

CERCETAREA PROPRIETĂȚILOR CATALITICE ALE AMESTECURILOR EUTECTICE PE BAZA 1-METILIMIDAZOLULUI PENTRU SINTEZA 3,4-DIHIIDROPIRIMIDIN-2(1H)-TIONELOR

CZU: 634.8:632.952

DOI: <https://doi.org/10.52673/18570461.25.1-76.02>Cercetător științific **Natalia CIOBANU**

E-mail: natalia.ciobanu@sti.usm.md

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1321-9277>Doctor în științe chimice, cercetător științific superior **Eugenia STÎNGACI**

E-mail: eugenia.stingaci@sti.usm.md

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0731-3424>Membru corespondent al AȘM **Fliur MACAEV**

E-mail: fliur.macaev@sti.usm.md

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3094-1990>

Institutul de Chimie, USM

STUDY OF THE CATALYTIC PROPERTIES OF EUTECTIC MIXTURES BASED ON 1-METHYLIMIDAZOLE FOR THE SYNTHESIS OF 3,4-DIHIIDROPIRIMIDIN-2(1H)-THIONES

Summary. This work was aimed at the synthesis of new eutectic mixtures based on 1-methyl-1H-imidazole. The structure of compounds was confirmed by physicochemical methods of analysis, IR-, ¹H and ¹³C NMR spectroscopy and elemental analysis data. The catalytic activity of the eutectic mixtures synthesized in the Biginelli reaction was studied. The possibility of the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thiones has been demonstrated, thereby initiating a new direction for the production of optically active organic substances, including the compound with significant practical applications Monastrol.

Keywords: eutectic mixtures, imidazole, 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thiones, Monastrol.

Rezumat. Scopul acestui studiu este sinteza noilor amestecuri eutectice, pornind de la 1-metil-1H-imidazol. Structura compușilor a fost confirmată prin metode fizico-chimice de analiză, spectroscopie IR, 1H și 13C RMN și pe baza datelor analizei elementare. A fost studiată activitatea catalitică a amestecurilor eutectice sintetizate în reacția Biginelli. A fost demonstrată posibilitatea sintezei 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tionelor, prin aceasta fiind inițiată o nouă direcție pentru prepararea substanțelor organice optic active, inclusiv a compusului Monastrol cu aplicații practice însemnate.

Cuvinte-cheie: eutectic mixtures, imidazole, 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thiones, Monastrol.

INTRODUCERE

Solvenții eutectici se obțin din componenți ieftini, regenerabili și biodegradabili. Aceștia posedă proprietăți prețioase: se depozitează ușor, nu au nevoie de purificare, sunt stabili, nevolatili, pot fi regenerați și, astfel, folosiți în mod repetat. Datorită acestor proprietăți, solvenții eutectici își găsesc o bună aplicare în diferite domenii, cum ar fi: sinteza organică, electrochimia, biocataliza, sinteza polimerilor și a nanomaterialelor etc. [1-3]. Reacția Biginelli reprezintă o reacție chimică multicomponentă, prin care se obțin 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-one(tione). Unele dintre acestea posedă activitate biologică antihipertensivă, antivirală, antitumorală, antistafilococică,

anticancer ș.a. Din numărul mare de 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-one(tione) biologic active [4] se distinge 4-(3-hidroxifenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydropirimidină-5-carboxilatul de etil, numit în mod obișnuit Monastrol. Substanța dată este un agent citotoxic împotriva melanomului, cancerului renal, mamar, ovarian și se folosește pentru obținerea medicamentelor anticanceroase, antiproliferative, antitumorale [5-6]. Este un medicament antiprotozoaric utilizat la tratarea sau prevenirea infecțiilor provocate de protozoarele parazite din genul *Leishmania*. Monastrolul reglează metabolismul calciului în miocard și participă în mitoză. Prin urmare, perfecționarea sintezei asimetrice a S-monastrolului, adică a enantiomerului cu activitate biologică mai mare, constituie o temă de

mare actualitate. În conformitate cu cele expuse mai sus, este evident că cercetările în domeniul sintezei solvenților eutectici în bază 1-metil-1*H*-imidazolului cu importanță practică în sinteza organică prezintă o semnificație deosebită în chimie. Pentru cercetarea proprietăților catalitice ale solvenților eutectici sintetizați pe baza sărurilor imidazolice și tioureei a fost selectată reacția Biginelli.

MATERIALE ȘI METODE

Cu scopul determinării structurii compușilor sintetizați a fost utilizată o serie vastă de metode fizico-chimice de cercetare și de caracterizare. Temperaturile de topire au fost determinate cu ajutorul aparatului „Boetius”. Spectrele IR au fost înregistrate la spectrofotometrul „Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR”. Spectrele ¹H și ¹³C RMN au fost înregistrate la spectrometrul „Avance III Bruker 400”, funcționând la câmp magnetic constant de 9,4 T. Monitorizarea procesului reacțiilor s-a realizat cu ajutorul cromatografierii în strat subțire (CSS) pe plăci de Silufol, dezvoltate în vapori de I₂. Pentru cromatografiere pe coloană s-a utilizat silicagel L 100/400 μm sau silicagel 60 Fluka. Substanțele și reagenții chimici sunt accesibili în comerț și au fost utilizați fără purificare suplimentară.

1-Metil-1*H*-imidazolul și acidul L-(+)-tartric au fost procurați de la firma „Aldrich”.

Prepararea clorurii de 3-carboximetil-1-metil-1*H*-imidazol-3-ium 2

Amestecul format din 8,2 g (0,01 mol) N-metilimidazoliu **1** și 9,4 g (0,01 mol) acid cloroetanoic a fost agitat la temperatura camerei (17 °C) timp de 8 zile. Reacția a fost monitorizată prin CSS, folosind sistemul solvenților propan-2-ol:CHCl₃ în raport de 1:10 (v/v). S-au obținut 9,2 g cristale albe higroscopice. Rândamentul este de 52%, p.t. 190-192 °C (EtOH). Structura compusului **2** este confirmată pe baza analizei elementelor și datelor spectrale: C₆H₉ClN₂O₂, Calculat (%): C, 40,81; H, 5,14; Cl, 20,08; N, 15,86. Stabilit (%): C, 40,77; H, 4,98; Cl, 20,00; N, 15,72. IR (ν, cm⁻¹): 776 (clorometil gr.), 1719 (C=O), 3098, 3424 (OH), 1400, 1580, 3120 (C=C), 1440, 2988 (CH₃), 1163, 1197, 1211, 2493 (=N⁺). Spectrul RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 3,83 (s, 3H, CH₃), 5,07 (s, 2H, CH₂), 9,06, 9,26 (2s, 2H), 10,1 (s, 1H, OH). Spectrul RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 34,1, 56,8, 118,9, 120,0, 131,0, 167,2.

Sinteza eutecticilor

Sinteza amestecurilor eutectice include amestecarea în diferite proporții a sărurilor imidazolice cu urea/tiourea. Sinteza are loc la încălzire pe o baie de

apă (t=80-95 °C) sau pe o baie de aliaj Wood (t=105-125 °C). Durata reacției depinde de natura componentelor. Spre sfârșitul reacției se observă formarea unui lichid incolor. În unele cazuri sistemul se cristalizează la răcire. Produsele obținute sunt pure și nu necesită filtrare sau recristalizare.

Amestecul eutectic 4a

Amestecul a fost preparat folosind 88 mg (0,5 mmol) compus **2** și 19 mg (1 mmol) tiouree. Amestecul obținut a fost agitat la temperatura de 100-134 °C timp de o oră. S-a obținut un produs galben cristalin, p.t. 125-135 °C. IR (ν, cm⁻¹): 1086, 1164 (NH₂), 1332, 1400 (C=S), 1035, 1463 (C-N), 777 (clorometil gr.), 1721 (C=O), 3120, 3267, 3443 (OH), 1580, 1596 (C=C), 2496(=N⁺), 2957 (-CH₃).

Amestecul eutectic **4b** a fost obținut prin amestecarea a 88 mg (0,5 mmol) sare **2** și 38 mg (0,5 mmol) tiouree, la agitare și temperatura de 100-110 °C. S-a obținut un produs de culoare roz-gălbui, p.t. 110-121 °C. IR (ν, cm⁻¹): 1086, 1165 (NH₂), 1333, 1400 (C=S), 1019, 1464 (C-N), 777 (clorometil gr.), 1722 (C=O), 3123, 3267, 3445 (OH), 1579 (C=C), 2494 (=N⁺), 2957 (-CH₃).

Amestecul eutectic **4c** a fost obținut din 44 mg (0,25 mmol) sare **2** și 38 mg (0,5 mmol) tiouree, la agitare și temperatura de 85-90 °C. S-a obținut un produs de culoare albă, p.t. 75-98 °C. IR (ν, cm⁻¹): 1083, 1164 (NH₂), 1275, 1402 (C=S), 1018, 1471 (C-N), 777 (clorometil gr.), 1724 (C=O), 3124, 3269, 3370 (OH), 1504 (C=C), 2495 (=N⁺), 2958 (-CH₃).

Amestecul eutectic **6** a fost preparat prin folosirea unor cantități echimolare de N-metilimidazoliu **1** 1,58 ml (0,02 mol, ρ=1,035) și acidul L-(+)-tartric **5** 3 g (0,02 mol) în 1,5 ml acetonitril. Reacția exotermică a decurs la agitare la temperatura camerei timp de 5 minute (control CSS în sistemul solvenților CHCl₃: propan-2-ol în raport de 10:1 (v/v)). După eliminarea solventului și recristalizarea substanței, s-au obținut 4,45 g (96%) produs de culoare albă, p.t. 117-119 °C. IR (ν, cm⁻¹): 2888 (CH₃), 1586, 1656, 3141 (C=C), 1074, 1187, 1278, 2633 (=N⁺), 1235, 1320 (COOH), 1553 (COO⁻), 3335, 3393 (OH). Spectrul RMN ¹H (400 MHz, DMSO d-6, δ, ppm, J/Hz): 7,77 (s, 1H, CH), 7,18 (t, 1H, CH), 6,98 (t, 1H, CH), 5,3 (s, 3H, OH), 4,27 (s, 2H, CH, ⁷CH), 3,67 (s, 3H, CH₃), 2,09 (s, 1H, NH). Spectrul RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 173,8, 138,0, 127,5, 121,3, 72,5, 33,5. Spectrul RMN ¹⁵N (40 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 248,8 (⁺NH), 163,5 (N-CH₃).

6-Metil-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidină-5-carboxilatul de etil 3

Spectrul RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10,32 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 7,38 – 7,19 (m, 5H),

5.18 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.01 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.10 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). Spectrul RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 174.6, 165.6, 145.4, 143.9, 129.0, 128.2, 126.8, 101.2, 60.1, 54.5, 17.6, 14.4. Găsit (%): C, 60.88; H, 5.78; N, 10.35. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Calculat (%): C, 60.85; H, 5.84; N, 10.40.

6-Metil-4-(4-metoxifenil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidină-5-carboxilatul de etil 14

Spectrul RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, J/Hz): 10.30 (s, 1H), 9.68 – 9.47 (bm, 1H), 7.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz), (m, 2H), 5.12 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.01 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.11 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). Spectrul RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 174.5, 165.6, 159.2, 145.1, 136.2, 128.0, 114.3, 101.5, 60.0, 55.6, 53.9, 17.6, 14.5. Găsit (%): C, 58.67; H, 5.85; N, 9.10. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Calculat (%): C, 58.80; H, 5.92; N, 9.14.

4-(2,4-Diclorofenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilatul de etil 15

Spectrul RMN ^1H (400 MHz, DMSO d_6 , δ , ppm, J/Hz): 10.43 (s, 1H), 9.65 (bs, 1H), 7.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.92 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.02 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). Spectrul RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 174.3, 165.1, 146.3, 140.2, 133.5, 133.2, 131.3, 129.3, 128.5, 99.7, 60.0, 51.7, 17.5, 14.3. Găsit (%): C, 48.52; H, 4.07; N, 8.22. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Calculat (%): C, 48.70; H, 4.09; N, 8.11.

Metoda A de obținere a monastrolului 16. La amestecul format din 0.63 ml (5 mmol) de ester acetilacetic, 0.61 g (5 mmol) 3-hidroxibenzaldehidă și 0.38 g (5 mmol) tiouree s-au adăugat 19 mg (0.05 mmol) amestec eutectic **5c**. Amestecul obținut a fost agitat la temperatura de 105-120 °C timp de 4 ore. Reacția a fost monitorizată prin CSS, folosindu-se sistemul acetat de etil : eter de petrol în raport de 1:1 (v/v). Spre sfârșitul reacției se observă formarea unui produs cristalin de culoare brună. Produsul reacției a fost extras cu acetatul de etil și spălat cu apă pentru eliminarea catalizatorului. Extractul a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, apoi filtrat. Prin cromatografiere pe coloană cu 30 g SiO_2 (60/230 μ) și eluare cu amestec de acetat de etil - eter de petrol (în raport de 25:75 1:3 (v/v)) s-au obținut 300 mg (30%) de monastrol **16**. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, J , Hz): 10.32 (s, 1H), 9.63

(s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.12 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.09 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.03 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). Spectrul RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 174.6, 165.7, 157.9, 145.3, 130.0, 117.5, 115.1, 113.7, 101.2, 60.1, 54.4, 17.6, 14.5. Găsit (%): 57.39; H, 5.47; N, 9.74. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Calculat (%): C, 57.52; H, 5.52; N, 9.58.

Metoda B de obținere a monastrolului 16. La soluția formată din 0.63 ml (5 mmol) de ester acetilacetic, 0.61 g (5 mmol) 3-hidroxibenzaldehidă și 0.38 g (5 mmol) tiouree în 5 ml etanol s-au adăugat 19 mg (0.05 mmol) de solvent eutectic **7**. Amestecul a fost agitat la o temperatură de 80-85 °C timp de 15 ore, apoi a fost supus prelucrării în conformitate cu metoda A. S-au obținut 0.97 g (67%) de substanță **16**. Analizele spectrale coincid cu cele descrise în metoda A.

A fost stabilită rotația specifică +0.832 ($c=0.0133$, metanol). Pe baza datelor din literatură privind valoarea rotației specifice pentru enantiomerul *S*-monastrol +1.1 ($c=0.007$, metanol) [7], a fost calculată puritatea optică $P_o=76\%$.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În cercetări anterioare s-a demonstrat că amestecurile eutectice bazate pe produsele de cuaternizare ale *N*-vinilimidazolului și tioureei catalizează reacția dintre esterul acetoacetic, tiouree și 3-hidroxibenzaldehidă, cu formarea Monastrolului [8]. Pentru noi a prezentat interes compararea proprietăților catalitice ale soluțiilor eutectice pe baza sărurilor de *N*-metilimidazol **1** (Figura 1).

În calitate de compus inițial a fost folosită clorura de 3-carboximetil-1-metil-1*H*-imidazol-3-ium **2** cunoscută [9]. În calitate de donator pentru legătura de hidrogen a fost folosită tiourea **3**, deoarece poate forma ușor legături de hidrogen cu alte substanțe și este degradabilă. Sinteza eutecticilor **4a-c** include amestecarea în diferite proporții a sărurilor imidazolice **2** cu tiourea. Sinteza are loc la încălzire pe o baie de apă ($t=80-95^\circ\text{C}$) sau pe o baie de aliaj Wood ($t=105-125^\circ\text{C}$). Durata reacției depinde de natura componentelor utilizate. Spre sfârșitul reacției se observă formarea unui lichid incolor. În unele cazuri substanța se cristalizează la răcire. S-a constatat că temperaturile de topire ale

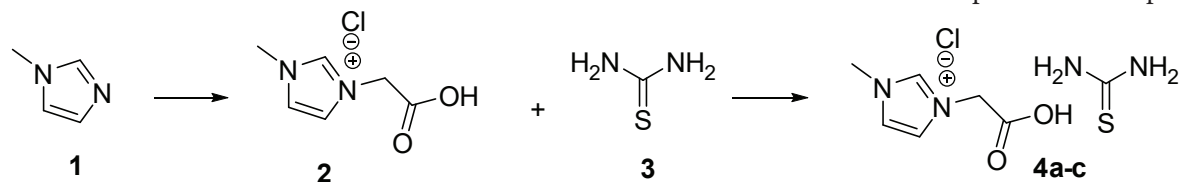


Figura 1. Sinteza amestecurilor eutectice pe baza clorurii de 3-carboximetil-1-metil-1*H*-imidazol-3-ium **2** și tiouree **3**.

amestecurilor eutectice obținute sunt mai mici decât temperaturile de topire ale componentilor individuali. Acest fapt demonstrează că toate amestecurile obținute pot fi considerate eutectice. Temperatura de topire a solvenților acestora depinde de raportul molar al componentilor. Cu cât conținutul donatorului legăturii de hidrogen este mai mare, cu atât temperatura de topire a solventului eutectic este mai mică.

Pentru confirmarea structurii a fost folosită metoda spectroscopiei de absorbție în IR. Mai întâi, au fost înregistrate spectrele substanțelor inițiale. Prin comparație a fost stabilită deplasarea picurilor, adică dacă au avut loc schimbări mici în structura moleculelor, fapt care confirmă apariția compușilor noi. După ce a fost realizată sinteza amestecurilor eutectice sus-menționate pe baza sării **2**, am recurs la sinteza unui hibrid molecular de N-metilimidazoliu, care să formeze legături de hidrogen cu acid tartric optic activ. Acest tip de abordare deschide noi posibilități în sinteza organică: prin selectarea unei combinații adecvate de cation și anion este posibilă reglarea pe o scară largă a polarității, capacității de solvatare și proprietăților catalitice, astfel încât să fie influențat atât parcursul, cât și selectivitatea reacției. Imidazolul **1** sub influența unei soluții de acid *L*-(+)-tartric **5** în MeCN timp de 10 minute la temperatura camerei a fost transformat, conform analizei CSS, într-un compus polar, a cărui structură este confirmată prin analiză elementară, spectroscopie IR și RMN (Figura 2).

În spectrul protonic este caracteristică prezența semnalului singlet al protonilor grupării metil care rezonază la 3.67 ppm, adică în câmp mai puternic decât în cazul imidazolului inițial **1**. Modificarea naturii aromaticității fragmentului de imidazol este confirmată de deplasarea semnalelor în spectrul ¹H RMN de la 6.88 ppm la 6.98 ppm (H-12), de la 6.96 ppm la 7.18 ppm (H-11) și de la 7.49 ppm la 7.77 ppm (H-13).

În spectrul ¹³C RMN sunt prezente semnalele la 72.55 ppm și de la 173.80 ppm, care demonstrează prezența fragmentului de acid tartric în proba studiată. Structura substanței a fost confirmată prin spectroscopia ¹⁵N RMN. Au fost comparate datele ¹⁵N spectrale ale N-metilimidazolului cu cele ale sării sintetizate. În N-metilimidazol semnalul N-CH₃ se află la 162.08 ppm, iar semnalul =N- la 261.77 ppm. În sarea sintetizată **7** se observă deplasarea semnalelor: -N-CH₃ se află la 163.5 ppm, iar semnalul =N- la 248.8 ppm. Deplasarea semnalelor confirmă apariția compusului nou. Structura tartratului **6** este, de asemenea, confirmată de datele analizei elementale.

Amestecul format din sarea **6** și tiouree (1:2) a fost agitat timp de o oră la temperatura de 85-95 °C, până la transformarea într-un lichid incolor. Pentru a înțelege în ce mod are loc formarea legăturii de hidrogen, au fost utilizate datele spectroscopiei IR. Legătura de hidrogen apare în același domeniu al spectrului, ca și grupa OH, respectiv, este imposibil de a observa benzile de absorbție caracteristice. În spectrul IR al tioureei se evidențiază benzile de absorbție la 1079, 1405 cm⁻¹ (C=S) și 728, 1604, 3336 cm⁻¹ (NH₂), iar în spectrul IR al amestecului **7** – 1079, 1408 cm⁻¹ (C=S), 738, 1617, 3397 cm⁻¹ (NH₂). Așadar, se poate concluziona că legătura de hidrogen apare între grupa NH₂ de la tiouree și atomul de oxigen de la sarea organică.

O metodă convenabilă pentru prepararea 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tionelor, inclusiv a celor active biologic, este reprezentată prin sinteza catalitică monoreactor pe bază de tiouree **3**, esterul acetil acetic **8** și aldehydelor **9-12** conform reacției Biginelli [4; 7]. La începutul cercetării noastre în literatura de specialitate nu au fost întâlnite date despre amestecurile eutectice funcționalizate cu N-metilimidazol, care catalizează sinteza monoreactor a dihidropirimidin-2(1H)-tionelor **13-16** (Figura 3).

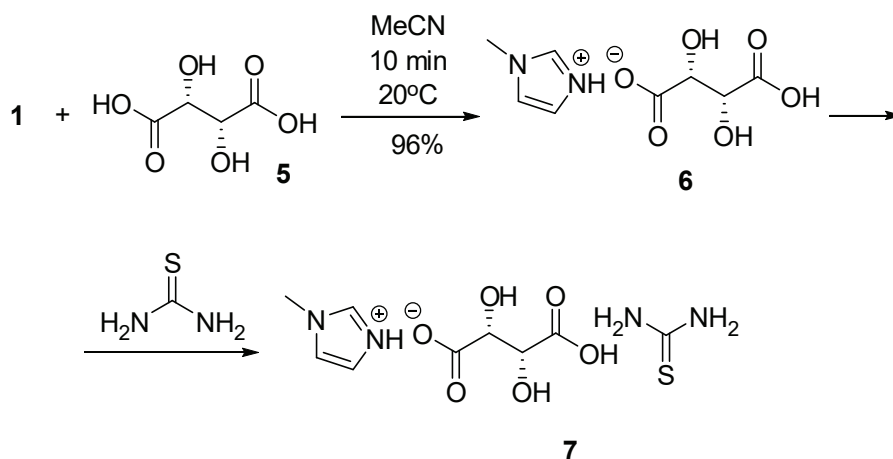


Figura 2. Sinteza sării imidazolice pe baza N-metilimidazolului **1** și acidului *L*-(+)-tartric **5**.

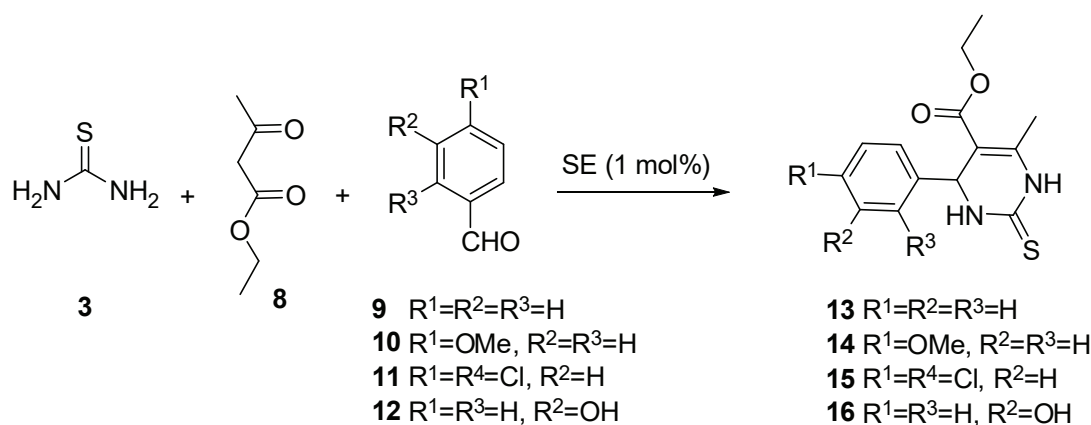


Figura 3. Schema metodei de sinteză a compușilor 13-16.

În calitate de catalizatori au fost aleși eutecticii sintetizați cu cea mai mică temperatură de topire, și anume clorură de 3-carboximetil-1-metil-1*H*-imidazol-3-ium:tiouree (1:2) **4c**. S-a stabilit că la o temperatură de 105-120 °C (folosind aliajul Wood), în absența solvenților, tioureea **3** interacționează cu esterul acetilacetic **8** și benzaldehidă **9** în prezența unei cantități de 1 mol% de amestec eutectic **4c**, cu formarea produsului **13** cu un randament de 53%. Spectrul de

absorbție în IR al compusului **13** conține benzile de absorbție caracteristice grupării esterice la 1690-1550 și 1400 cm⁻¹ și tioureele 2700-2250 cm⁻¹. Datele experimentale privind influența catalizatorului și a naturii aldehidei aromatice asupra randamentului de obținere a 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-tionelor **13-16** sunt prezentate în Tabelul 1.

S-a stabilit că durata reacției de obținere a 4-dihidropirimidin-2(1*H*)-tionelor **13-15** este mai mică,

Tabelul 1

Studiul comparativ de obținere a dihidropirimidin-2(1*H*)-tionelor 13-16

Nr.	3,4-dihidropirimidin-2(1 <i>H</i>)-tione	Catalizator	Timpul reacției, min.	Randamentul, %
1.	13	4a	45	53
2.	13	6	180	61
3.	14	4b	120	40
4.	14	6	180	42
5.	15	4c	120	65
	15	6	360	55
6.	16	4c	120	56
7.	16	6	300	61
8.	16	7	200	67

Tabelul 2

Datele analizei compușilor 13-16

Compușul, formula moleculară	IR (ν, cm ⁻¹)	Punctul de topire °C	
		experimental (EtOH)	de referință (EtOH)
13 C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	755, 1116, 1326, 1393, 1424, 1572, 3173, 1174, 1027, 1282, 1663, 2980, 3323	210-214	212-213 [9]
14 C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	765, 1027, 1252, 1508, 1371, 1573, 1665, 1120, 1195, 1170, 1268, 2837, 2937, 3311	152	151-153 [10]
15 C ₁₄ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	741, 1047, 1181, 1181, 1381, 1466, 1575, 1654, 1101, 1112, 1711, 2981, 3184	96-98	95-97 [10]
16 C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	752, 1114, 1370, 1446, 1590, 1192, 1574, 1024, 1282, 2889, 3180, 3305	185-188	184-186 [11]

pe când randamentul reacției este mai mare în cazul preparării Monastrolului **16**. Veridicitatea rezultatelor științifice obținute a fost asigurată de utilizarea spectroscopiei IR (Tabelul 2). Temperaturile de topire ale substanțelor **13-16** corespund cu cele descrise în literatură [9-11] (Tabelul 2).

Anterior s-a stabilit că atomul de sulf în componența moleculei influențează asupra activității citotoxice a monastrolului **16** [5]. Dacă atomul de sulf este substituit cu oxigen, cum este cazul oxo-monastrolului, activitatea citotoxică dispare. Explicația principală rezidă în faptul că Monastrolul, conținând atomul de sulf, este un nucleofil mai puternic decât oxo-monastrolul. Cercetările au demonstrat că enantiomerul (*S*) Monastrolului are activitate anticancer de 15 ori mai mare decât enantiomerul (*R*)-monastrol.

De aceea, pentru sinteza asimetrică a monastrolului **16** au fost folosiți solvenții eutectici chirali **6** și **7**. O ușoară creștere a randamentului (8%) a fost înregistrată în cazul catalizei cu sarea **6**, cu creșterea concomitentă a timpului de reacție, în comparație cu catalizatorul **5c**. Utilizarea sării **7** conduce la reducerea timpului de reacție și la creșterea randamentului până la 67%. S-a stabilit că în acest caz produsul este optic activ, cu puritatea optică de 76%.

CONCLUZII

Au fost elaborate metode de sinteză și au fost studiate proprietățile noilor săruri de 1-metil-1*H*-imidazol. A fost evidențiată influența naturii sărurilor de imidazoliu funcționalizate sintetizate asupra proprietăților catalitice în reacția Biginelli. Pentru prima dată a fost demonstrată posibilitatea sintetizării compusului optic activ Monastrol folosind amestecuri eutectice de tip nou în calitate de catalizator.

BIBLIOGRAFIE

- Hansen, B.B., Spittle, S., Chen, B., Poe, D., Zhang, Y., Klein, J. M., Horton, A., Adhikar, L.i, Zelovich, T., Doherty, B.W., Gurkan, B., Maginn, E.J., Ragauskas, A., Dadmun, M., Zawodzinski, T.A., Baker, G.A., Tuckerman, M.E., Savinel, R.F., Sangoro, J.R. Deep Eutectic Solvents: A Review of Fundamentals and Applications. In: Chemical Review. 2021, 121 (3), 1232-1285, <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrev.0c00385>
- de Andrade, D.C., Monteiro, S.A., Merib, J. A review on recent applications of deep eutectic solvents in microextraction techniques for the analysis of biological matrices. In: Advances in Sample Preparation. 2022, 1. 100007, <https://doi.org/10.1016/j.sampre.2022.100007>
- Makos'-Chełstowska, P., Kaykhai, M.i, Plotka Wasylka, J., de la Guardia, M. Magnetic deep eutectic solvents – Fundamentals and applications. In: Journal of Molecular Liquids. 2022, 365, 120158, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.120158>
- Kappe, C.O. Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type – a literature survey. In: Journal of Medicinal Chemistry. 2000, 35, 1043-1052, [https://doi.org/10.1016/S0223-5234\(00\)01189-2](https://doi.org/10.1016/S0223-5234(00)01189-2)
- Russowsky, D., Canto, R.F.S., Sanches, S.A.A., D'Oca, M.G.M., de Fátima, Á., Pilli, R.A., Kohn, L.K., Antônio, M.A., de Carvalho, J.E. Synthesis and differential antiproliferative activity of Biginelli compounds against cancer cell lines: Monastrol, oxo-monastrol and oxygenated analogues. In: Bioorganic Chemistry, 2006, 173-182, <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2006.04.003>
- El-Nassan, H.B. Advances in the discovery of kinesin spindle protein (Eg5) inhibitors as antitumor agents. In: European Journal of Medicinal Chemistry, 2013, 62, 614-631, <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.01.031>
- Kappe, C.O., Shishkin, O.V., Uraya, G., Verdinoa, P. X-Ray Structure, Conformational Analysis, Enantioseparation, and Determination of Absolute Configuration of the Mitotic Kinesin Eg5 Inhibitor Monastrol. In: Tetrahedron, 2000, 1859-1862, [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(00\)00116-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(00)00116-2)
- Chobanu, N.G., Makaev, F.Z. Evtecticheskie rastvory na osnove 3-(karboksimetil)-1-vinil-1*H*-imidazol-3-ium khlorida i timocheviny dlya polucheniya Monastrola. In: Vestnik Bashkirskogo Universiteta, 2021, 26(2), 384-387, doi: 10.33184/bulletin-bsu-2021.2.19
- Șargarovschi, V., Styngach, E., Macaev, F. Specific "Ionic Liquids" as new organocatalysts of Biginelli reacții. In: Chem. J. Moldova, 2008, 3, 95-97, [dx.doi.org/10.19261/cjm.2008.03\(2\).05](https://doi.org/10.19261/cjm.2008.03(2).05)
- Macaev, F., Styngach, E., Shargarovskii, V., Bets, L., Vlad, L., Barba, A. Imidazolium salts with a free carboxy group as new catalysts of the Biginelli reaction. In: Russian Journal of Organic Chemistry, 2010 (4), 610-611, <https://doi.org/10.1134/S1070428010040354>
- Prodius D., Macaev F., Lan Y., Novitchi G., Pogrebnoi S., Stingaci E., Mereacre V., Anson C. E., Powell A. K. Evidence of slow relaxation of magnetization in dysprosium-based ionic liquids. Chemical Communications. 2013, 49, 9215-9217. <https://doi.org/10.1039/C3CC45554H>