КАТАЛИТИЧЕСКИЙ ХАРАКТЕР ЭВТЕКТИЧЕСКИХ СМЕСЕЙ В СИНТЕЗЕ ДИГИДРОПИРИМИДИНОВ

CATALYTIC CHARACTER OF EUTECTIC MIXTURES IN THE SYNTHESIS OF DIHYDROPYRIMIDINES

CZU: 547.822.1:669.017.115 **https://doi.org/10.59295/spd2024n.95**

Наталья ЧОБАНУ,
ORCID: 0000-0002-1321-9277
e-mail: karakuianat@mail.ru
Институт Химии, Государственный Университет Молдовы
Флюр МАКАЕВ,
ORCID: 0000-0002-3094-1990
Институт Химии, Государственный Университет Молдовы

Summary. *One of the current trends in modern science is "green chemistry" - this is a scientific direction in chemistry, which includes any improvement in chemical processes that has a positive effect on the environment. From the point of view of "green chemistry", which is as waste-free and environmentally friendly as possible, it is of interest to obtain ionic liquids containing various active groups, such as cyanoethyl, carboxyl, etc., and on their basis to obtain eutectic mixtures with thiourea, urea and study their catalytic properties in the synthesis of various substituted dihydropyrimidines. It is interesting that both ES and their components separately consist of pharmacophore structures and are of pharmaceutical and biological interest. Moreover, each element of the ES, as well as the ES as a whole, fully meets the modern requirements of biodegradability, bioavailability and the interests of the world ecology.*

Ключевые слова. *Реакция Биджинелли, дигидропиримидины, монастрол, ионные жидкости.*

ВВЕДЕНИЕ

Эвтектические смеси (eutectic solution) — это смеси нескольких твердых веществ, температура плавления, которых, в основном, ниже комнатной, хотя температура плавления каждого вещества в отдельности выше комнатной, при этом наблюдается частичное или полное разжижение смеси. Одним из основных компонентов при получении эвтектических смесей (ЭС) являются различные ионные жидкости. Нами был синтезирован ряд ЭС на основе различных ионных жидкостей. В качестве донора водородной связи, использовали тиомочевину или мочевину. Эвтектические смеси могут быть химически индивидуально спроектированы комбинированием ИЖ, основанных на четвертичных аммониевых солях, и мочевины или тиомочевины, как доноров водородных связей. Таким образом, можно спроектировать и синтезировать ЭС с определёнными физико-химическими параметрами: pH, вязкость, температура плавления и др. Эвтектические смеси были исследованы нами в качестве катализаторов получения дигидропиримидинов в условиях реакции Биджинелли [1,2].

Применение дигидропиримидинов в области исследований по созданию лекарственных препаратов стимулировало разработку широкого спектра синтетических методов получения и их химических превращений. Область применения дигидропиримидинов была расширена благодаря синтезу биоактивного производного 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-тиона, известного как монастрол, который проявил совершенно новый механизм противоракового действия, это проницаемый для клеток ингибитор малых молекул, ингибирующий раковую активность. В синтезе производных дигидропиримидинов целевой задачей является подбор реагентов и испытание различных катализаторов, экологически безопасных, наименее токсичных и финансово привлекательных, с целью получения максимального выхода продукта, сокращения времени реакции, селективности и сведения к минимуму излишков реагентов, образования побочных продуктов, высоких температур, загрязнения окружающей среды, отходов и затрат [3,4].

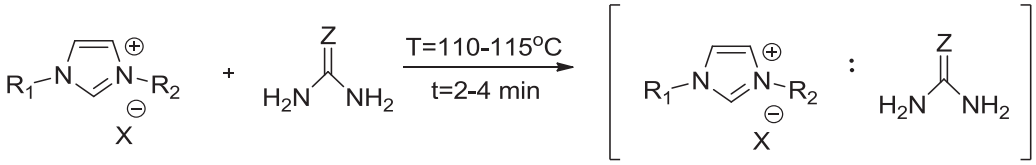
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью испытания каталитических свойств ЭС были проведены ряд синтезов получения дигидропиримидинов в условиях реакции Биджинелли с некоторыми ЭС в качестве катализаторов реакции. Замена классического катализатора (HCl, к-та Льюиса) на ЭС (X) специфически повлияло на протекание реакции (выход целевого продукта и время протекания реакции) с использованием различных альдегидов (A) для получения замещённых дигидропиримидинов (32-43). Реакции проводили в этиловом спирте при температуре кипения и в присутствии катализаторов 2,3,9,18,19,30,31. В качестве исходных соединений использовали следующие субстраты: тиомочевина, ряд ароматических альдегидов (A), этиловый эфир ацетоуксусной кислоты.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для повышения выхода, времени реакции, экологической безопасности, ранее, был синтезирован ряд эвтектических смесей, один из компонентов которых состоит из ионных жидкостей на основе имидазола с различными неорганическими анионами.

Схема 1



1-31

R_1, R_2, X, Z – согласно данным из таблицы 1

С точки зрения «зелёной химии», представляют интерес ионные жидкости содержащие различные активные группировки с целью получения эвтектических смесей на основе тиомочевины и мочевины и изучить их каталитические свойства в синтезе ряда дигидропиримидинов. Согласно общей схеме синтеза ЭС представленному в схеме 1, были получены различные ЭС и в различных пропорциях молярных соотношений входящих реагентов. ЭС получены в результате сплавления ионной жидкости и мочевины или тиомочевины при температуре 110-115оС в соответствующих пропорциях. В течении 2-4 минут смесь приобретает гомогенную массу, с соответствующими физико-химическими характеристиками, представленными в таблице 1 и выходом 99-100%.

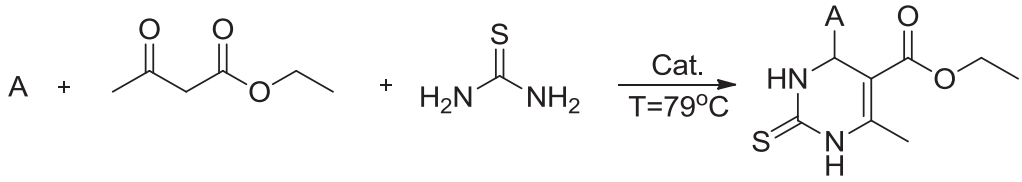
Таблица 1. Получение ЭС

ЭС	R_1	R_2	X	Z	[СОЛЬ:ДВС] рапорт	$T_{пл}$,^{0}C	t, min
1	$CH_{2=}CH$-	Ac-	Cl	S	2:1	80-135	2
2	$CH_{2=}CH$-	Ac-	Cl	S	1:1	80-120	3
3	$CH_{2=}CH$-	Ac-	Cl	S	1:2	65-85	4
4	$CH_{2=}CH$-	Ac-	Cl	S	1:3	79-102	5
5	$CH_{2=}CH$-	Ac-	Cl	O	2:1	102-135	2
6	$CH_{2=}CH$-	Ac-	Cl	O	1:1	64-99	2
7	$CH_{2=}CH$-	Ac-	Cl	O	1:2	28-49	3
8	$CH_{2=}CH$-	Ac-	Cl	O	1:3	-	3
9	CN-$(CH_2)_2$-	CN-$(CH_2)_2$-	PF_6	S	1:1	93-139	2
10	CN-$(CH_2)_2$-	CN-$(CH_2)_2$-	PF_6	S	1:2	38-66	4
11	CN-$(CH_2)_2$-	CN-$(CH_2)_2$-	PF_6	O	1:1	65-93	3
12	CN-$(CH_2)_2$-	CN-$(CH_2)_2$-	PF_6	O	1:2	79-110	4
13	CH_3-	Ac-	Br	S	1:1	80-95	3
14	CH_3-	Ac-	Br	S	1:2	99-125	4
15	CN-$(CH_2)_2$-	Ac-	Br	S	1:1	84-105	3
16	CN-$(CH_2)_2$-	Ac-	Br	S	1:2	54-93	4
17	CH_3-	Ac-	Cl	S	2:1	79-122	2
18	CH_3-	Ac-	Cl	S	1:1	78-119	3
19	CH_3-	Ac-	Cl	S	1:2	53-91	4
20	CH_3-	Ac-	Cl	S	1:3	66-111	5
21	CH_3-	Ac-	Cl	O	2:1	-	2
22	CH_3-	Ac-	Cl	O	1:1	-	3
23	CH_3-	Ac-	Cl	O	1:2	-	4
24	CH_3-	Ac-	Cl	O	1:3	-	5

25	CH_3-	CN-CH_2-	PF_6	O	1:1	86-110	3
26	CH_3-	CN-CH_2-	PF_6	O	1:2	82-111	4
27	CN-$(CH_2)_2$-	Ac-	Br	O	1:1	<38	3
28	CN-$(CH_2)_2$-	Ac-	Br	O	1:2	-	4
29	CH_3-	CN-CH_2-	PF_6	S	1:1	136-161	3
30	CH_3-	CN-CH_2-	PF_6	S	1:2	98-139	4
31	CH_3-	CH_3-	I	S	1:1	105-115	3

Таким образом, можно выделить следующие закономерности: изменения температуры плавления ЭС в зависимости от их состава: температура плавления уменьшается с увеличением ДВС (Донор Водородной Связи «HBD - Hydrogen Bond Donor»), несимметричности катиона и аниона, основных составляющих ионную жидкость (ИЖ); чем больше степень взаимодействия между ионами ИЖ, тем ниже температура плавления; увеличение гидрофильности аниона в ряду ионных жидкостей приводит к резкому снижению устойчивости эвтектических смесей; эвтектические смеси обладают более высокой вязкостью по сравнению с водой, а при увеличении длины алкильного радикала в составе катиона ИЖ наблюдается рост вязкости ЭС, это же отмечается и при понижении температуры. Повышение вязкости различных ЭС объесняется преобладанием Ван-дер-Ваальсовых сил по сравнению с водородными связями. На вязкость влияют также строение и молекулярная масса аниона ИЖ: чем более симметричен ион и больше его молекулярная масса, тем выше вязкость. Расплавляется ЭС при определенной температуре смешивания, и в зависимости от количественного соотношения твердых ингредиентов, смесь расплавляется в густую вязкую массу или превращается в гомогенную жидкость. Реакции протекали согласно схеме 2.

Схема 2



32-43

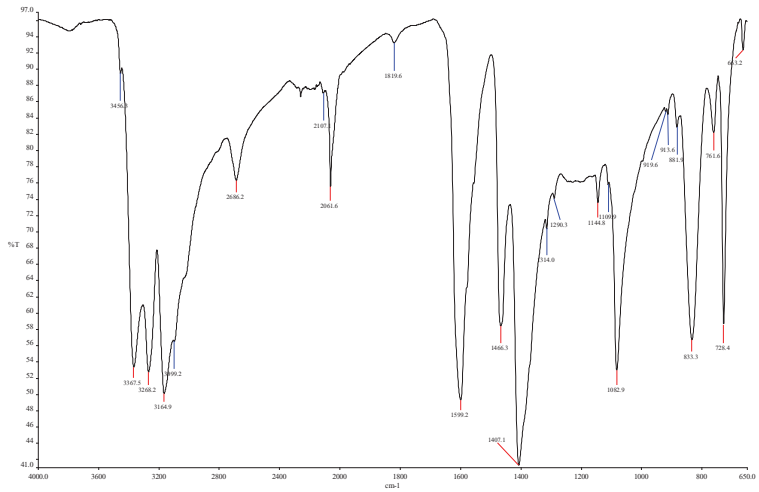
A – ароматический альдегид
Cat. – катализатор (ЭС)

Сравнительные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. Получение дигидропиримидинтионов с различными бензальдегидами

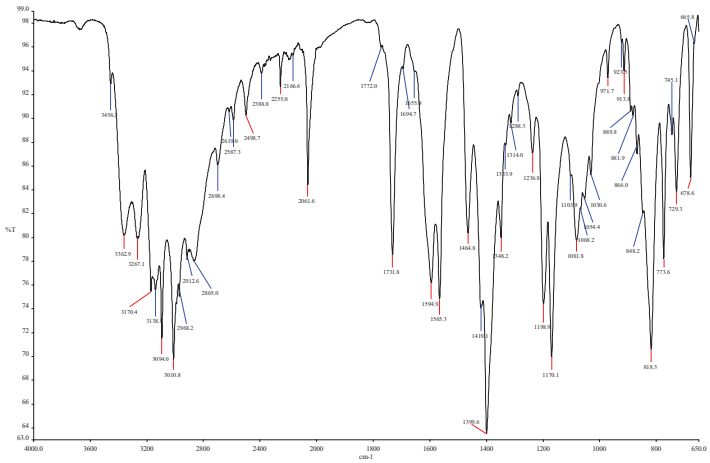
№	A альдегид	продукт	HCl (R,%)	Cat.		$M_{прод.}$, г/моль	$T_{пл.прод.}$, ^0C
				ЭС	(R,%)		
32	3,5-di-tert-butyl-4-hydroxy-benzaldehyde	$C_{22}H_{32}N_2O_3S$	16.0	9	26.0	404.57	243-245
33	3-hydroxybenzaldehyde	$C_{14}H_{16}N_2O_3S$	53.0	9	34.0	292.36	183-186
34	2-chloro-6-fluoro-benzaldehyde	$C_{14}H_{14}FN_2O_2SCl$	48.0	29	52.0	328.79	220-225
35	4-fluoro-benzaldehyde	$C_{14}H_{15}FN_2O_2S$	64.0	29	32.0	294.34	190-191
36	4- chloro -benzaldehyde	$C_{14}H_{15}N_2O_2SCl$	42.0	29	31.3	310.8	193-194
37	4-methoxy-benzaldehyde	$C_{15}H_{18}N_2O_3S$	30.0	29	21.0	306.38	155-157
38	benzaldehyde	$C_{14}H_{16}N_2O_2S$	71.5	9	57.0	276.35	212-213
39	4-nitro-benzaldehyde	$C_{14}H_{15}N_3O_4S$	44.0	9	34.0	321.35	198-199
40	4-dimethylamino-benzaldehyde	$C_{16}H_{21}N_3O_2S$	45.0	29	24.0	319.42	210-212
41	5-chloro-2-nitrobenzaldehyde	$C_{14}H_{14}N_3O_4SCl$	5.6	29	9.0	355.80	158-161
42	2-fluoro-benzaldehyde	$C_{14}H_{15}FN_2O_2S$	40.0	31	31	294.34	141-146
43	3-nitro-benzaldehyde	$C_{14}H_{15}N_3O_4S$	11.0	31	7.7	321.35	208-210

Схема 3

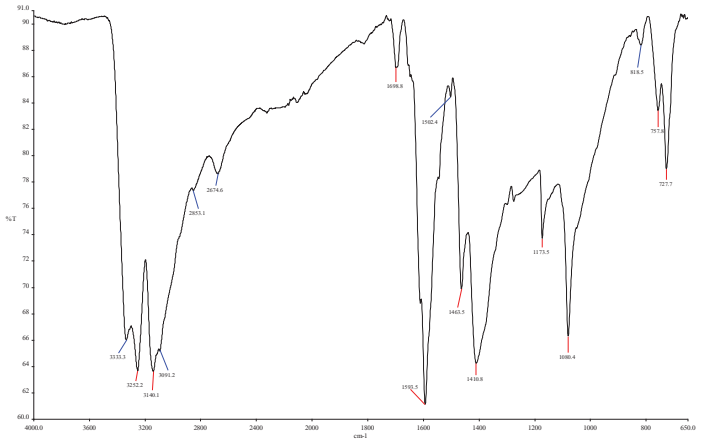


Спектры ИК эвтектических смесей, использованных в качестве катализаторов синтеза дигидропиримидинов (32-43) в условиях реакции Биджинелли представлены в схеме 3.

ИК-спектр ЭС-9



ИК-спектр ЭС-29



ИК-спектр ЭС-31

Преимущества предложенного метода заключаются в возможности многократного использования эвтектических смесей, как катализаторов, без значительной потери их активности, простой процедуре синтеза. Были проведены серии повторных синтезов получения монастрола (33) с использованием одного и того же катализатора эвтектической природы для определения сохранения активности: 9,31.

Серии проводились из повторных синтезов, состоящих из пяти опытов, с последующим выделением катализатора из предыдущей реакции и использованием

его в последующем опыте в качестве катализатора. Серии состоят из пяти последовательных опытов [5]. Время протекания синтезов оставалось одним и тем же для всех опытов одной серии. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3. Получение монастрола с повторным использованием ЭС

Cat.= (ЭС)	9	9	9	9	9	31	31	31	31	31
$N_{синтезов}$	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
R,%	65	63	62	57	45	64	63	59	46	49

Были проведены серии синтезов с использованием эвтектических смесей в качестве одного из реагентов реакции без катализатора, как в отсутствии растворителя так и с использованием в качестве растворителя этиловый спирт и этилацетат (ЭА). Процесс очистки реакционной смеси можно сократить в случае использования ЭА в качестве растворителя или проведения синтеза без растворителя, т.к. стадия выпаривания спирта исключается [6].

ВЫВОДЫ

Таким образом, благодаря особым свойствам эвтектических смесей, такие как низкое давление пара, широкий диапазон видов смесей, лёгкость извлечения, многократное повторное использование, экологическая чистота, биодоступность, их можно рассматривать, как важную альтернативу традиционным катализаторам. Доступность эвтектических растворителей в качестве катализаторов в реакции Биджинелли, высокая эффективность, легкие условия проведения реакции, простота отделения катализатора после завершения синтеза, более целенаправленная реакция позволяют сделать вывод в пользу эвтектических или зеленых растворителей. В результате исследований представлен линейный характер зависимостей реакций от соответствующих катализаторов. Синтезированные эвтектические смеси доступны и перспективны в синтезе органических соединений, имеющих практическое значение. Их использование в других областях человеческой деятельности представляет большой интерес.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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, p. 289.
2. GUPTA, R., GUPTA, A., PAUL, S., KACHROO, P., INDIAN, J. *Synthetic Applications for Microwave Synthesis*. In: Heterocyclic Chemistry, 2005, p.151.

3. DESHMUKH, M., ANBHULE, P., JADHAV, S., MALI ,A., JAGTAP, S., DESHMUKH, S., 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, p.1545.
4. BOSE, D., KUMAR, R., FATIMA, L. Efficient and Clean One-Pot Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidine-2-(1H)-ones Catalyzed by SrCl2.6H2O-HCl in Solvent or Solvent-Free Conditions. In: KoreaScience Synlett., 2004, p.279.
5. БАЙЕР, Г., УРБАС, Л. *Химия нитро- и нитрозогрупп*. Ред. Г. Фойер. М.: Мир, 2002, 2, стр. 63–69.
6. ВЕЛИКОРОДОВ, А., МОЧАЛИН, В. *Экспериментальная химия*. В: *ЖОрХ*. 2002, *38*, стр. 72–74.