



MD 4062 C1 2010.08.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4062** <sup>(13)</sup> **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**

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

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

(57) **Rezumat:**

1

2

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 hexafluorfosfat de 1,3-di(2-cianoetil)imidazoliu în calitate de lichid

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:

1  
The invention relates to catalytic 5 compositions, in particular to compositions containing ionic liquids and which may be used in the Morita-Baylis-Hillman reactions. 10

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

2  
rophosphate 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:

1  
Изобретение относится к катали- 5 тическим композициям, в частности к композициям, содержащим ионные жидкости и которые могут быть использованы в реакциях Морита-Бейлис-Хиллман. 10

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

2  
кости, при соотношении компонентов, соответственно, 8:1.

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

П. формулы: 1

15

**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 electrofil, 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 diazobiciclooctanul (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].

25 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 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-trialchilpirazoliu, și 4-dimetilaminopiridină (I) [3].

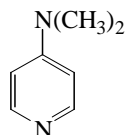
Dezavantajul acestei compoziții constă în faptul că aceasta poate fi utilizată doar pentru un număr limitat de substraturi organice, iar reacțiile se caracterizează printr-un randament moderat.

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

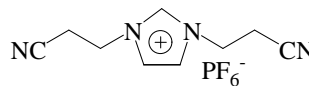
Compoziția, conform invenției, conține 4-dimetilaminopiridină și hexafluorfosfat de 1,3-di(2-cianoetil)imidazoliu în calitate de lichid ionic, într-un raport al componentelor, respectiv, de 8:1.

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  $\text{PF}_6^-$ .

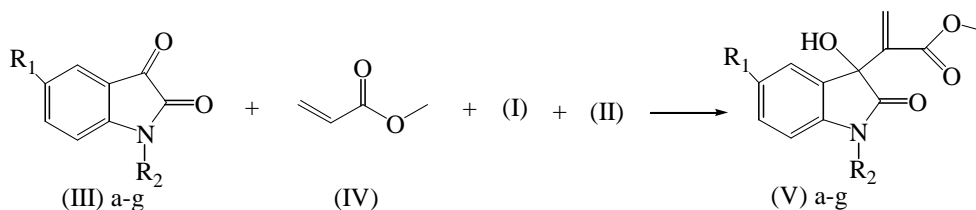


(I)



(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:



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).

5

*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.

10

15

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

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