

Invenția se referă la chimia organică și poate fi utilizată în elaborarea remediilor antifungice noi.

Obiectul invenției constă în metoda de sinteză a cromenei (1).

Sunt cunoscuți derivați ai 1,2,4-triazolului, viniltriazolilcetone, produșii condensării aldolice a triazolilcetonelor cu aldehidele aromatice, care posedă o activitate fungicidă și de reglare a creșterii plantelor [1, 2].

Reacția de condensare aldolică are loc cu participarea derivaților aldehidei salicilice în două direcții principale: prima – cu formarea izomerilor E/Z, a doua - cu formarea 1-benzopiranului nesaturat cunoscut sub denumirea de cromen.

În literatura de specialitate este descrisă metoda de obținere a cromenelor cu utilizarea bromalilsulfonilbenzenului și a substratului fenolic în calitate de materii prime și a carbonatului de cesiu în calitate de catalizator. Conform acestei metode reacția decurge în acetonitril, sub atmosferă de azot, la temperatura camerei și agitare continuă. După terminarea reacției solventul se înlătură la evaporatorul rotativ, după care la produsul obținut se adaugă apa deionizată și soluția apoasă se supune extracției triple cu diclormetan. Extractul obținut ulterior se deshidratează asupra sulfatului de sodiu anhidru și se concentrează la evaporatorul rotativ. Reziduul astfel obținut se supune cromatografierii pe coloană umplută cu silicagel cu utilizarea în calitate de eluent a amestecului de acetat de etil și hexan [3].

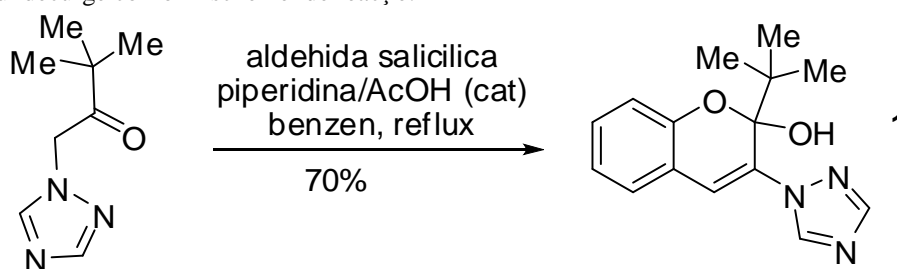
Dezavantajele principale ale metodei date sunt: utilizarea reagenților costisitori, necesitatea creării condițiilor speciale cu participarea gazelor inerte, complexitatea purificării produsului final.

Reprezentanții acestei clase de compuși cu fragmentul triazolic în structura lor nu au fost descriși anterior în literatura de specialitate.

Problema pe care o rezolvă invenția revendicată constă în elaborarea unui procedeu simplu de sinteză a cromenului (1) care conține inelul triazolic cu excluderea necesității efectuării reacției în atmosferă de azot și purificării produsului prin cromatografie pe coloană.

Esența invenției revendicate constă în aceea că se propune un compus nou 2-terț-butil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2H-cromen-2-ol, care manifestă activitate antifungică. Se propune și un procedeu de obținere a acestuia, care include interacțiunea unei părți molare de 3,3-dimetil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-onă cu 1,1 părți molare de aldehida salicilică la fierbere, timp de 5 ore, a amestecului în benzen în prezența unor cantități catalitice de piperidină și acid acetic, cu distilarea azeotropă a apei formate, după răcire rămășițele de catalizatori se extrag cu apă, solventul se înlătură prin distilare, iar reziduul se recrystalizează din eter dietilic. Temperatura de topire a compusului fiind de 150...151°C.

Procedeeul decurge conform schemei de reacție:



Avantajele procedeeului propus sunt: accesibilitatea reagenților aplicați, convenabilitatea metodei de sinteză și simplitatea metodei de purificare a produsului final prin cristalizare.

Exemplu de realizare a invenției

În calitate de compus inițial în sinteza compusului revendicat se utilizează cetona - 3,3-dimetil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-onă [Brevet de invenție MD 4505 B1 2017.08.31].

La soluția alcătuită din 1,67 g (0,01 mol) triazolil-cetonă - 3,3-dimetil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-onă și 1,34 g (0,011 mol) aldehida salicilică în 30 mL benzen se adaugă în cantități catalitice piperidină 0,043 g (0,0005 mol) și acid acetic 0,105 g (0,0017 mol). Amestecul se fierbe timp de 5 ore (controlat periodic cu ajutorul CSS) cu distilarea azeotropă a apei formate, folosind aparatul Dean-Stark, apoi soluția de benzen se răcește până la temperatura camerei, rămășițele de catalizatori se extrag cu apă, apoi soluția benzenică a produsului final se usucă cu Na₂SO₄. Solventul se distilează, iar reziduul se recrystalizează din eter dietilic.

Randamentul reacției este de 70% (2,1 g), p.t.= 150...151°C.

Structura compusului 1 este confirmată pe baza analizei elementelor: C₁₅H₁₇N₃O₂, M = 271.31.

Calculat,(%): C, 66,41; H, 6,32; N, 15,49.

Găsit,(%): C, 67,3; H, 6,00; N, 14,82. IR (ν, cm⁻¹): 653,6; 673,8; 749,8; 758,9; 875,2; 997,5; 1062,1; 1125,7; 1155,9; 1233,3; 1284,3; 1411,7; 1459,0; 1485,0; 1508,6; 1631,2; 2977,8; 3068,7.

Spectrul RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 8,69 s (1H, 1,2,4-triazol); 8,18 s (1H, 1,2,4-triazol); 8,0 s (1H, OH); 7,28 dd (1H, J=7,4 Hz; J=0,8 Hz); 7,25 td (1H, J=7,8 Hz; J=1,4 Hz); 7,10 s (1H, vinil); 6,917 td (1H, J=7,4 Hz; J=0,8 Hz); 6,89 d (1H, J=8,2 Hz); 0,74 s (9H, Bu).

Spectrul RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 152,9 (benzen); 151,8 (triazol); 145,1 (triazol); 131,1 (benzen); 129,8 (vinil); 128,3 (benzen); 121,4 (benzen); 123,3 (vinil); 118,7; 114,8 (benzen); 103,8 (quad.C); 42,9 (quad.C); 24,6 ((CH₃)₃). Structura obținută fiind confirmată prin datele IR, RMN și analiza cu raze X.

Activitatea fungicidă a compusului obținut a fost evaluată conform metodei descrise în literatură [Haroun M., Tratat C., Tsolaki E., & Geronikaki A. Thiazole-based thiazolidinones as potent antimicrobial agents. Design, synthesis and biological evaluation. *Combinatorial chemistry & high throughput screening*, 2016, 19(1), pag. 51-57]. Astfel, a fost depistat că activitatea fungicidă față de *Aspergillus fumigatus* și *Aspergillus niger* este de 7 de ori mai mare decât cea a fungicidului de referință – ketoconazol. Față de *Trichoderma viride* și *Penicillium ochrochloron* activitatea este de 20 ori mai mare decât cea a ketoconazolului.

Tabel

Concentrațiile fungicide minime (MFC) ale compusului de studiu față de cele ale compușilor de referință

Tulpina	MFC, mg/mL		
	2-terț-butil-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-2 <i>H</i> -cromen-2-ol	Ketoconazol	Bifonazol
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0.075	0.50	0.20
<i>Aspergillus niger</i>	0.075	0.50	0.20
<i>Trichoderma viride</i>	0.075	1.50	0.20
<i>Penicillium ochrochloron</i>	0.075	1.50	0.25