SINTEZA COMPUŞILOR BIOLOGIC ACTIVI PE BAZA NITROFURANTOINEI

Mihaela HARUȚA, Facultatea de Chimie şi Tehnologie Chimică

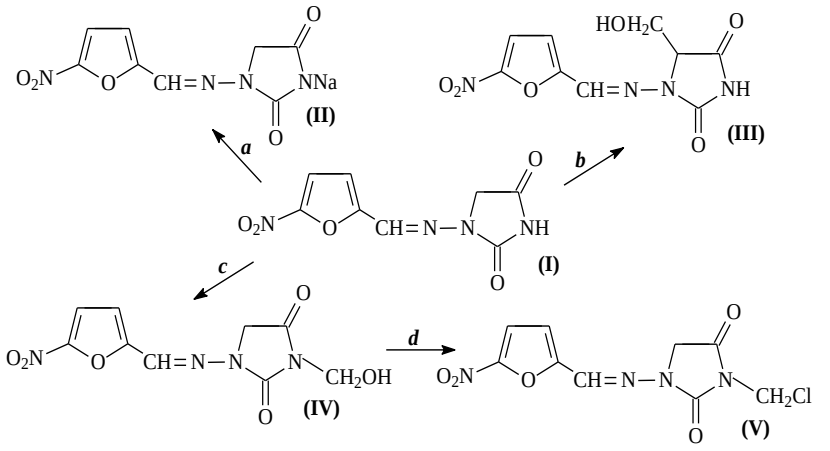
The present work is dedicated to methods of synthesis of new substances with potential biological activity, what could be used as drugs for different diseases, also for establish relation between structure of substances and biological activity. Furane derivatives are well known as pharmaceutical preparation, in special the derivatives of 5-nitro-2-furaldehide, which are characterized by a large spectrum of antimicrobial activity. At the same time, drugs based of furan has low toxicity, they are stable and are obtained by relative simple method from different easy accessible raw material.

În ultimii ani, o atenție deosebită este acordată sintezei substanțelor cu activitate biologică, ce pot fi utilizate ca erbicide, fungicide, nematocide, bactericide, sau ca preparate medicinale la tratarea diferitelor maladii. Derivații 5-nitrofurancarbaldehidei (5-nitrofurfuralul) prezintă un interes deosebit în calitate de preparate farmaceutice,

care se caracterizează printr-un spectru larg de activitate antimicrobiană, antiviralã şi bactericidă [1]. Studiul literaturii de specialitate arată că derivaţii 3-N-alchilaţi ai 1-[(5-nitrofuran-2-ilmetilen)-amino]-imidazolidin-2,4-dionei (furantoină) manifestă activitate biologică sporită [2].

Preparatele pe baza 5-nitrofurfuralului se caracterizează printr-o toxicitate mică, sunt stabili şi se obţin prin metode relativ simple din materii prime uşor accesibile în Republica Moldova.

Prezintă interes sinteza unor compuşi noi pe baza nitrofurantoinei, în care se păstrează partea activă a moleculei, ceea ce ar mări şansele de a obţine compuşi biologic activi accesibili. Din furantoină **(I)** au fost obţinuţi compuşii **(II-V)** care s-au utilizat ca substanţe iniţiale pentru sinteza unui şir de derivaţi potenţial biologic activi conform schemei:



***a*-CH_3ONa, CH_3OH, *b*- $CH_2=O$, *DMF*,**
c*- $CH_2=O$, H_2O, *d*- PCl_5, *DMF

Sarea alcalină a furantoinei **(II)** se obţine în mediu inert la tratare cu hidroxid sau alcoxid de sodiu la temperatura camerei [3].

La tratarea (I) cu formalină în dimetilformamidă, în prezenţa piperidinei şi prelucrarea ulterioară cu o cantitate echivalentă de acid acetic glacial, se obţine derivatul 5-hidroximetil **(III).**

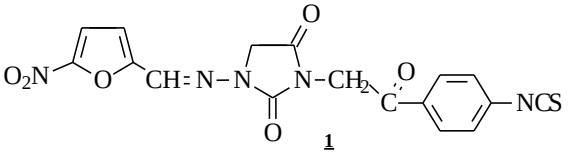
Efectuarea acestei reacţii în mediu apos schimbă mecanismul reacţiei şi condensarea decurge la atomul de azot, cu formarea derivatului 3-hidroximetil **(IV).**

La tratarea (IV) cu pentaclorură de fosfor în DMF la temperatura camerei, are loc formarea derivatului halogenat (V). Produsul obținut a fost separat din mediul de reacție prin diluare cu apă, cu un randament de cca 92%.

Introducerea grupei funcționale NCS în inelul furanic sau în sistemul ce conține inelul furanic permite sinteza, printr-o simplă adiție nucleofilă, a unui număr mare de compuşi noi din clasa tioureelor care pot avea activitate biologică pronunțată.

Cu acest scop, s-a efectuat reacția dintre sarea de sodiu a furadoninei cu *p*-izotiocianato-α-bromacetofenona în cantități echimolare, la temperatura camerei în DMF.

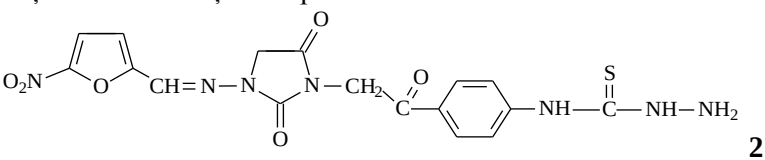
S-a obținut un produs cristalin gălbui cu punct înalt de topire, insolubil în apă, dar solubil în cloroform şi DMF. Alchilarea a decurs cu un randament de 90%.



1

În spectrul IR al produsului 3-[2-(4-izotiocianato-fenil)-2-oxo-etil]-1-[(5-nitro-furan-2-ilmetilen)-amino]-imidazolin-2,4-diona se observă benzile intense de absorbție, caracteristice grupărilor carbonilice şi izotiocianice: ν (C=O) 1728 cm^{-1} şi ν (-NCS) 2100 cm^{-1}, iar a grupării C-O-C din inelul furanic la ν =1097-1018 cm^{-1}.

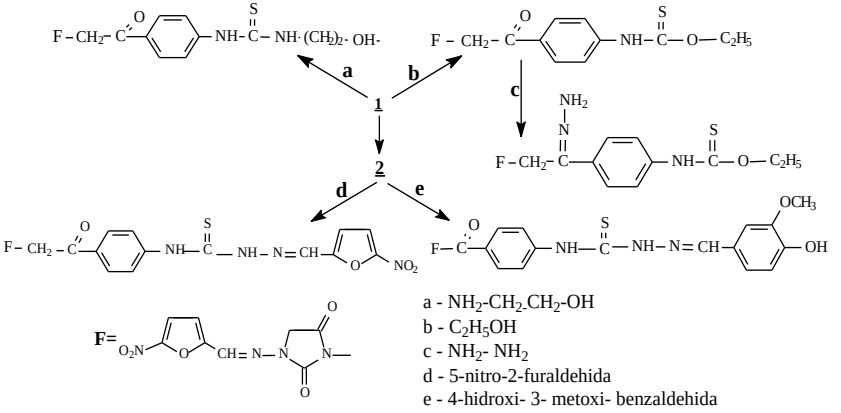
La tratarea **1** cu hidrazină, are loc o reacție de adiție nucleofilă în condiții blânde cu obținerea produsului **2**:



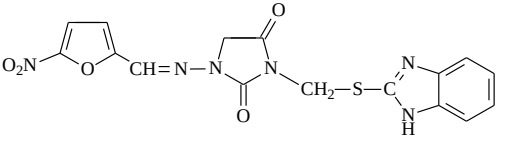
2

Pentru a evita interacțiunea grupei carbonil cu hidrazina, reacția a fost efectuată în raport echimolar, în DMF, la rece. Produsul reacției a fost sedimentat la tratare cu apă, apoi filtrat şi spălat pe filtru cu apă. În spectrul IR al produsului **2** se observă dispariția benzii de absorbție caracteristică grupării izotiocianice ν(NCS)= 2100cm^{-1}, apariția benzii de absorbție ν(NH) asociat la 3245 cm^{-1} şi păstrarea benzii de absorbție pentru grupa ν(C=O) 1728 cm^{-1}.

Pe baza produşilor **1** şi **2** obţinuţi au fost sintetizaţi şi alţi compuşi potenţial biologic activi conform schemei:



În scopul obţinerii unui produs nou în care se păstrează grupările funcţionale ce conferă activitate biologică, a fost efectuată similar reacţia de alchilare a 3-clorometil-1-[(5-nitrofuran-2-ilmetilen)-amino]-imidazolidin-2,4-dionei cu 2-mercapto-benzimidazol în acetonitril. S-a obţinut un produs cristalin cu p.t. 197ºC.



Compuşi noi obţinuţi pe baza nitrofurantoinei necesită cercetarea activităţii biologice.

Referinţe:

1. MICHELS, J. *C3- Substitued-1-(5-nitrofurfurilidenamino) hydantoins*. Brevet de invenţie US 3097202; Chem. Abstr. vol. 57:16625a (1962).
2. SPENCER, C. *1-(5-nitrofurfurilidenamino) hydantoins*. Brevet de invenţie US 3157645, C.A. 60:10691c (1964).
3. CIORBA, D., BOTNARU, M., GUŢU, I., TĂBĂRĂŞANU-MIHĂILA, C., PRISĂCARU, V. Sinteza şi activitatea biologică a unor 3-[2-aril-2-oxoetil]-1-[(5-nitrofuran-2-ilmetilen)-amino]-imidazolidin-2,4-dionei. În: *Analele USM, Ştiinţe chimico-biologice*. Chişinău, aprilie 2005.

Recomandat:
Maria BOTNARU, dr., conf. univ.