



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2017 01127

(22) Data de depozit: 15/12/2017

(41) Data publicării cererii:
30/07/2019 BOPI nr. 7/2019

(71) Solicitant:
• INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE CHIMICO-
FARMACEUTICĂ - ICCF, CALEA VITAN
NR.112, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:
• PINTILIE LUCIA, INTRAREA VORONEȚ
NR.14, BL.D 8, SC.3, ET.1, AP.36,
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;

• NEGUȚ CĂTĂLINA,
BULEVARDUL LIBERTĂȚII, NR.4, BL.117,
ETAJ 4, AP.11, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B,
RO;
• TĂNASE CONSTANTIN,
ȘOS. ALEXANDRIEI NR. 11, BL. C11,
SC. E, ET. 2, AP. 69, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO;
• CAPROIU MIRON TEODOR, ALEEA BĂIUȚ
NR. 13, AP. 12, BL. A34, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO;
• STEFANIU AMALIA,
STR.SOLDAT GHIȚĂ ȘERBAN NR.12,
BL.8B, SC.2, ET.8, AP.94, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO

(54) METODĂ ALTERNATIVĂ DE OBȚINERE A UNUI DERIVAT
AL ACIDULUI 2-ETOXI-BENZIMIDAZOL-7-CARBOXILIC

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unui derivat al acidului 2-etoxi-benzimidazol-7-carboxilic, utilizat în sinteza unor medicamente antihipertensive. Procedeu conform invenției constă în reacția de condensare a bromurii de 4- (2-cianobifenil)benzil cu 2-amino-3-nitro-benzoat de metil în mediu de

dimetilformamidă la o temperatură de 100°C, rezultând esterul metilic al acidului 1-[(2'-cianobifenil)-4-il metil]-2-etoxi -benzimidazol -7-carboxilic.

Revendicări: 1



Metoda alternativa de obtinere a unui derivat al acidului 2-etoxi-benzimidazol-7-carboxilic

Inventia se refera la un procedeu de preparare a unui intermediar utilizat in sinteza unor medicamente cu actiune asupra sistemului renina-angiotensina-aldosteron (antagonisti ai receptorilor AT1 ai angiotensinei II) care sunt cunoscute sub denumirea de sartani.

Se cunoaste ca hipertensiunea arteriala (HTA) reprezinta o problema importanta de sanatate publica, fiind cea mai frecventa boala cardiovasculara si una din cauzele care mentin afectiunile cardiace pe primul loc in privinta morbiditatii si mortalitatii.

Substantele medicamentoase antihipertensive sunt foarte numeroase si variate, atat din punct de vedere al mecanismului de actiune, cat si al structurii.

Dupa *mecanismul de actiune*, agentii antihipertensivi se pot clasifica in agenti cu actiune vasculara periferica, cu actiune inhibitoare asupra sistemului nervos vegetativ adrenergic, cu actiune asupra sistemului renina-angiotensina-aldosteron si cu actiunediuretica.

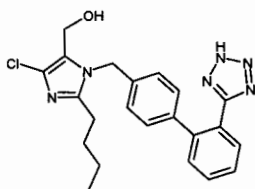
Substantele medicamentoase cu actiune asupra sistemului renina-angiotensina-aldosteron (antagonisti ai receptorilor AT1 ai angiotensinei II) sunt cunoscute sub denumirea de Sartani.

Sistemul renina-angiotensina-aldosteron (SRAA) este considerat astazi un sistem neurohormonal complex, cu rol central in controlul valorilor tensiunii arteriale (TA), in controlul structurii si functionalitatii aparatului cardiovascular si in mentinerea echilibrului hidroelectrolitic.

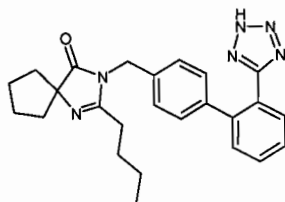
In medicatia antihipertensiva antagonistii selectivi pentru receptorii AT1 prezinta cea mai mare importanta terapeutica. Din punct de vedere chimic, antagonisti ne-peptidici ai receptorilor angiotensinei II sunt compusi heterociclici cu o mare varietate structurala.

Funcție de *structura chimica*, sartanii se pot clasifica in urmatoarele clase de compusi:

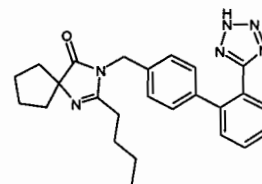
- *Compusi cu nucleu bifenil-tetrazolic, imidazolic*: losartan (1) [US5128355], irbesartan (2) [WO 2007/122508], olmesartan (3) [US2015/239854]



1. Losartan

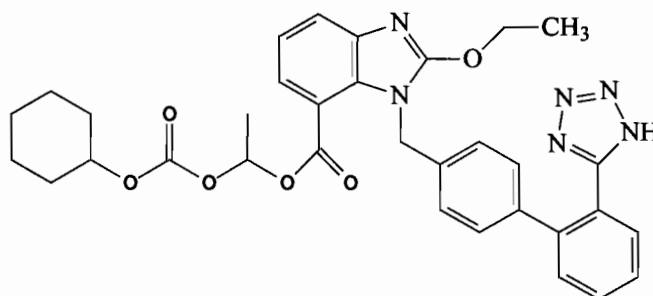


2. Irbesartan



3. Olmesartan



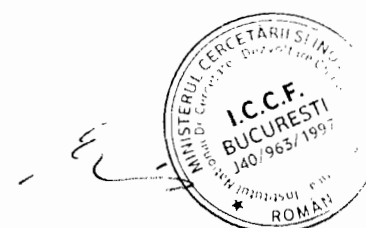


9. Candesartan cilexetil

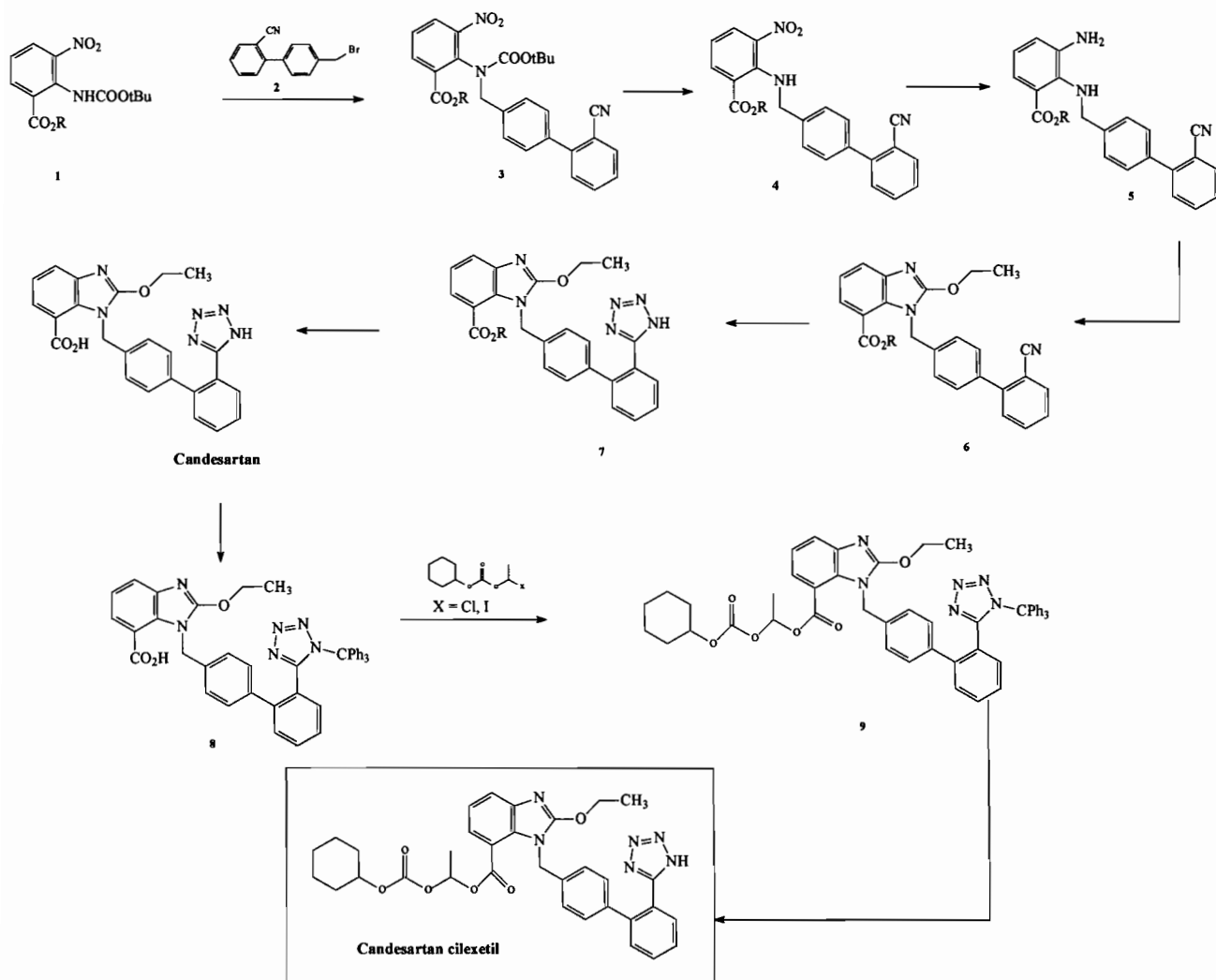
(±)-1-[[[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]etil-2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'bifenil]-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilat,

Una din caile de sinteza a Candesartan cilexetil este descrisa in Schema Nr.1. [Journal of Medicinal Chemistry, 1993, vol. 36, (15), p. 2182 2195; US 5705517; EP 1420016; WO2006/63578]. Aceasta cale de sinteza consta in reactia de condensare dintre compusul 2-*tert*-butoxicarbonil amino-3-nitro benzoat de alchil (1) (R=metil sau etil) cu bromura de 4-(2-cianobifenil)-benzil (2). Compusul 2-[N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-[(2'-cianofenil-4-il]-metil]amino]-3-nitro benzoat de alchil (R = metil, etil) (3) astfel obtinut, in urma reactiei de hidroliza in mediu acid genereaza compusul (4): 2-[(2'-cianobifenil)amino]-3-nitrobenzoat de alchil (R = metil, etil), care prin reducere conduce la formarea derivatului (5): 3-amino-2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]amino]benzoat de alchil (R = metil, etil). Prin reactia de ciclocondensare cu tetraetil ortocarbonat si acid acetic, sau cu trietilortoformiat a compusului(5), se obtine esterul acidului 1-[(2'-cianobifenil)-4-il metil]-2-etoxi-benzimidazol-7-carboxilic (6). Compusul (6) este tratat in continuare cu azida de trimetil staniu in toluen la reflux generand compusul (7) care in urma reactiei de hidroliza in mediu bazic conduce la formarea candesartanului (acid 2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-benzimidazol-7-carboxilic. Compusul (8) (acid 2-etoxi-1-[[2'-(N-trifenilmetiltetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-benzimidazol-7-carboxilic) obtinut in urma reactiei de protejare cu clorura de tritol si trietil amina in solventul corespunzator, este supus reactiei de esterificare cu 1-halogenoetil ciclohexil carbonat, generand candesartan cilexetil tritol (9), compus care in urma reactiei de hidroliza (in mediu acid) conduce la obtinerea candesartan cilexetil.

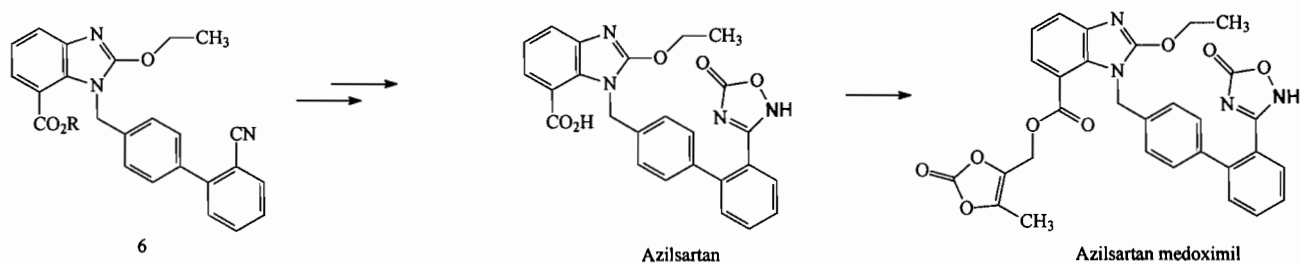
Compusul (6) : esterul acidului 1-[(2'-cianobifenil)-4-il metil]-2-etoxi- benzimidazol-7-carboxilic este de asemenea un intermediar cheie in sinteza unui alt sartan: azilsartan, a carui sinteza este descrisa in Schema Nr. 2.[Journal of Medicinal Chemistry 1996, 39, 5228 – 5235].



Schema Nr.1 Sinteza Candesartan cilexetil



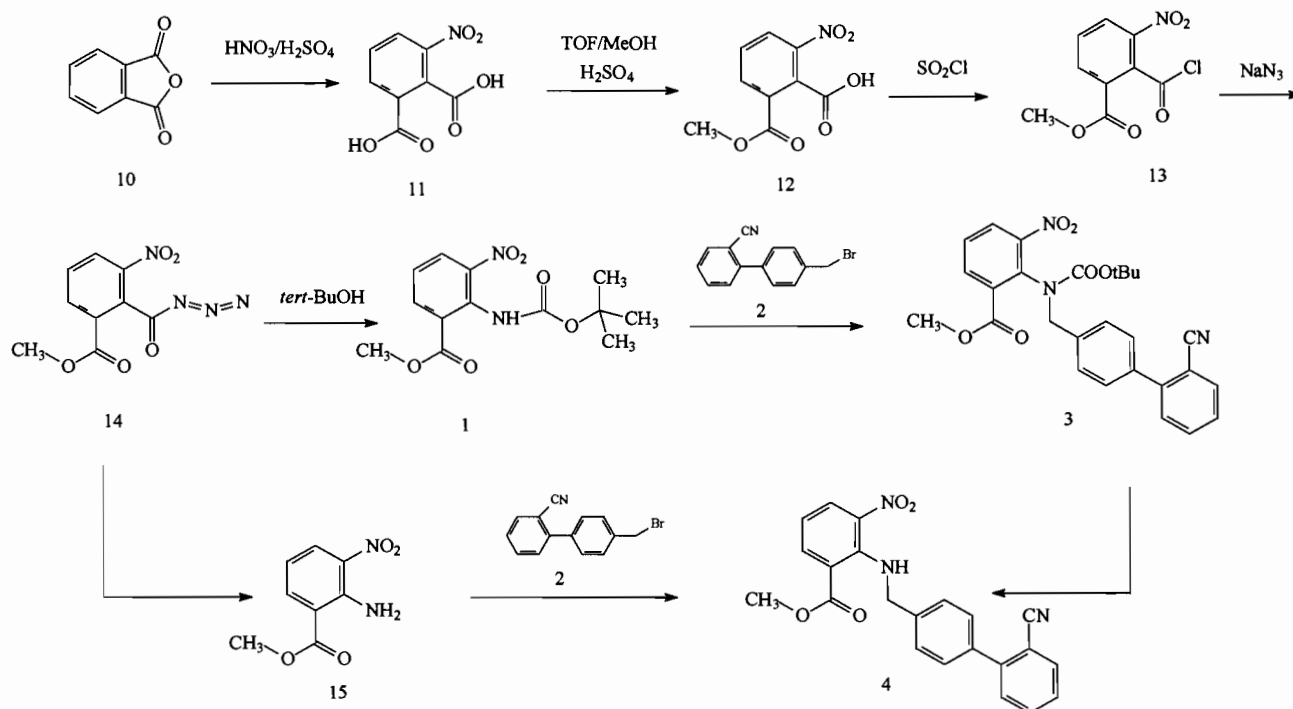
Schema Nr.2 Sinteza Azilsartan Medoximil



Procedul de obtinere a esterului metilic al acidului 1-[(2'-cianobifenil)-4-il metil]-2-etoxi-benzimidazol-7-carboxilic este reprezentat prin Schema de reactii Nr. 3.



Schema Nr.3 Sinteza esterului metilic al acidului 1-[(2'-cianobifenil)-4-il metil]-2-etoxi-benzimidazol-7-carboxilic



Sinteza porneste de la anhidrida ftalica (10), care se nitreaza cu acid azotic, in mediu de acid sulfuric [H. Sanielevici, F. Urseanu, *Sinteze de intermediari aromatici* 1, 1983, 315-317]. Se obtine un amestec de acizi: 3-nitroftalic si 4-nitroftalic. Prin recristalizare din apa fierbinte, se obtine acidul 3-nitroftalic (11), mai greu solubil, care mai departe prin esterificare cu trimetil ortoformiat (TOF) in prezenta de acid sulfuric concentrat in metanol [J. Med. Chem. 1993, 36 (15), 2182-2195., EP 1420016] conduce la obtinerea esterului acidului 3-nitroftalic, metil 2-carboxi-3-nitrobenzoat (12). Esterul metilic este supus in continuare unei reactii de clorurare. Reactia de clorurare se poate realiza utilizand ca agenti de clorurare: clorura de tionil [WO 06063578], clorura de tionil in prezenta de N,N-dietilfomamida, [J. Med. Chem. 1993, 36 (15), 2182-2195] sau pentaclorura de fosfor [Journal of the Chemical Society 109, 1916, 233.], Clorura acida obtinuta, metil-2-(clorocarbonil)-3-nitrobenzoat (13), este in continuare tratata cu azidă de sodiu, conducand la formarea azidei corespunzatoare, metil-2-(azidocarbonil)-3-nitrobenzoat (14), care fara a fi izolata din masa de reactie, prin incalzire la reflux in *tert*-butanol conduce la formarea intermediarului cheie in sinteza candesartanului, metil 2-(*N-tert*-butoxicarbonilamino)-3-nitrobenzoat (1), produs cristalizat sub forma de prisme de culoare slab galbui. Prin condensarea dintre compusului



(1) cu bromura de 4-(2-cianobifenil)-benzil (2) se obtine compusul 2-[N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-[(2'-cianofenil-4-il]-metil]amino]-3-nitro benzoat de metil (3) care printr-o reactie de hidroliza in mediu acid genereaza compusul (4): 2-[(2'-cianobifenil)amino]-3-nitrobenzoat de metil. Compusul (4) se obtine si in urma reactiei de condensare a bromurii de 4-(2-cianobifenil)-benzil (2) cu 2-amino-3-nitrobenzoatului de metil obtinut prin transpozitia Curtius a acilaziei (14), la cald si in prezenta apei.

Prin aplicarea inventiei se obtine avantajul, ca, obtinerea esterului metilic al acidului 1-[(2'-cianobifenil)-4-il metil]-2-etoxi-benzimidazol-7-carboxilic are loc cu randamente ridicate, printr-o secventa de 2 faze pornind de la metil-2-(azidocarbonil)-3-nitrobenzoat:

- sinteza 2-amino-3-nitro-benzoatului de metil (14);
- sinteza metil 2-((2'-cianobifenilamino)-3-nitrobenzoat (4), cu o converte de 100 % a bromurii de 4-(2-cianobifenil)-benzil (2) si cu recuperarea in proportie de 70-80 % a 2-amino-3-nitrobenzoatului de metil

Inventia este ilustrata in continuare prin 9 exemple nelimitative:

Exemplul 1

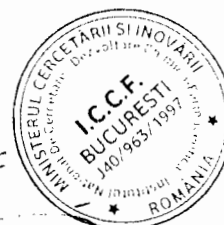
Sinteza Acidului 3-nitroftalic (11)

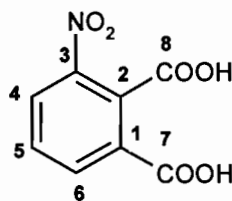
Un amestec format din 148 g (1 mol) anhidrida ftalica (10), 247 mL acid azotic si 202 mL acid sulfuric se incalzeste, incet, sub agitare, la 75°C, apoi foarte incet la 80°C, cand se declanseaza energic reactia de nitrare. Dupa ce reactia de nitrare se mai domoleste, se ridica temperatura masei de reactie la 100°C, si se mentine timp de 2 h la aceeasi temperatura, sub agitare energica. Se raceste masa de reactie, sub agitare, pana la 70°C, apoi prin racire cu gheata pana la temperatura de 45°C, se toarna peste un amestec de apa rece cu gheata (500 g gheata si 100 mL de apa rece). Se filtreaza precipitatul format (un amestec format din acid 3-nitroftalic si acid 4-nitroftalic) si se spala cu apa rece. Produsul brut obtinut se recrystalizeaza din apa, obtinandu-se 85,87 g acid 3-nitroftalic pur- (p.t.= 217-218°C, CSS: Silicagel GF₂₅₄, sistem eluare : acetat de etil : metanol : acid acetic = 90:13:1, (v:v:v), rand. 40,66 %)

Analiza elementara: C₈H₅NO₆; M = 211.14 g/mol

Valori calculate: C: 45.51% ; H: 2.39% ; N:6.63%

Valori experimentale: C: 45.46% ; H: 1.67% ; N:6.65%.





$^1\text{H-NMR}$ (dms o -d $_6$, δ ppm, J Hz): 8.29(dd, 1H, H-4, 0.8, 8.0); 8.21(dd, 1H, H-6, 0.8, 8.0); 7.78(t, 1H, H-5, 8.0).

$^{13}\text{C-NMR}$ (dms o -d $_6$, δ ppm): 166.08(C-8); 165.86(C-7); 146.51(C-3); 135.07(C-5); 131.33(C-6); 130.78(C-1); 130.63(C-4); 127.68(C-2).

Exemplul 2

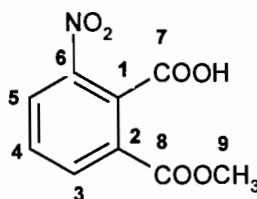
Sinteza 2-carboxi-3-nitro-benzoatului de metil (12)

La o solutie formata din 25 g (0.118 moli) acid 3-nitroftalic (11) si 57 mL metanol, se adauga, sub agitare, 17.21 mL trimetil ortoformiat (106.12 g/mol, 0.9676 g/cm 3 0.16 moli) si 2.2 mL acid sulfuric concentrat (1.98 g/cm 3), dupa care se incalzeste la reflux, sub agitare timp de 23 de ore. Mersul reactiei se urmareste prin cromatografie in strat subtire (CSS), sistem eluare : acetat de etil:metanol:acid acetic (90:13:1) (v:v:v). La finalul regimului de reactie, se indeparteaza solventul prin distilare la vid. Produsul brut obtinut se purifica prin recrystalizare din apa. Se obtin 23 g metil-2-carboxi-3-nitro-benzoat(3) (p.t.=162.5-165°C, CSS: Silicagel GF $_{254}$, sistem eluare : acetat de etil : metanol : acid acetic = 90:13:1, (v:v:v); rand. 86,56 %).

Analiza elementara: C $_9$ H $_7$ NO $_6$; M = 225.17 g/mol

Valori calculate: C: 48.0% ; H: 3.14%; N:6.22%.

Valori experimentale: C: 47.78% ; H: 2.77%; N:6.48%.



$^1\text{H-NMR}$ (dms o -d $_6$, δ ppm, J Hz): 8.33(dd, 1H, H-5, 1.4, 8.0); 8.21(dd, 1H, H-3, 1.4, 8.0); 7.82(t, 1H, H-4, 8.0), 3.86(s, 3H, H-9, CH $_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (dms o -d $_6$, δ ppm): 165.75 (C-7); 164.78(C-8); 146.54(C-6); 134.88(C-4); 130.87(C-3); 130.61(C-2); 129.94(C-5); 128.05(C-1); 53.07(C-9).

Exemplul 3



Sinteza metil-2-(clorocarbonil)-3-nitrobenzoatului de metil (13)

Peste o solutie formata din 4.5 g (0.02 moli) metil-2-carboxi-3-nitro-benzoat (12), 25 mL cloroform si 1 ml N,N-dimetilformamida, sub agitare si racire (temp. 5°C) se picura 2.7 mL (4.40 g, 0.037 moli) clorura de tionil. Dupa adaugarea intregii cantitati de clorura de tionil, se agita masa de reactie inca 30 minute la temperatura camerei, dupa care se se incalzeste la reflux timp de 4 ore. La finalul regimului de reactie, masa de reactie se raceste la temperatura camerei, apoi la temperatura de 0-5°C dupa care se ajusteaza pH-ul la 10-10.5 cu solutie de carbonat de sodiu 20%.

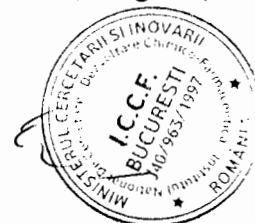
Se separa fazele, iar faza apoasa se mai extrage cu 25 mL cloroform. Fazele organice reunite se spala cu 25 mL apa distilata (pH=8), se usuca pe sulfat de sodiu anhidru si se filtreaza. Faza organica rezultata contine metil-2-(clorocarbonil)-3-nitrobenzoat care se foloseste in etapa urmatoare de sinteza fara izolarea compusului din amestecul de reactie.

Exemplul 4*Sinteza 2-(azidocarbonil)-3-nitrobenzoatului de metil (14)*

Peste un amestec format din 1.82 g (0.028 mol) azida de sodiu si 10 mL de N,N-dimetilformamida, la temperatura de 5°C, se picura solutia cloroformica care contine metil-2-(clorocarbonil)-3-nitrobenzoat (13), obtinuta la etapa anterioara (Exemplul 3), si se agita inca o ora la aceeași temperatura. Cand reactia este gata, se adauga amestecului de reactie 40 ml apa la 5°C. Se separa fazele, iar faza apoasa se extrage cu 50 ml cloroform. Fazele organice reunite, se spala cu 40 mL apa si se usuca pe sulfat de sodiu anhidru. Solutia cloroformica rezultata contine metil-2-(azidocarbonil)-3-nitrobenzoat (14) si este trimisa spre etapa urmatoare de sinteza fara izolarea azidei.

Exemplul 5*Sinteza 2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-nitrobenzoatului de metil (1)*

Peste solutia cloroformica, obtinuta la etapa anterioara (Exemplul 4), care contine metil-2-(azidocarbonil)-3-nitrobenzoat (14) se picura 9 mL (0.095 moli) *tert*-butanol la 30°C si se agita in continuare 15 minute la aceeași temperatura. Amestecul de reactie se incalzeste treptat pana la temperatura de 95°C. Amestecul de reactie se mai agita la aceeași temperatura inca de 30 minute, dupa care se raceste la 30°C. Peste amestecul racit, se picura 40 mL apa distilata si se agita 60 minute la aceeași pentru precipitarea produsului. Precipitatul obtinut, se spala cu apa, se usuca, si se dizolva in acetat de etil. Reziduul obtinut prin concentrarea la vid a acetatului de etil, anhidrizat cu sulfat de sodiu anh. (3,55 g), se purifica prin cromatografie rapida pe coloana de silicagel, sistem de eluare hexan:acetat de etil (5:1) (v:v), apoi prin recristalizare din metanol. S-au obtinut astfel 3,44 g 2-(*tert*-

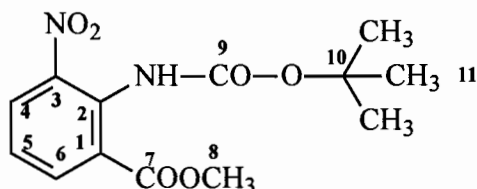


butoxicarbonilamino)-3-nitrobenzoat de metil sub forma de cristale slab galbui (p.t.=104-105.5°C; CSS: Silicagel GF₂₅₄, sistem eluare :sistemul hexan:acetat de etil (5:1) (v:v); rand. 58 %).

Analiza elementara: C₁₃H₁₆N₂O₆; M = 296.28 g/mol

Valori calculate: C: 52.7% ; H: 5.45% ; N:9.45%.

Valori experimentale: C: 52.65% ; H: 5.22% ; N:9.52%.



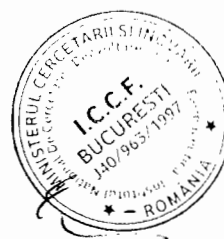
¹H-NMR(dmso-d₆, δ ppm, J Hz): 9.53(bs, 1H, NH, deuterable); 8.11(dd, 1H, H-4, 1.6, 8.3); 8.05(dd, 1H, H-6, 1.6, 8.3); 7.46(t, 1H, H-5, 8.3); 3.84(s, 3H, H-8); 1.42(s, 9H, H-11)

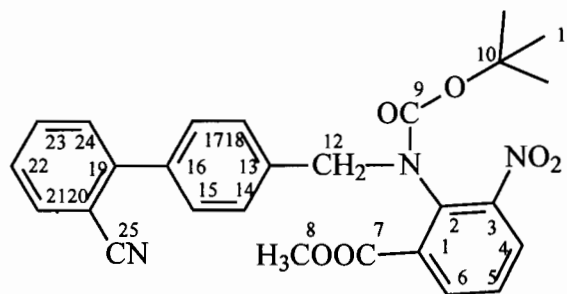
¹³C-NMR(dmso-d₆, δ ppm): 165.71(C-7); 152.70(C-9); 144.65(C-3); 134.47(C-4); 131.00(C-2); 128.52(CH-6); 126.67(Cq-1); 125.00(CH-5); 80.62(C-10); 52.70(C-8); 27.85(C-11). FT-IR(ATR in solid, v cm⁻¹): 3284m; 3089w; 3014w; 2987w; 1728m; 1697vs; 1606w; 1580w; 1534s; 1491m; 1443w; 1394s; 1359m; 1310sh; 1271s; 1210m; 1153s; 1132m; 1044w; 1012m; 981w; 911w; 839w; 770m; 747m; 713m.

Exemplul 6

Sinteza 2-(tert-butoxicarbonil((2'-cianobifenil-4-il)metil)amino)-3-nitrobenzoatului de metil (3)(BBN)

Un amestec format din 4.47g (0,015 moli) 2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-nitrobenzoatului de metil (1), 50 mL acetonitril si 4 g (0,0289 moli) carbonat de potasiu anhidru se incalzeste la 30°C, sub agitare, timp de 45 minute, dupa care se adauga 8g (0,0294 moli) 4-(bromometil)-2'-cianobifenil (2) dizolvati in 25 mL acetonitril. Amestecul de reactie se agita in continuare timp de 14 ore la reflux. Mersul reactiei se urmareste prin cromatografie in strat subtire (CSS), sistem eluare : heptan:acetat de eti (2:1) (v:v), vizualizare UV. La finalul regimului de reactie, amestecul de reactie se filtreaza, dupa care filtratul este concentrat la evaporatorul rotativ. Produsul brut obtinut se purifica prin recristalizare din alcool metilic obtinandu-se astfel 4,38 g produs pur de metil 2-(tert-butoxicarbonil((2'-cianobifenil-4-il)metil)amino)-3-nitrobenzoat (3) sub forma de cristale galben pal cu p.t.=150.7-151.7°C; CSS: Silicagel GF₂₅₄, sistem eluare :sistemul heptan:acetat de etil (2:1) (rand. 60%).



**BBN**

$^1\text{H-NMR}$ (dms o -d $_6$, δ ppm, J Hz): 8.16(dd, 1H, H-4, 1.2, 8.2); 8.05(dd, 1H, H-6, 1.2, 8.2); 7.54(d; 1H; H-21, 7.7); 7.79(t, 1H, H-23, 7.7); 7.67(t, 1H, H-5, 8.2); 7.60÷7.54(m, 2H, H-22, H-24); 7.46(d, 2H, H-15, H-17, 8.0); 7.26(d, 2H, H-14, H-18, 8.0); 4.70(d, 1H, H-12A, syst. AB, 14.8); 4.55(d, 1H, H-12B, syst. AB, 14.8); 3.61(s, 3H, H-8); 1.26(s, 9H, H-11).

$^{13}\text{C-NMR}$ (dms o -d $_6$, δ ppm): 164.53(C-7); 159.66(C-??); 153.29(C-9); 148.16(Cq); 144.14(C-3); 134.80(C-4); 131.69(C-2); 137.08(); 136.78(); 133.95(CH); 133.77(CH); 133.57(CH); 130.13(CH); 129.74(CH); 129.18(CH); 128.49(2CH); 128.23(CH); 118.47(C-20); 110.86(C-25); 80.22(C-10); 53.09(C-12); 52.71(C-8); 27.56(C-11).

FT-IR(ATR in solid, ν cm^{-1}): 3091w; 2983w; 2953w; 2223w; 1701vs; 1530s; 1476w; 1457w; 1434w; 1386s; 1366m; 1317sh; 1294vs; 1224m; 1163m; 1130m; 1013w; 970w; 936w; 853w; 766s; 703w.

Exemplul 7

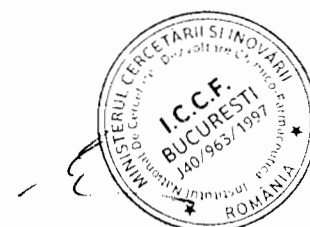
Sinteza 2-amino-3-nitro-benzoatului de metil (15)

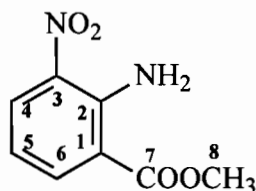
Solutia cloroformica, obtinuta la etapa anterioara (Exemplul 4), care contine metil-2-(azidocarbonil)-3-nitrobenzoat (14) se concentraza la evaporatorul rotativ. Peste reziduul obtinut se adauga 50 ml de apa, dupa care se incalzeste sub agitare timp de 1 ora la 50 $^{\circ}$ C; se adauga apoi 50 ml de alcool metilic si se continua incalzirea la 60 $^{\circ}$ C timp de 2 ore sub agitare. Amestecul de reactie se concentreaza sub vid, si se extrage cu acetat de etil. Dupa spalare cu apa si anhidrizare, solutia de acetat de etil se concentreaza la vid, iar reziduul obtinut se purifica pe coloana cromatografica (hexan:acetat de etil= 5:1). Produsul obtinut se recrystalizeaza din acetona-apa. S-au obtinut astfel 2,43 g 2-amino-3-nitrobenzoat de metil sub forma de cristale slab galbui (p.t.= 93,9-95,7 $^{\circ}$ C; CSS: Silicagel GF $_{254}$, sistem eluare :sistemul hexan:acetat de etil (4:1) (v:v); rand. 62%).

Analiza elementara: C $_8$ H $_8$ N $_2$ O $_4$; M = 196,16 g/mol

Valori calculate: C: 48.98% ; H: 4.11%; N: 14.28%.

Valori experimentale: C: 49.21% ; H: 4.11%; N:14.28%.





$^1\text{H-NMR}$ (dms o -d $_6$, δ ppm, J Hz): 8.35(bs, 2H, NH, deuterable); 8.33(dd, 1H, H-4, 1.6, 8.5); 8.20(dd, 1H, H-6, 1.6, 7.7); 6.74(dd, 1H, H-5, 7.7, 8.5); 3.86(s, 3H, H-8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (dms o -d $_6$, δ ppm): 166.85(C-7); 146.31(C-3); 139.32(C-4); 132.70(C-2); 132.10(C-6); 114.16(C-5); 113.87(C-1); 52.39(C-8).

FT-IR(ATR in solid, ν cm^{-1}): 3450s; 3313s; 3100w; 2962m; 2925m; 2853w; 1697vs; 1617s; 1551s; 1511vs; 1456sh; 1436m; 1351w; 1249vs; 1187m; 1099s; 1020s; 949m; 846m; 797m; 775m; 744s; 700w.

Exemplul 8

Sinteza metil 2-((2'-cianobifenilamino)-3-nitrobenzoat (4) (MBN)

Peste o solutie formata din 7g (0,014 moli) metil 2-(tert-butoxicarbonil((2'-cianobifenil-4-il)metil)amino)-3-nitrobenzoat (3) (produs preparat conform Exemplului 6) si 20 mL clorura de metilen se picura la temperatura de 30 $^{\circ}$ C, sub agitare, 21,40 mL acid trifluoroacetic (0,279 moli). Evolutia reactiei este controlata prin cromatografie in strat subtire (CSS), sistem eluare : heptan:acetat de eti (2:1) (v:v), vizualizare UV. La sfarsitul regimului de reactie, amestecul de reactie se concentreaza la vid, iar produsul brut se recrystalizeaza din acetat de etil, obtinandu-se 2,70 g metil 2-((2'-cianobifenilamino)-3-nitrobenzoat, pulbere amorfa galbena; CSS: Silicagel GF $_{254}$, sistem eluare :sistemul hexan:acetat de etil (6:4) (v:v); rand. 50 % si spot unic la CSS in sistemul hexan:acetat de etil (6:4) (v:v).

Exemplul 9

Sinteza metil 2-((2'-cianobifenilamino)-3-nitrobenzoat (4) (MBN)

Peste un amestec format din 3,92g (0,02 moli) 2-amino-3-nitro-benzoat de metil (15) (produs preparat conform Exemplului 7), 30 mL dimetilfomamida si 4,14 g (0,03 moli) carbonat de potasiu anh., se picura la temperatura de 30 $^{\circ}$ C, sub agitare, 2,72 g (0,01 moli) 4-(bromometil)-2'-cianobifenil (2) dizolvati in 20 mL dimetilfomamida, timp de 2 ore. Se agita in continuare masa de reactie timp de 3 ore la 100 $^{\circ}$ C. Evolutia reactiei este controlata prin cromatografie in strat subtire (CSS), sistem eluare : hexan:acetat de eti (4:1) (v:v), vizualizare UV. La sfarsitul regimului de reactie, amestecul de reactie se filtreaza la cald si se concentreaza la vid, iar produsul brut se recrystalizeaza din cloroform-metanol. Produsul obtinut contine un amestec format din metil 2-((2'-cianobifenilamino)-3-nitrobenzoat (4) si 2-amino-3-nitro-benzoat de metil (15) nereactionat. Produsul se purifica prin cromatografie rapida pe

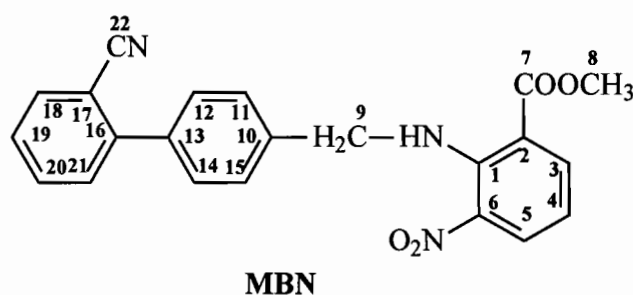


coloana de silicagel, sistem de eluare hexan:acetat de etil (4:1) (v:v), apoi prin recristalizare din cloroform-metanol, obtinandu-se 2,9 metil 2-((2'-cianobifenilamino)-3-nitrobenzoat, precipitat de culoare galbena, CSS: Silicagel GF₂₅₄, sistem eluare : hexan:acetat de etil (4:1) (v:v);. rand. 75%. De asemenea s-au separat si 1,5 g din 2-amino-3-nitro-benzoat de metal, compus de puritate avansata, si care poate fi utilizat intermediar ce va fi utilizat ca atare la sinteza metil 2-((2'-cianobifenilamino)-3-nitrobenzoat (4) (MBN).

Analiza elementara: C₂₂H₁₇N₃O₄; M = 387.388 g/mol

Valori calculate: C: 68.21% ; H: 4.42%; N: 10.85 %.

Valori experimentale: C: 68.12% ; H: 5.02%; N:10.90%.



¹H-NMR(CDCl₃, δ ppm, J Hz):8.09(dd, 1H, H-5, 1.6, 8.0); 8.01(dd, 1H, H-3, 1.6, 8.0); 6.73(t, 1H, H-4, 8.0); 7.55(d, 2H, H-12, H-14, 8.4); 7.43(d, 2H, H-11, H-15, 8.4); 7.76(dd, 1H, H-18, 1.3, 7.7); 7.65(td, 1H, H-20, 7.7, 1.3); 7.51(dd, 1H, H-21, 1.3, 7.7); 7.45(td, 1H, H-19, 7.7, 1.3);4.24(s, 2H, H-9); 3.89(s, 3H, H-8).

¹³C-NMR(CDCl₃, δ ppm): 167.69(C-7); 145.24(C-1); 144.82(C-16); 138.21(C-10); 137.69(C-13); 118.59(C-22); 116.92(C-2); 111.17(C-17);136.98(C-5); 133.76(C-18); 132.83(C-20); 131.59(C-3); 130.01(C-21); 129.24(C-12, C-14); 128.13(C-11, C-15); 127.64(C-19); 114.95(C-4);52.47(C-8); 50.61(C-9).C-17 = 128.5-15.7-1.1= 111.7 ppm

FT-IR(ATR in solid, ν cm⁻¹): 3651w, 3299 w, 3091m, 2958m, 2218s, 2159s, 2096s, 2030s, 1977s, 1695s, 1600m, 1577m, 1520m, 1478m, 1442m, 1410m, 1346m, 1318w, 1284m, 1258s, 1202s, 1123s, 1107s, 1047m, 981m, 830, 822m, 760s, 737s, 714s, 640m, 594m, 55m, 514m, 451m,412m



