

**МОЛДАВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИНСТИТУТ ХИМИИ**

На правах рукописи
УДК:547.792 544.121.4
544.122.4 544.164/165
632.952

ЧОБАНУ НАТАЛЬЯ

**СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ
ДИГИДРОПИРИМИДИН-5-КАРБОКСИЛАТОВ**

143.01 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Диссертация на соискание учёной степени доктора химических наук

Научный руководитель:



Макаев Флюр Зайнутдинович,
доктор хабилитат химических наук,
проф., член-корр. АНМ

Автор:



Чобану Наталья

КИШИНЭУ 2025

**UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA
INSTITUTUL DE CHIMIE**

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-CARBOXILA TILOR
SUBSTITUITI**

143.01 – CHIMIE ORGANICĂ

Teză de doctor în științe chimice

Conducător științific:



Macaev Fliur Zainutdin,
doctor habilitat în științe chimice,
profesor, membru corespondent al AȘM

Autor:



Ciobanu Natalia

CHIȘINĂU, 2025

© Ciobanu Natalia, 2025

СОДЕРЖАНИЕ

АННОТАЦИЯ	6
ADNOTARE	7
ANNOTATION	8
СПИСОК ТАБЛИЦ	9
СПИСОК РИСУНКОВ	11
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ	14
ВВЕДЕНИЕ	15
1. АНАЛИЗ ИЗВЕСТНЫХ МЕТОДОВ СИНТЕЗА ЗАМЕЩЁННЫХ ДИГИДРОПИРИМИДИН-5-КАРБОКСИЛАТОВ И ПУТЕЙ ИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ	22
1.1. Методы получения дигидропиримидин-5-карбоксилатов	22
1.2. Методы получения замещённых дигидропиримидин-5-карбоксилатов	40
1.3. Выводы по главе 1	47
2. КАТАЛИЗИРУЕМЫЙ ИОННЫМИ ЖИДКОСТЯМИ СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ЭТИЛ ДИГИДРОПИРИМИДИН-5- КАРБОКСИЛАТОВ	48
2.1. Синтез и каталитические свойства функционализированных ионных жидкостей имидазолиевого ряда	48
2.2. Катализируемый холин хлоридом синтез функционализированных этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов	62
2.3. Методы синтеза, анализа ионных жидкостей имидазолиевого ряда и исследование каталитических свойств в реакции Биджинелли	71
2.4. Выводы по главе 2	81
3. КАТАЛИЗИРУЕМЫЙ НИТРИЛ И КАРБОКСИФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫМИ ЭВТЕКТИЧЕСКИМИ ЖИДКОСТЯМИ И ПЕКТИНОМ СИНТЕЗ ЭТИЛ ДИГИДРОПИРИМИДИН-5-КАРБОКСИЛАТОВ	82
3.1. Синтез моно- и динитрилфункционализированных эвтектических смесей и исследование их каталитических свойств в реакции Биджинелли	82
3.2. Синтез карбоксифункционализированных эвтектических смесей и сравнение каталитических свойств с метоксилированным пектином в реакции Биджинелли	91
3.3. Методика синтеза и анализа нитрилфункционализированных эвтектических смесей и исследование каталитических свойств в реакции Биджинелли	100
3.4. Выводы по главе 3	104
4. ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ МОНАСТРОЛА	106
4.1. Общая методика синтеза, анализа продуктов гетероциклизации монастрола	110
4.2. Выводы по главе 4	116
5. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ	117
5.1. Оценка антимикробной активности	117
5.2. Оценка противогрибковой активности	120
5.3. Молекулярный докинг	122

5.4. Оценка цитотоксичности соединений	124
5.5. Выводы по главе 5	126
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ	128
БИБЛИОГРАФИЯ	130
ПРИЛОЖЕНИЯ	153
<i>Приложение 1. МЕТОДЫ СИНТЕЗА И АНАЛИЗА ЗАМЕЩЕННЫХ ДИГИДРОПИРИМИДИН-5-КАРБОКСИЛАТОВ</i>	153
<i>Приложение 2. ДИПЛОМЫ КОНФЕРЕНЦИИ И ИННОВАЦИОННЫХ ВЫСТАВОК</i>	186
ДЕКЛАРАЦИЯ ОБ ОТВЕТСТВЕННОСТИ	194
CV АВТОРА	195

АННОТАЦИЯ

Диссертация «Синтез замещенных дигидропиримидин-5-карбоксилатов», представленная кандидатом - **Чобану Наталья**, на соискание степени доктора химических наук по специальности – **143.01. Органическая химия**.
Кишинэу, 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 таблицы, 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 замещенных дигидропиримидин-5-карбоксилатов и разработки селективных методов их трансформации в органические гетероатомные продукты, необходимых 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 замещенных 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 имидазолиевого 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 сопоставимый 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 Фармазии Университета Аристотеля Салонники, Греция. Данные по биоактивности выявили перспективные вещества для дальнейших углубленных исследований в Центре Исследования Медицинских Препаратов Университета Медицины и Фармазии «*Николае Тестемицану*».

ADNOTARE

La teza cu titlul ”Sinteza dihidropirimidin-5-carboxilaților substituiți”, înaintată de către candidatul – **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 Pechman.

Problema științifică soluționată: a fost dezvoltată o abordare a unei serii de materiale ionogene necunoscute anterior din seria 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 dihidropirimidină-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 Pechman 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 of the Institute of Chemistry, State University of Moldova, School of Pharmacy of 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 of the University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu".

СПИСОК ТАБЛИЦ

Таблица 1.1.1. Влияние количества нано- γ - $\text{Fe}_2\text{O}_3\text{-SO}_3\text{H}$ на образование метил-дигидропиримидин-5-карбоксилата 26а	29
Таблица 1.1.2. Влияние количества VImCl и NbCl_5 на образование этил дигидропиримидин-5-карбоксилата 7а	33
Таблица 1.1.3. Влияние количества нитрата L-пролина и природы растворителя на образование этил дигидропиримидин-5-карбоксилата 7b	36
Таблица 1.1.4. Влияние количества $[\text{VIm}(\text{SO}_3\text{H})\text{OTf}]$ и природы растворителя на образование вещества 7а	37
Таблица 1.1.5. Влияние количества трифторацетата 1-бутил-3-карбоксиметилбензотриазолия и природы растворителя на образование вещества 7а	38
Таблица 2.1.1. Влияние количества йодида диметилимидазолия и природы растворителя на образование монастрола и оксоаналога	51
Таблица 2.1.2. Влияние количества бромиды 1-(2-этилкарбонитрил)-3-пропил-1 <i>H</i> -имидазол-3-ия и природы растворителя на образование этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов	54
Таблица 2.1.3. Влияние количества гексафторфосфата 1-(2-этилкарбонитрил)-3-пропил-1 <i>H</i> -имидазол-3-ия и времени реакции на образование этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов	58
Таблица 2.1.4. Влияние количества гексафторфосфата 1,3-бис(2-цианоэтил)-1 <i>H</i> -имидазол-3-ия и времени реакции на образование этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов	61
Таблица 2.2.1. Влияние количества холин хлорида, растворителя и времени реакции на образование этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов	64
Таблица 2.2.2. Результаты повторного использования 25 моль% холин хлорида в синтезе этил дигидропиримидин-5-карбоксилата 26о	70
Таблица 3.1.1. Влияние количества эвтектической смеси 83, растворителя и времени реакции на образование этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов	84
Таблица 3.1.2. Влияние количества эвтектической смеси 84, растворителя и времени реакции на образование этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов	86
Таблица 3.1.3. Влияние количества эвтектической смеси 86, растворителя и времени реакции на образование этил дигидропиримидин-5- карбоксилатов	88

Таблица 3.1.4. Влияние количества эвтектической смеси 88, 89, 90 растворителя и времени реакции на образование этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов	90
Таблица 3.2.1. Влияние количества эвтектических смесей 92, 93, 96-98, растворителя и времени реакции на образование этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов	93
Таблица 3.2.2. Влияние количества моно- и двухосновных карбоксифункционированных эвтектических смесей, галактурановой кислоты, лимонной кислоты, низкометоксилированного пектина, растворителя и времени реакции на образование монастрола	98
Таблица 3.2.3. Влияние растворителя на выход монастрола при повторном использовании низкометоксилированного пектина	100
Таблица 5.1.1. Антибактериальная активность веществ в мкг/мл	118
Таблица 5.2.1. Противогрибковая активность веществ в мкг/мл	120
Таблица 5.4.1. Цитотоксичность соединений (IC_{50} , μM), А - этопозид, В – нокодазол	125

СПИСОК РИСУНКОВ

Рис. 1.1.1. Синтез дигидропиримидин-5-карбоновых кислот и амидов, катализируемый NH_4Cl , NaHCO_3	23
Рис. 1.1.2. Синтез тиофензамещённых дигидропиримидин-5-карбоксилатов	24
Рис. 1.1.3. Синтез дигидропиримидин-5-карбоксилатов, катализируемый нано- $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-SO}_3\text{H(X)}$ и WSi/A15(Y)	26
Рис. 1.1.4. Механо-химический и катализируемый Fe(III) /бентонит, MNPs-IL-HSO_4 синтез этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов	30
Рис. 1.1.5. Механо-метод синтеза этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов	34
Рис. 1.1.6. Синтез дигидропиримидин-5-карбоксилатов, катализируемый нитратом <i>L</i> -пролина, ацетатом триэтиламония $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{CH}_3\text{CO}_2]$, $[\text{BMIm}(\text{SO}_3\text{H})\text{OTf}]$ -карбоксилатов	35
Рис. 1.1.7. Синтез дигидропиримидин-5-карбоксилатов, катализируемый трифторацетатом 1-бутил-3-карбоксиметил-бензотриазолия	39
Рис. 1.2.1. Синтез конденсированных дигидропиримидинонов и -тионов, катализируемый хлоридом 1-сульфопиридиния	40
Рис. 1.2.2. Катализируемый синтез конденсированных дигидропиримидинонов и (тионов) на основе тиобарбитуровой кислоты	41
Рис. 1.2.3. Синтез конденсированных дигидропиримидинтионов и соответствующих тиоэфиров	42
Рис. 1.2.4. Катализируемая $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ трёхкомпонентная реакция циклоконденсации новых производных октагидрохиназолинона	43
Рис. 1.2.5. Микроволновой синтез производных тиазолопиримидина	44
Рис. 1.2.6. Синтез производных метил тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилатов	46
Рис. 2.1.1. Синтез йодида 1,3-диметилимидазолия	48
Рис. 2.1.2. Синтез монастрола и его оксоаналога, катализируемый йодидом диметилимидазолия	50
Рис. 2.1.3. Синтез 1- <i>N</i> -цианоэтилимидазола и его производных	52
Рис. 2.1.4. Синтез этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов катализируемый бромидом 1-(2-этилкарбонитрил)-3-пропил-1 <i>H</i> -имидазол-3-ия	53
Рис. 2.1.5. Синтез тетрафторбората 1-(2-этилкарбонитрил)-3-пропил-1 <i>H</i> -имидазол-3-ия	55

Рис. 2.1.6. Синтез этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов, катализируемый тетрафтороборатом 1-(2-этилкарбонитрил)-3-пропил-1 <i>H</i> -имидазол-3-ия	55
Рис. 2.1.7. Синтез гексафторфосфата 1-(2-этилкарбонитрил)-3-пропил-1 <i>H</i> -имидазол-3-ия	56
Рис. 2.1.8. Синтез этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов, катализируемый гексафторфосфатом 1-(2-этилкарбонитрил)-3-пропил-1 <i>H</i> -имидазол-3-ия	57
Рис. 2.1.9. Синтез гексафторфосфата 1,3-бис(2-цианоэтил)-1 <i>H</i> -имидазол-3-ия	59
Рис. 2.1.10. Синтез этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов, катализируемый гексафторфосфатом 1,3-бис(2-цианоэтил)-1 <i>H</i> -имидазол-3-ия	59
Рис. 2.2.1. Катализируемый холин хлоридом синтез этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов	63
Рис. 3.1.1. Синтез эвтектических смесей на основе гексафторфосфата 1,3-бис(2-цианоэтил)-1 <i>H</i> -имидазол-3-ия	83
Рис. 3.1.2. Синтез дигидропиримидин-5-карбоксилатов, катализируемый эвтектической смесью 83, 84, 86, 88, 89, 90	83
Рис. 3.1.3. Синтез эвтектической смеси на основе тиомочевины и хлорида 1-(2-цианоэтил)-3-(цианометил)-1 <i>H</i> -имидазол-3-ия	87
Рис. 3.1.4. Синтез эвтектических смесей на основе гексафторфосфата 3-(цианометил)-1-метил-1 <i>H</i> -имидазол-3-ия	89
Рис. 3.2.1. Синтез эвтектических смесей на основе хлорида 3-карбоксиметил-1-метил-1 <i>H</i> -имидазол-3-ия	91
Рис. 3.2.2. Катализируемый эвтектическими смесями 92, 93, 96-98 синтез дигидропиримидин-5-карбоксилатов	92
Рис. 3.2.3. Синтез эвтектической смеси на основе <i>N</i> -метилимидазола и винной кислоты	95
Рис. 3.2.4. Спектры ¹⁵ N <i>N</i> -метилимидазола 69 и эвтектической смеси 100	95
Рис. 3.2.5. Структура низкометоксилированного пектина 104, <i>D</i> -галактуроновой 103 и лимонной 102 кислот	97
Рис. 4.0.1. Реакция монастрола с ацетоуксусным эфиром в среде серной кислоты	106
Рис. 4.0.2. Возможный механизм образования тетрагидропиримидотиазин-7-карбоксилатов	107
Рис. 4.0.3. Синтез продуктов гетероциклизации монастрола 28к	109
Рис. 5.2.1. Антибиоплёночная активность веществ в процентах	122

Рис. 5.3.1. Молекулярный докинг взаимодействия веществ 7b и 32c в <i>E. coli</i> MurB ...	123
Рис. 5.3.2. Молекулярный докинг взаимодействия вещества 71 в ланостерол-14- α -деметилазе <i>C. albicans</i> (CYP51ca)	124
Рис. 5.3.3. Молекулярный докинг взаимодействия вещества 71 и кетоконазола в ланостерол-14- α -деметилазе <i>C. albicans</i> (CYP51ca)	124

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ

Ac – ацетил	ИК – инфракрасный
Ar – арил	ТСХ – тонкослойная хроматография
Bu – бутил	δ_H – химический сдвиг ЯМР 1H
COSY - корреляционная спектроскопия	δ_C – химический сдвиг ЯМР ^{13}C
DMAP - 4-диметиламинопиридин	ν – частота излучения/поглощения
DMFA – <i>N,N</i> -диметилформамид	кат. – катализатор
Et – этил	$T_{комн}$ – комнатная температура
Me – метил	$T_{кип}$ – температура кипения
OKCOH - диперсульфат калия ($K_2S_2O_8$)	т. пл. – температура плавления
MBO - микроволновое облучение	s – синглет
HMBC – гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия	d – дублет
HSQC – гетероядерная одноквантовая корреляционная спектроскопия	t – триплет
NOESY – ядерная спектроскопия с эффектом Оверхаузера	k – квартет
Ph – фенил	m – мультиплет
<i>p</i> -TSA- <i>n</i> -толуолсульфоновая кислота	дд – дублет дублетов
R – радикал	тд – триплет дублетов
DMCO – диметилсульфоксид	УЗ – ультразвук
	уш.с. – уширенный синглет
	экв. – моль-эквивалент
	ЯМР - ядерный магнитный резонанс

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и значимость темы

Микробные инфекции занимают одно из лидирующих причин смерти людей, и ожидается, что к 2050 году это число вырастет до 10 миллионов. Известно, что штаммы бактерий и грибов с множественной лекарственной устойчивостью существуют из-за неправильного использования современных противомикробных препаратов как для лечения инфекций человека, так и при их неправильном использовании в растениеводстве и животноводстве. В качестве одной из важнейших проблем в области естественных и технических наук рассматривается разработка новых лекарственных средств и препаратов для лечения наиболее распространённых микробных инфекций и онкологических заболеваний. В последнем случае, это большая группа патологий, сопровождающаяся образованием доброкачественных и злокачественных опухолей в организме. С развитием биохимии и расшифровкой химических составляющих органических структур стало очевидно, какую значимую роль играют пиримидины в жизни человека, поскольку пиримидиновый фрагмент входит в состав множества жизненно важных органических соединений. Это, в свою очередь, обусловило необходимость поиска новых синтетических лекарств. В последние десятилетия производные дигидропиримидинов продемонстрировали широкий спектр биологических эффектов, включая противовирусные, противоопухолевые, антибактериальные и противовоспалительные действия. Таким образом, необходимость открытия новых веществ с лучшими профилями противомикробной и противоопухолевой активности является острой необходимостью.

По-прежнему, большое внимание специалистов привлекает химия 3,4-дигидропиримидинов, что объясняется широким спектром физиологического действия многих из них, а также тем, что их производным отводится важная роль в поддержании жизненных процессов в животном и растительном мире. Следует отметить, что на сегодняшний день значительное место отводится исследованиям 4-арил-2-тиоксо(оксо)-пиримидин-5-карбоксилатов. Лекарственные препараты на основе этих соединений обладают кардиотропным, противовирусным, противотуберкулезным действием и успешно применяются в медицинской практике. Из существующих важных задач, при синтезе 4-арил-2-тиоксо(оксо)-пиримидин-5-карбоксилатов в условиях реакции Биджинелли, следует отметить разработку одnoreакторных методов синтеза с использованием недорогих регенерируемых катализаторов, в том числе для получения

энантиомерно-обогащённых 4-арилзамещённых дигидропиримидинов. В последнее десятилетие появилась новая концепция, так называемой, «зеленой химии», пропагандирующая производство химической продукции нетоксичной для человека и окружающей среды и возможности использования возобновляемого органического сырья. Одним из перспективных направлений исследований сегодняшнего дня является химия расплавов солей, которые принято называть «ионными жидкостями». Ионные жидкости являются в большинстве случаев азотсодержащими органическими веществами, за исключением производных фосфора, на долю которых приходится не более 10% от общего количества описанных в литературе специфичных жидкостей. Ионные жидкости на основе 1*H*-имидазола представляют собой одну из представительных и интересных по свойствам группу веществ. Следует отметить, что свойства и поведение таких жидкостей при использовании их в качестве растворителей или катализаторов, сильно отличаются от свойств молекулярных жидкостей. Усилия химиков были направлены на разработку «зелёных растворителей» из группы «ионных жидкостей», однако, некоторые исследования выявили ограничения «ионных жидкостей», такие как: токсичность, низкая биоразлагаемость, высокая стоимость. Чтобы преодолеть эти ограничения появился новый класс «зелёных растворителей» - «эвтектические растворители». Эвтектические растворители получают из дешёвых, возобновляемых и биоразлагаемых компонентов. Они обладают ценными свойствами: легко хранятся, не нуждаются в очистке, стабильны, нелетучи, их можно регенерировать и использовать повторно. Благодаря этим свойствам эвтектические растворители находят применение в различных областях, таких как: органический синтез, электрохимия, биокатализ, синтез полимеров и наноматериалов.

В своей работе по синтезу дигидропиримидин-5-карбоксилатов мы задались целью использовать в качестве исходных доступные, дешёвые и высокореакционноспособные вещества, как: ацетоуксусный эфир, мочевины, тиомочевины ароматические бензальдегиды. Несмотря на многогранность исследований замещённых дигидропиримидин-5-карбоксилатов, до настоящего времени не было систематических работ по синтезу с участием каталитической системы на основе (+)-винной кислоты, холин хлорида, ионных жидкостей имидазолиевого ряда, метоксилированного пектина, позволяющих влиять на хемо- и стереоселективность реакции Биджинелли, что является актуальной и перспективной задачей. Использование дигидропиримидин-5-карбоксилатов для разработки способов синтеза новых производных можно рассматривать в качестве удобных объектов изучения ряда теоретических проблем: взаимное влияние природы 4-

арилзамещённой группы и дигидропиримидинового цикла как на реакционную способность и хемоселективность в условиях реакций енолизации, замещения и присоединения, так и для изучения зависимости биологических свойств от структуры. Этим определяется актуальность темы настоящего исследования.

Данный цикл исследований был выполнен в лаборатории органического синтеза института химии Молдавского Государственного Университета и являлся частью научных исследований в рамках следующих проектов:

1. Исследование вторичных метаболитов из местных природных источников и использование их прикладного потенциала на основе расширения молекулярного разнообразия с множественной функциональностью (MetNatVal) № 010601. 2024-2027 гг.
2. Проект прикладных исследований «Гибридные материалы, функционализированные карбоксильными группами, на основе растительных метаболитов с активностью против патогенов человека и вредителей сельского хозяйства» № 20.80009.5007.17 в рамках государственной программы 2020-2023 гг.
3. Институциональный проект прикладных исследований «Вода как среда для конструирования химиотерапевтических веществ» № 15.817.02.17А. 2015-2018 гг.
4. Институциональный проект фундаментальных исследований «Исследования структурного и стереоселективного синтеза полифункциональных органических соединений, в том числе, азотсодержащих с различными полезными свойствами для фармацевтики и сельского хозяйства» № 11.817.08.20F. 2011-2014 гг.
5. Международный билатеральный проект прикладных исследований «Синтез и оценка *in vitro* / *in vivo* новых конъюгатов с антимикробной активностью». №16.80013.5007.05/Ro. Программа научно-технического сотрудничества между Академией Наук Молдовы и Национальным Управлением по Научным Исследованиям и Инновациям в Румынии (ANCSI). 2016-2018 гг.

Цель работы

Целью данной работы является создание новых каталитических систем на основе (+)-винной кислоты, холин хлорида, ионных жидкостей имидазольевого ряда, метоксилированного пектина для разработки методов синтеза замещённых дигидропиримидин-5-карбоксилатов, изучение их строения и свойств. Помимо этого планировалось осуществить синтезы как дигидро-2*H*-тиазоло[3,2-

а]пиримидин-6-карбоксилата с активированной метиленовой группой, так и α,β -ненасыщенных веществ из группы арилиден-3-оксо-5-арил-3,5-дигидро-2*H*-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилатов необходимых для изучения зависимости биологических свойств от структуры веществ.

Основные задачи работы

В соответствии с поставленной целью диссертационной работы, были определены следующие задачи:

- разработка схем синтеза новых эвтектических смесей на основе функционализированных ионных жидкостей имидазолиевого ряда;
- исследование активности, селективности и стабильности (+)-винной, галактуроновой, лимонной кислот, холин хлорида и синтезированных эвтектических смесей в условиях реакции Биджинелли;
- определение оптимальных условий получения замещённых дигидропиримидин-5-карбоксилатов и использование последних для построения конденсированных гетероциклических производных;
- выявление органокаталитических свойств метоксилированного пектина для разработки метода синтеза вещества монастрола - ингибитора митотического кинезина Eg5;
- изучение одnoreакторного взаимодействия замещённых дигидропиримидин-5-карбоксилатов с ароматическими альдегидами и монохлоруксусной кислотой;
- оценка взаимосвязи *«структура - противомикробная и противоопухолевая активность»* в ряду синтезированных замещённых дигидропиримидин-5-карбоксилатов.

Гипотеза исследования

Одним из перспективных направлений исследований сегодняшнего дня является химия расплавов, которые принято называть «эвтектические смеси», которые открывают новые возможности в органическом синтезе: подбором подходящей комбинации катиона и аниона, можно в широких пределах регулировать полярность, сольватирующую способность, каталитические свойства и тем самым влиять на селективность реакции. Исследования данной работы основывались на предполагаемой возможности селективного получения замещённых дигидропиримидин-5-карбоксилатов с использованием как

карбоксифункционализированных «эвтектических смесей», так и природных низко- и высокомолекулярных органических кислот. Для исследования каталитических свойств эвтектических смесей, синтезированных на основе солей имидазола и мочевины/тиомочевины может быть использована реакция Биджинелли, в результате которой получают 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-оны(тионы), в том числе и этил 4-(3-гидроксифенил)-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат.

Этил 4-(3-гидроксифенил)-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат, с тривиальным названием монастрол, является цитотоксическим средством против меланомы, рака почек, молочной железы, яичников и используется для получения противораковых, антипролиферативных, противоопухолевых препаратов. Монастрол регулирует обмен кальция в миокарде и участвует в митозах. Разработка нового асимметричного синтеза S-монастрола (энантиомера с более высокой биологической активностью) представляет собой актуальную тему. Структурной особенностью 4-арил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилатов является наличие тиоксо-группы, которая при взаимодействии с монохлоруксусной кислотой, может привести к продукту S-алкилирования с одновременной внутримолекулярной циклизацией с образованием дигидро-2*H*-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилата с активированной метиленовой группой, тогда как взаимодействие последней группы с альдегидами может привести к образованию α,β -ненасыщенных веществ из группы арилиден-3-оксо-5-арил-3,5-дигидро-2*H*-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилатов, перспективных для исследований оценки взаимосвязи «структура-противомикробная и противоопухолевая активность».

Обзор и обоснование выбранных методов исследования

В ходе выполнения работы применялись методы тонкого органического синтеза, определяемые целями и задачами исследования — как для создания карбоксифункционализированных эвтектических смесей и сравнительного изучения их каталитических свойств при синтезе замещённых дигидропиримидин-5-карбоксилатов, так и для развития методологии одnoreакторного синтеза полициклических гетеросистем на их основе. Эвтектический растворитель представляет собой смесь двух или трёх веществ, которые за счет водородных связей образуют эвтектическую смесь. Полученное вещество имеет температуру плавления значительно ниже температуры плавления каждого из компонентов в отдельности. Ожидаемая высокая депрессия температуры плавления может

приводить к тому, что большинство эвтектических растворителей будут жидкими или плавиться до 150°C.

Систематические исследования по созданию новых каталитических систем на основе холин хлорида, ионных жидкостей имидазолиевого ряда, метоксилированного пектина помогут установить оптимальные условия хемо- и стереоселективности образования 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-он(тионов). Это так же важно и в исследовании области применения «эвтектических смесей» на основе природной винной кислоты для органокатализируемого синтеза энантиомернообогащенного вещества монастрола.

Для контроля за ходом реакции использовалась ТСХ – тонкослойная хроматография. Синтезированные замещённые дигидропиримидин-5-карбоксилаты и их производные выделялись и очищались путём перекристаллизации и колоночной хроматографии. Для установления структуры и определения чистоты химических соединений применялся ряд физико-химических методов анализа, таких как, инфракрасная спектроскопия ИК, ЯМР-спектроскопия, элементный анализ.

Краткое описание работы

В ВВЕДЕНИИ изложены обоснование актуальности темы исследования, цель и основные задачи работы, гипотеза исследования, обзор и обоснование выбранных методов исследования, краткое содержание работы.

АНАЛИЗ ИЗВЕСТНЫХ МЕТОДОВ СИНТЕЗА ЗАМЕЩЁННЫХ ДИГИДРОПИРИМИДИН-5-КАРБОКСИЛАТОВ И ПУТЕЙ ИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ. Глава посвящена литературному обзору стратегии синтеза замещённых дигидропиримидин-5-карбоксилатов и путей их превращений, опубликованных в книгах и научных журналах. Глава состоит из двух параграфов. В первом параграфе сравниваются методы получения замещённых дигидропиримидин-5-карбоксилатов циклизацией предшественников. Во втором параграфе обсуждаются методы получения и свойства производных дигидропиримидин-5-карбоксилатов и выводы по главе.

КАТАЛИЗИРУЕМЫЙ ИОННЫМИ ЖИДКОСТЯМИ СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ЭТИЛ ДИГИДРОПИРИМИДИН-5-КАРБОКСИЛАТОВ. Данная глава состоит из четырех параграфов. Первый параграф посвящен синтезу и изучению каталитических свойств функционализированных ионных жидкостей имидазолиевого ряда. Второй параграф посвящён данным собственных исследований по синтезу функционализированных этил дигидропиримидин-5-

карбоксилатов, катализируемых холин хлоридом. В третьем параграфе обсуждаются методы синтеза и анализа ионных жидкостей имидазолиевого ряда и их каталитических свойств в реакции Биджинелли, а четвёртый параграф посвящён выводам по главе.

КАТАЛИЗИРУЕМЫЙ НИТРИЛ И КАРБОКСИФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫМИ ЭВТЕКТИЧЕСКИМИ ЖИДКОСТЯМИ И ПЕКТИНОМ СИНТЕЗ ЭТИЛ ДИГИДРОПИРИМИДИН-5-КАРБОКСИЛАТОВ. В главе представлены результаты исследований по сравнительному синтезу карбокси- и нитрилфункционализированным эвтектическим веществам. Исследование каталитических свойств карбокси- и нитрилфункционализированных эвтектических веществ, низкометоксилированного пектина в реакции Биджинелли.

ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ МОНАСТРОЛА. Глава посвящена обсуждению собственных результатов по исследованию селективности гетероциклизации монастрола, а также методам синтеза и анализа продуктов реакции и представлены выводы по главе.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ. Глава включает результаты оценки взаимосвязи «структура - биоактивность» в ряду синтезированных этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов, а также выводы.

1. АНАЛИЗ ИЗВЕСТНЫХ МЕТОДОВ СИНТЕЗА ЗАМЕЩЁННЫХ ДИГИДРОПИРИМИДИН-5-КАРБОКСИЛАТОВ И ПУТЕЙ ИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ

Производные пириимидина представляют собой одну из многочисленных групп гетероциклических фрагментов биологически активных веществ, как например, оснований нуклеиновых кислот ДНК и РНК: цитозин, урацил и тимин. Среди синтетических производных дигидропириимидинов, широко используемых в антивирусной, противовоспалительной, антидепрессивной и других видов терапии [1-15], следует выделить арилзамещённые дигидропириимидины, природа заместителей которых, определяется выбором исходных реагентов. Конденсированные дигидропириимидин-2(1*H*)-оны(тионы) нашли развитие в исследованиях, связанных с созданием новых методов синтеза биологически активных гетероциклов и химией материалов [16-23]. Литературные данные по синтезу дигидропириимидин-5-карбоксилатов ранее были обобщены в монографиях [24,25], а также серии обзорных статей [26-36]. В этом обзоре основное внимание будет уделено методам синтеза дигидропириимидин-5-карбоксилатов и конденсированных гетероциклов, опубликованных за последние 10 лет. Разработка подходов для получения новых представителей этого типа гетероциклических соединений представляет интерес, как для развития синтетической органической химии, так и для медицинской химии и химии материалов.

1.1. Методы получения дигидропириимидин-5-карбоксилатов

Удобным методом получения 3,4-дигидропириимидин-2(1*H*)-онов(тионов), в том числе биологически активных, является катализируемый минеральными и органическими кислотами или кислотами Люиса, одnoreакторный синтез на основе мочевины (тиомочевины), альдегидов и β -дикарбонильных веществ [24-31].

В последнее время растет интерес к разработке низкомолекулярных непептидных ингибиторов фермента, расщепляющий β -амилоид (BACE-1, β -секретаза) на одинаковые по величине полипептиды, которые не являются патогенными и не обладающих склонностью к агрегации, образованию или отложению амилоидных бляшек в паренхиме мозга, что является одной из причин развития болезни Альцгеймера [37-40].

С целью поиска низкомолекулярных непептидных ингибиторов фермента, расщепляющего β -амилоид, авторами работы [41] исследовались оптимальные условия

формирования дигидропиримидин-5-карбоксилатов согласно приведенной схеме на рисунке 1.1.1.

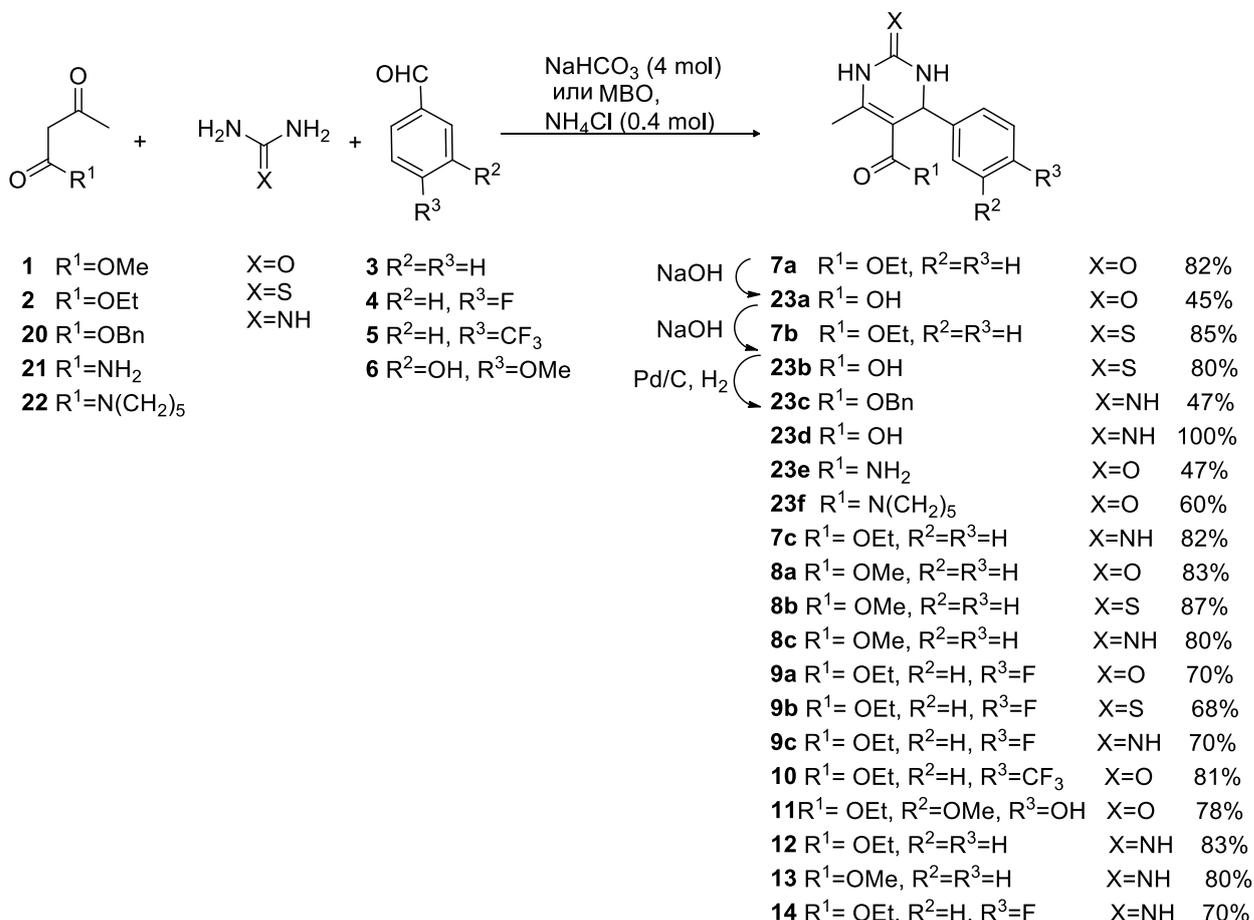


Рис. 1.1.1. Синтез дигидропиримидин-5-карбоновых кислот и амидов, катализируемый NH₄Cl, NaHCO₃

Синтетические работы начались с получения 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-онов **7a**, **8a**, **9a**, **10**, **11** и, соответствующих тионов **7b**, **8b**, **9b** взаимодействием дикарбонильных соединений **1**, **2**, с бензальдегидом **3**, 4-фтор-бензальдегидом **4**, 4-(3-фторметил)-бензальдегидом **5**, ванилином **6**, с мочевиной или тиомочевиной, соответственно, при 100°C в течение трёх часов в присутствии хлорида аммония без использования растворителя.

Природа заместителя R¹, R², R³ практически не влияла на выход дигидропиримидин-5-карбоксилатов **7a-7c**, **8a-8c**, **10**, **11** (82%, 85%, 82%, 83%, 87%, 80%). Наличие фтора в исходном бензальдегиде **4** негативно повлияло на образование веществ **9a-9c**, что нашло отражение в выходах, которые составили 70%, 68% и 70%, соответственно.

2-Иминоаналоги **12-14** были получены с выходом 83%, 80% и 70%, соответственно, в условиях микроволнового облучения при 120°C этанольного раствора бензальдегида **3**, 4-фтор-бензальдегида **4**, соответствующего кетоэфира, гидрохлорида гуанидина с NaHCO_3 .

Авторами, также, синтезирована серия тиофенфункционализированных 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-онов **15, 16, 17, 18, 19a, 19b** (Рис. 1.1.2).

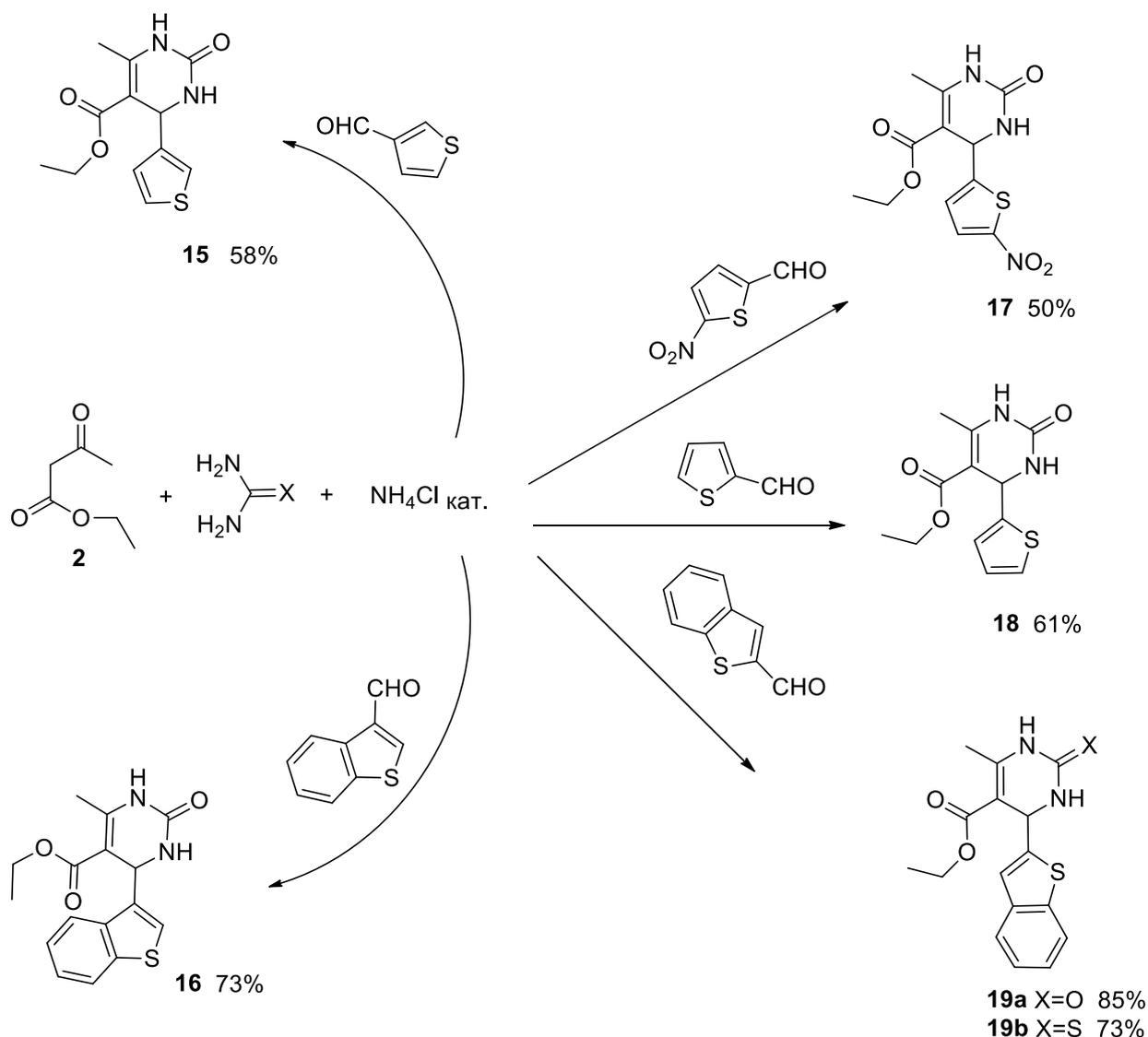


Рис. 1.1.2. Синтез тиофензамещённых дигидропиримидин-5-карбоксилатов

Установлено, что наличие тиофенового фрагмента в исходном альдегиде негативно влияло на образование продуктов реакции, что нашло отражение в выходах, которые составили 58% (дигидропиримидин-5-карбоксилат **15**), 73% (дигидропиримидин-5-карбоксилат **16**), 50% (дигидропиримидин-5-карбоксилат **17**), 61% (дигидропиримидин-5-

карбоксилат **18**), соответственно. Замена тиомочевины на мочевины в реакции циклизации с участием бензо[*b*]тиофен-2-карбальдегида привело к увеличению на 12% выхода целевого продукта **19a** по сравнению с гомологом **19b**.

Общим предшественником 4-фенилзамещённых дигидропиримидин-5-карбоновых кислот **23a**, **23b** и амидов **23e**, **23f** является бензальдегид **3** (Рис. 1.1.1).

Синтез карбоновых кислот **23a**, **23b** на заключительном этапе включал гидролиз эфиров **7a**, **7b** с выходом 45% и 80%, соответственно.

Для приготовления 2-иминоаналога **23d** предложено первоначально воспользоваться реакцией гетероциклизации бензил-3-оксобутаноата **20** с гидрохлоридом гуанидина и бензальдегидом **3** по реакции Биджинелли до вещества **23c** (выход 47%). Показано, что в реакции гидрогенолиза продукта **23c** водородом, в присутствии каталитических количеств 10% Pd/C, происходит разрыв связи углерод-кислород с образованием целевой кислоты **23d** (выход 100%).

В заключении, следует упомянуть синтез 6-метил-2-оксо-4-фенил-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксамиды **23e** и 6-метил-4-фенил-5-(пиперидин-1-карбонил)-3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-она **23f** в аналогичных условиях, исходя из 3-оксобутанамиды **21** и 1-(пиперидин-1-ил)-бутан-1,3-диона **22** с выходом 47% и 60%, соответственно.

Синтезированные вещества были проверены *in vitro* на предмет ингибирования β-секретазы. Большинство соединений оказались активными, а их IC₅₀ находилась в диапазоне 100 нМ - 50 мМ.

Обнаружено, что кремневольфрамовая кислота (WSi), закрепленная на Амберлист-15 (A-15) [42], катализирует одnoreакторный синтез полициклических веществ, в том числе, метиловый эфир дигидропиримидин-5-карбоновой кислоты **26a** [43] согласно рисунку 1.1.3.

Первоначально определён уровень каталитической активности кислот Льюиса на основном носителе с использованием CuI на Амберлист-A21, катализаторы с использованием монтмориллонита глины, кислоты Льюиса на нейтральном носителе с использованием CuI на нейтральном оксиде алюминия и гетерополикислоты на модельной реакции взаимодействия метил ацетоацетата **1** с бензальдегидом **3** и мочевиной при кипячении в этилацетате.

Из всех этих категорий гетерополикислоты оказались лучшими катализаторами в целом, тогда как основные условия (катализатор CuI-A21) не дали никакого результата. Невысокой активностью обладали катализаторы из группы монтмориллонитовой глины

(алюмосиликаты) с общей формулой $\text{Al}_2\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$. Более эффективным был катализ с использованием CuI на нейтральном оксиде алюминия, который действовал как кислота Льюиса из-за его амфотерных свойств. Лучшим катализатором является кремневольфрамовая кислота, нанесенная на Амберлист-15 (WSi/A15) (выход 70%).

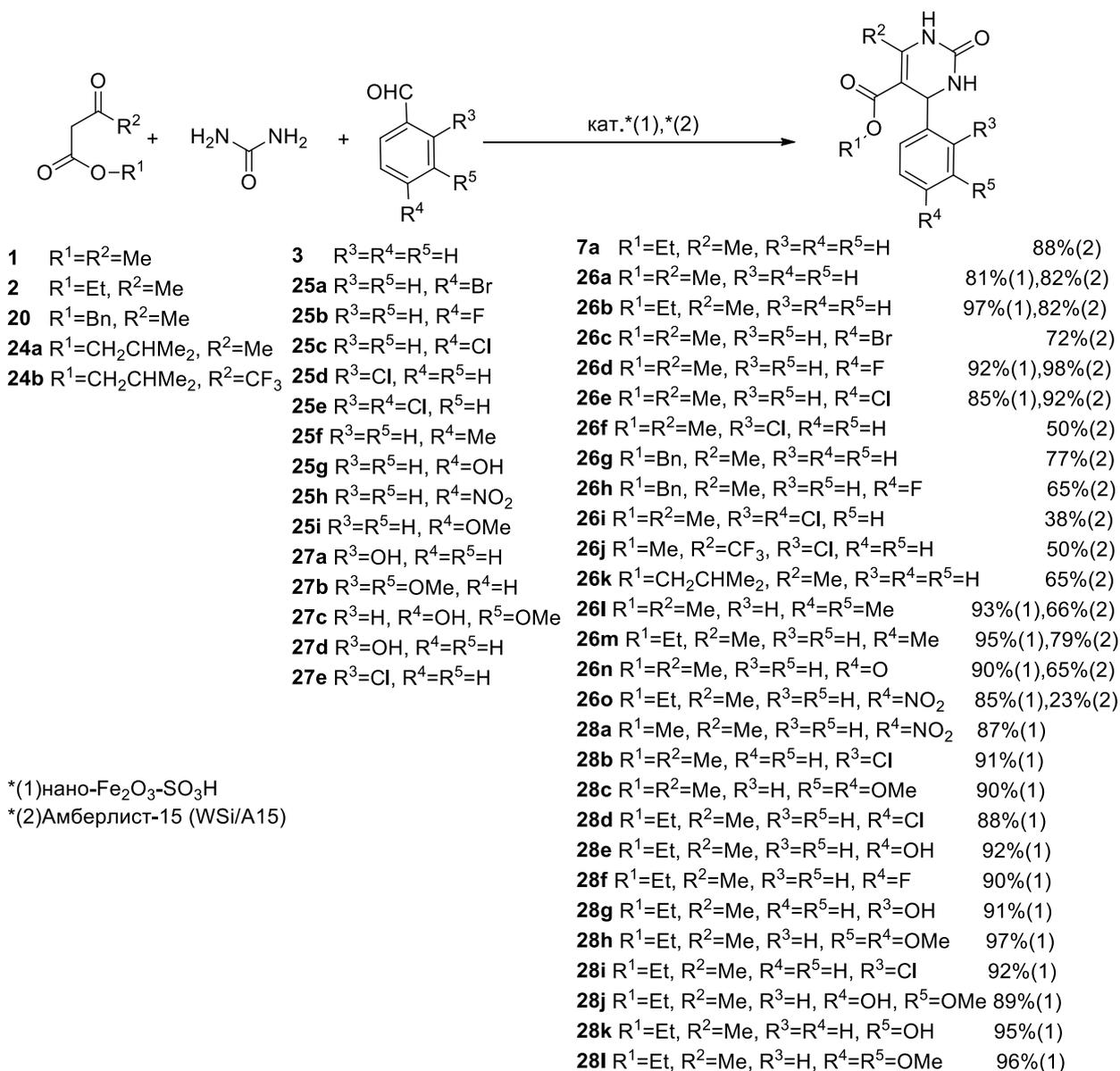


Рис. 1.1.3. Синтез дигидропиримидин-5-карбоксилатов, катализируемый нано- $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-SO}_3\text{H(X)}$ и WSi/A15(Y)

Кремневольфрамовая кислота на оксиде алюминия ($\text{WSi/Al}_2\text{O}_3$) и фосфорновольфрамовая кислота, нанесенная на кремнезём (PW/SiO_2), дали аналогичные результаты. Из-за порошковой природы этого носителя интерес исследователей был

сосредоточен на кремневольфрамовой кислоте, нанесенной на Амберлист-15, которую, благодаря своей шарикообразной природе, легче отделять и, как следствие, удобен для повторного использования.

Исследования проводились при различных температурах, соотношениях реагентов, времени, в растворителях этаноле и в этилацетате, и без растворителей. При проведении реакции в кипящем этаноле наблюдали сокращение времени реакции и увеличение выхода по сравнению с реакцией в этилацетате. Аналогичная тенденция наблюдалась при температуре до 90°C в отсутствии растворителя. Увеличение количества катализатора оказало положительное влияние на протекание реакции, что нашло отражение на повышении выхода целевого продукта **26a**. Наилучший результат (выход 82%) получен в условиях без растворителя в течение 4,5 часов используя 0,05 г/ммоль катализатора WSi/A-15. Следует отметить, что сама кремневольфрамовая кислота дала хороший результат (выход 78%), однако, её не удалось выделить после реакции. С другой стороны, когда реакцию проводили с использованием только Амберлист-15, выход, также, снизился с одновременным увеличением времени реакции. Авторы использовали различные кетоэфиры **1, 2, 20, 24a, 24b** и альдегиды **3, 25a, 25b, 25c, 25d, 25e, 25e, 25f, 25g, 25h, 25i, 25j, 25k, 25l, 25m, 25n, 25o, 25p**, чтобы увидеть как выход и время реакции будут меняться по сравнению с модельной реакцией, как указано на рисунке 1.1.3.

Известно, что отрицательные мезомерные эффекты, наряду с отрицательными индуктивными эффектами, приводят к оттягиванию электронов от остальной части ароматического кольца. Положительные мезомерные и индуктивные эффекты, с другой стороны, вызывают отдачу электронов ароматическому кольцу, что будет означать снижение электрофильности, проявляемой углеродом в альдегидной функциональной группе, препятствуя нуклеофильной атаке мочевины. Результаты отрицательных индуктивных эффектов можно оценить, сравнивая выходы и время реакции продуктов **25b, 25d, 25e, 25o**, которые получены при использовании 4-бромбензальдегида **25a**, 4-фторбензальдегида **25b**, 4-хлорбензальдегида **25c** и 4-нитробензальдегида **25h**. Между тем, полная конверсия 4-гидроксибензальдегида **25g** и 4-метоксибензальдегида **25i** была достигнута за 6 и 8 часов с выходом 65% метилдигидропиримидин-5-карбоксилата **26n** и 82% метилдигидропиримидин-5-карбоксилата **26p**, соответственно.

Установлено, что природа β -кетоэфира не влияет на выход реакции так сильно, как замещённые бензальдегиды. Использование как метилацетоацетата **1**, так и этилацетоацетата **2** привело к хорошим выходам реакции, хотя с последним были получены

более высокие выходы. Хороший выход (77%) был получен с бензилацетоацетатом **20** в то время, как более стерически затруднённый изобутилацетоацетат **24a**, привёл к худшим результатам. Самый низкий выход продуктов на основе β -кетозэфиров был у трифтораналога **24b**.

За последнее десятилетие исследователи провели множество исследований нанокатализаторов в контексте с принципами «зеленой химии» и нанохимии [44-52]. Магнитные наночастицы имеют широкий спектр применения, включая биотехнологию, биомедицину, катализ и другие. Кроме того, они имеют ряд преимуществ, таких как, простое отделение с помощью внешнего магнита, возможность повторного использования, высокая каталитическая активность и высокая химическая стабильность в различных органических растворителях. В исследовании [53] авторы оценили эффективность наноразмерной системы γ -Fe₂O₃-SO₃H в реакции Биджинелли для синтеза 3,4-дигидропиримидин-2-(1*H*)-онов (Рис. 1.1.3).

В качестве модельной, выступила реакция взаимодействия между бензальдегидом, этилацетоацетатом и мочевины с образованием продукта **26a**. На первом этапе были оценены серия катализаторов, такие как, Fe, FeCl₂·4H₂O, FeCl₃·6H₂O, Fe₂O₃, нано- γ -Fe₂O₃, нано- γ -Fe₂O₃- α -SiO₂, Fe₂O₃-SO₃H, нано- γ -Fe₂O₃- α -SiO₂-SO₃H и нано- γ -Fe₂O₃-SO₃H в условиях без растворителя (Таб. 1.1.2). Не наблюдалось образование продукта **26a** в случае использования в качестве катализаторов самого Fe или его оксида Fe₂O₃. Не было отмечено заметной каталитической активности солей FeCl₂·4H₂O и FeCl₃·6H₂O. Нано- γ -Fe₂O₃- α -SiO₂ и нано- γ -Fe₂O₃ показали более высокую активность в районе 20% и 25% выходов, соответственно, в отличии от предыдущих катализаторов. Когда использовалась стандартного размера соль Fe₂O₃-SO₃H, то наблюдалось увеличение выхода до 65%, которое связывают с присутствием группы SO₃H. Можно видеть значительную разницу эффективности между катализатором Fe₂O₃-SO₃H стандартного размера и нано-частиц γ -Fe₂O₃-SO₃H. Установлено, что катализаторы нано- γ -Fe₂O₃- α -SiO₂-SO₃H и нано- γ -Fe₂O₃-SO₃H показали наивысшую эффективность (выход 95%).

На следующем этапе были определены оптимальные количества тестируемого катализатора (Таб. 1.1.1).

Во всех вариантах катализаторов наблюдали желаемый продукт. При использовании катализатора от 0,05 моль до 0,15 моль, эффективность варьировалась от 53% до 95%. Результаты показывают что, чем меньше количество используемого нано- γ -Fe₂O₃-SO₃H, тем ниже выход, тогда как, при количестве 0,05 моль, реакция занимает больше времени.

Таким образом, установлено, что оптимальным количеством катализатора нано- γ - Fe_2O_3 - SO_3H , является 0.1 моль.

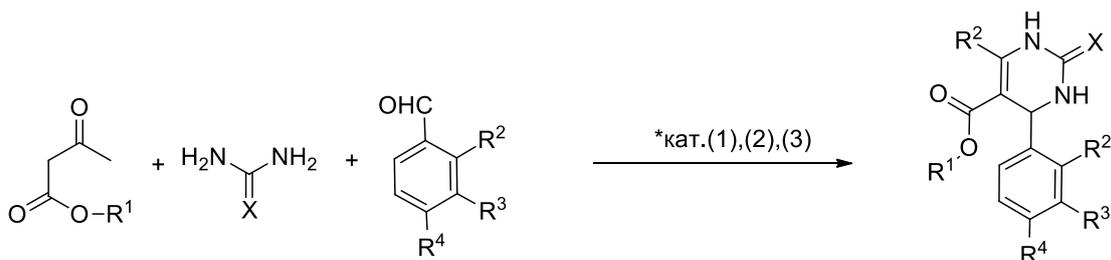
Таблица 1.1.1. Влияние количества нано- γ - Fe_2O_3 - SO_3H на образование метил-дигидропиримидин-5-карбоксилата 26a

	Количества нано- γ - Fe_2O_3 - SO_3H	Время реакции (часы)	Выход (%)
1	0.05 моль	3	53
2	0.07 моль	3	69
3	0.09 моль	3	92
4	0.10 моль	3	95
5	0.15 моль	3	95

Авторы, также, оценили влияние температуры и растворителя (воды, ацетонитрила и этанола) или его отсутствие. При кипячении в воде выход составил 15%, тогда как в ацетонитриле и этаноле он составил 91%. Реакция показала лучшие результаты в условиях без растворителя. При комнатной температуре выход составил 30% за пять часов реакции. Сократить время реакции до 3 часов с выходом до 42% удалось при проведении реакции в условиях ультразвукового облучения. Выход продукта варьировал в зависимости от температуры реакции без растворителя и составил 95% при температуре 60°C, выход 89% при температуре 70°C, выход 86% при температуре 90°C и 63% при температуре 120°C в течение 3 часов. Сократить время реакции до 50 минут при выходе 95% удалось в условиях ультразвукового облучения. Таким образом, преимуществами использования нано- γ - Fe_2O_3 - SO_3H в реакции Биджинелли являются: короткое время реакции, высокая эффективность и отсутствие растворителя.

Альдегиды **3**, **25b**, **25c**, **25d**, **25f**, **25g**, **25h**, **27a**, **27b**, **27c**, **27d**, **27e** с электронодонорными и акцепторными группами в ароматическом кольце были выбраны для изучения реакции с метилацетоацетатом **1**, этилацетатом **2** и мочевиной в присутствии 0,1 моль нано- γ - Fe_2O_3 - SO_3H в качестве катализатора для получения дигидропиримидин-5-карбоксилатов **26a**, **26b**, **26d**, **2e**, **26l**, **26m**, **26n**, **26o**, **28a**, **28b**, **28c**, **28d**, **28e**, **28f**, **28g**, **28h**, **28i**, **28j**, **28k** и **28l**. Из-за снижения электрофильных свойств карбонильной группы с электронодонорными альдегидами реакция протекает дольше, чем с электроноакцепторными альдегидами, тогда как, положение не оказывает существенного влияния на выход конечного продукта реакции. Авторами показано, также, что нано- γ - Fe_2O_3 - SO_3H -катализатор может быть повторно использован до пяти раз без снижения каталитической активности.

На основании полученных данных можно предположить, что кислотный катализатор (нано- γ - $\text{Fe}_2\text{O}_3\text{-SO}_3\text{H}$) первоначально активирует карбонильную группу ароматических альдегидов, которая дальше атакуется атомом азота мочевины с образовыванием имида. Последний атакует β -кетозэфирный енолят с образованием аддукта циклоприсоединения, который в условиях дегидратации приводит к желаемому дигидропиримидин-5-карбоксилату.



- 1 R¹=Me
2 R¹=Et

- 3 R³=R⁴=R⁵=H
25a R²=R³=H, R¹=Br
25b R²=R³=H, R¹=F
25c R²=R³=H, R¹=Cl
25g R²=R³=H, R¹=OH
25h R²=R³=H, R¹=NO₂
25i R²=R³=H, R¹=OMe
25f R²=R³=H, R⁴=Me
27e R¹=R²=H, R³=Cl
29a R³=H, R¹=R²=OMe
29b R²=R³=H, R¹=NMe₂
29c R¹=R³=H, R²=Me
31a R²=R⁴=H, R³=Cl
31b R²=R⁴=H, R³=NO₂
31c R²=R³=H, R²=F

- 7a X=O, R¹=Et, R²=R³=R⁴=H 95%(2),98%(3)
7b X=S, R¹=Et, R²=R³=R⁴=H 96%(2),94%(1),98%(3)
11 X=O, R²=OMe, R¹=R³=H 86%(1)
26a X=O, R¹=Me, R²=R³=R⁴=H 95%(2)
26m X=O, R¹=NO₂, R²=R³=H 94%(2),98%(3)
28c X=S, R¹=Me, R²=R³=H, R⁴=OMe 92%(2)
28e X=O, R¹=OH, R²=R³=H 86%(1),98%(3)
28d X=O, R¹=Cl, R²=R³=H 91%(1),98%(3)
28i X=O, R³=Cl, R¹=R²=H 87%(1)
28h X=O, R¹=OMe, R²=R³=H 89%(1),98%(3)
28m X=O, R²=R³=H, R⁴=Me 98%(3)
28c X=S, R²=R³=H, R⁴=OMe 98%(3)
28l X=O, R¹=R²=OMe, R³=H 85%(1)
28f X=O, R¹=F, R²=R³=H 88%(1)
30a X=O, R¹=NMe₂, R²=R³=H 84%(1)
30b X=O, R¹=Br, R²=R³=H 89%(1)
30c X=O, R²=Me, R¹=R³=H 84%(1)
32a X=O, R¹=Et, R²=R⁴=H, R³=Cl 97%(2)
32b X=O, R¹=Et, R²=R⁴=H, R³=NO₂ 97%(2)
32c X=O, R¹=Et, R³=R⁴=H, R²=F 92%(2)
32d X=S, R¹=Et, R²=R³=H, R⁴=OMe 90%(2)
32e X=S, R¹=Et, R²=R⁴=H, R³=NO₂ 96%(2)
33b X=S, R²=R³=H, R⁴=NO₂ 98%(3)
33c X=S, R²=R³=H, R⁴=OH 98%(3)
33d X=S, R²=R³=H, R⁴=Cl 98%(3)
33e X=S, R²=R³=H, R⁴=Me 98%(3)

*(1)Fe(III)/бент.,60-90°C
(2)MNPs-IL-HSO₄
(3)ШМл

Рис. 1.1.4. Механо-химический и катализируемый Fe(III)/бентонит, MNPs-IL-HSO₄ синтез этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов

Общеизвестно, что бентонит предстает собой природный глинистый гидроалюмосиликат и был исследован как подложка в качестве гетерогенного Fe(III)-катализатора в синтезе этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов [54-56] (Рис. 1.1.4).

В качестве модельной была выбрана реакция между бензальдегидом, этилацетоацетатом и мочевиной в соотношении реагентов 2:2:2, 4 ммоль соответственно, с использованием 10, 20 и 30% Fe(III)/бентонита. Реакция проводилась в присутствии 0,09 г количества катализатора в этаноле при 80°C. Выход целевого вещества **7a** составил 54%, 68% и 84% при 10% Fe(III)/бентонита, 20% Fe(III)/бентонита и 30% Fe(III)/бентонита, соответственно. Увеличение % Fe(III) в катализаторе привело к повышению выхода продукта реакции. Кроме того, исследовалось влияние количества катализатора 30% Fe(III)/бентонита, необходимого для полной конверсии реактивов. Выход этил-дигидропиримидин-5-карбоксилата **7a** достигал 89% и 94% при использовании 0,1г и 0,15г 30% Fe(III)/бентонита, соответственно. Дальнейшее увеличение количества катализатора 30% Fe(III)/бентонита не привело к повышению выхода. При использовании 0,15г катализатора 30% Fe(III)/бентонита в ацетонитриле при 80°C, ДМФА при 90°C, метаноле при 60°C и условиях без растворителя при 80°C выход продукта **7a** составил 95%, 88%, 60% и 90%, соответственно. Показано, что ароматические альдегиды **3**, **25a**, **25b**, **25c**, **25g**, **25h**, **24i**, **27e**, **29a**, **29b**, **29c** в присутствии катализатора 30% Fe(III)/бентонита вступают в реакцию с ацетоуксусным эфиром **2** и мочевиной с образованием этил-дигидропиримидин-5-карбоксилатов **7b**, **11**, **26m**, **28e**, **28d**, **28i**, **28h**, **28l**, **28f**, **30a**, **30b** и **30c** с выходом 94%, 86%, 94%, 86%, 91%, 87%, 89%, 85%, 88%, 84%, 89% и 84%, соответственно.

Авторами была проведена проверка возможности повторного использования 30% Fe(III)/бентонита. Установлено, что выход этил дигидропиримидин-5-карбоксилата **7b** составил 95%, 92%, 91%, 91% и 89% после 1-го, 2-го, 3-го, 4-го и 5-го циклов соответственно.

Одним из перспективных направлений исследований сегодняшнего дня является химия расплавов солей, которые принято называть «ионными жидкостями» [57-61]. Ионные жидкости представляют собой, в большинстве случаев, азотсодержащие органические вещества, за исключением производных фосфора, на долю которых приходится не более 10% от общего количества описанных в литературе специфичных жидкостей [62]. Следует отметить, что свойства и поведение таких жидкостей при использовании их в качестве растворителей или катализаторов сильно отличаются от свойств молекулярных жидкостей [63,64]. Благодаря своей заряженной природе, «ионные

жидкости» могут обеспечивать быстрый микроволновый нагрев, что приводит к более быстрым и эффективным реакциям [65]. Сочетание «ионных жидкостей» с ультразвуковым облучением [66,67], также, может быть полезным для ускорения различных химических процессов получения фармацевтических прекурсоров [68,69], содержащих лактамные, пиразолоновые, тиазольные, имидазольные и тиазолидиновые циклы [70-74].

Иммобилизованный на магнитных наночастицах Fe_3O_4 гидросульфат 1-метил-3-(3-триметоксисилилпропил)имидазолия (MNP_s-IL-HSO₄) был выбран в качестве катализатора реакции взаимодействия ацетоуксусного эфира, бензальдегида и мочевины [75] (Рис. 1.1.4).

Реакцию проводили путем нагревания смеси бензальдегида, этилацетоацетата и мочевины в присутствии MNP_s-IL-HSO₄. Влияние количества MNP_s-IL-HSO₄ и температуры на образование соединения **7a** в условиях отсутствия растворителя.

Эффективность реакции зависела от количества MNP_s-IL-HSO₄, представленной на 1-6 строчках в таблице 1.1.2. Оптимальное количество нанокатализатора составило 0,05 г (4 строчка). Было обнаружено, что большие количества магнитного нанокатализатора оказывают ингибирующее действие на образование продукта **7a**. Та же реакция в присутствии 0,05 г MNP_s-IL-HSO₄ была проведена при различных температурах в условиях отсутствия растворителя для оценки влияния температуры на выход реакции. Выход увеличивался по мере повышения температуры реакции.

При 100°C продукт **7a** был получен с высоким выходом в течение 30 мин. Дальнейшее увеличение температуры и времени не улучшило выход продукта. Были исследованы различные молярные соотношения реагентов и наилучший результат был получен при соотношении альдегида, этилацетоацетата и мочевины 1:1:1, 5ммоль в присутствии 0,05г нанокатализатора MNP_s-IL-HSO₄. С другой стороны, для демонстрации влияния растворителя та же реакция была также проведена в различных растворителях, включая EtOH, CHCl₃, MeCN, THF и H₂O, в присутствии 0,05г MNP_s-IL-HSO₄. Было обнаружено, что этанол был оптимальным растворителем (выход 80% за 3 часа), поскольку в случаях других растворителей реакция завершалась с более низким выходом: в CHCl₃ выход составил 35% за 7 часов, в MeCN выход составил 50% за 5 часов, в THF выход составил 20% за 8 часов, в воде выход составил 5% за 10 часов.

В оптимизированных выше условиях реакции было изучено влияние природы заместителей в ароматических альдегидах **3**, **25i**, **31a**, **31b**, **31c** на реакцию взаимодействия с метил и этил ацетоацетатами **1**, **2** с мочевиной и тиомочевинной.

Согласно схеме реакции, представленной на рисунке 1.1.4, можно сделать заключение, что реакции протекали, давая продукты **7a**, **7b**, **26a**, **28c**, **32a**, **32b**, **32c**, **32d** и **32e** с высокими выходами. Тип β -кетоефира или ароматического альдегида не оказал существенного влияния как на время реакции, так и выход целевых дигидропиримидин-5-карбоксилатов. Нанокатализатор MNPs-IL-HSO₄ может быть извлечён из реакционной смеси с помощью простого магнита, промыт этилацетатом и ацетоном, высушен в печи и затем непосредственно использован для последующих реакций не менее 8 с небольшим снижением каталитической активности.

Таблица 1.1.2. Влияние количества BMImCl и NbCl₅ на образование этил дигидропиримидин-5-карбоксилата 7a

№	Катализатор	Время (мин)	Температура реакции (°C)	Выход (%)
1	NbCl ₅	30	100	54
2	0.2 NbCl ₅ - BMImCl	30	100	90
3	0.3 NbCl ₅ - BMImCl	30	100	90
4	0.4 NbCl ₅ - BMImCl	30	100	90
5	0.5 NbCl ₅ - BMImCl	30	100	81
6	0.6 NbCl ₅ - BMImCl	30	100	68
7	-	0	0	-
8	BMImCl	0	-	-
9	NbCl ₅ - в этаноле	150	80	95

В другом исследовании [76], NbCl₅ в жидкой ионной среде, оценивался как катализатор реакции взаимодействия ацетоуксусного эфира, бензальдегида и мочевины с образованием вещества **7a**. Первоначально были определены виды смесей NbCl₅ с хлоридом 1-бутил-3-метилимидазолия (BMImCl) при различных молярных соотношениях. Образцы в диапазоне от 0.2 до 0.4 состояли из ионов BMIm⁺[Cl]⁻ и [NbCl₆]⁻ в различных пропорциях. Когда пропорция было равна 0.5, то BMIm⁺[NbCl₆]⁻ были единственными видами. Когда молярное соотношение было равно 0.6, наблюдалась смесь BMIm⁺[NbCl₆]⁻ и Nb₂Cl₁₀. Условия и выходы реакции Биджинелли, проведенной с использованием смесей BMImCl и NbCl₅ представлены в таблице 1.1.2.

Реакция Биджинелли ацетоуксусного эфира, бензальдегида и мочевины в присутствии смесей NbCl₅ и NbCl₅-BMImCl протекала с образованием 3,4-дигидропиримидинона **7** с выходом в диапазоне от 54% до 95% и означает, что смесь BMIm⁺Cl⁻[NbCl₆]⁻ действовала в качестве кислоты Бренстеда связываясь с группой C=O

бензальдегида и этилацетоацетата способствуя протеканию реакции Биджинелли согласно данного механизма [53].

В работе [77] представлен одnoreакторный, трёхкомпонентный, не содержащий растворителя и катализатора, подход к синтезу производных 3,4-дигидропиримидина путём прямой конденсации производных бензальдегида, этилацетоацетата и мочевины/тиомочевины в простой планетарной шаровой мельнице при 750 об/мин без добавления какого-либо растворителя или катализатора (Рис. 1.1.4).

В модельной реакции в шаровую мельницу помещали эквимольные количества мочевины, этилацетоацетата **2** и бензальдегида **3** в разном весовом соотношении к шарам мельницы.

Установлено, что реакция не имела место при 12 часах измельчения, когда соотношение (вес шаров / вес реагентов) было равным. Увеличение веса шаров приводит к пропорциональному ускорению скорости до полной конверсии при соотношении веса шаров к весу реагентов 8:1. Также показано, что метод обеспечивает простой подход к получению производных 3,4-дигидропиримидина этилоксикарбонил дигидропиримидинов **7a**, **26m**, **28d**, **28e**, **28h**, **28m** и их тиоаналогов **7b**, **33a**, **33b**, **33c**, **33d**, **33e** с соответствующим выходом 98% при полной конверсии исходных реагентов в течение 30 минут.

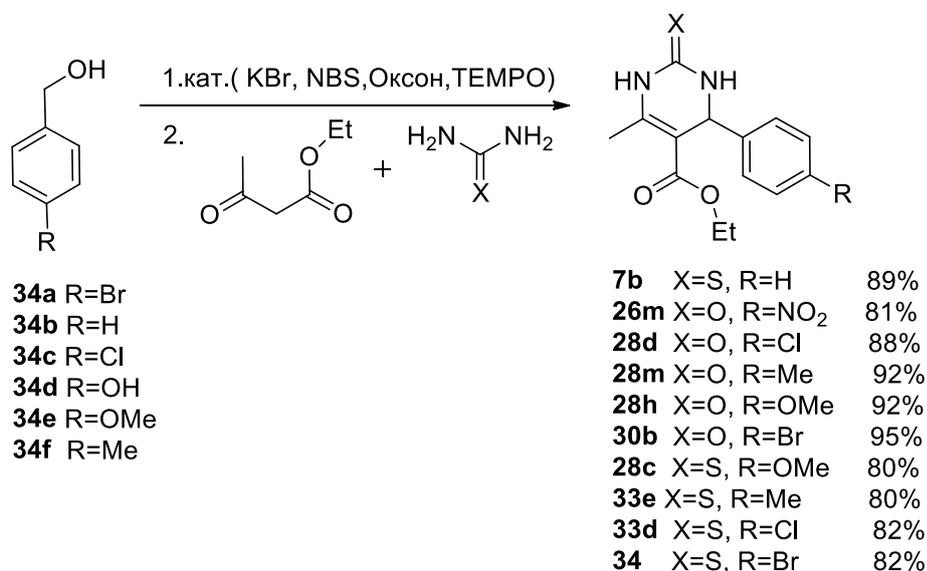


Рис. 1.1.5. Механо-метод синтеза этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов

Сообщалось об использовании механо-химических (ШМл-шаровая мельница) условий однореакторного синтеза этил дигидропиримидин-5-карбоксилата **30b** исходя из (4-бромфенил)-метанола **34a** [78] (Рис. 1.1.5).

Реакции проводились с использованием комбинации бромида калия, бромсукцинимиды, Оксона и ТЕМПО. Br^+ катализируемое окисление бензиловых спиртов **34a**, **34b**, **34c**, **34d**, **34e**, **34f** привело к получению бензальдегидов, которые в дальнейшем выступили в роли компонента в синтезе этил 4-(4-бромфенил)-6-метил-2-тиоксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилатов **7b**, **26m**, **28d**, **28m**, **28h**, **30b**, **33a**, **33e**, **33d**, **34** с выходом 89%, 81%, 88%, 92%, 92%, 95%, 80%, 80%, 82%, 82%, соответственно, согласно схеме, представленной на рисунке 1.1.5.

Нитрат *L*-пролина был использован в качестве аминокислотной ионной жидкости для синтеза 3,4-дигидропиримидин-2-(1*H*)-тионов [79] (Рис. 1.1.6).

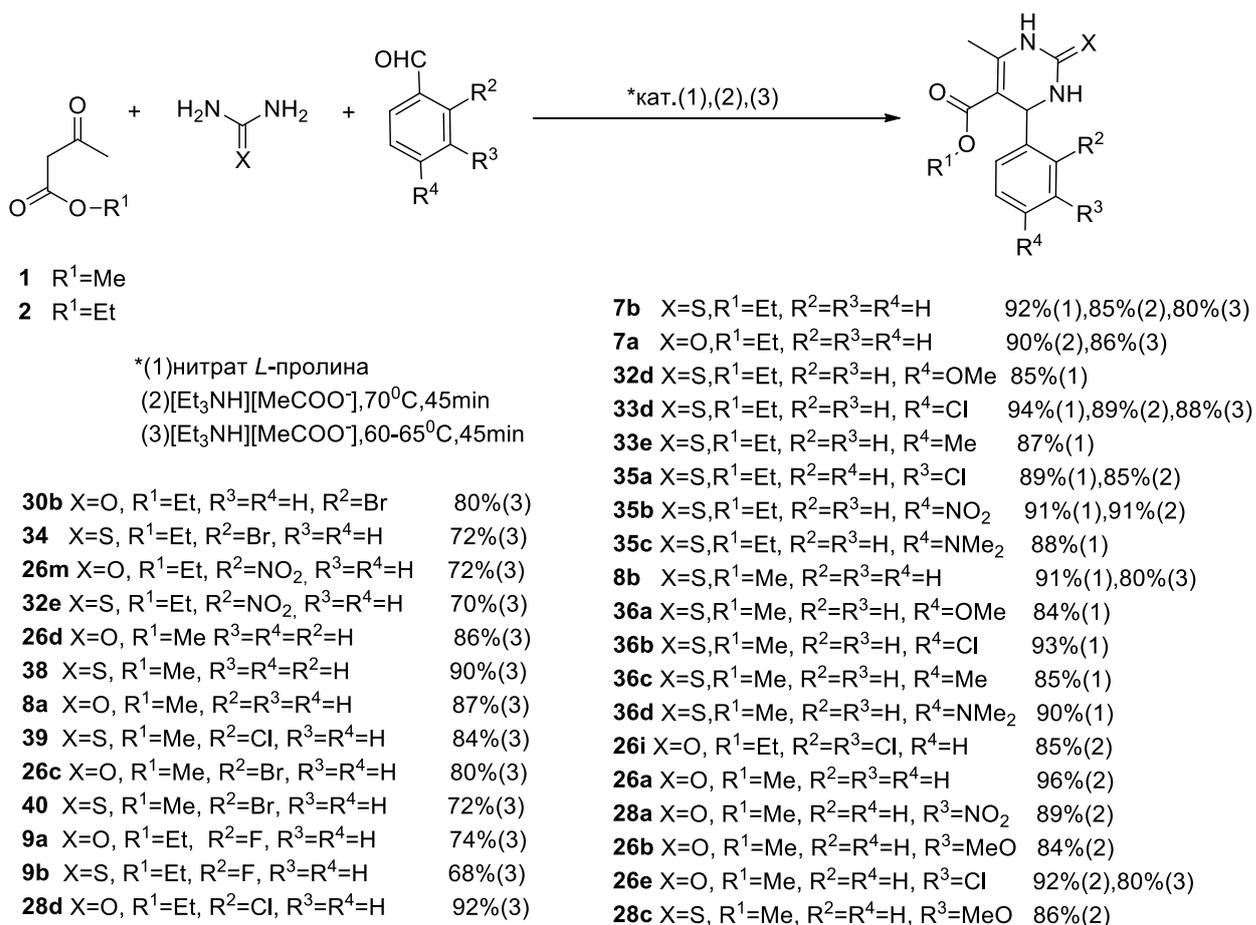


Рис. 1.1.6. Синтез дигидропиримидин-5-карбоксилатов, катализируемый нитратом *L*-пролина, ацетатом триэтиламония [Et₃NH][CH₃CO₂], [BMIm(SO₃H)OTf]

Показано, что в метаноле с использованием 10 моль% катализатора в модельной реакции взаимодействия бензальдегида, этилацетоацетата за 50 минут при комнатной температуре синтезируется вещество **7b** с выходом 92% (Таб. 1.1.3).

Катализатор сохранил высокую каталитическую активность и после 5-го цикла (выход 86%).

Этоксикарбонилзамещённые тионы **7b**, **32d**, **33d**, **33e**, **35a**, **35b**, **35c** могут быть синтезированы при комнатной температуре в MeOH с использованием 10 моль% нитрата *L*-пролина на основе ацетоуксусного эфира **2**, бензальдегида и его гомологов 4-OMe-, 4-Cl-, 4-NMe₂-, 4-метил-, 3-Cl- и 4-NO₂- и с выходами 92% (50 мин), 85% (55 мин), 94% (60 мин), 88% (70 мин), 86% (60 мин), 87% (60 мин), 89% (50 мин) и 91% (60 мин), соответственно.

Таблица 1.1.3. Влияние количества нитрата *L*-пролина и природы растворителя на образование этил дигидропиримидин-5-карбоксилата **7b**

№	Количество катализатора (моль%)	Растворитель	Время	Выход (%)
1	-	H ₂ O	48 часов	-
2	-	MeOH	48 часов	-
3	10	MeOH	50 минут	92
4	10	MeCN	120 минут	71
5	10	H ₂ O	80 минут	42
6	10	H ₂ O-MeOH (1:1)	90 минут	35
7	10	MeOH	50 минут	92

Аналогичная тенденция наблюдалась при использовании метилового эфира ацетоуксусной кислоты **1** с теми же бензальдегидами с образованием: вещества **8b** с выходом 91% (50 мин), вещества **36a** с выходом 84% (60 мин), вещества **36b** с выходом 93% (70 мин), вещества **36c** с выходом 85% (60 мин) и вещества **36d** с выходом 90% (70 мин), соответственно.

Ионная жидкость - ацетат триэтиламмония [Et₃NH][CH₃CO₂] катализируемая реакция Биджинелли опубликована в работе [80] (Рис. 1.1.6).

Первоначально, влияние количества катализатора было оценено на модельной реакции взаимодействия ацетоуксусного эфира, мочевины и бензальдегида, с образованием продукта **7b** в условиях отсутствия растворителя и при 70°C. В отсутствие катализатора в течении 24 часов образование целевого продукта не наблюдалось. Выход 91% продукта **7b** достигнут при использовании 2мл катализатора. Ионная жидкость показала высокую

каталитическую активность (выход 91.2% и 92,3%) при 90°C в течение 45 мин и 24 часов, соответственно.

Дигидропиримидоны **7b**, **26a**, **26b**, **26e**, **26i**, **33d**, **35a**, **35b**, -тионы **7a**, **28c** были синтезированы в оптимизированных условиях с выходом 90%, 96%, 84%, 92%, 85%, 89%, 85%, 91%, 85%, 86% соответственно.

Каталитические свойства ионной жидкости [BMIm(SO₃H)OTf] **37** первоначально изучались на модельной реакции ацетоуксусного эфира, мочевины и бензальдегида [81] (Рис. 1.1.6).

При использовании 5 экв. ионной жидкости в качестве растворителя при 50°C в течение 2 часов выход вещества **7a** составил 89% (Таб. 1.1.4).

Таблица 1.1.4. Влияние количества [BMIm(SO₃H)OTf] и природы растворителя на образование вещества 7a

№	Количество катализатора (моль%)	Растворитель	Температура (°C)	Время (час)	Выход (%)
1	5 экв.	[BMIm(SO ₃ H)OTf]	50	2	89
2	15	MeOH	60	4	58
3	15	EtOH	80	5	62
4	15	CH ₂ Cl ₂	40	8	60
5	15	ClCH ₂ CH ₂ Cl	70	6	66
6	10	[BMIm][PF ₆]	60	4	80
7	15	[BMIm][PF ₆]	60	4	86 (2 цикл)
8	15	[BMIm][PF ₆]	60	8	88 (3 цикл)
9	15	[BMIm][PF ₆]	60	6	78
10	15	[BMIm][BF ₄]	65	5	85
11	15	[BMIm][BF ₄]	65	6	76 (2 цикл)
12	15	[BMIm][BF ₄]	65	6	68 (3 цикл)
13	4	[BMIm][PF ₆]	65	8	-
14	4	[BMIm][BF ₄]	65	8	-

Выход целевого продукта составил 58%, 62%, 60% и 66% в MeOH, EtOH, дихлорметане и дихлорэтане при использовании 15 моль% катализатора при температуре реакции 60°C, 80°C, 40°C и 70°C, соответственно. Ионная жидкость [BMIm(SO₃H)OTf] продемонстрировала активность 80% (4 часов), 86% (5 часов, на 2-м цикле), 88% (8 часов,

на 3-м цикле) и 78% (6 часов, на 3-м цикле) при 60°C в количестве 10, 15, 15 и 15 моль%, соответственно, в растворе [BMIm][PF₆].

Ионная жидкость [BMIm(SO₃H)OTf] продемонстрировала активность 85% (5 часов, 2-й цикл), 76% (6 часов, 3-й цикл) и 68% (6 часов, 3-й цикл) при 65°C с использованием 15 моль% в в растворе [BMIm][BF₄]. Следует отметить, что 4 моль% катализатора не проявило каталитической активности в обеих ионных жидкостях - ([BMIm][PF₆] и [BMIm][BF₄] при 65°C в течение 8 часов реакции.

Дигидропиримидоны **7a**, **8a**, **9a**, **28d**, **30b**, **26m**, **26d**, **26e**, **26c** и -тионы **7b**, **8b**, **9b**, **33d**, **34**, **32e**, **40a**, **40b**, **40c** синтезируют с помощью катализатора [BMIm(SO₃H)OTf] в ионных жидкостях [BMIm][BF₄] или [BMIm][PF₆] с использованием 15 моль% при температуре 60-65°C в течение 3-7 часов.

Целевые продукты получают с выходом 68-92%. Были получены результаты с самым низким выходом (68%) - фторпроизводного **9b** в [BMIm][PF₆] и самым высоким выходом (92%) для хлорпроизводного **28d** в [BMIm][BF₄].

Таблица 1.1.5. Влияние количества трифторацетата 1-бутил-3-карбоксиметил-бензотриазолия и природы растворителя на образование вещества 7a

№	Растворитель	Количество катализатора (моль%)	Время (мин)	Выход (%)
1	H ₂ O	10.0	40	5
2	MeOH	10.0	40	3
3	EtOH	10.0	40	10
4	CH ₂ Cl ₂	10.0	40	16
5	CH ₃ CN	10.0	40	19
6	DMФА	10.0	40	-
7	толуол	10.0	40	5
8	-	10.0	40	96, 95, 95, 94, 93, 92
9	-	-	40	-
10	-	1.0	40	81
11	-	2.5	40	84
12	-	5.0	40	85
13	-	15.0	40	95
14	-	20.0	40	93
15	-	10.0	10	75
16	-	10.0	20	91
17	-	10.0	30	94
18	-	10.0	50	91
19	-	10.0	60	93

Одновременно сообщалось [82], что трифторацетат 1-бутил-3-карбоксиметилбензотриазолий, также, катализирует реакцию между ацетоуксусным эфиром, мочевиной и бензальдегидом (Таб. 1.1.5).

Установлено, что трифторацетат 1-бутил-3-карбоксиметил-бензотриазолий [C₂O₂ВВТА][TFA] катализирует модельную реакцию, а выход целевого продукта **7a** колеблется в зависимости от времени реакции, температуры и растворителя. Вещество **7a** получено с выходом 96% в условиях без растворителя. Можно сделать определённый вывод: увеличение количества катализатора привело к повышению выхода. При количестве катализатора 1.0, 2.5 и 5.0 моль% выход составил 81%, 84% и 85%, соответственно, но выход снизился по мере превышения количества катализатора до 10 моль% (95% и 93% при 15 моль% и 20 моль%).

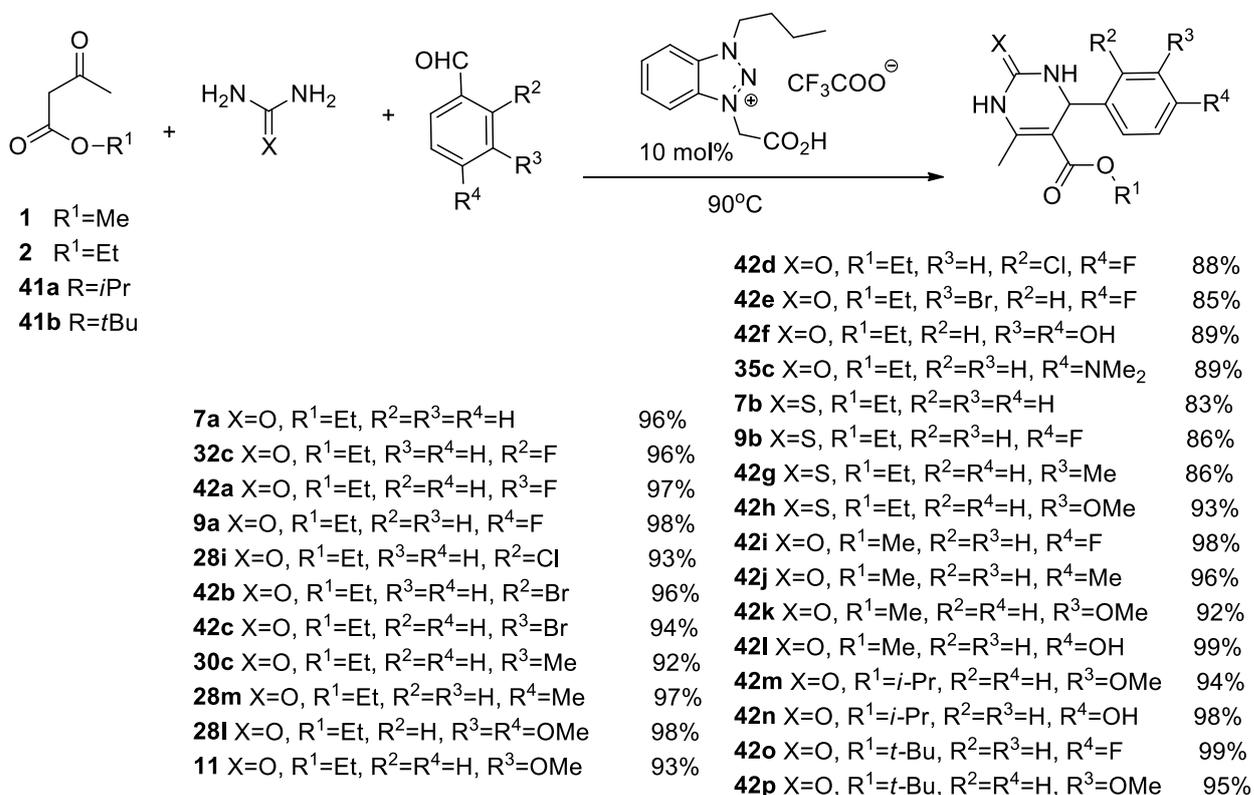


Рис. 1.1.7. Синтез дигидропиримидин-5-карбоксилатов, катализируемый трифторацетатом 1-бутил-3-карбоксиметил-бензотриазолия

При количестве катализатора 1.0, 2.5 и 5.0 моль% выход составил 81%, 84% и 85%, соответственно, но выход снизился по мере превышения количества катализатора до 10 моль% (95% и 93% при 15 моль% и 20 моль%).

При увеличении времени реакции с 10 до 20, 30 мин, выход также, увеличился с 75% до 91% и 94%, но снижался после 50 мин (91%) и 60 мин (93%), соответственно. Катализатор $[C_2O_2BVTA][TFA]$ после 6-го цикла сохранил активность (92% выход продукта **7a**).

Показано, что 10 моль% трифторацета 1-бутил-3-карбоксиметил-бензотриазолия является универсальным катализатором для синтеза серии дигидропиримидонов **7a**, **9a**, **11**, **28l**, **28m**, **28i**, **30c**, **32c**, **35c**, **42a**, **42b**, **42c**, **42d**, **42e**, **42f**, **42i**, **42j**, **42k**, **42l**, **42m**, **42o**, **42p** с высокими выходами (85%-99%) (Рис. 1.1.7).

Также были получены четыре -тиона **7b**, **9b**, **42g**, **42h** с выходами 83%, 86%, 86%, 93%, соответственно.

1.2. Методы получения замещённых дигидропиримидин-5-карбоксилатов

Для синтеза конденсированных 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-онов и -тионов авторы [83] исследовали хлорид 1-сульфопиридиния, катализируемую реакцию взаимодействия 6-ацетил-3,4-дигидронафталин-1(2*H*)-она **42**, тиомочевины с бензальдегидом согласно схемы представленной на рисунке 1.2.1.

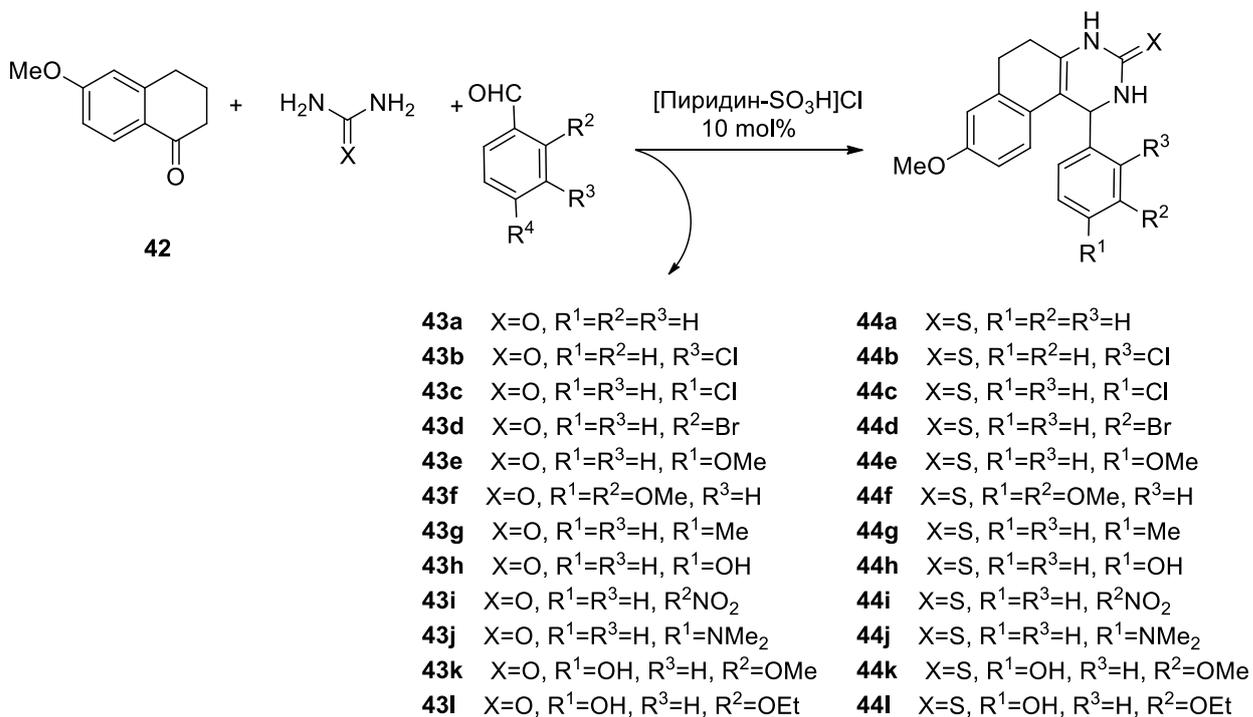


Рис. 1.2.1. Синтез конденсированных дигидропиримидинонов и -тионов, катализируемый хлоридом 1-сульфопиридиния

Для проверки активности катализатора модельная реакция проведена в присутствии 10% ионной жидкости [пиридин-SO₃H]Cl.

В отсутствие катализатора, образование продукта **43a** не было обнаружено через 2 часа при комнатной температуре; при 40°C было зафиксировано образование следовых количеств целевого вещества, тогда как при 80°C и 120°C выход в обоих случаях составил 10%.

При реакции, проведенной в присутствии 5 моль% ионной жидкости при комнатной температуре 40°C, 80°C и 120°C, выход вещества **43a** составил 0% (120 мин), 23% (90 мин), 48% (60 мин) и 49% (60 мин), соответственно.

Увеличение количества катализатора до 10 моль% положительно повлияло на протекание реакции, что нашло отражение в выходе 62% (60 мин), 96% (15 мин) и 95% (15 мин) при температуре 40°C, 80°C и 120°C, соответственно. При 15 моль% выход продукта **43a** составил 96% за 15 мин времени реакции при 80°C. Катализатор сохранил свою активность после 5-го цикла и продемонстрировал 96%, 94%, 91%, 90% и 90% выход в 1-м, 2-м, 3-м, 4-м и 5-м циклах, соответственно. Авторы работы показали, что, в присутствии 10 моль% катализатора в условиях кипячения с обратным холодильником в этаноле, уксусной кислоте и воде, выход продукта составил 79%, 82% и 73%, соответственно.

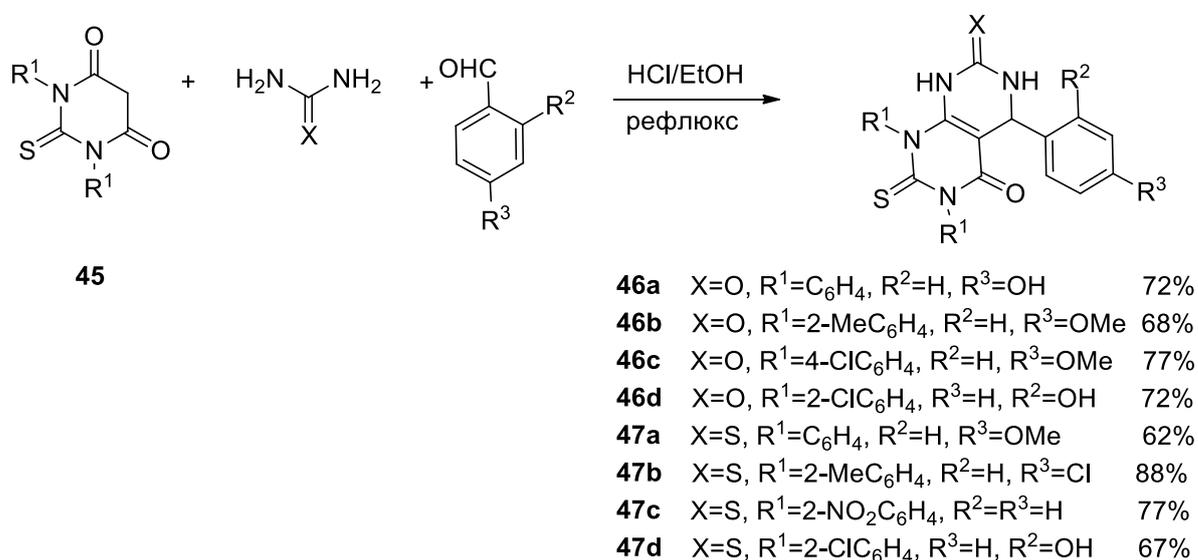


Рис. 1.2.2. Катализируемый синтез конденсированных дигидропиримидионов и (тионов) на основе тиобарбитуровой кислоты

Все синтезированные соединения показали хорошую антибактериальную активность против *Staphylococcus aureus* ATCC-27853, *Corynebacterium diphtheria* ATCC-11913, *Proteus aeruginosa* и *Escherichia coli*.

Одним из подходов получения биоактивных дигидропиримидинонов является реакция алкилирования [85].

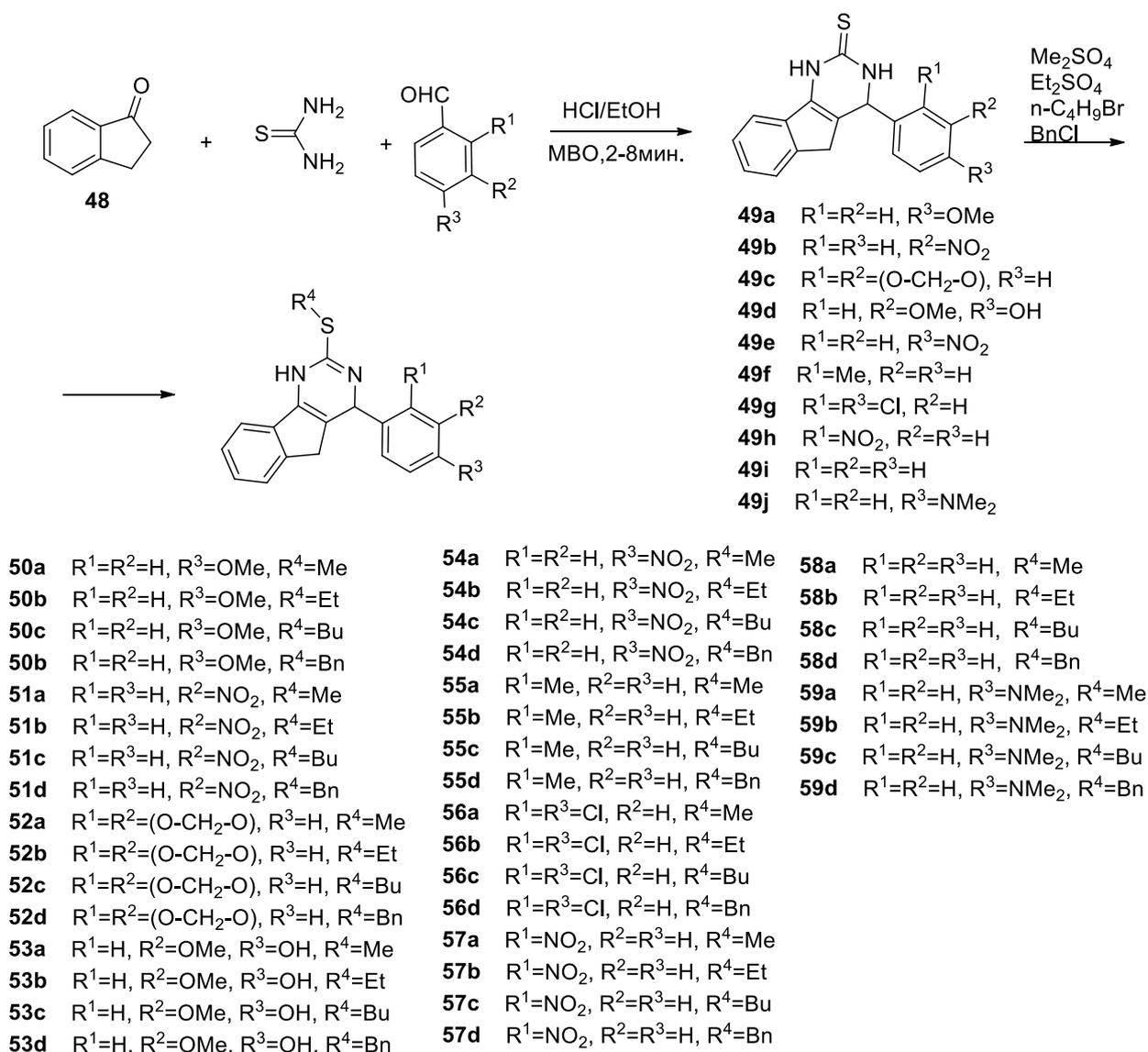


Рис. 1.2.3. Синтез конденсированных дигидропиримидинтионов и соответствующих тиоэфиров

В оптимизированных условиях синтезирована серия дигидропиримидинонов **43a-1** и -тионов **44a-1** с использованием бензальдегида, 2-хлорбензальдегида, 4-хлорбензальдегида, 3-бромбензальдегида, 4-метоксибензальдегида, 3,4-диметоксибензальдегида, 4-

метилбензальдегида, 4-гидроксибензальдегида, 3-нитробензальдегида, 4-(диметиламино)бензальдегида, 4-гидрокси-3-метоксибензальдегида, 4-гидрокси-3-этоксibenзальдегида, мочевины и тиомочевины.

Одностадийный синтез дигидропиримидинонов **46a-d** и -тионов **46a-d** с тиобарбитуровой кислотой **45**, ароматических альдегидов, мочевины/тиомочевины в этаноле и каталитического количества HCl представлен на рисунке 1.2.2 [84].

Каур и др. сообщили [86] о синтезе алкилированных индено[1,2-d]пиримидин-2-тионов **50a-59d** в два этапа: конденсация ароматических альдегидов с 2,3-дигидро-1*H*-инден-1-оном и мочевиной в этаноле и каталитического количества HCl под воздействием микроволнового излучения для получения соединений **49a-j**, и алкилирование полученных тионов с диметилсульфатом, диэтилсульфатом, бромистым этилом и хлористым бензилом с получением целевых метил-производных **50a, 51a, 52a, 53a, 54a, 55a, 56a, 57a, 58a, 59a**, этил-производных **50b, 51b, 52b, 53b, 54b, 55b, 56b, 57b, 58b, 59b**, бутил-производных **50c, 51c, 52c, 53c, 54c, 55c, 56c, 57c, 58c, 59c** и бензил-производных **50d, 51d, 52d, 53d, 54d, 55d, 56d, 57d, 58d, 59d**, соответственно, согласно рисунку 1.2.3.

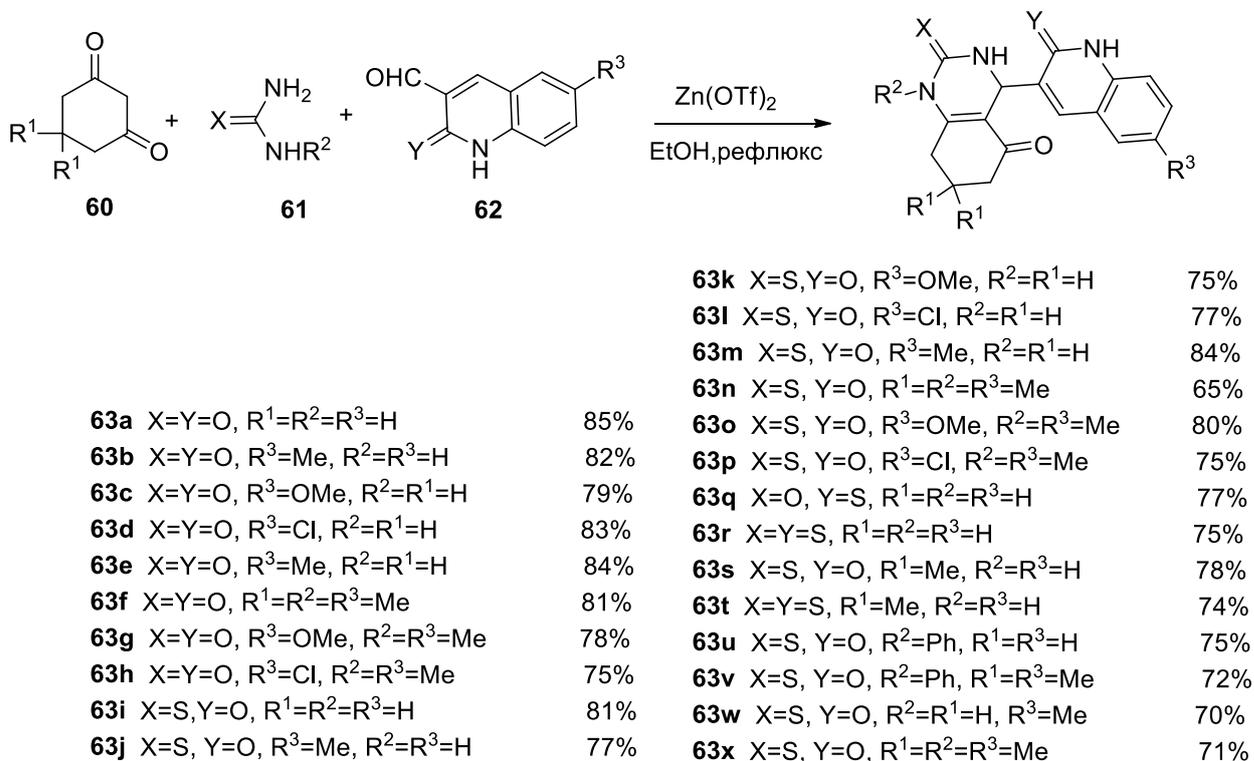


Рис. 1.2.4. Катализируемая Zn(OTf)₂ трёхкомпонентная реакция циклоконденсации новых производных октагидрохиназолинона

Представленные данные по использованию микроволнового облучения для ускорения реакции, показывают перспективность данного метода.

Была определена антибактериальная активность *in vitro* алкилированных соединений против семи штаммов бактерий, таких как: *Bacillus subtilis* MTCC 2451, *Staphylococcus aureus* MTCC 1740, *Staphylococcus epidermidis* MTCC 435, *Escherichia coli* MTCC 443, *Salmonella typhimurium* MTCC 1251, *Pseudomonas fluorescense* MTCC 103 и *Acinetobacter calcoaceticus* MTCC 127.

Установлено, что наилучшей антибактериальной активностью обладают этилированные соединения.

Описан синтез производных октагидрохиназолинона **63a-x** реакцией циклоконденсации циклических 1,3-дикарбонильных соединений **60**, замещённых мочевины **61** и 2-ти(оксо)-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегидов **62** с использованием трифлата цинка в качестве катализатора [87] (Рис. 1.2.4).

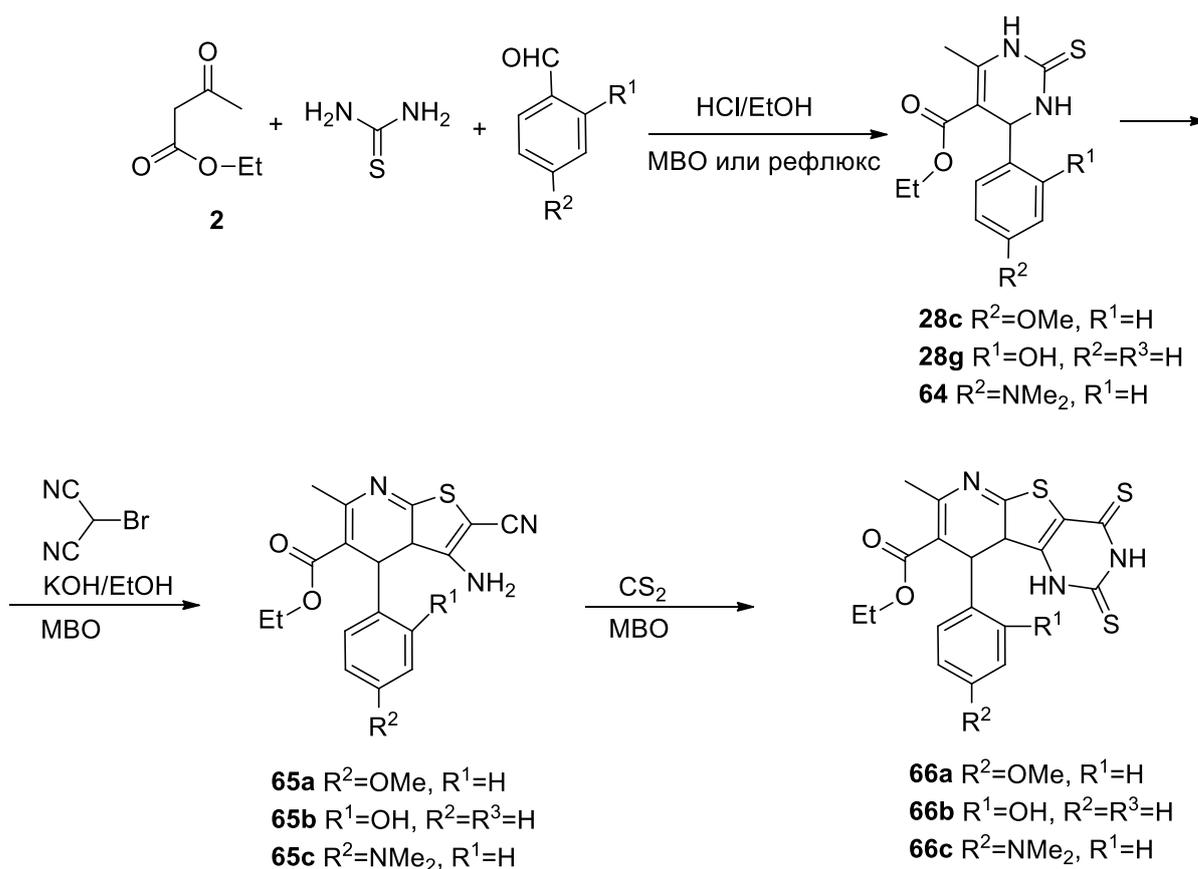


Рис. 1.2.5. Микроволновой синтез производных тиазолопириимидина

Показано, что природа заместителя в исходном 1,3-дикетоне, монозамещённых мочевины и тиомочевины, также как и 2-ти(оксо)-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегидов не влияла на выход целевых веществ, которые образуются с выходом 70-85%.

Соединения **63a-x** были проверены на их антибактериальную активность против *Bacillus subtilis* МТСС 441, *Clostridium tetani* МТСС 449, *Streptococcus pneumoniae* МТСС 1936, *Escherichia coli* МТСС 443, *Salmonella typhi* МТСС 98 и *Vibrio cholerae* МТСС 3906, а также, на противогрибковую активность против *Aspergillus fumigatus* МТСС 3008 и *Candida albicans* МТСС 227.

По результатам скрининга, соединение **63k** демонстрирует превосходную антибактериальную активность против *Escherichia coli* по сравнению с ампициллином и эквивалентно хлорамфениколу. Соединения **63c**, **63e**, **63f**, **63g**, **63h**, **63i** и **63l** демонстрируют сопоставимую антибактериальную активность против *Escherichia coli* по сравнению с ампициллином.

Соединение **63n** проявляет высокую антибактериальную активность против *Streptococcus typhi*, *Streptococcus pneumoniae*, *Vibrio cholerae* и *Bacillus subtilis* по сравнению с хлорамфениколом и ампициллином. Соединения **63o**, **63p** проявили превосходную антибактериальную активность против *Streptococcus typhi* по сравнению с ампициллином. Данные противогрибкового скрининга показывают, что соединение **63i** проявляет высокую противогрибковую активность против *Clostridium albicans* по сравнению с нистатином и гризеофульвином. Соединения **63a**, **63c**, **63e-h**, **63j** и **63o** проявляют наилучшую противогрибковую активность против *Clostridium albicans* по сравнению с гризеофульвином.

Реакция этилацетоацетата, тиомочевины и соответствующего ароматического альдегида была использована для получения этил 4-арил-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилатов **28c**, **28g**, **64** которые реагировали селективно с бром-малоно-нитрилом с образованием этил 3-амино-5-арил-2-циано-7-метил-5*H*-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилатов **65f**, **65b**, **65c**, а не изомерных 7*H*-тиазоло[3,2-а]пиримидинов [88] (Рис. 1.2.5).

Производные тиазолопиримидина **65f**, **65b**, **65c** реагировали с сероуглеродом, получая этил 9-арил-7-метил-2,4-дитиоксо-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-тиазоло[3,2-а:4,5-*d'*]дипиримидин-8-карбоксилаты **66f**, **66b**, **66c**. Вышеупомянутые реакции проводились как с использованием обычных химических методов, так и с помощью микроволнового облучения. Сравнение обоих методов показало, что метод с использованием

микроволнового облучения предпочтительнее из-за сокращения времени и улучшения выхода целевых продуктов.

Новые гетероциклические соединения были протестированы на их антимикробную активность против *Escherichia coli*, *Pseudomonas putida*, *Bacillus subtilis*, *Streptococcus lactis*, *Aspergillus niger*, *Penicillium specias* и *Candida albicans*. Все соединения показали умеренное или слабое ингибирующее действие на микроорганизмы.

Серия производных тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилатов **67a-f**, **68a-f** была синтезирована на основе метил пиримидин-6-карбоксилатов **26b**, **26c** (Рис. 1.2.6) [89].

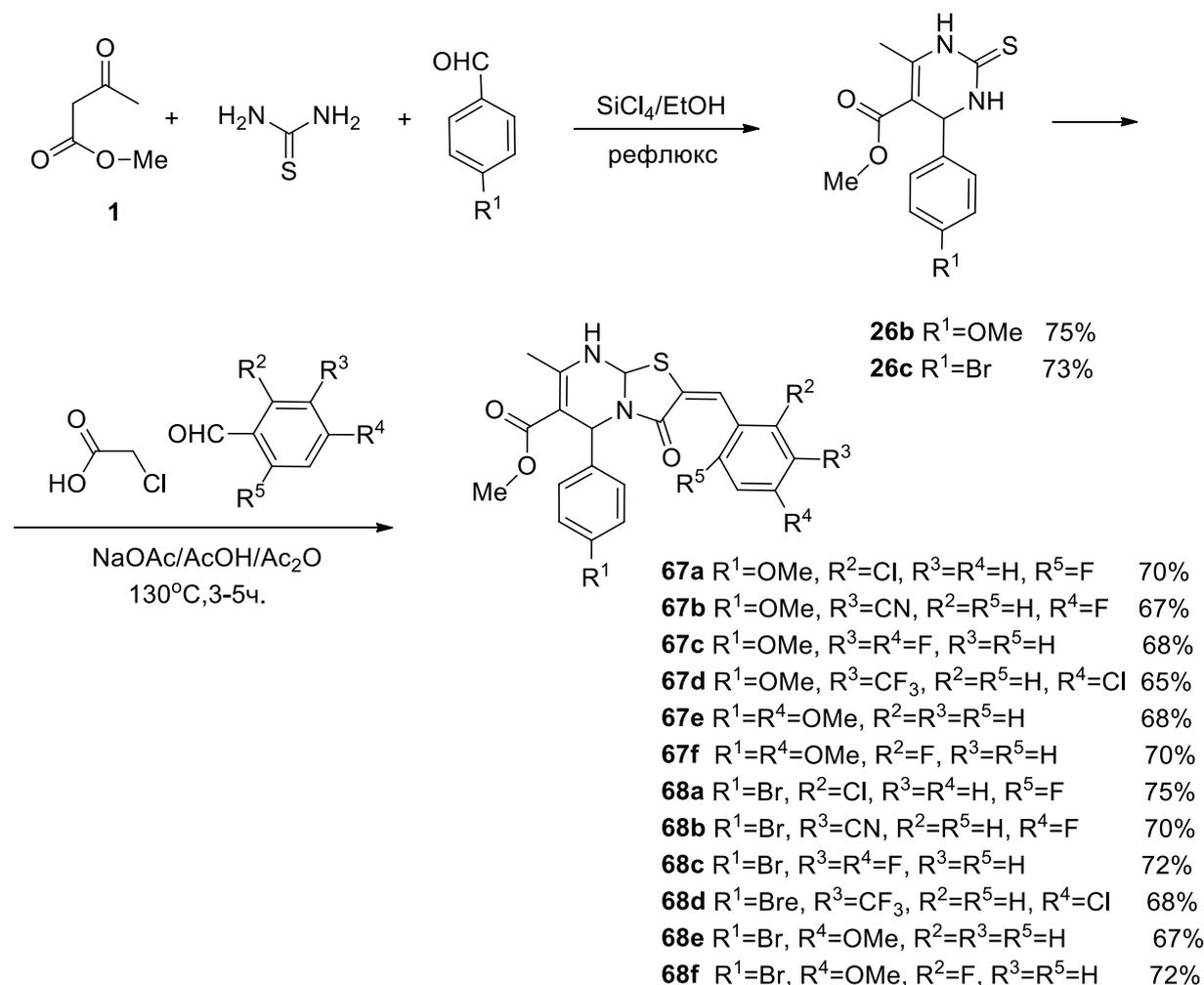


Рис. 1.2.6. Синтез производных метил тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилатов

Целевые вещества **67a-f**, **68a-f** с хорошими выходами получены длительным кипячением реагентов в смеси уксусной кислоты, уксусного ангидрида с ацетатом натрия.

Соединение **67f** показало наилучшую антимикробную активность против всех протестированных штаммов, четырех штаммов бактерий: *Streptococcus aureus*, *Bacillus*

subtilis, *Streptococcus typhi* и *Escherichia coli*, и двух штаммов грибов: *Aspergillus niger* и *Candida albicans*. Другие соединения также имели хорошую антимикробную и противогрибковую активность.

1.3. Выводы по главе 1

Анализ научной литературы в рамках данной темы по известной реакции показал, что вопросам получения синтетических арил(гетерил)замещённых, в том числе полициклических и конденсированных дигидропиримидин-2(1*H*)-онов(тионов) уделено большое внимание.

Однако, при получении дигидропиримидин-2(1*H*)-онов(тионов):

1. Слабо исследованы пути синтеза дигидропиримидин-2(1*H*)-онов(тионов), в том числе в асимметрическом варианте, с использованием карбоксифункционализированных «эвтектических смесей» на основе ионных жидкостей имидазолиевого ряда;

2. Отсутствуют данные по исследованию активности, селективности и стабильности природных низко- и высокомолекулярных органических кислот (глюкуроновой, (+)-винной, галактурановой, метоксилированного пектина) для разработки метода синтеза препаративного вещества монастрола - ингибитора митотического кинезина Eg5;

3. Не описано одnoreакторное взаимодействие замещённых дигидропиримидин-5-карбоксилатов с ароматическими альдегидами и монохлоруксусной кислотой в подходе к α,β -ненасыщенным веществам из группы арилиден-3-оксо-5-арил-3,5-дигидро-2*H*-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилатов, перспективных для исследований оценки взаимосвязи «структура-биосвойство».

Учитывая сказанное выше, разработка оригинальных методов селективного синтеза дигидропиримидин-2(1*H*)-онов(тионов) и исследование их реакций с целью получения веществ с полезными и необходимыми, на данный момент, свойствами остается актуальной и перспективной задачей. Её решению в конкретном приложении посвящена настоящая работа, а результаты представлены в следующей главе.

2. КАТАЛИЗИРУЕМЫЙ ИОННЫМИ ЖИДКОСТЯМИ СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ЭТИЛ ДИГИДРОПИРИМИДИН-5- КАРБОКСИЛАТОВ

Детальный анализ данных, приведенный в предыдущей главе, позволил выявить наиболее перспективные направления [90-99] по созданию функционализированных солей имидазола для исследований каталитических свойств в реакции Биджинелли.

2.1. Синтез и каталитические свойства функционализированных ионных жидкостей имидазолиевого ряда

В качестве первой соли был выбран йодид 1,3-диметилимидазолий **70**, полученный смешиванием при комнатной температуре *N*-метилимидазол **69** с йодистым метилом без растворителя, согласно схеме реакции на рисунке 2.1.1.

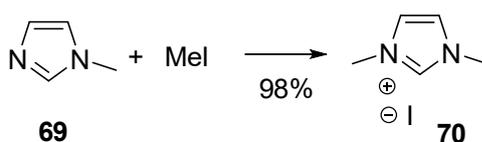


Рис. 2.1.1. Синтез йодида 1,3-диметилимидазолия

Строение соли **70** подтверждено данными элементного анализа, ИК- и ЯМР-спектроскопии. В ИК-спектре характеристичными являются полосы при 710 см⁻¹ (I), 1068 см⁻¹, 1132 см⁻¹ (C-N), 1420 см⁻¹, 2846 см⁻¹ (Me), 1534 см⁻¹ (C=N), 2297 см⁻¹, 2580 см⁻¹, 3009 см⁻¹ (CH), 3731 см⁻¹ (=N⁺-), тогда как, в протонном спектре, характеристичными являются два трёхпротонных синглетных сигналов метильных групп при δ_H 3.85 м.д., при δ_H 3.88 м.д., и три синглетных однопротонных сигналов имидазола при δ_H 7.69 м.д., δ_H 7.71 м.д., δ_H 9.08 м.д. Сигналы спектра ¹³C пяти углеродных атомов при δ_C 136.59 м.д., при δ_C 123.91 м.д., при δ_C 120.22 м.д., при δ_C 36.32 м.д., при δ_C 36.08 м.д. завершают картину и хорошо согласуются с данными [110].

Одним из практически важных производных дигидропиримидина следует выделить этил 4-(3-гидроксифенил)-6-метил-2-сульфанилиден-3,4-дигидро-1*H*-пиримидин-5-карбоксилат **28к** с тривиальным названием монастрол, который является специфичным ингибитором кинезина Eg5 [111,112]. С целью лучшего понимания биологических

эффектов, оказываемых монастролом **28к**, было предпринято множество попыток структурной модификации, что проложило путь к разработке других производных 3,4-дигидро-1*H*-пиримидин-5-карбоксилатов, среди которых следует отметить оксомонастрол **71** [113-116]. В то же время был пролит свет на наличие донорных/акцепторных групп водородных связей производных 3,4-дигидро-1*H*-пиримидин-5-карбоксилатов, что является решающим для взаимодействия с активным центром фермента [117-121].

К началу наших исследований, в литературе отсутствовали данные о катализируемых йодидом 1,3-диметилимидазолий **70** синтезов дигидропиримидин-2(1*H*)-онов(тионов). В качестве модели нами была выбрана конденсация ацетоуксусного эфира **2**, 3-гидроксибензальдегида **27d**, мочевины или тиомочевины по реакции Биджинелли, которая будет включать первоначальное взаимодействие альдегида с мочевиной (тиомочевинной) с формированием имина, который далее будет вовлекаться в реакцию с енолом ацетоуксусного эфира, а внутримолекулярная атака карбонильной группы амином будет сопровождаться отщеплением воды с образованием монастрола **28к** [122-125] и дигидропиримидин-2(1*H*)-она **71** [126], соответственно (Рис. 2.1.2).

В выбранных нами условиях, при кипячении в течение 8 часов этанольного раствора 10 моль% ионной жидкости **70** с ацетоуксусным эфиром, 3-гидроксибензальдегидом **27d** и мочевиной наблюдается образование полярного продукта (данные ТСХ). Длительное кипячение реакционной смеси до 24 часов не привело к полной конверсии исходных, и после хроматографической очистки на колонке с силикагелем продукт реакции **71** был получен с выходом 9%.

В ИК-спектре исследованного образца есть полосы, характерные для сложных эфиров и мочевины, а в спектре ЯМР ¹H наблюдается характерный набор триплетного при δ_H 1.13 м.д. и квартетного при δ_H 4.03 м.д. сигналов этильной группы, синглетный трёхпротонный сигнал метильной группы при δ_H 2.28 м.д., которые дополняются двумя однопротонными дублетными сигналами метильного протона при δ_H 5.09 м.д. Н-7 группы.

В области слабого поля резонируют четыре сигнала ароматических протонов, которые дополняются сигналом фенольной группы при δ_H 9.45 м.д., а также при δ_H 9.60 м.д. группы NH-C⁷ и при δ_H 10.30 м.д. группы NH-C¹². Наличие этих групп подтверждается данными спектроскопии ЯМР ¹³C, в спектре которого, присутствуют сигналы четырнадцати углеродных атомов при δ_C 174.6 (C-14) м.д., при δ_C 165.6 (C-9) м.д., при δ_C 157.9 (C-3) м.д., при δ_C 145.3 (C-12) м.д., при δ_C 145.2 (C-1) м.д., при δ_C 129.9 (C-5) м.д., при δ_C 117.4 (C-2) м.д., при δ_C 115.0 (C-4) м.д., при δ_C 113.7 (C-6) м.д., при δ_C 101.2 (C-8) м.д.

м.д., при δ с 60.0 (C-10) м.д., при δ с 54.4 (C-7) м.д., при δ с 17.6 (C-13) м.д., при δ с 14.5 (C-11) м.д.

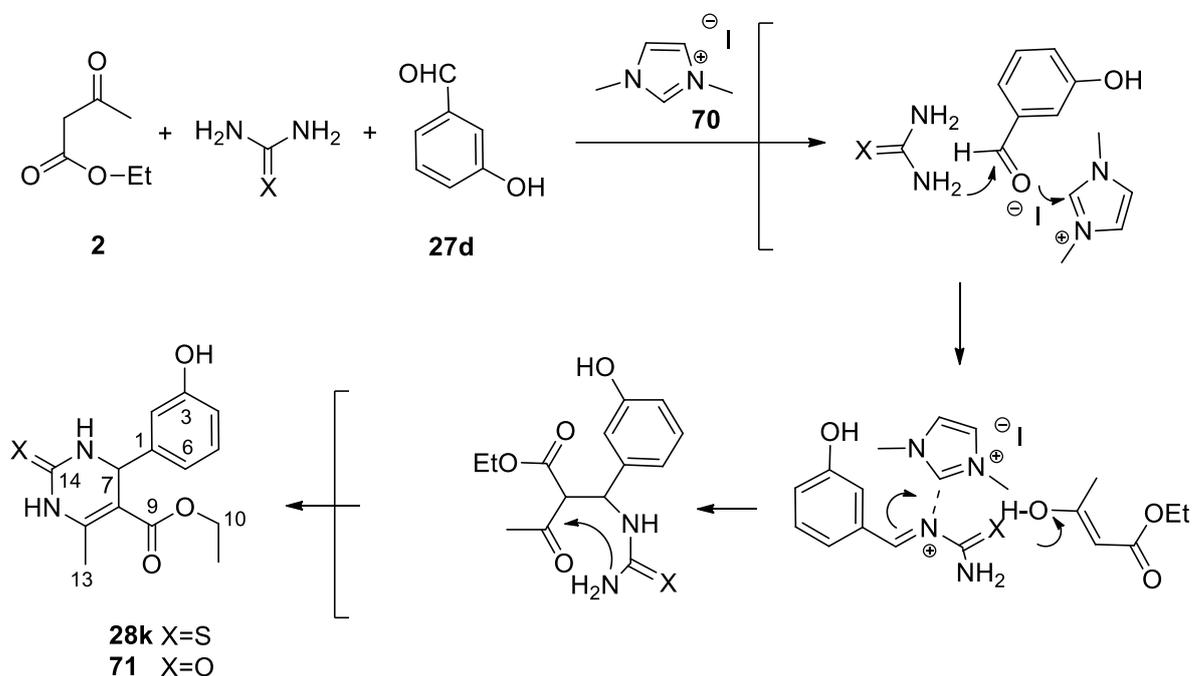


Рис. 2.1.2. Синтез монастролла и его оксоаналога, катализируемый йодидом диметилимидазолия

Увеличить выход продукта **71** до 20% удалось при проведении реакции без растворителя при температуре 100°C в течение 8 часов (Таб. 2.1.1). Использование ультразвукового облучения, при одновременном уменьшении в два раза количества катализатора, позволило сократить время реакции до 4 часов при выходе целевого вещества 33%.

При взаимодействии ацетоуксусного эфира **2**, 3-гидроксibenзальдегида **27d** и тиомочевины с 10 моль% ионной жидкостью **70** в кипящем этаноле образуется монастрол **28к** с выходом не превышающий 13%.

Строение вещества **28к** подтверждено спектральными данными и данными элементного анализа. В самом слабом поле спектра ЯМР ^1H имеются сигналы двух NH-групп замещённой тиомочевины при δ_{H} 9.63 м.д., при δ_{H} 10.32 м.д., фенольной группы при δ_{H} 9.50 м.д., ароматических протонов при δ_{H} 6.65 м.д., при δ_{H} 7.12 м.д., метильного протона при δ_{H} 5.09 м.д. и алифатических протонов при δ_{H} 4.03 м.д., при δ_{H} 2.28 м.д. и при δ_{H} 1.12 м.д. Строение этого вещества подтверждено данными спектров ЯМР ^{13}C , в котором

резонируют сигналы при δ с 174.6 м.д., при δ с 165.7 м.д., при δ с 157.9 м.д., при δ с 145.3 м.д., при δ с 130.0 м.д., при δ с 117.5 м.д., при δ с 115.1 м.д., при δ с 113.7 м.д., при δ с 101.2 м.д., при δ с 60.1 м.д., при δ с 54.4 м.д., при δ с 17.6 м.д., при δ с 14.5 м.д. углеродных атомов C-14, C-9, C-3, C-1, C-8, C-5, C-2, C-4, C-6, C-12, C-10, C-7, C-13, C-11, соответственно. На структуру вещества **28к** также указывают данные спектров ЯМР ^{15}N , в котором присутствуют два сигнала атомов азота при δ_{N} 145.8, при δ_{N} 130.7 группы NH-C^{12} и NH-C^7 , соответственно. Приведённые выше данные, с учетом наличия в ИК-спектре полос поглощения характеристичных для S=C, CO₂, NH, OH, Me, Et, а также данных элементного анализа, приводят к структуре **28к**.

Таблица 2.1.1. Влияние количества йодида диметилимидазолия и природы растворителя на образование монастрола и его оксоаналога

№	Продукт реакции	Количество катализатора (моль%)	Растворитель	Температура (°C)	Время (час)	Выход (%)
1	28к	10	EtOH	78	24	13
2	28к	10	-	100	8	17
3	28к	5	EtOH/УЗ*	78	0,5	35
4	71	10	EtOH	78	24	9
5	71	10	-	100	8	20
6	71	5	EtOH/УЗ*	78	0,5	33

УЗ- ультразвуковое облучение*

В условиях ультразвукового облучения удалось повысить выход продукта гетероциклизации до 35% (Таб. 2.1.1) при сокращении количества катализатора в два раза и времени синтеза с 24 часов до 30 минут.

Невысокий выход веществ **28к** и **71**, вероятно, связан с известным фактом [110], что при нагревании, йодид 1,3-диметилимидазолия **70** высвобождает метилйодид с образованием 1-метилимидазола **69**, которые не катализируют исследованную реакцию.

Ранее, в нашей лаборатории [127-134], было описано несколько примеров использования нитрилфункционализированных ионных жидкостей **72b**, **72c** в качестве катализаторов или ко-катализаторов в реакции 1,3-присоединения метилвинилкетона или эфиров акриловой кислоты, акрилонитрила к ароматическим альдегидам, изатинам, синтеза 4-замещённых 2-каренов, тогда как, данных по каталитической активности в реакции Биджинелли отсутствовали.

Одним из вариантов получения имидазола **72**, является катализируемая триэтиламиноом реакция сопряжённого присоединения акрилонитрила к имидазолу длительным кипячением в толуоле согласно описанному методу [127,128].

В указанных условиях, нами было выделено вещество **72** с выходом 80% (Рис. 2.1.3).

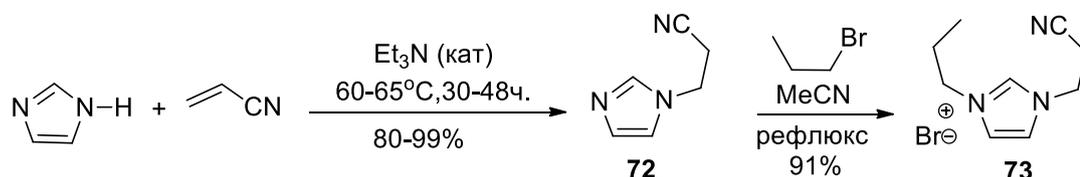


Рис. 2.1.3. Синтез 1-*N*-цианоэтилимидазола и его производных

Структура продукта **72** установлена на основании данных физико-химического анализа. В его ИК-спектре присутствуют максимумы, характерные для нитрила, имидазольного цикла и этила. В среднем поле ЯМР-спектра резонирует два двухпротонных сигнала метиленовых групп (δ_{H} 3.05 м.д., δ_{H} 4.27 м.д.). Три синглета имидазольного цикла резонируют при δ_{H} 6.93 м.д., 7.25 м.д., и δ_{H} 7.79 м.д. В спектре ^{13}C ЯМР присутствуют сигналы этильного фрагмента при δ_{C} 19.98 м.д. и δ_{C} 42.08 м.д., характерный сигнал углерода группы CN при δ_{C} 119.04 м.д., имидазольные при δ_{C} 119.70 м.д., δ_{C} 129.21 м.д., δ_{C} 137.88 м.д.

Следует отметить незначительную разницу в отнесении сигналов в ЯМР-спектрах исследованного образца, по сравнению с описанным в работах [127,128], которую связываем как с влиянием природы растворителя (CDCl_3 , DMSO-d_6), так и рабочей частотой спектрометра (80 МГц и 400 МГц).

Установлено, что данную реакцию можно провести в отсутствие растворителя без потери выхода целевого продукта **72**, по сравнению с литературными данными [127,128].

С целью установления влияния природы аниона ионных жидкостей, упомянутых выше, на их каталитические свойства в исследованных нами реакциях, первоначально был синтезирован бромид **73** модификацией метода [127].

Установлено, что реакция взаимодействия цианоэтилимидазола **72** с бромистым пропилом проходит при комнатной температуре без растворителя с образованием продукта **73** (выход 91%). Учитывая, что в нашем случае получено кристаллическое вещество, в отличие от описанного ранее маслообразной соли, было проведено полное спектральное исследование. Строение его вытекает из данных спектрального и элементного анализа. В

ИК-спектре исследованного вещества имеются интенсивные сигналы при 630 см^{-1} (Br), $1460, 1565\text{ см}^{-1}$ (C=C), 2250 см^{-1} (CN) и $740, 2890, 2940, 2965\text{ см}^{-1}$ (алифатика). Следует отметить, что отличие спектра ^1H ЯМР вещества **73** от исходного **71** состоит в смещении сигналов протонов цианоэтильного и имидазольного фрагментов в более слабое поле до $\delta_{\text{H}} 3.24$ м.д., $\delta_{\text{H}} 4.29$ м.д., $\delta_{\text{H}} 7.8$ м.д., $\delta_{\text{H}} 7.9$ м.д., $\delta_{\text{H}} 9.47$ м.д. в сочетании с появлением двухпротонных сигналов метиленовых групп фрагмента при $\delta_{\text{H}} 1.60$ - 1.91 м.д. и триплетного трёхпротонного сигнала метильной группы при $\delta_{\text{H}} 0.82$ м.д. пропильного радикала. В спектре ^{13}C ЯМР резонируют сигналы углеродных атомов пропильного фрагмента при $\delta_{\text{C}} 10.23$ м.д., $\delta_{\text{C}} 22.74$ м.д. и $\delta_{\text{C}} 50.45$ м.д., тогда как, характерный сигнал углерода группы CN при $\delta_{\text{C}} 118.24$ м.д., а имидазольные при $\delta_{\text{C}} 117.54$ м.д., $\delta_{\text{C}} 122.42$ м.д., $\delta_{\text{C}} 122.70$ м.д. Указанные спектральные характеристики в сочетании с данными элементного анализа полностью подтверждают структуру **73**.

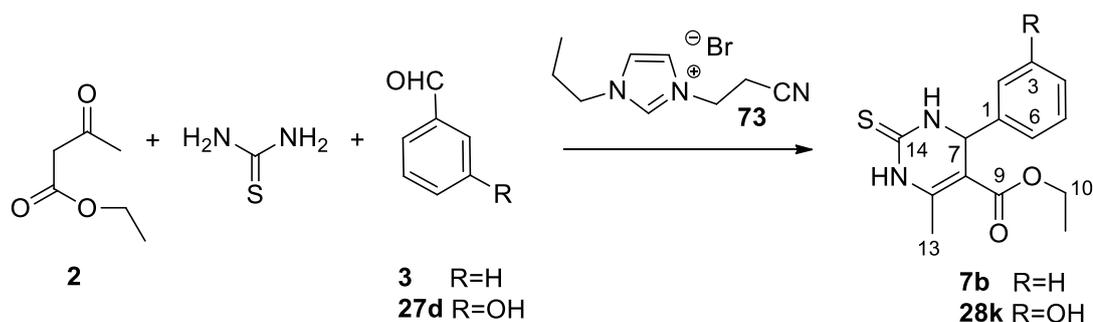


Рис. 2.1.4. Синтез этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов катализируемый бромидом 1-(2-этилкарбонитрил)-3-пропил-1H-имидазол-3-ия

В качестве первой модели для исследования каталитических свойств соли **73** была выбрана реакция гетероциклизации ацетоуксусного эфира **2**, бензальдегида **3** и тиомочевины согласно схеме реакции, приведенной на рисунке 2.1.4.

Кипячение этанольного раствора эквимолярной смеси реагентов с 10 моль% соли **73** в течение 16 часов привело к получению вещества **7b**, строение которого подтверждено физико-химическими методами анализа. В ИК-спектре наблюдаются частоты, характерные для сложноэфирной группы, дизамещённых тиомочевин и ароматических групп. В спектре ^1H ЯМР продукта реакции в сильном и среднем поле резонируют два трёхпротонных сигнала метильных групп при $\delta_{\text{H}} 1.10$ м.д. и при $\delta_{\text{H}} 2.29$ м.д., которые дополняются двухпротонным триплетным сигналом метиленовой группы при $\delta_{\text{H}} 4.01$ м.д. В слабом поле

спектра ^1H ЯМР наблюдаются дублетный сигнал митильного протона Н-7 при δ_{H} 5.18 м.д., мультиплетный сигнал пяти ароматических протонов в области δ_{H} 7.19-7.38 м.д. и однопротонные сигналы при δ_{H} 9.64 м.д., при δ_{H} 10.32 м.д. группы NH-C⁷ и группы NH-C¹², соответственно. То, что исследованный образец представляет собой продукт гетероциклизации, указывают сигналы четырнадцати углеродных атомов в спектре ^{13}C ЯМР при δ_{C} 174.6 м.д. (C-14), при δ_{C} 165.6 м.д. (C-9), при δ_{C} 145.4 м.д. (C-12), при δ_{C} 143.9 м.д. (C-1), при δ_{C} 129.0 м.д. (C-2,6), при δ_{C} 128.2 м.д. (C-4), при δ_{C} 126.8 м.д. (C-3,5), при δ_{C} δ_{C} 101.2 м.д. (C-8), при δ_{C} δ_{C} 60.1 м.д. (C-10), при δ_{C} 54.5 м.д. (C-7), при δ_{C} 17.6 м.д. (C-13), при δ_{C} 14.4 м.д. (C-11).

В рамках данной работы установлено, что взаимодействие ацетоуксусного эфира **2**, 3-гидроксibenзальдегида **27d** и тиомочевины в кипящем этаноле в присутствии 10 моль% ионной жидкости **73** протекает на 3% эффективнее по сравнению с 10 моль% ионной жидкости **71**.

Таблица 2.1.2. Влияние количества бромида 1-(2-этилкарбонитрил)-3-пропил-1H-имидазол-3-ия и природы растворителя на образование этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов

№	Продукт реакции	Количество катализатора (моль%)	Растворитель	Температура (°C)	Время (час)	Выход (%)
1	7b	10	EtOH	78	16	12
2	7b	10	EtOH/УЗ*	78	0,5	47
3	28к	10	EtOH	78	8	16
4	28к	10	EtOAc	77	8	16
5	28к	5	EtOH/УЗ*	78	0,5	30
6	28к	15	EtOH	78	8	16

УЗ* - ультразвуковое облучение

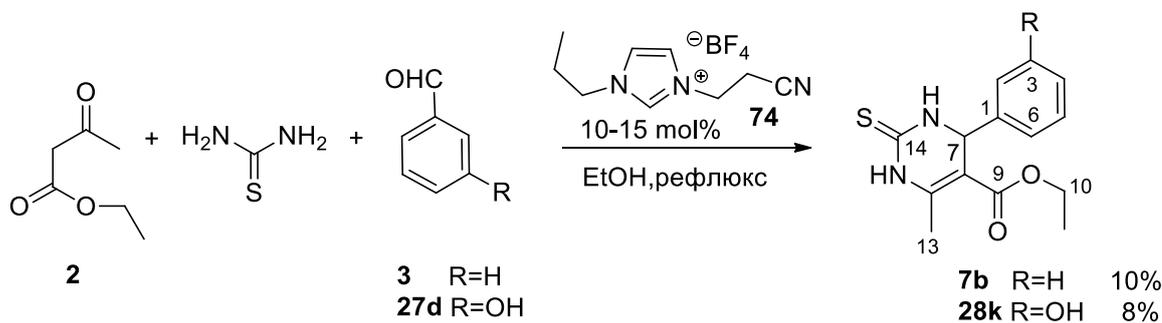
Показано, что реакция проходит с одинаковыми выходами, что при замене растворителя этанола на этилацетат, что при увеличении количества катализатора (Таб. 2.1.2). Таким образом, установлено, что природа заместителя в исходном ароматическом альдегиде незначительно влияла на выход целевых веществ **7b**, **28к**, которые образуются с выходом 12-16%. Положительное влияние ультразвукового облучения на реакцию гетероциклизации отмечено и в случае синтеза этил дигидропиримидин-5-карбоксилата **7b**, **28к**, что нашло отражение в сокращении времени реакции с 8-12 часов до 30 минут при увеличении выхода до 47% и 30%, соответственно (Таб. 2.1.2).

На следующем этапе наши усилия были направлены на синтез тетрафторборат 1-(2-этилкарбонитрил)-3-пропил-1*H*-имидазол-3-ия **74** (Рис. 2.1.5).



**Рис. 2.1.5. Синтез тетрафторбората
1-(2-этилкарбонитрил)-3-пропил-1*H*-имидазол-3-ия**

После перемешивания бромида **73** с тетрафторборатом калия в сухом ацетоне при комнатной температуре 24 часа получен кристаллический продукт **74**, температура которого на 10⁰С ниже, чем у исходного вещества. В его ИК-спектре присутствуют полосы характерные для группы BF₄, нитрильной группы, имидазола и алифатического радикала. Спектр ЯМР ¹H характеризуется наличием трёхпротонного триплетного сигнала при δ_H 0.79 при δ_H 0.79 м.д., четырёх двухпротонных сигналов метиленовых групп при δ_H 9.64 м.д., при δ_H 1.65-1.92 м.д., при δ_H 3.34 м.д., при δ_H 4.20 м.д., при δ_H 4.57 м.д. и трёх однопротонных сигналов при δ_H 7.94 м.д., при δ_H 8.03 м.д., при δ_H 9.58 м.д. имидазольного фрагмента. В спектре ЯМР ¹³C резонируют сигналы девяти атомов углерода: при δ_C 122.52 м.д., при δ_C 122.60 м.д., при δ_C 118.49 м.д., при δ_C 117.79 м.д., при δ_C 50.31 м.д., при δ_C 44.68 м.д., при δ_C 22.77 м.д., при δ_C 18.91 м.д., при δ_C 10.56 м.д. Приведённые данные, в сочетании с данными элементного анализа указывают на структуру **74** и хорошо согласуются с литературными данными [127,128].

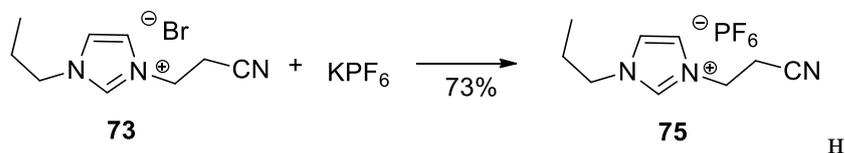


**Рис. 2.1.6. Синтез этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов, катализируемый
тетрафторборатом 1-(2-этилкарбонитрил)-3-пропил-1*H*-имидазол-3-ия**

В качестве модели исследования каталитической активности соли **74**, первоначально выступила реакция конденсации ацетоуксусного эфира **2**, бензальдегида **3** и тиомочевины (Рис. 2.1.6).

Установлено, что замена аниона Br^- на BF_4^- не повлияла на каталитические свойства ионной жидкости **74**, что нашло отражение в выходе (10%) продукта **7b**. Аналогичная картина наблюдалась и на модели синтеза монастрола **28к**, выход которого не превысил 8%.

В этой связи, наше внимание переключилось на гексафторфосфат 1-(2-этилкарбонитрил)-3-пропил-1*H*-имидазол-3-ия **75** (Рис. 2.1.7).



**Рис. 2.1.7. Синтез гексафторфосфата
1-(2-этилкарбонитрил)-3-пропил-1*H*-имидазол-3-ия**

Синтез включал взаимодействие бромиды **73** с гексафторфосфатом калия в сухом ацетоне при комнатной температуре в течение 24 часа. Выход маслообразного жёлтого цвета вещества **75** составил 73%. В его ИК-спектре присутствуют максимумы при 850 см^{-1} (PF_6), 2260 см^{-1} (CN), 750 , 2893 , 2990 см^{-1} (алифатика). В спектре ЯМР ^1H имеются трёхпротонный триплетный сигнал метила при 0.84 м.д., мультиплетный двухпротонный сигнал метиленовой группы при $\delta_{\text{H}} 1.58\text{-}1.94$ м.д., триплетные двухпротонные сигналы трёх метиленовых групп при $\delta_{\text{H}} 3.15$ м.д., при $\delta_{\text{H}} 4.14$ м.д., при $\delta_{\text{H}} 4.48$ м.д. и три однопротонные синглетные сигналы имидазольного фрагмента при $\delta_{\text{H}} 7.43$ м.д., при $\delta_{\text{H}} 7.81$ м.д., при $\delta_{\text{H}} 9.78$ м.д. Спектр ЯМР ^{13}C характеризуется в области сильного поля сигналами алифатических углеродных атомов C-7, C-4, C-8, C-5, C-9 при $\delta_{\text{C}} 50.74$ м.д., при $\delta_{\text{C}} 44.63$ м.д., при $\delta_{\text{C}} 22.96$ м.д., при $\delta_{\text{C}} 19.01$ м.д., при $\delta_{\text{C}} 10.45$ м.д., которые дополняются сигналами углеродных атомов имидазольного фрагмента и нитрильной группы при $\delta_{\text{C}} 122.91$ м.д., при $\delta_{\text{C}} 122.85$ м.д., при $\delta_{\text{C}} 117.77$ м.д. и при $\delta_{\text{C}} 120.30$ м.д., соответственно. Эти данные в сочетании с данными элементного анализа однозначно приводят к структуре **75**.

Ионная жидкость **75** в количестве 8 моль% катализирует реакцию образование этил дигидропиримидин-5-карбоксилата **7b** в течение 15 часов с выходом 27%, что в два раза выше, чем при катализе ионной жидкостью **73** (Таб. 2.1.3, Рис. 2.1.8).

Показано, что увеличение количества катализатора **75** в два раза пропорционально приводит к увеличению выхода целевого продукта (выход 46%), тогда как более длительном кипячении (20 часов) реакционной смеси приводит к незначительному увеличению выхода.

Установлено, что соль **75** также катализирует реакцию взаимодействия ацетоуксусного эфира **2**, 3-гидроксибензальдегида **27d** и тиомочевины в кипящем этаноле. Аналогичный, что и в случае продукта **7b**, выход 26% монастрола **28к** получен при увеличении количества катализатора с 8 моль% до 15 моль% и сокращению времени реакции с 15 часов до 8 часов, соответственно [135-137].

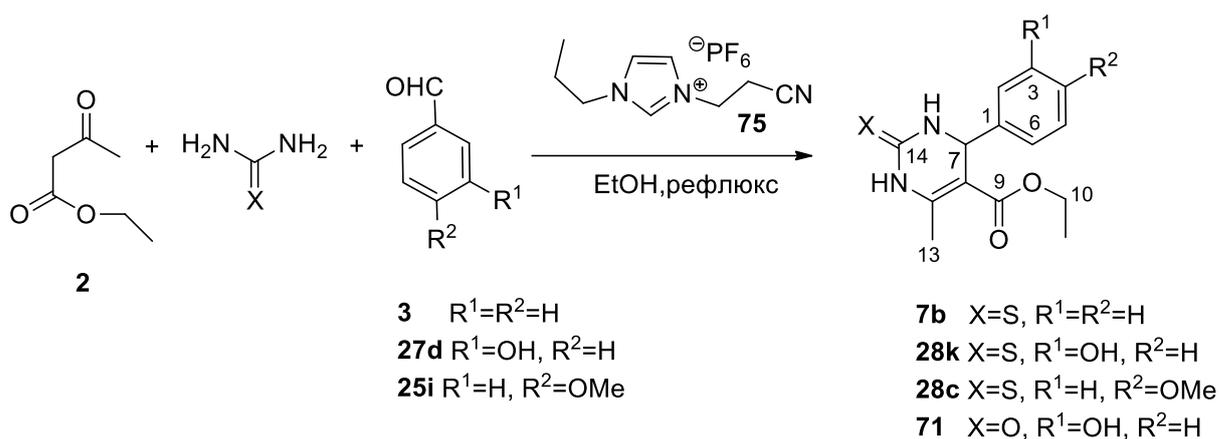


Рис. 2.1.8. Синтез этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов, катализируемый гексафторфосфатом 1-(2-этилкарбонитрил)-3-пропил-1H-имидазол-3-ия

Эффективность образования целевого продукта **28к** повышается при увеличении как количества катализатора до 20 моль%, так и времени реакции до 18 часов.

Замена 3-гидроксибензальдегида **27d** на 4-метоксибензальдегид **25i** привела к образованию этил 4-(4-метоксифенил)-6-метил-2-тиоксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилата **28с**, в ИК-спектре которого, присутствуют максимумы, характерные для группы C=C (818 см^{-1} , 1664 см^{-1}), CH-C=S (1194 см^{-1}), CO₂ (1720 см^{-1}), OMe (2945 см^{-1}) и CH-Ar (1265 см^{-1} , 1500 см^{-1}). В спектре ЯМР ¹H присутствуют три трёхпротонных сигнала двух метильных при δ_H 1.11 м.д., при δ_H 2.29 м.д., одной метоксильной при δ_H 3.73 м.д.,

протонов метиленой группы при δ_H 4.01 м.д., метильного протона при δ_H 5.12, четырёх ароматических протонов при δ_H 6.91 м.д., при δ_H 7.13 м.д., а также сигналы протонов двух NH групп при δ_H 9.68 м.д. и при δ_H 10.30 м.д.

В слабом поле углеродного спектра ЯМР ^{13}C резонируют сигналы атомов C-14, C-9, C-4, C-12, C-1, C-2, C-6, C-3, C-5, C-8 при δ_C 174.5 м.д., при δ_C 165.6 м.д., при δ_C 159.2 м.д., при δ_C 145.1 м.д., при δ_C 136.2 м.д., при δ_C 128.0 м.д., при δ_C 114.3 м.д., при δ_C 101.5 м.д., в среднем поле наблюдаются сигналы атомов C-10, OMe, C-7, при δ_C 60.0 м.д., при δ_C 55.6 м.д., при δ_C 53.9 м.д., которые дополняются двумя сигналами C-13, C-11 этильной группы в области сильного поля при δ_C 17.6 м.д. и при δ_C 14.5 м.д., соответственно. Эти данные приводят к структуре исследуемого вещества **28c**, выход которого составил 25-28%.

Таблица 2.1.3. Влияние количества гексафторфосфата 1-(2-этилкарбонитрил)-3-пропил-1*H*-имидазол-3-ия и времени реакции на образование этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов

№	Продукт реакции	Количество катализатора (моль%)	Температура (°C)	Время (час)	Выход (%)
1	7b	8	78	15	27
2	7b	15	78	15	46
3	7b	15	78	20	49
4	28c	10	78	16	25
5	28c	20	78	8	28
6	28k	15	78	8	26
7	28k	20	78	14	33
8	28k	20	78	18	57
9	71	10	78	18	61
10	71	15	78	18	65

С другой стороны, представляло интерес выяснить, как повлияет замена тиомочевины на мочевину и ионной жидкости **70** на ионную жидкость **75** на протекание реакции взаимодействия ацетоуксусного эфира **2** с 3-гидроксибензальдегидом **27d**.

Установлено, что при использовании 10 моль% катализатора **75** выход составил 61%, тогда как в аналогичных условиях катализа с участием ионной жидкости **70**, выход не превысил 9%. Увеличение количества катализатора **75** до 15 моль% привело к повышению выхода целевого продукта на 4%.

Мы предположили, что присутствие второй нитрильной группы в молекуле ионной жидкости приведет к увеличению каталитических свойств вследствие того, что в условиях

реакции может проходить обратимое взаимодействие нитрилов со спиртом в присутствии кислотного катализатора с образованием гидрогалогенидов имидоэфиров, способных катализировать реакцию Биджинелли. Для подтверждения этой идеи был синтезирован гексафторфосфат 1,3-бис(2-цианоэтил)-1*H*-имидазол-3-ия **76** исходя из 3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропионитрила **72** согласно последовательности реакции, представленной на рисунке 2.1.9.

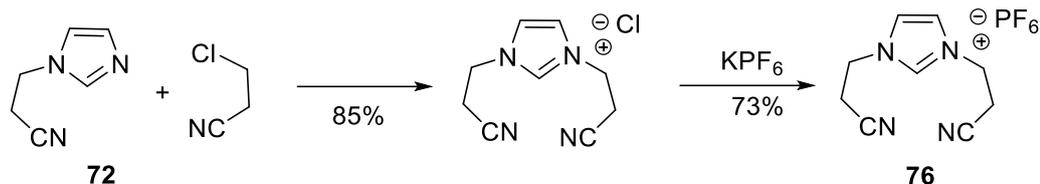


Рис. 2.1.9. Синтез гексафторфосфата 1,3-бис(2-цианоэтил)-1*H*-имидазол-3-ия

Структура ионной жидкости подтверждена физико-химическими методами анализа. В его ИК-спектре наблюдаются полосы при 810 см^{-1} (PF_6), 1065 см^{-1} , 1130 см^{-1} , 1360 см^{-1} (CN), 1420 см^{-1} , 2846 см^{-1} , 1738 см^{-1} , 2297 см^{-1} (CH_2), 3092 см^{-1} , 3349 см^{-1} , 3731 см^{-1} ($=\text{N}^+$).

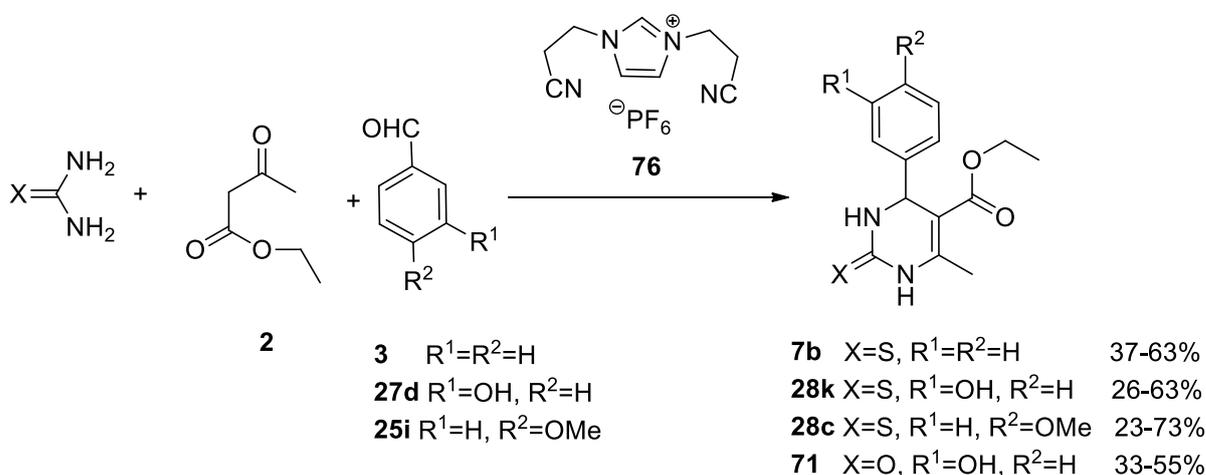


Рис. 2.1.10. Синтез этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов, катализируемый гексафторфосфатом 1,3-бис(2-цианоэтил)-1*H*-имидазол-3-ия

В спектре ЯМР ^1H исследованного вещества в среднем поле резонируют двухпротонные сигналы четырёх метиленовых групп при δ_{H} 2.79 м.д., при δ_{H} 3.14 м.д., при δ_{H} 4.43 м.д., при δ_{H} 4.58 м.д., соответственно, и трёх однопротонных групп имидазольного

цикла при δ_{H} 8.01 м.д., при δ_{H} 8.18 м.д., при δ_{H} 9.59 м.д. Спектр ЯМР ^{13}C характеризуется сигналами углеродных атомов при δ_{C} 139.51 (C-2), при δ_{C} 127.83 (C-1), при δ_{C} 122.74 (C-9, CN), при δ_{C} 119.30 м.д., (C-8, CN), при δ_{C} 117.77 м.д., (C-3, C=C), при δ_{C} 48.34 м.д., (C-6), при δ_{C} 47.69 м.д., (C-4), при δ_{C} 18.98 м.д., (C-5), при δ_{C} 18.20 м.д. (C-7). Приведённые спектральные характеристики хорошо согласуются с литературными [127,128].

В кипящем этаноле в течение 16 часов ионная жидкость **76** в количестве 8 моль% катализирует реакцию взаимодействия ацетоуксусного эфира **2**, бензальдегида **3** с тиомочевинной, давая дигидропиримидин-5-карбоксилат **7b** с выходом 37% (Рис. 2.1.10), что на 10% выше, чем при использовании катализатора **75** (Таб. 2.1.3 и Таб. 2.1.4). Выход 58% был достигнут при более продолжительном (22 часа) кипячении реакционной смеси. Увеличение количества катализатора до 15 моль% привело к увеличению выхода продукта **7b** до 43%, 49% и 58% при проведении реакции в течение 20 часов, 24 часов и 30 часов, соответственно.

Дальнейшее увеличение количества катализатора до 25 моль% при времени реакции 18 часов и 22 часа привело к образованию целевого этил дигидропиримидин-5-карбоксилата **7b** с выходом 52% и 63%, соответственно.

Определение зависимости уровня каталитической активности ионной жидкости **76** от количества (10 моль%, 15 моль%, 25 моль%) также проводилось на модели взаимодействия ацетоуксусного эфира **2**, 4-метоксибензальдегида **25i** с тиомочевинной.

Установлено, что выход продукта реакции **28c** в большинстве случаев зависит от времени реакции: при 10 моль% катализатора и времени реакции 24 часа выход составил 73%, при 15 моль% катализатора и времени реакции 16 часов выход составил 53%, тогда как при 20 моль% катализатора и времени реакции взаимодействия 22 часов, выход составил 68%.

Каталитическая активность 10 моль% гексафторфосфата **76** в модельной реакции взаимодействия ацетоуксусного эфира **2**, 3-гидроксибензальдегида **27d** с мочевиной была в два раза ниже, чем у гексафторфосфата **75** (выход 33% и выход 61%, соответственно). Аналогичная ситуация наблюдалась и при сравнении каталитической активности 15 моль% гексафторфосфата **76** и гексафторфосфата **75** на что указывают выходы 42-49% и выход 65%, соответственно. При использовании 20 моль% гексафторфосфата **76** выход повысился до 55%. Интересный факт был отмечен при замене мочевины на тиомочевину в реакции взаимодействия ацетоуксусного эфира **2**, 3-гидроксибензальдегида **27d** в присутствии каталитических количеств ионной жидкости **76**.

Таблица 2.1.4. Влияние количества гексафторфосфата 1,3-бис(2-цианоэтил)-1*H*-имидазол-3-ия и времени реакции на образование этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов

№	Продукт реакции	Количество катализатора (моль%)	Растворитель	Время (час)	Выход (%)
1	7b	8	EtOH	16	37
2	7b	8	EtOH	22	58
3	7b	15	EtOH	20	43
4	7b	15	EtOH	24	49
5	7b	15	EtOH	30	58
6	7b	25	EtOH	18	52
7	7b	25	EtOH	22	63
8	28c	10	EtOH	24	73
9	28c	15	EtOH	16	53
10	28c	25	EtOH	22	68
11	28k	10	EtOAc	8	38
12	28k	10	EtOAc	18	56
13	28k	15	EtOAc	20	59
14	28k	25	EtOAc	16	55
15	28k	25	EtOAc	20	63
16	28k	15	EtOH	8	26
17	28k	20	EtOH	12	36
18	28k	20	EtOH	16	55
19	28k	25	EtOH	18	50
20	28k	30	EtOH	16	54
21	28k	30	EtOH	24	59
22	28k	15	-	18	4
23	28k	10	EtOH/УЗ*	0.5	64
24	71	10	EtOH	18	33
25	71	15	EtOH	16	42
26	71	15	EtOH	20	49
27	71	20	EtOH	16	55

*УЗ**- ультразвуковое облучение

Сравнительный анализ активности 15 моль% гексафторфосфата **75** и гексафторфосфата **76** показал идентичность, что отразилось в выходе 26% вещества **25к** в обоих случаях. Тенденция сохранилась и в случае катализа с использованием 20 моль% гексафторфосфата **75** и гексафторфосфата **76** как в течение реакции 14 часов и 12 часов (выход 33% и 36%, соответственно), так и при увеличении продолжительности реакции (выход 57% и 55%, соответственно). Дальнейшее увеличение количества катализатора **76** до 25 моль% и 30 моль% не привело к значительному повышению выхода монастрола **25к**, который составил 50% и 54%, соответственно. Выход 59% был получен при проведении

реакции в течение суток с использованием в качестве катализатора 30 моль% гексафторфосфата **76**.

Также, исследовалось влияние ультразвукового облучения на реакцию гетероциклизации катализируемую ионной жидкостью **76**. Установлено, что в течение 30 минут 10 моль% гексафторфосфата **76** катализирует образование вещества **25к** с выходом 64%. Следует отметить, что в последнем случае выход целевого продукта в два раза выше, чем был при катализе ионной жидкостью **71** (Таб. 2.1.2, Таб. 2.1.4).

С другой стороны, замена растворителя этанола на этилацетат при катализе 10 моль% ионной жидкостью **76**, привело к повышению выхода продукта **28к** с 26% до 38%. Также, следует отметить позитивное влияние природы гексафторфосфата **76** в сравнении с бромидом **76** на выход монастрола **28к**, который составил 16% и 38%, соответственно. Дальнейшее увеличение количества катализатора до 20 моль% и времени реакции до 20 часов привело к повышению выхода вещества **28к** до 63%.

2.2 Катализируемый холин хлоридом синтез функционализированных этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов

Как уже было отмечено выше, в последнее десятилетие, стала развиваться концепция «зелёной химии», которая пропагандирует производство химических материалов, нетоксичных для человека и окружающей среды и использование возобновляемого органического сырья. Первые усилия химиков были направлены на разработку зелёных растворителей. Ионные жидкости, класс зелёных растворителей нашли применение в различных областях человеческой деятельности благодаря своим специфическим физико-химическим свойствам.

Несмотря на то, что ионные жидкости нашли применение в различных химических процессах, их широкое использование сталкивается с двумя основными препятствиями, которые необходимо преодолеть. Одной из главных проблем является выделение катализатора в конце реакции. Другой проблемой является регенерация катализатора для повторного использования. Мы предположили, что хлорид холина **77**, являющееся четвертичным аммониевым основанием $[(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}]\text{Cl}^-$, катион которого представляет собой 2-гидроксиэтилтриметиламмония, является перспективной природной ионной жидкостью и решает эти проблемы. Более того, низкая токсичность хлорид холина делает его подходящим катализатором для синтеза перспективных фармацевтических молекул, таких как 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-оны (-тионы).

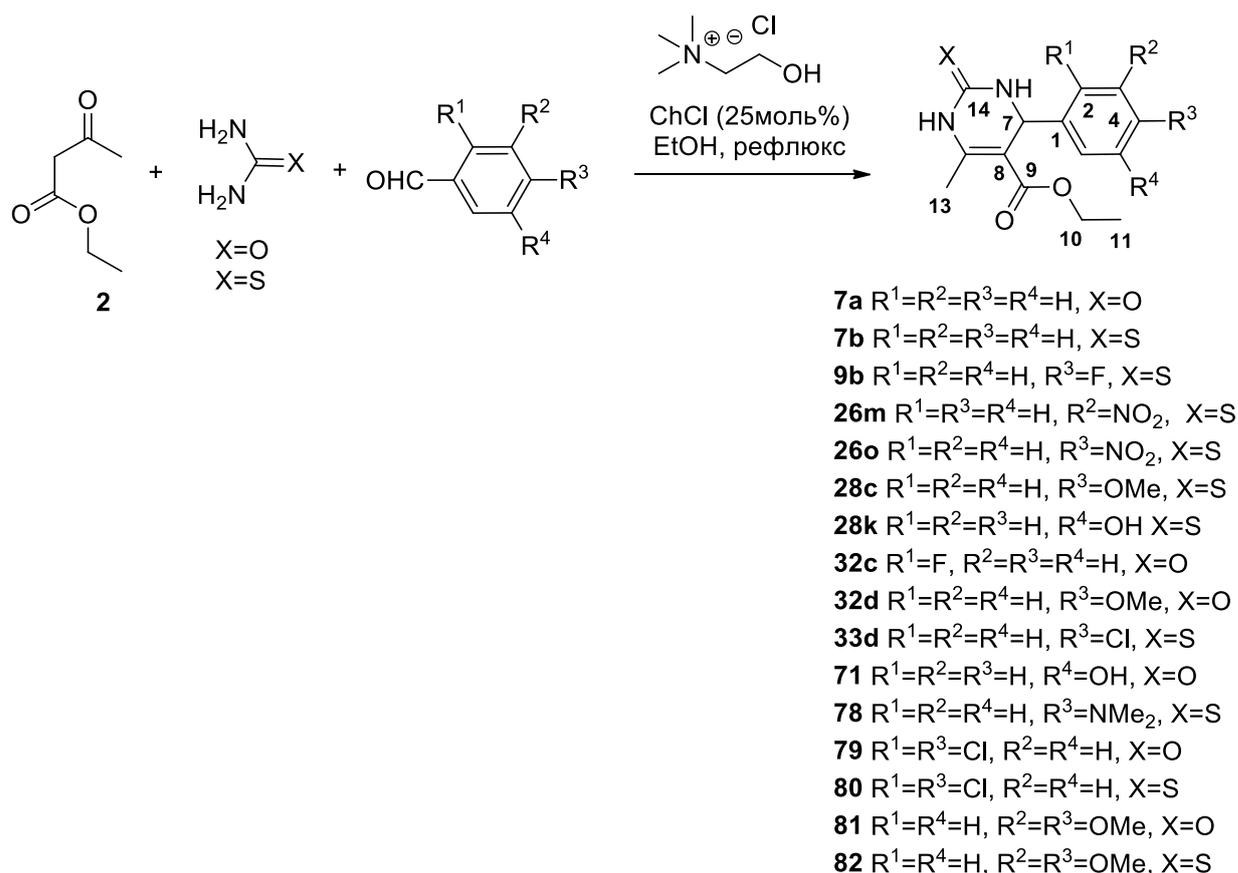


Рис. 2.2.1. Катализируемый холин хлоридом синтез этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов

Мы предположили, что в случае природной ионной жидкости реакция будет включать начальную реакцию ароматического альдегида с мочевиной или тиомочевиной с образованием имида, который затем реагирует с енолом этил 3-оксобутаноата. Внутримолекулярная атака карбонильной группы амином будет сопровождаться отщеплением воды с образованием этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов.

С целью определения области применения указанного подхода к 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-ону **7a**, было исследовано катализируемое 1 моль%, 10 моль% и 15 моль% хлорид холином **77** взаимодействие этил 3-оксобутаноата **2** с мочевиной и бензальдегидом **3** при комнатной температуре без растворителя в течение суток (Рис. 2.2.1). Во всех экспериментах не было отмечено образование целевого продукта (Таб. 2.2.1).

При температуре реакции 70-80°C вещество **7a** образуется в течение часа с выходом 5%, 6% и 20% при катализе с 1 моль%, 10 моль% и 15 моль% хлорид холина, соответственно.

Структура кристаллического белого вещества **7a** подтверждена физико-химическими методами анализа. В его ИК-спектре имеются полосы характерные для сложноэфирной группы, замещённой мочевины и бензольного кольца.

Таблица 2.2.1. Влияние количества холин хлорида, растворителя и времени реакции на образование этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов

№	Продукт реакции	Количество катализатора (моль%)	Растворитель	Температура (°C)	Время (час)	Выход (%)
1	7a	1	-	20-25	24	-
2	7a	1	-	70-80	1	5
3	7a	10	-	20-25	24	-
4	7a	10	-	70-80	1	6
5	7a	15	-	20-25	24	-
6	7a	15	-	70-80	1	20
7	7a	25	EtOH	78	1	47
8	7a	25	EtOH	78	4	76
9	7b	25	EtOH	78	4	65
10	9b	25	EtOH	78	4	52
11	32c	25	EtOH	78	4	61
12	26o	25	EtOH	78	4	80
13	26m	25	EtOH	78	4	78
14	28к	25	EtOH	78	4	78
15	32d	25	EtOH	78	4	41
16	33d	25	EtOH	78	8	77
17	71	25	EtOH	78	4	74
18	78	25	EtOH	78	4	73
19	79	25	EtOH	78	8	60
20	80	25	EtOH	78	8	78
21	81	25	EtOH	78	8	41
22	82	25	EtOH	78	8	63

Следует отметить разницу отнесения сигналов в спектрах ЯМР ^1H исследованного образца при δ_{H} 9.20 (с, 1H, NH-C12) м.д., при δ_{H} 7.75 (с, 1H, NH-C7) м.д., при δ_{H} 7.36 – 7.20 (м, 5H, H-2,3,4,5,6) м.д. от сигналов в спектрах ЯМР ^1H его тиоаналога **7b** при δ_{H} 10.32 (с, 1H, NH-C12) м.д., при δ_{H} 9.64 (с, 1H, NH-C7) м.д., при δ_{H} 7.38 – 7.19 (м, 5H, H-2,3,4,5,6) м.д., тогда как, для остальных не было отмечено большой разницы при δ_{H} 5.15 (д, $J = 3.1$, 1H, H-7) м.д., при δ_{H} 3.99 (к, $J = 7.1$, 2H, H-10) м.д., при δ_{H} 2.25 (с, 3H, H-13) м.д., при δ_{H} 1.10 (т, $J = 7.1$, 3H, H-11) и при δ_{H} 5.18 (д, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-7) м.д., при δ_{H} 4.01 (к, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-10) м.д., при δ_{H} 2.29 (с, 3H, H-13) м.д., при δ_{H} 1.10 (т, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-11) м.д., соответственно. Отмеченная разница в положении протонов наблюдалась и в их спектрах ЯМР ^{13}C соответствующих углеродных атомах вещества **7a** при δ_{C} 165.8 (C-9) м.д., при δ_{C}

152.6 (C-14) м.д., при δ_C 148.7 (C-12) м.д., при δ_C 145.3 (C-1) м.д., при δ_C 128.8 (C-2,6) м.д., при δ_C 127.7 (C-4) м.д., при δ_C 126.7 (C-3,5) м.д., при δ_C 99.8 (C-8) м.д., при δ_C 59.6 (C-10) м.д., при δ_C 54.4 (C-7) м.д., при δ_C 18.2 (C-13) м.д., при δ_C 14.5 (C-11) м.д. и вещества **7b** при δ_C 174.6 (C-14) м.д., при δ_C 165.6 (C-9) м.д., при δ_C 145.4 (C-12) м.д., при δ_C 143.9 (C-1) м.д., при δ_C 129.0 (C-2,6) м.д., при δ_C 128.2 (C-4) м.д., при δ_C 126.8 (C-3,5) м.д., при δ_C 101.2 (C-8) м.д., при δ_C 60.1 (C-10) м.д., при δ_C 54.5 (C-7) м.д., при δ_C 17.6 (C-13) м.д., при δ_C 14.4 (C-11) м.д. Это указывает на то, что конверсия улучшалась с увеличением количества ионной жидкости **77**. Когда аналогичная реакция проводилась в кипящем EtOH в течение 1 часа с участием 25 моль%, соединение **7a** было выделено с выходом 47%. Продление времени реакции до 4 часов привело к увеличению выхода вещества **7a** до 76%.

В аналогичных условиях реакции при замене мочевины на тиомочевину, выход тиоаналога **7b** был на 11% ниже по сравнению с продуктом **7a**. Далее нами исследовалось влияние природы заместителя в ароматическом альдегиде на выход конечных продуктов.

Установлено, что в случае 4-фторбензальдегида, целевой кристаллический продукт **9b** образуется с выходом 52%. Структура фтор производного **9b** установлена на основании данных ИК-, ЯМР-спектроскопии и элементного анализа. В ИК-спектре присутствуют полосы при 681 см^{-1} , 740 см^{-1} , 755 см^{-1} , 1029 см^{-1} , 1117 см^{-1} , 1157 см^{-1} , 1175 см^{-1} , 1194 см^{-1} , 1283 см^{-1} , 1335 см^{-1} , 1465 см^{-1} , 1505 см^{-1} , 1573 см^{-1} , 1604 см^{-1} , 1680 см^{-1} , 2986 см^{-1} , 3105 см^{-1} , 3169 см^{-1} , 3324 см^{-1} .

В спектре ЯМР ^1H резонируют сигналы двух NH-групп при δ_H 10.37 м.д., δ_H 9.69 – 9.65 м.д., мультиплетный сигнал четырёх ароматических протонов в интервале δ_H 7.30 – 7.10 м.д., дублетный однопротонный сигнал Н-7 при δ_H 5.18 м.д., двухпротонный сигнал метиленной группы при δ_H 4.05-3.97 м.д., трёхпротонные сигналы метиленовых групп при δ_H 2.30 м.д. и при δ_H 1.10 м.д. Продукт реакции в своем составе имеет 14 атомов углерода, подтверждающие сигналами в спектре ЯМР ^{13}C при δ_C 174.7 (C-14) м.д., при δ_C 165.5 (C-9) м.д., при δ_C 162.0 (C-4) м.д., при δ_C 145.6 (C-12) м.д., при δ_C 140.2 (C-1) м.д., при δ_C 128.9 (C-2,6) м.д., при δ_C 115.7 (C-3,5) м.д., при δ_C 101.1 (C-8) м.д., при δ_C 60.0 м.д. (C-10), при δ_C 53.9 м.д. (C-7), при δ_C 17.6 м.д. (C-13), при δ_C 14.4 м.д. (C-11), среди которых имеет характерное для фторпроизводных расщепление сигналов при δ_C 140.2 м.д. (д, $J = 3.0$ Гц, C-1) м.д., при δ_C 128.9 (д, $J = 8.4$ Гц, C-2,6) м.д., при δ_C 115.7 (д, $J = 21.5$ Гц, C-3,5) м.д. Эти данные дополняются данными спектра ЯМР ^{15}N , в котором резонируют два сигнала в области δ_N 146.9 м.д. и при δ_N 128.9 м.д. группы NH-C⁹ и группы NH-C⁷, соответственно.

Эти данные в сочетании с результатами элементного анализа, указывают на строение фторпроизводного **9b**.

Замена тиомочевины на мочевины и 4-фторбензальдегида на его региоизомерный 2-фторбензальдегид позволило синтезировать 2-фторфенилзамещённый этил 6-метил-2-оксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат **32c** с выходом 61%, спектр ЯМР ^1H которого, характеризуется мультиплетным сигналом в области δ_{H} 7.35 – 7.09 м.д., квартетным сигналом при δ_{H} 3.94 м.д., триплетным сигналом при δ_{H} 1.04 м.д., дуплетным сигналом при δ_{H} 5.45 м.д., синглетными сигналами при δ_{H} 2.29 м.д., при δ_{H} 9.58 м.д. и при δ_{H} 10.36 м.д. Следует, также, отметить в спектре ЯМР ^{13}C , характерное для фторпроизводных расщепление сигналов атомов углерода в виде дублетов при δ_{C} 159.7 (д, $J = 24.7$ Гц, C-2), при δ_{C} 130.8 (д, $J = 13.6$ Гц, C-1) м.д., при δ_{C} 130.4 (д, $J = 8.2$ Гц, C-4) м.д., при δ_{C} 129.6 (д, $J = 3.9$ Гц, C-5) м.д., при δ_{C} 125.1 (д, $J = 3.3$ Гц, C-8) м.д., при δ_{C} 116.0 (д, $J = 21.8$ Гц, C-3) м.д., 49.26 (д, $J = 3.0$ Гц, C-7) м.д., которые дополняются сигналами атомов углерода при δ_{C} 174.4 (C-14) м.д., при δ_{C} 165.3 (C-9) м.д., при δ_{C} 145.8 (C-12) м.д., при δ_{C} 99.7 (C-8) м.д., при δ_{C} 60.0 (C-10) м.д., при δ_{C} 17.5 (C-3) м.д. и при δ_{C} 14.2 (C-11) м.д.

Мы, также, оценили эффективность этой реакции с 3-нитро- и 4-нитробензальдегидами. В оптимизированных условиях, катализируемые холин хлоридом однореакторные трёхкомпонентные реакции, привели к образованию целевых соединений **26o**, **26m** с выходом 80% и 78%, соответственно. Оба продукта представляют собой жёлтого цвета кристаллические вещества, отличающиеся своими физико-химическими характеристиками, первое из которых это разница температуры плавления в 11°C . Отмечена разница в отнесении сигналов спектров ЯМР ^1H для группы NH-C^{12} вещества **26o** - синглет при δ_{H} 10.51 м.д., у вещества **26m** - дублет при δ_{H} 10.47 м.д., для группы NH-C^7 вещества **26o** - мультиплет при δ_{H} 9.81 – 9.76 м.д., у вещества **26m** – дублет дублетов при δ_{H} 9.74 м.д., для группы Н-3,5 вещества **26o** - дублет-триплет при δ_{H} 8.17 м.д., у вещества **26m** - дублет при δ_{H} 8.21 м.д., для группы Н-2 вещества **26o** - синглет при δ_{H} 8.07 м.д., у вещества **26m** - дублет при δ_{H} 7.46 м.д., для группы Н-7 вещества **26o** - мультиплет в области δ_{H} 7.78 – 7.61 м.д., у вещества **26m** - дублет при δ_{H} 5.27 м.д., для группы Н-10 вещества **26o** - квартет-триплет при δ_{H} 4.01 м.д., у вещества **26m** - квартет при δ_{H} 3.98 м.д., для группы Н-13 вещества **26o** - синглет при δ_{H} 2.31 м.д., у вещества **26m** - синглет при δ_{H} 2.28 м.д., для группы Н-11 вещества **26o** - триплет при δ_{H} 1.10 м.д., у вещества **26m** - синглет при δ_{H} 1.07 м.д.

Сигналы углеродных атомов C-1, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10, C-11, C-12, C-13, C-14 вещества **26m** резонируют при δ_C 145.9 м.д., δ_C 130.9 м.д., δ_C 148.2 м.д., δ_C 123.2 м.д., δ_C 133.5 м.д., δ_C 121.6 м.д., δ_C 53.9 м.д., δ_C 100.3 м.д., δ_C 165.3 м.д., δ_C 60.3 м.д., δ_C 14.3 м.д., δ_C 146.4 м.д., δ_C 17.6 м.д., δ_C 174.9 м.д., тогда как, сигналы аналогичных атомов вещества **26o**, резонируют при δ_C 145.8 м.д., при δ_C 123.8 м.д., при δ_C 127.7 м.д., при δ_C 150.3 м.д., при δ_C 127.7 м.д., при δ_C 123.8 м.д., при δ_C 53.6 м.д., при δ_C 99.7 м.д., при δ_C 164.7 м.д., при δ_C 59.6 м.д., при δ_C 13.8 м.д., при δ_C 146.9 м.д., при δ_C 17.1 м.д., при δ_C 174.4 м.д. Для 4-нитропроизводного **26o**, также зарегистрирован спектр ЯМР ^{15}N , в котором резонируют сигналы атомов азота при δ_N 125.9 м.д. группы NH-C⁷ и при δ_N 146.3 м.д. группы NH-C⁹. Все приведённые выше спектральные характеристики указывают на искомые структуры, которые, также, подтверждаются данными элементного анализа.

4-Метоксибензальдегид показал практически такую же реакцию способность, что и бензальдегид давая вещество **28c** с выходом 69%, спектральные характеристики которого были идентичными образцам, полученным с использованием других ионных жидкостей.

Выход оксопроизводного **32d** составил 41%, строение которого вытекает из спектральных данных. В спектре ЯМР ^1H наблюдаются характеристичные однопротонные синглетные сигналы при δ_H 9.14 м.д. группы NH-C¹², при δ_H 7.67 м.д. группы NH-C⁷, дублетный однопротонный сигнал при δ_H 5.10 группы H-7, квартетный двухпротонный сигнал при δ_H 3.97 м.д. группы H-10, синглетный трёхпротонный сигнал при δ_H 3.71 м.д. группы OMe, которые дополняются трёхпротонными сигналами при δ_H 2.24 м.д. группы H-13 и при δ_H 1.09 м.д. группы H-11. На то, что в молекуле **32d** присутствует метоксигруппа указывает сигнал при δ_C 55.5 м.д. в спектре ЯМР ^{13}C , в котором также резонируют сигналы атомов при δ_C 14.5 (C-11) м.д., при δ_C 18.1 (C-13) м.д., при δ_C 53.8 (C-7) м.д., при δ_C 59.6 (C-10) м.д., при δ_C 100.1 (C-8) м.д., при δ_C 114.1 (C-3,5) м.д., при δ_C 127.8 (C-2,6) м.д., при δ_C 137.4 (C-1) м.д., при δ_C 148.4 (C-12) м.д., при δ_C 152.6 (C-14) м.д., при δ_C 158.9 (C-4) м.д., при δ_C 165.9 (C-9) м.д.

Установлено, что холин хлорид также катализирует реакцию гетероциклизации этил 3-оксобутаноата **2** с мочевиной и 3-гидроксибензальдегидом в кипящем этаноле давая оксоаналог монастрола **71** с выходом 74% (Рис. 3.1.1, Таб. 2.2.1).

Используя 4-диметиламинобензальдегид в катализируемой 25 моль% холин хлоридом реакции взаимодействия с ацетоуксусным эфиром **2** и тиомочевиной, была достигнута полная конверсия в течение 8 часов, а желаемое соединение **78** с температурой

плавления 212⁰С было выделено с выходом 73%. Наличие фрагмента Me₂N в молекуле **78** подтверждается в спектре ЯМР ¹Н шестипротонным синглетным сигналом при δ_Н 2.81 м.д., которые дополняются сигналами этильной группы при δ_Н 1.07 м.д. и при δ_Н 3.95 м.д., трёхпротонным синглетным сигналом метила Н-13 при δ_Н 2.23 м.д., дублетным сигналом митильного протона Н-7 при δ_Н 5.00 м.д., дублетными двухпротонными сигналами паразамещёного бензольного кольца при δ_Н 6.62 м.д., при δ_Н 6.97 м.д., дублетными сигналами при δ_Н 9.49 м.д. группы NH-C⁷ и при δ_Н 10.18 м.д. группы NH-C¹². Структура **78** подтверждается полосами при 754 см⁻¹, 814 см⁻¹, 944 см⁻¹, 1026 см⁻¹, 1062 см⁻¹, 1112 см⁻¹, 1163 см⁻¹, 1173 см⁻¹, 1369 см⁻¹, 1523 см⁻¹, 1574 см⁻¹, 1661 см⁻¹, 3111 см⁻¹, 3175 см⁻¹, 3294 см⁻¹ в его ИК-спектре, которые дополняются данными спектра ЯМР ¹³С, в котором резонируют сигналы при δ_С 174.4 атома С-14, при δ_С 165.7 атома С-9, при δ_С 150.4 атома С-12, при δ_С 144.7 атома С-4, при δ_С 131.7 атома С-1, при δ_С 127.5 атомов С-3,5, при δ_С 112.7 атомов С-2,6, при δ_С 101.8 атома С-8, при δ_С 59.9 атома С-10, при δ_С 54.0 атома С-7, при δ_С 40.58 атомов NMe₂, при δ_С 17.5 атома С-13, при δ_С 14.5 атома С-11.

2,4-Дихлорбензальдегид реагировал с ацетоуксусным эфиром **2**, мочевиной или тиомочевиной в кипящем этаноле в присутствии 25 моль% холин хлорида в течении 8 часов с образованием соответствующих производных **79**, **80**. Установлено, что не только выходы (60% и 78%), но и физико-химические характеристики достаточно различны. Например, разница температуры плавления составляет 52⁰С. Отнесения сигналов спектров ЯМР ¹Н также разнятся: для группы NH-C¹² при δ_Н 9.35 м.д. вещества **79** и при δ_Н 10.43 м.д. вещества **80**, для группы NH-C⁷ при δ_Н 7.79 м.д. вещества **79** и при δ_Н 9.65 м.д. вещества **80**, тогда как у других групп незначительно, например, для Н-3 при δ_Н 7.56 м.д. вещества **79** и при δ_Н 7.59 м.д. вещества **80**, для Н-5 при δ_Н 7.41 м.д. вещества **79** и при δ_Н 7.44 м.д. вещества **80**, для Н-4 при δ_Н 7.32 м.д. вещества **79** и при δ_Н 7.31 м.д. вещества **80**, для Н-7 при δ_Н 5.60 м.д. вещества **79** и при δ_Н 5.61 м.д. вещества **80**, для Н-10 при δ_Н 3.90 м.д. вещества **79** и при δ_Н 3.92 м.д. вещества **80**, для Н-13 при δ_Н 2.30 м.д. вещества **79** и при δ_Н 2.32 м.д. вещества **80**, для Н-11 при δ_Н 1.00 м.д. вещества **79** и при δ_Н 1.02 м.д. вещества **80**. Аналогичная ситуация отмечена и в углеродном спектре для С-1 при δ_С 141.4 м.д. для вещества **79** и при δ_С 140.2 м.д. вещества **80**, для углеродного атома С-2 при δ_С 133.1 м.д. для вещества **79** и при δ_С 133.2 м.д. вещества **80**, для углеродного атома С-3 при δ_С 130.7 м.д. для вещества **79** и при δ_С 131.3 м.д. вещества **80**, для углеродного атома С-4 при δ_С 133.0 м.д. для вещества **79** и при δ_С 133.5 м.д. вещества **80**, для углеродного атома С-5 при δ_С 129.1 м.д. для вещества **79** и при δ_С 129.3 м.д. вещества **80**, для углеродного атома С-6 при δ_С 128.4 м.д. для вещества

79 и при δ_C 128.5 м.д. вещества **80**, для углеродного атома C-7 при δ_C 51.6 м.д. для вещества **79** и при δ_C 51.7 м.д. вещества **80**, для углеродного атома C-8 при δ_C 97.9 м.д. для вещества **79** и при δ_C 99.7 м.д. вещества **80**, для углеродного атома C-9 при δ_C 165.3 м.д. для вещества **79** и при δ_C 174.3 м.д. вещества **80**, для углеродного атома C-10 при δ_C 59.6 м.д. для вещества **79** и при δ_C 60.0 м.д. вещества **80**, для углеродного атома C-11 при δ_C 14.3 м.д. для вещества **79** и при δ_C 14.3 м.д. вещества **80**, для углеродного атома C-12 при δ_C 150.0 м.д. для вещества **79** и при δ_C 146.3 м.д. вещества **80**, для углеродного атома C-13 при δ_C 18.1 м.д. для вещества **79** и при δ_C 17.5 м.д. вещества **80**, для углеродного атома C-14 при δ_C 151.6 м.д. для вещества **79** и при δ_C 150.3 м.д. вещества **80**.

В рамках данного исследования установлено, что 4-хлорбензальдегид вступает в реакцию взаимодействия с ацетоуксусным эфиром **2** и тиомочевинной в кипящем этаноле в присутствии 25 моль% холин хлорида в течении 8 часов с образованием 4-хлорфенилпроизводного **33d**. Следует отметить, что не наблюдается большой разницы в спектрах ЯМР ^1H моно- и дихлорпроизводных **33d** и **80**, тогда как, углеродные спектры ЯМР ^{13}C являются более информативными. Сигналы углеродного атома C-1 резонируют при δ_C 132.7 м.д. вещества **33d** и при δ_C 140.2 м.д. вещества **80**, углеродного атома C-2 при δ_C 128.7 м.д. вещества **33d** и при δ_C 133.2 м.д. вещества **80**, углеродного атома C-3 при δ_C 129.0 м.д. вещества **33d** и при δ_C 131.3 м.д. вещества **80**, углеродного атома C-4 при δ_C 142.8 м.д. вещества **33d** и при δ_C 133.5 м.д. вещества **80**, углеродного атома C-7 при δ_C 53.9 м.д. вещества **33d** и при δ_C 51.7 м.д. вещества **80**, углеродного атома C-8 при δ_C 100.8 м.д. вещества **33d** и при δ_C 99.7 м.д. вещества **80**. Данные спектра ЯМР ^{15}N , в котором резонируют сигналы атомов азота при δ_N 148.99 м.д., принадлежат группе NH-C⁹, тогда как при δ_N 125.92 м.д., можно отнести к группе NH-C⁷.

Показано, что при реакции ацетоуксусного эфира **2** и мочевины в кипящем этаноле в присутствии 25 моль% холин хлорида с 3,4-диметоксибензальдегидом, выход целевого продукта **81** сопоставим с выходами продуктов взаимодействия на основе бензальдегида и 4-метоксибензальдегида с ацетоуксусным эфиром **2** и мочевиной (Таб. 2.2.1). Исследованный образец **81** с температурой плавления 195-198⁰C (EtOH) имел полосы поглощения в ИК-спекте при 664 см⁻¹, 683 см⁻¹, 754 см⁻¹, 817 см⁻¹, 936 см⁻¹, 1033 см⁻¹, 1094 см⁻¹, 1205 см⁻¹, 1253 см⁻¹, 1305 см⁻¹, 1441 см⁻¹, 1508 см⁻¹, 1589 см⁻¹, 1641 см⁻¹, 1698 см⁻¹, 1720 см⁻¹, 2839 см⁻¹, 2979 см⁻¹, 3114 см⁻¹, 3230 см⁻¹. ЯМР-спектр имел триплетный сигнал при δ_H 1.11 м.д., синглетный при δ_H 2.25 м.д., синглетный при δ_H 3.71 м.д., квартетный при δ_H 4.00 м.д., дублетный при δ_H 5.11 м.д., дублет-дублетный при δ_H 6.73 м.д., дублетный при

δ_{H} 6.84 м.д., дублетный при δ_{H} 6.89 м.д., синглетный при δ_{H} 9.14 м.д., мультиплетный в области δ_{H} 7.74 – 7.61 м.д. На структуру **81** указывали и данные спектра ЯМР ^{13}C , в котором в области слабого поля резонировали сигналы при δ_{C} 165.9 (C-9) м.д., при δ_{C} 152.7 (C-14) м.д., при δ_{C} 148.9 (C-12) м.д., при δ_{C} 148.5 (C-3) м.д., при δ_{C} 148.5 (C-4) м.д., при δ_{C} 137.7 (C-1) м.д., при δ_{C} 118.3 (C-6) м.д., при δ_{C} 112.2 (C-5) м.д., при δ_{C} 110.9 (C-2) м.д., при δ_{C} 99.9 (C-8) м.д., при δ_{C} 59.7 (C-10) м.д., при δ_{C} 55.9 (OMe) м.д., при δ_{C} 55.8 (OMe) м.д., при δ_{C} 53.9 (C-7) м.д., при δ_{C} 18.1 (C-13) м.д., при δ_{C} 14.6 (C-11) м.д.

Установлено, что тиоаналог **82** может быть синтезирован с выходом 63%. В его спектре ЯМР ^1H триплетный трёхпротонный сигнал при δ_{H} 1.11 м.д. и квартетный двухпротонный сигнал при δ_{H} 4.00 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия равной 7.1 Гц подтверждает присутствие этильного фрагмента, который дополнялся синглетными трёхпротонными сигналами двух метокси групп при δ_{H} 3.71 м.д., метила при δ_{H} 2.25 м.д. группы Н-13, дублетными однопротонными сигналами при δ_{H} 5.11 м.д. группы Н-7, при δ_{H} 6.73 м.д. группы Н-5, при δ_{H} 6.84 группы Н-2, при δ_{H} 6.89 м.д. группы Н-6, при δ_{H} 9.14 м.д. группы NH-C¹², в области δ_{H} 7.74 – 7.61 группы NH-C⁷.

Таблица 2.2.2. Результаты повторного использования 25 моль% холин хлорида в синтезе этил дигидропиримидин-5-карбоксилата 260

Номер цикла	Время (час)	Выход (%)
1	4	80
2	4	79
3	8	78
4	8	76
5	12	75

Углеродный спектр исследованного вещества **82** имеет характерные сигналы при δ_{C} 165.9 м.д., при δ_{C} 152.7 м.д., при δ_{C} 148.9 м.д., при δ_{C} 148.5 м.д., при δ_{C} 148.5 м.д., при δ_{C} 137.7 м.д., при δ_{C} 118.3 м.д., при δ_{C} 112.2 м.д., при δ_{C} 110.9 м.д., при δ_{C} 99.9 м.д., при δ_{C} 59.7 м.д., при δ_{C} 55.9 м.д., при δ_{C} 55.8 (C-OMe) м.д., при δ_{C} 53.9 м.д., при δ_{C} 18.1 м.д. и при δ_{C} 14.6 м.д. принадлежащих группе C-9, C-12, C-14, C-3, C-4, C-1, C-6, C-5, C-2, C-8, C-10, 2OMe, C-7, C-13 и C-11, соответственно.

Учитывая, что самый высокий выход 80% был получен для соединения **260** при использовании 3-нитробензальдегида. Эта модель была выбрана в качестве стандартной реакции для повторного использования холин хлорида. Установлено, что катализатор

может быть использован до пяти раз, практически без потери эффективности с увеличением времени реакции до 12 часов (Таб. 2.2.2).

2.3. Методы синтеза, анализа ионных жидкостей имидазолиевого ряда и исследование каталитических свойств в реакции Биджинелли

Температуру плавления определяли на приборе «Voëtius». ИК-спектры регистрировали на спектрофотометре «Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR Spectrometer» методом нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО). ЯМР спектры ^1H и ^{13}C – на спектрометре «Bruker Avance III» (400.13 и 100.61 МГц) для 5% растворов, внутренний стандарт – ТМС. Данные элементного анализа синтезированных соединений регистрировали на приборе «Elementar Vario LIII». Генератор ультразвуковой УЗГ 13-0,1/22. Для колоночной хроматографии использовали силикагель 40/63 мкм и 60/100 мкм (Fluka). Для ТСХ использовали пластинки «Silicagel» 60 F₂₅₄ (Merck), «Silufol», проявление пластинок осуществлялось под УФ-лампой, раствором KMnO_4 в 5% водной H_2SO_4 или парами йода.

Этил 6-метил-4-фенил-2-оксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат 7a

Получен методами, описанными в приложении 1.

Белые кристаллы. $T_{\text{пл.}} = 208^{\circ}\text{C}$ (EtOH). ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 754, 817, 936, 1033, 1094, 1209, 1253, 1305, 1441, 1508, 1641, 1698, 1720, 2839, 2979, 3114, 3230. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 9.20 (с, 1H, NH-C12), 7.75 (с, 1H, NH-C7), 7.36 – 7.20 (м, 5H, H-2,3,4,5,6), 5.15 (д, $J = 3.1$, 1H, H-7), 3.99 (к, $J = 7.1$, 2H, H-10), 2.25 (с, 3H, H-13), 1.10 (т, $J = 7.1$, 3H, H-11). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 165.8 (C-9), 152.6 (C-14), 148.7 (C-12), 145.3 (C-1), 128.8 (C-2,6), 127.7 (C-4), 126.7 (C-3,5), 99.8 (C-8), 59.6 (C-10), 54.4 (C-7), 18.2 (C-13), 14.5 (C-11). Вычислено, %: C, 64.60; H, 6.20; N, 10.76. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$. Получено, %: C, 63.49; H, 6.87; N, 10.43.

Этил 6-метил-4-фенил-2-тиоксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат 7b

Получен методами, описанными в приложении 1.

$T_{\text{пл.}} = 213^{\circ}\text{C}$ (EtOH). ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 692, 722, 758, 1026, 1117, 1175, 1193, 1283, 1326, 1464, 1572, 1666, 2976, 3103, 3170, 3327. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 10.32 (с, 1H, NH-C¹²), 9.64 (с, 1H, NH-C⁷), 7.38 – 7.19 (м, 5H, H-2,3,4,5,6), 5.18 (д, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-7), 4.01 (к, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-10), 2.29 (с, 3H, H-13), 1.10 (т, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-

11). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 174.6 (C-14), 165.6 (C-9), 145.4 (C-12), 143.9 (C-1), 129.0 (C-2,6), 128.2 (C-4), 126.8 (C-3,5), 101.2 (C-8), 60.1 (C-10), 54.5 (C-7), , 17.6 (C-13), 14.4 (C-11). Вычислено, %: С, 60.85; Н, 5.84; N, 10.40. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Получено, %: С, 60.12; Н, 5.34; N, 10.01.

Этил 6-метил-4-(4-фторфенил)-2-тиоксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат 9b

Получен методами, описанными в приложении 1.

Белые кристаллы. $T_{\text{пл.}} = 190^{\circ}\text{C}$ (EtOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 681, 740, 755, 1029, 1117, 1157, 1175, 1194, 1283, 1335, 1465, 1505, 1573, 1604, 1680, 2986, 3105, 3169, 3324. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 10.37 (с, 1Н, NH-C 9), 9.69 – 9.65 (м, 1Н, NH-C 7), 7.30 – 7.10 (м, 4Н, Н-2,3,5,6), 5.18 (д, $J = 3.6$, 1Н, Н-7), 4.05-3.97 (м, 2Н, Н-10), 2.30 (с, 3Н, Н-13), 1.10 (т, $J = 7.1$, 3Н, Н-11). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 174.7 (C-14), 165.5 (C-9), 162.0 (д, $J = 243.8$ Hz, C-4), 145.6 (C-12), 140.2 (д, $J = 3.0$ Hz, C-1), 128.9 (д, $J = 8.4$ Hz, C-2,6), 115.7 (д, $J = 21.5$ Hz, C-3,5), 101.1 (C-8), 60.0 (C-10), 53.9 (C-7), 17.6 (C-13), 14.4 (C-11). Спектр ЯМР ^{15}N (41 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 146.9 (NH-C 9), 128.9 (NH-C 7). Вычислено, %: 57.10; Н, 5.32; F, 6.57; N, 9.67. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$. Получено, %: С, 57.13; Н, 5.14; F, 6.45; N, 9.52.

Этил 6-метил-4-(3-нитрофенил)-2-тиоксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат 26m

Получен методами, описанными в приложении 1.

Жёлтые кристаллы. $T_{\text{пл.}} = 210^{\circ}\text{C}$ (EtOH). Выход 80%. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 685, 731, 807, 1098, 1186, 1347, 1523, 1570, 1609, 1697, 2637, 2983, 3184. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 10.51 (с, 1Н, NH-C 12), 9.81 – 9.76 (м, 1Н, NH-C 7), 8.17 (дт, $J = 7.0$, 2.2, 1Н, Н-5), 8.07 (с, 1Н, Н-2), 7.78 – 7.61 (м, 2Н, Н-4,6), 5.34 (д, $J = 3.5$, 1Н, Н-7), 4.01 (кт, $J = 7.2$, 3.7, 4Н, Н-10), 2.31 (с, 3Н, Н-13), 1.10 (т, $J = 7.1$ Hz, 3Н, Н-11). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 174.9 (C-14), 165.3 (C-9), 148.2 (C-3), 146.4 (C-12), 145.9 (C-1), 133.5 (C-5), 130.9 (C-2), 123.2 (C-4), 121.6 (C-6), 100.3 (C-8), 60.3 (C-10), 53.9 (C-7), 17.6 (C-13), 14.3 (C-11). Вычислено, %: С, 52.12; Н, 4.55; N, 13.27. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Получено, %: С, 52.33; Н, 4.70; N, 13.08.

Этил 4-(4-метоксифенил)-6-метил-2-тиоксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат 28с

Получен методами, описанными в приложении 1.

$T_{пл.} = 155^{\circ}\text{C}$ (EtOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 735, 765, 818, 1026, 1121, 1169, 1194, 1267, 1462, 1508, 1573, 1664, 3103, 3167, 3311. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J / Гц): 10.30 (с, 1H, NH-C 12), 9.68 – 9.47 (м, 1H, NH-C 7), 7.13 (д, $J = 8.7$, 2H, H-2,6), 6.91 (д, $J = 8.7$, 2H), (м, 2H, H-3,5), 5.12 (д, $J = 3.6$, 1H, H-7), 4.01 (к, $J = 7.1$, 2H, H-10), 3.73 (с, 3H, OMe), 2.29 (с, 3H, H-13), 1.11 (т, $J = 7.1$, 3H, H-11). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 174.5 (C-14), 165.6 (C-9), 159.2 (C-4), 145.1 (C-12), 136.2 (C-1), 128.0 (C-2,6), 114.3 (C3,5), 101.5 (C-8), 60.0 (C-10), 55.6 (OMe), 53.9 (C-7), 17.6 (C-13), 14.5 (C-11). Вычислено, %: С, 58.80; Н, 5.92; N, 9.14. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Получено, %: С, 57.67; Н, 5.33; N, 9.06.

Этил 4-(3-гидроксифенил)-6-метил-2-тиоксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат 28к

Получен методами, описанными в приложении 1.

$T_{пл.} = 183^{\circ}\text{C}$ (EtOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 728, 1080, 1195, 1285, 1404, 1470, 1604, 1664, 2682, 2989, 3165, 3268, 3369. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J / Гц): 10.32 (с, 1H, NH-C 12), 9.63 (с, 1H, NH-C 7), 9.50 (с, 1H, OH), 7.12 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H, H-5), 6.65 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, H-2, H-6), 5.09 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, H-7), 4.03 (к, $J = 7.5$ Гц, 2H, H-10), 2.28 (с, 3H, H-13), 1.12 (т, $J = 7.5$ Гц, 3H, H-11). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 174.6 (C-14), 165.7 (C-9), 157.9 (C-3), 145.3 (C-1, C-8), 130.0 (C-5), 117.5 (C-2), 115.1 (C-4), 113.7 (C-6), 101.2 (C-12), 60.1 (C-10), 54.4 (C-7), 17.6 (C-13), 14.5 (C-11). Спектр ЯМР ^{15}N (40.56 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 145.8 (NH-C 12), 130.7 (NH-C 7). Вычислено, %: С, 57.52; Н, 5.52; N, 9.58. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Найдено, (%): 57.39; Н, 5.47; N, 9.74.

Этил 6-метил-4-(2-фторфенил)-2-тиоксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат 32с

Получен методами, описанными в приложении 1.

Белые кристаллы. $T_{пл.} = 160^{\circ}\text{C}$ (EtOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 756, 845, 1034, 1102, 1184, 1317, 1473, 1585, 1654, 1709, 2940, 2984, 3182. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J / Гц): 10.36 (с, 1H, NH-C 9), 9.58 (с, 1H, NH-C 7), 7.35 – 7.09 (м, 4H, H-3,4,5,6), 5.45 (д, $J = 3.0$, 1H, H-7), 3.94 (к, $J = 7.0$, 2H, H-10), 2.29 (с, 3H, H-13), 1.04 (т, $J = 7.0$, 3H, H-11). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 174.4 (C-14), 165.3 (C-9), 159.7 (d, $J = 24.7$ Гц, C-2),

145.8 (C-12), 130.8 (d, $J = 13.6$ Гц, C-1), 130.4 (d, $J = 8.2$ Гц, C-4), 129.6 (d, $J = 3.9$ Гц, C-5), 125.1 (d, $J = 3.3$ Гц, C-8), 116.0 (d, $J = 21.8$ Гц, C-3), 99.7 (C-8), 60.0 (C-10), 49.26 (d, $J = 3.0$ Гц, C-7), 17.5 (C-3), 14.2 (C-11).

Вычислено, %: C, 56.98; H, 4.92; N, 9.36. $C_{14}H_{15}FN_2O_3$. Получено, %: C, 57.13; H, 5.14; N, 9.52.

Этил 6-метил-4-(4-метоксифенил)-2-оксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат 32d

Получен методами, описанными в приложении 1.

Белые кристаллы. $T_{пл.} = 210^{\circ}C$ (EtOH). ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 658, 779, 834, 1031, 1084, 1176, 1218, 1257, 1277, 1455, 1512, 1646, 1702, 1721, 2834, 2956, 3103, 3232. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J / Гц): 9.14 (с, 1H, NH-C 12), 7.67 (с, 1H, NH-C 7), 7.14 (д, $J = 8.6$, 2H, H-2,6), 6.87 (д, $J = 8.6$, 2H, H-3,5), 5.10 (д, $J = 3.1$, 1H, H-7), 3.97 (к, $J = 7.1$, 2H, H-10), 3.71 (с, 3H, OMe), 2.24 (с, 3H, H-13), 1.09 (т, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-11). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 165.9 (C-9), 158.9 (C-4), 152.6 (C-14), 148.4 (C-12), 137.4 (C-1), 127.8 (C-2,6), 114.1 (C-3,5), 100.1 (C-8), 59.6 (C-10), 55.5 (OMe), 53.8 (C-7), 18.1 (C-13), 14.5 (C-11). Вычислено, %: C, 62.06; H, 6.25; N, 9.65. $C_{15}H_{18}N_2O_4$. Получено, %: C, 61.78; H, 6.09; N, 9.13.

Этил 6-метил-4-(4-хлорфенил)-2-тиоксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат 33d

Получен методами, описанными в приложении 1.

Белые кристаллы. $T_{пл.} = 193^{\circ}C$ (EtOH). Выход 77%. ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 676, 745, 804, 1014, 1091, 1115, 1176, 1194, 1281, 1464, 1572, 1668, 2983, 3102, 3170, 3324. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J / Гц): 10.40 (с, 1H, NH-C 9), 9.70 – 9.65 (м, 1H, NH-C 7), 7.43 (д, $J = 8.5$, 2H, H-2,6), 7.23 (д, $J = 8.4$, 2H, H-3,5), 5.17 (д, $J = 3.6$, 1H, H-7), 4.01 (к, $J = 7.1$, 2H, H-10), 2.30 (с, 3H, H-13), 1.10 (т, $J = 7.1$, 3H, H-11). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 174.8 (C-14), 165.4 (C-9), 145.8 (C-12), 142.8 (C-4), 132.7 (C-1), 129.0 (C-3,5), 128.7 (C-2,6), 100.8 (C-8), 60.1 (C-10), 53.9 (C-7), 17.6 (C-13), 14.4 (C-11). Спектр ЯМР ^{15}N (41 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 148.99 (NH-C 9), 125.92 (NH-C 7).

Вычислено, %: C, 54.39; H, 5.03; Cl, 11.09; N, 8.98. $C_{14}H_{15}ClN_2O_2S$. Получено, %: C, 54.10; H, 4.86; Cl, 11.41; N, 9.01.

Йодид 1,3-диметилимидазолия 70

Смесь 0.84 г (0.01 моль) *N*-метилимидазола **69** с 1.39 г (0.01 моль) йодистого метила перемешивали при комнатной температуре 24 часа. По окончании реакции (контроль по ТСХ) избыток йодистого метила отгоняли при пониженном давлении водоструйного насоса; остаток промыли этилацетатом. Получили 2.1 г кристаллов коричневого цвета **70**. Выход составил 98%. $T_{пл.} = 70-80^{\circ}\text{C}$. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 710 (I); 1068, 1132 (C-N); 1420, 2846 (Me); 1534 (C=N); 2297, 2580, 3009 (CH); 3731 ($=\text{N}^{+}$ -). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.85 (с, 3H, CH₃), 3.88 (с, 3H, CH₃), 7.69 (с, 1H, N=CH), 7.71 (с, 1H, NC=CH), 9.08 (с, 1H, NC=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 136.59, 123.91, 120.22, 36.32, 36.08. Вычислено, %: C, 26.80; H, 4.05; I, 56.64; N, 12.50. C₅H₉IN₂. Получено, %: C, 26.98; H, 3.88; I, 56.55; N, 12.67.

Этил 4-(3-гидроксифенил)-6-метил-2-оксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат 71

Получен методами, описанными в приложении 1.

$T_{пл.} = 190^{\circ}\text{C}$ (EtOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 703, 776, 872, 1088, 1219, 1296, 1452, 1600, 1634, 1723, 2981, 3114, 3236, 3342, 3513. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 10.30 (с, 1H, NH-C¹²), 9.60 (д, 1H, NH-C⁷), 9.45 (с, 1H, OH), 7.12 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H, H-2), 6.65 (д, $J = 8.0$ Гц, 3H, H-1,3,6), 5.09 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, H-7), 4.03 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H, H-10), 2.28 (с, 3H, H-13), 1.13 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, H-11). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 174.6 (C-14), 165.6 (C-9), 157.9 (C-3), 145.3 (C-12), 145.2 (C-1), 129.9 (C-5), 117.4 (C-2), 115.0 (C-4), 113.7 (C-6), 101.2 (C-8), 60.0 (C-10), 54.4 (C-7), 17.6 (C-13), 14.5 (C-11). Вычислено, %: C, 60.99; H, 6.02; N, 9.97. C₁₄H₁₆N₂O₄. Найдено, (%): C, 60.86; H, 5.84; N, 10.14.

3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропионитрил 72

Получен двумя методами:

а) Смесь 680 мг (0.01 моль) 1-*H*-имидазола, 530 мг (0.01 моль) акрилонитрила и 0,1 мл Et₃N в 20 мл толуола перемешивали при температуре 60-65°C до окончания реакции (контроль ТСХ системой CHCl₃:изопропанол, 7:3). Растворитель отгоняли при пониженном давлении водоструйного насоса; остаток чистили на колонке. Получили 970 мг маслообразного вещества. Выход составил 71%. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1457, 3135 (CH=C); 2253 (CN). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3,05 (т, 2H, CH₂, $J=6,95$), 4,27 (т, 2H, CH₂, $J=6,94$), 6.93, 7,25, 7,79 (3с, 3H, имидазол). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц,

ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 19.98, 42.08, 119.04, 119.70, 129.21, 137.88. Вычислено, %: С, 59.49; Н, 5.82; N, 34.69. С₆Н₇N₃. Получено, %: С, 59.32; Н, 5.55; N, 34.87.

б) Смесь 680 мг (0.01 моль) 1-*H*-имидазола, 530 мг (0.01 моль) акрилонитрила с 0,1 мл Et₃N перемешивали при температуре 60-65°C двое суток (контроль ТСХ системой СНСl₃:изопропанол, 7:3). Катализатор отгоняли при пониженном давлении масляного насоса и получили 1.1 г аддукта **72**, спектральные характеристики которого полностью совпали с приведенными выше. Выход 81%.

Бромид 1-(2-этилкарбонитрил)-3-пропил-1*H*-имидазол-3-ия 73

Смесь 55 мг (0.0008 моль) имидазола **72**, 99 мг (0.0008 моль) и бромистого пропила перемешивали при комнатной температуре 24 часа. По окончании реакции (контроль по ТСХ), избыток бромистого пропила отгоняли при пониженном давлении водоструйного насоса; остаток промыли этилацетатом. Получили 149 мг кристаллического вещества серого цвета. Выход составил 81%. Т_{пл.} = 35-40⁰С. ИК-спектр (ν/см⁻¹): 630 (Br); 1460, 1565 (C=C); 2250 (CN); 740, 2890, 2940, 2965 (алифатика). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/ Гц): 0.82 (т, 3Н, Me, *J*=7.4), 1.60-1.91 (м, 2Н, СН₂), 3.2 (т, 2Н, СН₂, *J*=6.5), 4.29 (т, 2Н, СН₂, *J*=6.4), 4.56 (т, 2Н, СН₂, *J*=6.5), 7.8, 7.9, 9.47 (3с, 3Н, имидазол). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 122.70, 122.42, 118.23, 117.54, 50.45, 44.42, 22.74, 18.87, 10.23. Вычислено, %: С, 44.28; Н, 5.78; Br, 32.73; N, 17.21. С₉Н₁₄BrN₃. Получено, %: С, 44.27; Н, 6.15; Br, 33.23; N, 16.87.

Тетрафторборат 1-(2-этилкарбонитрил)-3-пропил-1*H*-имидазол-3-ия 74

Смесь 0.97 г (0.009 моль) соли имидазола **73**, 0.63 г (0.005 моль) тетрафтороборат калия в сухом ацетоне перемешивали при комнатной температуре 24 часа. Осадок KBr отфильтровали, ацетон отогнали при пониженном давлении водоструйного насоса, остаток экстрагировали хлористым метиленом. После отгонки растворителя получили 1.1 г кристаллического вещества желтого цвета. Выход 87%. Т_{пл.} = 25-30⁰С. ИК-спектр (ν/см⁻¹): 1024 (BF₄); 2267 (CN); 742, 2897, 2980 (алифатика). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/ Гц): 0.79 (т, 3Н, Me, *J*=7.49), 1.65-1.92 (м, 2Н, СН₂), 3.34 (т, 2Н, СН₂, *J*=6.64), 4.20 (т, 2Н, СН₂, *J*=6.95), 4.57 (т, 2Н, СН₂, *J*=6.41), 7.94, 8.03, 9.58 (3с, 3Н, имидазол). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 122.52, 122.60, 118.49, 117.79, 50.31, 44.68, 22.77, 18.91, 10.56. Вычислено, %: С, 42.55; Н, 6.74; N, 16.54. С₉Н₁₄BF₄N₃. Получено, %: С, 42.62; Н, 6.91; N, 16.66.

Гексафторфосфат 1-(2-этилкарбонитрил)-3-пропил-1*H*-имидазол-3-ия 75

Смесь 0.6 г (0.004 моль) бромида имидазола **73**, 0.74 г (0.004 моль) гексафторфосфат калия в сухом ацетоне перемешивали при комнатной температуре 24 часа. Осадок КВг отфильтровали, ацетон отогнали при пониженном давлении водоструйного насоса, остаток экстрагировали хлористым метиленом. После отгонки растворителя получили 1.12 г маслообразного желтого цвета вещества **75**. Выход 75%. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 850 (PF_6); 1466, 1577 ($\text{C}=\text{C}$); 2260 (CN); 750, 2893, 2990 (алифатика). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.84 (т, 3H, Me, $J=7.50$), 1.58-1.94 (м, 2H, CH_2), 3.15 (т, 2H, CH_2 , $J=6.64$), 4.14 (т, 2H, CH_2 , $J=6.95$), 4.48 (т, 2H, CH_2 , $J=6.42$), 7.43, 7.81, 9.78 (3с, 3H, имидазол). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 122.91 (^1C), 122.85 (^3C), 120.30 (^6C), 117.77 (^2C), 50.74 (^7C), 44.63 (^4C), 22.96 (^8C), 19.01 (^5C), 10.45 (^9C). Вычислено, %: С, 34.95; Н, 4.53; N, 13.59. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_3\text{P}$. Получено, %: С, 35.86; Н, 5.15; N, 16.67.

Гексафторфосфат 1,3-Бис(2-цианоэтил)-1*H*-имидазол-3-ия 76

Получен согласно методу [132,134]. Бежевые кристаллы, $T_{\text{пл.}} = 40\text{-}50^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 810 (PF_6); 1065, 1130, 1360 (CN); 1420, 2846, 1738, 2297, 2580 (CH_2); 3092, 3349, 3731 ($=\text{N}^+$). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 9.59 (т, $J = 1.7$, 1H), 8.18 (дд, $J = 4.9, 1.6$, 1H), 8.01 (дд, $J = 4.8, 1.7$, 1H), 4.58 (ддт, $J = 29.1, 9.2, 6.6$, 2H), 4.43 (т, $J = 6.9, 2\text{H}$), 3.14 (т, $J = 6.5, 2\text{H}$), 2.79 (т, $J = 6.9, 2\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 139.51 (C-2), 127.83 (C-1), 122.74 (C-9, CN), 119.30 (C-8, CN), 117.77 (C-3, C=C), 48.34 (C-6), 47.69 (C-4), 18.98 (C-5), 18.20 (C-7).

Этил 6-метил-4-(4-диметиламинофенил)-2-тиоксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат 78

Смесь 1.03 г (0.01 моль) ацетоуксусного эфира, 0.76 г (0.01 моль) тиомочевины, 1.35 г (0.01 моль) 4-диметиламинобензальдегида и 0.4 г (2.5 моль%) холин хлорида кипятили в течение 8 часов в 20 мл этанола. Растворитель отгоняли при пониженном давлении водоструйного насоса; остаток чистили на колонке с силикагелем. Получили 2.2 г вещества **78**. Белые кристаллы. $T_{\text{пл.}} = 212^\circ\text{C}$ (EtOH). Выход 83%. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 754, 814, 944, 1026, 1062, 1112, 1163, 1173, 1369, 1523, 1574, 1661, 3111, 3175, 3294. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 10.18 (д, $J = 1.9$, 1H, NH-C^{12}), 9.49 (дд, $J = 3.9, 1.9$, 1H, NH-C^7), 6.97 (д, $J = 8.8$ H, H-2,6), 6.62 (д, $J = 8.8$, 2H, H-3,5), 5.00 (д, $J = 3.7$, 1H, H-7), 3.95 (к, $J = 7.1$, 2H, H-10), 2.81 (с, 6H, NMe_2), 2.23 (с, 3H, H-13), 1.07 (т, $J = 7.1$, 3H, H-11). Спектр

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 174.4 (C-14), 165.7 (C-9), 150.4 (C-12), 144.7 (C-4), 131.7 (C-1), 127.5 (C-3,5), 112.7 (C-2,6), 101.8 (C-8), 59.9 (C-10), 54.0 (C-7), 40.58 (NMe $_2$) 17.5 (C-13), 14.5 (C-11). Вычислено, %: С, 60.16; Н, 6.63; N, 13.16. С $_{16}$ Н $_{21}$ N $_3$ O $_2$ S. Получено, %: С, 60.34; Н, 6.79; N, 12.78.

Этил 6-метил-4-(2,4-дихлорфенил)-2-оксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат 79

Смесь 1.03 г (0.01 моль) ацетоуксусного эфира, 0.67 г (0.01 моль) мочевины, 1.74 г (0.01 моль) 2,4-дихлорбензальдегида и 0.152 г (3.3 моль%) холин хлорида кипятили в течение 8 часов в 20 мл этанола. Растворитель отгоняли при пониженном давлении водоструйного насоса; остаток чистили на колонке. Получили 2 г вещества **79**. Белые кристаллы. $T_{\text{пл.}} = 247\text{-}249^\circ\text{C}$ (EtOH). Выход 67%. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 650, 723, 797, 816, 852, 1046, 1095, 1226, 1369, 1467, 1527, 1589, 1645, 1665, 1694, 2972, 3100, 3224, 3355, 3427. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J Гц): 9.35 (с, 1H, NH-C12), 7.79 (с, 1H, NH-C7), 7.56 (с, 1H, H-3), 7.41 (д, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-5), 7.32 (д, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-4), 5.60 (д, 1H, H-7), 3.90 (к, $J = 7.0$, 2H, H-10), 2.30 (с, 3H, H-13), 1.00 (т, $J = 7.1$, 3H, H-11). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 165.3 (C-9), 151.6 (C-14), 150.0 (C-12), 141.4 (C-1), 133.1 (C-2), 133.0 (C-4), 130.7 (C-3), 129.1 (C-5), 128.4 (C-6), 97.9 (C-8), 59.6 (C-10), 51.6 (C-7), 18.1 (C-13), 14.3 (C-11). Вычислено, %: С, 51.08; Н, 4.29; N, 8.51. С $_{14}$ Н $_{14}$ Cl $_2$ N $_2$ O $_3$. Получено, %: 50.96; Н, 4.26; N, 8.34.

Этил 6-метил-4-(2,4-дихлорфенил)-2-тиоксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат 80

Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 174 мг (0.001 моль) 2,4-дихлорбензальдегида и 35 мг (7.1 моль%) холин хлорида в 20 мл этанола кипятили в течение 8 часов. Растворитель отгоняли при пониженном давлении водоструйного насоса; остаток чистили на колонке. Получили 268 мг вещества **80**. Белые кристаллы. $T_{\text{пл.}} = 97^\circ\text{C}$ (EtOH). Выход 89%. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 674, 729, 848, 1082, 1179, 1411, 1471, 1605, 1707, 2687, 3165, 3269, 3373. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J Гц): 10.43 (с, 1H, NH-C 12), 9.65 (с, 1H, NH-C 7), 7.59 (д, $J = 2.0$, 1H, H-3), 7.44 (дд, $J = 8.4$, 2.1, 1H, H-5), 7.31 (д, $J = 8.4$, 1H, H-6), 5.61 (д, $J = 2.5$, 1H, H-7), 3.92 (к, $J = 7.1$, 2H, H-10), 2.32 (с, 3H, H-13), 1.02 (т, $J = 7.1$, 3H, H-11). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 174.3 (C-9), 165.1 (C-9), 146.3 (C-12), 140.2 (C-1), 133.5 (C-4), 133.2 (C-2), 131.3 (C-3), 129.3

(C-5), 128.5 (C-6), 99.7 (C-8), 60.0 (C-10), 51.7 (C-7), 17.5 (C-13), 14.3 (C-11). Вычислено, %: C, 51.08; H, 4.29; N, 8.51. C₁₄H₁₄Cl₂N₂O₂S. Получено, %: C, 51.23; H, 4.44; N, 8.67.

Этил 6-метил-4-(3,4-диметоксифенил)-2-оксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат 81

Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 166 мг (0.001 моль) 3,4-диметоксибензальдегида и 35 мг (7.1 моль%) холин хлорида в 20 мл этанола кипятили в течение 8 часов. Растворитель отгоняли при пониженном давлении водоструйного насоса, остаток чистили на колонке. Получили 131 мг вещества **81**. Белые кристаллы. T_{пл.} = 195-198⁰C (EtOH). Выход 42%. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 664, 683, 754, 817, 936, 1033, 1094, 1205, 1253, 1305, 1441, 1508, 1589, 1641, 1698, 1720, 2839, 2979, 3114, 3230. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д., *J*/ Гц): 9.14 (с, 1H, NH-C12), 7.74 – 7.61 (м, 1H, NH-C7), 6.89 (д, *J* = 8.3, 1H, H-6), 6.84 (д, *J* = 2.0, 1H, H-2), 6.73 (дд, *J* = 8.3, 2.0, 1H, H-5), 5.11 (д, *J* = 3.2, 1H, H-7), 4.00 (к, *J* = 7.1, 2H, H-10), 3.71 (с, 6H, 2 OMe), 2.25 (с, 3H, H-13), 1.11 (т, *J* = 7.1, 3H, H-11). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 165.9 (C-9), 152.7 (C-14), 148.9 (C-12), 148.5 (C-3), 148.5 (C-4), 137.7 (C-1), 118.3 (C-6), 112.2 (C-5), 110.9 (C-2), 99.9 (C-8), 59.7 (C-10), 55.9 (OMe), 55.8 (OMe), 53.9 (C-7), 18.1 (C-13), 14.6 (C-11). Вычислено, %: C, 59.99; H, 6.29; N, 8.74. C₁₆H₂₀N₂O₅. Получено, %: C, 60.43; H, 5.18; N, 8.89.

Этил 6-метил-4-(3,4-диметоксифенил)-2-тиоксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат 82

Смесь 0.819 г (0.008 моль) ацетоуксусного эфира, 0.609 г (0.008 моль) тиомочевины, 1.146 г (0.007 моль) 3,4-диметоксибензальдегида и 38 мг (1.2 моль%) холин хлорида в 20 мл этанола кипятили в течение 8 часов. Растворитель отгоняли при пониженном давлении водоструйного насоса; остаток чистили на колонке. Получили 1.48 г вещества **82**. Белые кристаллы. T_{пл.} = 175⁰C (EtOH). Выход 63%. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 672, 763, 1021, 1112, 1128, 1189, 1262, 1286, 1334, 1372, 1504, 1574, 1659, 2991, 3106, 3165, 3306. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д., *J*/ Гц): 9.14 (с, 1H, NH-C12), 7.74 – 7.61 (м, 1H, NH-C⁷), 6.89 (д, *J* = 8.3, 1H, H-6), 6.84 (д, *J* = 2.0, 1H, H-2), 6.73 (дд, *J* = 8.3, 2.0, 1H, H-5), 5.11 (д, *J* = 3.2, 1H, H-7), 4.00 (к, *J* = 7.1, 2H, H-10), 3.71 (с, 6H, 2 OMe), 2.25 (с, 3H, H-13), 1.11 (т, *J* = 7.1, 3H, H-11). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 165.9 (C-9), 152.7 (C-12), 148.9 (C-14), 148.5 (C-3), 148.5 (C-4), 137.7 (C-1), 118.3 (C-6), 112.2 (C-5), 110.9 (C-2), 99.9 (C-8), 59.7 (C-

10), 55.9 (OMe), 55.8 (C-OMe), 53.9 (C-7), 18.1 (C-13), 14.6 (C-11). Вычислено, %: C, 57.12; H, 5.99; N, 8.33. C₁₆H₂₀N₂O₄S. Получено, %: C, 56.56; H, 5.89; N, 8.23.

Методика повторного использования 25 моль% холин хлорида в синтезе этил дигидропиримидин-5-карбоксилата **26о**.

Получен пятью методами.

1) Смесь 0.9 г (0.01 моль) ацетоуксусного эфира, 0.6 г (0.01 моль) мочевины, 1.54 г (0.01 моль) 3-нитробензальдегида и 1 г (25 моль %) холин хлорида в 20 мл этанола кипятили в течение 4 часов. Оставили на ночь при комнатной температуре (что соответствует 14 часам). Жёлтого цвета кристаллы отфильтровали. Получили 2.26 г вещества **26о**. T_{пл.} = 198-199⁰C (EtOH). Выход 80%.

2) Смесь 0.9 г (0.01 моль) ацетоуксусного эфира, 0.6 г (0.01 моль) мочевины, 1.54 г (0.01 моль) 3-нитробензальдегида добавили к этанольному маточному раствору от первого цикла и кипятили в течение 4 часа. Оставили на ночь при комнатной температуре (что соответствует 14 часам). Жёлтого цвета кристаллы отфильтровали. Получили 2.24 г вещества **26о**. T_{пл.} = 198-199⁰C (EtOH). Выход 79%.

3) Смесь 0.9 г (0.01 моль) ацетоуксусного эфира, 0.6 г (0.01 моль) мочевины, 1.54 г (0.01 моль) 3-нитробензальдегида добавили к этанольному маточному раствору от второго цикла и кипятили в течение 8 часов. Оставили на ночь при комнатной температуре (что соответствует 14 часам). Жёлтого цвета кристаллы отфильтровали. Получили 2.2 г вещества **26о**. T_{пл.} = 198-199⁰C (EtOH). Выход 78%.

4) Смесь 0.9 г (0.01 моль) ацетоуксусного эфира, 0.6 г (0.01 моль) мочевины, 1.54 г (0.01 моль) 3-нитробензальдегида добавили к этанольному маточному раствору от третьего цикла и кипятили в течение 8 часов. Оставили на ночь при комнатной температуре (что соответствует 14 часам). Жёлтого цвета кристаллы отфильтровали. Получили 2.15 г вещества **26о**. T_{пл.} = 197-199⁰C (EtOH). Выход 76%.

5) Смесь 0.9 г (0.01 моль) ацетоуксусного эфира, 0.6 г (0.01 моль) мочевины, 1.54 г (0.01 моль) 3-нитробензальдегида добавили к этанольному маточному раствору от четвертого цикла и кипятили в течение 12 часов. Оставили на ночь при комнатной температуре (что соответствует 14 часам). Жёлтого цвета кристаллы отфильтровали. Получили 2.11 г вещества **26о**. T_{пл.} = 197-198⁰C (EtOH). Выход продукта реакции составил 75%.

2.4. Выводы по главе 2

1. Разработаны пути синтеза, уточнены константы симметричных и несимметричных алкил- и нитрилфункционализованных имидазольных ионных жидкостей и определена их каталитическая активность в реакции взаимодействия ацетоуксусного эфира с ароматическими альдегидами, мочевиной и тиомочевинной.

2. Из результатов проведённых исследований видно, что на эффективность протекания реакции образования этил 4-(арил)-6-метил-2-оксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилатов под действием каталитического количества функционализованных ионных жидкостей влияние оказывает природа аниона и заместителя боковой цепи, тогда как природа ароматического альдегида незначительна. Наибольшую активность проявляют нитрил- и гексафторфосфатзамещённые соли имидазола (Таб. 2.1.2).

3. Показано положительное влияние ультразвукового облучения на сокращение времени с 24 часов до 30 минут реакции гетероциклизации при участии гексафторфосфата 1,3-бис(2-цианоэтил)-1*H*-имидазол-3-ия **76** в подходе к одному из практически важных производных этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов **28к**, который является специфичным ингибитором кинезина Eg5 (Таб. 2.1.2).

4. Выявлено влияние количества холин хлорида на ход реакции гетероциклизации с участием ацетоуксусного эфира, мочевины, тиомочевины с бензальдегидом, моно- (метокси, фтор, хлор, нитро) и дизамещёнными (метокси, хлор) бензальдегидами.

5. Проведённое тестирование взаимодействия этил 3-оксобутаноата с мочевиной и бензальдегидом показало зависимость протекания реакции как от количества холин хлорида, природы растворителя, температуры, так и от времени реакции (Таб. 2.2.2).

6. Отмечено, что в большинстве случаев, выходы этил 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-тионов выше, чем их кислородсодержащие аналоги. Установлено, что холин хлорид может быть использован повторно в качестве катализатора до пяти раз на модели синтеза соединения **26о**, без потери активности (Таб. 2.2.2).

3. КАТАЛИЗИРУЕМЫЙ НИТРИЛ И КАРБОКСИФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫМИ ЭВТЕКТИЧЕСКИМИ ЖИДКОСТЯМИ И ПЕКТИНОМ СИНТЕЗ ЭТИЛ ДИГИДРОПИРИМИДИН-5-КАРБОКСИЛАТОВ

Эвтектические растворители представляют собой смесь двух или трёх веществ, которые посредством водородных связей образуют эвтектическую смесь. Полученное вещество имеет температуру плавления значительно ниже температуры плавления каждого в отдельности из компонентов. Наблюдается очень большое понижение температуры плавления, что приводит к тому, что большинство эвтектических смесей остаются жидкими вплоть до 150°C. Они обладают ценными свойствами: легко хранятся, не требуют очистки, стабильны, нелетучи, могут регенерироваться и использоваться многократно. Благодаря этим свойствам эвтектические растворители находят применение в различных областях, таких как: органический синтез, электрохимия, биокатализ, синтез полимеров и наноматериалов.

Эвтектические растворители, как и ионные жидкости, можно создавать путем комбинирования различных четвертичных аммониевых солей с донорами водородных связей. Таким образом, можно приготовить специальные эвтектические растворители с различными физико-химическими свойствами.

В связи с многообещающими возможностями применения эвтектических растворителей, в рамках данной диссертационной работы, было проведено исследование по синтезу новых эвтектических смесей на основе нитрил, изучения их физико-химических и каталитических свойств.

3.1. Синтез моно- и динитрилфункционализированных эвтектических смесей и исследование их каталитических свойств в реакции Биджинелли

К началу наших исследований в литературе отсутствовали данные об использовании гексафторфосфата 1,3-бис(2-цианоэтил)-1*H*-имидазол-3-ия **76** для синтеза эвтектических растворителей. В ходе исследований были синтезированы две эвтектические смеси **83** и **84**, для которых, в дальнейшем, были исследованы каталитические свойства.

В качестве первой эвтектической жидкости было выбрано вещество **83**, полученное смешиванием соли **76** с мочевиной без растворителя, согласно схеме реакции, показанной на рисунке 3.1.1.

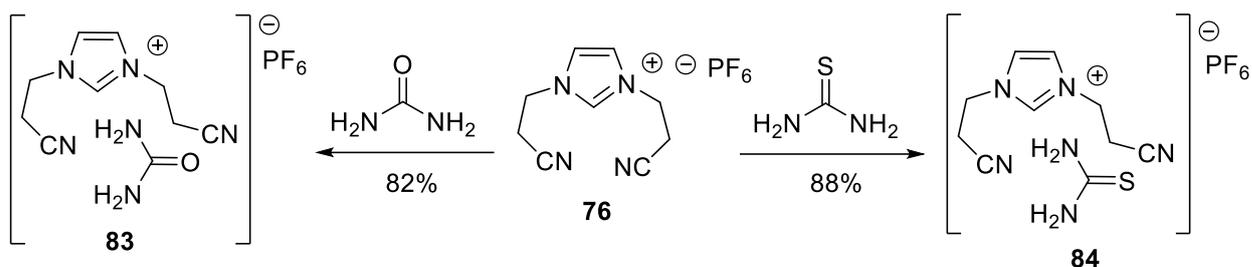


Рис. 3.1.1. Синтез эвтектических смесей на основе гексафторфосфата 1,3-бис(2-цианоэтил)-1*H*-имидазол-3-ия

Образование смеси **83** подтверждено данными элементного анализа, и ИК-спектроскопии. В ИК-спектре характеристичными являются полосы при: 662 см^{-1} , 912 см^{-1} (PF_6); 1086 см^{-1} , 1111 см^{-1} , 2259 см^{-1} ($-\text{CN}$); 1289 см^{-1} , 1554 см^{-1} ($-\text{NH}_2$); 1576 см^{-1} , 1675 см^{-1} ($\text{CH}=\text{C}$); 2988 см^{-1} , 3169 см^{-1} , 3333 см^{-1} ($\text{CH}=\text{CH}$) и 3428 см^{-1} ($-\text{NH}=\text{}$).

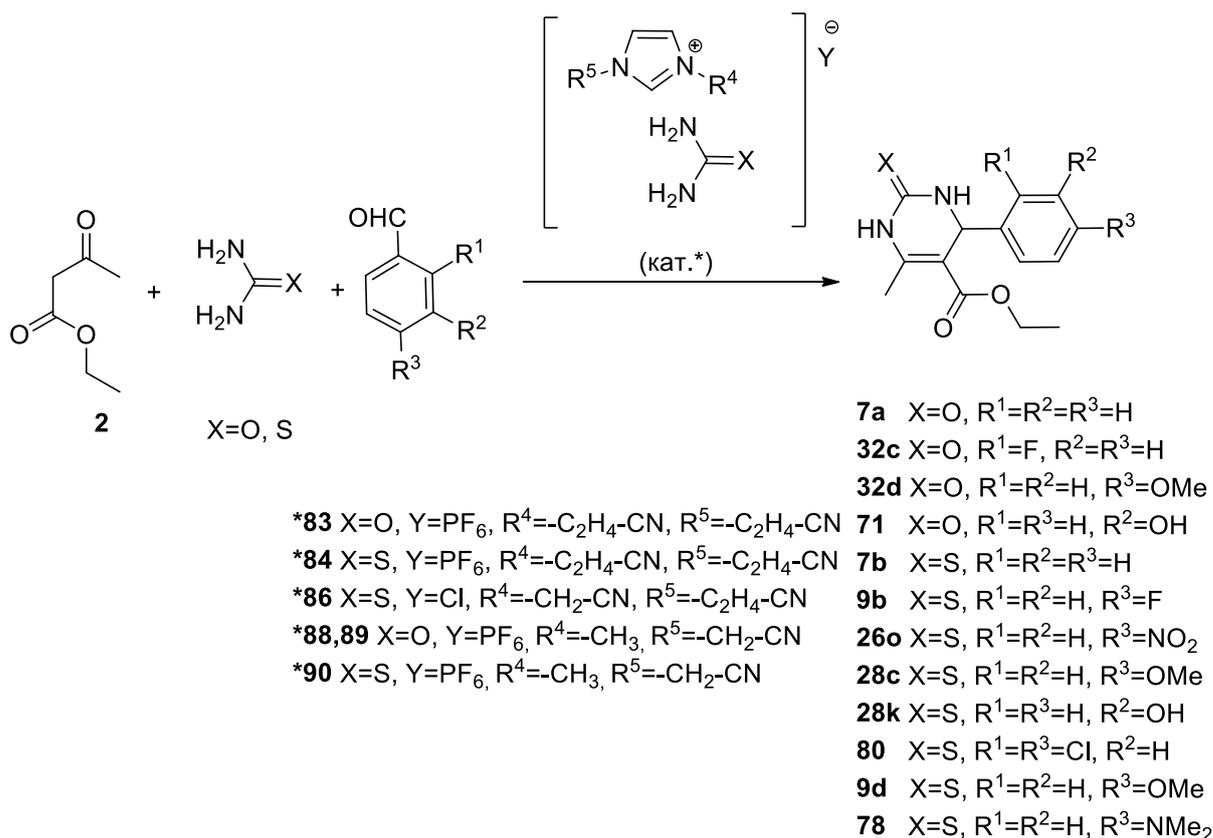


Рис. 3.1.2. Синтез дигидропиримидин-5-карбоксилатов, катализируемый эвтектической смесью **83**, **84**, **86**, **88**, **89**, **90**

Кристаллы были выделены бежевого цвета с температурой плавления в интервале 90-115⁰С. Синтез вещества **84** включает смешивание эквимольных количеств гексафторфосфата **76** с тиомочевинной, соответственно (Рис. 3.1.1). Полученное вещество **84**, представляет собой также, как и оксоаналог **83**, кристаллический продукт, но с более низкой температурой плавления (80-100⁰С). В ИК-спектре эвтектической смеси серого цвета **84** наблюдались полосы поглощения группы (PF₆) при 662 см⁻¹, 727 см⁻¹, группы (C=S) при 832 см⁻¹, группы (NH₂) при 1082 см⁻¹, 1599 см⁻¹, группы (CN) при 2061 см⁻¹, 2685 см⁻¹ и при 3166 см⁻¹, 3788 см⁻¹ группы (=N⁺-). Установлено, что обе эвтектические смеси **83**, **84** хорошо растворимы в воде, этаноле, ацетоне, хлороформе и этилацетате, тогда как исходный гексафторфосфат 1,3-бис(2-цианоэтил)-1*H*-имидазол-3-ия **76**, нерастворим в воде и хлороформе.

Показано, что при кипячении этанолового раствора эквимольной смеси ацетоуксусного эфира, бензальдегида, мочевины с 12 моль% вещества **83** в течение 8 часов, образуется этил дигидропиримидин-5-карбоксилат **7a** с выходом 18% (Рис. 3.1.1).

2-Фторзамещённый аналог **32e** может быть получен при катализируемом 15 моль% и 25 моль% эвтектической смеси **83**, взаимодействии 2-фторбензальдегида с мочевиной и с ацетоуксусным эфиром в кипящем этаноле в течение 12 часов и 18 часов с выходом 22% и 31%, соответственно. Максимальный выход 47% достигнут в кипящей воде смеси реагентов с 25 моль% эвтектической смесью **83**.

Таблица 3.1.1. Влияние количества эвтектической смеси **83, растворителя и времени реакции на образование этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов**

№	Продукт реакции	Количество катализатора (моль%)	Растворитель	Время (час)	Выход (%)
1	7a	12	EtOH	8	18
2	7a	12	EtOH	12	19
3	7a	22	H ₂ O	16	25
4	32c	15	EtOH	12	22
5	32c	15	EtOH	18	31
6	32c	25	H ₂ O	26	47
7	32d	15	EtOH	8	9
8	32d	15	EtOH	16	26
9	32d	20	H ₂ O	16	31
10	71	15	EtOH	12	22
11	71	15	EtOAc	16	28

В аналогичных условиях с использованием анисового альдегида был синтезирован этил 4-метоксифенил-1,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат **32d** с выходом 9%, 26% и 31% в присутствии 15 моль% и 20 моль% катализатора **83**.

Образование оксоаналога монастрола **71** при катализируемом 15 моль% эвтектической смесью **83** взаимодействии мочевины с ацетоуксусным эфиром и 3-гидроксibenзальдегидом в кипящем этаноле или этилацетате, проходило с выходом 22% и 28%, соответственно.

Таким образом, показано положительное влияние замены этанола на воду на протекание реакции Биджинелли, катализируемой эвтектической смесью на основе гексафторфосфата **76** с мочевиной.

Выход продукта практически не менялся при более продолжительном времени реакции до 12 часов. Замена растворителя этанола на воду, увеличение количества катализатора в два раза привело к повышению, до 25%, выхода продукта **7a** (Таб. 3.1.1).

Тиоаналог **84** эвтектической смеси **83** был использован в качестве катализатора реакции взаимодействия ацетоуксусного эфира с бензальдегидом и тиомочевиной в кипящем этаноле и этилацетате. При 15 моль% эвтектической смеси **84** в течение 12 часов наблюдалось образование продукта с выходом 41%. Увеличение количества катализатора на 5 моль% и времени реакции до 16 часов ведёт к повышению выхода продукта до 53%. При том же количестве катализатора за 20 часов и 22 часа реакции, выход составил 69% и 81%, соответственно. Увеличение количества катализатора до 25 моль% не повлияло существенно на ход реакции (выход 65%).

С целью исследования влияния природы растворителя на процесс образования целевого вещества **7b**, модельные реакции были проведены в этилацетате (Таб. 3.1.2).

При использовании 15 моль%, 20 моль%, 25 моль% катализатора, выход продукта реакции **7b** был выше на 42%, 11% и 30%, соответственно.

Аналогичный эффект отмечен и в случае синтеза 2-фторпроизводного **9b** при использовании 15 моль% эвтектической смеси, когда выход в этаноле был на 42% ниже, чем при реакции в кипящем этилацетате (выход 61%). Практически такой же выход (68%) был зарегистрирован в синтезе 4-метоксипроизводного **28c** при проведении реакции в кипящем этаноле в присутствии 20 моль% эвтектической смеси **84**.

Исследования влияния количества эвтектической смеси **84**, растворителя и времени реакции на образование монастрола **28k** было начато, соответственно, с этанола 10 моль% и 15 часов (выход составил 18%).

Таблица 3.1.2. Влияние количества эвтектической смеси **84, растворителя и времени реакции на образование этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов**

№	Продукт реакции	Количество катализатора (моль%)	Растворитель	Время (час)	Выход (%)
1	7b	15	EtOH	12	41
2	7b	20	EtOH	16	53
3	7b	20	EtOH	20	69
4	7b	20	EtOH	22	81
5	7b	25	EtOH	16	65
6	7b	15	EtOAc	16	83
7	7b	20	EtOAc	20	85
8	7b	20	EtOAc	24	88
9	7b	25	EtOAc	12	95
10	9b	15	EtOH	14	19
11	9b	15	EtOAc	18	61
12	28c	20	EtOH	20	68
13	28k	10	EtOH	15	18
14	28k	15	EtOH	10	31
15	28k	20	EtOH	12	49
16	28k	20	EtOH	16	59
17	28k	20	EtOH	20	66
18	28k	25	EtOH	22	78
19	28k	12	EtOAc	10	28
20	28k	12	EtOAc	14	27
21	28k	15	EtOAc	19	52
21	28k	20	EtOAc	12	83
22	26o	10	EtOH	8	10
23	26o	15	EtOH	12	19
24	26o	15	EtOH	15	21
25	26o	15	EtOH	21	59
26	26o	20	EtOH	10	63
27	26o	20	EtOH	16	79
29	26o	15	EtOAc	24	49
30	26o	20	EtOAc	16	58
31	26o	25	EtOAc	22	68
32	26o	5	EtOH/УЗ	0,5	80
33	26o	5	EtOAc/УЗ	0,5	89
34	80	15	EtOAc	18	37
35	80	20	EtOH	10	47

При использовании 15 моль% катализатора и 10 часов, выход увеличился до 31%, тогда как, при 20 моль% катализатора и 12 часов, выход составил 49%. При использовании того же количества эвтектической смеси **84**, с увеличением продолжительности реакции на 4 и 8 часов наблюдалось и увеличение выхода продукта **28k** до 59% и 66%, соответственно. Выход 78% был достигнут с 25 моль% катализатором в течение 22 часов. Замена этанола на этилацетат не оказала существенного влияния на образование вещества **28k** при катализе

12 моль%, 15 моль% эвтектической смесью (выход 27% и 52%), тогда как, при 20 моль% за 12 часов был достигнут максимальный выход 83%.

Образование 4-нитро производного **26о** с выходом 10% наблюдалось при кипячении эквимольной смеси ацетоуксусного эфира **2**, 4-нитробензальдегида и тиомочевины с 10 моль% эвтектической смесью **84**. Отмечена тенденция к повышению выхода до 19%, 21% и 59% при времени реакции 12 часов, 15 часов и 21 час при использовании 15 моль% катализатора. Тенденция сохранилась и при катализе 20 моль% в течение 10 часов и 16 часов, когда выход составил 63% и 79%.

Как и в случае синтеза монастрола **28к**, замена этанола на этилацетат не оказала существенного влияния на образование целевого продукта **26о**, на что указывают выходы 49% (15 моль% катализатора, 24 часа реакции), 58% (20 моль% катализатора, 16 часов реакции), 68% (25 моль% катализатора, 22 часа реакции).

Использование ультразвукового облучения позволяет уменьшить количество катализатора до 5 моль% и сократить время реакции до 30 минут при выходе продукта реакции 80% в этаноле и 89% в этилацетате.

Для исследования влияния природы катализатора на протекание реакции образования этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов в качестве третьей эвтектической смеси было выбрано вещество **86**, полученное смешиванием эквимольной смеси известного хлорида **85** [132,134] с тиомочевинной без растворителя согласно схеме реакции на рисунке 3.1.3.

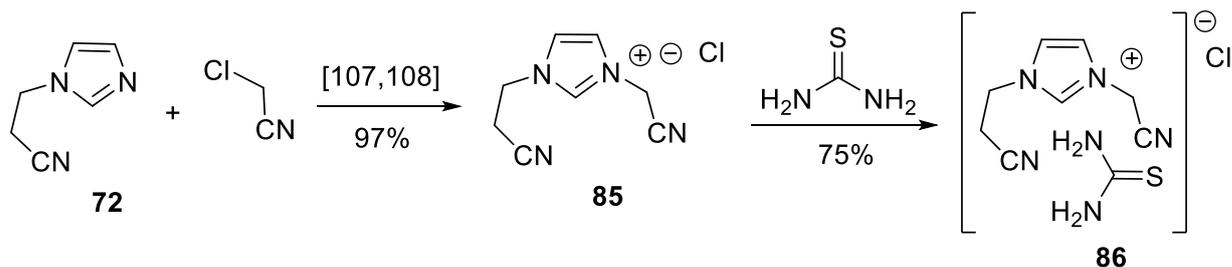


Рис. 3.1.3. Синтез эвтектической смеси на основе тиомочевины и хлорида 1-(2-цианоэтил)-3-(цианометил)-1*H*-имидазол-3-ия

Продукт реакции, выделенный с 75% выходом, имел температуру плавления на 40⁰С ниже, чем эвтектическая смесь **84**. То, что исследованное вещество имеет в своем составе, имеется ввиду, группы CN, Cl, C=S, =N-C=S, =N⁺-, -NH=, подтверждают характеристичные

полосы в его ИК-спектре при 661 см⁻¹, 923 см⁻¹, 1000 см⁻¹, 1163 см⁻¹, 1228 см⁻¹, 2253 см⁻¹, 1347 см⁻¹, 1449 см⁻¹, 1560 см⁻¹, 1614 см⁻¹ (C=C), 2964 см⁻¹, 3140 см⁻¹, 3268 см⁻¹ (=N⁺-).

Эвтектическая смесь **86** по эффективности в синтезе 4-метоксипроизводного **28с** уступала эвтектической смеси **84**, на что указывали данные катализа при использовании 20 моль% в этаноле (Таб. 3.1.2, Таб. 3.1.3).

При увеличении количества эвтектической смеси **86** до 25 моль% выход составил 63%, и не было заметного повышения выхода при проведении реакции гетероциклизации в этилацетате по сравнению с этанолом (Рис. 3.1.2).

Выходы продукта **28к** в этилацетате при катализе 15 моль%, 20 моль% и 25 моль% выше, чем в этаноле на 22%, 3% и 1%, соответственно, и также указывают на то, что нет прямой зависимости эффективности образования конечного продукта от количества использованного катализатора.

Таблица 3.1.3. Влияние количества эвтектической смеси 86, растворителя и времени реакции на образование этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов

№	Продукт реакции	Количество катализатора (моль%)	Растворитель	Время (час)	Выход (%)
1	28с	15	EtOH	8	14
2	28с	20	EtOH	20	41
3	28с	25	EtOH	18	63
4	28с	15	EtOAc	8	25
5	28к	20	EtOAc	8	57
6	28к	25	EtOAc	14	66
7	28к	10	EtOH	8	19
8	28к	15	EtOH	8	47
9	28к	20	EtOH	8	54
10	28к	25	EtOH	8	62
11	28к	25	EtOH	16	67

Синтез эвтектических смесей **88** и **89** был осуществлен нагреванием, описанного ранее, гексафторфосфата 3-(цианометил)-1-метил-1*H*-имидазол-3-ия **87** [132,134] с мочевиной и тиомочевиной, согласно схеме реакции на рисунке 3.1.2.

Искомые смеси **88** и **89**, выделенные с 93% и 70% выходом, представляют собой кристаллические вещества с температурами плавления в интервале 95-111⁰С и 80-96⁰С, соответственно. ИК-спектры исследованных образцов имели характеристичные полосы поглощения для вещества **88** при 720 см⁻¹, 923 см⁻¹ (PF₆); 1034 см⁻¹, 1176 см⁻¹, 1352 см⁻¹ (-CN); 1460 см⁻¹, 1590 см⁻¹ (-NH₂); 1675 см⁻¹, 2194 см⁻¹ (CH=C); 2804 см⁻¹, 3329 см⁻¹, 3427 см⁻¹

(-NH=) и продукта **89** при 745 см^{-1} , 833 см^{-1} (PF_6); 1055 см^{-1} , 2051 см^{-1} (-CN); 1150 см^{-1} , 1175 см^{-1} , 1353 см^{-1} (-NH₂); 1589 см^{-1} , 1676 см^{-1} , 3659 см^{-1} (CH=C); 2051 см^{-1} , 3329 см^{-1} , 3426 см^{-1} (-NH=).

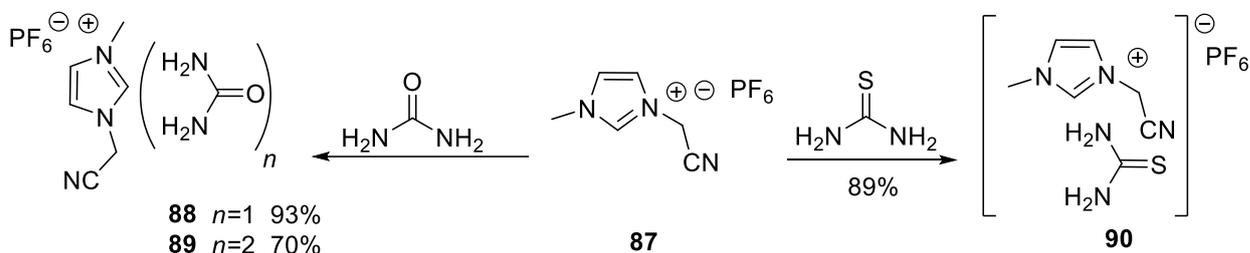


Рис. 3.1.4. Синтез эвтектических смесей на основе гексафторфосфата 3-(цианометил)-1-метил-1*H*-имидазол-3-ия

Эвтектическая смесь **90**, синтезированная на основе тиомочевины и имидазолиевой соли **87**, выделена с выходом 89%. Отмечена разница в температурах плавления вещества **90** ($117\text{-}125^\circ\text{C}$) и его оксоаналога **88** ($95\text{-}111^\circ\text{C}$). Строение вещества **90** подтверждается данными элементного анализа и ИК-спектроскопии, в котором имеются сигналы при 923 см^{-1} (PF_6); 1083 см^{-1} , 1175 см^{-1} (C=S); 1465 см^{-1} , 1594 см^{-1} (=N-C=S); 2060 см^{-1} , 2191 см^{-1} (CN); 3154 см^{-1} , 3263 см^{-1} (=N⁺-); 3360 см^{-1} , 3454 см^{-1} (-NH=).

Первоначально, было исследовано влияние количества эвтектической смеси, природы растворителя и времени реакции на образование этил дигидропиримидин-5-карбоксилата **7a** (Таб. 3.1.4).

При проведении реакции гетероциклизации в кипящем этаноле в течение 8-12 часов выход вещества **7a** составил 18% и 19% при катализе 15 моль% эвтектической смесью **88**. Незначительное повышение, до 25%, наблюдалось при увеличении количества катализатора (25 моль%) и времени реакции до 16 часов. Аналогичный выход (25%) получен за 8 часов реакции при катализе 8 моль% эвтектической смесью **89**. В кипящем этилацетате удалось повысить выход продукта **7a** до 53% в течение 8 часов реакции при катализе 8 моль% эвтектической смесью **89**.

Для синтеза тиоаналога **7b**, в качестве катализатора, использовали вещество **90** в количестве 15 моль%, 20 моль%, 30 моль% в кипящем этаноле и этилацетате. Реакция взаимодействия тиомочевины с бензальдегидом и ацетоуксусным эфиром проходила более эффективно в растворе этанола (выход 74%), чем в этилацетате (выход 63%) во всех экспериментах, при увеличении времени реакции и количества катализатора в два раза.

Таблица 3.1.4. Влияние количества эвтектической смеси 88, 89, 90, растворителя и времени реакции на образование этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов

№	Продукт реакции	Катализатор	Количество катализатора (моль%)	Растворитель	Время (час)	Выход (%)
1	7a	88	15	EtOH	8	18
2	7a	88	15	EtOH	12	19
3	7a	88	25	EtOH	16	25
4	7a	89	8	EtOH	8	25
5	7a	89	8	EtOAc	8	53
6	7b	90	15	EtOH	24	42
7	7b	90	20	EtOH	24	66
8	7b	90	30	EtOH	24	74
9	7b	90	15	EtOAc	18	38
10	7b	90	20	EtOAc	24	59
11	7b	90	30	EtOAc	24	63
12	28k	90	10	EtOH	8	15
13	28k	90	15	EtOH	8	17
14	28k	90	20	EtOH	12	42
15	28k	90	25	EtOH	24	65
16	28k	90	30	EtOH	24	75
17	28k	90	10	EtOAc	8	18
18	28k	90	15	EtOAc	8	20
19	28k	90	20	EtOAc	16	20
20	28k	90	25	EtOAc	12	26
21	28k	90	30	EtOAc	22	63
22	28c	90	10	EtOH	18	32
23	28c	90	20	EtOH	18	56
24	28c	90	10	EtOAc	16	69
25	28c	90	20	EtOAc	22	75
26	32c	88	15	EtOH	8	9
27	32c	88	15	EtOH	12	22
28	32c	88	25	EtOH	24	47
29	71	88	15	EtOH	8	14
30	71	88	15	EtOH	16	28
31	71	89	10	EtOAc	8	14
32	71	89	15	EtOAc	10	37
33	71	89	25	EtOAc	8	52
34	78	88	15	EtOH	8	9
35	78	88	15	EtOAc	16	26
36	78	89	15	EtOH	16	31
37	78	89	15	EtOAc	16	29

Отмечена обратная зависимость природы растворителя на эффективность образования практически важного монострола **28к** (Таб. 3.1.4). При использовании 10 моль% катализатора в течение 8 часов выход составил 15% в этаноле и 18% в этилацетате, при 15 моль% катализатора в течение 8 часов выход продукта **28к** составил 17% в этаноле

и 20% в этилацетате, при 20 моль% катализатора в течение 12 часов выход продукта **28к** составил 42% в этаноле и 20% в этилацетате, при 25 моль% катализатора в течение 24 часов выход продукта **28к** составил 65% в этаноле и 26% в этилацетате, при 30 моль% катализатора в течение суток выход продукта **28к** составил 75% в этаноле и 63% в этилацетате.

Аналогичная ситуация, что и в случае вещества **28к**, отмечена и для реакции образования 4-метоксипроизводного **28с** при катализе с участием эвтектической смеси **90**.

При использовании 10 моль% и 20 моль%, выход продукта **28с** в этаноле составил 32% и 56%, тогда как в этилацетате он составил 69% и 75%, соответственно, что также, выше, чем для 3-гидроксипроизводного **28к** (выход 15% и 42% в этаноле, выход 18% и 20% в этилацетате, соответственно).

3.2. Синтез карбоксифункционализованных эвтектических смесей и сравнение каталитических свойств с метоксилированным пектином в реакции Биджинелли

В предыдущих исследованиях нашей лаборатории было продемонстрировано, что карбоксифункционализованные продукты кватернизации *N*-метилимидазола **69** катализируют реакцию Биджинелли, тогда как, данных по синтезу эвтектических растворов не было. С другой стороны, также, представляло интерес сравнить каталитическую активность моно- и двухосновных карбоксифункционализованных эвтектических смесей, природных моноосновной галактуроновой кислоты, трёхосновной лимонной кислоты и многоосновного низкометоксилированного пектина [127-155].

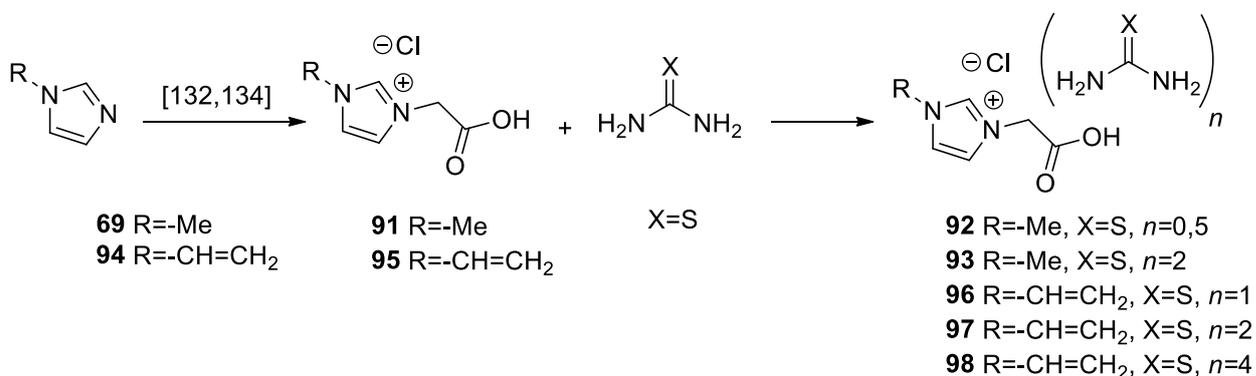


Рис. 3.2.1. Синтез эвтектических смесей на основе хлорида 3-карбоксиметил-1-метил-1*H*-имидазол-3-ия

В качестве исходного соединения был использован хлорид 3-карбоксиметил-1-метил-1*H*-имидазол-3-ия **91** [132,134].

Синтез эвтектических жидкостей **92**, **93** включал смешивание соли имидазола **91** с тиомочевинной в пропорциях 2:1 и 1:2, согласно схеме реакции на рисунке 3.2.1.

Формирование нового вещества **92**, в первую очередь, подтверждено данными температуры плавления образца 52-78°C, что значительно ниже, чем у исходной соли **91** (190-192°C) и тиомочевины (182°C). В его ИК-спектре наблюдаются полосы при 777 см⁻¹ (Cl); 873 см⁻¹ (C=S); 1086 см⁻¹, 1164 см⁻¹, 1346 см⁻¹ (NH₂); 1400 см⁻¹, 1607 см⁻¹ (-N=); 1722 см⁻¹, 2056 см⁻¹, 2494 см⁻¹, 2733 см⁻¹ (Me); 3097 см⁻¹, 3333 см⁻¹, 3594 см⁻¹ (=N⁺-).

При смешивании реагентов в соотношении 1:2 синтезирована эвтектическая смесь **93**, имеющая температуру плавления 75-105°C. Анализ ИК-спектра показал наличие сигналов при 777 см⁻¹ (Cl); 1083 см⁻¹, 1164 см⁻¹ (NH₂); 1275 см⁻¹, 1402 см⁻¹ (C=S); 1018 см⁻¹, 1471 см⁻¹ (C-N); 1724 см⁻¹ (C=O); 3124 см⁻¹, 3269 см⁻¹, 3370 см⁻¹ (OH); 1504 см⁻¹ (C=C); 2495 см⁻¹ (=N⁺-); 2958 см⁻¹ (Me).

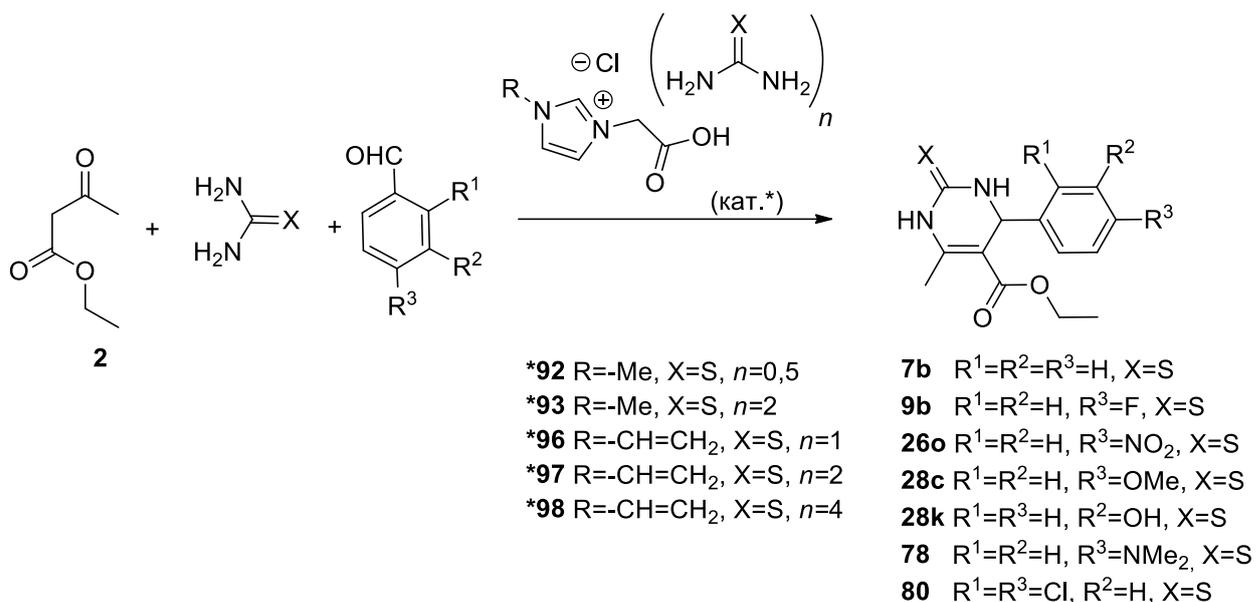


Рис. 3.2.2. Катализируемый эвтектическими смесями **92, **93**, **96-98** синтез дигидропиримидин-5-карбоксилатов**

С другой стороны, представляло выяснять, насколько замена метильной группы на винильную повлияет как на выход, так и физико-химические свойства эвтектических смесей **96-98**.

Таблица 3.2.1. Влияние количества эвтектических смесей 92, 93, 96-98, растворителя и времени реакции на образование этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов

№	Продукт реакции	Катализатор/ количество (моль%)	Растворитель	Время (час)	Выход (%)
1	2	3	4	5	6
2	7b	96/15	EtOH	16	31
3	7b	96/20	EtOH	26	61
4	7b	96/30	EtOH	22	66
5	7b	96/15	EtOAc	18	78
6	7b	96/20	EtOAc	22	79
7	7b	96/20	EtOAc	26	88
8	7b	97/15	EtOH	16	22
9	7b	97/15	EtOH	20	23
10	7b	97/15	EtOH	22	45
11	7b	97/15	EtOH	26	69
12	7b	97/20	EtOH	18	82
13	7b	97/10	EtOAc	10	12
14	7b	97/15	EtOAc	16	55
15	7b	97/20	EtOAc	16	59
16	7b	97/20	EtOAc	22	71
17	7b	98/20	EtOH	14	44
18	7b	98/20	EtOH	20	52
19	7b	98/15	EtOH	8	29
20	7b	98/20	EtOH	10	41
21	7b	98/25	EtOH	12	54
22	7b	100/10	-	3	61
23	9b	96/20	EtOAc	16	34
24	9b	96/20	EtOH	16	29
25	26o	96/10	EtOH	8	5
26	26o	96/10	EtOH	26	49
27	26o	96/15	EtOH	12	25
28	26o	96/15	EtOH	15	29
29	26o	96/20	EtOH	18	71
30	26o	96/20	EtOAc	16	69
31	26o	96/20	EtOAc	20	75
32	28c	93/15	EtOH	8	22
33	28c	93/20	EtOH	10	31
34	28c	93/25	EtOH	12	33
35	28c	93/15	EtOAc	10	41
36	28c	97/20	EtOAc	16	59
37	28c	98/15	EtOAc	10	23
38	28c	98/15	EtOAc	20	41
39	28c	100/10	-	3	42
40	71	92/15	EtOH	12	22
41	71	92/15	EtOAc	16	28
42	71	93/10	EtOH	8	14
43	71	93/15	EtOH	10	37

Таблица 3.2.1. Продолжение

1	2	3	4	5	6
44	71	93/25	EtOH	18	52
45	71	93/15	EtOAc	16	31
46	71	93/25	EtOAc	16	56
47	78	96/20	EtOH	12	22
48	78	96/20	EtOH	18	57
49	80	96/15	EtOH	16	27
50	80	96/15	EtOH	18	37
51	80	100/10	-	3	55

Установлено, что выхода целевых смесей **96**, **97**, **98** росли с повышением количества исходной тиомочевины и составили 66%, 73% и 77%, тогда как, в случае температуры плавления, которые составили 80-120⁰С, 115-145⁰С и 95-125⁰С, не наблюдалось аналогии. Строение веществ **96**, **97**, **98** установлено, также, на основе данных элементного анализа, а в ИК-спектрах характеристичными являются полосы при пиках 676 см⁻¹, 724 см⁻¹ (Cl); 834 см⁻¹ (C=S); 1084 см⁻¹, 1169 см⁻¹ (OH); 1390 см⁻¹ (-NH₂); 1466 см⁻¹, 1600 см⁻¹ (-N=); 1733 см⁻¹, 2685 см⁻¹ (CH₂); 3132 см⁻¹, 3590 см⁻¹ (=N⁺-); 676 см⁻¹, 833 см⁻¹ (Cl); 827 см⁻¹, 1173 см⁻¹ (C=S); 1222 см⁻¹, 1392 см⁻¹ (OH); 1466 см⁻¹, 1599 см⁻¹ (=N-C=S); 1737 см⁻¹ (CH=C); 2089 см⁻¹, 2688 см⁻¹ (CN); 3129 см⁻¹, 3263 см⁻¹ (=N⁺-); 678 см⁻¹, 896 см⁻¹, 974 см⁻¹; 1163 см⁻¹ (NH-CS); 1232 см⁻¹ (=N⁺-); 1461 см⁻¹, 1587 см⁻¹, 3359 см⁻¹, 3660 см⁻¹ (CO₂H); 1726 см⁻¹ (C=S); 2052 см⁻¹, 2255 см⁻¹; 1382 см⁻¹, 1437 см⁻¹, 3099 см⁻¹, 3149 см⁻¹, 3274 см⁻¹ (=N⁺-), соответственно.

После того, как был осуществлен синтез вышеуказанных эвтектических смесей, мы решили исследовать возможность синтеза молекулярного гибрида *N*-метилимидазола **69** с оптически активной винной кислотой и тиомочевинной согласно схеме, представленной на рисунке 3.2.3.

Имидазол **69** под действием раствора (+)-винной кислоты **99** в MeCN в течение 10 минут при комнатной температуре превращается в полярное соединение **100**, строение которого, подтверждено данными элементного анализа, ИК- и ЯМР-спектроскопии [149].

В протонном спектре характерно наличие синглетного сигнала метильной группы, резонирующего при δ_H 3.67 м.д., т.е. в более сильном поле, чем у исходного имидазола **69**. Изменение характера ароматичности имидазольного фрагмента подтверждается смещением сигналов в ЯМР ¹H спектре с δ_H 6.88 м.д. до δ_H 6.98 м.д. (H-12), с δ_H 6.96 м.д. до δ_H 7.18 м.д. (H-11) и с δ_H 7.49 м.д. до δ_H 7.77 м.д. (H-13). В спектре ЯМР ¹³C присутствуют сигналы при δ_C 72.55 м.д. и δ_C 173.80 м.д., что свидетельствует о наличии фрагмента винной кислоты в исследуемом образце. Структура вещества подтверждена методом ЯМР-

спектроскопии ^{15}N сравнением спектров ^{15}N метилимидазола **69** и синтезированной соли **100** (Рис. 3.2.4).

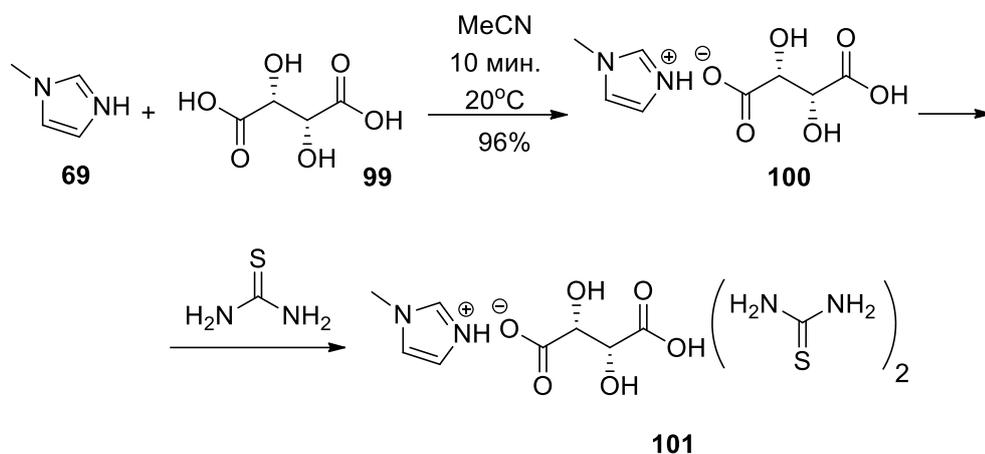


Рис. 3.2.3. Синтез эвтектической смеси на основе *N*-метилимидазола и винной кислоты

В *N*-метилимидазоле сигнал *N*-Me резонирует при δ с 162.08 м.д., а сигнал =N- при δ с 261.77 м.д. В синтезированной соли **100** наблюдается смещение сигналов -*N*-Me и находится при δ с 163.59 м.д., а сигнал =NH⁺- при δ с 248.83 м.д. Сдвиг сигналов объясняется образованием нового вещества, строение которого также подтверждается данными элементного анализа.

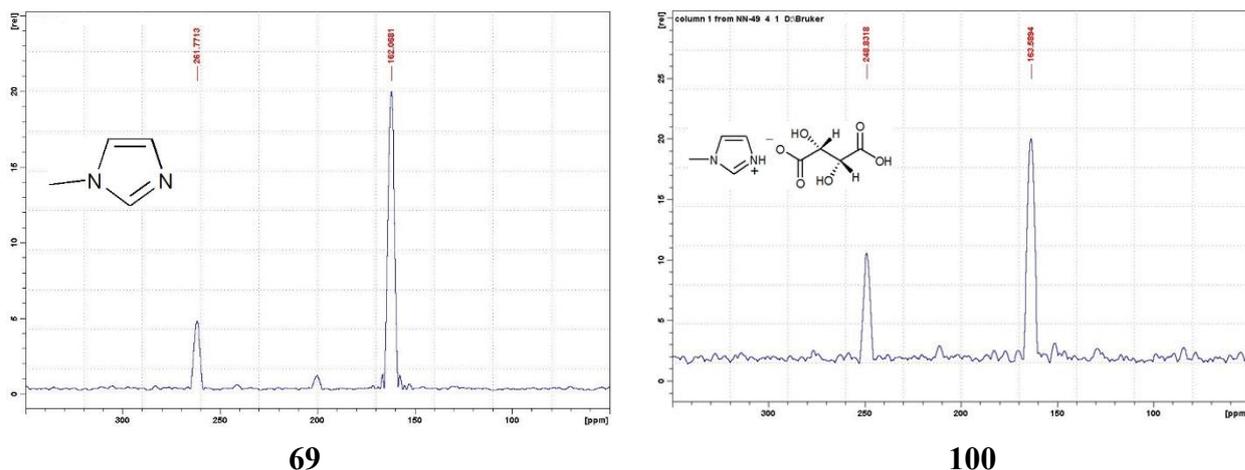


Рис. 3.2.4. Спектры ^{15}N *N*-метилимидазола **69 и эвтектической смеси **100****

В *N*-метилимидазоле сигнал *N*-Me резонирует при δ с 162.08 м.д., а сигнал (=N-) при δ с 261.77 м.д. В синтезированной соли **100** наблюдается смещение сигналов (-N-Me) и находится при δ с 163.59 м.д., а сигнал (=NH⁺-) при δ с 248.83 м.д. Сдвиг сигналов объясняется образованием нового вещества, строение которого также подтверждается данными элементного анализа.

Смесь соли **100** и тиомочевины в соотношении 1:2 перемешивали в течение часа при температуре 85-95°C, пока она не превратилась в бесцветную жидкость. Строение эвтектической смеси **101** установлено сравнением ИК-спектров исходных. Например, в ИК-спектре тиомочевины ярко выражены полосы поглощения при 1079 см⁻¹, 1405 см⁻¹ (C=S) и 728 см⁻¹, 1604 см⁻¹, 3336 см⁻¹ (NH₂), тогда как, в спектре **101** наблюдается, хотя и незначительное, но смещение полос до 1079 см⁻¹, 1408 см⁻¹ (C=S); 738 см⁻¹, 1617 см⁻¹, 3397 см⁻¹ (NH₂).

Установлено, что синтезированные эвтектические смеси **92**, **93**, **96**, **97**, **98**, **100** катализируют реакцию гетероциклизации ацетоуксусного эфира с мочевиной или тиомочевинной при взаимодействии с бензальдегидом, 2-фторбензальдегидом, 4-нитробензальдегидом, анисовым альдегидом, 3-гидроксибензальдегидом, 4-диметиламинобензальдегидом и 2,4-дихлорбензальдегидом с образованием этил дигидропиримидин-5-карбоксилата **7b** с выходом 12-88%, этил дигидропиримидин-5-карбоксилата **9b** с выходом 29-34%, этил дигидропиримидин-5-карбоксилата **26o** с выходом 5-71%, этил дигидропиримидин-5-карбоксилата **28c** с выходом 22-59%, этил дигидропиримидин-5-карбоксилата **71** с выходом 14-56%, этил дигидропиримидин-5-карбоксилата **78** с выходом 22-57%, этил дигидропиримидин-5-карбоксилата **80** с выходом 27-55% (Таб. 3.2.1).

Важно отметить, поскольку *S*-энантиомер монастрола **28к** проявляет более выраженные биологические эффекты [156], были проведены работы как по его синтезу [157], так и по энантиоразделению (\pm)-монастрола [158,159,160].

В разработке подходов для этой реакции, особое место занимает использование органических полимеров [161]. Например, смолы, крахмал, циклодекстрин и полимерный углерод были использованы как органокатализаторы и каталитические носители для синтеза замещённых дигидропиримидин-5-карбоксилатов [161-163]. Пектин, растительный гетерополисахарид, который структурно и функционально является самым сложным полисахаридом в клеточных стенках растений [164], используется в пищевой промышленности, здравоохранении, фармацевтическом и сельскохозяйственном секторах

[165-167]. В последнее десятилетие интерес к химическому преобразованию пектина возрос, поскольку он служит ценным исходным сырьем для проектирования структуры и свойств новых материалов на основе биополимеров [168]. Пектин использовался в качестве органического катализатора при разработке мягких и экологически безопасных синтетических схем получения бензимидазолов [169], три- и тетрафенилзамещённых 1*H*-имидазолов [170], дигидропирролов и замещённых фуранонов [171], дигидропирано[2,3-с]пиразолов [172]. Следует отметить, что пектин состоит, в основном, из цепей α-1,4-галактурановой кислоты, которые этерифицированы в положении С6 метильным фрагментом в различной степени. Степень метоксилирования является важной характеристикой, которая влияет на структуру и свойства пектина [174], и по этому критерию пектин можно классифицировать как высокометоксилированный пектин (HM>50%) и низкометоксилированный пектин (LM < 50%).

В рамках данной работы проведено сравнение каталитической активности природных моноосновной галактурановой кислоты **103**, трёхосновной лимонной кислоты **102** и многоосновного низкометоксилированного пектина **104** с синтезированной двухосновной карбоксифункционализированной эвтектической смесью **101**, полученной на основе природной соли винной кислоты и соли лимонной кислоты (Рис. 3.2.5).

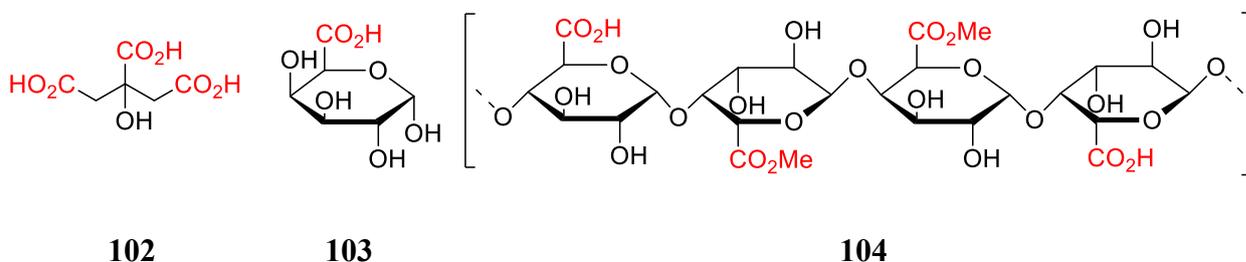


Рис. 3.2.5. Структура низкометоксилированного пектина 104, D-галактурановой 103 и лимонной 102 кислот

Как и в случае синтезов этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов **7b**, **9b**, **26o**, **28c**, **71**, **78**, **80** (Глава 4), каталитические количества эвтектических смесей **92**, **93**, **96**, **97**, **98**, **100** и тартрата **101** катализируют реакцию гетероциклизации ацетоуксусного эфира с тиомочевинной и 3-гидроксибензальдегидом с образованием этил дигидропиримидин-5-карбоксилата **7b** с выходами 7-72% (Таб. 3.2.1).

Установлено, что проведение реакции в условиях ультразвукового облучения в присутствии эвтектической смеси **101** позволяет сократить время реакции до 30 минут при выходе продукта 55%.

Таблица 3.2.2. Влияние количества моно- и двухосновных карбоксифункционализованных эвтектических смесей, галактуроновой кислоты, лимонной кислоты, низкометоксилированного пектина, растворителя и времени реакции на образование монастрола

№	Катализатор	Количество (моль%)	Растворитель	Время (час)	Выход (%)
1	2	3	4	5	6
1	92	15	EtOH	8	28
2	92	20	EtOH	10	36
3	92	25	EtOH	12	39
4	92	15	EtOAc	8	20
5	92	20	EtOAc	10	32
6	92	25	EtOAc	10	41
7	93	15	EtOAc	8	28
8	93	20	EtOAc	10	59
9	93	25	EtOAc	11	71
10	93	10	EtOH	8	19
11	93	15	EtOH	10	49
12	93	20	EtOH	10	54
13	93	25	EtOH	16	68
14	96	10	EtOH	10	9
15	96	15	EtOH	10	15
16	96	20	EtOH	12	42
17	96	25	EtOH	22	49
18	96	30	EtOH	22	51
19	96	10	EtOAc	8	18
20	96	15	EtOAc	12	20
21	96	20	EtOAc	12	29
22	96	15	EtOH/УЗ	0.5	43
23	96	15	EtOAc/УЗ	0.5	49
24	97	20	EtOH	10	23
25	97	20	EtOH	18	61
26	97	20	EtOH/УЗ	0.5	81
27	97	10	EtOAc	9	7
28	97	15	EtOAc	9	13
29	97	15	EtOAc	16	48
30	97	20	EtOAc	16	49
31	97	25	EtOAc	16	51
32	97	30	EtOAc	18	53
33	98	15	EtOH	10	12
34	98	20	EtOH	16	38

Таблица 3.2.2. Продолжение

1	2	3	4	5	6
35	98	20	EtOH	22	42
36	98	10	EtOAc	8	42
37	98	15	EtOAc	10	56
38	98	20	EtOAc	10	59
39	98	25	EtOAc	8	72
40	100	10	-	5	30
41	101	10	EtOH	15	67
42	102	20	EtOH	8	48
43	102	20	EtOH	16	62
44	103	10	EtOAc	8	28
45	103	10	EtOH	8	28
46	103	10	EtOH/УЗ	0.5	8
47	104	2	EtOAc	8	72
48	104	2	EtOH	8	79

Как и в случае нитрилфункционализированных эвтектических смесей, хорошие результаты получены в кипящем этаноле с использованием 25 моль% для катализатора **92** (выход 39%), 30 моль% для катализатора **96** (выход 51%), 20 моль% для катализатора **97** (выход 61%), 20 моль% для катализатора **98** (выход 42%), 10 моль% для катализатора **101** (выход 67%). Следует отметить, что в последнем случае также имеет место ассиметрическая индукция, о чем свидетельствует оптическая активность.

Показано, что при проведении реакции в кипящем этилацетате выходы монастрола составляют 71% при катализе 25 моль% веществом **93**, выход 29% при использовании 20 моль% катализатора **96**, выход 53% при использовании 30 моль% катализатора **97**, выход 72% при катализе 25 моль% катализатора **98**. Установлено, что 20 моль% лимонной кислоты **103** катализирует модельную реакцию в кипящем этаноле с выходом 61%. В случае катализатора **97** повысить выход с 23% до 81% удаётся в условиях ультразвукового облучения при одновременном сокращении времени реакции с 18 часов до 30 минут.

При ультразвуковом облучении этанольного раствора ацетоуксусного эфира, тиомочевины и 3-гидроксибензальдегида с *D*-галактуроновой кислотой **103**, целевой продукт **28к** образовывался с выходом 8%. При проведении реакции в кипящем этаноле с *D*-галактуроновой кислотой **103** в качестве катализатора, выход не превышал 28%, а замена этанола на этилацетат не приводила к увеличению выхода. Низкие выходы продукта реакции, вероятно, связаны с известной нестабильностью *D*-галактуроновой кислоты **103** [176].

Таким образом, выявленные ограничения каталитических исследований, на основе галактуроновой кислоты, потребовали поиска более простого и эффективного метода.

Наше внимание привлёк доступный низкометоксилированный пектин **104**, который в ряде случаев является отходом производства пектина. Исследования проводились при кипячении, с использованием в качестве растворителей этилацетата и этанола, и использованием в качестве катализатора 2% пектина **104**. В подобранных условиях выход целевого продукта **28к** увеличился до 72% и 79%, соответственно. Более того, катализатор можно использовать повторно до пяти раз (Таб. 3.2.3).

Таблица 3.2.3. Влияние растворителя на выход монастрола при повторном использовании низкометоксилированного пектина

Растворитель	Номер цикла/выход (%)				
	1	2	3	4	5
EtOAc	72	68	61	60	52
EtOH	79	72	67	65	58

3.3. Методика синтеза и анализа нитрилфункционализированных эвтектических смесей и исследование каталитических свойств в реакции Биджинелли

Температуру плавления определяли, так же, на приборе «Boëtius». ИК-спектры регистрировали на спектрофотометре «Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR Spectrometer». Данные элементного анализа синтезированных соединений регистрировали на приборе «Elementar Vario LIII». Для ультразвукового облучения использовали генератор ультразвуковой УЗГ 13-0,1/22. В работе использовали силикагель 40/63 мкм и 60/100 мкм, пластинки «Silicagel» 60 F₂₅₄, «Silufol», УФ-лампы.

Этил 6-метил-4-фенил-2-оксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат 7a

Получен методами, описанными в Приложение 1.

Этил 6-метил-4-фенил-2-тиоксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат 7b

Получен методами, описанными в Приложение 1.

Этил 6-метил-4-(4-фторфенил)-2-тиоксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат 9b

Получен методами, описанными в Приложение 1.

Этил 4-(4-метоксифенил)-6-метил-2-тиоксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат 28с

Получен методами, описанными в Приложение 1.

Этил 4-(3-гидроксифенил)-6-метил-2-тиоксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат 28к

Получен методами, описанными в Приложение 1.

Этил 6-метил-4-(2-фторфенил)-2-тиоксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат 32с

Получен методами, описанными в Приложение 1.

Этил 6-метил-4-(4-нитрофенил)-2-тиоксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат 26о

Получен методами, описанными в Приложение 1.

Этил 6-метил-4-(4-метоксифенил)-2-оксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат 32d

Получен методами, описанными в Приложение 1.

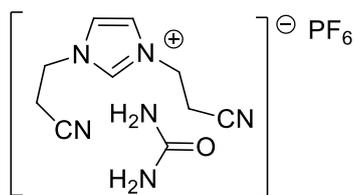
Этил 4-(3-гидроксифенил)-6-метил-2-оксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат 71

Получен методами, описанными в Приложение 1.

Этил 6-метил-4-(4-диметиламинофенил)-2-тиоксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат 78

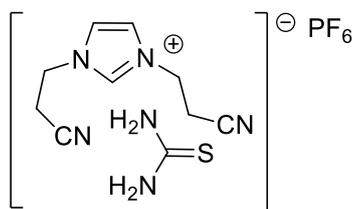
Получен методами, описанными в Приложение 1.

Эвтектическая смесь 83



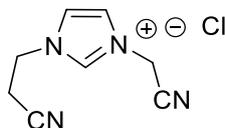
Смесь из 295 мг (0.001 моль) гексафторфосфата 1,3-бис(2-цианоэтил)-1*H*-имидазол-3-ия **76** и 60 мг (0.001 моль) мочевины нагревали при температуре 70-80⁰С в течение в течение 8 часов. Маслообразную реакцию массу растворили в 2 мл кипящего этанола, оставили на ночь. Получили 311 мг кристаллического вещества **83**. Выход 87%. Т_{пл} = 95-115⁰С. ИК-спектр (ν/см⁻¹): 662, 912 (PF₆); 1086, 1111, 2259 (-CN); 1289, 1554 (-NH₂); 1576, 1675 (CH=C); 2988, 3169, 3333 (CH=CH); 3428 (-NH=). Вычислено, %: С, 31.59; Н, 3.98; N, 22.10. С₁₀Н₁₅Ф₆Н₆ОР. Получено, %: С, 31.75; Н, 4.34; N, 21.78.

Эвтектическая смесь **84**



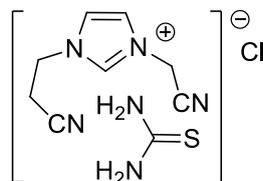
Смесь из 295 мг (0.001 моль) гексафторфосфата 1,3-бис(2-цианоэтил)-1*H*-имидазол-3-ия **76** и 76 мг (0.001 моль) тиомочевины нагревали при температуре 70-80⁰С в течение в течение 8 часов. Маслообразную реакцию массу растворили в 2 мл кипящего этанола, оставили на ночь. Получили 348 мг кристаллического вещества **84**. Выход 94%. Т_{пл} = 80-100⁰С. ИК-спектр (ν/см⁻¹): 662, 727 (PF₆); 832 (C=S); 1082, 1599 (NH₂); 2061, 2685 (CN); 3166, 3788 (=N⁺-). Вычислено, %: С, 30.31; Н, 3.82; N, 21.21. С₁₀Н₁₅Ф₆Н₆SP. Получено, %: С, 30.56; Н, 3.69; N, 21.41.

Хлорид 1-(2-Цианоэтил)-3-(цианометил)-1*H*-имидазол-3-ия **85**



Получен согласно методу [132,134]. Бежевые кристаллы, Т_{пл.} = 40-50⁰С (СН₂Сl₂).

Эвтектическая смесь **86**

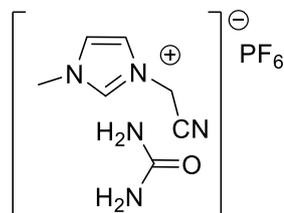


Смесь из 200 мг (0.001 моль) хлорида 1-(2-цианоэтил)-3-(цианометил)-1*H*-имидазол-3-ия **85** и 76 мг (0.001 моль) тиомочевины нагревали при температуре 70-80⁰С в течение в течение 8 часов. Маслообразную реакцию массу растворили в 2 мл кипящего этанола, оставили на ночь. Получили 216 мг кристаллического вещества **86**. Выход 78%. $T_{пл} = 55-75^0\text{C}$. ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 661, 923 (Cl); 1000, 1163 (C=S); 1228, 2253 (CN); 1347, 1449 (=N-C=S); 1560, 1614 (CH₂=C); 2964, 3140 (-NH=); 3268 (=N⁺-). Вычислено, %: С, 41.88; Н, 5.27; N, 29.31. C₁₀H₁₅F₆N₆SCl. Получено, %: С, 42.13; Н, 5.09; N, 29.43.

Гексафторфосфат 3-(Цианометил)-1-метил-1*H*-имидазол-3-ия **87**

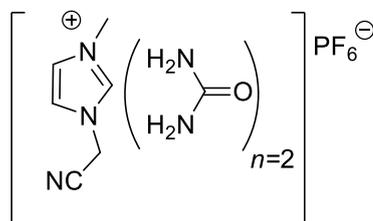
Получен согласно методу [132,134]. Бежевые кристаллы, $T_{пл.} = 40-50^0\text{C}$ (CH₂Cl₂).

Эвтектическая смесь **88**



Смесь из 267 мг (0.001 моль) гексафторфосфата 3-(цианометил)-1-метил-1*H*-имидазол-3-ия **87** и 60 мг (0.001 моль) мочевины нагревали при температуре 70-80⁰С в течение в течение 8 часов. Маслообразную реакцию массу растворили в 2 мл кипящего этанола, оставили на ночь. Получили 304 мг кристаллического вещества **88**. Выход 93%. $T_{пл} = 95-111^0\text{C}$. ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 720, 923 (PF₆); 1034, 1176, 1352 (-CN); 1460, 1590 (-NH₂); 1675, 2194 (CH=C); 2804, 3329, 3427(-NH=). Вычислено, %: С, 25.70; Н, 3.70; N, 21.41. C₇H₁₂F₆N₅OP. Получено, %: С, 25.66; Н, 3.79; N, 21.32.

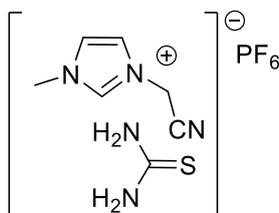
Эвтектическая смесь **89**



Смесь из 267 мг (0.001 моль) гексафторфосфата 3-(цианометил)-1-метил-1*H*-имидазол-3-ия **87** и 120 мг (0.002 моль) мочевины нагревали при температуре 70-80⁰С в течение в течение 8 часов. Маслообразную реакцию массу растворили в 2 мл кипящего

этанола, оставили на ночь. Получили 271 мг кристаллического вещества **89**. Выход 70%. $T_{пл} = 80-96^{\circ}\text{C}$. ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 745, 833 (PF_6); 1055, 2051 ($-\text{CN}$); 1150, 1175, 1353 ($-\text{NH}_2$); 1589, ($\text{C}=\text{O}$)1676, 3659 ($\text{CH}=\text{C}$); 2051, 3329, 3426 ($-\text{NH}=\text{}$). Вычислено, %: С, 24.81; Н, 4.16; N, 25.32. $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_7\text{O}_2\text{P}$. Получено, %: С, 24.96; Н, 3.87; N, 25.56.

Эвтектическая смесь **90**



Смесь из 267 мг (0.001 моль) гексафторфосфата 3-(цианометил)-1-метил-1H-имидазол-3-ия **87** и 76 мг (0.001 моль) тиомочевины нагревали при температуре 70-80⁰С в течение в течение 8 часов. Реакционную массу растворили в 2 мл кипящего этанола, оставили на ночь. Получили 305 мг кристаллического вещества **90**. Выход 89%. $T_{пл} = 117-125^{\circ}\text{C}$. ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 923 (PF_6); 1083, 1175 ($\text{C}=\text{S}$); 1385 (OH); 1465, 1594 ($=\text{N}-\text{C}=\text{S}$); 2060, 2191 (CN); 3023 (CH_2); 3154, 3263 ($=\text{N}^+-$); 3360, 3454 ($-\text{NH}=\text{}$).

3.4. Выводы по главе 3

1. Реализован синтез и исследована каталитическая активность моно- и динитрилфункционализированных эвтектических смесей в реакции гетероциклизации ацетоуксусного эфира с мочевиной, тиомочевинной, бензальдегидом, 3-гидроксibenзальдегидом, 2-фторбензальдегидом, 4-фторбензальдегидом, 4-метоксибензальдегидом и 4-диметиламинобензальдегидом. Установлена зависимость времени реакции от состава, количества эвтектических смесей и природы растворителя. Лучшие результаты (выход до 83%), в большинстве случаев, получены при проведении реакции в кипящем этилацетате при катализе симметричной динитрилфункционализированной эвтектической смесью **84** (Таб. 3.1.2).

2. Проведённое сравнительное тестирование каталитической активности эвтектических смесей **88** и **89** отличающихся лишь количеством мочевины в своем составе, показало перспективность такого рода веществ, приводящее к сокращению времени реакции взаимодействия ацетоуксусного эфира с мочевиной и бензальдегидом с одновременным повышением выхода целевого продукта **7a**.

3. Показано, что выходы практически важного монастрола **28к**, в большинстве случаев, выше при проведении реакции в этаноле, чем в этилацетате. Установлено, что несимметричная динитрилфункционализирующая эвтектическая смесь **86** (Таб. 3.1.3) уступает по своей каталитической активности, как симметричной динитрилфункционализированной эвтектической смеси **84** (Таб. 3.1.2), так и моонитрилфункционализированной эвтектической смеси **90** (Таб. 3.1.4).

4. Осуществлён синтез и проведено сравнительное тестирование каталитической активности моноосновных, двухосновных, триосновных и многоосновных карбоксифункционализованных материалов в реакции Биджинелли.

5. Установлено, что *N*-метил замещённые эвтектические смеси менее эффективно катализируют реакцию гетероциклизации, чем соответствующие *N*-винилзамещённые аналоги (Таб. 3.1.1). Увеличение количества тиомочевины в составе *N*-метилзамещённой эвтектической смеси благоприятно влияет на выход продукта реакции, что не нашло место в случае у *N*-винилзамещённой эвтектической смеси (Таб. 3.2.1).

6. Проведено сравнение каталитической активности моноосновной галактуроновой кислоты **103**, триосновной лимонной кислоты **102** и многоосновного низкометоксилированного пектина **104** с синтезированной двухосновной карбоксифункционализированной эвтектической смеси **101**, полученной на основе природной винной кислоты. Выходы монастрола **28к**, в большинстве случаев, выше при проведении реакции в этаноле, чем в этилацетате, в том числе в условиях ультразвукового облучения (Таб. 3.2.2).

7. Установлено, что двухосновная карбоксифункционализирующая эвтектическая смесь **101**, полученная на основе природной винной кислоты в исследованной реакции выступает в качестве асимметризирующего агента, тогда как в других случаях катализа с участием природных хиральных кислот, продукт реакции был рацемическим. Продемонстрирована возможность повторного (до пяти циклов) использования низкометоксилированного пектина **104** (Таб. 3.2.3).

4. ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ МОНАСТРОЛА

Модификация известных лекарственных препаратов является одним из основных инструментов медицинской химии в поиске новых биологически активных веществ, в состав которых, наряду с углеродом, может входить один или несколько атомов других элементов. Синтезированные в предыдущих главах, этил 4-(арил)-6-метил-2-тиоксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилаты, являются многофункциональными соединениями и построение на их основе полициклических веществ, может быть реализовано взаимодействием электрофильного реагента с нуклеофильным фрагментом молекулы, ведущее к образованию аддукта, или же будет сопровождаться отщеплением малых молекул, таких как: вода, сероводород или других, с образованием новых циклов [175,176].

Монастрол **28к** является веществом ароматического ряда, в молекуле которого гидроксильная группа связана с атомом углерода ароматического кольца, и которая потенциально, может быть вовлечена в конденсацию Пехмана с образованием кумарина **105** по методу [177] (Рис. 4.0.1).

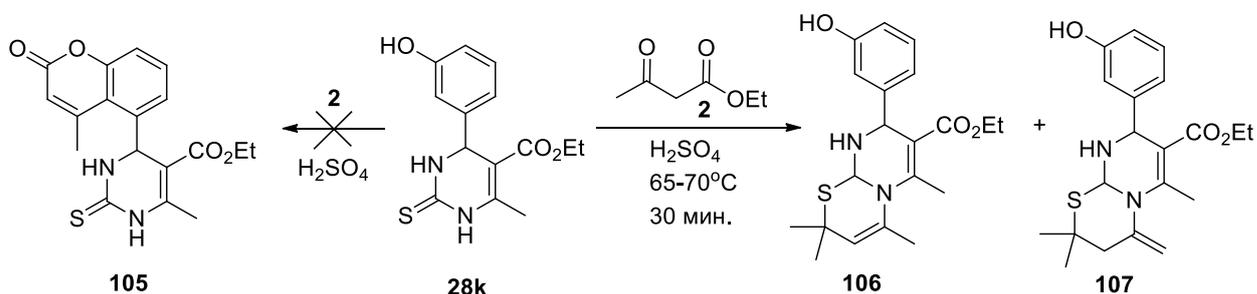


Рис. 4.0.1. Реакция монастрола с ацетоуксусным эфиром в среде серной кислоты

Установлено, что при нагревании смеси ацетоуксусного эфира с этил дигидропиримидинтионом **28к** в концентрированной серной кислоте образуется смесь двух основных продуктов, которую не удалось разделить. Она охарактеризована спектрально: в ИК-спектре присутствуют максимумы при пиках 695 см^{-1} , 783 см^{-1} , 1078 см^{-1} , 1212 см^{-1} , 1450 см^{-1} , 1475 см^{-1} , 1598 см^{-1} , 1699 см^{-1} , 2972 см^{-1} , 3035 см^{-1} , в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C большинство пиков сдвоено, что и указывает на то, что продукт реакции представляет собой смесь двух изомерных веществ. Согласно данным интегральной интенсивности в ЯМР-спектре, один из изомеров в смеси преобладает (3:1). В слабом поле его спектра ЯМР ^1H присутствуют однопротонные сигналы группы OH при $\delta_{\text{H}} 9.50$ м.д., триплетный группы

H-2 при δ_{H} 7.10 м.д., синглетный группы H-7 при δ_{H} 5.81 м.д., дублетный группы H-21 при δ_{H} 4.52 м.д., дублет-дублетной группы H-24 при δ_{H} 2.77 м.д., которые дополняются трёхпротонным мультиплетным сигналом групп H-1, H-3, H-5 в области δ_{H} 6.74 – 6.63 м.д., мультиплетным сигналом метиленовой группы в области δ_{H} 4.19 – 4.10 м.д. и трёхпротонными сигналами четырех метильных групп H-18, H-25, H-24, H-17 при δ_{H} 2.14 м.д., при δ_{H} 1.40 м.д., при δ_{H} 1.28 м.д. и при δ_{H} 1.25 м.д., соответственно. Спектр ЯМР ^1H также, характеризуется наличием сигналов при δ_{H} 9.48 м.д. (1H, OH, H-26), при δ_{H} 5.78 м.д. (1H, H-7), при δ_{H} 5.42-5.29 м.д. (1H, H-21), при δ_{H} 4.10 – 4.00 м.д. (2H, H-16), при δ_{H} 2.12 м.д. (1H, H-23), при δ_{H} 2.29 м.д. (3H, H-18), при δ_{H} 0.89 м.д. (3H, H-25), при δ_{H} 1.29 м.д. (3H, H-24), при δ_{H} 1.15 м.д. (3H, H-17).

То, что продукт реакции представляет собой смесь двух веществ, также, вытекает из данных спектра ЯМР ^{13}C .

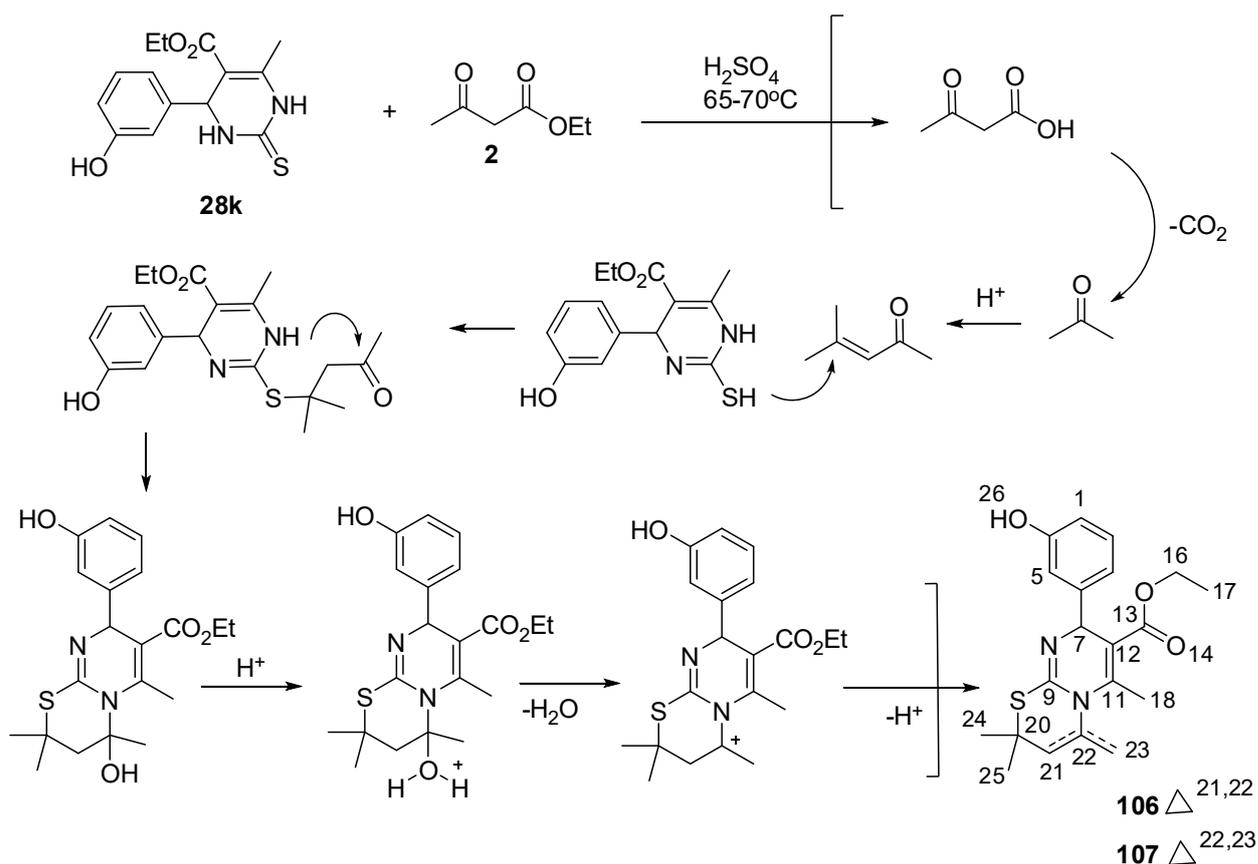


Рис. 4.0.2. Возможный механизм образования тетрагидропиримидотиазин-7-карбоксилатов

Так, в нём имеются sdвоенные сигналы углеродов C-13 при δ_C 165.92 м.д., C-6 при δ_C 158.89 м.д., C-4 при δ_C 141.83 м.д., C-9 при δ_C 134.77 м.д., C-2 при δ_C 130.06 м.д., C-1 при δ_C 117.74 м.д., C-3 при δ_C 115.85 м.д., C-5 при δ_C 113.93 м.д., C-11 при δ_C 105.32 м.д., C-16 при δ_C 60.00 м.д., C-20 при δ_C 42.90 м.д., C-25 при δ_C 29.70 м.д. Сигналы восьми углеродных атомов C-12, C-22, C-21, C-7, C-23, C-24, C-18, C-17 преобладают и в минорном изомере различаются и резонируют при δ_C 151.90 и при δ_C 154.50 м.д., при δ_C 141.04 м.д. и при δ_C 158.98 м.д., при δ_C 98.37 м.д. и при δ_C 121.76 м.д., при δ_C 57.84 м.д., при δ_C 55.13 м.д., при δ_C 47.08 м.д. и при δ_C 18.40 м.д., при δ_C 29.78 м.д. и при δ_C 28.56 м.д., при δ_C 22.49 м.д. и при δ_C 22.34 м.д., при δ_C 14.87 м.д. и при δ_C 14.60 м.д., соответственно. Структура продукта реакции подтверждена, также, данными элементного анализа.

Возможный рассмотренный нами наиболее объясняемый механизм образования изомерных веществ **106** и **107** представлен на рисунке 4.0.2. Первоначально, под действием концентрированной серной кислоты происходит кислотное расщепление β -кетокислоты. Далее, продукт кротоновой конденсации ацетона, окись мезетила, вступает во взаимодействие с тиольной формой монастрола с образованием аддукта, который претерпевает ряд превращений с образованием бициклических продуктов с эндо- и экзоциклической C=C двойной связью **106** и **107**. Показано, что в подобранных условиях реакция гетероциклизации проходит через формирование связи между атомом N-8 и C-22.

Представляло интерес реализовать реакцию гетероциклизации монастрола **28к** с обладающей высокой реакционной способностью связи C-Cl и карбоксильной функцией монохлоруксусной кислоты, необходимой как для S-алкилирования, так и внутримолекулярной циклизацией с участием группы N-8 с образованием продукта с активированным метиленовым компонентом, который, в свою очередь, при конденсации с ароматическими альдегидами по реакции Кнёвенагеля, может привести к α,β -ненасыщенным веществам. Ранее сообщалось, что аналогично построенные биоактивные вещества могут быть получены взаимодействием тioxсопиримидин-5-карбоксилатов с монохлоруксусной кислотой и альдегидами, с ацетатом натрия в кипящей смеси уксусная кислота - уксусный ангидрид [178-180]. Мы полагали, что такую трансформацию можно реализовать лишь в полярном апротонном растворителе с высокой температурой кипения, например, в диметилформамиде.

При кипячении эквимолярной смеси монастрола **28к**, монохлоруксусной кислоты с бензальдегидом образуется этил 2-бензилиден-5-(3-гидроксифенил)-7-метил-3-оксо-3,5-дигидро-2H-тиазоло[3,2-a]пиримидин-6-карбоксилат **108** с выходом 46%. В ИК-спектре

бензилиден-дигидро-2*H*-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилата наблюдаются полосы поглощения сложноэфирной группы (1240 см⁻¹, 1670-1710 см⁻¹), α,β-ненасыщенной двойной связи (1675 см⁻¹) и фенольной группы (1191 см⁻¹, 3510 см⁻¹).

Его спектр ЯМР ¹H содержит характеристичные синглеты протонов двух метильных групп при δ_H 1.14 м.д. и при δ_H 2.36 м.д., дубле кватетов метиленовой группы при δ_H 4.06 м.д., синглеты винильного протона при δ_H 7.76 м.д. и фенольной группы при δ_H 9.62 м.д., которые дополняются сигналами девяти ароматических протонов. В спектре ЯМР ¹³C имеются сигналы углеродов при δ_C 165.4 м.д. (C-9), при δ_C 164.7 м.д. (C-16), при δ_C 157.9 м.д. (C-14), при δ_C 155.9 м.д. (C-5), при δ_C 151.3 м.д. (C-12), при δ_C 141.9 м.д. (C1), при δ_C 133.5 м.д. (C-17), при δ_C 133.1 м.д. (C-18), при δ_C 131.2 м.д. (C-3), при δ_C 130.4 м.д. (C-22,20), при δ_C 130.2 м.д. (C-21), при δ_C 129.8 м.д. (C-19,23), при δ_C 120.0 м.д. (C-8), при δ_C 118.3 м.д. (C-2), при δ_C 116.0 м.д. (C-4), при δ_C 114.5 м.д. (C-6), при δ_C 109.3 м.д. (C-15), при δ_C 60.7 м.д. (C-10), при δ_C 55.2 м.д. (C-7), при δ_C 22.7 м.д. (C-13), и при δ_C 14.3 м.д. (C-11).

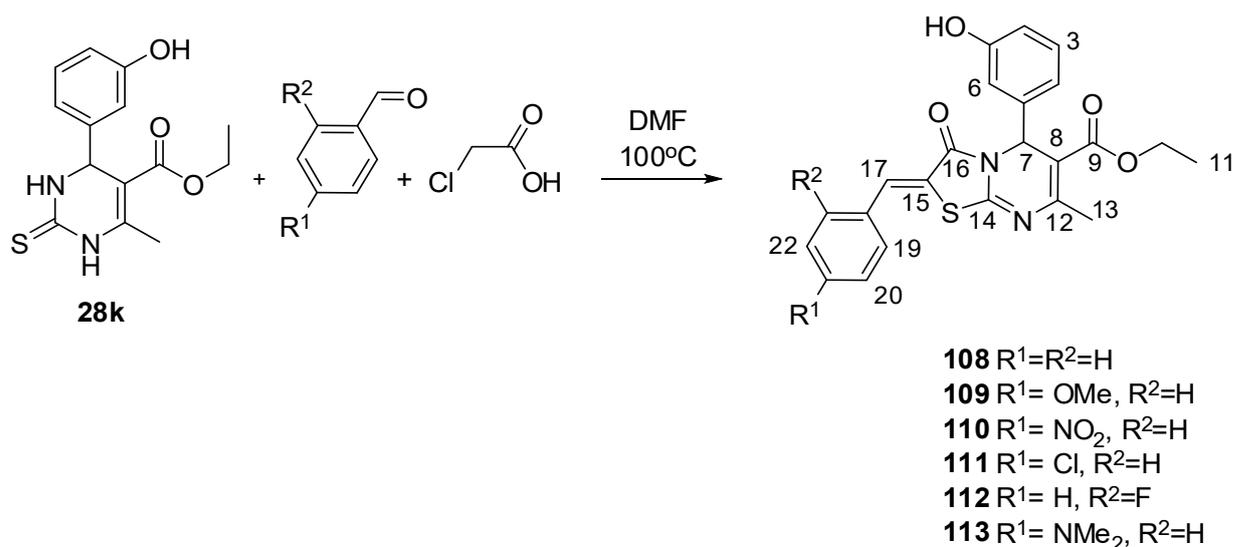


Рис. 4.0.3. Синтез продуктов гетероциклизации монастрола 28к

В рамках данной работы установлено, что замена бензальдегида на анисовый альдегид, практически не изменила ход реакции, что нашло отражение в выходе (43%) метоксипроизводного **109**. Отличительной чертой его спектра ЯМР ¹H является наличие синглетного трёхпротонного сигнала метоксигруппы при δ_H 3.82 м.д. Кроме того, наблюдается изменение характера и положение сигналов протонов Н-20 и Н-22 с триплета при δ_H 7.52 м.д. вещества **108** до дублета при δ_H 7.10 м.д. вещества **109**. Аналогичная тенденция отмечена и в спектрах ЯМР ¹³C веществ **108**, **109**, где в характеристичной зоне

резонирует сигнал метоксигруппы при δ_C 55.9 м.д., сигналы углеродного атома С-21 при метоксигруппе, атомов С-20 и С-22, сдвигаются в более слабое поле с δ_C 130.2 м.д., δ_C 130.4 м.д., до δ_C 161.7 м.д., δ_C 132.6 м.д.; тогда как, сигналы углеродных атомов С-19, С-23, наоборот, смещены в сильное поле с δ_C 129.8 м.д. до δ_C 129.8 м.д., соответственно.

Показано, что нитро- и хлорпроизводные **110** и **111**, также, могут быть синтезированы при кипячении эквимольной смесью 4-нитробензальдегида или 4-хлорбензальдегида, монастрола и монохлоруксусной кислоты в ДМФА с выходом 8% и 15%, соответственно. Протоны паразамещённого бензольного кольца оказались наиболее чувствительны к природе заместителя, что нашло отражение в их положении в спектре ЯМР ^1H . Так, у нитропроизводного протоны Н-19, Н-23 и Н-20, Н-22 резонируют в виде дублетов при δ_H 7.90 м.д. и δ_H 8.35 м.д., тогда как, у хлорпроизводного они выходят как мультиплет в более сильном поле в области δ_H 7.67 – 7.57 м.д.

В последние годы применение соединений фтора в синтезе этил 4-(арил)-6-метил-2-тиоксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилатов, также, получило активное развитие. В рамках диссертационной работы, синтезирован 2-фторзамещённый продукт **112**, выход которого составил 21%. Установлено, что замещение водорода в веществе **108** на фтор в веществе **110**, ведёт к значительному изменению положения и характера резонансной линии в спектре ЯМР ^{13}C , которые наблюдаются в виде дублета для атома С-19 при δ_C 160.9 м.д. с $J = 2.6$ Гц, атома С-17 при δ_C 133.5 м.д. с $J = 9.1$ Гц, атома С-21 при δ_C 129.4 м.д. с $J = 1.1$ Гц, атома С-23 при δ_C 126.0 м.д. с $J = 3.5$ Гц, атома С-22 при δ_C 124.4 м.д. с $J = 6.2$ Гц, атома С-18 при δ_C 121.2 м.д. с $J = 12.0$ Гц, атома С-20 при δ_C 116.7 м.д. с $J = 21.4$ Гц.

В тех же условиях, с соблюдением использования прямопропорциональных параметров и условий проведения аналогичного синтеза с использованием диметиламинобензальдегида, нами осуществлён синтез диметиламинопроизводного **113** с выходом 58%. Наличие группы NMe_2 подтверждается наличием в спектре ЯМР ^1H синглетного шестипротонного сигнала при δ_H 3.02 м.д., а в спектре ЯМР ^{13}C сдвоенного сигнала углеродных атомов при δ_C 40.0 м.д. Полученные характеристики в сочетании с данными элементного анализа указывают на структуру **113** исследованного образца, полученного в вышеописанных условиях.

4.1. Общая методика синтеза, анализа продуктов гетероциклизации монастрола

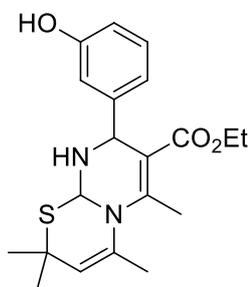
Физико-химические параметры определяли так же, на приборе «Voëtius», спектрофотометре «Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR Spectrometer», приборе «Elementar

Vario LIII», под УФ-лампой, использовали силикагель 40/63 мкм и 60/100мкм (Fluka), пластинки «Silicagel» 60 F₂₅₄ (Merck), «Silufol».

Методика синтеза 4-метил- и 4-метилентетрагидропиримидотиазин-7-карбоксилатов

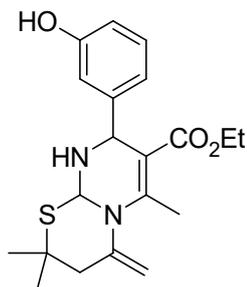
Смесь 292 мг (0.001 моль) монастрола **28к** и 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира в 5 мл концентрированной (97%) серной кислоты перемешивали на магнитной мешалке при температуре 60-80°C в течение 8 часов. Реакционную массу вылили на лёд массой 5 г, далее полученную массу экстрагировали этилацетатом, после чего промыли водой до значений pH - 7 и высушили безводным Na₂SO₄. После отгонки растворителя, остаток полученного вещества чистили на колонке с силикагелем. Получили 172 мг смеси общей массы **106** и **107**. Выход общей смеси составил 46%. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 664, 671, 695, 783, 995, 1078, 1084, 1212, 1245, 1329, 1364, 1450, 1475, 1598, 1699, 2591, 2866, 2930, 2972, 3035. Вычислено, %: С, 64.14; Н, 7.00; N, 7.48. C₂₀H₂₆N₂O₃S. Получено, %: С, 63.93; Н, 6.84; N, 7.77.

Этил 8-(3-гидроксифенил)-2,2,4,6-тетраметил-2,8,9,9а-тетрагидропиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазин-7-карбоксилат **106**



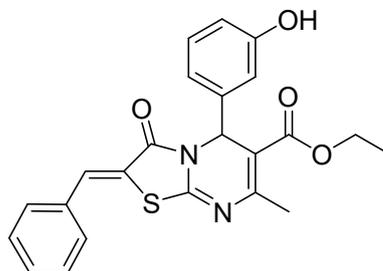
Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д., *J* Гц): 9.50 (с, 1H, OH, H-26), 7.10 (т, *J* = 8.0, 1H, H-2), 6.74 – 6.63 (м, 3H, H-1,3,5), 5.81 (с, 1H, H-7), 4.52 (д, *J* = 8.8, 1H, H-21), 4.19 – 4.10 (м, 2H, H-16), 2.77 (д, д, *J* = 6.02, 13.9, 1H, H-23), 2.14 (с, 3H, H-18), 1.40 (с, 3H, H-25), 1.28 (с, 3H, H-24), 1.25 (т, *J* = 7.1, 3H, H-17). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 165.92 (C-13), 158.89 (C-6), 151.90 (C-12), 141.04 (C-22), 141.83 (C-4), 134.77 (C-9), 130.06 (C-2), 117.74 (C-1), 115.85 (C-3), 113.93 (C-5), 105.32 (C-11), 98.37 (C-21), 60.00 (C-16), 57.84 (C-7), 47.08 (C-23), 42.90 (C-20), 29.70 (C-25), 29.78 (C-24), 22.49 (C-18), 14.87 (C-17).

Этил 8-(3-гидроксифенил)-2,2,6-триметил-4-метилен-2,3,4,8,9,9а-гексагидропиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазин-7-карбоксилат **107**



Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J / Гц): 9.48 (с, 1Н, ОН, Н-26), 7.12 (т, J = 8.0, 1Н, Н-2), 6.74 – 6.63 (м, 3Н, Н-1,3,5), 5.78 (с, 1Н, Н-7), 5.42-5.29 (м 1Н, Н-21), 4.10 – 4.00 (м, 2Н, Н-16), 2.12 (с, 1Н, Н-23), 2.29 (с, 3Н, Н-18), 0.89 (с, 3Н, Н-25), 1.29 (с, 3Н, Н-24), 1.15 (т, J = 7.1, 3Н, Н-17). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 165.92 (С-13), 158.89 (С-6), 154.50 (С-12), 158.98 (С-22), 141.83 (С-4), 134.77 (С-9), 130.06 (С-2), 117.74 (С-1), 115.85 (С-3), 113.93 (С-5), 105.32 (С-11), 121.76 (С-21), 60.00 (С-16), 55.13 (С-7), 18.40 (С-23), 42.90 (С-20), 29.70 (С-25), 28.56 (С-24), 22.34 (С-18), 14.60 (С-17).

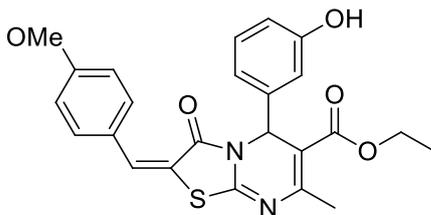
Этил 2-бензилиден-5-(3-гидроксифенил)-7-метил-3-оксо-3,5-дигидро-2*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат **108**



Смесь 292 мг (0.001 моль) монастрола **28к**, 94 мг (0.001 моль) монохлоруксусной кислоты и 106 мг (0.001 моль) бензальдегида в 5 мл ДМФА перемешивали при температуре 100-110°C в течение 8 часов. Реакционную массу вылили на 5 грамм льда, отфильтровали, кристаллизовали из этанола. Получили 193 мг тёмно-жёлтых кристаллов **108**. Выход 46%. $T_{\text{пл.}} = 179-184^\circ\text{C}$ (EtOH). ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 787, 1165 (СН-Аг); 1191 (ОН); 1341, 1423, 1585 (С=С); 1148, 1524 (NH-CS); 1710 (CO₂). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J / Гц): 9.62 (с, 1Н, ОН), 7.76 (с, 1Н, Н-17), 7.58 (д, J = 7.4, 2Н, Н-19,23), 7.52 (т, J = 7.3, 2Н, Н-20,22), 7.49 – 7.43 (м, 1Н, Н-21), 7.13 (т, J = 7.9, 1Н, Н-3), 6.74 – 6.63 (м, 3Н, Н-2,4,6), 5.94 (с, 1Н, Н-7), 4.06 (дк, J = 7.1, 5.3, 2Н, Н-10), 2.36 (с, 3Н, Н-13), 1.14 (т, J = 7.1 Hz, 3Н, Н-11). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 165.4 (С-9), 164.7 (С-16), 157.9 (С-14), 155.9 (С-5),

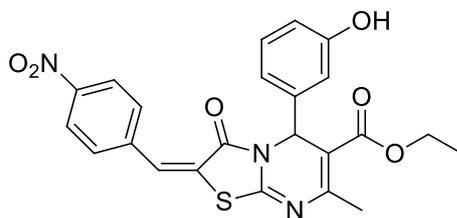
151.3 (C-12), 141.9 (C1), 133.5 (C-17), 133.1 (C-18), 131.2 (C-3), 130.4 (C-22,20), 130.2 (C-21), 129.8 (C-19,23), 120.0 (C-8), 118.3 (C-2), 116.0 (C-4), 114.5 (C-6), 109.3 (C-15), 60.7 (C-10), 55.2 (C-7), 22.7 (C-13), 14.3 (C-11). Вычислено, %: С, 65.70; Н, 4.79; N, 6.66. C₂₃H₂₀N₂O₄S. Получено, %: С, 65.56; Н, 4.90; N, 6.78.

Этил 5-(3-гидроксифенил)-2-(4-метоксибензилиден)-7-метил-3-оксо-3,5-дигидро-2H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилат 109



Смесь 292 мг (0.001 моль) монастрола **28к**, 94 мг (0.001 моль) монохлоруксусной кислоты и 136 мг (0.001 моль) анисового альдегида в 5 мл ДМФА перемешивали при температуре 100-110°C в течение 8 часов. Реакционную массу вылили на 5 г льда, отфильтровали, кристаллизовали из этанола. Получили 194 мг ярко-жёлтых кристаллов **109**. Выход 43%. T_{пл.} = 192-193⁰С (EtOH). ИК-спектр (v/cm⁻¹): 1050, 1250 (C-O); 1460 (CH₃); 1610, 1580 (C=C); 1680 (C=O); 1735 (C=O); 2980, 2930 (C-H); 3190 (N-H), 3330 (O-H). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д., J/ Гц): 9.61 (с, 1H, OH), 7.74 (с, 1H, H-17), 7.56 (д, J = 8.8, 2H, H-19,23), 7.12 (т, J = 8.1, 1H, H-3), 7.10 (д, J = 8.8, 2H, H-20,22), 6.73 – 6.64 (м, 3H, H-2,4,6), 5.94 (с, 1H, H-7), 4.06 (кд, J = 7.0, 4.6, 2H, H-10), 3.82 (с, 3H, OMe), 2.36 (с, 3H, H-13), 1.15 (т, J = 7.0, 3H, H-11). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 165.4 (C-9), 164.9 (C-16), 161.7 (C-21), 157.8 (C-14), 156.3 (C-5), 151.5 (C-12), 142.1 (C-1), 133.6 (C-17), 132.6 (C-20,22), 130.2 (C-3), 125.6 (C-8), 118.2 (C-2), 116.8 (C-18), 115.9 (C-19,23), 115.4 (C-4), 114.4 (C-6), 109.0 (C-15), 60.7 (C-10), 55.9 (O-Me), 55.0 (C-7), 22.8 (C-13), 18.9, 14.3 (C-11). Вычислено, %: С, 63.98; Н, 4.92; N, 6.22. C₂₄H₂₂N₂O₅S. Получено, %: С, 63.97; Н, 5.13; N, 5.97.

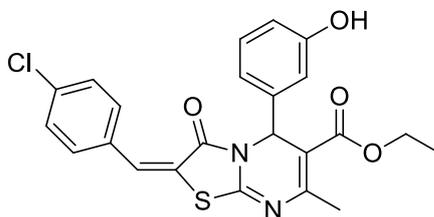
Этил 5-(3-гидроксифенил)-7-метил-2-(4-нитробензилиден)-3-оксо-3,5-дигидро-2H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилат 110



113

Смесь 292 мг (0.001 моль) монастрола **28к**, 94 мг (0.001 моль) монохлоруксусной кислоты и 151 мг (0.001 моль) 4-нитробензальдегида в 5 мл ДМФА перемешивали при температуре 100-110°C в течение 8 часов. Реакционную массу вылили на 5 грамм льда, отфильтровали, кристаллизовали из этанола. Получили 28 мг тёмно-бежевых кристаллов **110**. Выход 6%. $T_{пл.} = 170-171^{\circ}C$ (EtOH). ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 692 (C-H); 1345, 1368 (C-O); 1084, 1180, 1228 (C=C); 2910 (O-H); 3312, 3468 (C=C). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J / Гц): 9.59 (с, 1H, OH), 8.35 (д, $J = 8.8$, 2H, H-20,22), 7.90 (д, $J = 9.4$, 2H, H-19,23), 7.86 (с, 1H, H-17), 7.14 (т, $J = 7.8$, 1H, H-3), 6.76 – 6.64 (м, 3H, H-2,4,6), 5.98 (с, 1H, H-7), 4.08 (кд, $J = 7.1, 4.5$, 2H, H-10), 2.39 (с, 3H, H-13), 1.16 (т, $J = 7.1$, 3H, H-11). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 165.3 (C-9), 164.3 (C-16), 157.9 (C-14), 155.2 (C-5), 150.9 (C-12), 148.0 (C-21), 141.6 (C-1), 139.6 (C-18), 131.4 (C-19,23), 130.7 (C-17), 130.2 (C-3), 124.8 (C-20,22), 124.6 (C-8), 118.4 (C-2), 116.1 (C-4), 114.6 (C-6), 109.9 (C-15), 60.8 (C-10), 55.4 (C-7), 22.7 (C-13), 14.3 (C-11). Вычислено, %: C, 59.35; H, 4.11; N, 9.03. $C_{23}H_{19}N_3O_6S$. Получено, %: C, 59.13; H, 4.03; N, 8.88.

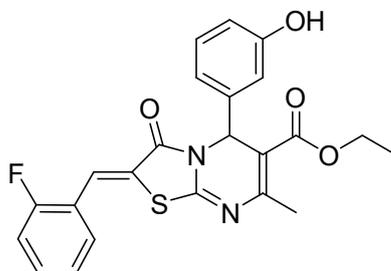
Этил 5-(3-гидроксифенил)-7-метил-2-(4-хлорбензилиден)-3-оксо-3,5-дигидро-2H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилат 111



Смесь 292 мг (0.001 моль) монастрола **28к**, 94 мг (0.001 моль) монохлоруксусной кислоты и 141 мг (0.001 моль) 4-хлорбензальдегида в 5 мл ДМФА перемешивали при температуре 100-110°C в течение 8 часов. Реакционную массу вылили на 5 грамм льда, отфильтровали, кристаллизовали из этанола. Получили 68 мг тёмно-бежевых кристалла **111**. Выход 15%. $T_{пл.} = 196-197^{\circ}C$ (EtOH). ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 745 (C-Cl); 835 (C-H); 1052, 1245 (C-N); 1165, 1210 (C-O); 1585 (C=C); 1670 (C=O); 2925, 2975 (C-H); 3190 (N-H); 3325 (O-H). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J / Гц): 9.55 (с, 1H, OH), 7.80 (с, 1H, H-17), 7.67 – 7.57 (м, 4H, H-19,20,22,23), 7.13 (т, $J = 7.8$, 1H, H-3), 6.75 – 6.64 (м, 3H, H-2,4,6), 5.96 (с, 1H, H-7), 4.07 (дк, $J = 7.1, 4.3$, 2H, H-10), 2.38 (с, 3H, H-13), 1.16 (т, $J = 7.1$, 3H, H-11). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 165.4 (C-9), 164.6 (C-16), 157.9 (C-14), 155.6 (C-5), 151.2 (C-12), 141.8 (C-1), 135.7 (C-17), 132.2 (C-18), 132.1 (C-20,22), 130.1 (C-3), 129.9 (C-19,23), 121.0 (C-8), 118.3 (C-2), 116.0 (C-4), 114.5 (C-6), 109.5 (C-15), 60.7 (C-10),

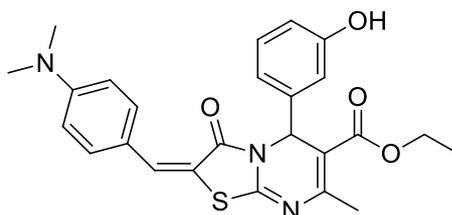
55.3 (C-7), 22.7 (C-13), 14.3 (C-11). Вычислено, %: С, 60.72; Н, 4.21; Cl, 7.79; N, 6.16. C₂₃H₁₉ClN₂O₄S. Получено, %: С, 61.14; Н, 4.27; Cl, 8.14; N, 5.87.

Этил 5-(3-гидроксифенил)-7-метил-2-(2-фторбензилиден)-3-оксо-3,5-дигидро-2H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилат 112



Смесь 292 мг (0.001 моль) монастрола **28к**, 94 мг (0.001 моль) монохлоруксусной кислоты и 124 мг (0.001 моль) 2-фторбензальдегида в 5 мл ДМФА перемешивали при температуре 100-110°C в течение 8 часов. Реакционную массу вылили на 5 грамм льда, отфильтровали, кристаллизовали из этанола. Получили 92 мг тёмно-жёлтого цвета кристаллы **112**. Выход 21%. Т_{пл.} = 204-207°C (EtOH). ИК-спектр (ν/см⁻¹): 715, 753 (C-H); 723 (F); 1034, 1176, 1352 (-CN); 1057, 1077 (C-N); 1149, 1224 (C-S); 1555, 1692 (C=C); 1782 (C=O); 2899, 2981 (C-H); 3047 (CH=C); 3378 (-OH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/ Гц): 9.57 (с, 1H), 7.78 (с, 1H), 7.65 – 7.53 (м, 2H, H-20,22), 7.45 – 7.35 (м, 2H, H-21,23), 7.14 (т, *J* = 7.9, 1H, H-3), 6.76 – 6.65 (м, 3H, H-2,4,6), 5.97 (с, 1H, H-7), 4.07 (кд, *J* = 7.1, 4.5, 2H, H-10), 2.38 (с, 3H, H-13), 1.16 (т, *J* = 7.1, 3H, H-11). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 165.3 (C-9), 164.4 (C-14), 160.9 (д, *J* = 252.6, C-19), 157.9 (C-5), 155.4 (д, *J* = 1.2, C-16), 151.0 (C-12), 141.8 (C-1), 133.5 (д, *J* = 9.1, C-17), 130.2 (C-3), 129.4 (д, *J* = 1.1, C-21), 126.0 (д, *J* = 3.5, C-23), 124.4 (д, *J* = 6.2, C-22), 123.0 (C-8), 121.2 (д, *J* = 12.0, C-18), 118.3 (C-2), 116.7 (д, *J* = 21.4, C-20), 116.1 (C-4), 114.6 (C-6), 109.6 (C-15), 60.7 (C-10), 55.4 (C-7), 22.7 (C-13), 14.3 (C-11). Вычислено, %: С, 63.00; Н, 4.37; N, 6.39. C₂₃H₁₉FN₂O₄S. Получено, %: С, 62.79; Н, 4.56; N, 6.14.

Этил 5-(3-гидроксифенил)-7-метил-2-(4-диметиламинобензилиден)-3-оксо-3,5-дигидро-2H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилат 113



Смесь 292 мг (0.001 моль) монастрола **28к**, 94 мг (0.001 моль) монохлоруксусной кислоты и 149 мг (0.001 моль) 4-диметиламинобензальдегида в 5 мл ДМФА перемешивали при температуре 100-110°C в течение 8 часов. Реакционную массу вылили на 5 грамм льда, отфильтровали, кристаллизовали из этанола. Получили 269 мг оранжевого цвета кристаллов **113**. Выход 58%. $T_{пл.} = 249-250^{\circ}C$ (EtOH). ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 700, 784 (C-H); 738 (N); 1058, 1151, 1370 (-CN); 1083 (C-N); 1198(C-S); 1569, 1692 (C=C); 1707 (C=O); 2826, 2867 (C-H); 2910 (CH=C). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J / Гц): 9.52 (с, 1H, OH), 7.67 (с, 1H, H-17), 7.44 (д, $J = 8.7$, 2H, H-19,23), 7.12 (т, $J = 8.1$, 1H, H-3), 6.82 (д, $J = 8.8$, 2H, H-20,22), 6.74 – 6.63 (м, 3H, H-2,4,6), 5.96 (с, 1H, H-7), 4.07 (дк, $J = 7.2$, 3.6, 2H, H-10), 3.02 (с, 6H, NMe₂), 2.37 (с, 3H, H-13), 1.16 (т, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-11). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 165.5 (C-9), 165.0 (C-16), 157.9 (C-14), 156.9 (C-5), 152.2 (C-21), 152.0 (C-12), 142.4 (C-1), 134.7 (C-17), 132.8 (C-20,22), 130.0 (C-3)63, 120.0 (C-8), 118.1 (C-2), 115.8 (C-18), 114.4 (C-4), 112.5 (C-19,23), 112.1 (C-6), 108.5 (C-15), 60.5 (C-10), 54.9 (C-7), 40.0 (NMe₂) 22.9 (C-13), 14.4 (C-11). Вычислено, %: C, 64.78; H, 5.44; N, 9.06. C₂₃H₁₉FN₂O₄S. Получено, %: C, 64.99; H, 5.49; N, 9.23.

4.2. Выводы по главе 4

1. Предложены пути синтеза гетероциклических производных монастрола, содержащих фрагменты пиримидотиазин-7-карбоксилатов и тиазолопиримидин-6-карбоксилатов.
2. Впервые осуществлён синтез бициклических продуктов с эндо- и экзоциклической C=C двойной связью пиримидотиазин-7-карбоксилатов. Установленное экспериментальным путем направление реакции указывает на селективность формирования связи между атомом N-8 и C-22 и отсутствие взаимодействия с фенольной группой исходного монастрола.
3. Разработаны подходы к одnoreакторному варианту получения этил 5-(3-гидроксифенил)-7-метил-3-оксо-3,5-дигидро-2H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилатов с 2-бензилиденовым фрагментом из бензальдегида, анисового альдегида, 4-нитро-, 4-хлор-, 4-диметиламино, 2-фторзамещённых бензальдегидов при температуре кипения полярного апротонного растворителя.

5. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

В рамках данной работы проведена оценка взаимосвязи «структура-биологическая активность» в ряду замещённых этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов, в кооперации с группой профессора Афины Героникаки из Университета Аристотеля Салоники, Греция и группой исследователей, руководимой профессором Стивен Де Йонге из Католического Университета Лювен, Бельгия [181-196].

5.1. Оценка антимикробной активности

Синтезированные вещества **7a**, **7b**, **9b**, **26m**, **26o**, **28c**, **28k**, **32c**, **32d**, **33d**, **71**, **78**, **79**, **80**, **81**, **82** были оценены на их антибактериальную активность против трёх модельных бактерий *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Escherichia coli* (*E. coli*) и *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), а также их резистентных штаммов метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA), резистентная *Escherichia coli* (*E. coli* resistant) и резистентная *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa* resistant). Для определения минимальной ингибирующей концентрации (МИК) и минимальной бактерицидной концентрации (МБК) применялся метод микроразведений, а в качестве препаратов сравнения использовались препараты стрептомицин и ампициллин. Результаты, представленные в таблице 5.1.1, показывают значения МИК в диапазоне от 0,42 мкг/мл до 8,0 мкг/мл и значения МБК от 0,5 мкг/мл до 8,0 мкг/мл. Минимальная ингибирующая концентрация уменьшалась в ряду **71** → **32c** → **7a** → **32d** → **9b** → **28c** → **28k** = **82** → **26m** → **81** → **80** → **7b** → **78** → **26o** → **79** → **33d**.

Учитывая совокупность значений МИК и МБК порядок активности можно представить следующим образом: **32d** > **7a** > **32c** > **71** > **9b** > **28c** > **81** > **28k** = **82** > **26m** > **7b** > **80** > **78** > **26o** > **79** > **33d**.

Среди всех протестированных соединений, соединение **32c** проявило самую высокую активность, при этом значения МИК/МБК составили 0,75–4,0 мкг/мл и 1,0–8,0 мкг/мл, соответственно. Результаты показывают, что штамм *Pseudomonas aeruginosa* является наиболее чувствительным к тестируемым соединениям. В частности, соединения **28k**, **78**, **28c** и **9b** и **26o** проявили наилучшую активность против *Pseudomonas aeruginosa* (МИК 0,4 мкг/мл), в то время как, соединения **71** и **33d** показали самую низкую активность со значениями МИК 2,0 мкг/мл. Соединения **82**, **26b** и **80**, также, продемонстрировали

хорошую активность против этого штамма (МИК 0,5 мкг/мл), тогда как, соединения **7a**, **7b**, **32d** и **32c** имели МИК 0,67 мкг/мл. Соединение **32c** имеет схожую активность со значением МИК 0,75 мкг/мл против *Staphylococcus aureus*, который является наиболее устойчивым штаммом к нашим соединениям.

Таблица 5.1.1. Антибактериальная активность веществ в мкг/мл

Вещество		<i>S. aureus</i>	<i>MRSA</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i> resistant	<i>P.</i> <i>aeruginosa</i>	<i>P.</i> <i>aeruginosa</i> resistant
7a	МИК	3.33±0.94	2.00±0.00	1.33±0.47	1.00±0.00	0.67±0.23	0.50±0.00
	МБК	4.00±0.00	4.00±0.00	2.00±0.00	2.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00
7b	МИК	3.33±0.94	3.33±0.94	3.33±0.94	1.33±0.47	0.67±0.23	0.42±0.12
	МБК	4.00±0.00	4.00±0.00	4.00±0.00	2.00±0.00	1.00±0.00	0.50±0.00
9b	МИК	3.33±0.94	3.33±0.94	2.00±0.00	0.67±0.23	0.42±0.12	0.25±0.00
	МБК	4.00±0.00	4.00±0.00	4.00±0.00	1.00±0.00	0.50±0.00	0.50±0.00
26m	МИК	3.33±0.94	3.33±0.94	2.00±0.00	1.33±0.47	0.50±0.00	0.42±0.12
	МБК	4.00±0.00	4.00±0.00	4.00±0.00	2.00±0.00	1.00±0.00	0.50±0.00
26o	МИК	3.33±0.94	3.33±0.94	4.00±0.00	1.33±0.47	0.42±0.12	0.50±0.00
	МБК	4.00±0.00	4.00±0.00	8.00±0.00	2.00±0.00	0.50±0.00	1.00±0.00
28c	МИК	3.33±0.94	3.33±0.94	2.00±0.00	0.67±0.23	0.42±0.12	0.50±0.00
	МБК	4.00±0.00	4.00±0.00	4.00±0.00	1.00±0.00	0.50±0.00	1.00±0.00
28k	МИК	3.33±0.94	3.33±0.94	2.00±0.00	1.00±0.00	0.42±0.12	0.50±0.00
	МБК	4.00±0.00	4.00±0.00	4.00±0.00	2.00±0.00	0.50±0.00	1.00±0.00
32c	МИК	0.67±0.24	4.00±0.00	1.33±0.47	1.33±0.47	0.67±0.23	0.50±0.00
	МБК	1.00±0.00	8.00±0.00	2.00±0.00	2.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00
32d	МИК	3.33±0.94	3.33±0.94	1.33±0.47	0.67±0.23	0.67±0.23	0.42±0.12
	МБК	4.00±0.00	4.00±0.00	2.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00	0.50±0.00
33d	МИК	6.67±0.94	3.33±0.94	2.00±0.00	1.33±0.47	2.00±0.00	0.50±0.00
	МБК	8.00±0.00	4.00±0.00	4.00±0.00	2.00±0.00	4.00±0.00	1.00±0.00
71	МИК	2.00±0.00	2.00±0.00	1.33±0.47	0.67±0.23	2.00±0.00	0.42±0.12
	МБК	4.00±0.00	4.00±0.00	2.00±0.00	1.00±0.00	4.00±0.00	0.50±0.00
78	МИК	3.00±0.94	3.33±0.94	4.00±0.00	1.33±0.47	0.42±0.12	0.50±0.00
	МБК	4.00±0.00	4.00±0.00	8.00±0.00	2.00±0.00	0.50±0.00	1.00±0.00
79	МИК	3.33±0.94	6.67±0.94	1.33±0.47	1.00±0.00	1.33±0.47	0.50±0.00
	МБК	4.00±0.94	8.00±0.00	2.00±0.00	2.00±0.00	2.00±0.00	1.00±0.00
80	МИК	3.33±0.94	3.33±0.94	3.33±0.94	1.33±0.47	0.50±0.00	0.50±0.00
	МБК	4.00±0.00	4.00±0.00	4.00±0.00	2.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00
81	МИК	3.33±0.94	3.33±0.94	1.33±0.47	1.33±0.47	1.33±0.47	0.42±0.12
	МБК	4.00±0.00	4.00±0.00	2.00±0.00	2.00±0.00	2.00±0.00	0.50±0.00
82	МИК	3.33±0.94	3.33±0.94	2.00±0.00	1.00±0.00	0.50±0.00	0.42±0.12
	МБК	4.00±0.00	4.00±0.00	4.00±0.00	2.00±0.00	1.00±0.00	0.50±0.00
Стрептомицин	МИК	0.10±0.00	0.05±0.00	0.10±0.00	0.05±0.00	0.10±0.00	0.10±0.00
	МБК	0.20±0.00	0.10±0.00	0.20±0.00	0.10±0.00	0.20±0.00	0.20±0.00
Ампициллин	МИК	0.10±0.02	0.20±0.00	0.15±0.00	0.20±0.00	0.30±0.04	0.20±0.00
	МБК	0.15±0.00	-	0.20±0.00	-	0.50±0.00	-

Чувствительность бактериальных штаммов к тестируемым соединениям различалась. Для наиболее чувствительных бактерий порядок активности выглядел как:

28k = 78 = 28c = 9b = 26o > 82 = 26m = 80 > 7a = 7b = 32d = 32c > 81 = 79 > 71 = 33d, в то время, как для *Staphylococcus aureus* активность была **32c > 71 > 78 > 7a = 7b = 28k = 32d = 28c = 81 = 82 = 26m = 79 = 80 = 9b = 26o > 33d**. Два наиболее активных аналога являются циклическими производными мочевины **7a** и **32d**.

Исследование связи «структура-активность» показало, что присутствие фтора в положении 2 фенильного кольца (соединение **32c**) усиливает антибактериальную активность против нерезистентных штаммов. Отсутствие фтора в фенильном фрагменте (соединение **7a**) немного снизило антибактериальную активность, сравнимую с производным **79** 2,4-дихлорфенильной группы. Замена в структуре вещества фрагмента мочевины на тиомочевину в 3,4-дигидропиримидиновом кольце еще больше снизила активность.

Соединения, также, были протестированы против трёх резистентных штаммов: резистентных штаммов метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA), резистентная *Escherichia coli* (*E. coli* resistant) и резистентная *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa* resistant). Следует отметить, что соединения проявили большую активность против резистентных штаммов по сравнению с нерезистентными. Порядок активности против резистентных штаммов можно представить как: **71 > 9b > 32d > 28c > 7a > 82 > 7b = 81 = 26m > 28k > 78 = 80 = 26o = 33d > 32c > 79**. Соединение **71** продемонстрировало самую высокую активность против резистентных штаммов с МИК 0,4-2,0 мкг/мл, за ним следуют вещества **9b** и **32d**. Сравнение активности нерезистентных и резистентных штаммов показало, что соединение **32d** было единственным, которое продемонстрировало почти одинаковый уровень активности среди всех протестированных штаммов. Сравнение активности соединений против нерезистентных и резистентных штаммов показало, что соединение **16** было наиболее активным в обоих случаях, тогда как соединения **26o** и **33d** менее активны. Исследования взаимосвязи структуры и активности показали, что присутствие фенольной группы этил 6-метил-2-оксо-1,2,3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилата **7** благоприятствует антибактериальной активности против резистентных штаммов. Введение фтора в положение 4 фенильного кольца и замена карбонила на тиокарбонильный фрагмент (соединение **9b**) привело к снижению антибактериальной активности. Замена фтора (соединение **9b**) на метоксигруппу в бензольное кольцо (соединение **28c**) снизило искомую активность, также, как и для 2,4-дихлорпроизводного (соединение **80**).

5.2. Оценка противогрибковой активности

Синтезированные соединения были протестированы против четырёх штаммов грибов: *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*), *Aspergillus niger* (*A. niger*), *Penicillium funiculosum* (*P. funiculosum*) и *Candida albicans* (*C. albicans*) с использованием кетоконазола в качестве препарата сравнения для определения минимальной ингибирующей концентрации (МИК) и минимальной фунгицидной концентрации (МФК).

Значения МИК и МФК варьировались от 0,65 до 8,0 мкг/мл и от 1,0 до 8,0 мкг/мл, соответственно (Таб. 5.2.1).

Таблица 5.2.1. Противогрибковая активность веществ в мкг/мл

Вещество		<i>A. fumigatus</i>	<i>A. niger</i>	<i>P. funiculosum</i>	<i>C. albicans</i>
7a	МИК	8.00±0.00	1.00±0.00	1.33±0.47	1.00±0.00
	МФК	≥8.00	2.00±0.00	2.00±0.00	2.00±0.00
7b	МИК	8.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00
	МФК	≥8.00	2.00±0.00	2.00±0.00	2.00±0.00
9b	МИК	2.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00	0.67±0.23
	МФК	4.00±0.00	2.00±0.00	2.00±0.00	1.00±0.00
26m	МИК	4.00±0.00	1.00±0.00	1.33±0.47	0.67±0.23
	МФК	8.00±0.00	2.00±0.00	2.00±0.00	1.00±0.00
26o	МИК	6.67±0.94	2.00±0.00	4.00±0.00	1.00±0.00
	МФК	8.00±0.00	4.00±0.00	8.00±0.00	2.00±0.00
28c	МИК	6.67±0.94	1.00±0.00	4.00±0.00	0.67±0.23
	МФК	8.00±0.00	2.00±0.00	8.00±0.00	1.00±0.00
28k	МИК	2.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00	0.67±0.23
	МФК	4.00±0.00	2.00±0.00	2.00±0.00	1.00±0.00
32c	МИК	4.00±0.000	4.00±0.00	1.33±0.47	0.67±0.23
	МФК	8.00±0.00	8.00±0.00	2.00±0.00	1.00±0.00
32d	МИК	2.00±0.00	4.00±0.00	1.33±0.47	1.00±0.00
	МФК	4.00±0.00	8.00±0.00	2.00±0.00	2.00±0.00
33d	МИК	8.00±0.00	4.00±0.00	1.33±0.47	0.67±0.23
	МФК	≥8.00	8.00±0.00	2.00±0.00	1.00±0.00
71	МИК	2.00±0.00	0.67±0.23	1.00±0.00	0.67±0.23
	МФК	4.00±0.00	1.00±0.00	2.00±0.00	1.00±0.00
78	МИК	1.00±0.00	1.33±0.47	6.67±0.23	1.00±0.00
	МФК	2.00±0.00	2.00±0.00	8.00±0.00	2.00±0.00
79	МИК	8.00±0.00	8.00±0.00	2.00±0.00	1.00±0.00
	МФК	≥8.00	≥8.00	4.00±0.00	2.00±0.00
80	МИК	6.67±0.94	1.00±0.00	4.00±0.00	0.67±0.23
	МФК	8.00±0.00	2.00±0.00	8.00±0.00	1.00±0.00
81	МИК	2.00±0.00	2.00±0.00	1.33±0.47	0.67±0.23
	МФК	4.00±0.00	4.00±0.00	2.00±0.00	1.00±0.00
82	МИК	4.00±0.00	1.33±0.47	1.33±0.47	1.00±0.00
	МФК	8.00±0.00	2.00±0.00	2.00±0.00	2.00±0.00
Кетоконазол	МИК	0.02±0.00	0.10±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00
	МФК	0.05±0.00	0.20±0.00	0.02±0.00	0.02±0.00

Уровень активности уменьшался в ряду: **71** → **28k** → **32d** → **9b** → **81** → **26m** → **82** → **78** → **7b** → **7a** → **32c** → **28c** = **80** → **33d** → **26o** → **79**. Соединение **71** проявило наилучшую противогрибковую активность среди всех протестированных соединений с МИК 0,65-2,0 мкг/мл и МФК 1,0-4,0 мкг/мл. Установлено, что среди самых опасных грибков *C. albicans* наряду с *A. fumigates*, оказались наиболее чувствительными к действию исследованных веществ. Соединения **9b**, **26m**, **28k**, **28c**, **32c**, **33d**, **71**, **81** и **89** показали хорошую активность против *C. albicans* с МИК 0,75 мкг/мл. Соединение **71**, также, продемонстрировало аналогичную хорошую активность против *A. niger*. Соединения **7a**, **7b**, **9b**, **26m**, **28k**, **28c** и **80** проявили хорошую активность против *A. niger*, тогда как **7b**, **28k**, **71** и **9b**, были эффективны против *P. funiculosum* с МИК 1,0 мкг/мл, тогда как ни одно из соединений не превзошло активность кетоконазола. Стоит отметить, что *A. fumigatus* является наиболее устойчивым штаммом к протестированным соединениям.

Исследование связи «структура-активность» показало, что наличие фенольной группы этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов **71** благоприятно для противогрибковой активности. Замена фрагмента мочевины на тиомочевину в 3,4-дигидропиримидиновом кольце привела к монастролу **28k** с пониженной противогрибковой активностью. 4-метоксипроизводное **32d**, также показало пониженную противогрибковую активность, будучи третьим в порядке активности протестированных соединений. Замена ОН-группы монастрола **28k** на фтор в соединении **9b**, еще больше снизила противогрибковую активность. Оксо- и тиоаналоги **7a** и **7b** показали схожую активность, что указывает на то, что природа гетероатома не оказывает существенного влияния на активность. Следовательно, противогрибковая активность зависит от природы и положения различных заместителей в бензольном кольце. Единственное общее наблюдение для этих соединений заключается в том, что соединение **71** было наиболее активным против резистентных штаммов как противогрибковое средство, в то время как соединения **26o** и **33d** были наименее активны как антибактериальные, так и противогрибковые агенты.

Ингибирование образования биопленки бактерий – это процесс, направленный на предотвращение или снижение образования биопленки, сложной структуры, в которой бактерии агрегируются и покрывают себя защитным слоем. Ингибиторы биопленочного образования могут воздействовать на различные стадии этого процесса, от начального прикрепления до формирования зрелой биопленки.

В заключение, соединения с наиболее многообещающим антибактериальным потенциалом были протестированы на их способность снижения образования биопленки, в которой бактерии агрегируются и покрывают себя защитным слоем (рисунок 5.2.1).

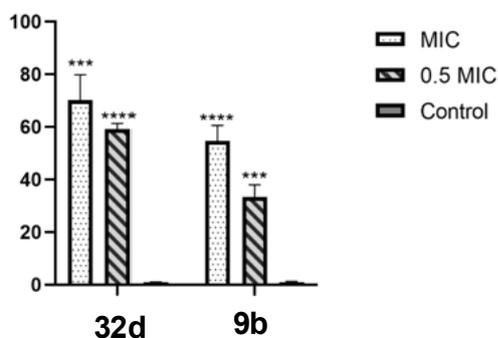


Рис. 5.2.1. Антибиоплёночная активность веществ в процентах

Соединение **32d** проявило более сильный антибиопленочный потенциал, чем соединение **9b**, ингибируя образование биопленки на 70,22% по сравнению с 54,67%. Даже при субингибирующих концентрациях (0,25 МИК) соединения **9b** и **32d** ингибировали образование биопленки *P. aeruginosa* на 33,33% и 59,11%, соответственно. Оба соединения продемонстрировали значительный антибиопленочный потенциал по сравнению с контрольным.

5.3. Молекулярный докинг

Для прогнозирования потенциальных механизмов активности синтезированных соединений был проведен докинг на различных мишенях и были сосредоточены на ферментах, связанных с общими антибактериальными механизмами, такими как *E. coli* DNA gyrase (ДНК-гираза), *S. aureus* thymidylate kinase (тимидилаткиназа), *E. coli* primase (примаса), и *E. coli* MurA и MurB enzymes (MurA- и MurB-энзим). Данные докинга указывают, что наиболее вероятным способом активности соединений является ингибирование фермента *E. coli* MurB, на что указывают оценки связывания, которые совпадают с биологической активностью. Наиболее активное соединение **32c** образовало три водородные связи (Рис.5.3.1). Первое взаимодействие было между атомом кислорода карбоксильной группы соединения и остатком Ser229 (O•••H, 1,57Å). Второе взаимодействие включало тот же атом кислорода и остаток Gln120 (O•••H, 2,74Å). Третья

водородная связь была обнаружена между атомом кислорода второй карбонильной группы и остатком Arg327 ($O \cdots H$, 2,45Å). Кроме того, были обнаружены гидрофобные взаимодействия между соединением и остатками Ala124, Leu218 и Ala277, что способствует стабильности комплекса фермент-соединение. Остаток Ser229 участвует в переносе протонов на втором этапе биосинтеза пептидогликана.

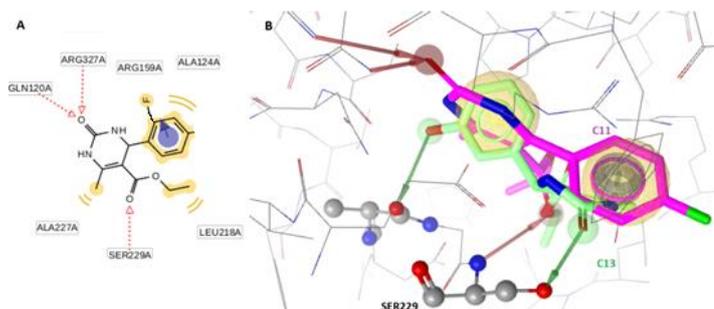


Рис. 5.3.1. Молекулярный докинг взаимодействия веществ 7b и 32c в *E. coli* MurB

Следовательно, образование водородной связи с этим остатком необходимо для ингибирующей активности соединений **32c** и **7b**. Сильная ингибирующая активность соединения **32c** обоснована этим взаимодействием. Конформация соединения **7b** (розовый) и **32c** (зеленый) в *E. coli* MurB представлены справа на рисунке 5.3.1, где красные пунктирные стрелки указывают на образование водородных связей, гидрофобные взаимодействия представлены в виде желтых сфер, а также синим отмечены ароматические взаимодействия. Взаимодействия водородных связей с этим остатком, также, наблюдались в большинстве протестированных соединений.

Кроме того, для всех тестируемых соединений и препарата кетоконазола был проведен докинг на ферменте ланостерола-14 α -деметилазе *C. albicans* и ДНК-топоизомеразе IV. Это исследование направлено на изучение их возможного антигрибкового механизма действия. Результаты докинга показывают, что соединение **71** является наиболее активным, прочно связываясь с активным центром фермента через свою карбоксильную группу, которая взаимодействует с железом Fe гемовой группы (Рис.5.3.2). Синий конус показывает связывание железа, жёлтые сферы указывают на гидрофобные взаимодействия, а зеленые и красные пунктирные стрелки обозначают водородные связи.

Между соединением и ферментом образовались прочная железная связь и водородная связь ($H \cdots N$, 2,74Å). Кроме того, наблюдались гидрофобные взаимодействия с несколькими остатками, включая Tyr118, Tyr122, Ile131, Tyr132, Leu376 и Met508.

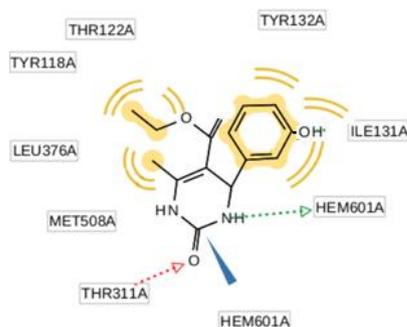


Рис. 5.3.2. Молекулярный докинг взаимодействия вещества 71 в ланостерол-14- α -деметилазе *C. albicans* (CYP51ca)

Препарат кетоконазол также взаимодействует с гемовой группой через гидрофобные и ароматические взаимодействия с его бензольным кольцом. Однако из-за более сильного взаимодействия соединения **71** с железом в гемовой группе, оно образует более стабильный комплекс с ферментом. Это говорит о том, что соединение **71** может быть перспективным ингибитором фермента ланостерол-14 α -деметилазы (CYP51A1).

На рисунке 5.3.3 показано сравнительное взаимодействие соединения **71** (пурпурный) и кетоконазола (желтый) с ферментом ланостерол-14 α -деметилазой *C. albicans* CYP51ca.

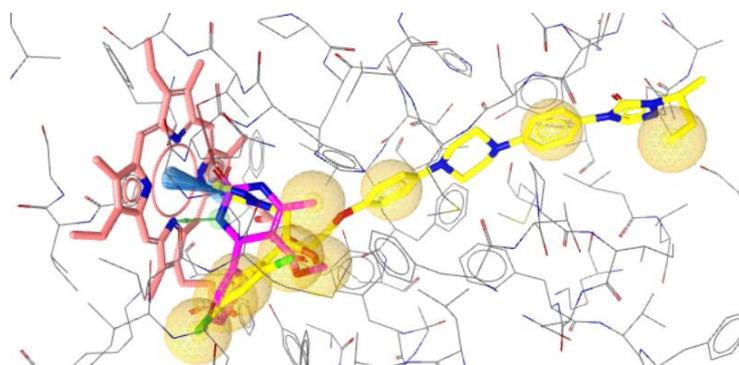


Рис. 5.3.3. Молекулярный докинг взаимодействия вещества 71 и кетоконазола в ланостерол-14- α -деметилазе *C. albicans* (CYP51ca)

5.4. Оценка цитотоксичности соединений

Цитотоксическая активность синтезированных соединений была оценена в отношении клеток аденокарциномы поджелудочной железы (Сарап-1), колоректальной карцинома (HCT-116), глиобластомы (LN229), карциномы лёгкого (NCI-H460), острого лимфобластного лейкоза (DND-41), острого миелоидного лейкоза (HL-60), хронического

миелоидного лейкоза (K562) и неходжкинской лимфомы (Z138) в сравнении с препаратом этопозидом (ингибитор ДНК-топоизомеразы II) и нокодазолом (ингибитор полимеризации тубулина). Тестирование выявило значительные различия в цитотоксичности среди соединений вследствие того, что некоторые показали многообещающую активность, в то время как другие показали минимальный или нулевой эффект в протестированных концентрациях (Таб. 5.4.1).

Таблица 5.4.1. Цитотоксичность соединений (IC₅₀, μM),

А - этопозид, В - нокодазол

В-во	Сапан-1	НСТ-116	LN-229	NCI-H460	DND-41	HL-60	K562	Z138
7a	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
7b	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
9b	79.5±20.4	>100	>100	>100	84.2±15.8	79.9±20.1	>100	75.3±24.7
26m	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
26o	11.0±2.0	21.4±3.5	16.8±0.5	12.8±0.4	22.2±4.7	9.0±1.6	82.9±17.1	15.6±2.1
28c	7.2±1.7	40.0±1.4	59.4±1.4	9.7±0.6	36.1±0.2	39.5±4.9	54.0±1.1	42.1±0.3
28k	>100	63.3±16.8	77.4±2.0	>100	51.5±1.4	40.0±0.8	48.4	40.9±2.2
32c	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
32d	91.4±8.6	>100	69.7	>100	>100	>100	>100	>100
33d	8.8±1.3	15.6±2.1	6.3±0.8	28.4±7.8	8.5±0.0	5.6±0.7	35.3±6.6	5.9±1.1
71	62.3±1.4	>100	81.5±8.5	99.6±0.4	>100	61.6±1.7	>100	61.4±9.5
78	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
79	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
80	52.6±19.1	78.6±11.0	53.8±6.8	>100	55.5±5.2	50.8±9.2	72.1±27.9	52.1±3.7
81	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
82	30.4	40.5	88.2	39.6	45.7	40.8	78.5	34.7
А	0.1	3.5± 2.1	1.65± 0.05	6.2±1.6	0.2	0.3±0.1	2.15± 0.45	0.35± 0.05
В	0.02	0.135± 0.025	0.085± 0.005	0.13± 0.01	0.025± 0.005	0.025± 0.005	0.03	0.025± 0.005

Соединения **7a**, **7b**, **78**, **81**, **26m** и **79** не показали значительной цитотоксичности (IC₅₀ > 100 μM) во всех протестированных линиях клеток, что указывает на отсутствие противоракового потенциала в исследуемом диапазоне концентраций. Аналогично, соединение **32c**, с лучшей антибактериальной активностью среди всех протестированных,

было неактивным против всех линий клеток. Напротив, соединения **28c**, **82**, **26o** и **33d** продемонстрировали значительные цитотоксические эффекты. Соединение **28c** показало умеренную активность против большинства линий клеток со значениями IC_{50} в диапазоне от 7,2 μ M (Capan-1) до 59,4 μ M (LN229). Соединение **82** проявило цитотоксичность со значениями IC_{50} приблизительно от 30 μ M до 88 μ M во всех протестированных линиях. Соединение **26o** продемонстрировало заметную активность, особенно против линий клеток гематологического рака, таких как Z138 ($IC_{50} = 7,9 \mu$ M) и HL-60 ($IC_{50} = 9,0 \mu$ M), а также было эффективно против опухолей, таких как Capan-1 ($IC_{50} = 11,0 \mu$ M). Соединение **33d** оказалось одной из самых активных молекул со значениями IC_{50} ниже 10 μ M почти для всех линий клеток, включая LN229 ($IC_{50} = 6,3 \mu$ M), HL-60 ($IC_{50} = 5,6 \mu$ M) и Z138 ($IC_{50} = 5,9 \mu$ M), что предполагает сильный цитотоксический эффект, сопоставимый со стандартными противораковыми средствами этопозид и нокодазол.

5.5. Выводы по главе 5

1. Выявлено антибактериальное действие синтезированных веществ против бактерий *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Escherichia coli* (*E. coli*) и *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), а также их резистентных штаммов метициллин-резистентный *S. aureus* (MRSA), резистентная *Escherichia coli* (*E. coli* resistant) и резистентная *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa* resistant). Установлено, что соединения **9b** и **32d** проявляют значительный антибиоплёночный потенциал образования пленки *P. aeruginosa* по сравнению с контролем, в том числе при субингибирующих концентрациях (0,25 МИК). Более того, следует отметить, что соединения проявили большую активность против резистентных штаммов по сравнению с нерезистентными.
2. Изучена фунгицидная активность веществ в отношении штаммов грибов: *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*), *Aspergillus niger* (*A. niger*), *Penicillium funiculosum* (*P. funiculosum*) и *Candida albicans* (*C. albicans*) и установлено, что активность в большей степени зависит от природы и положения заместителей в бензольном кольце.
3. Среди исследованных веществ найдено соединение-лидер **71**, активное против резистентных штаммов бактерий с противогрибковым действием. Исходя из полученных расчетных данных *in silico* следует, что из-за сильного взаимодействия соединения с железом в гемовой группе, образуется более стабильный комплекс, что делает его перспективным ингибитором фермента ланостерол-14 α -деметилазы (CYP51A1).

4. Ряд веществ из серии этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов показали многообещающую цитотоксическую активность, в то время, как другие показали минимальный или нулевой эффект в отношении клеток Саран-1, НСТ-116, LN-229, NCI-H460, DND-41, HL-60, K562 и Z138. Соединение **33d** оказалось одним из самых активных молекул со значениями IC_{50} ниже 10 μ M почти для всех линий клеток, включая LN229 ($IC_{50} = 6,3 \mu$ M), HL-60 ($IC_{50} = 5,6 \mu$ M) и Z138 ($IC_{50} = 5,9 \mu$ M), что предполагает сильный цитотоксический эффект, сопоставимый со стандартными противораковыми средствами этопозид и нокодазол.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На основе функционализированных ионных жидкостей имидазолиевого ряда разработаны схемы синтеза новых эвтектических смесей и проведено сравнительное исследование каталитической активности холин хлорида, галактуроновой и лимонной кислот, а также низкометоксилированного пектина при получении замещённых этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов в условиях ультразвукового облучения, кипячения в воде, этилацетате или этаноле.
2. Установлено, что двухосновная карбоксифункционализованная эвтектическая смесь **101**, полученная на основе природной винной кислоты в исследованной реакции выступает в качестве асимметризирующего агента, тогда как в других случаях катализа с участием природных хиральных кислот, продукты реакции были рацемическими. Продемонстрирована возможность повторного (до пяти циклов) использования низкометоксилированного пектина (Таб. 3.2.3) и эвтектической смеси **101**.
3. Разработаны новые схемы синтеза ингибитора митотического кинезина Eg5 - препарата монастрола и на его основе синтезированы конденсированные гетероциклические производные.
4. Впервые осуществлен синтез бициклических продуктов с эндо- и экзоциклической C=C двойной связью пиримидотиазин-7-карбоксилатов в концентрированной серной кислоте. Установленное экспериментальным путем направление реакции указывает на селективное формирование связи между атомом N-8 и C-22 и отсутствие взаимодействия с фенольной группой исходного монастрола.
5. Найден эффективный одnoreакторный вариант получения этил 5-(3-гидроксифенил)-7-метил-3-оксо-3,5-дигидро-2H-тиазоло[3,2-a]пиримидин-6-карбоксилатов с 2-бензилиденовым фрагментом, базирующийся на реакции взаимодействия монастрола с монохлоруксусной кислотой и ароматическими альдегидами при температуре кипения полярного апротонного растворителя.
6. Установлено, что антибактериальное действие синтезированных веществ относительно бактерий *Streptococcus aureus* (*S. aureus*), *Escherichia coli* (*E. coli*) и *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) ниже, чем активность против резистентных штаммов метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA), резистентной *Escherichia coli* (*E. coli* resistant) и резистентной *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa* resistant).

7. Изучена фунгицидная активность веществ в отношении штаммов грибов *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*), *Aspergillus niger* (*A. niger*), *Penicillium funiculosum* (*P. funiculosum*) и *Candida albicans* (*C. albicans*) и установлено, что активность в большей степени зависит от природы и положения заместителей в бензольном кольце.

Полученные в данной работе результаты, позволили сформулировать следующие **рекомендации**:

1. Установленные закономерности нового катализируемого синтеза этил дигидропиримидин-5-карбоксилатов открывают возможности для их структурной модификации замещённых и расширяют теоретические представления о химических и каталитических свойствах функционализированных ионных жидкостей и новых эвтектических смесей имидазолиевого ряда, холин хлорида, галактуроновой и лимонной кислот, а также низкометоксилированного пектина.

2. Полученные новые данные по асимметрическому синтезу препарата монастрол, дополняют теоретические представления о реакции Биджиннели и могут быть использованы для синтеза аналогично построенных веществ в оптически активной форме.

3. Разработанные методы легли в основу селективного синтеза серии гетероциклических соединений; анализ зависимости «структура - свойство» показал, что они обладают разноплановой биоактивностью. Среди исследованных веществ найдены соединения-лидеры активные в отношении резистентных штаммов бактерий с противогрибковым действием, проявляют значительный антибиопленочный потенциал образование пленки *P. aeruginosa*, тогда как другие, показали многообещающую цитотоксическую активность, сопоставимой со стандартными противораковыми средствами этопозид и эокодазол, что, безусловно, представляет практический интерес для углубленных исследований.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. SHARMA, S. et al. Review on pyrimidine-based pharmacophore as a template for the development of hybrid drugs with anticancer potential. In: *Molecular Diversity*. 2025. <https://doi.org/10.1007/s11030-025-11112-x>.
2. NAMMALWAR, B., BUNCE, R.A. Recent Advances in Pyrimidine-Based Drugs. In: *Pharmaceuticals*. 2024, nr. 17, 104 p. ISSN: 0009-2665.10.3390/ph17010104.
3. VENUGOPALA, K.N., KAMAT, V. Pyrimidines: A New Versatile Molecule in the Drug Development Field, Scope, and Future Aspects. In: *Pharmaceuticals*. 2024, nr. 17, 1258 p. ISSN: 0009-2665. <https://doi.org/10.3390/ph17101258>.
4. VERMA, V. et al. Review on Pharmacological Aspects of Pyrimidine Derivatives. In: *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020, nr. 10, pp. 358-361. ISSN: 0009-2665. <https://jddtonline.info/index.php/jddt/article/view/4295>.
5. NADAR, S., KHAN, T. Pyrimidine: An elite heterocyclic leitmotif in drug discovery and biological activity. In: *Chemical Biology & Drug Design*. 2022, nr. 100, pp. 818-842. ISSN: 0009-2665.
6. MAHAPATRA, A., PRASAD, T., SHARMA, T. Pyrimidine: a review on anticancer activity with key emphasis on SAR. In: *Futur Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021, nr. 7, 123 p. ISSN: 0009-2665. <https://doi.org/10.1186/s43094-021-00274-8>.
7. ADILEH, A., SETAREH, M., MAHSA, T., ALIREZA, F. Pyrimidine-based EGFR TK inhibitors in targeted cancer therapy. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2024, nr. 221, 113523 p. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113523>.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S022352342100372X>.
8. GOURAV, GR., RAJARSHI, N., ROHIT, B., JAWAID, M.A. Synthetic and therapeutic perspectives of nitrogen containing heterocycles as anti-convulsants. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2020, nr. 28, 115585 p.
<https://doi.org/10.1016/j.anorl.2020.11155852>.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0968089620304156>.
9. ORTIZ, D.L., et al. Sustainable management of peel waste in the small-scale orange juice industries: A Colombian case study In: *Journal of Cleaner Production*. 2020, nr. 265, 121587 p. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2020.121587>.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0040402019312876>.

10. MUSHTAQ, A., AZAM, U., SABA, M., MOAZZAM, M.N. Synthetic α -glucosidase inhibitors as promising anti-diabetic agents: Recent developments and future challenges. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2023, nr. 249, 115119 p.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115119>.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S022352342300034>.
11. FINGER, V. et al. Pyrimidine derivatives with antitubercular activity. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2023, nr. 246, 114946 p.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523422008480>.
12. LACCOURRE, O., MAISONNEUVE, H. Les revues médicales scientifiques en langue française face à l'évolution de la rédaction. In: *French scientific medical journals confronted by developments in medical writing and the transformation of the medical press*. 2019, nr. 136, pp. 463-468. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2019.09.002>.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523418310705>.
13. QIANQIAN, F., WEI, Y., ZHIYUN, P., GUANGCHENG, W. Recent advances in the synthetic thymidine phosphorylase inhibitors for cancer therapy. In: *European Journal of Pharmacology*. 2022, nr. 934, 175319 p.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014299922005805>.
14. AJAY, K. et al. A comprehensive review on synthetic approach for antimalarial agents. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014, nr. 85, pp. 147-178.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523414006990>.
15. YUAN-QIANG, H. et al. 4-Quinolone hybrids and their antibacterial activities. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017, nr. 141, pp. 335-345.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523417307651>.
16. ADARSH, K. Medicinal chemistry perspective of pyrido[2,3-d]pyrimidines as anticancer agents. In: *RSC Advances*. 2023, nr. 10, pp. 6872-6908. ISSN: 0009-2665.
<https://doi.org/10.1039/D3RA00056G>.
17. GHANSHYAM, T. et al. Synthesis of triazole bridged *N*-glycosides of pyrazolo[1,5-a]pyrimidinones as anticancer agents and their in silico docking studies. In: *RSC Advances*. 2024, nr. 14, pp. 1304-1315. ISSN: 0009-2665. <https://doi.org/10.1039/D3RA06993A>.
18. GHANSHYAM, T., ASHISH, K., VINAY, K.M., RAM, S. Recent developments on microwave-assisted organic synthesis of nitrogen- and oxygen-containing preferred heterocyclic scaffolds In: *RSC Advances*. 2023, nr. 13, pp. 32858-32852. ISSN: 0009-2665.78362. <https://doi.org/10.1039/D3RA05986C>.

19. CAN, P. et al. Design, synthesis, and biological antitumor evaluation of tetrahydroisoquinoline derivatives. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2024, nr. 109, 129824 p. ISSN: 0009-2665. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2024.129824>.
20. NENAD, J. et al. Investigation of the antimicrobial potential of selected pyrido-dipyrimidines: A computational approach to Gyrase inhibition. In: *Journal of Molecular Structure*. 2024, nr. 1315, 138940 p. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.138940>.
21. SANDHYA, R.B. et al. Synthesis of novel pyrido[2,3-d]pyrimidine-thiazolidine-1,2,3-triazoles: Potent EGFR targeting anticancer agents. In: *Journal of Molecular Structure*. 2023, nr. 1294, 136451 p. ISSN: 0009-2665. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136451>.
22. DABAEVA, V.V. et al. Synthesis of New Fused 3(4)-Substituted-11-Furylthieno[3,2-d]pyrimidine Derivatives. In: *Russian Journal of General Chemistry*. 2023, nr. 93, pp. 2224-2229. <https://doi.org/10.1134/S1070363223090050>.
23. EMAN, A.A. et al. Exploring the Antiproliferative Potency of Pyrido[2,3-d]Pyrimidine Derivatives: Studies on Design, Synthesis, Anticancer Evaluation, SAR, Docking, and DFT Calculations. In: *Chemistry & Biodiversity*. 2024, nr. 21, 202301682 p. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202301682>.
24. BHAT, M.A., REHMAN, M.U., VERMA, A. Dihydropyrimidinones as potent anticancer agents. In: *Elsevier*. 2023, 279 p. ISBN: 978-0-443-19094-0. <https://doi.org/10.1016/C2022-0-01190-9>.
25. HERRERA, R.P., MARQUÉS-LÓPEZ, E. Multicomponent Reactions: Concepts and Applications for Design and Synthesis. In: *John Wiley & Sons*. 2015, 507 p. ISBN:9781118016008. Online ISBN: 9781118863992. DOI: 10.1002/9781118863992.
26. MARINESCU, M. Biginelli Reaction Mediated Synthesis of Antimicrobial Pyrimidine Derivatives and Their Therapeutic Properties. In: *Molecules*. 2021, nr. 26, 6022 p. <https://doi.org/10.3390/molecules26196022>.
27. FABIMA, A. et al. A mini-review on Biginelli adducts with notable pharmacological properties. In: *Journal of Advanced Research*. 2015, nr. 6, pp. 363-373. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2014.10.006>.
28. KAUR, R. et al. Recent synthetic and medicinal perspectives of dihydropyrimidinones: A review. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017, nr. 132, pp. 108-134. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.03.025>.

29. CHOPDA, L.V., DAVE, P.N. Recent Advances in Homogeneous and Heterogeneous Catalyst in Biginelli Reaction from 2015-19: A Concise Review. In: *Chemistry Select*. 2020, nr. 5, pp. 5552-5572. <https://doi.org/10.1002/slct.202000742>.
30. SHUMAILA, A.M.A., AL-THULAIA, A.A.N. Mini-review on the synthesis of Biginelli analogs using greener heterogeneous catalysis: Recent strategies with the support or direct catalyzing of inorganic catalysts. In: *Synthetic Communications*. 2019, nr. 49, pp. 1613-1632. <https://doi.org/10.1080/00397911.2018.1536789>.
31. MOHAMMADI, B., BEHBAHANI, F.K. Recent developments in the synthesis and applications of dihydropyrimidin-2(1H)-ones and thiones. In: *Molecular Diversity*. 2018, nr. 22, pp. 405-446. <https://doi.org/10.1007/s11030-017-9806-z>.
32. HERAVI, M.M., ASADI, S., LASHKARIANI, B.M. Recent progress in asymmetric Biginelli reaction. In: *Molecular Diversity*. 2013, nr. 17, pp. 389-407. <https://doi.org/10.1007/s11030-013-9439-9>.
33. SABIU, R.A., ABUBAKAR, M., SHAFI'I, S.R., MA'ARUF, A.M. Pyrimidine derivatives: Recent discoveries and development towards its medicinal impact GSC. In: *Advanced Research and Reviews*. 2024, nr. 20(01), pp. 114-128. <https://doi.org/10.30574/gscarr.2024.20.1.0248>.
34. VISHAL, V., PRAKASH-JOSHI, CH., AGARWAL, A., SAKSHI, S., KATARIA, U. A Review on Pharmacological Aspects of Pyrimidine Derivatives. In: *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2020, nr. 10(5), pp. 358-361. <http://dx.doi.org/10.22270/jddt.v10i5.4295>.
35. MAHAPATRA, A., PRASAD, T., TRIPTI, SH. Pyrimidine: a review on anticancer activity with key emphasis on SAR. In: *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021, nr. 7, 123 p. <https://doi.org/10.1186/s43094-021-00274-8>.
36. HONNAPPA, N., MUKHOPADHYAY, A., JARUGU, N.M. Biginelli reaction: an overview. In: *Tetrahedron Letters*. 2016, nr. 57, pp. 5135-5149. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.09.047>.
37. IRAJI, A. et al. Novel small molecule therapeutic agents for Alzheimer disease: Focusing on BACE1 and multi-target directed ligands. In: *Bioorganic Chemistry*. 2020, nr. 97, pp. 103649-103678. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103649>.
38. JAGTAP, A.D. 4-Substituted 2-amino-3,4-dihydroquinazolines with a 3-hairpin turn side chain as novel inhibitors of BACE-1. In: *Bioorganic Chemistry*. 2020, nr. 95, pp. 103135-103149. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103135>.

39. PETTUS, L.H. et al. Discovery of AM-6494: A Potent and Orally Efficacious β -Site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme 1 (BACE-1) Inhibitor with in Vivo Selectivity over BACE2. In: *Journal of Medicinal Chemistry*. 2020, nr. 63, pp. 2263-2281. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.9b01034>.
40. CALUGIA, L., LENCIA, E., INNOCENTI, R., TRABOCCHI, A. Synthesis of morpholine derivatives using the Castagnoli-Cushman reaction as BACE1 inhibitors: Unexpected binding activity of cyclic thioamides. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2020, nr. 30, pp. 127211-127214. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127211>.
41. BAIS, J. et al. One Pot Synthesis of Micromolar BACE-1 Inhibitors Based on the Dihydropyrimidinone Scaffold and Their Thia and Imino Analogues. In: *Molecules*. 2020, nr. 25(18), 4152 p. <https://doi.org/10.3390/molecules25184152>.
42. BOSICA, G., ABDILLA, R.A. Regioselective one-pot aza-Friedel-Crafts reaction for primary, secondary and tertiary anilines using a heterogeneous catalyst. In: *Green Chemistry*. 2017, nr. 19, pp. 5683-5690. <https://doi.org/10.1039/C7GC02038D>.
43. BOSICA, G., CACHIA, F., DE NITTIS, R., MARIOTTI, N. Efficient One-Pot Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones via a Three-Component Biginelli Reaction. In: *Molecules*. 2021, nr. 26, 3753 p. <https://doi.org/10.3390/molecules26123753>.
44. PARTHASARATHY, M. et al. Carbon-coated magnetic iron oxide nanoparticles as green catalysts for aromatic nitration. In: *International Journal of Nanoscience*. 2020, nr. 20(01), 2150008 p.
45. RAHMAN, N. et al. An environment-friendly magnetic organo-nanomaterial as a potent catalyst in synthesis of pyranopyrazole derivatives. In: *Journal Current Organocatalysis*. 2018, nr. 5(2), pp.150-161.
46. LI, N., YAN, H., WU, Q., CAO, Z. Fabrication of carbon nanotubes and rare earth Pr reinforced AZ91 composites by powder metallurgy. In: *Chinese Journal of Mechanical Engineering (CJME)*. 2021, nr. 34(1), pp. 1-10.
47. DONG, K. et al. Enhancement of dispersion of nano-catalysts for catalytic hydrogenation of cinnamaldehyde by a rotating packed bed. In: *Chemical Engineering Science Journal*. 2021, nr. 240, 116641 p.
48. SAIKUMARI, N., DEV, S.M., DEV, S.A. Effect of calcination temperature on the properties and applications of bio extract mediated titania nanoparticles. In: *Scientific Reports*. 2021, nr. 11(1), pp. 1-17.

49. MALEKI, A., ESKANDARPOUR, V. Design and development of a new functionalized cellulose-based magnetic nanocomposite: preparation, characterization, and catalytic application in the synthesis of diverse pyrano[2,3-c]pyrazole derivatives. In: *Journal of the Iranian Chemical Society*. 2019, nr. 16(7), pp. 1459-1472.
50. MALEKI, A., HAJIZADEH, Z., FIROUZI-HAJI, R. Eco-friendly functionalization of magnetic halloysite nanotube with SO₃H for the synthesis of dihydropyrimidinones. In: *Microporous Mesoporous Materials*. 2018, nr. 259, pp. 46–53.
51. MARANDI, A., NASIRI, E., KOUKABI, N., SEIDI, F. The Fe₃O₄@apple seed starch core-shell structure decorated In(III): A green biocatalyst for the one-pot multi-component synthesis of pyrazolefused isocoumarins derivatives under solvent-free conditions. In: *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021, nr. 190, pp. 61-71.
52. NGUYEN, K.X. et al. Ready and selective access to 2-arylquinazolines from α -amino acids via a new solvent-free domino transformation under synergistic nano Fe-Mo-Se catalyst. In: *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*. 2020, nr. 92, pp. 96–100.
53. MARZIEH, T., KOUKABI, N., ARMANDPOUR, O. Sono and nano: A perfect synergy for eco-compatible Biginelli reaction. In: *Heterocyclic Communications*. 2022, nr. 28(1), pp. 1-10. <https://doi.org/10.1515/hc-2022-0003>.
54. AMAYA, J. et al. Potentialization of bentonite properties as support in acid catalysts. In: *Materials Research Bulletin*. 2020, nr. 123, 110728 p. <https://doi.org/10.1016/j.materresbull.2019.110728>.
55. TENG, B. et al. Bentonite-supported nano zero-valent iron composite as a green catalyst for bisphenol A degradation: Preparation, performance, and mechanism of action. In: *Journal of Environmental Management*. 2020, nr. 260, 110105 p. ISSN 0301-4797. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2020.110105>.
56. CHOPDA, L.V., DAVE, P.N. Fe(III)/bentonite as a heterogeneous catalyst for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones. In: *Chemistry Select*. 2020, nr. 5(44), pp. 14161–14167. <https://doi.org/10.1002/slct.202003890>.
57. SANDIP, K., SINGH, A., SAVOY, W. Ionic liquids synthesis and applications: An overview. In: *Journal of Molecular Liquids*. 2020, nr. 297, 112038 p. ISSN 0167-7322. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.112038>.
58. SYED, M.S.H. et al. A review of ionic liquids: Recent synthetic advances and oilfield applications. In: *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*. 2023, nr. 153, 105195 p. ISSN 1876-1070. <https://doi.org/10.1016/j.jtice.2023.105195>.

59. ZHIGANG, L., CHENGNA, D., JASON, H., SHIFLETT, M. Introduction: Ionic Liquids for Diverse Applications. In: *Chemical Reviews*. 2024, nr. 124(12), pp. 7533-7535.
<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrev.4c00291>.
60. SHAHVELAYATI, A., TANHA, A.A. Review of Ionic Liquids: From Solvent Applications to Template-Assisted Synthesis of Metal Oxide Nanoparticles. In: *Applied Organometallic Chemistry*. 2025, nr. 39, 70026 p. <https://doi.org/10.1002/aoc.70026>.
61. INAMUDDIN, A.M.A. Applications of Nanotechnology for Green Synthesis. Nanotechnology in the Life Sciences. In: *Springer Nature*. 2020. ISSN 2523-8035.
https://doi.org/10.1007/978-3-030-44176-0_3.
62. ARAKELYAN, L.A., ARKHIPOVA, D.M., SEITKALIEVA, M.M. et al. A comprehensive dataset on cytotoxicity of ionic liquids. In: *Scientific Data*. 2024, nr. 11, 1379 p.
<https://doi.org/10.1038/s41597-024-04190-3>.
63. ANCESCHI, A., RICCARDI, C., PATRUCCO, A. The Role of Ionic Liquids in Textile Processes: A Comprehensive Review. In: *Molecules*. 2025, nr. 30(2), 353 p.
<https://doi.org/10.3390/molecules30020353>.
64. WATANABE, M., TOKUDA, H., PLECHKOVA, N.V., SEDDON, K.R. Ionicity in Ionic Liquids: Origin of Characteristic Properties of Ionic Liquids. *Ionic Liquids Further UnCOILed*. In: *Wiley*. 2014. <https://doi.org/10.1002/9781118839706.ch8>.
65. SIDDIQUI, I.R. et al. An Efficient One-Pot Regioselective Approach Towards the Synthesis of Thiopyrano [2,3-d] thiazole-2-thiones Catalyzed by Basic Ionic Liquid under Microwave Irradiation. In: *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2016, nr. 53, pp. 849–858.
<https://doi.org/10.1002/jhet.2314>.
66. ZANG, H., SU, Q., MO, Y., CHENG, B. Ionic liquid under ultrasonic irradiation towards a facile synthesis of pyrazolone derivatives. In: *Ultrasonics Sonochemistry Journal*. 2011, nr. 18, pp. 68–72. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2010.08.001>.
67. KOWSARI, E., MALLAKMOHAMMADI, M. Ultrasound promoted synthesis of quinolines using basic ionic liquids in aqueous media as a green procedure. In: *Ultrasonics Sonochemistry Journal*. 2011, nr. 18, pp. 447–454.
<https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2010.07.020>.
68. ZHUO, Y., CHENG, H.L., ZHAO, Y.G., CUI, H.R. Ionic Liquids in Pharmaceutical and Biomedical Applications. In: *A Review Pharmaceuticals*. 2024, nr. 22/16(1), 151 p.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16010151>.

69. PEDRO, S.N., FREIRE, C.S., SILVESTRE, A., FREIRE, M.G. The Role of Ionic Liquids in the Pharmaceutical Field: An Overview of Relevant Applications. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 2020, nr. 5/21(21), 8298 p.
<https://doi.org/10.3390/ijms21218298>.
70. ORRLING, K.M., WU, X., RUSSO, F.F. Acid-Free and Selective Lactamization of Lactones in Ionic Liquids. In: *Journal of Organic Chemistry*. 2008, nr. 73(21), pp. 8627–8630. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jo8015264>.
71. YEUNG, K., FARKAS, M.E., QIU, Z., YANG, Z. Friedel-Crafts acylation of indoles in acidic imidazolium chloroaluminate ionic liquid at room temperature. In: *Tetrahedron Letters*. 2002, nr. 43, pp. 5793–5795. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)01185-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)01185-1)
72. GÜZEL, Ö., SALMAN, A., GÜZEL, Ö., SALMAN, A. Synthesis and biological evaluation of new 4-thiazolidinone derivatives. In: *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2009, nr. 24, pp. 1015–1023. <https://doi.org/10.1080/14756360802608021>.
73. BHATT, J., CHUDASAMA, C., PATEL, K.D. Microwave Assisted Synthesis of Pyrimidines in Ionic Liquid and Their Potency as Non-Classical Malarial Antifolates. In: *Archiv der Pharmazie – Chemistry in Life Sciences*. 2016, nr. 349, pp. 791–800.
<https://doi.org/10.1002/ardp.201600148>.
74. RAO, V.A. et al. Copper triflate-mediated synthesis of 1,3,5-triarylpyrazoles in [bmim][PF₆] ionic liquid and evaluation of their anticancer activities. In: *RSC Advances*. 2013, nr. 35, pp. 15396–15403. <https://doi.org/10.1039/C3RA41830H>.
75. MOHAMMAD, G., DEKAMIN, F.M., AMENE, Y. I. 1,3,5-Tris(2-hydroxyethyl)isocyanurate functionalized graphene oxide: a novel and efficient nanocatalyst for the one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones. In: *New Journal of Chemistry*. 2017, nr. 14, pp. 6893-6901. <https://doi.org/10.1039/C3NJ01065A>.
76. SANTOS, M.C. et al. Niobium chloride in 1-n-butyl-3-methylimidazolium chloride ionic liquid as a catalyst for Biginelli reaction. In: *Journal of Molecular Structure*. 2020, nr. 1220, 128653 p. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128653>.
77. MOHAMED, O.M., ABDULRAHMAN, G.A., LEMINE, O.M. Green High-Yielding One-Pot Approach to Biginelli Reaction under Catalyst-Free and Solvent-Free Ball Milling Conditions. In: *Chemical and Molecular Sciences*. 2016, nr. 6(12), 431 p.
<https://doi.org/10.3390/app6120431>.

78. PRASIT, K.S., ANIMA, B., PRASENJIT, M. Solvent-Free Ball-Milling Biginelli Reaction by Subcomponent Synthesis. In: *European Journal of Organic Chemistry*. 2015, nr. 32, pp. 6994-6998. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201501039>.
79. SANDEEP. P., BAHEKAR, B., PRASHANT, B., SARODE, M., WADEKAR, P., HEMANT, S., CHANDAK, S. Simple and efficient synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-thiones utilizing l-proline nitrate as a proficient, recyclable and eco-friendly catalyst. In: *Journal of Saudi Chemical Society*. 2017, vol. 21(4), pp. 415-419. ISSN 1319-6103. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2015.09.004>.
80. PANKAJ, A. et al. Triethylammonium acetate ionic liquid assisted one-pot synthesis of dihydropyrimidinones and evaluation of their antioxidant and antibacterial activities. In: *Arabian Journal of Chemistry*. 2017, nr. 10(2), pp. 206-214. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.05.007>.
81. SAVANUR, H.M., KALKHAMBKAR, R.G., ARIDOSS, G., LAALI, K.K. [bmim(SO₃H)][OTf]/[bmim][X] and Zn(NTf₂)₂/[bmim][X] (X = PF₆ and BF₄). Efficient catalytic systems for the synthesis of tetrahydropyrimidin-ones (-thiones) via the Biginelli reaction. In: *Tetrahedron Letters*. 2016, nr. 57(27-28), pp. 3029-3035. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.05.103>.
82. LIU, Z., MA, R., CAO, D., LIU, C. New Efficient Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones Catalyzed by Benzotriazolium-Based Ionic Liquids under Solvent-Free Conditions. In: *Molecules*. 2016, nr. 21(4), 462 p.
83. DABHOLKAR, V.V., RAVI, T.D. Synthesis of Biginelli products of thiobarbituric acids and their antimicrobial activity. In: *Journal of the Serbian Chemical Society*. 2010, nr. 75, pp. 1033–1040. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2014.11.030>.
84. DABHOLKAR, V.V., RAVI, T.D. Synthesis of Biginelli products of thiobarbituric acids and their antimicrobial activity. In: *Journal of the Serbian Chemical Society*. 2010, nr. 75, pp. 1033–1040. <http://dx.doi.org/10.2298/JSC090106060D>.
85. LIU, Y., LIU, J., ZHANG, R., GUO, Y., WANG, H., MENG, Q., SUN, Y., LIU, Z. Synthesis, Characterization, and Anticancer Activities Evaluation of Compounds Derived from 3,4-Dihydropyrimidin-2(1*H*)-one. In: *Molecules*. 2019, nr. 24(5), 891 p.
86. KAUR, R., BANSAL, M., KAUR, B., MISHRA, T., BHATIA, A. Synthesis of 4-aryl-4,5-dihydro-1*H*-indeno[1,2-*d*]pyrimidines by Biginelli condensation and their antibacterial activities. In: *Journal Chemistry Scientific*. 2011, nr. 123, pp. 443–451. <https://doi.org/10.1007/s12039-011-0088-1>.

87. SHAH, P.M., PATEL, M.P. Zn(OTf)₂-catalyzed three component, one-pot cyclocondensation reaction of some new octahydroquinazolinone derivatives and access their bio-potential. In: *Medicinal Chemistry Research*. 2012, nr. 21, pp. 1188–1198. <https://doi.org/10.1007/s00044-011-9628-y>.
88. YOUSSEF, M.M., AMIN, M.A. Microwave Assisted Synthesis of Some New Thiazolopyrimidine, Thiazolodipyrimidine and Thiazolopyrimidine Derivatives with Potential Antioxidant and Antimicrobial Activity. In: *Molecules*. 2012, nr. 17, pp. 9652–9667. <https://doi.org/10.3390/molecules17089652>.
89. UMESHA, K., SAROJINI, B.K., DARSHAN-RAJ, C.G., BHANUPRAKASH, V., YOGISHARADHYA, R., RAGHAVENDRA, R., KHAN, M.T.H. *In vitro* and *in silico* biological studies of novel thiazolo [3,2-a]pyrimidine-6-carboxylate derivatives. In: *Medicinal Chemistry Research*. 2014, nr. 23, pp. 168–180. <https://doi.org/10.1007/s00044-013-0606-4>.
90. 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*. 7 aprilie, 2025, nr. 8(1), pp. 1-2. ISSN: 2455-9237.
91. 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.
92. 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 June, 2021, Maastricht University, the Netherlands, Hasselt University, Belgium.
93. CIOBANU, N. Eco-favorable catalytic conditions in the synthesis of some dihydropyrimidine derivatives. In: *XXVII Symposium on Bioinformatics and Computer-Aided Drug*. 5-8 Aprile, 2021, Moscow, Russia, 22 p. ISBN 978-5-900760-17-9.
94. 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. file:///E:/academia/conf.2022/haricov2014-15pp/yps_materiali-konferencii_2022.pdf.

95. **СЮВАНУ, 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.
96. **ЧОБАНУ, Н., МАКАЕВ, Ф.** Синтез и активность 3,4-дигидропиримидин-2-онов(тионов). В: *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.
97. **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.
98. **СЮВАНУ, 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.
99. **СЮВАНУ, N., МАКАЕВ, F., ОСОПНАИА, N., ОЗОЛ, L.** Some details in the synthesis of dihydropyrimidines. In: *RSU, Research Week 2023*. 29-31 March, 2023, Riga, Latvia, p. 507. ISSN 1648-9233.
100. **ЧОБАНУ, Н.** Новые возможности синтеза продуктов дегидропиримидинового ряда. В: *Международный конкурс для научно-педагогических работников “Лучший педагог СНГ – 2023”, Общественное движение Бабек*. 10 мая, 2023, Астана, Казахстан, устный доклад.
101. **СЮВАНУ, N., МАКАЕВ, 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.
102. **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.

103. **CIOBANU, N.** Metode de sinteza derivațiilor 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/.pdf>.
104. **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>.
105. **CIOBANU, N., MACAEV, F.** Perspective pentru sinteza dihidropirimidinelor. In: *Conferința științifico-practică internațională “Instruire prin cercetare pentru o societate prosperă”*. 18-19 martie, 2023, ed. X, UPS, Chisinau, Moldova, pp. 296-298. ISBN 978-9975-46-716-2.
106. **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.
107. **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>.
108. **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, ed. IV, Chisinau, Moldova, p. 205. ISBN 978-9975-3430-9-1.
109. **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, ed. VII, Chisinau, Moldova, p. 33. ISBN 978-9975-62-756-6.
110. **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, nr. 21, pp. 633-638. <https://doi.org/10.1002/pol.1982.130200209>.

111. MAYER, T. U., KAPOOR, T. M., HAGGARTY, S., KING, R. W., SCHREIBER, S. L., MITCHISON, T. J. Small Molecule Inhibitor of Mitotic Spindle Bipolarity Identified in a Phenotype-Based Screen. In: *Science*. 1999, nr. 286, pp. 971-974.
<https://doi.org/10.1126/science.286.5441.971>.
112. KAPOOR, T. M., MAYER, T. U., COUGHLIN, M. L., MITCHISON, T. J. Probing spindle assembly mechanisms with Monastrol, a small molecule inhibitor of the mitotic kinesin Eg5. In: *Journal of Cell Biology*. 2000, nr. 150, pp. 975–988.
<https://doi.org/10.1083/jcb.150.5.975>.
113. GARCIA-SAEZ, I., SKOUFIAS, D.A. Eg5 targeting agents: from new anti-mitotic based inhibitor discovery to cancer therapy and resistance. In: *Biochem Pharma*. 2021, nr. 184, 114364 p. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114364>.
114. GONÇALVES, I.L., ROCKENBACH, L., MACHADO DAS NEVES, G., GÖETHEL, G., NASCIMENTO, F., KAGAMI, L.P., FIGUEIRÓ, F., AZAMBUJA, G.O., FRAGA, A., AMARO, A., SOUZA, L.M., ROCHA, P.I., SILVA, A.D., KAWANO, D.F., GARCIA, S.C., BATTASTINI, A.M., EIFLER-LIMA, V.L. Effect of N-1 arylation of monastrol on kinesin Eg5 inhibition in glioma cell lines. In: *Research and review articles in medicinal chemistry*. 2018, nr. 9, pp. 995-1010. 10.1039/C8MD00095F.
<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2018/md/c8md00095fperform>.
115. GONZÁLEZ-HERNÁNDEZ, E., APARICIO, R., GARAYOA, M., MONTERO, M.J., ÁNGELES-SEVILLA, M., PÉREZ-MELERO, C. Dihydropyrimidine-2-thiones as Eg5 inhibitors and L-type calcium channel blockers: potential antitumour dual agents. In: *Research and review articles in medicinal chemistry*. 2019, nr. 10, pp. 1589-1598. 10.1039/C9MD00108E.
<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2019/md/c9md00108e>.
116. DOWARAH, J., PATEL, D., MARAK, B.N., YADAV, U.C.S., SHAH, P.K., PRADEEP, P.K., SINGH, V.P. Green synthesis, structural analysis and anticancer activity of dihydropyrimidinone derivatives. In: *RSC Advances*. 2021, nr. 11, 35737 p. 10.1039/D1RA03969E.
117. BIDRAM, Z., SIROUS, H., KHODARAHMI, G.A., HASSANZADEH, F., DANA, N., HARIRI, A.A., ROSTAMI, M. Monastrol derivatives: in silico and in vitro cytotoxicity assessments. In: *Research in Pharmaceutical Sciences*. 2020, nr. 15(3), pp. 249-262. DOI: 10.4103/1735-5362.288427.

118. SOUMYANARAYANAN, U., BHAT, V.G., KAR, S.S., MATHEW, J.A. Monastrol mimic Biginelli dihydropyrimidinone derivatives: synthesis, cytotoxicity screening against HepG2 and HeLa cell lines and molecular modeling study. In: *Organic and Medicinal Chemistry Letters*. 2012, nr. 2(1):23. DOI: 10.1186/2191-2858-2-23.
119. SRIVASTAVA, J.K., PILLAI, G.G., BHAT, H.R., VERMA, A., UDAYA-PRATAP, U.P. Design and discovery of novel monastrol-1,3,5-triazines as potent anti-breast cancer agent via attenuating Epidermal Growth Factor Receptor tyrosine kinase. In: *Scientific Reports*. 2017, nr. 7, 5851 p. DOI: 10.1038/s41598-017-05934-5.
120. TAWFIK, H.O., EL-MOSELHY, T.F., EL-DIN, N.S., EL-HAMAMSY, M.H. Design, synthesis, and bioactivity of dihydropyrimidine derivatives as kinesin spindle protein inhibitors. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Journal*. 2019, nr. 27(23):115126. DOI: 10.1016/j.bmc.2019.115126.
121. ISMAIL, M., TOUMI, B., GHODBANE, O. et al. A novel binary electrolyte 1-allyl-3-methylimidazolium dicyanamide ionic liquid/acetonitrile-iodide for sustainable dye-sensitized solar cells. In: *Ionics*. 2024, nr. 30, pp. 8147–8158. <https://doi.org/10.1007/s11581-024-05865-y>.
122. CIOBANU, N., MACAEV, F. New opportunities in the synthesis of monastrol. In: *Journal of Pharmaceutical Research and Reports*. 2025, nr. 6(2), pp. 1-3. ISSN: 2754-5008. SRC/JPRSR-196. DOI: doi.org/10.47363/JPRSR/2025(6)172.
123. CIOBANU, N., MACAEV, F., OZOL, L., OCOPNAIA, N. New opportunities in the synthesis of monastrol. In: *XXIX Symposium on Bioinformatics and Computer-Aided Drug Discovery*. 26 aprilie, 2023, Moscow, Russia, 100 p. DOI: 10.18097/BCADD2023. ISBN: 978-5-900760-19-3.
124. CIOBANU, N., MACAEV, F., OCOPNAIA, N., OZOL, L. New opportunities in the synthesis of monastrol. In: *14th International conference on biological and medical sciences, ICBMS23*. 16 July, 2023, Budapest, Hungary, 59 p. ISBN: 978-622-94710-8-1. <file:///E://academia/conf.2023/BudapestaBulgary%20book%20p.59.pdf>.
125. 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, 577 p. <https://cercetare.usm.md/wp-content/uploads/Programa-Conferintei-1.pdf>.

126. **ЧОБАНУ, Н.**, ТЕРТЯК, Д., АРМАШУ, Д., ЧЕБАНУ, В., МАКАЕВ, Ф. 1,3-бис(2-цианоэтил)-1*H*-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.
127. MACAEV, F., STINGACI, E.P., MUNTEANU, V. Synthesis and properties of 1-(3-цианопропил)-3-пропил-1*H*-имидазол-3-иум тетрафторборат. In: *The EAMHC- 4th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry*. 2006, Thessaloniki, Greece, 269 p.
128. MACAEV, F., STÂNGACI, E., RADUL, O., ŞARGOROVSKI, V., POGREBNOI, S., SUCMAN, N. Catalizator pentru sinteza derivaţilor 2-pirol-3-илоксиндолului. Brevet de invenţie № 4233 din 2012.03.02, Moldova.
129. MACAEV, F., MUNTEANU, V., STINGACI, E., POGREBNOI, S., BARBA, A. Nitrile-functionalized ionic liquid catalyst for Morita-Baylis-Hillman reaction. In: *The IInd International Conference of the Chemical Society of the Republic of Moldova “Achievements and Perspectives of Modern Chemistry”*. 2007, Chisinau, Moldova, 80 p.
130. SUCMAN, N., MACAEV, F. Procedeu de obţinere a derivaţilor carbonitrilici ai spiro[ciclopropan-oxindolilor]. Brevet de invenţie № 4201 din 2012.03.21, Moldova.
131. SUCMAN, N., MACAEV, F. Procedeu de obţinere a derivaţilor carbometoxi ai spiro[ciclopropan-oxindolilor]. Brevet de invenţie № 4202 din 2012.03.21, Moldova.
132. 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, nr. 43, pp. 136-139.
133. MACAEV, F., STINGACI, E., MUNTEANU, V. Design of new “ionic liquids” for liquid/liquid extraction of persistent toxic substances. In: *Soil Chemical Pollution, Risk Assessment, Remediation and Security*. 2008, pp. 223-228.
134. MUNTEANU, V., STINGACI, E., BARBA, A., POGREBNOI, S., MACAEV, F. New room temperature liquids: Synthesis and characterization. In: *Chemical Journal*. Moldova, 2007, nr. 2, pp. 119-122.
135. **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”*. 19 мая, 2020, Уфа, Россия, с. 164-166. ISBN978-5-7477-5082-1.

136. **ЧОБАНУ, Н.** Синтез монастрола 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>.
137. **СЮВАНУ, N.** Sinteza și activitatea biologică a monastrolului. In: *Conferința științifică a studenților-doctoranzi “Tendințe comtemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători”*. 10 iunie, 2020, Universitatea Dumitru Cantemir, Chisinau, Moldova, pp. 82-87. <http://conf.USDC 10.06.2020 p.\82-86\pdf>.
138. **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*. 28 мая, 2021, Уфа, Россия, № 26(2), статья 6249, с. 384-387. УДК: 547.31; 547.729.9; 547.781.1. DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2021.2.19. <https://cyberleninka.ru/article/n/evtekticheskie-rastvoryosnove-3-karboksimetil-1-vinil>.
139. **ЧОБАНУ, Н.** Использование эвтектических смесей на основе 3-(карбоксиметил)-1-винил-1*H*-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.
140. **ЧОБАНУ, Н.Г.** Использование эвтектических смесей на основе 3-(карбоксиметил)-1-винил-1*H*-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. <http://conf.2021\seminarSTCU Azerbadgan 1-8-22-29.06.2021 poster.pdf>.
141. **СЮВАНУ, N., МАСАЕВ, 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>.
142. **ЧОБАНУ, Н., ТЕРТЯК, Д., АРМАШУ, Д., ЧЕБАНУ, В., МАКАЕВ, Ф.** 1,3-бис(2-цианоэтил)-1*H*-имидазол-3-иум гексафторфосфат мочевиной катализируемый синтез оксимонастрола 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.

143. 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*. 28 мая, 2021, Уфа, Россия, № 26(2), статья 6249, с. 384-387.
УДК: 547.31;547.729.9;547.781.1. DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2021.2.19.
<https://cyberleninka.ru/article/n/evtekticheskie-rastvory-na-3-karboksimetil-1-vinil0>.
144. **ЧОБАНУ, Н.** Использование эвтектических смесей на основе 3-(карбоксиметил)-1-винил-1*H*-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.
<file:///E://academia/conf.2021/384-387.pdf>.
145. ЧОБАНУ, Н.Г. Использование эвтектических смесей на основе 3-(карбоксиметил)-1-винил-1*H*-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. <http://conf.2021/seminarSTCU Azerbadgan 1-8-22-29.06.2021 poster.pdf>.
146. СЮВАНУ, N., МАСАЕВ, 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>.
147. **ЧОБАНУ, Н.,** ТЕРТЯК, Д., АРМАШУ, Д., ЧЕБАНУ, В., МАКАЕВ, Ф. 1,3-бис(2-цианоэтил)-1*H*-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.
<file:///E://academia/conf.2020/конф.20Уфа2029-30.10.2020с.165/МатАктуальныес>.
148. СЮВАНУ, N. Synthesis of monastrol using ecological catalyts. In: *Conferința științifică a doctoranzilor Tendințe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători*. 10 iunie, 2019, ed. VIII, Chisinau, Moldova, pp. 38-43.
<http://Conf.USDC\10.06.2019\p,38-43.pdf>.

149. **CIOBANU, N., STINGACI, E., MACAEV, F.** Cercetarea proprietăților catalitice ale amestecurilor eutectice pe baza 1-metilimidazolului pentru sinteza 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tionelor. In: *Științe chimice. AKADEMOS*. 2025, nr. 1(76), pp. 31-36. CZU:634.8:632.632.952. DOI: 10.52673/18570461.25.1-76.02.
150. **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, Chisinau, Moldova, pp. 34-37. UDC: 547.781.1:502.5.
151. **CIOBANU, N., GORINCIOI, E., SUCMAN, N., VALICA, V., UNCU, L., MACAEV, F.** Novel Insight into Sustainable Synthesis of (±)-Monastrol: Utilizing Biginelli Multicomponent Reaction with Low Methoxyl Pectin as Catalyst. In: *Chemicke Listy*. 2025, nr. 119(6), pp. 340-344. ISSN 1213-7103 (on-line), 0009-2770 (printed), (IF 0,6). <http://www.chemicke-listy.cz/ojs3/index.php/chemicke-listy>.
152. **CIOBANU, N., MACAEV, F.** Selectarea metodei optimale 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.
153. **CIOBANU, N.** Synthesis of monastrol using ecological catalysts. In: Conferința științifică a doctoranzilor Tendințe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători, ediția a VIII-a. 10 iunie, 2019, Chisinau, Moldova, pp. 38-43. <http://Conf.USDC\10.06.2019\p,38-43.pdf>.
154. **GORINCIOI, E., CIOBANU, N., MACAEV, F.** Low-ester pectin as recyclable green catalyst for eco-friendly synthesis of (±)-monastrol. In: *Natural sciences in the dialogue of generations, ed.VII*. 12-13 septembrie, 2024, Chisinau, Moldova, p. 58. ISBN 978-9975-62-756-6.
155. **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, Chisinau, Moldova, p.100. ISBN 78-9975-62-763-4.
156. **MALIGA, Z., KAPOOR, T.M., MITCHINSON, T.J.** Evidence that monastrol is an allosteric inhibitor of the mitotic kinesin Eg5. In: *Chemical Biology*. 2000, nr. 9, pp. 989–996. DOI:10.1016/s1074-5521(02)00212-0.

157. BLASCO, M.A., THUMANN, S., WITTMANN, J., GIANNIS, A., GRÖGER, H. Enantioselective biocatalytic synthesis of (S)-monastrol. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters Journal*. 2010, nr. 20, pp. 4679–4682. DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.05.063. <https://www.chemistry.nat.fau.eu/gsms/publications/>.
158. DONDONI, A., MASSI, A., SABBATINI, S. Improved synthesis and preparative scale resolution of racemic monastrol. In: *Tetrahedron Letters*. 2002, nr. 43, pp. 5913–5916. DOI:10.1016/S0040-4039(02)01269-8.
159. KAPPE, C.O., SHISHKIN, O.V., URAY, G., VERDINO, P. X-ray structure, conformational analysis, enantioseparation, and determination of absolute configuration of the mitotic kinesin Eg5 inhibitor monastrol. In: *Tetrahedron*. 2000, nr. 56, pp. 1859–1862. DOI: 10.1016/S0040-4020(00)00116-2.
160. CAVAZZINI, A., MASSI, A., BERGAMASCHI, G., BRAGA, S., DONDI, F., DONDONI, A. Combining synthetic and analytical strategies for preparative HPLC enantioseparation of monastrol racemic mixture. In: *Biotechnologec Programe*. 2004, nr. 20, pp. 603–612. DOI: 10.1021/bp034267o.
161. PATIL, R.V., CHAVAN, J.U., DALAL, D.S., SHINDE, V.S., BELDAR, A.G. Biginelli reaction: polymer supported catalytic approaches. In: *ACS Combinatorial Science*. 2019, nr. 21(3), pp. 105-148. DOI: 10.1021/acscombsci.8b00120.
162. PATIL, R., CHAVAN, J., PATEL, SH., SHINDE, V., BELDAR, A. Mild acidic charcoal catalyzed synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one/-thione derivatives. In: *Chemistry Journal of Moldova*. 2022, nr. 17(2), pp. 101-108. DOI: 10.19261/cjm.2022.999.
163. REZAEI, R., MALEKA, S., SHEIKHI, M.R., MOHAMMADI, M.K. Starch sulfuric acid: an alternative, eco-friendly catalyst for Biginelli reaction. In: *Chemistry Journal of Moldova*. 2013, nr. 8(2), pp. 101-106.
164. MOHNEN, D. Pectin structure and biosynthesis. In: *Current Opinion in Plant Biology*. 2008, nr. 11, pp. 266–277. DOI: 10.1016/j.pbi.2008.03.006.
165. CHANDEL, V., BISWAS, D., ROY, S., VAIDYA, D., VERMA, A., GUPTA, A. Current advancements in pectin: extraction, properties and multifunctional applications. In: *Foods*. 2022, nr. 11(17), 2683 p. DOI: 10.3390/foods11172683.
166. SUCMAN, N., MACAEV, F. Photosensitive nanopesticides for environmentally friendly and sustainable agriculture. In: *Environmental and Technological Aspects of Redox Processes*. IGI Global. 2023, 24 p. DOI: 10.4018/979-8-3693-0512-6.ch011.

167. LIANG, Y., WANG, S., JIA, H., YAO, Y., SONG, J., DONG, H., CAO, Y., ZHU, F., HUO, Z. Pectin functionalized metal-organic frameworks as dual-stimuli-responsive carriers to improve the pesticide targeting and reduce environmental risks. In: *Colloids and Surfaces*. 2022, nr. 219, 112796 p. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2022.112796.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36063717/>.
168. WÜRFEL, H., GEITEL, K., HAISONG, Q., HEINZE, T. Chemical Modification of Pectin and Polygalacturonic Acid. In: *A Critical Review. BioResources*. 2021, nr. 16(4), pp. 8457-8488. DOI: 10.15376/biores.16.4.8457-8488.
<https://bioresources/chemical-modification-of-pectin-and-polygalacturonic-review/>.
169. AKANSHA, A., DEEPALI, A., ANAMIKA, A., BKUMAR, K.V. A mild and environmentally benign synthesis of benzimidazoles: relevance to the pectin hetero polysaccharide as a catalyst. In: *Research Journal of Recent Sciences*. 2014, nr. 3(IVC), pp. 64-67.
170. MARANDI, G., RASOULIZADEH, S., MAGHSOODLOU, M.T. Synthesis of tri- and tetra- phenyl substituted 1*H*-imidazoles in the presence of chitin and pectin as natural catalyst. In: *Current Catalysis*. 2021, nr. 10(2), pp. 154 – 161.
DOI: 10.2174/2211544710666210405094331.
171. KANGANI, M., HAZERI, N., MAGHSOODLOU, M.T. Pectin, hetero polysaccharide as a green and natural catalyst for the synthesis of dihydro-2-oxopyrroles and 3,4,5-trisubstituted furan-2(5*H*)-ones. In: *Journal of the Chilean Chemical Society*. 2018, nr. 63(4), pp. 4168-4172.
172. MOHAMADPOUR, F. Pectin as a natural biopolymer catalyst promoted green synthesis of dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole derivatives in aqueous ethanol media. In: *Indian Journal Chemistry*. 2022, nr. 61, pp. 405-410.
173. SERGUSCHENKO, I., KOLENCHENKO, E., KHOTIMCHENKO, M. Low esterified pectin accelerates removal of lead ions in rats. In: *Nutrition Research*. 2007, nr. 27, pp. 633–639. DOI: 10.1016/j.nutres.2007.06.005.
https://www.researchgate.net/publication/Low_esterified_pectin_accelerates.
174. 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, nr. 61, pp. 3494–3500. DOI: 10.1021/jf303855s.
<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf303855s>.

175. СЮБАНУ, N., STYNGACH, E., BARBA, A., МАСАЕВ, 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.
176. СЮБАНУ, N., МАСАЕВ, 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>.
177. ШОКОЛ, Т.В., АБДУЛЛАЕВ, Э.Н., ГОРБУЛЕНКО, Н.В., ФРАСИНЮК, М.С., ХИЛЯ, В.П. В: *Химия Природных Соединений*. 2018, № 3, с. 373-376.
178. 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, nr. 22, с. 943–956.
179. VIVEKA, S., NAGARAJA, G.K., SHAMA, P., BASAVARAJASWAMY, G., RAO, K.P., SREENIVASA, M.Y. One pot synthesis of thiazolo[2,3-b]dihydropyrimidinone possessing pyrazole moiety and evaluation of their anti-inflammatory and antimicrobial activities. In: *Medicinal Chemistry Research*. 2018, nr. 27, pp. 171–185.
180. VIVEKA, S., SHAMA, P., NAVEEN, S., LOKANATH, N.K., NAGARAJA, G.K. Design, synthesis, anticonvulsant and analgesic studies of new pyrazole analogues: A Knoevenagel reaction approach. In: *RSC Advances*. 2015, nr. 5, pp. 94786–94795.
181. СЮБАНУ, N., МАСАЕВ, F. Фармакологические аспекты некоторых продуктов дигидропиримидинового ряда. In: *EcoSoEn, Scientific Journal Economics, Social and Engineering Sciences*. 2021, nr. 3-4, Chisinau, Moldova, pp. 213-217. UDC: 669.715.
182. 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.

183. **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.
184. **СЮВАНУ, N.** Synthesis and activity 3,4-dihydropyrimidin-2-ones (thion). In: *International Medical Congress of Silesia*. 12-14 mai, 2021, Katowickachi, Poland, p. 37. ISBN 978-83-950834-4-0.
185. **ЧОБАНУ, Л., ЧОБАНУ, Н.** Биохимические аспекты сигнальных путей гормона роста. В: *Материалы III всероссийской конференции студентов и молодых ученых с международным участием “Естественно-научные основы медико-биологических знаний”*. 29 апреля, 2021, Рязань, Россия, с. 49. ISBN 978-5-8423-0212-3.
186. **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.
187. **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.
188. **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>.
189. **СЮВАНУ, N., МАСАЕВ, F.** Synthesis and activity of 3,4-dihydropyrimidin-2-ones(thiones) using various organic catalysts. In: *XXX Symposium BCADD-2024*. 31 July, 2024, Moscow, Russia, p. 24. <http://conf.2024/Symp.Bio/e-page.pdf>.
190. **СЮВАНУ, N., МАСАЕВ, 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, nr. 45(2), p. 38. ISSN 1812-5077. [file:///academia/conf.2021/conf.%20MinskFarmaceutica%20a%20Moldovei_nr_46\(2\).pdf](file:///academia/conf.2021/conf.%20MinskFarmaceutica%20a%20Moldovei_nr_46(2).pdf).

191. **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, nr. 45(2), p. 39. ISSN 1812-5077.
192. **CIOBANU, N.** Sinteza și activitatea unor derivați de dihidropirimidină cu folosire diverși catalizatori organici. In: *Conferința științifică studentescă cu participare internațională ediția LXXI-a.* 20 aprilie, 2022, Chisinau, Moldova, p. 405. ISBN 978-9975-76-394-3.
193. **ЧОБАНУ, Н., МАКАЕВ, Ф.** Materiale biodegradabile 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 КОМРАТСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА.* 11 февраля, 2022, Комрат, Молдова, с. 215-218. ISBN 978-9975-83-176-5.
194. **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 Комратского Государственного Университета.* 11 февраля, 2022, Комрат, Молдова, с. 311-313. ISBN 978-9975-83-176-5.
195. **CIOBANU, N., MACAEV, F., OCOPIAIA, N., OZOL, L.** Sinteza si activitatea biologica 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>.
196. **CIOBANU, N., MACAEV, F., OCOPIAIA, 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.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

МЕТОДЫ СИНТЕЗА И АНАЛИЗА ЗАМЕЩЕННЫХ ДИГИДРОПИРИМИДИН-5-КАРБОКСИЛАТОВ

Этил 6-метил-4-фенил-2-оксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат **7a**.



1) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида **3** и 4.5 мг (1 моль%) холин хлорида перемешивали при температуре 70-80⁰С в течение 1 часа, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 13 мг вещества **7a**. Выход 5%.

2) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида **3** и 45 мг (10 моль%) холин хлорида перемешивали при температуре 70-80⁰С в течение 1 часа, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 16 мг вещества **7a**, идентичного описанному выше. Выход 6%.

3) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида **3** и 69 мг (15 моль%) холин хлорида перемешивали при температуре 70-80⁰С в течение 1 часа, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 53 мг вещества **7a**, идентичного описанному выше. Выход 20%.

4) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида **3** и 135 мг (25 моль%) холин хлорида в 20 мл этанола кипятили в течение 1 часа, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 123 мг вещества **7a**, идентичного описанному выше. Выход 49%.

5) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида **3** и 135 мг (25 моль%) холин хлорида в 20 мл этанола кипятили в течение 4 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 198 мг вещества **7a**, идентичного описанному выше. Выход 77%.

6) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида **3** и 45 мг (5.5 моль%) эвтектической смеси **83** кипятили

в 5 мл этанола в течение 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 47 мг вещества **7a**, идентичного описанному выше. Выход 18%.

7) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида **3** и 81 мг (9 моль%) эвтектической смеси **83** кипятили в 5 мл этанола в течение 12 часов. оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 49 мг вещества **7a**, идентичного описанному выше. Выход 18%.

8) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида **3** и 84 мг (10 моль%) эвтектической смеси **83** кипятили в 3 мл воды в течение 22 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 65 мг вещества **7a**, идентичного описанному выше. Выход 25%.

9) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида **3** и 50 мг (5 моль%) эвтектической смеси **88** кипятили в 3 мл этанола в течение 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 47 мг вещества **7a**, идентичного описанному выше. Выход 25%.

10) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида **3** и 50 мг (5 моль%) эвтектической смеси **88** кипятили в 3 мл этанола в течение 12 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 50 мг вещества **7a**, идентичного описанному выше. Выход 25%.

11) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида **3** и 82 мг (10 моль%) эвтектической смеси **88** кипятили в 3 мл этанола в течение 16 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 65 мг вещества **7a**, что соответствует идентичного описанному выше. Выход 25%.

12) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида **3** и 25 мг (3 моль%) эвтектической смеси **89** кипятили в 3 мл этанола в течение 12 часов, оставили на ночь при комнатной температуре, на 15 часов. Отфильтровали 65 мг вещества **7a**, идентичного описанному выше варианту. Выход 22%.

13) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида **3** и 25 мг (3 моль%) эвтектической смеси **89** кипятили в 3 мл EtOAc в течение 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 138 мг вещества **7a**, и соответствует идентичного описанному выше. Выход 51%.

Этил 6-метил-4-фенил-2-тиоксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат 7b.



1) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины и 106 мг (0.001 моль) бензальдегида **27d** и 25 мг (4 моль%) ионной жидкости **73** в 20 мл этанола перемешивали при температуре 78°C в течение 16 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 33 мг вещества **7b**. Выход 13%.

2) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида **27d** и 95 мг (14 моль%) ионной жидкости **73** в 20 мл этанола облучали на ультразвуковой бане в течение 30 минут, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 130 мг вещества **7b**, идентичного описанному выше. Выход 45%.

3) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины и 106 мг (0.001 моль) бензальдегида **27d** и 100 мг (15 моль%) ионной жидкости **74** в 20 мл этанола перемешивали при температуре 78°C в течение 16 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 30 мг вещества **7b**. Выход 10%.

4) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины и 106 мг (0.001 моль) бензальдегида **27d** и 20 мг (3.5 моль%) ионной жидкости **75** в 20 мл этанола перемешивали при температуре 78°C 15 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 68 мг вещества **7b**. Выход 23%.

5) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины и 106 мг (0.001 моль) бензальдегида **27d** и 38 мг (6 моль%) ионной жидкости **75** в 20 мл этанола перемешивали при температуре 78°C 15 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 127 мг вещества **7b**. Выход 46%.

6) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины и 106 мг (0.001 моль) бензальдегида **27d** и 46 мг (7 моль%) ионной жидкости **75** в 20 мл этанола перемешивали при температуре 78°C в течение 20 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 137 мг вещества **7b**. Выход 49%.

7) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины и 106 мг (0.001 моль) бензальдегида **27d** и 32 мг (5 моль%) ионной жидкости **76** в 20 мл

этаноло перемешивали при температуре 78°C в течение 16 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 102 мг вещества **7b**. Выход 37%.

8) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины и 106 мг (0.001 моль) бензальдегида **27d** и 32 мг (5 моль%) ионной жидкости **76** в 20 мл этанола перемешивали при температуре 78°C в течение 22 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 158 мг вещества **7b**. Выход 58%.

9) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины и 106 мг (0.001 моль) бензальдегида **27d** и 48 мг (8 моль%) ионной жидкости **76** в 20 мл этанола перемешивали при температуре 78°C в течение 20 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 118 мг вещества **7b**. Выход 43%.

10) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины и 106 мг (0.001 моль) бензальдегида **27d** и 48 мг (8 моль%) ионной жидкости **76** в 20 мл этанола перемешивали при температуре 78°C в течение суток, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 136 мг вещества **7b**. Выход 49%.

11) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины и 106 мг (0.001 моль) бензальдегида **27d** и 48 мг (8 моль%) ионной жидкости **76** в 20 мл этанола перемешивали при температуре 78°C в течение 24 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 158 мг вещества **7b**. Выход 56%.

12) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины и 106 мг (0.001 моль) бензальдегида **27d** и 48 мг (8 моль%) ионной жидкости **76** в 20 мл этанола перемешивали при температуре 78°C в течение 30 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 160 мг вещества **7b**. Выход 58%.

13) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины и 106 мг (0.001 моль) бензальдегида **27d** и 81 мг (12 моль%) ионной жидкости **76** в 20 мл этанола перемешивали при температуре 78°C в течение 18 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 144 мг вещества **7b**. Выход 52%.

14) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины и 106 мг (0.001 моль) бензальдегида **27d** и 81 мг (12 моль%) ионной жидкости **76** в 20 мл этанола перемешивали при температуре 78°C в течение 22 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 174 мг вещества **7b**. Выход 63%.

15) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида и 40 мг (8 моль%) холин хлорида в 20 мл

этанол кипятили в течение 4 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 180 мг вещества **7b**, идентичного описанному выше. Выход 65%.

16) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида и 41 мг (6 моль%) эвтектической смеси **84** в 5 мл этанола кипятили в течение 12 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 146 мг вещества **7b**, идентичного описанному выше. Выход 53%.

17) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида и 65 мг (10 моль%) эвтектической смеси **84** в 10 мл этанола кипятили в течение 16 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 162 мг вещества **7b**, идентичного описанному выше. Выход 62%.

18) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида и 105 мг (15 моль%) эвтектической смеси **84** в 10 мл этанола кипятили в течение 20 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 190 мг вещества **7b**, идентичного описанному выше. Выход 69%.

19) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида и 200 мг (25 моль%) эвтектической смеси **84** в 10 мл этанола кипятили в течение 28 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 223 мг вещества **7b**, идентичного описанному выше. Выход 81%.

20) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида и 200 мг (25 моль%) эвтектической смеси **84** в 10 мл этанола кипятили в течение 16 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 230 мг вещества **7b**, идентичного описанному выше. Выход 82%.

21) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида и 200 мг (25 моль%) эвтектической смеси **84** в 10 мл этилацетата кипятили в течение 14 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 229 мг вещества **7b**, идентичного описанному выше. Выход 82%.

22) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида и 200 мг (25 моль %) эвтектической смеси **84** в 10 мл этилацетата кипятили в течение 20 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 225 мг вещества **7b**, идентичного описанному выше. Выход 81%.

23) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида и 200 мг (25 моль%) эвтектической смеси **84** в 10 мл этилацетата кипятили в течение 24 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 243 мг вещества **7b**, идентичного описанному выше. Выход 88%.

24) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида и 200 мг (25 моль%) эвтектической смеси **84** в 10 мл этилацетата кипятили в течение 28 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 262 мг вещества **7b**, идентичного описанному выше. Выход 95%.

25) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида и 150 мг (30 моль%) эвтектической смеси **90** в 5 мл этанола кипятили в течение 16 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 116 мг вещества **7b**, идентичного описанному выше. Выход 42%.

26) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида и 150 мг (30 моль%) эвтектической смеси **90** в 5 мл этанола кипятили в течение 22 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 182 мг вещества **7b**, идентичного описанному выше. Выход 66%.

27) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида и 150 мг (30 моль%) эвтектической смеси **90** в 5 мл этанола кипятили в течение 24 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 204 мг вещества **7b**, идентичного описанному выше. Выход 74%.

28) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида и 150 мг (30 моль%) эвтектической смеси **90** в 5 мл EtOAc кипятили в течение 14 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 105 мг вещества **7b**, идентичного описанному выше. Выход 38%.

29) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида и 150 мг (30 моль%) эвтектической смеси **90** в 5 мл EtOAc кипятили в течение 18 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 163 мг вещества **7b**, идентичного описанному выше. Выход 59%.

30) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида и 150 мг (30 моль%) эвтектической смеси **90** в 5 мл EtOAc кипятили в течение 20 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 174 мг вещества **7b**, идентичного описанному выше. Выход 63%.

31) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида и 95 мг (22 моль%) эвтектической смеси **96** в 5 мл этанола кипятили в течение 16 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 86 мг вещества **7b**, идентичного описанному выше. Выход 31%.

32) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида и 90 мг (21 моль%) эвтектической смеси **96** в 5 мл этанола кипятили в течение 22 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 168 мг вещества **7b**, идентичного описанному выше. Выход 61%.

33) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида и 90 мг (21 моль%) эвтектической смеси **96** в 5 мл этанола кипятили в течение 26 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 182 мг вещества **7b**, идентичного описанному выше. Выход 66%.

34) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида и 90 мг (21 моль%) эвтектической смеси **96** в 5 мл этилацетата кипятили в течение 28 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 215 мг вещества **7b**, идентичного описанному выше. Выход 78%.

35) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида и 100 мг (23 моль%) эвтектической смеси **96** в 5 мл этилацетата кипятили в течение 22 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 218 мг вещества **7b**, идентичного описанному выше. Выход 79%.

36) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида и 100 мг (23 моль%) эвтектической смеси **96** в 5 мл этилацетата кипятили в течение 26 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 245 мг вещества **7b**, идентичного описанному выше. Выход 88%.

37) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида и 51 мг (13 моль%) эвтектической смеси **97** в 5 мл этанола кипятили в течение 16 часов, оставили на ночь при комнатной

температуре. Отфильтровали 61 мг вещества **7b**, идентичного описанному выше. Выход 22%.

38) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида и 51 мг (13 моль%) эвтектической смеси **97** в 5 мл этанола кипятили в течение 20 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 63 мг вещества **7b**, идентичного описанному выше. Выход 23%

39) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида и 51 мг (13 моль%) эвтектической смеси **97** в 5 мл этанола кипятили в течение 22 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 124 мг вещества **7b**, идентичного описанному выше. Выход 45%

40) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида и 51 мг (13 моль%) эвтектической смеси **97** в 5 мл этанола кипятили в течение 26 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 190 мг вещества **7b**, идентичного описанному выше. Выход 69%

41) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида и 64 мг (16 моль%) эвтектической смеси **97** в 5 мл этанола кипятили в течение 28 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 226 мг вещества **7b**, идентичного описанному выше. Выход 82%.

42) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида и 32 мг (9 моль%) эвтектической смеси **97** в 5 мл этилацетата кипятили в течение 10 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 33 мг вещества **7b**, идентичного описанному выше. Выход 12%.

43) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида и 51 мг (13 моль%) эвтектической смеси **97** в 5 мл этилацетата кипятили в течение 26 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 152 мг вещества **7b**, идентичного описанному выше. Выход 55%.

44) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида и 64 мг (16 моль%) эвтектической смеси **97** в 5 мл этилацетата кипятили в течение 26 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 163 мг вещества **7b**, идентичного описанному выше. Выход 59%.

45) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида и 74 мг (18 моль%) эвтектической смеси **98** в 5 мл этанола кипятили в течение 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 80 мг вещества **7b**, идентичного описанному выше. Выход 29%.

46) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида и 98 мг (23 моль%) эвтектической смеси **98** в 5 мл этанола кипятили в течение 10 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 113 мг вещества **7b**, идентичного описанному выше. Выход 41%.

47) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида и 98 мг (23 моль %) эвтектической смеси **98** в 5 мл этанола кипятили в течение 14 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 121 мг вещества **7b**, идентичного описанному выше. Выход 44%.

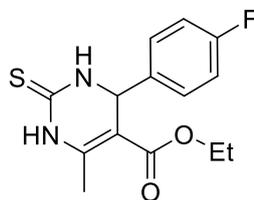
48) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида и 98 мг (23 моль %) эвтектической смеси **98** в 5 мл этанола кипятили в течение 20 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 144 мг вещества **7b**, идентичного описанному выше. Выход 52%.

49) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида и 123 мг (26 моль%) эвтектической смеси **98** в 5 мл этанола кипятили в течение 12 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 149 мг вещества **7b**, идентичного описанному выше. Выход 54%.

50) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 106 мг (0.001 моль) бензальдегида и 23 мг (7 моль%) эвтектической смеси **100** нагревали в течение 3 часов при температуре 105-120°C, остаток растворили в 2 мл кипящего этанола,

оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 168 мг вещества **7b**, идентичного описанному выше. Выход 61%.

Этил 6-метил-4-(4-фторфенил)-2-тиоксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат 9b.



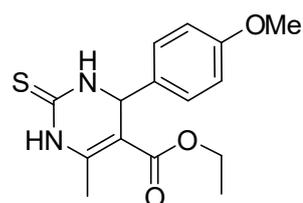
1) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 125 мг (0.001 моль) 4-фторбензальдегида и 59 мг (7 моль%) эвтектической смеси **84** в 10 мл этанола кипятили в течение 14 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 56 мг вещества **9b**, идентичного описанному выше. Выход 19%.

2) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 125 мг (0.001 моль) 4-фторбензальдегида и 59 мг (7 моль%) эвтектической смеси **84** в 10 мл этилацетата кипятили в течение 18 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 179 мг вещества **9b**, идентичного описанному выше. Выход 61%.

3) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 125 мг (0.001 моль) 4-фторбензальдегида и 53 мг (5 моль%) эвтектической смеси **96** в 4 мл этанола кипятили в течение 16 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 85 мг вещества **9b**, идентичного описанному выше. Выход 29%.

4) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 125 мг (0.001 моль) 4-фторбензальдегида и 53 мг (5 моль%) эвтектической смеси **96** в 4 мл этилацетата кипятили в течение 18 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 100 мг вещества **9b**, идентичного описанному выше. Выход 34%.

Этил 4-(4-метоксифенил)-6-метил-2-тиоксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат 28c



1) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины и 136 мг (0.0001 моль) 4-метоксибензальдегида **25i** и 25 мг (4.5 моль%) ионной жидкости **74** в 20 мл этанола перемешивали при температуре 78°C в течение 16 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 76 мг вещества **28с**. Выход 25%.

2) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины и 136 мг (0.0001 моль) 4-метоксибензальдегида **25i** и 50 мг (8 моль%) ионной жидкости **75** в 20 мл этанола перемешивали при температуре 78°C 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 86 мг вещества **28с**. Выход 29%.

3) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины и 136 мг (0.0001 моль) 4-метоксибензальдегида **25i** и 32 мг (5 моль%) ионной жидкости **76** в 20 мл этанола перемешивали при температуре 78°C сутки, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 209 мг вещества **28с**. Выход 68%.

4) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины и 136 мг (0.0001 моль) 4-метоксибензальдегида **25i** и 48 мг (7 моль%) ионной жидкости **76** в 20 мл этанола перемешивали при температуре 78°C 16 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 162 мг вещества **28с**. Выход 52%.

5) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины и 136 мг (0.0001 моль) 4-метоксибензальдегида **25i** и 64 мг (10 моль%) ионной жидкости **76** в 20 мл этанола перемешивали при температуре 78°C в течение 22 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 224 мг вещества **28с**. Выход 74%.

6) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 136 мг (0.0001 моль) 4-метоксибензальдегида **25i** и 35 мг (7.5 моль%) холин хлорида в 20 мл этанола кипятили в течение 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 199 мг вещества **28с**, идентичного описанному выше. Выход 65%.

7) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины и 136 мг (0.001 моль) 4-метоксибензальдегида **25i** и 41 мг (3.5 моль%) эвтектической жидкости **86** в 10 мл этанола перемешивали при температуре 78°C в течение 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 43 мг вещества **28с**, идентичного описанному выше. Выход 14%.

8) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины и 136 мг (0.001 моль) 4-метоксибензальдегида **25i** и 54 мг (4.5 моль%) эвтектической жидкости **86** в 10 мл этанола перемешивали при температуре 78°C в течение 20 часов,

оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 61 мг вещества **28с**, идентичного описанному выше. Выход 20%.

9) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины и 136 мг (0.001 моль) 4-метоксибензальдегида **25i** и 68 мг (5.5 моль%) эвтектической жидкости **86** в 10 мл этанола перемешивали при температуре 78°C в течение 18 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 193 мг вещества **28с**, идентичного описанному выше. Выход 63%.

10) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины и 136 мг (0.001 моль) 4-метоксибензальдегида **25i** и 41 мг (3.5 моль%) эвтектической жидкости **86** в 5 мл EtOAc перемешивали при температуре 78°C в течение 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 76 мг вещества **28с**, идентичного описанному выше. Выход 25%.

11) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины и 136 мг (0.001 моль) 4-метоксибензальдегида **25i** и 34 мг (3 моль%) эвтектической жидкости **90** в 5 мл этанола перемешивали при температуре 78°C в течение 18 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 98 мг вещества **28с**, идентичного описанному выше. Выход 32%.

12) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины и 136 мг (0.001 моль) 4-метоксибензальдегида **25i** и 68 мг (5.5 моль%) эвтектической жидкости **90** в 5 мл этанола перемешивали при температуре 78°C в течение 18 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 171 мг вещества **28с**, идентичного описанному выше. Выход 56%.

13) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины и 136 мг (0.001 моль) 4-метоксибензальдегида **25i** и 34 мг (3 моль%) эвтектической жидкости **90** кипятили в 5 мл EtOAc в течение 16 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 211 мг вещества **28с**, идентичного описанному выше. Выход 69%.

14) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины и 136 мг (0.001 моль) 4-метоксибензальдегида **25i** и 68 мг (5.5 моль%) эвтектической жидкости **90** кипятили в 5 мл EtOAc в течение 22 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 229 мг вещества **28с**, идентичного описанному выше. Выход 75%.

15) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины и 136 мг (0.001 моль) 4-метоксибензальдегида **25i** и 49 мг (4 моль%) эвтектической жидкости **93** в 5 мл EtOH кипятили в течение 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 67 мг вещества **28c**, идентичного описанному выше. Выход 22%.

16) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины и 136 мг (0.001 моль) 4-метоксибензальдегида **25i** и 65 мг (5.5 моль%) эвтектической жидкости **93** в 5 мл EtOH кипятили в течение 10 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 95 мг вещества **28c**, идентичного описанному выше. Выход 31%.

17) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины и 136 мг (0.001 моль) 4-метоксибензальдегида **25i** и 82 мг (8 моль%) эвтектической жидкости **93** в 5 мл EtOH кипятили в течение 12 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 101 мг вещества **28c**, идентичного описанному выше. Выход 33%.

18) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.010 моль) тиомочевины и 136 мг (0.001 моль) 4-метоксибензальдегида **25i** и 49 мг (4 моль%) эвтектической жидкости **93** в 5 мл EtOAc кипятили в течение 10 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 70 мг вещества **28c**, идентичного описанному выше. Выход 23%.

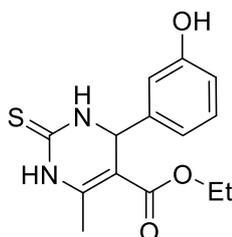
19) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины и 136 мг (0.001 моль) 4-метоксибензальдегида **25i** и 49 мг (4 моль%) эвтектической жидкости **93** в 5 мл EtOAc кипятили в течение 20 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 126 мг вещества **28c**, идентичного описанному выше. Выход 41%.

20) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины и 136 мг (0.001 моль) 4-метоксибензальдегида **25i** и 65 мг (5.5 моль%) эвтектической жидкости **93** в 5 мл EtOAc кипятили в течение 16 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 180 мг вещества **28c**, идентичного описанному выше. Выход 59%.

21) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 136 мг (0.001 моль) 4-метоксибензальдегида **25i** и 23 мг (3.5 моль%) эвтектической смеси **100** нагревали в течение 3 часов при температуре 105-120^oC, остаток растворили в 2 мл

кипящего этанола, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 128 мг вещества **28с**, идентичного описанному выше. Выход 42%

Этил 4-(3-гидроксифенил)-6-метил-2-тиоксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат
28к



1) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d**, 23 мг (3.5 моль%) ионной жидкости **70** в 20 мл этанола перемешивали при температуре 70-75°C 24 часа, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 76 мг (26%) вещества **28к**.

2) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 23 мг (3.5 моль%) ионной жидкости **70** перемешивали без растворителя при температуре 100°C в течении 8 часов и чистили колоночной хроматографией на 20 грамм силикагеля. Смесью гексан:эфир - (3:1) вымыли 121 мг (42%) вещества **28к**, идентичного описанному выше.

3) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** 12 мг (2 моль%) ионной жидкости **70** в 20 мл этанола облучали на ультразвуковой бане в течение 4 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 226 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 77%.

4) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 23 мг (3.5 моль%) ионной жидкости **74** в 20 мл этанола перемешивали при кипячении 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 25 мг (8.5%) вещества **28к**, идентичного описанному выше.

5) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d**, 38 мг (4 моль%) ионной жидкости **75** в 20 мл этанола перемешивали при кипячении 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 76 мг вещества **28к**. Выход 26%.

6) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d**, 50 мг (5 моль%) ионной жидкости **75** в 20 мл этанола перемешивали при кипячении 14 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 96 мг вещества **28к**. Выход 33%.

7) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d**, 50 мг (4 моль%) ионной жидкости **75** в 20 мл этанола перемешивали при кипячении 18 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 166 мг вещества **28к**. Выход 57%.

8) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 32 мг (4 моль%) ионной жидкости **76** в 20 мл этилацетата перемешивали при кипячении 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 111 мг (38%) вещества **28к**, идентичного описанному выше.

9) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 32 мг (4 моль%) ионной жидкости **76** в 20 мл этилацетата перемешивали при кипячении 18 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 164 мг (56%) вещества **28к**, идентичного описанному выше.

10) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 48 мг (4 моль%) ионной жидкости **76** в 20 мл этилацетата перемешивали при кипячении 20 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 173 мг (59%) вещества **28к**, идентичного описанному выше.

11) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 80 мг (8 моль%) ионной жидкости **76** в 20 мл этилацетата перемешивали при кипячении 16 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 161 мг (55%) вещества **28к**, идентичного описанному выше.

12) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 80 мг (8 моль %) ионной жидкости **76** в 20 мл этилацетата перемешивали при кипячении 20 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 184 мг (63%) вещества **28к**, идентичного описанному выше.

13) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 48 мг (4 моль%) ионной

жидкости **76** в 20 мл спирта перемешивали при кипячении 18 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 76 мг (26%) вещества **28к**, идентичного описанному выше.

14) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 65 мг (6.5 моль%) ионной жидкости **76** в 20 мл спирта перемешивали при кипячении 12 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 105 мг (36%) вещества **28к**, идентичного описанному выше.

15) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 65 мг (6.5 моль%) ионной жидкости **76** в 20 мл спирта перемешивали при кипячении 16 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 161 мг (55%) вещества **28к**, идентичного описанному выше.

16) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 65 мг (6.5 моль%) ионной жидкости **76** в 20 мл спирта перемешивали при кипячении 18 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 146 мг (50%) вещества **28к**, идентичного описанному выше.

17) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 97 мг (10 моль%) ионной жидкости **76** в 20 мл спирта перемешивали при кипячении 16 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 158 мг (54%) вещества **28к**, идентичного описанному выше.

18) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 97 мг (10 моль%) ионной жидкости **76** в 20 мл спирта перемешивали при кипячении 24 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 172 мг (59%) вещества **28к**, идентичного описанному выше.

19) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 97 мг (10 моль%) ионной жидкости **76** в 20 мл спирта перемешивали при кипячении 24 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 172 мг (59%) вещества **28к**, идентичного описанному выше.

20) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 48 мг (4 моль%) ионной жидкости **76** перемешивали при 100°C в течение 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 12 мг (4%) вещества **28к**, идентичного описанному выше.

21) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 33 мг (3.5 моль%) ионной жидкости **76** в 20 мл спирта облучали в ультразвуковой бане в течение 30 минут, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 188 мг (65%) вещества **28к**, идентичного описанному выше.

22) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 49 мг (4 моль%) эвтектической жидкости **93** в 5 мл EtOAc перемешивали при температуре 70-75°C 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 82 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 28%.

23) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 65 мг (5.5 моль%) эвтектической жидкости **93** в 5 мл EtOAc перемешивали при температуре 70-75°C 10 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 172 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 59%.

24) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 82 мг (6.5 моль%) эвтектической жидкости **93** в 5 мл EtOAc перемешивали при кипячении в течение 11 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 207 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 71%.

25) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 33 мг (3 моль%) эвтектической жидкости **93** в 5 мл EtOH перемешивали при кипячении в течение 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 55 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 19%.

26) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 49 мг (4 моль%) эвтектической жидкости **93** в 5 мл EtOH перемешивали при кипячении в течение 10 часов,

оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 143 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 49%.

27) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 65 мг (5.5 моль%) эвтектической жидкости **93** в 5 мл EtOH перемешивали при кипячении в течение 10 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 157 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 54%.

28) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 82 мг (6.5 моль%) эвтектической жидкости **93** в 5 мл EtOH перемешивали при кипячении в течение 16 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 198 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 68%.

29) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 51 мг (4 моль%) эвтектической жидкости **97** в 5 мл EtOH перемешивали при кипячении в течение 10 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 35 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 12%.

30) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 68 мг (5.5 моль%) эвтектической жидкости **97** в 5 мл EtOH перемешивали при кипячении в течение 10 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 67 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 23%.

31) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 68 мг (5.5 моль%) эвтектической жидкости **97** в 5 мл EtOH перемешивали при кипячении в течение 18 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 178 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 61%.

32) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 68 мг (5.5 моль%) эвтектической жидкости **97** в 5 мл EtOH облучали ультразвуком в течение 30 минут, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 236 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 81%.

33) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 34 мг (3 моль%) эвтектической жидкости **97** в 5 мл EtOAc перемешивали при кипячении в течение 9 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 20 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 7%.

34) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 51 мг (4 моль%) эвтектической жидкости **97** в 5 мл EtOAc перемешивали при кипячении в течение 9 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 38 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 13%.

35) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 51 мг (4 моль%) эвтектической жидкости **97** в 5 мл EtOAc перемешивали при кипячении в течение 16 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 140 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 48%.

36) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 64 мг (5.5 моль%) эвтектической жидкости **97** в 5 мл EtOAc перемешивали при кипячении в течение 16 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 143 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 48%.

37) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 85 мг (6.5 моль%) эвтектической жидкости **97** в 5 мл EtOAc перемешивали при кипячении в течение 16 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 149 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 51%.

38) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 102 мг (9 моль%) эвтектической жидкости **97** в 5 мл EtOAc перемешивали при кипячении в течение 16 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 154 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 53%.

39) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 74 мг (6 моль%) эвтектической жидкости **98** в 5 мл EtOH перемешивали при кипячении в течение 10 часов,

оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 35 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 12%.

40) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 98 мг (8 моль%) эвтектической жидкости **98** в 5 мл EtOH перемешивали при кипячении в течение 16 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 111 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 38%.

41) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 98 мг (8 моль%) эвтектической жидкости **98** в 5 мл EtOH перемешивали при кипячении в течение 22 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 123 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 42%.

42) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 49 мг (4 моль%) эвтектической жидкости **98** в 5 мл EtOAc перемешивали при кипячении в течение 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 123 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 42%.

43) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 74 мг (6 моль%) эвтектической жидкости **98** в 5 мл EtOAc перемешивали при кипячении в течение 10 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 110 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 38%.

44) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 98 мг (8 моль%) эвтектической жидкости **98** в 5 мл EtOAc перемешивали при кипячении в течение 10 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 173 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 59%.

45) Смесь 130 мг (0.01 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.01 моль) тиомочевины, 122 мг (0.01 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 123 мг (10 моль%) эвтектической жидкости **98** в 5 мл EtOAc перемешивали при кипячении в течение 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 210 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 72%.

46) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 23 мг (3.5 моль%) эвтектической смеси **100**. Полученную смесь перемешивали при температуре 105-120°C в течение 4 часов до образования коричневого цвета кристаллического продукта, который экстрагировали этилацетатом, промывали водой. Экстракт сушили над безводным сульфатом натрия. Методом колоночной хроматографии с 20 г SiO₂ (60/230μ) элюированием смесью этилацетата и петролейного эфира (25:75) получено 88 мг (30%) монастрола **28к**.

47) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 28 мг (3 моль%) эвтектической смеси **101** и 5 мл этанола перемешивали при температуре 80-85 °C в течение 15 часов, затем обработали аналогично методу 25. Получили 196 мг вещества **28к** идентичного описанному выше. Выход 67%. Удельное вращение $[\alpha]_D^{20} +0.832$ (с 0.0133, MeOH). На основе литературных данных [9] значение удельного вращения для энантиомера S-монастрола составляет $[\alpha]_D^{20} +1.1$ (с 0.007, MeOH) и что указывало на то, что оптическая чистота нашего продукта составила 76%.

48) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 29 мг (5 моль%) лимонной кислоты **102** в 5 мл EtOH перемешивали при кипячении в течение 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 140 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 48%.

49) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 38 мг (6.5 моль%) лимонной кислоты **102** в 5 мл EtOH перемешивали при кипячении в течение 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 181 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 62%.

50) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 20 мг (3.5 моль%) галактуроновой кислоты **103** в 5 мл EtOH перемешивали при кипячении в течение 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 82 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 28%.

51) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.010 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 20 мг (3.5 моль%)

галактуроновой кислоты **103** в 5 мл EtOH облучали на ультразвуковой бане в течение 30 минут, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 23 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 8%.

52) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 20 мг (3.5 моль%) галактуроновой кислоты **103** в 5 мл EtOAc перемешивали при кипячении в течение 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 82 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 28%.

53) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 6 мг низкометоксилированного пектина **104** в 5 мл EtOAc перемешивали при кипячении в течение 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 210 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 72%.

54) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 6 мг низкометоксилированного пектина **104** в 5 мл EtOH перемешивали при кипячении в течение 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 231 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 79%. Этанольный раствор после фильтрации упарили, остаток промыли эфиром, высушили и использовали повторно.

55) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 54 мг (5 моль%) эвтектической жидкости **86** в 5 мл EtOAc перемешивали при температуре 70-75°C 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 166 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 57%.

56) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 68 мг (5.5 моль%) эвтектической жидкости **86** в 5 мл EtOAc перемешивали при температуре 70-75°C 14 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 193 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 66%.

57) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 27 мг (2.5 моль%) эвтектической жидкости **86** в 5 мл EtOH перемешивали при температуре 70-75°C 8 часов,

оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 55 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 19%.

58) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 41 мг (3.5 моль%) эвтектической жидкости **86** в 5 мл EtOH перемешивали при температуре 70-75°C 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 57 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 20%.

59) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 54 мг (4.5 моль%) эвтектической жидкости **86** в 5 мл EtOH перемешивали при температуре 70-75°C 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 158 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 54%.

60) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 68 мг (5.5 моль%) эвтектической жидкости **86** в 5 мл EtOH перемешивали при температуре 70-75°C 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 181 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 62%.

61) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 68 мг (5.5 моль%) эвтектической жидкости **86** в 5 мл EtOH перемешивали при температуре 70-75°C в течение 16 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 196 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 67%.

62) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 34 мг (3 моль%) эвтектической жидкости **90** в 5 мл EtOH перемешивали при кипячении в течение 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 196 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 67%.

63) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 41 мг (3.5 моль%) эвтектической жидкости **90** в 5 мл EtOH перемешивали при кипячении в течение 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 50 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 17%.

64) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 68 мг (5.5 моль%) эвтектической жидкости **90** в 5 мл EtOH перемешивали при кипячении в течение 12 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 123 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 42%.

65) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 86 мг (8 моль%) эвтектической жидкости **90** в 5 мл EtOH перемешивали при кипячении в течение 12 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 190 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 65%.

66) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 103 мг (10 моль%) эвтектической жидкости **90** в 5 мл EtOH перемешивали при кипячении в течение 24 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 219 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 75%.

67) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 34 мг (3 моль%) эвтектической жидкости **90** в 5 мл EtOAc перемешивали при кипячении в течение 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 51 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 18%.

68) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 41 мг (3.5 моль%) эвтектической жидкости **90** в 5 мл EtOAc перемешивали при кипячении в течение 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 59 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 20%.

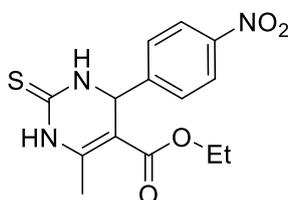
69) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 68 мг (5.5 моль%) эвтектической жидкости **90** в 5 мл EtOH перемешивали при кипячении в течение 16 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 58 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 20%.

70) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 86 мг (8 моль%) эвтектической жидкости **90** в 5 мл EtOAc перемешивали при кипячении в течение 12 часов,

оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 76 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 26%.

71) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 103 мг (10 моль%) эвтектической жидкости **90** в 5 мл EtOH перемешивали при кипячении в течение 22 часа, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 184 мг вещества **28к**, идентичного описанному выше. Выход 63%.

Этил 6-метил-4-(4-нитрофенил)-2-тиоксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат **26о**.



1) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 151 мг (0.001 моль) 3-нитробензальдегида и 26 мг (2.2 моль %) эвтектической смеси **96** в 5 мл этанола кипятили в течение 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 16 мг вещества **26о**. Выход 5%.

2) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 151 мг (0.001 моль) 3-нитробензальдегида и 26 мг (2.2 моль%) эвтектической смеси **96** в 5 мл этанола кипятили в течение 26 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 157 мг вещества **26о**. Выход 49%.

3) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 151 мг (0.001 моль) 3-нитробензальдегида и 40 мг (3.5 моль%) эвтектической смеси **96** в 5 мл этанола кипятили в течение 12 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 80 мг вещества **26о**. Выход 25%.

4) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 151 мг (0.001 моль) 3-нитробензальдегида и 40 мг (3.5 моль%) эвтектической смеси **96** в 5 мл этанола кипятили в течение 15 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 93 мг вещества **26о**. Выход 29%.

5) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 151 мг (0.001 моль) 3-нитробензальдегида и 40 мг (3.5 моль%) эвтектической смеси **96** в 5

мл этанола кипятили в течение 18 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 228 мг вещества **26о**. Выход 71%.

6) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 151 мг (0.001 моль) 3-нитробензальдегида и 40 мг (3.5 моль%) эвтектической смеси **96** в 5 мл этилацетата кипятили в течение 16 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 221 мг вещества **26о**. Выход 69%.

7) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 151 мг (0.001 моль) 3-нитробензальдегида и 40 мг (3.5 моль%) эвтектической смеси **96** в 5 мл этилацетата кипятили в течение 20 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 241 мг вещества **26о**. Выход 75%.

Этил 6-метил-4-(2-фторфенил)-2-тиоксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат
32с.



1) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 124 мг (0.001 моль) 2-фторбензальдегида и 60 мг (10 моль%) эвтектической смеси **83** в 10 мл этанола кипятили в течение 12 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 61 мг вещества **32с**, идентичного описанному выше. Выход 22%.

2) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 124 мг (0.001 моль) 2-фторбензальдегида и 60 мг (10 моль%) эвтектической смеси **83** в 10 мл этанола кипятили в течение 18 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 86 мг вещества **32с**, идентичного описанному выше. Выход 31%.

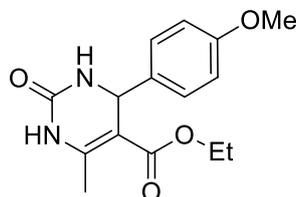
3) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 124 мг (0.001 моль) 2-фторбензальдегида и 95 мг (14 моль%) эвтектической смеси **83** в 3 мл воды кипятили в течение 26 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 130 мг вещества **32с**, идентичного описанному выше. Выход 47%.

4) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 124 мг (0.01 моль) 2-фторбензальдегида и 49 мг (8 мол%) эвтектической смеси **88** в 3 мл EtOH кипятили в течение 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 27 мг вещества **32с**, идентичного описанному выше. Выход 9%.

5) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 125 мг (0.001 моль) 2-фторбензальдегида и 49 мг (8 моль%) эвтектической смеси **88** в 3 мл EtOH кипятили в течение 12 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 65 мг вещества **32c**, идентичного описанному выше. Выход 22%.

6) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 125 мг (0.001 моль) 2-фторбензальдегида и 82 мг (12 моль%) эвтектической смеси **88** в 3 мл EtOH кипятили в течение 24 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 138 мг вещества **32c**, идентичного описанному выше. Выход 47%.

Этил 6-метил-4-(4-метоксифенил)-2-оксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат 32d.



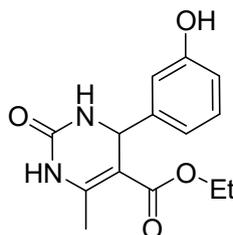
1) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 136 мг (0.001 моль) 4-метоксибензальдегида и 57 мг (7 моль%) эвтектической смеси **83** в 10 мл этанола кипятили в течение 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 26 мг вещества **32d** идентичного описанному выше. Выход продукта составил 9%.

2) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 136 мг (0.001 моль) 4-метоксибензальдегида и 57 мг (7 моль%) эвтектической смеси **83** в 10 мл этанола кипятили в течение 16 часов, затем оставили на ночь при комнатной температуре (соответствует 16 часам). Отфильтровали 75 мг вещества **32d** идентичного описанному выше. Выход продукта составил 26%.

3) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 136 мг (0.001 моль) 4-метоксибензальдегида и 80 мг (10 моль%) эвтектической смеси **83** в 5 мл воды кипятили в течение 16 часов, затем оставили на ночь при комнатной температуре (что соответствует 16 часам). Отфильтровали на бумажном фильтре 90 мг вещества **32d** идентичного вещества, описанному в предыдущем варианте. Выход продукта составил 31%.

Этил
карбоксилат **71**

4-(3-гидроксифенил)-6-метил-2-оксо-3,4-дигидропиримидин-5-



1) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d**, 23 мг (2.5 моль%) ионной жидкости **70** в 20 мл этанола перемешивали при температуре 70-75°C 24 часа. Растворитель отгоняли при пониженном давлении водоструйного насоса, остаток чистили на колонке с силикагелем. Получили 25 мг вещества **71**. Выход 9%.

2) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 23 мг (2.5 моль%) ионной жидкости **70** перемешивали без растворителя при температуре 100°C в течении 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 55 мг (20%) вещества **71**, идентичного описанному выше.

3) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** 12 мг (1.5 моль%) ионной жидкости **70** в 20 мл этанола облучали на ультрозвуковой бане в течение 4 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 91 мг вещества **71**, идентичного описанному выше. Выход 33%.

4) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d**, 25 мг (2.5 моль%) ионной жидкости **75** в 20 мл этанола перемешивали при кипячении в течение 18 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 168 мг вещества **71**. Выход 61%.

5) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d**, 40 мг (4 моль%) ионной жидкости **75** в 20 мл этанола перемешивали при кипячении в течение 18 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 179 мг вещества **71**. Выход 65%.

6) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 33 мг (3.5 моль%) ионной жидкости **76** в 20 мл спирта кипятили в течение 18 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 91 мг (33%) вещества **28к**, идентичного описанному выше.

7) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 48 мг (5 моль%) ионной жидкости **76** в 20 мл спирта кипятили в течение 16 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 116 мг (42%) вещества **28к**, идентичного описанному выше.

8) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 48 мг (5 моль%) ионной жидкости **76** в 20 мл спирта кипятили в течение 20 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 136 мг (49%) вещества **28к**, идентичного описанному выше.

9) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d** и 66 мг (6.5 моль%) ионной жидкости **76** в 20 мл спирта кипятили в течение 16 часов. Растворитель отгоняли при пониженном давлении водоструйного насоса, остаток чистили на колонке с силикагелем. Смесью гексан:эфир, (2:1) вымыли 152 мг (55%) вещества **28к**, идентичного описанному выше.

10) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d**, 57 мг (6 моль%) эвтектической смеси **83** в 5 мл этанола перемешивали при кипячении 12 часа, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 61 мг вещества **71**, идентичного описанному выше. Выход 22%.

11) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d**, 57 мг (6 моль%) эвтектической смеси **83** в 5 мл этилацетата кипятили 16 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 72 мг вещества **71**, идентичного описанному выше. Выход 28%.

12) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d**, 49 мг (5 моль%) эвтектической смеси **88** в 5 мл EtOH кипятили 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 39 мг вещества **71**, идентичного описанному выше. Выход 14%.

13) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d**, 49 мг (5 моль%) эвтектической смеси **88** в 5 мл EtOH кипятили 16 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 78 мг вещества **71**, идентичного описанному выше. Выход 28%.

14) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d**, 33 мг (3.5 моль%) эвтектической смеси

88 в 5 мл EtOAc кипятили 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 39 мг вещества **71**, идентичного описанному выше. Выход 14%.

15) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d**, 49 мг (5 моль%) эвтектической смеси **88** в 5 мл EtOAc кипятили 10 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 102 мг вещества **71**, идентичного описанному выше. Выход 37%.

16) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d**, 82 мг (8 моль%) эвтектической смеси **88** в 5 мл EtOAc кипятили 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 143 мг вещества **71**, идентичного описанному выше. Выход 52%.

17) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d**, 62 мг (6.5 моль%) эвтектической смеси **92** в 5 мл этанола перемешивали при кипячении 12 часа, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 61 мг вещества **71**, идентичного описанному выше. Выход 22%.

18) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d**, 62 мг (6.5 мол %) эвтектической смеси **92** в 5 мл EtOAc перемешивали при кипячении 16 часа, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 77 мг вещества **71**, идентичного описанному выше. Выход 28%.

19) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d**, 29 мг (3 моль%) эвтектической смеси **93** в 5 мл этанола перемешивали при кипячении 8 часа, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 39 мг вещества **71**, идентичного описанному выше. Выход 14%.

20) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d**, 45 мг (5 моль%) эвтектической смеси **93** в 5 мл этанола перемешивали при кипячении 10 часа, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 102 мг вещества **71**, идентичного описанному выше. Выход 37%.

21) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d**, 74 мг (7.5 моль%) эвтектической смеси **93** в 5 мл этанола перемешивали при кипячении 18 часа, оставили на ночь при комнатной

температуре. Отфильтровали 144 мг вещества **71**, идентичного описанному выше. Выход 52%.

22) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d**, 45 мг (5 моль%) эвтектической смеси **93** в 5 мл EtOAc перемешивали при кипячении 16 часа, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 86 мг вещества **71**, идентичного описанному выше. Выход 31%.

23) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 122 мг (0.001 моль) 3-гидроксибензальдегида **27d**, 74 мг (7.5 моль %) эвтектической смеси **93** в 5 мл EtOAc перемешивали при кипячении 16 часа, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 155 мг вещества **71**, идентичного описанному выше. Выход 56%.

Методика повторного использования 25 моль% холин хлорида в синтезе этил дигидропиримидин-5-карбоксилата **26o**

1) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 151 мг (0.001 моль) 3-нитробензальдегида и 140 мг (25 моль%) холин хлорида в 20 мл этанола кипятили в течение 4 часов. Оставили на ночь при комнатной температуре. Желтого цвета кристаллы отфильтровали. Получили 257 мг вещества **26o**. $T_{пл.} = 198-199^{\circ}C$ (EtOH). Выход 80%.

2) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 151 мг (0.001 моль) 3-нитробензальдегида добавили к этанольному маточному раствору от первого цикла и кипятили в течение 4 часа. Оставили на ночь при комнатной температуре. Жёлтого цвета кристаллы отфильтровали. Получили 254 мг вещества **26o**. $T_{пл.} = 198-199^{\circ}C$ (EtOH). Выход 79%.

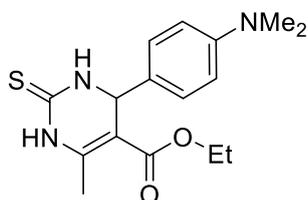
3) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 151 мг (0.001 моль) 3-нитробензальдегида добавили к этанольному маточному раствору от второго цикла и кипятили в течение 8 часов. Оставили на ночь при комнатной температуре. Жёлтого цвета кристаллы отфильтровали. Получили 250 мг вещества **26o**. $T_{пл.} = 198-199^{\circ}C$ (EtOH). Выход 78%.

4) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 151 мг (0.001 моль) 3-нитробензальдегида добавили к этанольному маточному раствору от третьего цикла и кипятили в течение 8 часов. Оставили на ночь при комнатной температуре.

Жёлтого цвета кристаллы отфильтровали. Получили 243 мг вещества **26o**. $T_{пл.} = 197-199^{\circ}C$ (EtOH). Выход 76%.

5) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 60 мг (0.001 моль) мочевины, 151 мг (0.001 моль) 3-нитробензальдегида добавили к этанольному маточному раствору от четвертого цикла и кипятили в течение 12 часов. Оставили на ночь при комнатной температуре. Жёлтого цвета кристаллы отфильтровали. Получили 240 мг вещества **26o**. $T_{пл.} = 197-198^{\circ}C$ (EtOH). Выход 75%.

Этил 6-метил-4-(4-диметиламинофенил)-2-тиоксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат **78**



1) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины и 149 мг (0.001 моль) 4-диметиламинобензальдегида и 52 мг (5 моль%) эвтектической смеси **88** в 5 мл этанола кипятили в течение 8 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 29 мг вещества **78**, идентичного описанному выше. Выход 9%.

2) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины и 149 мг (0.001 моль) 4-диметиламинобензальдегида и 52 мг (5 моль%) эвтектической смеси **88** в 5 мл этилацетата кипятили в течение 16 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 83 мг вещества **78**, идентичного описанному выше. Выход 26%.

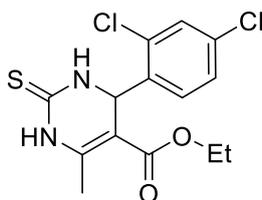
3) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины и 149 мг (0.001 моль) 4-диметиламинобензальдегида и 58 мг (5.5 моль%) эвтектической смеси **89** в 5 мл этанола кипятили в течение 16 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 99 мг вещества **78**, идентичного описанному выше. Выход 31%.

4) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины и 149 мг (0.001 моль) 4-диметиламинобензальдегида и 58 мг (5 моль%) эвтектической смеси **89** в 5 мл этилацетата кипятили в течение 16 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 93 мг вещества **78**, идентичного описанному выше. Выход 29%.

5) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины и 149 мг (0.001 моль) 4-диметиламинобензальдегида и 53 мг (5 моль%) эвтектической смеси **96** в 5 мл этанола кипятили в течение 12 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 67 мг вещества **78**, идентичного описанному выше. Выход 22%.

6) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины и 149 мг (0.001 моль) 4-диметиламинобензальдегида и 53 мг (5 моль%) эвтектической смеси **96** в 5 мл этанола кипятили в течение 18 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 172 мг вещества **78**, идентичного описанному выше. Выход 57%.

Этил **6-метил-4-(2,4-дихлорфенил)-2-тиоксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат 80.**



1) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 174 мг (0.001 моль) 2,4-дихлорбензальдегида и 52 мг (4.5 моль%) эвтектической смеси **96** в 5 мл этанола кипятили в течение 10 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 89 мг вещества **80**, идентичного описанному выше. Выход 27%.

2) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 174 мг (0.001 моль) 2,4-дихлорбензальдегида и 52 мг (4.5 моль%) эвтектической смеси **96** в 5 мл этанола кипятили в течение 24 часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 122 мг вещества **80**, идентичного описанному выше. Выход 37%.

3) Смесь 130 мг (0.001 моль) ацетоуксусного эфира, 76 мг (0.001 моль) тиомочевины, 174 мг (0.001 моль) 2,4-дихлорбензальдегида и 50 мг (11 моль%) эвтектической смеси **100** нагревали в течение 3 часов при температуре 105-120⁰С, остаток растворили в 2 мл кипящего этанола, оставили на ночь при комнатной температуре. Отфильтровали 190 мг вещества **80**, идентичного описанному выше. Выход 55%.

ДИПЛОМЫ КОНФЕРЕНЦИИ И ИННОВАЦИОННЫХ ВЫСТАВОК





ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

**БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ДИПЛОМ

НАГРАЖДАЕТСЯ

Чобану Наталья Георгиевна

за 1 место среди молодых ученых на секции "Химические науки,
молекулярная медицина, нормальная и патологическая физиология,
фармакология" 87й Всероссийской научной конференции студентов и
молодых ученых с международным участием "Вопросы теоретической и
практической медицины"

уникальный номер: 44b7d9f0-da76-11ec-bbb2-00262d0c4073_7

г. Уфа, 19 мая 2022 г.

Ректор,
член-корреспондент РАН



В.Н.Павлов



DIPLOMA DE EXCELENȚĂ DE GRADUL II nr. CSS-S21-2



se acordă Dnei/Dlui Ciobanu Natalia
pentru prezentarea la **CONFERINȚA ȘTIINȚIFICĂ STUDENȚEASCĂ**
cu participare internațională, Ediția a LXXI-a, a comunicării cu titlul
Sinteza și activitatea unor derivați de dihidropirimidină cu
folosire diverși catalizatori organici



în secția Cercetarea științifică în cadrul studiilor superioare de doctorat,
ciclul III, din perspectiva realizării politicii naționale de cercetare și dezvoltare

7 credite ECTS

20 aprilie 2022


Eduard COROPCEAN
prof. univ., dr., **Rector al UST**




Viorica ANDRIUȚHI, prof. univ., dr. hab.,
Director al Școlii Doctorale

**«Бөбек»
Жалпыұлттық қозғалысы»
заңды тұлғалардың
қауымдастық
нысанындағы бірлестігі**

Қазақстан Республикасы, 010000,
Астана қ., Е-49 көшесі, 23
e-mail: bobek.org.kz@gmail.com
сайт: www.bobek-kz.com



**Объединение юридических лиц
в форме ассоциации
«Общенациональное движение
«Бөбек»**

Республика Казахстан, 010000,
г. Астана, улица Е-49, 23
e-mail: bobek.org.kz@gmail.com
сайт: www.bobek-kz.com

Исх.№ 1201/а
От 15.05.2023

Поздравляем!!!

**Уважаемый(-ая) Наталия Чиобану!
Вы – лучший педагог – 2023**

**Только наука питает учебный процесс и
делает высоким качество подготовки
специалистов**

**Ваша работа была принята к публикации во
IV номере научно-педагогических работников
Содружества Независимых Государств «Лучший педагог – 2023».
С уважением, организационный комитет**

**диплом II степени
заключительная конференция в городах Астана/Ташкент/ Бишкек.**

Новые возможности продуктов дегидропиримидинового ряда

**Примечание: РАЗДЕЛ 2: косметическая химия - это наука о
строении и свойствах веществ, используемых в косметических
целях, о способах получения косметических средств и о влиянии
этих средств на кожу, волосы, ногти человека**



Руководитель



Е.М. Абиев

исп.: Есім Е.
тел.: 8701 4751638
эл. пошта: bobek.org.kz@mail.ru
Instagram: @uzdk.student



Медаль международного конкурса
«ЛУЧШИЙ МОЛОДОЙ УЧЕНЫЙ ГОДА»

II

CHIOBANU NATALYA
MOLDOVA USM







Universitatea
Ștefan cel Mare
Suceava

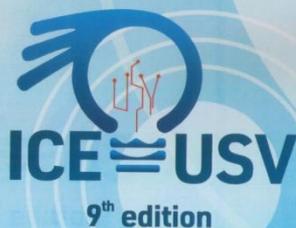


BRONZE MEDAL

International Fair of Innovation
and Creative Education
for Youth

is awarded to

23 - 25 MAY, 2025



SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF MONASTROLL

authors:

Natalia CHIOBANU

from **Moldova State University, Institute of Chemistry, Republic of Moldova**

Faculty of Electrical Engineering
and Computer Science
Suceava, 2025

Rector,
Professor **Mihai DIMIAN**





Universitatea
Ștefan cel Mare
Suceava

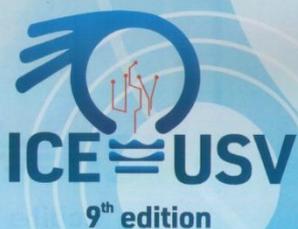


BRONZE MEDAL

International Fair of Innovation
and Creative Education
for Youth

is awarded to

23 - 25 MAY, 2025



BIOACTIVITY OF 3,4-DIHYDROPYRIMIDINE-2-(TI)S

authors:

Natalia CHIOBANU, Fliur MACAEV

from **Moldova State University, Institute of Chemistry, Republic of Moldova**

Faculty of Electrical Engineering
and Computer Science
Suceava, 2025

Rector,
Professor **Mihai DIMIAN**



ДЕКЛАРАЦИЯ ОБ ОТВЕТСТВЕННОСТИ

Нижеподписавшаяся, заявляю под личную ответственность, что материалы, представленные в докторской диссертации, являются результатом личных научных исследований и разработок. Осознаю, что в противном случае, буду нести ответственность в соответствии с действующим законодательством.

Чобану Наталья Георгиевна



CV AVTORA

Имя, Фамилия, Отчество: Чобану Наталья

Дата и место рождения: 9 июля 1973, г. Яловень

Гражданство: Республика Молдова

ORSID: 0000-0002-1321-9277

Образование:

- Высшее, Технологический институт пищевой промышленности, г. Одесса, Украина – Факультет Технология пищевая, 1990-1995, специальность Зерновая промышленность;
- Superioare, Universitatea de Stat din Moldova – Facultatea de drept, 2003-2007, specialitatea drept civil;
- Superioare, Universitatea Libera Internationala din Chisinau – Facultatea Biomedicina, 2012-2016, specialitatea Tehnologia Farmaceutica;
- Masterat, Universitatea Liberă Internațională din Moldova – Facultatea Biomedicina, 2016-2018, specialitatea Tehnologia preparatelor industrial;
- Masterat, Universitatea Liberă Internațională din Moldova – Facultatea Psihologie, 2019-2020, specialitatea Instruire pedagogica;
- Doctorat, Centrul de Instruire Universitară, Postuniversitară și Perfecționare al A.Ș.M., 2018-2025, specialitatea - chimie, calificarea - chimie organică.

Область научных знаний: sinteza dihidropirimidin-5-carboxilaților substituiți, inclusiv heterociclici, biologic activi din substanțele disponibile comercial.

Активность профессиональная:

- Universitatea Libera Internationala din Chisinau, lector universitar, metodist catedrei Tehnologia și Analiza Produselor Medicamentoase și Cosmetice, Facultatea Biomedicina si Ecologie, 2016-2018;
- Institutul de Chimie, cercetător științific, 2018-2025.

Участие национальное и международное:

- 2024-2027. Studiul metaboliților secundari din surse locale naturale și exploatarea potențialului lor aplicativ bazat pe extinderea diversității moleculare cu multiple funcționalități. (MetNatVal). Republica Moldova.

- 2020-2023. Proiect de cercetare aplicată „Materiale hibride funcționalizate cu grupări carboxil pe bază de metaboliți vegetali cu activitate împotriva agenților patogeni umani și dăunătorilor agricoli” în cadrul programului de stat. Republica Moldova.
- 2015-2018. Proiect instituțional de cercetare aplicată „Apa ca mediu pentru construirea substanțelor chimioterapeutice”. Republica Moldova.
- 2011-2014. Proiect instituțional de cercetare fundamentală „Cercetări privind sinteza structurală și stereoselectivă a compușilor organici polifuncționali, inclusiv a celor, care conțin azot, cu diverse proprietăți utile pentru industria farmaceutică și agricultură.” Republica Moldova.
- 2016-2018. Proiect internațional bilateral de cercetare aplicată „Sinteza și evaluarea in vitro/in vivo a unor noi conjugate cu activitate antimicrobiană”. Program de cooperare științifică și tehnică între Academia de Științe a Moldovei și Agenția Națională pentru Cercetare și Inovare din România (ANCSI).

Участие в научных форумах:

- Международная конференция, посвященная 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» «Современные достижения фармацевтической науки и практики». Витебск, Республика Беларусь, 31 октября 2019.
- V Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки». Уфа, Россия, 16-19 мая 2020.
- IV Международная научно-практическая конференция «Лекарства - человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств». Харьков, Украина, 12-13 марта 2020.
- Самарская международная медицинская научная конференция (SIMS 2020). Самара, Россия, 14 октября 2020.
- VII Международная молодежная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы современного материаловедения». Уфа, Россия, 29-30 октября 2020.
- IV Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород - и азотсодержащих биологически активных соединений». Уфа, Россия, 18-21 ноября 2020.
- International Medical Congress of Silesia. Katowickachi, Poland, 12-14 of mai 2021.

- MOSA CONFERENCE 2021 „Bio-medical innovation and emerging technoques in digital health”. Maastricht University (the Netherlands) and Hasselt University (Belgium), 21-23 of june 2021.
- XXVII Symposium on Bioinformatics and Computer-Aided Drug. Moscova, Rusia, 5-8 aprilie 2021.
- III Всероссийская конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Естественно-научные основы медико-биологических знаний». Рязань, Россия, 29 апреля 2021.
- II Всероссийская молодежная научно-практическая конференция «Вершины науки – покорять молодым! Современные достижения химии в работах молодых ученых». Уфа, Россия, 25-28 мая 2021.
- III Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE». Harcov, Ucrane, 7 september 2022.
- International conference modern problems of theoretical and experimental chemistry devoted to the 90th anniversary of academician Rafiga Aliyeva. Baku, Azerbaijan, 29-30 september 2022.
- XXVIII Symposium on Bioinformatics and Computer-Aided Drug Discovery (BCADD-2022). Москва, Россия, 20 апреля – 26 мая 2022.
- XXVIII Всероссийская конференция молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины – 2022». Москва, Россия, 24-26 марта 2022.
- Достижения молодых ученых: химические науки. VII Всероссийская (заочная) молодежная конференция. Уфа, Россия, 19–20 мая 2022.
- XXIX Symposium on Bioinformatics and Computer-Aided Drug Discovery. Moscow, Russia, 26 aprilie 2023.
- VIII Междисциплинарной конференции "Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии". Санкт-Петербург, Россия, 24-27 апреля 2023.
- RSU, Research Week. Riga, Latvia, 29-31 martie 2023.
- 14th International conference on biological and medical sciences, ICBMS23. Budapest, Hungary, 15-16 iulie 2023.
- Конференция с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины - 2023». Санкт-Петербург, Россия, 1-28 апреля 2023.

- Международнй конкурс для научно-педагогических работников «Лучший педагог СНГ – 2023», Общенациональное движение Бабек. Астана, Казахстан, 10 мая 2023.
- Конкурс ежегодный «ЛУЧШИЙ НАУЧНЫЙ СОТРУДНИК - 2023» содружества независимых государств. Астана, Казахстан, 3 ноября 2023.
- XXX Symposium BCADD-2024. Moscow, Russia, 31 iulie 2024.
- VIII-lea Târg Internațional de Inovare și Educație creativă pentru tineret (ICE-USV). Suceava, România, 31 mai - 2 iunie 2024.
- XIII Всероссийская научная конференция с международным участием и школа молодых ученых «Химия и технология растительных веществ». Сыктывкар, Россия, 28 мая – 1 июня 2024.
- MOSA CONFERENCE 2021 „Bio-medical innovation and emerging technoques in digital health”. Maastricht University (the Netherlands) and Hasselt University (Belgium), 21-23 iunie 2021.
- II Science and Technology Center in Ukraine (STCU). „How has human transformed science”. Webinar series to Promote Responsible Science. Azerbaijan & Georgia, 1-29 june 2021.
- Вестник Башкирского государственного медицинского университета. Уфа, Россия, 16-17 мая 2022.
- Conferința științifică cu participare internațională „UNIVERSITAS EUROPAEA: spre o societate a cunoașterii prin europenizare și globalizare”. ULIM, Chișinău, Moldova, 7-8 noiembrie 2019.
- International Conference achievements and perspectives of modern chemistry dedicated to the 60th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry. Chisinau, Moldova, 9-10 octombrie 2019.
- Conferință științifică cu participare internațională «Universitas europaea: towards a knowledge-based society through europeanisation and globalisation». ULIM, Chișinău, Moldova, 16 octombrie 2020.
- Conferința științifico-practică cu participare internațională cu genericul: „Perspective în cercetarea produselor farmaceutice de origine sintetică și naturală”. Chișinău, Moldova, 31 ianuarie 2021.
- Conferința științifică studentească cu participare internațională ediția LXXI-a. Chisinau, Moldova, 20 aprilie 2022.

- Международная научно-практическая конференция «Наука. Образование. Культура», «Știință. Educație. Cultură», посвященная 31-ой годовщине Комратского государственного университета. Комрат, RM, 11 февраля 2022.
- Conferința: Universitas Europaea: Towards a knowledge-based society through europeanisation and globalization. ULIM, Chisinau, 17-20 octombrie 2022.
- Conferința științifică națională cu participare internațională „Integrare prin Cercetare și Inovare”, dedicată Zilei Internaționale a Științei pentru Pace și Dezvoltare. USM, Chisinau, Rep. Moldova, 9-10 noiembrie 2023.
- Conferința științifico-practică internațională „Instruire prin cercetare pentru o societate prosperă”, Ediția a-X-a. UPS, Chisinau, RM, 18-19 martie 2023.
- Международная научно-практическая конференция «Наука. Образование. Культура», посвященная 32-ой годовщине Комратского государственного университета. КГУ, Комрат, Молдова, 10 февраля 2023.
- Conferința științifică națională cu participare internațională „Integrare prin Cercetare și Inovare”. USM, Chisinau, RM, 7-8 noiembrie 2024.
- Congresul internațional cercetare-inovare-antreprenoriat inovativ. Chisinau, Rep. Moldova, 17-18 mai 2024.
- Conferința științifică națională cu participare internațională „Integrare prin Cercetare și Inovare”. USM, Chisinau, RM, 7-8 noiembrie 2024.
- Conferința științifică cu participare internațională „Obținerea și cercetarea farmaceutică a unor noi molecule și produse farmaceutice cu potențial terapeutic”. Chisinau, RM, 31 ianuarie 2020.
- Conferința științifică a doctoranzilor Tendințe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători, ediția a VIII-a. Chisinau, RM, 10 iunie 2019.
- Conferința științifică a studenților-doctoranzi Tendințe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători. Universitatea Dumitru Cantemir, Chisinau, RM, 10 iunie 2020.
- Natural sciences in the dialogue of Generations, The National Conference with international participation, edition VI. Chisinau, Moldova, 14-15 septembrie 2023.
- Scientific seminar: Advanced materials to reduce the impact of toxic chemicals on the environment and health. Chisinau, RM, 23 septembrie 2023.
- Natural sciences in the dialogue of generations, ed.VII. Chisinau, Rep. Moldova, 12-13 septembrie 2024.

- 10th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics MSCMP-2024. Chisinau, Rep. Moldova, 1 octombrie 2024.
- Natural sciences in the dialogue of generations, ed.VII. Chisinau, Rep. Moldova, 12-13 septembrie 2024.

Публикации научных и научно-методических материалов: 7 статей, 55 материала научных сообществ.

Награды, упоминания, отличия, почетные звания и т.д.:

- Participarea la expozitii: nationale-4, internationale -6. Doua medalii de argint, trei medalii de bronz. Diploma de gradul I pentru raportul la conferinta « Достижения молодых ученых: химические науки VII Всероссийской (заочной) молодежной конференции», Ufa, Rusia. Diploma de gradul II pentru raportul la conferinta «Лучший педагог СНГ – 2023», «Общенациональное движение Бабек», Astana, Казахстан. Diploma de gradul III, conferința «Лучший молодой учёный года – 2022», Astana, Kazakhstan. Diplomă de Excelență de gradul II pentru raportul la conferinta științifică studentască cu participare internațională ediția LXXI-a, Chisinau, Moldova.

Знание языков: румынский-хорошо, русский-отлично, английский-хорошо.

Адрес: MD-2028; Institutul de Chimie, str. Academiei, 3, Chișinău, MD

Телефон: +373 69283227

E-mail: karkuianat@mail.ru

Pentru realizarea acestei lucrări exprim sincere și cele mai mari mulțumiri conducătorului meu științific D-lui Macaev Fliur.

Țin să aduc mulțumirile mele colaboratorilor Institutului de Chimie Universității de Stat a Moldovei și Universității Catolice din Leuven, Belgia, Institutului de Genetică, Fiziologie și Protecția Plantelor din Republica Moldova, Universității “Aristotel” din Salonic, Grecia, care au participat la realizarea acestei lucrări.

За поддержку и помощь в выполнении данной работы хочу выразить свою искреннюю признательность моему научному руководителю Макаеву Флюру Зайнутдиновичу.

А также всем сотрудникам Института Химии Государственного Университета Молдовы, Католического Университета Лювена, Бельгия, Института генетики, физиологии и защиты растений Республики Молдова, Университета «Аристотель» города Салоники, Греция, участвовавших в выполнении данной работы.