

UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA

ȘCOALA DOCTORALĂ ȘTIINȚE ALE NATURII

Consortiu:

Universitatea Stat din Moldova, Institutul de Dezvoltare a Societății
Informaționale, Universitatea de Stat „Bogdan Petriceicu Hasdeu” din Cahul

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 547.792 544.121.4

544.122.4 544.164/165

632.952

CIOBANU NATALIA

SINTEZA DIHIDROPIRIMIDIN-5-CARBOXILAȚILOR SUBSTITUIȚI

143.01. CHIMIE ORGANICĂ

Rezumatul tezei de doctor în științe chimice

CHIȘINĂU 2025

Teza a fost elaborată în cadrul Laboratorului de Sinteza Organică al Institutului de Chimie al Universității de Stat din Moldova, Școala Doctorală Științe ale Naturii al Universității de Stat din Moldova.

Conducător de doctorat-

MACAEV Fliur

doctor habilitat în științe chimice, profesor cercetător, membru corespondent al AȘM, Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova

Componența Comisiei de Doctorat:

CIOCÂRLAN Alexandru

doctor habilitat în științe chimice, conferențiar cercetător, Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova - **președinte**

MACAEV Fliur

doctor habilitat în științe chimice, profesor cercetător, membru corespondent al AȘM - **conducător de doctorat**

KULCIŢKI Veaceslav

doctor habilitat în științe chimice, conferențiar cercetător, Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova – **referent**

STURZA Rodica

doctor habilitat în științe tehnice, profesor universitar, membru corespondent al AȘM, Universitatea Tehnică a Moldovei – **referent**

CHEPTĂNARU Constantin

doctor în științe chimice, conferențiar universitar, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova - **referent**

Susținerea va avea loc la 29 octombrie 2025, ora 15-00 în cadrul ședinței Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat din cadrul Școlii Doctorale Științe ale Naturii, Universitatea de Stat din Moldova, pe adresa: mun. Chișinău, str. Kogălniceanu 65 A, sala 332, blocul 3, MD-2009, Chișinău, Moldova.

Teza de doctorat și rezumatul pot fi consultate la Biblioteca Națională a Republicii Moldova, Biblioteca Centrală a Universității de Stat din Moldova (MD 2009, mun. Chișinău, str. Alexei Mateevici, 60), pe pagina web a ANACEC (<http://www.anacec.md>).

Rezumatul a fost expediat la " 12 " septembrie 2025

Președintele Comisiei de Doctorat

doctor habilitat în științe chimice, conferențiar cercetător

**CIOCÂRLAN
Alexandru**

/

Conducător științific

doctor habilitat în științe chimice, profesor cercetător, membru corespondent al AȘM

MACAEV Fliur

Autor:

CIOBANU Natalia

CUPRINS

CARACTERISTICI GENERALE A LUCRĂRII	4
SCURTĂ DESCRIERE A LUCRĂRII	6
1. ANALIZA METODELOR CUNOSCUTE DE SINTEZĂ A DIHIDROPIRIMIDIN-5-CARBOXILAȚILOR SUBSTITUIȚI ȘI CĂILOR DE TRANSFORMARE A ACESTORA	6
2. SINTEZA ETIL DIHIDROPIRIMIDIN-5-CARBOXILAȚILOR FUNCȚIONALIZAȚI CATALIZATĂ DE LICHIDE IONICE	6
2.1. Sinteza și proprietățile catalitice ale lichidelor ionice funcționalizate din seria de imidazoliu	6
2.2. Sinteza etil dihidropirimidin-5-carboxilaților funcționalizați catalizată de clorura de colină	10
2.3. Metode de sinteză și analiză a lichidelor ionice din seria de imidazoliu și studiul proprietăților catalitice în reacția Biginelli	11
2.4. Concluzii la Capitolul 2	11
3. SINTEZA ETIL DIHIDROPIRIMIDIN-5-CARBOXILAȚILOR CATALIZATĂ DE LICHIDE EUTECTICE FUNCȚIONALIZATE CU GRUPĂRI NITRIL ȘI CARBOXIL ȘI DE PECTINĂ	12
3.1. Sinteza amestecurilor eutectice funcționalizate cu mono- și dinitril și studiul proprietăților lor catalitice în reacția Biginelli	12
3.2. Sinteza amestecurilor eutectice funcționalizate cu grupări carboxil și compararea proprietăților lor catalitice cu cele ale pectinei în reacția Biginelli	15
3.3. Metodologia de sinteză și analiză a amestecurilor eutectice funcționalizate cu grupări nitril și studiul proprietăților lor catalitice în reacția Biginelli	18
3.4. Concluzii la Capitolul 3	18
4. HETEROCICLIZAREA MONASTROLULUI	19
4.1. Metodologia generală de sinteză și analiză a produselor de heterociclizare a monastrolului	21
4.2. Concluzii la Capitolul 4	21
5. ACTIVITATEA BIOLOGICĂ A COMPUȘILOR OBȚINUȚI	21
5.1. Evaluarea activității antimicrobiene	22
5.2. Evaluarea activității antifungice	23
5.3. Andocare moleculară	24
5.4. Evaluarea citotoxicității compușilor	24
5.5. Concluzii la Capitolul 5	25
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	26
BIBLIOGRAFIE	28
PUBLICAȚII ALE AUTORULUI LA TEMA TEZEI DE DOCTOR	29
АННОТАЦИЯ	37
ADNOTARE	38
ANNOTATION	39

CARACTERISTICI GENERALE ALE LUCRĂRII

Actualitatea temei

În prezent, 4-aril-2-tioxo(oxo)-pirimidin-5-carboxilații se bucură de un interes deosebit în cercetare, datorită faptului, că medicamentele pe bază de acești compuși, prezintă efecte cardiotrope, antivirale, antituberculoase și sunt utilizate pe scară largă în practica medicală. Printre sarcinile esențiale în sinteza acestor compuși se numără dezvoltarea unor metode eficiente de sinteză într-un singur reactor, utilizând catalizatori regenerabili și cu cost redus, inclusiv pentru obținerea dihidropirimidinelor cu substituție 4-aril, îmbogățite enantiomeric.

În lucrare, privind sinteza dihidropirimidin-5-carboxilaților, ne-am propus să folosim, ca materii prime, substanțe disponibile, ieftine și extrem de reactive: etil acetoacetat, uree, tiouree și benzaldehide aromatice. În ciuda versatilității studiilor asupra dihidropirimidin-5-carboxilaților substituiți, până în prezent, nu au fost realizate lucrări sistematice privind sinteza acestora, care să implice un sistem catalitic bazat pe acidul (+)-tartric, clorura de colină, lichide ionice de imidazoliu sau pectină slab metoxilată, capabil să influențeze chemo- și stereoselectivitatea reacției Biginelli, ceea ce constituie o direcție de cercetare actuală și promițătoare. Utilizarea dihidropirimidin-5-carboxilaților în dezvoltarea metodelor de sinteză pentru noi derivați poate fi considerată un obiectiv oportun pentru investigarea unui set de probleme teoretice, precum: influența reciprocă a naturii grupării 4-aril substituite și a ciclului dihidropirimidinic asupra reactivității și chemoselectivității în condiții de reacții de enolizare, substituție și adiție, precum și analiza dependenței proprietăților biologice de structura compușilor. Aceste aspecte subliniază relevanța temei prezentului studiu.

Scopul tezei

Scopul prezentei lucrări constă în crearea unor noi sisteme catalitice pe bază de acid (+)-tartric, clorură de colină, lichide ionice din clasa imidazoliului și pectină slab metoxilată, în vederea elaborării metodelor de sinteză a derivaților substituiți ai dihidropirimidin-5-carboxilaților, precum și studierea structurii și proprietăților acestora. De asemenea, s-a planificat sinteza, atât a dihidro-2*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-6-carboxilului cu o grupare metilenă activată, cât și a compușilor α,β -nesaturați din clasa arilidene-3-oxo-5-aril-3,5-dihidro-2*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-6-carboxilaților, necesari pentru investigarea relației dintre structură și proprietățile biologice ale substanțelor.

Obiectivele generale

În conformitate cu scopul declarat al tezei, au fost formulate următoarele obiective:

- dezvoltarea schemelor de sinteză pentru noi amestecuri eutectice pe bază de lichide ionice funcționalizate din seria de imidazoliu;
- investigarea activității, selectivității și stabilității acizilor (+)-tartric, citric, galacturonic, a clorurii de colină, precum și a amestecurilor eutectice sintetizate în condițiile reacției Biginelli;

- determinarea condițiilor optime pentru obținerea dihidropirimidin-5-carboxilaților substituiți și utilizarea acestora pentru sinteza derivaților heterociclici condensati;
- identificarea proprietăților organocatalitice ale pectinei cu grad redus de metoxilare, în vederea dezvoltării unei metode de sinteză a medicamentului monastrol — inhibitor al kinesinei mitotice Eg5;
- studierea reacției într-un singur pas dintre dihidropirimidin-5-carboxilații substituiți, aldehidele aromatice și acidul monocloroacetic;
- evaluarea relației „structură–activitate” în ceea ce privește efectele antimicrobiene și antitumorale în cadrul unei serii de dihidropirimidin-5-carboxilați substituiți sintetizați.

Ipoteza de cercetare

Cercetarea prezentată în această lucrare s-a bazat pe posibilitatea obținerii selective a dihidropirimidin-5-carboxilaților substituiți, inclusiv a formelor enantioîmbogățite, utilizând, atât amestecuri eutectice funcționalizate cu grupări carboxil, cât și acizi organici naturali, cu greutate moleculară mică sau mare. O caracteristică structurală esențială a compușilor studiați este prezența unei grupări tioxo-, care, în reacție cu acidul monocloroacetic, poate conduce la formarea unui produs de tip *S*-alchilare, însoțit de o ciclizare intramoleculară simultană, generând astfel dihidro-2*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-6-carboxilați cu o grupare metilenică activată. Ulterior, interacțiunea acestei grupări metilenice cu aldehide aromatice duce la formarea de compuși α,β -nesaturați din clasa arilidene-3-oxo-5-aril-3,5-dihidro-2*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-6-carboxilaților. Acești derivați sunt considerați promițători pentru studiile ce vizează relația dintre structură și activitatea biologică, în special, efectele antimicrobiene și antitumorale.

Revizuirea și justificarea metodelor de cercetare selectate

În cadrul acestei lucrări au fost aplicate metode de sinteză organică fină, adaptate în funcție de obiectivele propuse: elaborarea de amestecuri eutectice carboxifuncționalizate, studiul comparativ al proprietăților lor catalitice în sinteza derivaților substituiți de dihidropirimidin-5-carboxilați, precum și dezvoltarea unei metodologii de sinteză într-o singură etapă a heterosistemelor policiclice bazate pe acești compuși. S-au realizat studii privind proiectarea de noi sisteme catalitice pe bază de clorură de colină, lichide ionice din seria de imidazoliu, pectină slab metoxilată și amestecuri eutectice cu acid tartric natural, în vederea identificării condițiilor optime pentru obținerea chemo- și stereoselectivă a 3,4-dihidropirimidin-2(*1H*)-onelor (tionelor), precum și pentru sinteza organocatalizată a compusului monastrol în formă enantiomeric îmbogățită. Pentru monitorizarea progresului reacțiilor s-a utilizat cromatografia în strat subțire (TLC), iar produsele obținute — dihidropirimidin-5-carboxilații substituiți și derivații lor — au fost purificate prin recristalizare și cromatografie pe coloană.

SCURTĂ DESCRIERE A LUCRĂRII

INTRODUCEREA constă în justificarea temei de cercetare, enunțarea scopului și a obiectivelor principale ale lucrării, formularea ipotezei de cercetare, prezentarea unei treceri în revistă și justificarea metodelor de cercetare selectate, precum și o scurtă descriere a lucrării.

1. ANALIZA METODELOR CUNOSCUTE DE SINTEZĂ A DIHIDROPIRIMIDIN-5-CARBOXILAȚILOR SUBSTITUIȚI ȘI CĂILOR DE TRANSFORMARE A ACESTORA

Acest capitol este dedicat analizei datelor din literatura de specialitate referitoare la prepararea dihidropirimidin-5-carboxilaților substituiți și metodelor de transformare a acestora. Sunt descrise principalele metode de sinteză a dihidropirimidin-5-carboxilaților substituiți, obținuți prin ciclizarea precursorilor, precum și metodele de preparare a derivaților policiclici ai dihidropirimidinelor.

2. SINTEZA ETIL DIHIDROPIRIMIDIN-5-CARBOXILAȚILOR FUNȚIONALIZAȚI CATALIZATĂ DE LICHIDE IONICE

Analiza detaliată a datelor prezentate în capitolul anterior a permis identificarea celor mai promițătoare direcții de dezvoltare a sărurilor de imidazoliu funcționalizate, în vederea investigării proprietăților lor catalitice în reacția Biginelli.

2.1. Sinteza și proprietățile catalitice ale lichidelor ionice funcționalizate din seria de imidazoliu

La începutul cercetării noastre, nu existau date în literatura de specialitate privind sinteza dihidropirimidin-2(1H)-onelor (tionelor) 1-16 (Fig. 2.1) catalizată de lichide ionice 17-22 (Fig. 2.2).

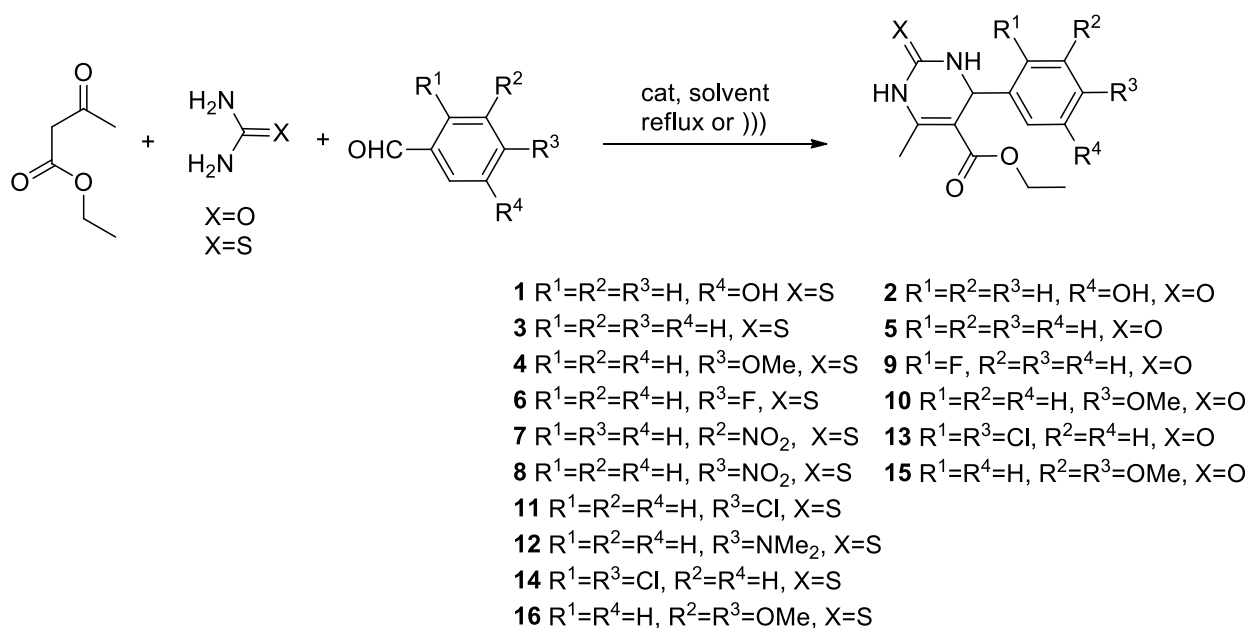


Fig. 2.1. Sinteza catalizată a etil dihidropirimidin-5-carboxilaților

Modelele alese constau în condensarea etilului acetoacetat cu 3-hidroxibenzaldehida și ureea sau tioureea. Reacția implică inițial interacțiunea aldehidei cu ureea (sau tioureea) pentru formarea unei imine, care ulterior reacționează cu enolul etilului acetoacetat. Atacul intramolecular al grupării carbonil de către gruparea amină este însoțit de eliminarea apei, conducând la formarea monastrolului **1** și, respectiv, a oxo-analogului monastrolului **2**. Primul lichid ionic utilizat a fost ales iodura de 1,3-dimetilimidazoliu **17**, obținută conform schemei de reacție prezentate în figura 2.2.

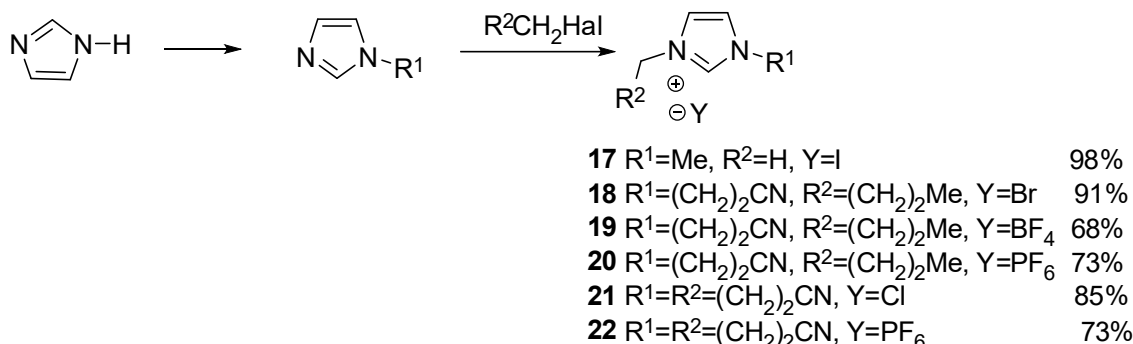


Fig. 2.2. Sinteza lichidelor ionice

În condițiile alese de noi, la reflux timp de 8 ore a unei soluții etanolice ce conține 10 mol% lichid ionic **17**, împreună cu etil acetoacetat, 3-hidroxibenzaldehidă și uree, s-a observat formarea produsului **2** cu un randament de 9%. A fost posibilă creșterea randamentului produsului **2** la 20% prin efectuarea reacției fără solvent, la o temperatură de 100°C, timp de 8 ore. Utilizarea iradierii cu ultrasunete, concomitent cu înjumătățirea cantității de catalizator, a permis reducerea timpului de reacție la 4 ore, obținându-se un randament al substanței țintă de 33%. La interacțiunea etilului acetoacetat, 3-hidroxibenzaldehidei și tioureei cu 10 mol% lichid ionic **17** în etanol clocotit, s-a format monastrolul **1** cu un randament ce nu a depășit 13%. În condiții de iradiere cu ultrasunete, randamentul produsului de heterociclizare a crescut la 35%, reducându-se în același timp cantitatea de catalizator la jumătate și timpul de sinteză de la 24 de ore la 30 de minute. Randamentul scăzut al substanțelor **1** și **2** se datorează, probabil, faptului cunoscut [1] că, atunci, când este încălzită iodura de 1,3-dimetilimidazoliu **17**, eliberează iodură de metil, formând 1-metilimidazoliu, care nu catalizează reacția. Anterior [2-5], în laboratorul nostru au fost descrise mai multe exemple de utilizare a lichidelor ionice funcționalizate cu nitril, ca catalizator sau co-catalizator, pentru reacția de 1,3-adădire a metilvinilcetonei sau esterilor acidului acrilic, acrilonitrilului la aldehide aromatice, izatine și sinteza 2-carenelor 4-substituie, în timp ce, datele privind activitatea catalitică în reacția Biginelli lipseau. Pentru a stabili influența naturii anionului lichidelor ionice menționate asupra proprietăților lor catalitice în reacțiile studiate, inițial, a fost sintetizată bromura **18**. Ca primă reacție model pentru investigarea proprietăților catalitice ale sării **18** a fost aleasă reacția de heterociclizare al etil

acetoacetat, benzaldehidei și tioureei. În această lucrare s-a constatat, că interacțiunea etilului acetoacetat, 3-hidroxibenzaldehidei și tioureei în etanol la reflux, în prezența a 10 mol% lichid ionic **18**, are o eficiență cu 3% mai mare în comparație cu 10 mol% lichid ionic **17**. S-a demonstrat, că reacția are loc cu aceleași randamente, indiferent dacă solventul etanolic este înlocuit cu acetat de etil sau, dacă se mărește cantitatea de catalizator. Astfel, s-a constatat că natura substituentului din aldehida aromatică inițială are un efect redus asupra randamentului substanțelor țintă **3** și **1**, care se formează cu un randament de 12–16%. Efectul pozitiv al iradierii cu ultrasunete asupra reacției de heterociclizare a fost observat în cazul sintezei dihidropirimidin-5-carboxilatului de etil **7b**, **28k**, ceea ce s-a reflectat într-o reducere a timpului de reacție de la 8–12 ore la 30 de minute, cu o creștere a randamentului la 47% și respectiv 30%. După agitarea bromurii **18** cu tetrafluoroborat de potasiu în acetonă anhidră, la temperatura camerei, timp de 24 de ore, s-a obținut produsul cristalin **19**. S-a constatat, că înlocuirea anionului Br⁻ cu BF₄⁻ nu a afectat proprietățile catalitice ale lichidului ionic **19**, fapt reflectat în randamentul (10%) al produsului **3**. O situație similară a fost observată în modelul de sinteză a monastrolului **1**, al cărui randament nu a depășit 8%. În acest sens, atenția noastră s-a îndreptat către hexafluorofosfatul de 1-(2-etilcarbonitril)-3-propil-1*H*-imidazol-3-ium **20**, care, într-o cantitate de 8 mol%, catalizează reacția de formare a substanței **3** timp de 15 ore, cu un randament de 27%, dublu față de cataliza cu lichid ionic **18**. S-a demonstrat, că o dublare a cantității de catalizator **20** conduce proporțional la o creștere a randamentului produsului țintă (46%), în timp ce reflux mai îndelungat (20 de ore) a amestecului de reacție a dus la o creștere nesemnificativă a randamentului. S-a constatat, că sarea **20** catalizează, de asemenea, reacția de interacțiune dintre etil acetoacetat, 3-hidroxibenzaldehidă și tiouree în etanol la reflux. Un randament de 26% pentru monastrol **1**, similar cu cel al produsului **3**, a fost obținut prin creșterea cantității de catalizator de la 8 mol% la 15 mol% și reducerea timpului de reacție de la 15 ore la 8 ore, respectiv. Eficiența formării produsului țintă **1** crește odată cu creșterea cantității de catalizator la 20 mol% și a timpului de reacție până la 18 ore. Substituirea 3-hidroxibenzaldehidei cu 4-metoxibenzaldehidă a condus la formarea 4-metoxifenil dihidropirimidin-5-carboxilatului **4**. Pe de altă parte, a fost interesant de studiat cum înlocuirea tioureei cu urea și a lichidului ionic **17** cu lichidul ionic **20** ar influența cursul reacției dintre etil acetoacetat și 3-hidroxibenzaldehidă. S-a constatat că, utilizând 10 mol% catalizator **20**, randamentul a fost de 61%, în timp ce în condiții similare cu lichid ionic **17**, randamentul nu a depășit 9%. Creșterea cantității de catalizator **20** la 15 mol% a dus la o creștere a randamentului produsului țintă cu 4%.

Am presupus, că prezența unei a doua grupări nitril în molecula lichidului ionic ar putea spori proprietățile catalitice, datorită faptului că, în condiții de reacție, ar putea avea loc o

interacțiune reversibilă între nitrili și alcool, în prezența unui catalizator acid, cu formarea halogenurilor de imidoester capabile să catalizeze reacția. Pentru a confirma această ipoteză, hexafluorofosfatul de 1,3-bis(2-cianoetil)-1*H*-imidazol-3-**iu** **22** a fost sintetizat pornind de la clorura **21**.

Refluxare în etanol timp de 16 ore, lichidul ionic **22**, în cantitate de 8 mol%, catalizează reacția etilului acetoacetat, benzaldehydei și tioureei, rezultând dihidropirimidin-5-carboxilatul **3** cu un randament de 37%, cu 10% mai mare decât în cazul utilizării catalizatorului **20**. Un randament de 58% se obține prin prelungirea refluxului amestecului de reacție timp de 22 de ore. Creșterea cantității de catalizator la 15 mol% a condus la creșterea randamentului produsului **7b** la 43%, 49% și 58% la timpii de reacție de 20, 24 și, respectiv, 30 de ore. O creștere suplimentară a cantității de catalizator la 25 mol%, la timpii de reacție de 18 și 22 de ore, a condus la formarea dihidropirimidin-5-carboxilatului de etil țintă, cu randamente de 52% și, respectiv, 63%.

Determinarea dependenței nivelului activității catalitice a lichidului ionic **22** în funcție de cantitate (10 mol%, 15 mol%, 25 mol%) a fost realizată și pe modelul interacțiunii dintre etil acetoacetat, 4-metoxibenzaldehidă și tiouree. S-a constatat, că randamentul produsului de reacție **28c** depinde în mare măsură de timpul de reacție: cu 10 mol%, catalizator și un timp de reacție de 24 de ore, randamentul a fost de 73%; cu 15 mol% catalizator și un timp de reacție de 16 ore, randamentul a fost de 53%; în timp ce cu 20 mol% catalizator și un timp de reacție de 22 de ore, randamentul a fost de 68%.

Activitatea catalitică a hexafluorofosfatului **22**, în concentrație de 10 mol%, în reacția model dintre etil acetoacetat, 3-hidroxibenzaldehidă și uree, a fost de două ori mai mică decât cea a hexafluorofosfatului **20** (randamente de 33%, respectiv 61%). O situație similară a fost observată la compararea activității catalitice a hexafluorofosfatului **22** în concentrație de 15 mol% cu cea a hexafluorofosfatului **20**, după cum indică randamentele de 42-49%, respectiv 65%. La utilizarea hexafluorofosfatului **22** în concentrație de 20 mol%, randamentul a crescut la 55%. Un aspect interesant a fost observat la înlocuirea ureei cu tiouree în reacția dintre etil acetoacetat și 3-hidroxibenzaldehidă în prezența unor cantități catalitice de lichid ionic **22**. Analiza comparativă a activității hexafluorofosfatului **20** (15 mol%) și a hexafluorofosfatului **22** a arătat rezultate similare, ambele conducând la un randament de 26% pentru substanța **1**. Această tendință s-a menținut și în cazul catalizei cu 20 mol% din fiecare catalizator, atât pentru un timp de reacție de 14 ore, cât și pentru unul de 12 ore (randamente de 33%, respectiv, 36%), precum și la creșterea duratei reacției (randamente de 57% și, respectiv, 55%). Creșterea suplimentară a cantității de catalizator **22** la 25 mol% și, respectiv, 30 mol%, nu a dus la o creștere semnificativă a randamentului monastrolului **1**, care a fost de 50% și, respectiv, 54%.

Un randament de 59% s-a obținut când reacția a fost efectuată timp de 24 de ore, folosind hexafluorofosfat **22** la o concentrație de 30 mol% ca catalizator.

A fost studiat și efectul iradierii cu ultrasunete asupra reacției de heterociclizare catalizate de lichidul ionic **22**. S-a constatat, că o cantitate de 10 mol% catalizează formarea substanței **1** cu un randament de 64% în doar 30 de minute. Trebuie menționat că, în acest caz, randamentul produsului țintă este de două ori mai mare decât cel obținut prin cataliza cu lichidul ionic **17**. Pe de altă parte, înlocuirea solventului etanolic cu acetat de etil în timpul catalizei cu 10 mol% lichid ionic **22** a condus la o creștere a randamentului produsului **1** de la 26% la 38%. De asemenea, natura hexafluorofosfatului **22**, în comparație cu bromura **18**, a avut un efect pozitiv asupra randamentului monastrolului **1**, care a fost de 38%, față de 16% în cazul bromurii. O creștere suplimentară a cantității de catalizator la 20 mol% și prelungirea timpului de reacție la 20 de ore a condus la o creștere a randamentului substanței **1** până la 63%.

2.2. Sinteza etil dihidropirimidin-5-carboxilaților funcționalizați catalizată de clorura de colină

Pentru a determina domeniul de aplicare al abordării indicate pentru 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-oxi **7a**, a fost studiată reacția 3-oxobutanoatului de etil cu uree și benzaldehidă, catalizată de 1 mol%, 10 mol% și 15 mol% clorură de colină, la temperatura camerei, fără solvent, timp de 24 de ore. Nu s-a observat formarea produsului țintă în toate experimentele. La o temperatură de reacție de 70-80°C, substanța **5** se formează în decurs de o oră, cu randamente de 5%, 6% și 20% atunci, când este catalizată cu 1 mol%, 10 mol% și, respectiv, 15 mol% clorură de colină. În condiții de reacție similare, când urea este înlocuită cu tiouree, randamentul tioanalogului **3** a fost cu 11% mai mic comparativ cu produsul **5**. În continuare, am studiat efectul naturii substituentului din aldehida aromatică asupra randamentului produselor finale.

S-a constatat că în cazul 4-fluorobenzaldehidei, produsul țintă **6** s-a format cu un randament de 52%. Înlocuirea tioureei cu uree și a 4-fluorobenzaldehidei cu regioizomerică sa, 2-fluorobenzaldehida, ne-a permis să sintetizăm 6-metil-2-oxo-3,4-dihidropirimidin-5-carboxilatul de etil substituit cu 2-fluorofenil **9**, cu un randament de 61%. De asemenea, am evaluat eficiența acestei reacții cu 3-nitro- și 4-nitrobenzaldehyde. În condiții optimizate, reacțiile într-un singur pas, cu trei componente, catalizate de clorură de colină, au condus la formarea compușilor țintă **8** și **7** cu un randament de 80%, respective 78%. 4-Metoxibenzaldehida a prezentat aproape aceeași reactivitate ca și benzaldehida, rezultând compusul **4c** cu un randament de 69%. Randamentul oxo-derivatului **9** a fost de 41%. De asemenea, s-a constatat, că clorura de colină catalizează reacția de heterociclizare a 3-oxobutanoatului de etil **2** cu urea și 3-hidroxibenzaldehidă în etanol la reflux pentru a obține oxo-analogul monastrolului **2** cu un randament de 74%. Folosind 4-dimetilaminobenzaldehidă într-o reacție catalizată de clorură de colină de 25 mol% cu etil acetoacetat și tiouree, conversia completă a fost realizată în 8 ore, iar

compusul dorit **12** a fost izolat cu un randament de 73%. 2,4-Diclorobenzaldehida a reacționat cu etil acetoacetat, urea sau tiourea în etanol la reflux în prezența a 25 mol% de clorură de colină timp de 8 ore pentru a forma derivații corespunzători **13**, **14** (randament 60% și 78%, respectiv). În acest studiu, s-a constatat, că 4-clorobenzaldehida reacționează cu etil acetoacetat și tiourea în etanol la reflux în prezența a 25 mol% clorură de colină timp de 8 ore pentru a forma derivatul 4-clorofenil **11**. S-a demonstrat, că în reacția etilului acetoacetat cu urea în etanol la reflux și 25 mol% clorură de colină, utilizând 3,4-dimetoxibenzaldehidă, randamentul produsului țintă **15** este comparabil cu randamentele obținute pentru produsele bazate pe benzaldehidă și 4-metoxibenzaldehidă. S-a constatat, că tio-analogul **16** poate fi sintetizat cu un randament de 63%. Având în vedere, că cel mai mare randament, de 80%, a fost obținut pentru compusul **4**, utilizând 3-nitrobenzaldehydă, acest model a fost ales ca reacție standard pentru testarea repetată a clorurii de colină. S-a constatat, că catalizatorul poate fi reutilizat de până la cinci ori, practic fără pierderi de eficiență, cu o creștere a timpului de reacție de până la 12 ore.

2.3. Metode de sinteză și analiză a lichidelor ionice din seria de imidazoliu și studiul proprietăților catalitice în reacția Biginelli

Punctul de topire (p.t.) a fost determinat pe un aparat "Boëtius". Spectrele ^1H și ^{13}C RMN au fost înregistrate pe un spectrometru "Bruker Avance III" (400,13 și 100,61 MHz). Spectrele IR au fost obținute pe un spectrometru "Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR". Datele de analiză elementară pentru compușii sintetizați au fost colectate folosind un aparat "Elementar Vario LIII". A fost utilizat generator cu ultrasunete UZG 13-0,1/22 pentru a determina efectul iradierii cu ultrasunete asupra activității catalitice. Compușii au fost purificați prin cromatografie pe coloană (CPC) pe silicagel 40/63 μm și 60/100 μm , iar cromatografia în strat subțire (CSS) folosind plăci "Silicagel" 60 F₂₅₄ și "Silufol".

2.4. Concluzii la Capitolul 2

1. Au fost dezvoltate căi de sinteză a lichidelor ionice de imidazoliu funcționalizate cu grupări alchil și nitril, atât simetrice, cât și asimetrice. De asemenea, a fost determinată activitatea lor catalitică în reacția de interacțiune etilului acetoacetat cu aldehide aromatice, uree și tiouree.

2. Rezultatele studiilor efectuate au arătat, că eficiența reacției de formare a 4-(aril)-6-metil-2-oxo-3,4-dihidropirimidin-5-carboxilaților de etil, în prezența unei cantități catalitice de lichide ionice funcționalizate, este influențată de natura anionului și a substituentului din catena laterală, în timp ce natura aldehidei aromatice are un efect nesemnificativ. Cea mai mare activitate a fost prezentată de sărurile de imidazoliu funcționalizate cu grupări nitril și hexafluorofosfat.

3. A fost demonstrat efectul pozitiv al iradierii cu ultrasunete asupra reducerii duratei reacției de heterociclizare de la 24 de ore la 30 de minute, această reacție fiind catalizată de hexafluorofosfatul de 1,3-bis(2-cianoetil)-1*H*-imidazol-3-*iu* **22** și având, ca rezultat, obținerea

unuia dintre derivații importanți din punct de vedere practic ai dihidropirimidin-5-carboxilatului de etil **1**, un inhibitor specific al kinesinei Eg5.

4. A fost evidențiat efectul cantității de clorură de colină asupra evoluției reacției de heterociclizare, care implică etil acetoacetat, ureea, tioureea și benzaldehida, precum și benzaldehydele mono- (metoxi, fluoro, cloro, nitro) și disubstituie (metoxi, cloro).

5. Testarea efectuată asupra interacțiunii 3-oxobutanoatului de etil cu urea și benzaldehida a arătat dependența reacției de cantitatea de clorură de colină, natura solventului, temperatura și timpul de reacție.

6. S-a observat că, în majoritatea cazurilor, randamentul etil 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-tionelor este mai mare decât cel al analogilor lor care conțin oxigen. S-a stabilit că clorura de colină poate fi reutilizată ca și catalizator de până la cinci ori în modelul de sinteză a compusului **8**, fără pierderea activității.

3. SINTEZA ETIL DIHIDROPIRIMIDIN-5-CARBOXILAȚILOR CATALIZATĂ DE LICHIDE EUTECTICE FUNCȚIONALIZATE CU GRUPĂRI NITRIL ȘI CARBOXIL ȘI DE PECTINĂ

Pentru a stabili structura și a determina puritatea compușilor chimici, au fost utilizate o serie de metode fizice și chimice de analiză, cum ar fi spectroscopia în infraroșu, spectroscopia RMN și analiza elementală. În legătură cu posibilitățile promițătoare de utilizare a solvenților eutectici, în cadrul acestei disertații, a fost realizat un studiu privind sinteza unor amestecuri eutectice noi pe bază de nitril, studiind proprietățile lor fizice, chimice și catalitice.

3.1. Sinteza amestecurilor eutectice funcționalizate cu mono- și dinitril și studiul proprietăților lor catalitice în reacția Biginelli

La începutul cercetării, nu existau date în literatura de specialitate privind utilizarea hexafluorofosfatului **22** pentru sinteza solvenților eutectici. În cursul cercetării, au fost sintetizate două amestecuri eutectice **25** și **26**, ale căror proprietăți catalitice au fost ulterior investigate.

Primul lichid eutectic a fost ales ca fiind substanța **25**, obținută prin amestecarea sării **22** cu uree fără solvent. S-a demonstrat că, atunci, când o soluție etanolică dintr-un amestec echimolar de etil acetoacetat, benzaldehidă și uree cu 12 mol% de substanță **25** a fost fiartă timp de 8 ore, s-a format dihidropirimidin-5-carboxilatul de etil **5**, cu un randament de 18%.

Analogul **9** substituit cu fluor în poziția 2 poate fi obținut prin reacția 2-fluorobenzaldehidei cu ureea și etil acetoacetat, în etanol la refluxare, în prezența amestecului eutectic **25**, utilizat în concentrații de 15 mol% și 25 mol%. După 12 și, respectiv, 18 ore de reacție, randamentele obținute au fost de 22% și, respectiv, 31%. Randamentul maxim, de 47%, a fost atins în apă clocotită, utilizând 25 mol% din amestecul eutectic **25**.

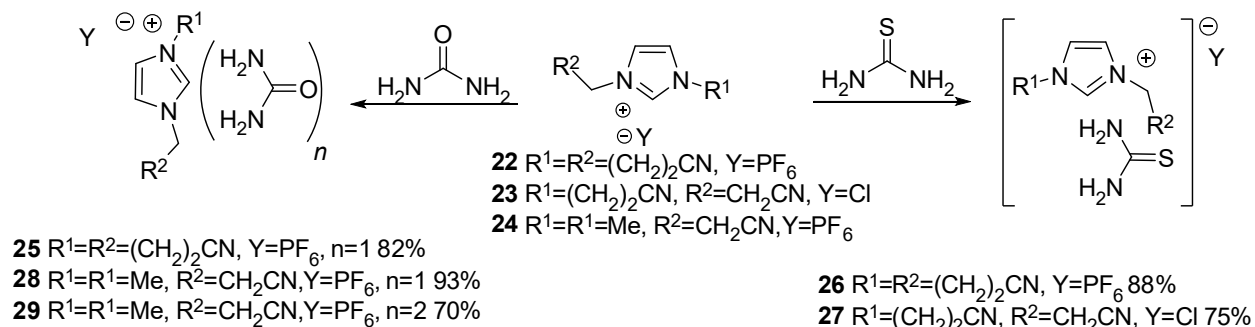


Fig. 3.1. Sinteza amestecurilor eutectice din seria hexafluorofosfat de 1H-imidazoliu

În condiții similare, 4-metoxifenil dihidropirimidin-5-carboxilatul de etil **10** a fost sintetizat cu un randament de 9%, 26% și 31% utilizând anisaldehydă în prezența a 15 mol% și 20 mol% de catalizator **25**. Formarea oxo-monastrolului **2** în timpul reacției ureei cu etil acetoacetat și 3-hidroxibenzaldehidă în etanol sau acetat de etil la refluxare, catalizată de 15 mol% de amestec eutectic **25**, a avut loc cu un randament de 22% și, respectiv, 28%.

Astfel, a fost demonstrat efectul pozitiv al înlocuirii etanolului cu acetat de etil asupra reacției Biginelli catalizată de amestecul eutectic pe bază de hexafluorofosfat **22** cu uree. Prelungirea timpului de reacție până la 12 ore nu a condus la o creștere semnificativă a randamentului produsului. Înlocuirea solventului etanolic cu acetat de etil și dublarea cantității de catalizator au dus la o creștere a randamentului produsului de la 5 până la 25%. Analogul tio **26** al amestecului eutectic **25** a fost utilizat ca catalizator pentru reacția etilului acetoacetat cu benzaldehidă și tiouree, în etanol și acetat de etil la refluxare. La o concentrație de 15 mol% din amestecul eutectic, s-a observat formarea produsului cu un randament de 41% după 12 ore. Creșterea cantității de catalizator cu 5 mol% și a timpului de reacție la 16 ore duce la o creștere a randamentului la 53%. Cu aceeași cantitate de catalizator, randamentul a fost de 69% și, respectiv, 81%, pentru 20 și 22 de ore de reacție. Creșterea cantității de catalizator la 25 mol% nu a afectat semnificativ cursul reacției (randament 65%).

Pentru a studia efectul naturii solventului asupra formării substanței țintă **7b**, s-au efectuat reacții model în acetat de etil. Când s-au utilizat 15 mol%, 20 mol%, 25 mol% de catalizator, randamentul produsului de reacție **3** a fost mai mare cu 42%, 11% și, respectiv, 30%. Un efect similar a fost observat în cazul sintezei derivatului 2-fluoro **6**, folosind 15 mol% de amestec eutectic, când randamentul în etanol a fost cu 42% mai mic, decât cel obținut în reacția desfășurată în acetat de etil la refluxare (randament 61%). Un randament aproape identic (68%) a fost înregistrat și în sinteza derivatului 4-metoxi **4**, atunci, când reacția a fost realizată în etanol la refluxare, în prezența a 20 mol% de amestec eutectic **26**.

Studiul efectului cantității de amestec eutectic **26**, al solventului și al timpului de reacție asupra formării monastrolului **1** a fost început în etanol, folosind 10 mol% catalizator și un timp de reacție de 15 ore (randamentul de 18%). Folosind catalizator 15 mol% și un timp de reacție de

10 ore, randamentul a crescut la 31%, în timp ce cu catalizator 20 mol% și un timp de 12 ore, randamentul a fost de 49%. Păstrând aceeași cantitate de amestec eutectic **22** și prelungind timpul de reacție cu 4 și 8 ore, s-a observat o creștere a randamentului la 59%, respectiv, 66%. Un randament de 78% a fost obținut cu 25 mol% catalizator, după 22 de ore de reacție. Înlocuirea etanolului cu acetat de etil nu a avut un efect semnificativ asupra formării compusului **1**, în condiții de cataliză cu 12 mol% și 15 mol% amestec eutectic (randamente: 27% și 52%, respectiv). Totuși, la 20 mol%, randamentul maxim de 83% a fost atins în 12 ore.

Formarea derivatului 4-nitro **8**, cu un randament de 10%, a fost observată la refluxare a unui amestec echimolar de etil acetoacetat **2**, 4-nitrobenzaldehydă și tiouree, în prezența a 10 mol% de amestec eutectic **26**. S-a observat o tendință de creștere a randamentului la 19%, 21% și 59%, pentru timpi de reacție de 12 ore, 15 ore și 21 ore, utilizând un catalizator în proporție de 15 mol%. Această tendință s-a menținut și în cazul catalizei cu 20 mol%, timp de 10 ore și 16 ore, când randamentul a fost de 63%, respectiv 79%. Ca și în cazul sintezei monastrolului, înlocuirea etanolului cu acetat de etil nu a avut un efect semnificativ asupra formării produsului țintă **8**, după cum indică randamentele de 49% (15 mol% catalizator, 24 ore de reacție), 58% (20 mol% catalizator, 16 ore de reacție), 68% (25 mol% catalizator, 22 ore de reacție). Utilizarea iradierii cu ultrasunete a permis reducerea cantității de catalizator la 5 mol% și scurtarea timpului de reacție la 30 de minute, obținându-se un randament al produsului de reacție de 80% în etanol și 89% în acetat de etil.

Pentru a studia efectul naturii catalizatorului asupra reacției de formare a dihidropirimidin-5-carboxilaților de etil, a fost aleasă ca al treilea amestec eutectic substanța **27**, obținută prin amestecarea unui amestec echimolar al clorurii cunoscute **23** [5,6] cu tiouree fără solvent. Amestecul eutectic **27** a avut o eficiență inferioară în sinteza derivatului 4-metoxi **4** față de amestecul eutectic **26**. Cu o creștere a cantității de amestec eutectic **27** la 25 mol%, randamentul a fost de 63% și nu s-a observat o creștere notabilă a randamentului la efectuarea reacției de heterociclizare în acetat de etil în comparație cu etanolul. Randamentul produsului **1** în acetat de etil cu cataliză de 15 mol%, 20 mol% și 25 mol% este mai mare, decât în etanol cu 22%, 3% și 1% și indică, de asemenea, că nu există o dependență directă a eficienței de formare a produsului final de cantitatea catalizatorului utilizat.

Sinteza amestecurilor eutectice **28** și **29** a fost realizată prin încălzirea hexafluorofosfatului 3-(cianometil)-1-metil-1*H*-imidazol-3-*iu* **24**, descris anterior, cu uree și tiouree. Când reacția de heterociclizare a fost efectuată în etanol clocotit, timp de 8-12 ore, randamentul substanței **5** a fost de 18% și, respectiv, 19%, în prezența a 15 mol% de amestec eutectic **28**. O ușoară creștere, până la 25%, a fost observată odată cu creșterea cantității de catalizator (25 mol%) și a timpului de reacție la 16 ore. Un randament similar (25%) a fost obținut după 8 ore de reacție, folosind 8 mol% din amestecul eutectic **29**. În acetatul de etil la

refluxare, a fost posibilă creșterea randamentului produsului **7a** la 53%, în decursul a 8 ore de reacție cu cataliză cu amestecul eutectic **29** de 8 mol%. Pentru sinteza analogului tio **3**, substanța **30** a fost utilizată ca agent catalitic în proporții de 15 mol%, 20 mol% și 30 mol% în etanol la frefluxare și acetat de etil. Reacția de interacțiune a tioureei cu benzaldehida și etil acetoacetat a decurs mai eficient într-o soluție de etanol (randament 74%) decât în acetat de etil (randament 63%), în toate experimentele, chiar și în condițiile unei dublări a timpului de reacție și a cantității de catalizator.

S-a observat o dependență inversă a eficienței formării monastrolului **1** față de natura solventului, aspect important din punct de vedere practic. La utilizarea a 10 mol% de catalizator, timp de 8 ore, randamentul a fost de 15% în etanol și 18% în acetat de etil. La utilizarea a 10 mol% de catalizator, timp de 8 ore, randamentul a fost de 15% în etanol și 18% în acetat de etil. Cu 15 mol% de catalizator și același timp de reacție, randamentul a fost de 17% în etanol și 20% în acetat de etil. La 20 mol% de catalizator și 12 ore, s-au obținut 42% în etanol și 20% în acetat de etil. Cu 25 mol% catalizator și un timp de reacție de 24 de ore, randamentul a fost de 65% în etanol și 26% în acetat de etil, iar cu 30 mol% de catalizator, tot timp de 24 de ore, randamentele au fost de 75% în etanol și 63% în acetat de etil. Un comportament similar cu cel observat pentru substanța **1** a fost înregistrat și în cazul reacției de formare a 4-metoxi derivatului **28c**, catalizată de amestecul eutectic **30**.

3.2. Sinteza amestecurilor eutectice funcționalizate cu grupări carboxil și compararea proprietăților lor catalitice cu cele ale pectinei în reacția Biginelli

În studiile anterioare realizate în laboratorul nostru, s-a demonstrat că produșii carboxifuncționalizați ai cuaternizării N-metilimidazoliului pot cataliza reacția Biginelli, deși, până în prezent, nu existau date referitoare la sinteza amestecurilor eutectice corespunzătoare. Pe de altă parte, a fost interesantă și compararea activității catalitice a amestecurilor eutectice carboxifuncționalizate mono- și dibazice, a acidului galacturonic monobazic natural, a acidului citric tribazic și a pectinei polibazice cu conținut scăzut de metoxilare. Ca compuși de pornire au fost utilizate clorurile cunoscute de 3-carboximetil-1-metil-1*H*-imidazol-3-*iu* **30**, **31** [5,6] (Fig. 3.2).

Sinteza lichidelor eutectice **32**, **33** a implicat amestecarea sărurilor de imidazoliu **30**, **31** cu tiouree în proporții diferite. La amestecarea reactivilor într-un raport de 1:2, s-a sintetizat amestecul eutectic **33**. Pe de altă parte, a fost necesar să se afle în ce măsură înlocuirea grupării metil cu o grupare vinil ar afecta atât randamentul, cât și proprietățile fizico-chimice ale amestecurilor eutectice **32-36**. S-a constatat, că randamentele amestecurilor țintă au crescut odată cu creșterea cantității de tiouree inițiale și au fost de 66%, 73% și 77%, în timp ce în cazul temperaturilor de topire, care au fost de 80-120°C, 115-145°C și 95-125°C, valori ce corespund celor din literatură.

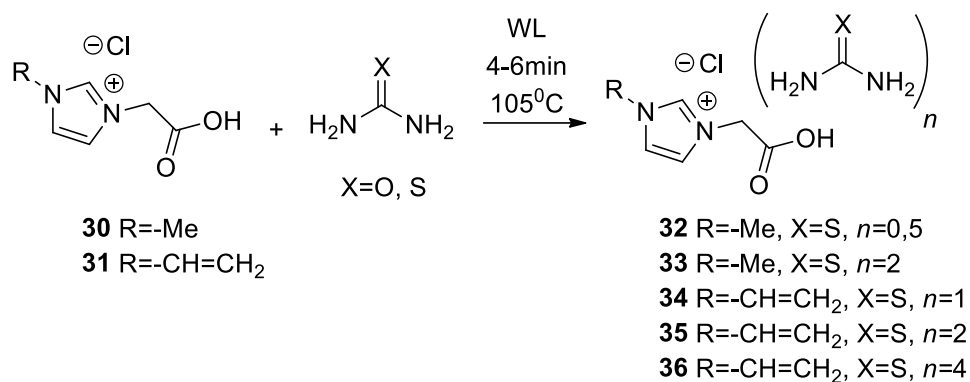


Fig. 3.2. Sinteza amestecurilor eutectice pe bază de clorură de 3-carboximetil-1-metil-1*H*-imidazol-3-*iu*

După efectuarea sintezei amestecurilor eutectice menționate mai sus, am decis să investigăm posibilitatea sintetizării unui hibrid molecular de *N*-metilimidazoliu cu acid tartric optic activ și tiouree, conform schemei din figura 3.3.

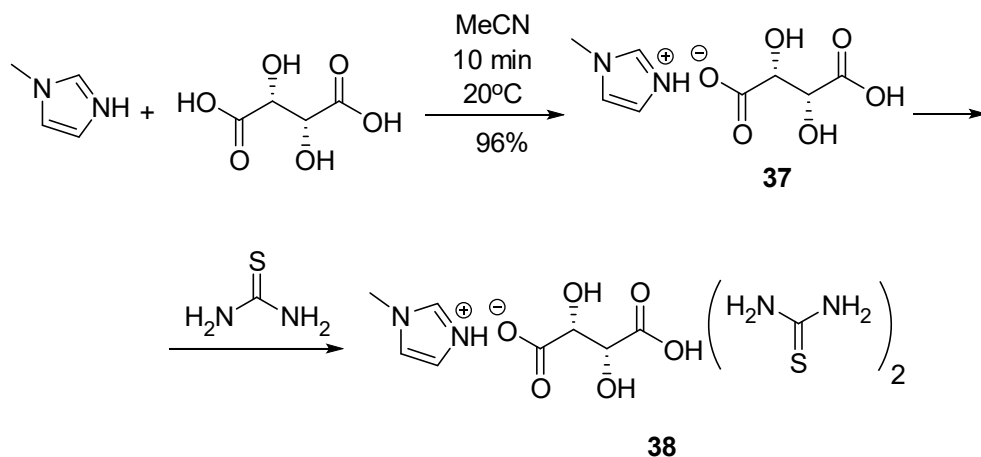


Fig. 3.3. Sinteza unui amestec eutectic pe bază de *N*-metilimidazoliu și acid tartric

N-Metilimidazoliu este transformat în compusul **37** sub acțiunea unei soluții de acid (+)-tartric în MeCN timp de 10 minute la temperatura camerei. Un amestec de sare **37** și tiouree în raport de 1:2 a fost agitat timp de o oră la o temperatură de 85-95°C până când s-a transformat într-un lichid incolor **38**.

S-a stabilit că, amestecurile eutectice sintetizate **32-36** catalizează reacția de heterociclizare a etil acetoacetat cu uree sau tiouree în timpul interacțiunii cu benzaldehidă, 2-fluorobenzaldehidă, 4-nitrobenzaldehydă, anisaldehydă, 3-hidroxibenzaldehidă, 4-dimetilaminobenzaldehidă și 2,4-diclorobenzaldehidă, cu formarea de: dihidropirimidin-5-carboxilat de etil **3** cu un randament de 12-88%, dihidropirimidin-5-carboxilat de etil **6** cu un randament de 29-34%, dihidropirimidin-5-carboxilat de etil **8** cu un randament de 5-71%, dihidropirimidin-5-carboxilat de etil **4** cu un randament de 22-59%, dihidropirimidin-5-

carboxilat de etil **2** cu un randament de 14-56%, dihidropirimidin-5-carboxilat de etil **12** cu un randament de 22-57%, dihidropirimidin-5-carboxilat de etil **14** cu un randament de 27-55%.

În această lucrare s-a efectuat o comparație a activității catalitice a acidului galacturonic monobazic natural **48**, a acidului citric tribazic **47** și a pectinei polibazice cu conținut scăzut de metoxilare **49**, în raport cu amestecul eutectic carboxifuncționalizat dibazic sintetizat **38**, obținut pe baza sării de acid tartric natural și acid citric.

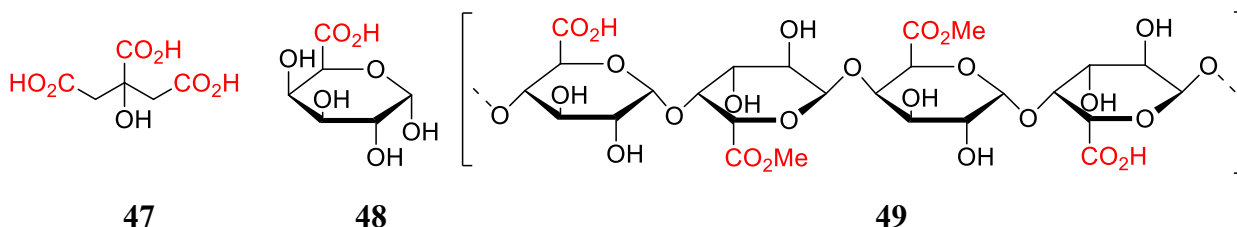


Fig. 3.4. Structura acidului citric (47), acidului *D*-galacturonic (48) și pectinei slab metoxilate (49)

Ca și în sintezele anterioare de dihidropirimidin-5-carboxilați de etil, noile amestecuri eutectice catalizează reacția de heterociclizare a etil acetoacetat cu tiouree și 3-hidroxibenzaldehidă, formând dihidropirimidin-5-carboxilatul de etil **3** cu un randament de 7-72%. S-a constatat, că efectuarea reacției sub iradiere cu ultrasunete, în prezența amestecului eutectic **38**, permite reducerea timpului de reacție la 30 de minute, cu un randament al produsului de 55%. Similar cu cazul amestecurilor eutectice funcționalizate cu nitril, s-au obținut rezultate bune prin refluxare în etanol, folosind 25 mol% pentru catalizatorul **32** (randament 39%), 30 mol% pentru catalizatorul **34** (randament 51%), 20 mol% pentru catalizatorul **35** (randament 61%), 20 mol% pentru catalizatorul **36** (randament 42%) și 10 mol% pentru catalizatorul **38** (randament 67%).

Trebuie menționat, că în acest ultim caz are loc și o inducție asimetrică, după cum reiese din rotația specifică de $[\alpha]_D^{20} +0,832$ (cu 0,0133, MeOH). Pe baza datelor din literatura de specialitate [7], valoarea rotației specifice a *S*-enantiomerului monastrolului este de $[\alpha]_D^{20} +1,1$ (cu 0,007, MeOH), ceea, ce a indicat, că puritatea optică a produsului nostru a fost de 76%.

S-a demonstrat, că atunci, când reacția este efectuată în acetat de etil la refluxare, randamentul monastrolului **1** este de 71% în prezența a 25 mol% din catalizatorul **33**. În cazul utilizării a 20 mol% din catalizatorul **34**, s-a obținut un randament de 29%, iar utilizarea a 30 mol% din catalizatorul **35** a condus la un randament de 53%. Catalizatorul **36**, în proporție de 25 mol%, a condus la un randament de 72%. S-a constatat, că 20 mol% de acid citric catalizează reacția model în etanol la reflux, cu un randament de 61%. În cazul catalizatorului **35**, este posibilă creșterea randamentului de la 23% la 81% în condiții de iradiere cu ultrasunete, reducând simultan timpul de reacție de la 18 ore la 30 de minute. Când o soluție etanolică de etil

acetoacetic, tiouree și 3-hidroxibenzaldehidă cu acid *D*-galacturonic a fost iradiată cu ultrasunete, produsul țintă **1** s-a format cu un randament de doar 8%. Când reacția a fost efectuată în etanol clocotit, randamentul nu a depășit 28%, iar înlocuirea etanolului cu acetat de etil nu a dus la o creștere a randamentului. Randamentele scăzute ale produsului de reacție sunt, probabil, asociate cu instabilitatea cunoscută a acidului *D*-galacturonic [8].

Atenția noastră a fost atrasă de disponibilitatea pectinei cu conținut scăzut de metoxilare, care, în unele cazuri, reprezintă un produs rezidual al producției de pectină. Studiile au fost efectuate sub fierbere, utilizând acetat de etil și etanol ca solvenți și pectină în concentrație de 2% ca agent catalitic. În condițiile selectate, randamentul produsului țintă **1** a crescut la 72%, respectiv, 79%. Mai mult, catalizatorul s-a dovedit a fi reutilizabil de până la cinci ori.

3.3. Metodologia de sinteză și analiză a amestecurilor eutectice funcționalizate cu grupări nitril și studiul proprietăților lor catalitice în reacția Biginelli

Punctul de topire (p.t.) a fost determinat pe un aparat “Boëtius”. Spectrele ^1H și ^{13}C RMN au fost înregistrate pe un spectrometru “Bruker Avance III” (400,13 și 100,61 MHz). Spectrele IR au fost obținute pe un spectrometru “Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR”. Datele de analiză elementară pentru compușii sintetizați au fost colectate folosind un aparat “Elementar Vario LIII”. A fost utilizat generator cu ultrasunete UZG 13-0,1/22 pentru a determina efectul iradierii cu ultrasunete asupra activității catalitice. Compușii au fost purificați prin cromatografie pe coloană (CPC) pe silicagel 40/63 μm și 60/100 μm , iar cromatografia în strat subțire (CSS) folosind plăci “Silicagel” 60 F254 și “Silufol”.

3.4. Concluzii la Capitolul 3

1. A fost realizată sinteza și evaluarea activității catalitice a amestecurilor eutectice funcționalizate cu mono- și dinitrili în reacția de heterociclizare a etil acetoacetat cu uree, tiouree, benzaldehidă, 3-hidroxibenzaldehidă, 2-fluorobenzaldehidă, 4-fluorobenzaldehidă, 4-metoxibenzaldehidă și 4-dimetilaminobenzaldehidă. A fost stabilită dependența timpului de reacție de compoziția, cantitatea amestecurilor eutectice și natura solventului. Cele mai bune rezultate (randament de până la 83%) au fost obținute, în majoritatea cazurilor, prin efectuarea reacției în acetat de etil la reflux, în prezența unui amestec eutectic funcționalizat cu dinitril simetric **22**.

2. Testarea comparativă a activității catalitice a amestecurilor eutectice **28** și **29**, care diferă doar prin cantitatea de uree din compoziția lor, a arătat potențialul unor astfel de substanțe, conducând la o reducere a timpului de reacție al interacțiunii etilului acetoacetat cu ureea și benzaldehida, cu o creștere simultană a randamentului produsului țintă **5**.

3. S-a demonstrat că, randamentele monastrolului **1**, important din punct de vedere practic, sunt, în majoritatea cazurilor, mai mari atunci, când reacția se desfășoară în etanol decât în acetat de etil. S-a stabilit, că amestecul eutectic funcționalizat cu dinitril asimetric **27** este inferior în

activitatea sa catalitică atât amestecului eutectic funcționalizat cu dinitril simetric **26**, cât și amestecului eutectic funcționalizat cu mononitril **30**.

4. A fost efectuată sinteza și testarea comparativă a activității catalitice a materialelor carboxifuncționalizate monobazice, dibazice, tribazice și polibazice în reacția Biginelli.

5. S-a stabilit că, amestecurile eutectice substituite cu *N*-metil catalizează reacția de heterociclizare mai puțin eficient, decât analogii corespunzători substituiți cu *N*-vinil; creșterea cantității de tiouree în amestecul eutectic substituit cu *N*-metil are un efect favorabil asupra randamentului produsului de reacție, efect care nu a fost observat în cazul amestecului eutectic cu substituent *N*-vinil.

6. S-a efectuat o comparație a activității catalitice a acidului galacturonic monobazic, a acidului citric tribazic și a pectinei polibazice cu un conținut scăzut de metoxilare cu amestecul eutectic carboxifuncționalizat dibazic sintetizat **38**, obținut pe bază de acid tartric natural. Randamentul monastrolului **1** este, în majoritatea cazurilor, mai mare atunci, când reacția se desfășoară în etanol, decât în acetat de etil, inclusiv în condiții de iradiere cu ultrasunete.

7. S-a stabilit că, amestecul eutectic carboxifuncționalizat bicarboxilic **38** acționează ca agent de asimetrizare, în timp ce în alte cazuri de cataliză cu participarea acizilor chirali naturali, produsul reacției a fost racemic. A fost demonstrată posibilitatea reutilizării pectinei cu conținut scăzut de metoxil până la cinci cicluri.

4. HETEROCICLIZAREA MONASTROLULUI

Modificarea medicamentelor cunoscute este unul dintre principalele instrumente ale chimiei medicinale în căutarea de noi substanțe biologice active, care, alături de carbon, pot conține unul sau mai mulți atomi ai altor elemente.

4-(Aril)-6-metil-2-tioxo-3,4-dihidropirimidin-5-carboxilații de etil sintetizați în capitolele anterioare sunt compuși multifuncționali, iar construcția substanțelor policiclice pe baza lor poate fi realizată prin interacțiunea unui reactiv electofil cu un fragment nucleofil al moleculei, ducând la formarea unui aduct sau va fi însoțită de divizarea unei molecule mici, cum ar fi apa, hidrogenul sulfurat sau altele, cu formarea de noi cicluri.

Monastrolul **1** este un compus aromatic, în care gruparea hidroxil este legată de un atom de carbon al inelului aromatic și, care poate fi implicat în condensarea Pechmann pentru a forma cumarină conform metodei [9]. S-a constatat că, atunci, când un amestec de etil acetoacetat cu etil dihidropirimidintionă **1** este încălzit în acid sulfuric concentrat, se formează un amestec de două produse principale, care nu au putut fi separate. Faptul, că produsul de reacție este un amestec de două substanțe rezultă și din datele spectrului ¹³C RMN.

Un posibil mecanism pentru formarea substanțelor izomerice **39** și **40** este prezentat în figura 4.1. Inițial, sub acțiunea acidului sulfuric concentrat, are loc scindarea acidă a β-chetoacidului. Apoi, produsul condensării crotonice a acetonei, oxidul de mezetil, reacționează

cu forma tiol a monastrolului pentru a forma un aduct, care suferă o serie de transformări pentru a forma produse biciclice cu legături duble C=C endo- și exociclice 39 și 40. Se arată că în condițiile selectate, reacția de heterociclizare are loc prin formarea unei legături între atomii N-8 și C-22.

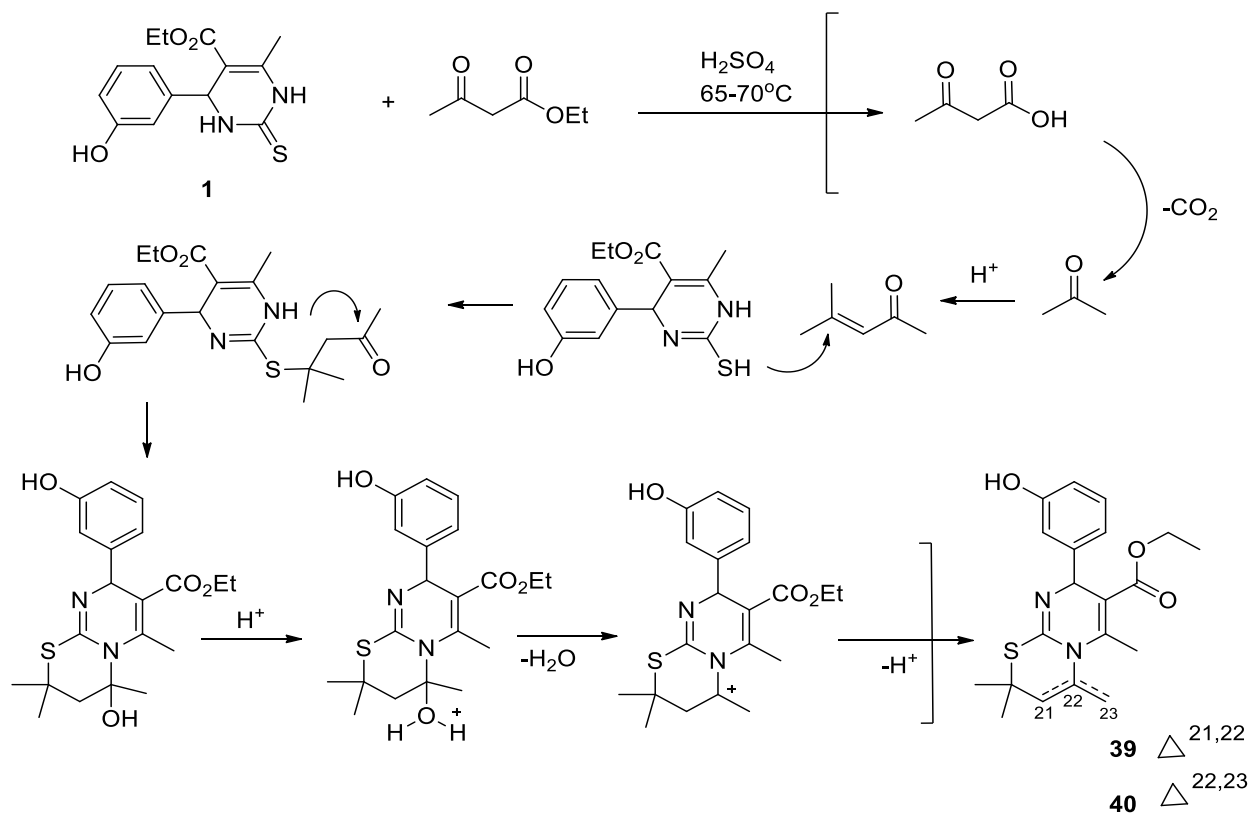


Fig. 4.1. Mecanism posibil de formare a tetrahydropirimidotiazin-7-carboxilaților

A fost de interes realizarea reacției de heterociclizare a monastrolului **1**, care conține o legătură C–Cl cu mare reactivitate, cu acidul monocloracetic, ce posedă o grupă carboxil necesară atât pentru S-alchilare, cât și pentru ciclizarea intramoleculară prin gruparea N-8, conducând la formarea unui produs cu o componentă metilenică activată.

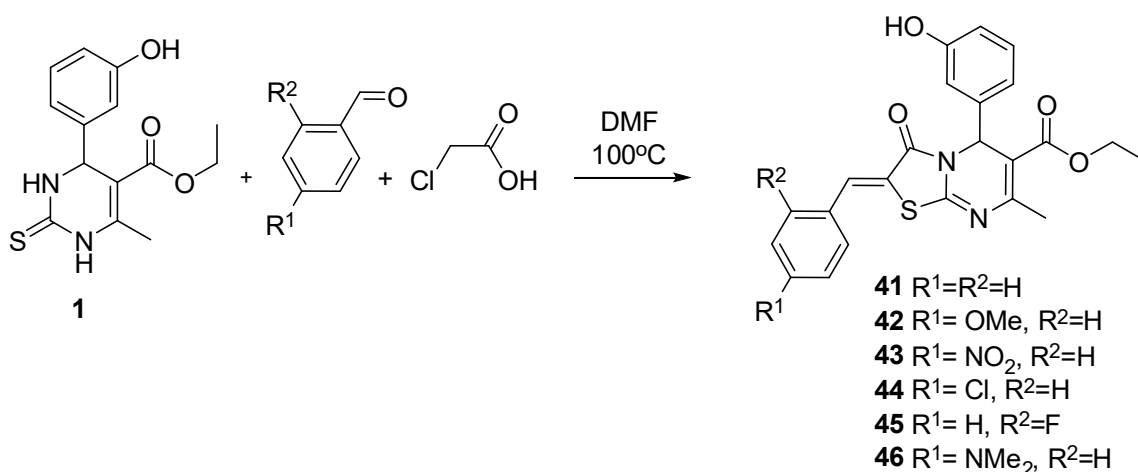


Fig. 4.2. Sinteza produselor de heterociclizare ale monastrolului 1

Aceasta, la rândul său, poate condensa cu aldehide aromatice prin reacția Knoevenagel, generând compuși α,β -nesaturați. La reflux unui amestec echimolar de monastrol **1**, acid monocloroacetic și benzaldehidă în dimetilformamidă, se formează 2-benziliden-5-(3-hidroxifenil)-7-metil-3-oxo-3,5-dihidro-2*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-6-carboxilatul de etil **41** cu un randament de 46%. S-a constatat că înlocuirea benzaldehidei cu anisaldehydă nu a avut practic niciun efect asupra cursului reacției, ceea ce s-a reflectat în randamentul (43%) al derivatului metoxi **42**. S-a demonstrat că, derivații nitro și clor **43** și **44** pot fi sintetizați și prin refluxare unui amestec echimolar de 4-nitrobenzaldehydă sau 4-clorobenzaldehidă, monastrol și acid monocloroacetic în DMF cu randamente de 8%, respectiv, 15%. Ca parte a lucrării, produsul **45** substituit cu 2-fluoro a fost sintetizat cu un randament de 21%. În condiții similare, utilizând dimetilaminobenzaldehidă, am sintetizat derivatul de dimetilamino **46** cu un randament de 58%.

4.1. Metodologia generală de sinteză și analiză a produselor de heterociclizare a monastrolului

Punctul de topire a fost determinat cu ajutorul unui aparat “Boëtius”; spectre ^1H și ^{13}C RMN cu spectrometrul “Bruker Avance III” (400,13 и 100,61 MHz); spectrele IR au fost înregistrate folosind un spectrofotometru – “Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR Spectrometer”. Datele de analiză elementală ale compuşilor sintetizați au fost înregistrate pe dispozitiv “Elementar Vario LIII”. În lucrare s-a folosit gel de siliciu 40/63 μm и 60/100 μm , plastine “Silicagel 60” F₂₅₄, “Silufol”.

4.2. Concluzii la capitolul 4

1. Au fost propuse variante de sinteză a derivaților heterociclici ai monastrolului, care conțin fragmente de pirimidotiazină-7-carboxilați și tiazolopirimidină-6-carboxilați.
2. Pentru prima dată, a fost efectuată o sinteză a produşilor biciclici cu legătură dublă endo- și exociclică C=C a pirimidotiazină-7-carboxilaţilor. Direcția de reacție stabilită experimental, indică selectivitatea formării legăturii dintre atomii N-8 și C-22 și absența interacțiunii cu gruparea fenol a monastrolului inițial.
3. Au fost dezvoltate abordări pentru o variantă într-o singură etapă de obținere a 5-(3-hidroxifenil)-7-metil-3-oxo-3,5-dihidro-2*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-6-carboxilaţilor de etil cu un fragment de 2-benziliden din benzaldehidă, anisaldehydă, 4-nitro-, 4-cloro-, 4-dimetilamino, 2-fluoro-substituie benzaldehide, la punctul de refluxare al unui solvent aprotic polar.

5. ACTIVITATEA BIOLOGICĂ A COMPUŞILOR OBȚINUȚI

În această lucrare relațiile “*structură-activitate biologică*” ale unei serii de dihidropirimidin-5-carboxilați de etil substituiți, au fost evaluate în colaborare cu grupul profesorului Athina Geronikaki de la Universitatea Aristotel din Salonic din Grecia și cu echipa de cercetare, condusă de profesorul Steven De Jonge de la Universitatea Catolică din Leuven din Belgia.

5.1. Evaluarea activității antimicrobiene

Substanțele sintetizate **1-16** au fost evaluate pentru activitatea lor antibacteriană împotriva bacteriilor *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Escherichia coli* (*E. coli*) și *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), precum și tulpinilor rezistente: - *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (MRSA), *Escherichia coli* rezistentă (*E. coli* rezistentă) și *Pseudomonas aeruginosa* rezistentă (*P. aeruginosa* rezistentă). Concentrația minimă inhibitorie (CMI) și concentrația minimă bactericidă (CMB) au variat între 0,42 și 8,0 μg/mL, respectiv, între 0,50 și 8,0 μg/mL.

CMI a scăzut în seria **2→9→5→10→6→9→1=16→7→15→14→3→12→8→13→11**. Luând în considerare totalitatea valorilor CMI și CMB, ordinea activității poate fi reprezentată după cum urmează: **10>5>9>2>6>4>15>1=16>7>3>14>12>8>13>11**. Dintre toți compușii testați, compusul **10** a prezentat cea mai mare activitate, cu valori CMI/CMB de 0,75–4,0 μg/mL și, respectiv, 1,0–8,0 μg/mL. Rezultatele indică faptul că tulpina *P. aeruginosa* este cea mai sensibilă la compușii testați. În special, compușii **1, 4, 6, 8 și 12** au prezentat cea mai înaltă activitate împotriva acestei tulpini bacteriene (CMI 0,4 μg/mL), în timp ce compușii **2 și 11** au avut cea mai scăzută activitate cu valori CMI de μM. Compușii **7, 14 și 16** au demonstrat o activitate bună împotriva acestei tulpini bacteriene, cu concentrații minime inhibitorii (CMI) exprimate în micrograme pe mililitru (μg/mL). În schimb, compușii **3, 5, 9 și 10** au prezentat CMI exprimate în micromoli (μM). Compusul **9** are o activitate similară cu o valoare a concentrației minime inhibitorii (CMI) de 0,75 μg/mL, împotriva *S. aureus*, care este cea mai rezistentă tulpină la compușii raportați. Sensibilitatea tulpinilor bacteriene la compușii testați a variat. Pentru bacteriile cele mai sensibile, ordinea activității a fost: **1=12=4=6=8>16=7=14>5=3=10=9>15=13>2=11**, în timp ce pentru *S. aureus*, activitatea a fost: **9>2>12>5=3=1=10=4=15=16=7=13=14=6=8>11**. Cei doi analogi cei mai activi sunt derivații ciclici de uree **5 și 10**.

Studiile privind relația “*structură-activitate*” au arătat că prezența fluorului în poziția 2 a ciclului fenil (compusul **9**) a sporit activitatea antibacteriană împotriva tulpinilor nerezistente. Absența fluorului din gruparea fenil (compusul **5**) a redus ușor activitatea antibacteriană, comparabilă cu cea a grupării 2,4-diclorofenil (derivatul **13**). Substituirea grupării uree cu tiouree în ciclul 3,4-dihidropirimidinic a redus activitatea și mai mult.

Compușii au fost testați împotriva a trei tulpini bacteriene rezistente: *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (MRSA), *Escherichia coli* rezistentă (*E. coli* rezistentă) și *Pseudomonas aeruginosa* rezistentă (*P. aeruginosa* rezistentă). Trebuie menționat, că compușii au demonstrat o activitate mai mare împotriva tulpinilor rezistente în comparație cu cele nerezistente. Ordinea activității împotriva tulpinilor rezistente poate fi reprezentată ca: **2>6>10>4>5>16>3=15=7>1>12=14=8=11>9>13**.

Compusul **2** a prezentat cea mai mare activitate împotriva tulpinilor rezistente cu concentrații minime inhibitorii (CMI) de 0,4-2,0 µg/mL, urmat de compușii **6** și **10**. Compararea activităților tulpinilor nerezistente și rezistente a arătat că compusul **10** a fost singurul, care a prezentat aproape același nivel de activitate dintre toate tulpinile testate. Compararea activităților compușilor împotriva tulpinilor nerezistente și rezistente a arătat, că compusul **10** a fost cel mai activ în ambele cazuri, în timp ce, compușii **8** și **11** au fost mai puțin activi. Studiile privind relația “*structură-activitate*” au arătat că prezența grupării fenolice a 6-metil-2-oxo-1,2,3,4-dihidropirimidin-5-carboxilatului de etil, favorizează activitatea antibacteriană împotriva tulpinilor rezistente. Introducerea fluorului la poziția 4 a ciclului fenil și înlocuirea carbonilului cu gruparea tiocarbonil (compusul **6**) au dus la o scădere a activității antibacteriene. Înlocuirea fluorului (compusul **6**) cu o grupare metoxi în inelul benzenic (compusul **4**) a redus activitatea dorită, la fel ca și derivatul 2,4-diclor (compusul **14**).

5.2. Evaluarea activității antifungice

Compușii sintetizați au fost testați împotriva tulpinilor fungice: *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*), *Aspergillus niger* (*A. niger*), *Penicillium funiculosum* (*P. funiculosum*) și *Candida albicans* (*C. albicans*) utilizând ketoconazolul ca comparator pentru a determina concentrația minimă inhibitoare (CMI) și concentrația minimă fungică (CMF). Nivelul de activitate a scăzut în ordinea următoare: **2**→**1**→**10**→**6**→**15**→**7**→**16**→**12**→**3**→**5**→**9**→**4**=**14**→**11**→**8**→**13**. Compusul **2** a demonstrat cea mai bună activitate antifungică dintre toți compușii testați, cu o concentrație minimă inhibitoare (CMI) de 0,65-2,0 µg/ml și o concentrație minimă fungică (CMF) de 1,0-4,0 µg/ml. S-a constatat că printre cele mai periculoase fungi *C. albicans* împreună cu *A. fumigatus*, ei au fost cei mai sensibili la acțiunea substanțelor studiate. Compușii **1**, **2**, **4**, **6**, **7**, **9**, **11**, **13** și **15** au prezentat o activitate bună împotriva *C. albicans* cu o CMI de 0,75 µg/ml. Compusul **2** a demonstrat, de asemenea, o activitate similară bună împotriva *A. niger*. Compușii **1**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7** și **14** au prezentat o activitate bună împotriva *A. niger*, în timp ce, **2**, **3**, **4** și **6** au fost eficienți împotriva *P. funiculosum* cu o CMI de 1,0 µg/ml. Totodată, niciunul dintre compuși nu a depășit activitatea ketoconazolului. Este demn de remarcat faptul că *A. fumigatus* a fost tulpina cea mai rezistentă la compușii testați. Studiul relației “*structură-activitate*” a arătat că prezența grupării fenolice a dihidropirimidin-5-carboxilatului de etil **2** este favorabilă activității antifungice. Înlocuirea grupării uree cu tiouree în inelul 3,4-dihidropirimidinic a dus la obținerea monastrolului **1** cu activitate antifungică redusă. Derivatul 4-metoxi **10** a prezentat, de asemenea, o activitate antifungică redusă, fiind al treilea în ordinea activității dintre compușii testați. Înlocuirea grupării OH a monastrolului **1** cu fluor al compusului **6** a redus și mai mult activitatea antifungică. Analogii oxo- și tio **5** și **3** au prezentat activități similare, indicând faptul, că natura heteroatomului nu afectează semnificativ activitatea. Prin urmare, activitatea antifungică depinde de natura și poziția diferiților substituenți în inelul benzenic. Singura observație comună pentru

acești compuși este că compusul **2** a fost cel mai activ împotriva tulpinilor rezistente și ca agent antifungic, în timp ce compușii **8** și **11** au fost cei mai puțin activi, atât ca agenți antibacterieni, cât și antifungici.

Inhibarea formării biomembranei bacteriene este un proces, care vizează prevenirea sau reducerea formării biomembranei, este o structură complexă, în care bacteriile se agregă și se acoperă cu un strat protector. Compusul **10** a demonstrat un potențial anti-membranos mai puternic, decât compusul **6**, inhibând formarea biomembranei cu 70,22% comparativ cu 54,67%. Chiar și la concentrații subinhibitoare (0,25 μg/mL), compușii **6** și **10** au inhibat formarea biomembranei de *P. aeruginosa* cu 33,33%, respectiv 59,11%. Ambii compuși au demonstrat un potențial anti-membranos semnificativ, comparativ cu grupul de control.

5.3. Andocare moleculară

Pentru a prezice potențialele mecanisme de activitate ale compușilor sintetizați, s-a efectuat un docking molecular pe diferite ținte, concentrându-se pe enzimele asociate mecanismelor antibacteriene comune, precum ADN-giraza din *E. coli*, timidilat kinaza din *S. aureus*, primaza din *E. coli*, precum și enzimele MurA și MurB din *E. coli*. Datele de docking indică faptul că, cel mai probabil mod de activitate al compușilor, este inhibarea enzimei MurB din *E. coli*, așa, cum este indicat de scorurile de legare, care sunt în concordanță cu activitatea biologică. Cel mai activ compus **9** a format trei legături de hidrogen: între atomul de oxigen al grupării carboxil a compusului și reziduul Ser229 (O...H, 1,57 Å), același atom de oxigen și reziduul Gln120 (O...H, 2,74 Å) și între atomul de oxigen al celei de-a doua grupări carbonil și reziduul Arg327 (O...H, 2,45 Å). În plus, pentru toți compușii testați, precum și pentru medicamentul ketoconazol, s-a efectuat docking pe enzima lanosterol 14α-demetilază din *C. albicans* și pe ADN topoizomeraza IV, în scopul investigării posibilului lor mecanism antifungic de acțiune. Rezultatele docking-ului molecular arată că, compusul **2** este cel mai activ, legându-se strâns de situsul activ al enzimei prin intermediul grupării sale carboxil, care interacționează cu ionul de fier (Fe) din gruparea hem. Între compus și enzimă s-a format o legătură puternică cu fierul, precum și o legătură de hidrogen (H...N, 2,74 Å). De asemenea, au observate interacțiuni hidrofobe cu mai multe reziduuri, inclusiv Tyr118, Tyr122, Ile131, Tyr132, Leu376 și Met508. Medicamentul ketoconazol interacționează, de asemenea, cu gruparea hem prin interacțiuni hidrofobe și aromatice cu inelul său benzenic. Cu toate acestea, datorită interacțiunii mai puternice a compusului **2** cu fierul din gruparea hem, acesta formează un complex mai stabil cu enzima. Acest lucru sugerează că compusul **2** ar putea fi un inhibitor promițător al enzimei lanosterol 14α-demetilază (CYP51A1).

5.4. Evaluarea citotoxicității compușilor

Activitatea citotoxică a compușilor sintetizați a fost evaluată asupra celulelor de adenocarcinom pancreatic (Capan-1), carcinom colorectal (HCT-116), glioblastom (LN229),

carcinom pulmonar (NCI-H460), leucemie limfoblastică acută (DND-41), leucemie mieloidă acută (HL-60), leucemie mieloidă cronică (K562) și limfom non-Hodgkin (Z138), în comparație cu medicamentele etopozid (inhibitor al ADN-topoizomerazei II) și nocodazol (inhibitor al polimerizării tubulinei). Testarea a evidențiat diferențe semnificative în citotoxicitatea compușilor, unele manifestând o activitate promițătoare, în timp ce altele au prezentat un efect minim sau absent la concentrațiile testate.

Compușii **3**, **5**, **7**, **12**, **13**, și **15** nu au prezentat citotoxicitate semnificativă ($IC_{50} > 100 \mu M$) în toate liniile celulare testate, indicând lipsa unui potențial anticancerigen în intervalul de concentrație studiat. În mod similar, compusul **9**, cel mai bun compus antibacterian testat, a fost inactiv împotriva tuturor liniilor celulare. În schimb, compușii **4**, **8**, **11**, **16** și au prezentat efecte citotoxice semnificative. Compusul **4** a prezentat activitate moderată împotriva majorității liniilor celulare, cu valori IC_{50} cuprinse între $7,2 \mu M$ (Capan-1) și $59,4 \mu M$ (LN229). Compusul **16** a prezentat citotoxicitate cu valori IC_{50} cuprinse între, aproximativ, 30 și $88 \mu M$ în toate liniile celulare testate. Compusul **8** a prezentat o activitate notabilă, în special, împotriva liniilor celulare de cancer hematologic, cum ar fi, Z138 ($IC_{50} = 7,9 \mu M$) și HL-60 ($IC_{50} = 9,0 \mu M$), și a fost, de asemenea, eficient împotriva tumorilor precum Capan-1 ($IC_{50} = 11,0 \mu M$). Compusul **11** s-a dovedit a fi una dintre cele mai active molecule, cu valori IC_{50} sub $10 \mu M$ pentru aproape toate liniile celulare, inclusiv LN229 ($IC_{50} = 6,3 \mu M$), HL-60 ($IC_{50} = 5,6 \mu M$) și Z138 ($IC_{50} = 5,9 \mu M$), sugerând un efect citotoxic puternic, comparabil cu agenții anticancerigeni standard etopozidă și nocodazol.

5.5. Concluzii la capitolul 5

1. A fost evidențiat efectul antibacterian al substanțelor sintetizate împotriva bacteriilor *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Escherichia coli* (*E. coli*) și *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), precum și împotriva tulpinilor rezistente ale acestora: *S. aureus* rezistentă la meticilină (MRSA), *E. coli* rezistentă și *P. aeruginosa* rezistentă. S-a constatat că, compușii **9b** și **32d** prezintă un potențial semnificativ de inhibare a formării biomembranei de *P. aeruginosa*, comparativ cu controlul, inclusiv la concentrații subinhibitoare ($0,25 \text{ CMI}$). Mai mult, compușii au demonstrat o activitate mai mare împotriva tulpinilor rezistente comparativ cu cele nerezistente.

2. A fost studiată activitatea antifungică a substanțelor împotriva următoarelor tulpini fungice: *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium funiculosum* și *Candida albicans*. S-a constatat că activitatea depinde, în mare măsură, de natura și poziția substituenților în inelul benzenic.

3. Printre substanțele studiate a fost identificat compusul principal **10**, activ împotriva tulpinilor rezistente de bacterii cu acțiune antifungică. Pe baza datelor obținute din calculele *in silico*, rezultă că datorită interacțiunii puternice a compusului cu fierul din gruparea hem, se

formează un complex mai stabil, ceea ce îl face un inhibitor promițător al enzimei lanosterol 14 α -demetilază (CYP51A1).

4. Mai mulți compuși din seria dihidropirimidin-5-carboxilați de etil au demonstrat o activitate citotoxică promițătoare, în timp ce alții au prezentat un efect minim sau o lipsă a acestuia împotriva celulelor Capan-1, HCT-116, LN-229, NCI-H460, DND-41, HL-60, K562 și Z138. Compusul **11** a fost una dintre cele mai active molecule, cu valori IC₅₀ sub 10 μ M pentru aproape toate liniile celulare, inclusiv LN229 (IC₅₀ = 6,3 μ M), HL-60 (IC₅₀ = 5,6 μ M) și Z138 (IC₅₀ = 5,9 μ M), sugerând un efect citotoxic puternic comparabil cu etopozidul și nocodazolul.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

1. Pe baza lichidelor ionice funcționalizate din clasa imidazolilor, au fost dezvoltate scheme de sinteză a unor noi amestecuri eutectice și s-a realizat un studiu comparativ al activității catalitice a clorurii de colină, acizilor galacturonic și citric, precum și a pectinei cu conținut scăzut de metoxil, în obținerea derivaților substituiți ai etil dihidropirimidin-5-carboxilați în condiții de iradiere cu ultrasunete sau refluxare în apă, acetat de etil sau etanol.

2. S-a constatat că, amestecul eutectic bicarboxilic funcționalizat **38**, obținut pe baza acidului tartric natural, acționează ca agent de asimetrizare în reacția studiată, în timp ce în alte cazuri de cataliză cu participarea acizilor chirali naturali, produsele reacției au fost racemice. A fost demonstrată posibilitatea reutilizării pectinei cu conținut redus de metoxil, precum și a amestecului eutectic **38**, până la cinci cicluri.

3. Au fost dezvoltate noi scheme de sinteză pentru inhibitorul kinesinei mitotice Eg5 — compusul monastrol, iar pe baza acestuia au fost sintetizate derivați heterociclici condensați.

4. Pentru prima dată a fost realizată sinteza produselor biciclice cu legătură dublă C=C endo- și exociclică, pirimidotiazine-7-carboxilați, în acid sulfuric concentrat. Rezultatele experimentale au evidențiat o selectivitate pronunțată în formarea legăturii dintre atomii N-8 și C-22, fără implicarea grupării fenolice a monastrolului inițial.

5. A fost identificată o variantă eficientă, într-un singur reactor, pentru obținerea etil 5-(3-hidroxifenil)-7-metil-3-oxo-3,5-dihidro-2*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-6-carboxilaților cu fragment 2-benziliden, bazată pe reacția dintre monastrol, acidul monocloroacetic și aldehidele aromatice la temperatura de fierbere a unui solvent polar aprotic.

6. S-a constatat că, substanțele sintetizate prezintă un efect antibacterian mai redus împotriva tulpinilor standard de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* și *Pseudomonas aeruginosa* comparativ cu activitatea lor mai pronunțată împotriva tulpinilor rezistente: *S. aureus* rezistent la meticilină (MRSA), *E. coli* rezistentă și *P. aeruginosa* rezistent.

7. A fost studiată activitatea antifungică a substanțelor împotriva următoarelor tulpini fungice: *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium funiculosum* și *Candida albicans*.

și s-a constatat că, activitatea depinde în mare măsură de natura și poziția substituenților în inelul benzenic.

Rezultatele obținute în cadrul acestei lucrări ne-au permis să formulăm următoarele **recomandări**:

1. Regularitățile stabilite în noua sinteză catalizată a etil dihidropirimidin-5-carboxilaților deschid posibilități pentru modificarea structurală a acestora și obținerea de derivați substituiți, lărgind, totodată, înțelegerea teoretică a proprietăților chimice și catalitice ale lichidelor ionice funcționalizate și ale noilor amestecuri eutectice bazate pe imidazoliu, clorură de colină, acizi galacturonic și citric, precum și pectinei slab metoxilate.

2. Datele noi obținute privind sinteza asimetrică a produsului monastrol completează cunoștințele teoretice despre reacția Biginelli și pot fi utilizate pentru sinteza unor compuși construiți similar, în formă optică activă.

3. Metodele dezvoltate au stat la baza sintezei selective a unei serii de compuși heterociclici. Dintre substanțele studiate, au fost identificați compuși lideri activi împotriva tulpinilor bacteriene cu acțiune antifungică, care prezintă un potențial antibiofilm semnificativ împotriva formării biofilmului de către *P. aeruginosa*.

BIBLIOGRAFIE

1. Ricciardi, F., Romanchick, W.A., Joullie, M.M. 1,3-Dialkylimidazolium salts as latent catalysts in the curing of epoxy-resins. In: *Journal of Polymer Science: Polymer Letters Edition*. 1983, 21, pp. 633-638. <https://doi.org/10.1002/pol.1982.130200209>
2. Macaev, F., Stângaci, E., Radul, O., Șargorovschi, V., Pogrebnoi, S., Sucman, N. Catalizator pentru sinteza derivaților 2-pirol-3-iloxindolului. Brevet de invenție MD 4233. Publicat 03.02.2012.
3. Sucman, N., Macaev, F. Procedeu de obținere a derivaților carbonitrilici ai spiro[ciclopropan-oxindolilor]. Brevet de invenție MD 4201. Publicat 21.03.2012.
4. Sucman, N., Macaev, F. Procedeu de obținere a derivaților carbometoxi ai spiro[ciclopropan-oxindolilor]. Brevet de invenție MD 4202. Publicat 21.03.2012.
5. Macaev, F., Gavrilov, K., Muntianu, V., Styngach, E., Vlad, L., Bets, L., Pogrebnoi, S., Barba, A. Synthesis of 4-substituted 2-carenes in novel imidazolium ionic liquids. In: *Chemistry of Natural Compounds*, 2007, 43, pp. 136-139.
6. Munteanu, V., Stângaci, E., Barba, A., Pogrebnoi, S., Macaev, F. New room temperature liquids: Synthesis and characterization. In: *Chemistry Journal of Moldova*. 2007, 2, pp. 119-122.
7. Kappe, O., Shishkin, O., Uraya, G., Verdinoa, P. X-Ray Structure, Conformational Analysis, Enantioseparation, and Determination of Absolute Configuration of the Mitotic Kinesin Eg5 Inhibitor Monastrol. În: *Tetrahedron*. 2000, 56(13), pp. 1859–1862.
8. Bornik, M.A., Kroh, L.W. D-Galacturonic Acid as a Highly Reactive Compound in Nonenzymatic Browning. Formation of Browning Active Degradation Products. In: *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2013, 61, pp. 3494–3500. DOI: 10.1021/jf303855s.
9. Шокол, Т.В., Абдуллаев, Э.Н., Горбуленко, Н.В., Фрасинюк, М.С., Хиля, В.П.. В: *Химия природных соединений*. 2018, 3, с. 373-376.
10. Gondru, R., Peddi, S.R., Manga, V., Khanapur, M., Gali, R., Sirassu, N., Bavantula, R. One-pot synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of fused thiazolo[2,3-b]pyrimidinone-pyrazolylcoumarin hybrids. In: *Molecular Diversity*. 2018, 22, pp. 943–956.

PUBLICAȚII ALE AUTORULUI LA TEMA TEZEI DE DOCTOR

2. Articole în reviste științifice

2.2. în reviste din alte baze de date acceptate de către ANACEC

1. CIOBANU, N., SUCMAN, N., PETROU, A., GORINCIOI, E., VALICA, V., UNCU, L., FESATIDOU, M., GLAMOČLIJ, J., IVANOV, M., PERSOONS, L., SCHOLS, D., DE JONGHE, S., GERONIKAKI, A., MACAEV, F. Biological and Computational Study of the Dual Antimicrobial and Anticancer Potential of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones and Thiones. In: *ChemistrySelect*. 2025, 10, e02768, (IF 2,0). DOI: [10.1002/slct.202502768](https://doi.org/10.1002/slct.202502768).
<https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/slct.202502768>
2. CIOBANU, N., GORINCIOI, E., SUCMAN, N., VALICA, V., UNCU, L., MACAEV, F. Novel Insight into Sustainable Synthesis of ($\pm$)-Monastrol: Utilizing Biginelli Multicomponent Reaction with Low Methoxyl Pectin as Catalyst. In: *Chemicke Listy*. 2025, 119(6), pp. 340-344. ISSN 1213-7103 (on-line), 0009-2770, (IF 0,6).
DOI: [10.54779/chl20250340](https://doi.org/10.54779/chl20250340). <http://www.chemicke-listy.cz>
3. CIOBANU, N., MACAEV, F. New opportunities in the synthesis of monastrol. In: *Journal of Pharmaceutical Research and Reports*. 2025, 6(2), pp. 1-3. ISSN: 2754-5008. SRC/JPRSR-196. DOI: [10.47363/JPRSR/2025\(6\)172](https://doi.org/10.47363/JPRSR/2025(6)172).
4. CIOBANU, N., GORINCIOI, E., OKOPNAYA, N., OZOL, L. Selectarea metodei optimale pentru sinteza dihidropirimidin-2-onelor(thione) folosind diversi catalizatori. In: *Kenkyu Journal of Pharmacology*. 2025, 8(1), pp. 1-2. ISSN: 2455-9237.
5. МАКАЕВ, Ф.З., ЧОБАНУ, Н.Г. Эвтектические растворы на основе 3-(карбоксиметил)-1-винил-1*H*-имидазол-3-иум хлорида и тиомочевины для получения монастрола. В: *Вестник Башкирского государственного медицинского университета*. 2021, 26(2), с. 384-387. УДК: 547.31; 547.729.9; 547.781.1. ISSN 1998-4812.
DOI: [10.33184/bulletin-bsu-2021.2.19](https://doi.org/10.33184/bulletin-bsu-2021.2.19).

2.3. în reviste din Registrul Național al revistelor de profil

1. CIOBANU, N., STINGACI, E., MACAEV, F. Cercetarea proprietăților catalitice ale amestecurilor eutectice pe baza 1-metilimidazolului pentru sinteza 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-tionelor. In: *Științe chimice. Akademos*. 2025, 1(76), pp. 31-36. CZU: 634.8:632.632.952.
DOI: [10.52673/18570461.25.1-76.02](https://doi.org/10.52673/18570461.25.1-76.02).
<http://academia/conf.2025/articulAkademos2025/20pdf/201.pdf>
2. CIOBANU, N., MACAEV, F. Фармакологические аспекты некоторых продуктов дигидропиримидинового ряда. In: *EcoSoEn, Scientific Journal Economics, Social and Engineering Sciences*. 2021, 3/4, pp. 213-217. UDC: 669.715. ISSN 2587-344X.
<https://ULIM2015.10.21//Ecosoen//p.213-217/Ecosoen-3-4-2021Final.pdf>

3. Articole în lucrările conferințelor și altor manifestări științifice

3.2. în lucrările manifestărilor științifice incluse în alte baze de date acceptate de către ANACEC

1. CIOBANU, N., STYNGACH, E., BARBA, A., MACAEV, F. Unusual heterocyclization of monastrol under the conditions of the Pechmann reaction. In: *Сборник материалов Международной конференции, посвященной 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования “Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет”, “Современные достижения фармацевтической науки и практики”*. 31 октября, 2019, Витебск, Республика Беларусь, с. 40.

ISBN 978-985-466-971-7. УДК 615:[001:371.38] “60”(06). ББК 52.82я431.

2. ЧОБАНУ, Н.Г., СТЫНГАЧ, Е.П., МАКАЕВ, Ф.З. Новый синтез монострола с применением катализатора эвтектической природы. В: *Сборник материалов V Всероссийской молодежной конференции “Достижения молодых ученых: химические науки”*. 16-19 мая, 2020, Уфа, Россия, с. 164-166. ISBN978-5-7477-5082-1.

3. ЧОБАНУ, Н.Г., АРМАШУ, С.А., ТЕРТЯК, Д.Д., ЧЕБАНУ, В.А., МАКАЕВ, Ф.З. Синтез и активность монострола против вирусов бронзовости томатов и табачной мозаики. В: *Сборник материалов V Всероссийской молодежной конференции “Достижения молодых ученых: химические науки”*. 16-19 мая, 2020, Уфа, Россия, с. 166-167. ISBN978-5-7477-5082-1.

4. ЧОБАНУ, Н.Г., СТЫНГАЧ, Е.П., МАКАЕВ, Ф.З. Некоторые аспекты синтеза дигидропиримидинов. В: *IV Международная научно-практическая конференция „Лекарства - человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств”*. 12-13 марта, 2020, Харьков, Украина, с. 618. ISSN: 2412-0456.

5. ЧОБАНУ, Н. Синтез монострола с применением экологических катализаторов. В: *Самарская международная медицинская научная конференция (SIMS 2020)*. 14 октября, 2020, Самара, Россия, с. 416. <https://drive.google.com/file/d/Samara>

6. ЧОБАНУ, Н., ТЕРТЯК, Д., АРМАШУ, Д., ЧЕБАНУ, В., МАКАЕВ, Ф. 1,3-бис(2-цианоэтил)-1H-имидазол-3-иум гексафторфосфат мочевиной катализируемый синтез оксимонострола и активность против вирусов бронзовости томатов и табачной мозаики. В: *VII Международная молодежная научно-практическая конференция “Актуальные вопросы современного материаловедения”*. 29-30 октября, 2020, Уфа, Россия, с. 165.

ISBN 978-5-7477-5165-1.

7. ЧОБАНУ, Н., МАКАЕВ, Ф. Синтез и активность монострола против вирусов бронзовости томатов и табачной мозаики. В: *IV Всероссийской молодежной конференции “Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений”*. 18-21 ноября, 2020, Уфа, Россия, с. 102. ISBN 978-5-7477-5182-8.

8. **CIOBANU, N.** Synthesis and activity 3,4-dihydropyrimidin-2-ones (thion). In: *International Medical Congress of Silesia*. 12-14 mai, 2021, Katowikachi, Poland, p. 37.
[ISBN 978-83-950834-4-0.](#)
9. **CIOBANU, N., MACAEV, F.** Eco-favorable catalytic conditions in the synthesis of some dihydropyrimidine derivatives. In: *MOSA CONFERENCE 2021 „Bio-medical innovation and emerging technoques in digital health”*. 21-23 iunie, 2021, Maastricht University, the Netherlands, Hasselt University, Belgium.
[http://\[Biomedical%20innovation/conference.%20Belgium/23.06.2021.pdf](http://[Biomedical%20innovation/conference.%20Belgium/23.06.2021.pdf)
10. **CIOBANU, N.** Eco-favorable catalytic conditions in the synthesis of some dihydropyrimidine derivatives. In: *XXVII Symposium on Bioinformatics and Computer-Aided Drug*. 5-8 aprilie, 2021, Moscow, Russia, p. 22. [ISBN 978-5-900760-17-9.](#)
11. **ЧОБАНУ, Н., МАКАЕВ, Ф.** Синтез и активность 3,4-дигидропиримидин-2-онов(тионов) с применением различных органических катализаторов. В: Вестник Башкирского государственного медицинского университета. 16-17 мая, 2022, Уфа, Россия, 5, с. 191-195. [ISSN 2309-7183.](#)
12. **ЧОБАНУ, Н.** Использование эвтектических смесей на основе 3-(карбоксиметил)-1-винил-1H-имидазол-3-иум хлорида и тиомочевины при получении монастрола. В: *II Всероссийская молодежная научно-практическая конференция “Вершины науки – покорять молодым! Современные достижения химии в работах молодых ученых”*. 25-28 мая, 2021, Уфа, Россия, 26(2), с. 86-87. [ISBN 978-5-88185-500-0.](#)
13. **CIOBANU, N.** Conditions for the synthesis of some dihydropyrimidine derivatives. In: *III Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю “YOUTH PHARMACY SCIENCE”*. 7 september, 2022, Harcov, Ukraine, pp. 14-15.
http://yps_materiali-konferencii_2022.pdf
14. **CIOBANU, N.** New catalytic conditions in the synthesis of dihydropyrimidine derivatives. In: *International conference modern problems of theoretical and experimental chemistry devoted to the 90th anniversary of academician Rafiga Aliyeva*. 29-30 september, 2022, Baku, Azerbaijan, p. 301. [ISBN: 978-9952-546-73-6.](#)
15. **ЧОБАНУ, Н., МАКАЕВ, Ф.** Синтез и активность 3,4-дигидропиримидин-2-онов(тионов). In: *XXVIII Symposium on Bioinformatics and Computer-Aided Drug Discovery (BCADD-2022)*. 20 апреля-26 мая, 2022, Москва, Россия, с. 104. [ISBN: 978-5-900760-18-6.](#)
[eLIBRARY ID: 48534772. DOI: 10.18097/BCADD2022.](#)
16. **ЧОБАНУ, Н.** Синтез некоторых биологически активных производных дигидропиримидинов. В: *XXVIII Всероссийская конференция молодых учёных с международным участием “Актуальные проблемы биомедицины – 2022”*. 24-26 марта, 2022, Москва, Россия, с. 396-397. [ISBN 978-5-88999-775-7.](#)

17. **ЧОБАНУ, Н., МАКАЕВ, Ф.** Биологическая активность некоторых производных дигидропиримидинов. В: *Достижения молодых ученых: химические науки VII Всероссийской (заочной) молодежной конференции*. 19–20 мая, 2022, Уфа, Россия, с. 142-143. ISBN 978-5-7477-5473-7.
18. **СЮБАНУ, N., MACAEV, F., OZOL, L., ОСОПНАИА, N.** New opportunities in the synthesis of monastrol. In: *XXIX Symposium on Bioinformatics and Computer-Aided Drug Discovery*. 26 aprilie, 2023, Moscow, Russia, p. 100. DOI: 10.18097/BCADD2023. ISBN: 978-5-900760-19-3.
19. **СЮБАНУ, N.** Eco-favorable catalytic conditions in the synthesis of some dihydropyrimidine derivatives. В: *VIII Междисциплинарной конференции "Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии"*. 24-27 апреля, 2023, Санкт-Петербург, Россия, с.153. ISBN 978-5-00218-187-2.
20. **СЮБАНУ, N., MACAEV, F., ОСОПНАИА, N., OZOL, L.** Some details in the synthesis of dihydropyrimidines. In: *RSU, Research Week 2023*. 29-31 martie, 2023, Riga, Latvia, p. 507. ISSN 1648-9233.
21. **СЮБАНУ, N., MACAEV, F., ОСОПНАИА, N., OZOL, L.** New opportunities in the synthesis of monastrol. In: *14th International conference on biological and medical sciences, ICBMS23*. 15-16 iulie, 2023, Budapest, Hungary, p. 59. ISBN: 978-622-94710-8-1.
22. **ЧОБАНУ, Н., ОЗОЛ, Л.** Биоактивность и особенности синтеза производных ряда 3,4-дигидропиримидин-2-(ти)онов. В: *Конференция с международным участием "Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2023"*. 1-28 апреля, 2023, Санкт-Петербург, Россия, с. 155. ISBN 978-5-88999-879-2.
23. **СЮБАНУ, N., MACAEV, F.** Synthesis and activity of 3,4-dihydropyrimidin-2-ones(thiones) using various organic catalysts. In: *XXX Simpozium BCADD-2024*. 31 July, 2024, Moscow, Russia, p. 24. <http://conf.2024/Symp.Bio/e-page.pdf>
24. **СЮБАНУ, N., MACAEV, F.** Synthesis of substituted dihydropyrimidine-5-carboxylates. In: *VIII-lea Târg Internațional de Inovare și Educație creativă pentru tineret (ICE-USV)*. 31 mai-2 iunie, 2024, Suceava, România, p. 77. <http://Suceava\31.05-02.06.2024 p.77\VOLUM ICE - USV 2024.pdf>
25. **ЧОБАНУ, Н.Г., ОКОПНАЯ, Н.Т., ОЗОЛ, Л.Д.** Выбор оптимального метода синтеза дигидропиримидин-2-онов(тионов) с применением различных катализаторов. В: *XIII Всероссийская научная конференция с международным участием и школа молодых ученых "Химия и технология растительных веществ"*. 28 мая-1 июня, 2024, Сыктывкар, Россия, с. 245. ISBN 978-5-498-01074-8. DOI: 10.19110/978-5-498-01074-8.

26. CIOBANU, N., MACAEV, F. Eco-favorable catalytic conditions in the synthesis of some dihydropyrimidine derivatives. In: *MOSA CONFERENCE 2021 „Bio-medical innovation and emerging technoques in digital health”*. 21-23 iunie, 2021, Maastricht University, the Netherlands, Hasselt University, Belgium.

<https://share.medall.org/posters/0cebff56-11e3-47ea-b1fb-e06d883ab557>

27. ЧОБАНУ, Н.Г. Использование эвтектических смесей на основе 3-(карбоксиметил)-1-винил-1H-имидазол-3-иум хлорида и тиомочевины при получении монастрола. In: *II Science and Technology Center in Ukraine (STCU). „How has human transformed science”. Webinar series to Promote Responsible Science*. 1-29 June, 2021, Azerbaijan & Georgia, постер. <https://conf.2021/seminar STCU Azerbadgan 1-8-22-29.06.2021 poster.pdf>

28. CIOBANU, N. Synthesis and biological activity of monastrol. In: *IX-a ediție a Târgului Internațional de Inovare și Educație Creativă pentru Tineret (ICE-USV)*. 23-25 mai, 2025, Suceava, România, pp. 40-45.

<https://academia/conf.2025/conf.Suceava.p.39+%20art.2%20p.44.pdf>

29. CIOBANU, N., MACAEV, F. Bioactivity of 3,4-dihydropyrimidine-2-(ti)s. In: *IX-a ediție a Târgului Internațional de Inovare și Educație Creativă pentru Tineret (ICE-USV)*. 23-25 mai, 2025, Suceava, România, pp. 45-46. <https://academia/conf.2025/conf.Suceava.p.39-2.20p.44.pdf>

30. ЧОБАНУ, Н. Новые возможности синтеза продуктов дегидропиримидинового ряда. В: *Международный конкурс для научно-педагогических работников “Лучший педагог СНГ – 2023”, Общенациональное движение Бабек*. 10 мая, 2023, Астана, Казахстан, устный доклад. <http://astana/bobec/%202%20medal>

31. VERDEȘ, A., CIOBANU, N., GORINCIOL, E., DRAGALIN, I., MACAEV, F. Sustainable Synthesis of (±)-Monastrol: Utilizing Biginelli Multicomponent Reaction with Ethanol and D-Glucuronic Acid as Ecofriendly Reactants. In: *“Yesterday’s cultural heritage – contribution to the development of tomorrow’s sustainable society”*. 8-9 februarie, 2024, Iași, Romania, 9, pp. 299-300. ISSN 2558 – 894X. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/204302

32. ЧОБАНУ, Н.Г. Биоактивность 3,4-дигидропиримидин-2-(ти)ов. В: *Конкурс ежегодный “ЛУЧШИЙ НАУЧНЫЙ СОТРУДНИК – 2023” содружества независимых государств*. 3 ноября, 2023, Астана, Казахстан, устный доклад. <http://academia/conf.2023>

3.3. în lucrările manifestărilor științifice incluse în Registrul materialelor publicate în baza manifestărilor științifice organizate din Republica Moldova

1. CIOBANU, N. Metode de sinteza derivaților dihidropirimidinelor. In: *Conferința științifică cu participare internațională „UNIVERSITAS EUROPAEA: spre o societate a cunoașterii prin europenizare și globalizare”*. 7-8 noiembrie, 2019, ULIM, Chișinău, Moldova, raport oral.

https://egbahdxjiaz.exactdn.com/wp-content/uploads/2019/10/Program-Conf_ULIM_2019.pdf

2. CIOBANU, N., MACAEV, F., STINGACI, E., BARBA, A. Unusual heterocyclization of monastrol under the conditions of the pechmann reaction. In: *International Conference achievements and perspectives of modern chemistry dedicated to the 60th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry*. 9-10 octombrie, 2019, Chisinau, Moldova, raport oral. http:\\Conference_Program\\10.10.2019_In.chim.pdf
3. CIOBANU, N., MACAEV, F. Sinteză și bioactivitate 3,4-dihidropirimidin-2-ones (thion). In: *Conferința științifico-practică cu participare internațională cu genericul: „Perspective în cercetarea produselor farmaceutice de origine sintetică și naturală”*. Revista Farmaceutică a Moldovei. 2021, 45(2), p. 38. [ISSN 1812-5077](#).
4. CIOBANU, N., MACAEV, F. Synthesis and bioactivity 3,4-dihydropyrimidin-2-ones (thion). In: *Conferința științifico-practică cu participare internațională cu genericul: „Perspective în cercetarea produselor farmaceutice de origine sintetică și naturală”* Revista Farmaceutică a Moldovei. 2021, 45(2), p. 39. [ISSN 1812-5077](#).
5. CIOBANU, N. Sinteză și activitatea unor derivați de dihidropirimidină cu folosire diverși catalizatori organici. In: *Conferința științifică studențească cu participare internațională*. 20 aprilie, 2022, Chisinau, Moldova, LXXI, p. 405. [ISBN 978-9975-76-394-3](#).
6. ЧОБАНУ, Н., МАКАЕВ, Ф. Материале биodegradabile si regenerabile in sinteza mijloacelor profilactice împotriva diferitelor virusuri ale plantelor agricole. В: *Международная научно-практическая конференция “Наука. Образование. Культура”, “Știință. Educație. Cultură”, посвященная 31-ой годовщине КОМПАТСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА*. 11 февраля, 2022, Комрат, Молдова, с. 215-218. [ISBN 978-9975-83-176-5](#).
7. ЧОБАНУ, Н., МАКАЕВ, Ф. Синтез и применение дигидропиримидинов в качестве химических средств защиты растений. В: *Международная научно-практическая конференция “Наука. Образование. Культура”, “Știință. Educație. Cultură”, посвященная 31-ой годовщине КОМПАТСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА*. 11 февраля, 2022, Комрат, Молдова, с. 311-313. [ISBN 978-9975-83-176-5](#).
8. CIOBANU, N., MACAEV, F., OCOPNAIA, N., OZOL, L. Sinteză și activitatea biologică dihidropirimidinelor. In: *Universitas Europaea: Towards a knowledge-based society through europeanisation and globalization*. 17-20 octomber, 2022, ULIM, Chisinau, Moldova, raport oral. <http:\\PROGRAM-conferinta-aniversara-ULIM-1.pdf>

9. **CIOBANU, N., MACAEV, F., OCOPNAIA, N., OZOL, L.** Sinteza si activitatea biologica dihidropirimidinelor. In: *Conferința științifică națională cu participare internațională “Integrare prin Cercetare și Inovare”, dedicată Zilei Internaționale a Științei pentru Pace și Dezvoltare*. 9-10 noiembrie, 2023, USM, Chisinau, Moldova, p. 593. [ISBN 978-9975-62-687-3.](#)
[ISBN 978-9975-62-690-3.](#)
10. **CIOBANU, N., MACAEV, F.** Perspective pentru sinteza dihidropirimidinelor. In: *Conferința științifico-practică internațională “Instruire prin cercetare pentru o societate prosperă”*. 18-19 martie, 2023, UPS, Chisinau, Moldova, X, pp. 296-298.
[ISBN 978-9975-46-716-2.](#)
11. **ЧОБАНУ, Н., МАКАЕВ, Ф., ОКОПНАЯ, Н.** Условия получения некоторых производных дигидропиримидинов. В: *Международная научно-практическая конференция “Наука. Образование. Культура”, посвященная 32-ой годовщине Комратского государственного университета*. 10 февраля, 2023, КГУ, Комрат, Молдова, с. 438. [ISBN 978-9975-83-254-0.](#)
12. **GORINCIOI, E., CIOBANU, N.** Complete assignments of the ^1H , ^{13}C and ^{15}N spectra for(±)-monastrol by ^1D and ^2D HR NMR techniques. In: *Conferința științifică națională cu participare internațională „Integrare prin Cercetare și Inovare”*. 7-8 noiembrie, 2024, USM, Chisinau, Moldova, p. 577.
<https://cercetare.usm.md/wp-content/uploads/Programa-Conferintei-1.pdf>
13. **CIOBANU, N., MACAEV, F.** Selectarea metodei optime pentru sinteza dihidropirimidin-2-onelor(thione) folosind diversi biocatalizatori. In: *Congresul internațional cercetare-inovare-antreprenoriat inovativ*. 17-18 mai, 2024, Chisinau, Moldova, pp. 264-266.
[ISBN 978-9975-46-964-7.](#)
14. **CIOBANU, N., MACAEV, F.** Каталитический характер эвтектических смесей в синтезе дигидропиримидинов. В: *Conferința științifică națională cu participare internațională „Integrare prin Cercetare și Inovare”*. 7-8 noiembrie, 2024, USM, Chisinau, Moldova, с. 689.
<https://cercetare.usm.md/wp-content/uploads/Programa-Conferintei-1.pdf>
15. **CIOBANU, N.** Detectarea metodelor de sinteza a derivaților de dihidropirimidine. In: *Conferința științifică cu participare internațională „Obținerea și cercetarea farmaceutică a unor noi molecule și produse farmaceutice cu potențial terapeutic”*. 31 ianuarie, 2020, Chisinau, Moldova, raport oral. <https://drive.google.com/file/d/1ZMMK>
16. **CIOBANU, N.** Synthesis of monastrol using ecological catalysts. In: *Conferința științifică a doctoranzilor Tendințe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători*. 10 iunie, 2019, Chisinau, Moldova, VIII, pp. 38-43.
<http://Conf./USDC//10/06/2019//p,38-43.pdf>

17. **CIOBANU, N.** Sinteza și activitatea biologică a monastrolului. In: *Conferința științifică a studenților-doctoranzi Tendințe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători*. 10 iunie, 2020, Universitatea “Dumitru Cantemir”, Chisinău, Moldova, pp. 82-87.

<http://conf.USDC.10.06.2020.p.82-86.pdf>

18. **CIOBANU, N.** Environmental safety of catalytic conditions in the synthesis of dihydropyrimidine products. In: *Natural sciences in the dialogue of Generations, The National Conference with international participation*. 14-15 septembrie, 2023, Chisinău, Moldova, VI, p. 205. ISBN 978-9975-3430-9-1.

19. **CIOBANU, N., MACAEV, F.** Environmental conditions in the synthesis of monastrol. In: *Scientific seminar: Advanced materials to reduce the impact of toxic chemicals on the environment and health*. 23 septembrie, 2023, Chisinău, Moldova, pp. 34-37.

UDC: 547.781.1:502.5.

20. **CIOBANU, N., MACAEV, F.** Selection of the optimal method for synthesis of dihydropyrimidin-2-ones(thiones) using various catalysts. In: *Natural sciences in the dialogue of generations*. 12-13 septembrie, 2024, Chisinău, Moldova, VII, p. 33.

ISBN 978-9975-62-756-6.

21. **CIOBANU, N., MACAEV, F.** Synthesis and activity of 3,4-dihydropyrimidin-2-ones (thiones) using various organic catalysts. In: *10th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics MSCMP-2024*. 1 octombrie, 2024, Chisinău, Moldova, p.100.

ISBN 78-9975-62-763-4.

22. **GORINCIOI, E., CIOBANU, N., MACAEV, F.** Low-ester pectin as recyclable green catalyst for eco-friendly synthesis of ($\pm$)-monastrol. In: *Natural sciences in the dialogue of generations*. 12-13 septembrie, 2024, Chisinău, Moldova, VII, p. 58.

ISBN 978-9975-62-756-6.

23. **CIOBANU, N.** Metode noi de sinteza derivațiilor dihidropirimidinelor. In: *Conferință științifică cu participare internațională “Universitas europaea: towards a knowledge-based society through europeanisation and globalization”*. 16 octombrie, 2020, ULIM, Chișinău, Moldova, raport oral. <http://academia/conf.2020\ULIM.16.10.20.pdf>

АННОТАЦИЯ

Диссертация «Синтез замещённых дигидропиримидин-5-карбоксилатов», представленная кандидатом - **Чобану Наталья**, на соискание степени доктора химических наук по специальности – **143.01. Органическая химия**.
Кишинёу, 2025

Структура диссертации: диссертация написана на русском языке и состоит из введения, пяти глав, общих выводов и рекомендаций, библиографии из 196 названий и 2 приложений. Диссертация содержит 129 страниц основного текста, 21 таблицу и 40 рисунков. Полученные результаты опубликованы в 62 научных работах.

Ключевые слова: дигидропиримидин-5-карбоксилат, тетрагидропиримидотиазин-7-карбоксилат, 2-бензилиден-3,5-дигидро-2*H*-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилат, конденсация, ионная жидкость, эвтектическая смесь.

Цель научной работы: создание новых катализируемых систем синтеза замещённых дигидропиримидин-5-карбоксилатов и разработка селективных методов их трансформации в органические гетероатомные продукты, необходимые для изучения зависимости свойств от структуры веществ.

Задачи исследования: определение оптимальных условий получения этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов и использование последних для построения связи углерод-гетероатом циклических производных; определение оптимальных условий получения непредельных соединений из группы тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилатов и пиримидотиазин-7-карбоксилатов, оценка взаимосвязи «структура-биоактивность» в ряду синтезированных замещённых дигидропиримидин-5-карбоксилатов.

Новизна и научная оригинальность работы: выявление эффективности синтеза препарата монастрола и аналогично построенных этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов при использовании каталитических количеств хиральных агентов на основе (+)-винной, галактуроновой, лимонной кислот и низкометоксилированного пектина. Разработан региоселективный метод синтеза бициклических производных ряда пиримидотиазин-7-карбоксилатов в условиях реакции Пехмана.

Решённая важная научная проблема: разработан подход к серии ранее неизвестных ионногенных материалов имидазольного ряда и установлены каталитические свойства при получении практически важных веществ из группы этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов.

Теоретическая значимость работы: разработанный новый эффективный метод одnoreакторного получения этил 5-(3-гидроксифенил)-7-метил-3-оксо-3,5-дигидро-2*H*-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилатов с 2-бензилиденовым фрагментом является существенным вкладом в развитие основ органической химии.

Прикладная значимость работы: разработанные методы легли в основу селективного синтеза серии производных этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов. Анализ зависимости «структура-свойство» показал, что синтезированные вещества обладают цитотоксичностью, антибактериальной и фунгицидной активностью сопоставимой со стандартными средствами, что, представляет практический интерес для углубленных исследований.

Внедрение научных результатов: методы селективного получения производных дигидропиримидин-5-карбоксилатов нашли применение в научно-исследовательской деятельности Лаборатории Органического Синтеза Института Химии, Государственного Университета Молдовы, Школы Фармации Университета Аристотеля Салонники, Греция. Данные по биоактивности выявили перспективные вещества для дальнейших углубленных исследований в Центре Исследования Медицинских Препаратов Университета Медицины и Фармации «Николае Тестемицану».

ADNOTARE

La teza cu titlul **"Sinteza dihidropirimidin-5-carboxilaților substituiți"**, înaintată de către candidata – **Ciobanu Natalia**, pentru conferirea titlului științific de doctor în științe chimice la specialitatea -143.01. **Chimie organică**.

Chișinău, 2025

Structura tezei: teza este scrisă în limba rusă și constă din introducere, cinci capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie 196 de titluri și 2 anexe. Teza conține 129 de pagini de text de bază, 40 figuri și 21 tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 62 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: dihidropirimidin-5-carboxilat, tetrahidropirimidotiazin-7-carboxilat, 2-benziliden-3,5-dihidro-2*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-6-carboxilat, condensare, lichid ionic, amestec eutectic.

Scopul lucrării: crearea de noi sisteme catalizate pentru sinteza dihidropirimidin-5-carboxilaților substituiți și dezvoltarea de metode selective pentru transformarea acestora în produse organice heteroatomice necesare pentru studierea dependenței proprietăților de structura substanțelor.

Obiectivele cercetării: determinarea condițiilor optime pentru obținerea dihidropirimidin-5-carboxilaților de etil și utilizarea acestora pentru construirea legăturilor carbon-heteroatom ale derivaților ciclici; determinarea condițiilor optime pentru obținerea compușilor nesaturați din grupul tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-6-carboxilaților și pirimidotiazin-7-carboxilaților, evaluarea relației structură-bioactivitate într-o serie de dihidropirimidin-5-carboxilați substituiți sintetizați.

Noutatea și originalitatea științifică: dezvoltând eficiența sintezei medicamentului monastrol și a dihidropirimidin-5-carboxilați de etil construiți similar, utilizând cantități catalitice de agenți chirali pe bază de acizi (+)-tartaric, galacturonic, citric și pectină slab metoxilată. A fost dezvoltată o metodă regioselectivă pentru sinteza derivaților biciclici ai unei serii de pirimidotiazin-7-carboxilați în condițiile reacției Pechmann.

Problema științifică soluționată: a fost dezvoltată o abordare a unei serii de materiale ionogene necunoscute anterior din seria de imidazoliu și au fost stabilite proprietăți catalitice în producerea de substanțe importante din gruparea etil dihidropirimidin-5-carboxilat.

Semnificația teoretică: noua metodă eficientă dezvoltată pentru prepararea într-un singur pas a 5-(3-hidroxifenil)-7-metil-3-oxo-3,5-dihidro-2*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-6-carboxilaților de etil cu un fragment de 2-benziliden reprezintă o contribuție semnificativă la dezvoltarea fundamentelor chimiei organice.

Valoarea aplicativă: metodele dezvoltate au stat la baza sintezei selective a unei serii de derivați de etil dihidropirimidin-5-carboxilat. Analiza relației „*structură-actiune*” a arătat că substanțele sintetizate posedă citotoxicitate, activitate antibacteriană și fungicidă comparabile cu agenții standard, ceea ce prezintă interes practic pentru studii aprofundate.

Implementarea rezultatelor științifice: metodele de preparare selectivă a derivaților de dihidropirimidin-5-carboxilat și-au găsit aplicații în activitățile de cercetare ale Laboratorului de Sinteza Organică al Institutului de Chimie al Universității de Stat din Moldova și Facultatea de Farmacie a Universității Aristotel din Salonic, Grecia. Datele de bioactivitate au identificat substanțe promițătoare pentru studii aprofundate ulterioare la Centrul de Cercetare a Preparatelor Medicale al Universității de Medicină și Farmacie „*Nicolae Testemițanu*”.

ANNOTATION

Of the thesis entitled "**Synthesis of substituted dihydropyrimidine-5-carboxylates**". Presented by the candidate **Ciobanu Natalia**, for obtaining the degree of Doctor of Chemical Sciences with specialty – **143.01. Organic Chemistry**.

Chisinau, 2025

Structure of the thesis: the thesis is written in Russian and consists of an introduction, five chapters, general conclusions and recommendations, a bibliography of 196 titles and 2 appendices. The thesis contains 129 pages of basic text, 40 figures and 21 tables. The obtained results were published in 62 papers.

Keywords: dihydropyrimidine-5-carboxylate, tetrahydropyrimidothiazine-7-carboxylate, 2-benzylidene-3,5-dihydro-2*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine-6-carboxylate, condensation, ionic liquid, eutectic mixture.

Research purpose: creation of new catalyzed systems for the synthesis of substituted dihydropyrimidine-5-carboxylates and development of selective methods for their transformation into organic heteroatomic products necessary for studying the dependence of properties on the structure of substances.

Research objectives: determination of optimal conditions for obtaining ethyl dihydropyrimidine-5-carboxylates and the use of the latter to construct carbon-heteroatom bonds of cyclic derivatives; determination of optimal conditions for obtaining unsaturated compounds from the group of thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine-6-carboxylates and pyrimidothiazine-7-carboxylates, assessment of the "structure-bioactivity" relationship in a series of synthesized substituted dihydropyrimidine-5-carboxylates.

Scientific novelty and originality: revealing the efficiency of the synthesis of the drug monastrol and similarly constructed ethyl dihydropyrimidine-5-carboxylates using catalytic amounts of chiral agents based on (+)-tartaric, galacturonic, citric acids and low-methoxylated pectin. A regioselective method for the synthesis of bicyclic derivatives of a series of pyrimidothiazine-7-carboxylates under the conditions of the Pechmann reaction has been developed.

The result obtained: an approach to a series of previously unknown ionogenic materials of the imidazolium series was developed and catalytic properties were established in the production of practically important substances from the ethyl dihydropyrimidine-5-carboxylate group.

The theoretical significance: the developed new efficient method for the one-pot preparation of ethyl 5-(3-hydroxyphenyl)-7-methyl-3-oxo-3,5-dihydro-2*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine-6-carboxylates with a 2-benzylidene fragment is a significant contribution to the development of the fundamentals of organic chemistry.

The applicative value: the developed methods formed the basis for the selective synthesis of a series of ethyl dihydropyrimidine-5-carboxylate derivatives. Analysis of the "*structure-property*" relationship showed that the synthesized substances possess cytotoxicity, antibacterial and fungicidal activity comparable to standard agents, which has a practical importance in the course of in-depth research.

Implementation of the results: methods for the selective preparation of dihydropyrimidine-5-carboxylate derivatives have found application in the research activities of the Laboratory of Organic Synthesis at the Institute of Chemistry, State University of Moldova, School of Pharmacy at the Aristotle University of Thessaloniki, Greece. Bioactivity data have identified promising substances for further in-depth studies at the Center for Research of Medical Preparations at the University of Medicine and Pharmacy "*Nicolae Testemitanu*".

CIOBANU NATALIA

**SINTEZA DIHIDROPIRIMIDIN-5-CARBOXILAȚILOR
SUBSTITUIȚI**

143.01. CHIMIE ORGANICĂ

Rezumatul tezei de doctor în științe chimice

Aprobat spre tipar: 10-09-2025

Hartie ofset.

Foi tiparite: 2,5

Formatul hartiei: 60x84 1/16

Tiraj: 35 ex.

Comanda nr: 10-09/2025

“Tipocart-Print” S.R.L.
Str. Pușchin, 22, of. 523, Republica Moldova, Chișinău