NOI OPORTUNITATI IN SINTEZA MONASTROL

NEW OPPORTUNITIES IN THE MONASTROL SYNTHESIS

Natalia CIOBANU, 0000-0002-1321-9277
Institute of Chemistry of Moldova, Chisinau, USM

CZU: 542.913:547.781

e-mail: karakuianat@mail.ru, PhD student

Various ratios (from 2:1 to 1 :3) was achieved. Physical state and established catalytic activity of monastrol synthesis. It showed a wide range of pharmacological activities. Recently, there has been a great deal of interest in the importance of dihydropyrimidines. Dihydropyrimidines play important roles in various biological processes in different body structures carrying important information. Currently, the most effective method to synthesize dihydropyrimidines remains the well-studied multicomponent Biginelli reaction. The Biginelli reaction is commonly used to directly produce monastrol and its derivatives and has many advantages over traditional synthetic methods.

Keywords: *3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-(thy)ones, monastrol, catalysis, eutectic mixtures.*

INTRODUCTION

Numărul mare de publicații și brevete pe această temă și această gamă de compuși ai dihidropirimidinelor diferiți nu face decât să confirme acest interes [1]. Una dintre cele mai timpurii utilizări ale dihidropirimidinei a fost protejarea lânii de molii [2,3]. Mai mult, importanța acestor compuși în prezența sistemelor heterociclice cu puncte cheie multifuncționale și potențe farmacologice diferite este scopul studiilor viitoare. Această direcție ar putea fi interesantă pentru industria farmaceutică [4-6].

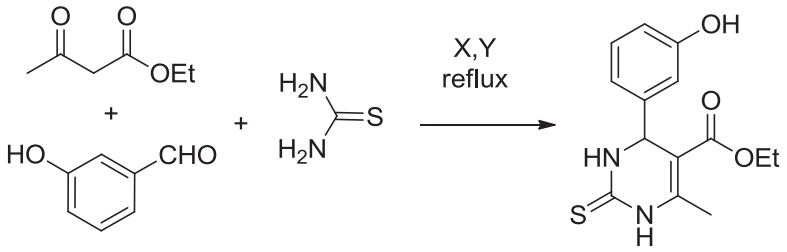
MATERIALS AND METHODS

Pe baza rezultatelor interacțiunii acetoacetatului, tioureei și 3-hidroxibenzaldehidei în prezența și absența diferiților catalizatori eutectici și a diferiților solvent, prin sinteza cu trei component, într-un singur vas, în condiții de reacție Biginelli, puteți obține monastrol [7-9]. Din punct de vedere al mediului, are avantajul de a colecta mulți reactivi într-un singur vaz și de a evita formarea de deșeuri și reziduri datorită curățării în mai multe etape [10].

DISCUSSION AND RESULTS

Un derivat al 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tiona, care se numește 4-(3-hidroxifenil)-6-metil-2-sulfaniliden-3,4-dihidro-1 H-pirimidin-5-carboxilat, este un compus special cu denumirea comună - monastrol **1** si a arătat activități biologice în direcții diferite. Monastrol este un compus polifuncțional. Prezența grupărilor funcționale în molecu-

lă permite diferite modificări chimice. Rolul biologic al monastrolului a atras un mare interes în sinteza acestuia, o sinteză cu trei componente într-un singur vas, bazată pe interacțiunea acetoacetatului, tioureei și 3-hidroxibenzaldehidei, care elimină deșeurile și deșeurile din purificarea în mai multe etape. Este evitat formarea reziduurilor. . Sinteza este catalizată de acizi anorganici, lichide ionice, solvenți eutectici sau sub iradiere cu microunde. (Schema 1) [11-13].



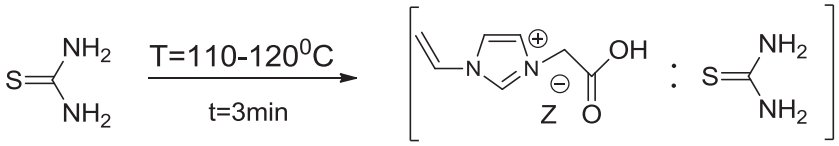
X – catalizator

Y – solvent

1 -monastrol

Scheme 1. Obtinerea monastrolului **1** in sinteza cu conditiile reactiei Biginelli

Din punctul de vedere al „chimiei verzi”, este interesant să se obțină lichide ionice cu diverse grupe active, precum cianoetile, carboxile, etc., iar pe baza acestora să se obțină amestecuri eutectice cu tiouree și să se studieze proprietățile catalitice ale acestora. Este cel mai posibil din punct de vedere ecologic corespunzator cu mediul [13-15]. La fel de important, este faptul, că lichidele ionice și amestecurile eutectice sunt unele substanțe, care conțin structuri biologic active. Sarea **5** prezentată in schema 2, este topită la 103–105°C cu o cantitate echimolară de tiouree. Amestecuri eutectice conservate **2, 3, 4.** Compusul este o masă solidă albicioasă cu Tm=105-110^{0}C [16-21]. S-au obţinut următoarele: hexofluorofosfat de acid 3-vinilimidazolilacetic: Bromură de acid 2,3-vinilimidazolilacetic de tiouree: Clorură de acid 3,3-vinilimidazolilacetic de tiouree: Tiouree **4** Conform Schemei 2 de mai jos:



5: Z- anion: **a** - hexafluorofosfat

в - bromid

c - chlorid

solvent eutectic **2, 3, 4**

Scheme 2. Obtaining eutectic mixtures:

2 - 3-vinyl-imidazolyl acetic acid hexofluorophosphate : thiourea, Z=**a**;

3 - 3-vinyl-imidazolyl acetic acid bromide : thiourea, Z=**в**;

4 - 3-vinyl-imidazolyl acetic acid chlorid : thiourea, Z=**c**.

În dezvoltarea abordării eutectice pe baza de sare **5**, ne-am bazat pe tiouree. Tioureea are un punct de topire între 180°C și 182°C și este utilizată ca reactiv în sinteza monastrolului **1**. Tioureea este cea, în care punctul de topire al materialului rezultat este mult mai mic decât cel al materiei prime. Structura compusului este confirmată prin analiză elementară, date spectrale IR și RMN. Folosind **2,3,4** ca catalizatori, s-a obtinut un material cristalin galben-gri, ale carui constante fizico-chimice (inclusiv Tm = 182-184°C) au indicat formarea monastrolului, cu un randament de 40%. Randamentul maxim al produsului a fost de 79%.

CONCLUSIONS

Catalizatorii joacă un rol fundamental în sinteza Biginelli, în special în dezvoltarea strategiilor de creare a condițiilor catalitice prietenoase cu mediul pentru utilizare ulterioară în industria chimică regenerabilă.

Literature:

1. Kappe, C. 100 years of the biginelli dihydropyrimidine synthesis. In: *Tetrahedron*, 1993, 49. p. 6937.
2. Benworth, B., Hansen, S., Spittle, Brian, Ch., Derrick, P., Zhang, Y., Klein, J., M., Horton, A., Laxmi, A., Zelovich, T., Doherty, B., Gurkan, B., Maginn, E., J., Ragauskas ,A., Dadmun, M., Zawodzinski, T., Baker, G., Tuckerman, M., Savinell, R., Sangoro, J. Deep Eutectic Solvents: In: *A Review of Fundamentals and Applications.* Chem. Rev., 2021, 121, 3. p. 1232-1285.
3. Klein, E., DeBonis, S., Thiede, B. et al. Новые химические инструменты для исследования митотического кинезина человека Eg5. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2007, 15, №19. p. 6474-6488.
4. Bose, D., S., Kumar, R., K., Fatima, L. Efficient and Clean One-Pot Synthesis of 3,4- Dihydropyrimidine-2-(1H)-ones Catalyzed by SrCl2.6H2O-HCl in Solvent or Solvent-Free Conditions. In: *KoreaScience Synlett*, 2004. p. 279.
5. Deshmukh, M., B., Anbhule, P., V., Jadhav, S., D., Mali, A., R., Jagtap, S., S., Deshmukh, S., A., Indian, J. Green Expeditious One-Pot Synthesis of 3, 4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones Using a Mixture of Phosphorus Pentoxide-Methanesulfonic Acid at Ambient. In: *Temperature.Chem*., 2007, 46B. p. 1545.
6. Вдовина, С. Мамедов, В. Новые возможности классической реакции Биджинелли. *Успехи химии* , 2008, 77, №12. с. 1091-1128.
7. Dondoni, A., Massi, A., Sabbatini, S. Improved Synthesis and Preparative Scale Resolution for Racemic Monastrol. In: *Tetrahedron Lett*., 2002, 43. p. 5913.
8. Gupta, R., Gupta, A., Paul, S., Kachroo, P., Indian, J. Synthetic Applications for Microwave Synthesis.In: *Heterocyclic Chemistry,* 1995, 34B. p. 151.
9. Нестерова, Е., Грищенко, А. Общая химия с элементами биоорганической

химии. In: *Вісник Дніпропетровського університету «Хімія»,* 2013, 19. с. 66-86.
10. Grover, G., Dzwonczyk, S., McMulltn, D., Normadinam, C., Moreland, S., Cardiovasc, J. Synthesis of New Thiazolopyrimidines Proceeding from 4-Aryl-Substituted 3,4-Dihydropyrimidine-2(1H)-thiones. In: *Pharmacol*., 1995, 26. p. 289.
11. Kundu, S., K., Majee, A., Hajra, A. Zinc iodide: a mild and efficient catalyst for one-pot synthesis of aminoindolizines via sequential A3 coupling/cycloisomerization. In: *Indian J. Chem*., 2009, 48B. p. 408.
12. Ma, J., J., Zang, X., N., Zhou, X., Wang, C., Li, J., Ci., Li, Q. In: *Indian J. Green Method for the Synthesis of Polysubstituted Chromene Derivatives in Ionic Liquids. Chem.*, 2007, 46B. p. 2045.
13. Mayer, T., U. et al. Small molecule inhibitor of mitotic spindle bipolarity identified in a phenotype-based screen. In: *Science*, 1999, 286. p. 971-974.
14. Mizumo, T., Marwanta, E., Matsumi, N., Ohno, N. Allylimidazolium Halides as Novel Room Temperature Ionic Liquids. In: *Chem. Lett*., 2004, 33. p. 1360-1361.
15. Pathak, V., N., Gupta, R., Varshney, B. An efficient, inexpensive ‘Green Chemistry’ route to multicomponent Biginelli condensation catalyzed by $CuCl_2.2H_2O$-HCl. In: *Indian J. Chem*., 2008, 47B. p. 434.
16. Ramatchandiran, R., Sumathi, S., Buvaneswari, G. Synthesis, Structure, and Antiradical Activity of New Methano[1,3]Thiazolo[2,3-d][1,3,5]-Benzoxa-Diazocine Derivatives. In: *Indian. J. Chem*., 2009, 48B, p. 865.
17. Saini, S., Kumar, S., Sandhu J. Past, present and future of the Biginelli reaction: A critical perspective. In: *Indian. J. Chem*., 2007, 46B. p. 1690.
18. Saini, S., Kumar, S., Sandhu, J. Synthesis, structure, and antiradical activity of new methano[1,3]thiazolo[2,3-d][1,3,5]benzoxadiazocine derivatives. In: *Indian. J. Chem*., 2007, 46B. p. 1886.
19. Shahram, E., Shayanfar, A. Deep eutectic solvents for pharmaceutical formulation and drug delivery applications. In: *Pharmaceutical Development and Technology*, 2020, 25 (7). p. 779-796.
20. Wipf, P., Cunningham, V. A solid phase protocol of the biginelli dihydropyrimidine synthesis suitable for combinatorial chemistry. In: *Tetrahedron Lett.,* 1995, 36. p. 7819-7822.
21. Кулаков, И., В., Талипов, С., А., Шульгау, З., Т., Сейлханов, Т., М. Синтез, строение и антирадикальная активность новых производных метано[1,3]-тиазоло-[2,3-d]-[1,3,5]-бензоксадиазоцина. In: *Национальный научный портал Республики Казахстан,* 2014, 10. с. 1604-1613.

Autorii sunt recunoscători Agenției pentru Cercetare și Dezvoltare (ACD) a Republicii Moldova pentru finanțarea acordată în cadrul proiectului de stat 20.80009.5007.17.