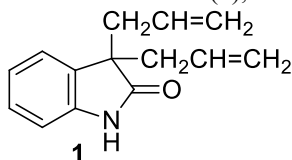


Invenția se referă la chimia farmaceutică, și anume, la un procedeu nou de sinteză a compusului heterociclic 3,3-dialilindolin-2-onă (1), care posedă proprietăți anticonvulsive și tranchilizante.



În literatura de specialitate sunt cunoscuți derivații heterociclici, reprezentanți ai clasei de 2,3-indolinone (isatine) cu proprietăți psihotrope [1]. Însă nu sunt cunoscuți derivații care posedă o combinație de proprietăți farmacologice cu efecte anticonvulsiv și tranchilizant.

Procedeele de sinteză cunoscute pentru obținerea 3,3-dialilindolin-2-onei (1) sunt realizate în mai multe etape cu un randament scăzut, iar materia primă utilizată deseori nu este disponibilă comercial.

Astfel, a fost propus un procedeu de sinteză conform căruia în calitate de materie primă s-a folosit 4,4-dialilhomoftalimida, care a fost supusă reacției de degradare controlată de tip Hofmann cu formarea substanței (1) cu randamentul 16...28%. Sinteza dată a fost realizată în trei etape [2].

Conform altui procedeu, 3,3-dialiloxindolul a fost obținut din hidroclorură de 3,3-dialil-2-aminoindolenină supusă încălzirii în mediu apos la 160...170°C sub presiunea de 6...7 atm în autoclavă timp de 20 ore. Randamentul reacției este de 50% [3].

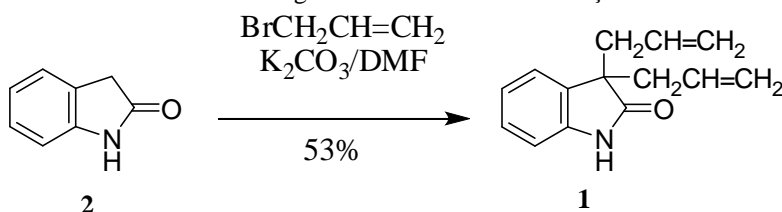
Cea mai apropiată soluție este descrisă în cerificatul de autor al URSS [4], conform căruia compusul (1) se obține prin dialchilare cu bromură de alil a amestecului format din oxindol (2) și LiH în dimetilformamidă (DMF) anhidră. Masa reziduală se extrage cu ajutorul solvenților organici și este supusă purificării prin cristalizare sau prin cromatografiere pe coloana cu silicagel. Dezavantajul acestui procedeu constă în utilizarea ca bază a hidrurii de litiu, care prezintă o substanță inflamabilă, în special la contact cu apa. Din această cauză este strict necesar de utilizat cu precauție hidrura de litiu și obligator de deshidratat în prelabil solventul utilizat – DMF. În plus, hidrura de litiu reprezintă un reagent destul de scump și mai puțin accesibil.

Problema soluționată de invenție constă în elaborarea unui procedeu analog de obținere a 3,3-dialilindolin-2-onei (1), în care hidrura de litiu să fie substituită cu o bază accesibilă, comodă din punct de vedere a tehnicii de securitate și totodată eficientă pentru reacția de dialchilare a oxindolului în DMF, inclusiv în solventul nesupus deshidratării prelabile.

Esența invenției revendicate constă în elaborarea unui procedeu simplu de sinteză a 3,3-dialilindolin-2-onei într-o singură etapă, fără utilizarea reagentului agresiv și scump - hidrura de litiu, care a fost substituită prin carbonat de potasiu K_2CO_3 . Totodată procedeul să poată fi petrecut eficient în DMF nesupus deshidratării prelabile.

Amestecul format din oxindol (2) și un exces de K_2CO_3 (3...4 părți molare) în DMF (fără deshidratarea prelabilă a solventului) se agită la temperatura camerei. Peste 30...40 min se supune reacției de dialchilare cu 2 mol de bromură de alil la temperatura 60...65°C, timp de 3...4 ore. Sfârșitul reacției se determină prin metoda CSS. Amestecul de reacție se diluiază cu apă, se extrage cu solvenți organici, din care 3,3-dialilindolin-2-ona se izolează și se purifică prin procedee cunoscute. Astfel, se obține o substanță albă cristalină cu punctul de topire 100...101°C. Randamentul procedurii atinge 53%.

Procedeul revendicat decurge conform schemei de reacție:



Avantajele și rezultatele atinse de invenție sunt:

- înlocuirea LiH (un reagent agresiv, inflamabil) cu K_2CO_3 ;
- folosirea DMF fără uscarea preventivă;
- un randament suficient de înalt.

Exemplu de realizare a invenției

Sinteza 3,3-dialilindolin-2-onei

Amestecul reactant eterogen format din 3,99 g (0,03 mol) de oxindol (2) în 40 mL DMF și 13,8 g (0,1 mol) K_2CO_3 se supune agitării timp de 30...40 min la temperatura camerei, după care se adaugă prin picurare 8,0 g (0,066 mol) bromură de alil (3-brompropen) în 15 mL DMF. Temperatura reacției se menține la 60...65°C. Peste 3 ore reacția se supune controlului prin intermediul metodei CSS. Sistemul de eluenți benzen/acetona = 8/2. La sfârșitul reacției în amestecul reactant se adaugă 400 mL de apă și produsul se extrage cu eterul dietilic. Extrasul se supune uscării cu Na_2SO_4 anhidru. Solventul se evaporă. Produsul crud se purifică prin recristalizare din amestecul benzen/hexan = 2/1 sau prin cromatografiere pe o coloană cu silicagel. Randamentul reacției este de 3,38g (53%), p.t. 101...102°C. Structura compusului (1) este confirmată prin rezultatele analizei spectrelor RMN și IR:

Spectrul ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,25(1H,s.extins); 7,22(1H, t, $J=7,7$); 7,21(1H, d, $J=7,78$); 7,07(1H, t, $J=7,7$); 6,9(1H, d, $J=7,5$); 5,51(1H, d, t, $J=9$, $J=7,9$); 5,47(2H, dt, $J=10,75$); 5,04(2H, d, $J=17$); 4,95(2H, d, $J=10$); 2,62(2H, dd, $J=13$; $J=7,6$); 2,58(2H, dd, $J=13$, $J=7,3$).

Spectrul ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): 180,0; 140,7; 132,2; 131,8; 127,9; 123,7; 122,3; 118,9; 109,5; 53,2; 41,3.

Spectrul IR (ν , cm^{-1}): 3471, 3279 (NH); 1715 (C=O); 1618, 1676, 1232, 924 (C-C arom., alifat.)

În concluzie, se propune un procedeu analog mai simplu și mai eficient de obținere a unui compus care posedă o combinație valoroasă de proprietăți psihotrope.