

CZU: 547

DOI: 10.46727/c.17-18-05-2024.p264-267

**SELECTAREA METODEI OPTIMALE PENTRU SINTEZA
DIHIDROPIRIMIDIN-2-ONELOR(THIONE) FOLOSIND DIVERSI
BIOCATALIZATORI**

**SELECTION OF THE OPTIMUM METHOD FOR THE SYNTHESIS OF
DIHYDROPYRIMIDIN-2-ONES (THIONES) USING VARIOUS
BIOCATALYSTS**

CIOBANU Natalia, cer. șt. USM ICh,

ORCID: 0000-0002-1321-9277

karkuianat@mail.ru

MACAEV Fliur, dr., prof., m. cor., USM ICh

ORCID: 0000-0002-3094-1990

Rezumat: Relevanța pirimidinelor este bine cunoscută datorită gamei lor largi de activități biologice, fragmente farmacoforice ale structurilor lor constitutive. Utilizarea lor în domeniul cercetării medicamentelor a stimulat extinderea gamei de metode și producție, mai ales în condiții de respect pentru protecția ecologiei și a mediului în general.

Cuvinte-cheie: 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-(ti)one, monastrol, cataliză, amestecuri eutectice.

Abstract: The relevance of pyrimidines is well known due to their wide range of biological activities, pharmacophoric fragments of their constituent structures. Their use in the field of drug research has stimulated the expansion of the range of synthetic production methods, especially in conditions of respect for the protection of ecology and the environment in general.

Keywords: 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-(thi)one, monastrol, catalysis, eutectic mixtures.

În sinteza dihidropirimidinelor, scopul este de a selecta reactivi și de a testa diferiți catalizatori și condiții, în special în dezvoltarea strategiilor de abordare a condițiilor catalitice ecologice pentru utilizare ulterioară în lucrare. Aliajele eutectice pot servi ca alternativă la catalizatorii moderni toxici și scumpi pentru o astfel de sinteză.

Materiale și metode

Pentru a efectua sinteze în condițiile reacției Biginelli, s-au luat în cantități echimolare benzaldehide, acetoacetat de etil și tiouree sau uree. Reacțiile au fost efectuate în prezența catalizatorilor de amestecuri eutectice de ES (0,5 mmol%), la T = 79 °C timp de 5,5-7,5 ore, în alcool etilic. Rezultatele acestor lucrări au dat

randamente bune de produse, cu simplitate a reacțiilor și în condiții de reacție destul de blânde [1]. Identificarea structurii chimice a produselor a fost efectuată folosind metode fizico-chimice moderne de analiză. Punctele de topire au fost determinate pe o etapă de încălzire Boetius [2]. Spectrele IR au fost înregistrate pe un spectrofotometru FT-IR Perkin Elmer Spectrum 100. Spectrele ¹H, ¹³C și ¹⁵N RMN au fost înregistrate pe un spectrometru Avance III Bruker 400 (400, 100 și 40,5 MHz) în DMSO-d₆. Deplasările chimice sunt raportate pe scara δ în ppm. raportat la semnalele TMS. Atribuirea semnalelor în spectrele ¹³C RMN a fost efectuată folosind experimentele ¹H/¹³C DEPT, ¹H/¹H COSY, ¹H/¹³C HMQC, ¹H/¹³C HMBC, ¹H/¹H NOESY, ¹H/¹⁵N HMQC și ¹HMBC/1. Evoluția reacțiilor a fost monitorizată prin TLC pe plăci de Silufol, dezvoltare cu o lampă UV (λ_{max} = 254 sau 365 nm) și prin pulverizare cu o soluție apoasă acidă de sulfat de ceriu (III) sau o soluție 20% de KMnO₄ [3].

Rezultate

Unul dintre produșii importanți ai reacției cu trei componente în condițiile reacției Biginelli este monastrolul (etil-6-metil-4-(3-hidroxifenil)2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidină-5-carboxil). Pentru a studia activitatea catalizatorului au fost sintetizate o serie de amestecuri eutectice pe bază de tiouree și uree.

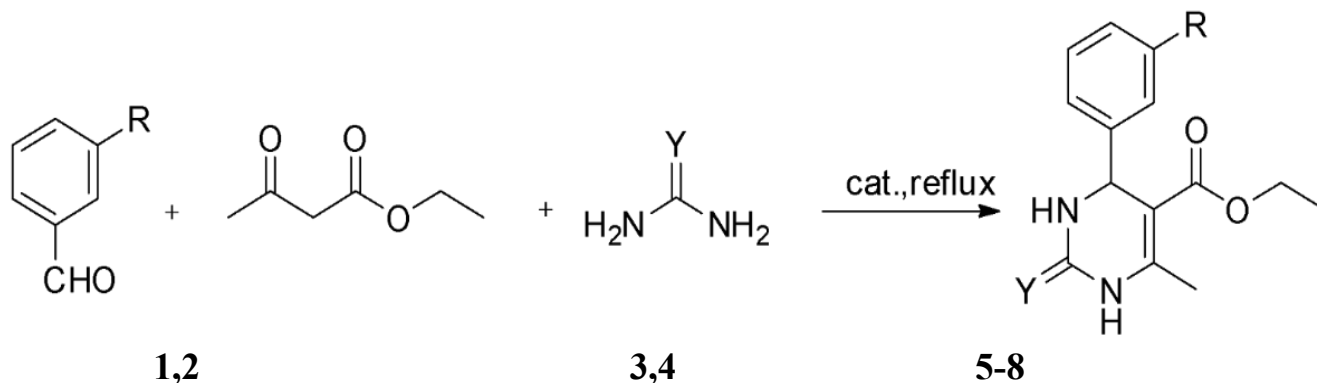


Fig. 1. Schema de preparare a dihidropirimidinelor (5-8)

R : H(1), OH(2); Y : O(3), S (4);

5: Y=O, R=H; 6: Y=O, R=OH; 7: Y= S, R=H; 8: Y= S, R=OH

Tabelul 1. Prepararea dihidropirimidinetionelor

Nu.	reactiv aldehidic	reactiv Y	produs	catalizator:	R,%	t, ora
				$A = \left[\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{N} \\ \text{Br} \end{array} \right] : \begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{array} \text{, } B =$ $\left[\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{N} \\ \text{Br} \end{array} \right] : \begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{array}$		
				ES	raport	

1	1	3	5	B	1:1	29,0	5.5
2	1	3	5	B	unsprezece	11.0	5.5
3	2	3	6	B	1:2	54,0	6
4	2	3	6	B	1:2	28.0	6.0
5	1	4	7	A	1:1	14.3	7
6	1	4	7	A	1:1	11.0	7.5
7	2	4	8	A	1:2	16.0	7.5
8	2	4	8	A	1:2	33.0	7.5

S-au obținut amestecuri eutectice (bromură de acid 3-vinil-imidazolil acetic:tiouree) (A) și respectiv bromură de acid (3-vinil-imidazolil acetic:uree) (B).

Amestecuri eutectice au fost sintetizate în proporții de săruri de imidazoliu și tiouree sau uree, cum ar fi (1:1) și (1:2) și utilizate în reacție pentru a obține dihidropirimidine precum monastrol și oximonastrol (etil-6-metil-4-(3-hidroxifenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxil). Rezultatele comparative ale sintezei folosind catalizatori eutectici (bromură de acid 3-vinil-imidazolil acetic: tiouree) și (bromură de acid 3-vinil-imidazolil acetic: uree) în raport de 1:1 și 1:2 sunt prezentate în tabelul 1.

Discuție

Obținerea oximonastrolului (etil-6-metil-4-(3-hidroxifenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxil) în condiții identice este mai eficientă decât obținerea monastrolului: sinteza se desfășoară mai rapid în timp iar randamentul produsului final este mai mare [4]. Avantajele metodei propuse sunt: disponibilitatea reactivilor utilizați, simplitatea metodei de sinteză și purificare a produsului final, respectarea principiilor teoretice ale ecologiei moderne, caracteristicile abordării maxime a condițiilor catalitice favorabile mediului. Producția de oximonastrol în condiții identice este mai eficientă decât producerea de monastrol: sinteza se desfășoară mai rapid în timp și randamentul produsului final este mai mare.

Bibliografia

1. GROVER G., DZWONCZYK S., MCMULLTN D., NORMADINAM C., MORELAND S., CARDIOVASC J. Synthesis of New Thiazolopyrimidines Proceeding from 4-Aryl-Substituted 3,4-Dihydropyrimidine-2(1H)-thiones. In: Pharmacol., 2005. 289 p.
2. GUPTA R., GUPTA A., PAUL S., KACHROO P., INDIAN J. Synthetic Applications for Microwave Synthesis. In: Heterocyclic Chemistry, 2005. 151 p.

3. DESHMUKH M.B., ANBHULE P.V., JADHAV S.D., MALI A.R., JAGTAP S.S., DESHMUKH S.A., INDIAN J. A green, expeditious, One-Pot Synthesis of 3, 4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones using a mixture of phosphorus pentoxide-methanesulfonic acid at ambient temperature. In: Chem., 2007. 1545 p.
4. BOSE D.S., KUMAR R.K., FATIMA L. Efficient and Clean One-Pot Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidine-2-(1H)-ones Catalyzed by $\text{SrCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ -HCl in Solvent or Solvent-Free Conditions. In: KoreaScience Synlett., 2004. 279 p.