); 115.69 (J=18); 32.22 (J=2); 21.26; 15.13.

IR, (v, cm^{-1} , praf): 3159.4 (NH); 3038.9, 2988.7, 2901.7 (ciclopr.); 2245.1 (CN); 1714.3 (CON).

15

Cis-7'-fluoro-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitril Vi

Cristale albe, p.t. 190...193°C. Calculat, %: C, 65.35; H, 3.49; F, 9.40; N, 13.86; O, 7.91. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}$. Găsit, %: C, 65.44; H, 3.44; F, 9.34; N, 13.94; O, 7.83.

^1H -RMN, (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, J/Hz): 11.21 (c; 1H; NH); 7.01...6.93 (m; 3H; C^6H , C^4H și C^5H); 2.79 (dd; 1H; $J_1=7.2$; $J_2=9.2$; CHCN); 2.12 (dd; 1H; $J_1=4.6$; $J_2=7.2$; CHH); 1.96 (dd; 1H; $J_1=4.6$; $J_2=9.2$; CHH).

^{13}C -RMN, (100 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 172.87; 147.04 (J=242); 130.28 (J=4); 129.90 (J=2); 122.50; 116.46 (J=28); 115.44 (J=17); 32.37 (J=4); 21.58; 14.92.

IR, (v, cm^{-1} , praf): 3156.5 (NH); 3052.0, 2827.9 (ciclopr.); 2250.6 (CN); 1713.7 (CON).

25

Trans-5'-fluoro-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitril IVj

Cristale albe, p.t. 237...239°C. Calculat, %: C, 65.35; H, 3.49; F, 9.40; N, 13.86; O, 7.91. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}$. Găsit, %: C, 65.29; H, 3.43; F, 9.34; N, 13.97; O, 8.00.

^1H -RMN, (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, J/Hz): 10.77 (s; 1H; NH); 7.00...6.93 (m; 2H; C^6H și C^4H); 6.89 (dd; 1H; $J_1=3.8$; $J_2=6.6$; C^5H); 2.90 (dd; 1H; $J_1=7.2$; $J_2=9.2$; CHCN); 2.14 (dd; 1H; $J_1=4.6$; $J_2=7.2$; CHH); 1.90 (dd; 1H; $J_1=4.6$; $J_2=9.2$; CHH).

^{13}C -RMN, (100 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 173.17; 158.44 (J=236); 138.80; 128.99 (J=9); 116.57; 114.59 (J=23); 110.83 (J=8); 108.98 (J=26); 32.55 (J=2); 21.36; 14.59.

IR, (v, cm^{-1} , praf): 3226.9 (NH); 3050.4, 2956.3 (ciclopr.); 2245.8 (CN); 1720.9 (CON).

35

Cis-5'-fluoro-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitril Vj

Cristale albe, p.t. 209...213°C. Calculat, %: C, 65.35; H, 3.49; F, 9.40; N, 13.86; O, 7.91. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}$. Găsit, %: C, 65.25; H, 3.39; F, 9.32; N, 13.90; O, 7.95.

^1H -RMN, (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, J/Hz): 10.81 (s; 1H; NH); 7.01 (td; 1H; $J_1=3.8$; $J_2=7.0$; C^6H); 6.95...6.92 (m; 2H; C^4H + C^7H); 2.53 (dd; 1H; $J_1=6.8$; $J_2=9.2$; CHCN); 2.16 (dd; 1H; $J_1=4.8$; $J_2=6.8$; CHH); 1.96 (dd; 1H; $J_1=4.8$; $J_2=9.2$; CHH).

^{13}C -RMN, (100 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 174.11; 158.28 (J=236); 139.24; 126.90 (J=10); 116.98; 114.80 (J=22); 111.04 (J=8); 109.48 (J=26); 32.31 (J=2); 20.36; 14.99.

IR, (v, cm^{-1} , praf): 3298.8 (NH); 3042.7, 2886.1 (ciclopr.); 2248.2 (CN); 1713.1 (CON).

45

Rezultatul invenției constă în faptul că condițiile revendicate permit a realiza sinteza mult mai ieftină, ecologic pură, cu o durată mult mai mică și cu randament înalt a unui șir de spiro[ciclopropan-oxindoli] - precursori în sinteza substanțelor cu activitate anti-HIV.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Jiang T., Kuhen K. L., Wolff K., Yin H., Bieza K., Caldwell J., Bursulaya B., Wu T. Y. H., He Y. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2006, 16, 2105-2108
2. Jiang T., Kuhen K. L., Wolff K., Yin H., Bieza K., Caldwell J., Bursulaya B., Tuntland T., Zhang K., Karanewsky D., He Y. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2006, 16, 2109-2112
3. Kumari G., Nutan I., Modi M., Gupta S. K., Singh R. K. *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, 46, 1181-1188
4. Marti C., Carreira E.M. *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 11505-11515
5. Chen S., Ma J., Wang J. *Tetrahedron Lett.*, 2008, 49, 6781-6783
6. Cava M.P., Litle R.L., Napier D.R. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, 80, 2257-2262

(57) Revendicări:

Procedeu de obținere a derivaților carbonitrilici ai spiro[ciclopropan-oxindolilor], care include reacția de ciclopropanare a diazoizatinelor cu acrilonitril, totodată acrilonitrilul este utilizat în calitate de solvent, iar reacția se desfășoară la temperatura de fierbere a acrilonitrilului.

Șef Secție:	IUSTIN Viorel
Examinator:	JOVMIR Tudor
Redactor:	LOZOVANU Maria