

CZU: 547.853.05

SELECTAREA METODEI OPTIMALE PENTRU SINTEZA DIHIDROPIRIMIDIN-2-ONELOR (THIONE) FOLOSIND DIVERȘI CATALIZATORI**SELECTION OF THE OPTIMAL METHOD FOR THE SYNTHESIS OF DIHYDROPYRIMIDIN-2-ONES (THIONES) USING VARIOUS CATALYSTS**Natalia CIOBANU^{1*}, Elena GORINCIOI¹, Natalia OCOPNAIA², Liudmila OZOL²¹Universitatea de Stat din Moldova, ²Universitatea Liberă Internațională din MoldovaAutor corespondent*: karakuinat@mail.ru

Rezumat. Recent, numărul publicațiilor despre chimia 3,4-dihidropirimidinelor obținute prin condensare în condițiile reacției Biginelli a crescut semnificativ. Acest lucru se datorează nu numai disponibilității dihidropirimidinelor, ci și manifestării lor a unei game largi de activități farmacologice: analgezice, anticancerigene, antifungice etc. Această lucrare oferă un stimulent pentru căutări ulterioare pentru noi compuși din seria dihidropirimidinelor și studiul lor. . .

Relevanța pirimidinelor este bine cunoscută datorită gamei lor largi de activități biologice datorită diferitelor fragmente farmacoforice ale structurilor lor constitutive. Întrucât joacă un rol important în viața umană, iar utilizarea lor în domeniul cercetării medicamentelor a stimulat extinderea gamei de metode de producție sintetică, disponibilitatea lor în laborator și transformările lor chimice, mai ales în condiții de respect pentru protecția ecologie și mediu în general. Experimentele au explorat cataliza și rolul acesteia, caracteristicile lor de mediu, poluarea, deșeurile și costurile, precum și aplicarea acestor concepte la sinteza dihidropirimidinelor și, ca membru important al acestei serii, monastrol. Monastrol, sintetizat printr-o reacție Biginelli cu trei componente într-o etapă în prezența diferiților catalizatori biodisponibili și biodegradabili, prezintă un interes semnificativ în tratamentul cancerului. Monastrol și compușii înrudiți care leagă alte proteine decât tubulina pot avea mai puțină toxicitate și mai puține efecte secundare decât agenții de legare a tubulinei utilizați în prezent.

Cuvinte-cheie. Dihidropirimidinele, monastrol, oximonastrol, reacția Biginelli, lichide ionice.

Summary. Recently, the number of publications on the chemistry of 3,4-dihydropyrimidines obtained by condensation under Biginelli reaction conditions has increased significantly. This is due not only to the availability of dihydropyrimidines, but also to their manifestation of a wide range of pharmacological activities: analgesic, anticancer, antifungal, etc. This work provides an incentive for further searches for new compounds of the dihydropyrimidine series and their study.

The relevance of pyrimidines is well known due to their wide range of biological activities due to the different pharmacophoric fragments of their constituent structures. Since they play an important role in human life, and their use in the field of drug research has stimulated the expansion of the range of synthetic production methods, their availability in the laboratory and their chemical transformations, especially in conditions of respect for the protection of ecology and the environment in general. The experiments explored catalysis and its role, their environmental characteristics, pollution, waste and costs, and the application of these concepts to the synthesis of dihydropyrimidines and, as an important member of this series, monastrol. Monastrol, synthesized by a one-step three-component Biginelli reaction in the presence of various bioavailable and biodegradable

catalysts, is of significant interest in cancer treatment. Monastrol and related compounds that bind proteins other than tubulin may have less toxicity and fewer side effects than currently used tubulin-binding agents.

Key words. Dihydropyrimidines, monastrol, oxymonastrol, Biginelli reaction, ionic liquids.

INTRODUCERE

Recent, numărul publicațiilor despre chimia 3,4-dihidropirimidinelor obținute prin condensare în condițiile reacției Biginelli a crescut semnificativ. Acest lucru se datorează nu numai disponibilității dihidropirimidinelor, ci și manifestării lor a unei game largi de activități farmacologice: analgezice, anticancerigene, antifungice etc. Această activitate oferă un stimulent pentru căutări ulterioare pentru noi compuși din seria dihidropirimidinelor și studiul lor.

Relevanța pirimidinelor este bine cunoscută datorită gamei lor largi de activități biologice datorită diferitelor fragmente farmacoforice ale structurilor lor constitutive. Întrucât joacă un rol important în viața umană, iar utilizarea lor în domeniul cercetării medicamentelor a stimulat extinderea gamei de metode sintetice de producție, disponibilitatea în laborator și transformările chimice ale acestora, mai ales în condiții de respect pentru protecția ecologiei și a mediului în general. Experimentele au explorat cataliza și rolul acestora, caracteristicile lor de mediu, poluarea, deșeurile și costurile și aplicarea acestor concepte la sinteza dihidropirimidinelor și, ca membru important al acestei serii, monastrol. Monastrol, sintetizat printr-o reacție Biginelli cu trei componente într-o etapă în prezența diferiților catalizatori biodisponibili și biodegradabili, prezintă un interes semnificativ în tratamentul cancerului. Monastrol și compușii înrudiți care leagă alte proteine decât tubulina pot avea mai puțină toxicitate și mai puține efecte secundare decât substanțele care leagă tubulina utilizate în prezent.

SCOPUL LUCRĂRII

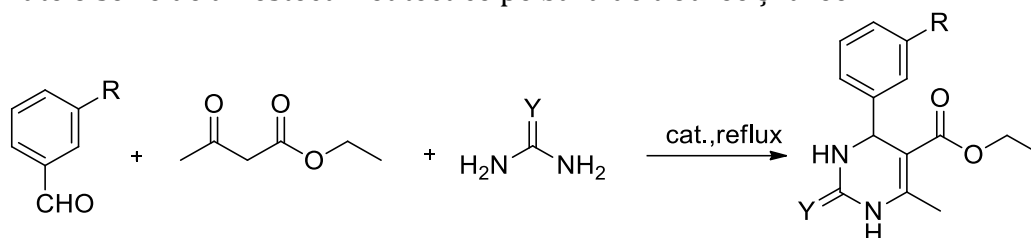
În sinteza dihidropirimidinelor, scopul este de a selecta reactivi și de a testa diferiți catalizatori și condiții, în special în dezvoltarea strategiilor de abordare a condițiilor catalitice ecologice pentru utilizare ulterioară în lucrare. Aliajele eutectice pot servi ca alternativă la catalizatorii moderni toxici și scumpi pentru o astfel de sinteză.

MATERIAL ȘI METODE

Pentru a efectua sinteze în condițiile reacției Biginelli, s-au luat în cantități echimolare benzaldehide, acetoacetat de etil și tiouree sau uree. Reacțiile au fost efectuate în prezența catalizatorilor de amestecuri eutectice de ES (0,5 mmol%), la $T = 79^{\circ}\text{C}$ timp de 5,5-7,5 ore, în alcool etilic. Rezultatele acestor lucrări au dat randamente bune de produse, cu simplitate a reacțiilor și în condiții de reacție destul de blânde. Identificarea structurii chimice a produselor a fost efectuată folosind metode fizico-chimice moderne de analiză. Punctele de topire au fost determinate pe o etapă de încălzire Boetius. Spectrele IR au fost înregistrate pe un spectrofotometru FT-IR Perkin Elmer Spectrum 100. Spectrele ^1H , ^{13}C și ^{15}N RMN au fost înregistrate pe un spectrometru Avance III Bruker 400 (400, 100 și 40,5 MHz) în DMSO-d_6 . Deplasările chimice sunt raportate pe scara δ în ppm, raportat la semnalele TMS. Atribuirea semnalelor în spectrele ^{13}C RMN a fost efectuată folosind experimentele $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ DEPT, $^1\text{H}/^1\text{H}$ COSY – 45, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ HMQC, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ HMBC, $^1\text{H}/^1\text{H}$ NOESY, $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ HMQC și $^1\text{H}/^1\text{H}$ HMBC/1. Evoluția reacțiilor a fost monitorizată prin TLC pe plăci de Silufol, dezvoltare cu o lampă UV ($\lambda_{\text{max}} = 254$ sau 365 nm) și prin pulverizare cu o soluție apoasă acidă de sulfat de ceriu (III) sau o soluție 20% de KMnO_4 .

REZULTATE

Unul dintre produșii importanți ai reacției cu trei componente în condițiile reacției Biginelli este monastrolul (etil-6-metil-4-(3-hidroxifenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidină-5-carboxil). Pentru a studia activitatea catalizatorului au fost sintetizate o serie de amestecuri eutectice pe bază de tiouree și uree.


1,2 3,4 5-8
Figura 1. Schema de preparare a dihidropirimidinelor (5-8).

R: H (1), OH(2); Y: O(3), S (4);

5: Y=O, R=H; 6: Y=O, R=OH; 7: Y= S, R=H; 8: Y= S, R=OH

S-au obținut amestecuri eutectice (bromură de acid 3-vinil-imidazolil acetic: tiouree)(A) și respectiv bromură de acid (3-vinil-imidazolil acetic: uree) (B).

Tabelul 1 . Prepararea dihidropirimidinetionelor.

Nu.	Reactive adehidic	reactiv Y	produs	Catalizator:		R,%	t, ora
				A= []	B= []		
				ES	raport		
1	1	3	5	B	1:1	29,0	5.5
2	1	3	5	B	unsprezece	11.0	5.5
3	2	3	6	B	1:2	54,0	6
4	2	3	6	B	1:2	28.0	6.0
5	1	4	7	A	1:1	14.3	7
6	1	4	7	A	1:1	11.0	7.5
7	2	4	8	A	1:2	16.0	7.5
8	2	4	8	A	1:2	33.0	7.5

Amestecuri eutectice au fost sintetizate în proporții de săruri de imidazoliu și tiouree sau uree, cum ar fi (1:1) și (1:2) și utilizate în reacție pentru a obține dihidropirimidine precum monastrol și oximonastrol (etil-6-metil-4-(3-hidroxifenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxil).

Rezultatele comparative ale sintezei folosind catalizatori eutectici (bromură de acid 3-vinil-imidazolil acetic: tiouree) și (bromură de acid 3-vinil-imidazolil acetic: uree) în raport de 1:1 și 1:2 sunt prezentate în tabelul 1.

CONCLUZII

Obținerea oximonastrolului (etil-6-metil-4-(3-hidroxifenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxil) în condiții identice este mai eficientă decât obținerea monastrolului: sinteza se desfășoară mai rapid în timp iar randamentul produsului final

este mai mare. Avantajele metodei propuse sunt: disponibilitatea reactivilor utilizați, simplitatea metodei de sinteză și purificare a produsului final, respectarea principiilor teoretice ale ecologiei moderne, caracteristicile abordării maxime a condițiilor catalitice favorabile mediului. Producția de oximonastrol în condiții identice este mai eficientă decât producerea de monastrol: sinteza se desfășoară mai rapid în timp și randamentul produsului final este mai mare.

BIBLIOGRAFIE.

1. MAYER, T. U. et al. *Small Molecule Inhibitor of Mitotic Spindle Bipolarity Identified in a Phenotype-Based Screen*. Science, 1999, vol. 286, p. 971-974.
2. *Dihydropyrimidinones as Potent Anticancer Agents*. 2023, Editors: Mashooq Ahmad Bhat, Muneeb U. Rehman, Amita Verma, Elsevier, 2023, 279 pag.
3. BIGINELLI, P. *Aldehyde-urea derivatives of aceto- and oxaloacetic acids*. Gazz. Chim. Ital., 1893, vol. 23, p. 360-413.
4. MALIGA, Z. et al. *Evidence that monastrol is an allosteric inhibitor of the mitotic kinesin Eg5*. Chem. Biol., 2000, vol. 9, p. 989-996.

ORCID-ul autorilor

Natalia Ciobanu <https://orcid.org/0000-0002-1321-9277>

Elena Gorincioi <https://orcid.org/0000-0002-5087-2777>