

CZU: 547:547-3[547.477+546.131]

DOI: 10.46727/c.v1.18-19-03-2023.p36-39

## PREPARAREA MONASTROLULUI CHIRAL BIOACTIV PE BAZA UNUI PROTOCOL DE SINTEZĂ ECOLOGIC ȘI CONVENABIL

### PREPARATION OF BIOLOGICALLY ACTIVE CHIRAL MONASTROL BASED ON AN ENVIRONMENTALLY CONVENIENT SYNTHETIC PROTOCOL

*Anastasia Verdeș, student, UPS „Ion Creangă” din Chișinău*  
*Elena Gorincioi, dr., conf. univ. UPS „Ion Creangă” din Chișinău; USM, Institutul de Chimie*  
*Fliur Macaev, Dr. hab., Profesor, USM Institutul de chimie*

*Anastasia Verdeș, student, SPU „Ion Creangă” from Chișinău*  
*ORCID: 0000-0002-6673-1055, verdesanastasia536@gmail.com*  
*Elena Gorincioi Ph. D., univ. assoc. prof. SPU „Ion Creangă” from Chișinău;*  
*SUM, Institute of Chemistry*  
*ORCID: 0000-0002-5087-2777*  
*Fliur Macaev, Doctor habilitatus, Professor, SUM, Institute of Chemistry*  
*ORCID: 0000-0002-3094-1990*

**Abstract.** *The concept of "green chemistry" or "sustainable chemistry" is aimed at obtaining the non-toxic chemical products for humans and environment, but also the use of renewable organic raw materials. Thus, interest in chemical product and process design that reduces or avoids the use/generation of harmful pollutants has grown considerably recently. Analyzing the development trends of the chemical industry in the 21st century, we notice that ecological methods are used to obtain biologically active preparations. Recently, interest in the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones (Biginelli compounds) and their derivatives has increased enormously due to their various therapeutic and pharmacological properties, such as antiviral, antibacterial, and antitumor remedies. Some of them have been successfully used as calcium channel blockers, neuropeptide antagonists, etc. Monastrol –a natural chiral bioactive compound- is an important target molecule for organic chemists due to its remarkable biological properties, for example antitumor activity and inhibition of the motility of the mitotic motor protein kinesin Eg5, thus serving as a useful tool for studying the mechanisms of mitosis. The most useful and smart method actually applied for monastrol synthesis is the Biginelli multicomponent reaction, discovered in 1891 by Pietro Biginelli. This paper presents the results of the efficient preparation with a high yield of monastrol by using an ecologically convenient approach involving the combination of the "green" solvent - ethanol and the "green" catalyst - citric acid.*

**Keywords:** *dihydropyrimidinones, monastrol, Biginelli reaction, multicomponent reaction, citric acid, hydrochloric acid.*

#### Introducere

Începând cu secolul al XVIII-lea oamenii de știință și-au pus numeroase întrebări ce țin de substanțele biologice active. Astfel au fost descoperite primele substanțe care au fost utilizate ulterior în diferite domenii cum ar fi farmaceutică sau cosmetologie.

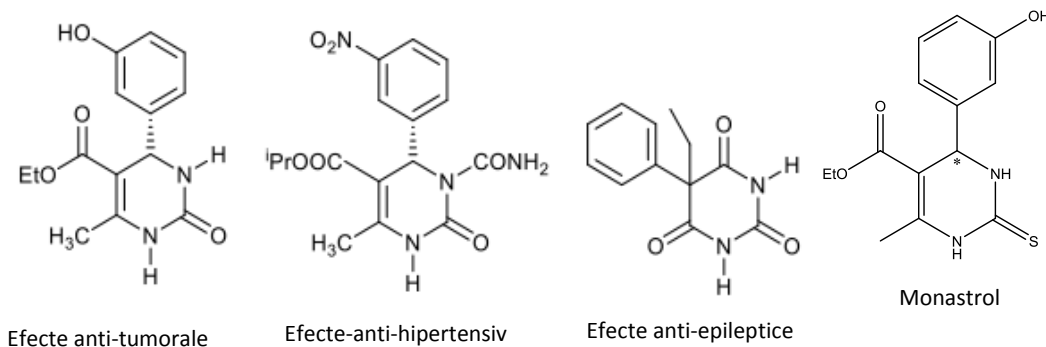
Din numărul mare de 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-one (DHMP) se distinge compusul etil 4-(3-hidroxifenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidină-5-carboxilat, în mod trivial numit Monastrol (M) (Figura 1), care este o moleculă-țintă foarte importantă pentru chimiști, datorită activității sale biologice, de ex. activitatea antitumorală [1] și inhibarea motilității proteinei motorii mitotice kinesin Eg5, astfel reprezintă un instrument deosebit de util pentru studiul mecanismelor mitotice [2].

Cea mai eficientă cale sintetică pentru prepararea M este reacția multicomponentă Biginelli (MCR), descoperită de Pietro Biginelli în 1891 [3]. MCR-urile au avantajul de a efectua reacția într-un singur vas, evitând astfel risipa de la purificări în mai multe etape și generarea de reziduuri. În plus, produsele MCR includ în structurile lor aproape toți atomii (economia atomică), subprodusul comun fiind apa.

Pietro Biginelli a propus formarea inelului pirimidinic cu ajutorul compușilor  $\beta$ -dicarboxilici, acest procedeu primind ulterior denumirea de reacția Biginelli [4].

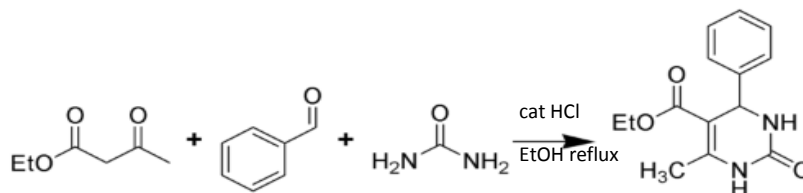
### Rezultate și discuții

În ultimii ani au fost analizate detaliat proprietățile biologice active ale DHMP. Unele sunt utilizate în medicină și farmacologie ca blocante a canalelor de calciu, în calitate de preparate antihipertensive și  $\alpha_{1a}$ -antagoniști [4]. Alte DHMP posedă activitate antivirală și antitumorală optimizată [4]. Antibioticul natural TAN-1057 A,B a fost creat din DHMP și posedă activitate antistafilococică [5]. Unii alcaloizii izolați din alge marine care posedă inelul dihidropirimidinon-5-carboxilat sunt inhibitori ai virusului HIV, antiepileptice, activitate antituberculară, antimalarie, antimicrobiene, antiinflamatoare, activitate antibacteriană (Figura 1) [5].



**Fig. 1. Structura Monastrolului și a altor compuși bioactivi, care fac parte din DHMP**

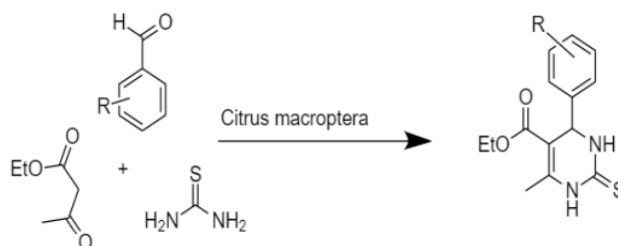
Procedura simplă raportată de Biginelli în 1891, implică condensarea mono-reactor a acetoacetatului de etil cu aldehida benzoică și tiourea la cataliză acidă (HCl) realizată în etanol la refluxare (Figura 2). Atractivitatea reacției constă în simplitatea grefării substituenților în structura produselor, care ulterior pot fi transformate în diferite grupe funcționale necesare pentru sintezele ulterioare. Cu toate acestea reacția clasică necesită mult timp- 10-12 ore și decurge și cu un randament scăzut (20-50%) [4], deaceia oamenii de știință optează pentru acizii organici care nu sunt toxici și pot oferi randamente net îmbunătățite.



**Fig. 2. Reacția clasică Biginelli**

Reacția Biginelli este cunoscută de mai bine de un secol dar este ambiguă, de aceea cercetătorii științifici au schimbat catalizatorii de natură anorganică prin cei ai chimiei verzi sau chiar prin realizarea reacției în lipsa acestora. Un exemplu elocvent de obținere a M prin intermediul catalizatorilor organici inofensivi este înlocuirea acizilor Lewis toxici care este folosit ca și catalizator

în reacția clasică, cu sucul de lămâie (*Citrus macroptera*) [6]. Această reacție a fost descrisă ca parcurgând la temperatura camerei timp de 12 ore fără solvent (Figura 3). Produsul obținut a fost filtrat și purificat prin recristalizare cu etanol fierbinte până la obținerea substanței pure cu randament de 83%



**Fig. 3. Sinteza bio a DHMP [6]**

Pentru a putea face o comparație între metoda clasică cu utilizarea HCl în calitate de catalizator și metodele chimiei verzi am folosit în cazul reacției clasice: 3-hidroxibenzaldehida – (1.1 mmol), acetoacetat de etil – (1 mmol), tiouree – (1 mmol), catalizator acidul clorhidric (HCl) – 20 mol/%, iar ca solvent am folosit alcoolul etilic, sinteza a durat 8h 30 min reflux. Monitorizarea parcurgerii reacției s-a realizat prin cromatografie în strat subțire pe placă. În urma reacției am obținut un randament de 63% de M pur. Proprietățile fizico-chimice și datele spectrale ale M obținut de noi coincid cu cele descrise în literatură [6]. Aplicând aceeași metodă de sinteză a M, dar folosind acidul citric în calitate de catalizator 20mol/%, 3-hidroxibenzaldehidă – (2.2 mmol), acetoacetat de etil – (2 mmol), tiouree – (2 mmol), alcool etilic 5 ml, la reflux, sinteza a durat 6 ore, M fiind obținut cu un randament de 61%. Deci după cum se poate observa din studiul nostru, randamentele sunt comparabile (condițiile reacției clasice și metoda ecologică).

Câteva progrese recente sunt descrise în literatura de specialitate, în ceea ce privește sinteza convenabilă a M, pe baza metodelor benigne din punct de vedere ecologic în condiții durabile [7,8]. Uleiul de palmier virgin a prezentat efecte clare de solvent, inclusiv solubilitatea îmbunătățită a substraturilor și promovarea tautomerizării ceto-enolului, ceea ce conduce la un randament crescut al reacției, în comparație cu solvenții pe bază biologică publicați anterior, cum ar fi *p*-cimenul și lactatul de etil. Reacțiile Biginelli mono-reactor au fost realizate cu succes folosind uleiuri vegetale ca solvenți bio, netoxici și ecologici. Uleiul de palmier s-a dovedit a fi un solvent foarte eficient mai ecologic în comparație cu solvenții pe bază de petrol, cum ar fi ciclohexanul, cu randamente comparabile pentru reacția Biginelli, utilizând urea, benzaldehida și 3-oxobutanoatul de metil de 74% și respectiv 73% (Fig. 4) [9].



**Fig. 4. Sinteza DHMP cu solvent bio**

## Concluzii

A fost descris un procedeu ecologic inofensiv al reacției Biginelli, eficient și convenabil de obținere a monastrolului optic activ care prezintă importante efecte biologice. Reacția a fost realizată cu implicarea acidului citric în calitate de catalizator organic la reflux în etanol, furnizând un randament de 61%.

## Mulțumiri

Această lucrare a fost susținută de programul de stat nr. 20.80009.5007.17 în cadrul Agenției Naționale pentru Cercetare și Dezvoltare a Moldovei.

## Bibliografie

1. KAPPE, C.O. Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type-a literature survey. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2000, 35, 12, pp. 1043-52. DOI: 10.1016/s0223-5234(00)01189-2.
2. MAYER, T.U.; KAPOOR, T.M.; HAGGARTY ET AL. Small Molecule Inhibitor of Mitotic Spindle Bipolarity Identified in a Phenotype-Based Screen. *Science*, 1999, 286, pp. 971-974. DOI: 10.1126/science.286.5441.971
3. TRON, G.C.; MINASSI, A.; APPENDINO. G. PIETRO BIGINELLI: The Man Behind the Reaction. *European Journal of Organic Chemistry*, 2011, pp. 5541–5550. DOI: 10.1002/ejoc.201100661
4. VDOVINA S V, MAMEDOV V A New potential of the classical Biginelli reaction *Russian Chemical Reviews* 77 (12) pp. 1017-1053 (2008) DOI:10.1070/RC2008v077n12ABEH003894
5. MINA R. O. *Fluorogenic Organocatalytic Reactions* pp 87-98 Disponibil [https://pure.uva.nl/ws/files/10080043/Raeisolsadati\\_Oskouei\\_Thesis\\_complete\\_.pdf](https://pure.uva.nl/ws/files/10080043/Raeisolsadati_Oskouei_Thesis_complete_.pdf)
6. DOWARAH, J.; PATEL, D.; MARAK et al. Green synthesis, structural analysis and anticancer activity of dihydropyrimidinone derivatives. *RSC Advances*, 2021, 11, pp. 35737–35753. DOI: 10.1039/d1ra03969e
7. OLIVERIO, M.; COSTANZO, P.; NARDI. Facile ecofriendly synthesis of monastrol and its structural isomers. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2014, 2, 5, pp. 1228–1233. DOI:10.1021/sc5000682
8. ALVIM, H.G.O.; CORREA, J.R.; MACHADO. Catalyzed and non-catalyzed synthesis of bioactive monastrol. *Quimica Nova*, 2014, 37, 10, pp.1713-1715. DOI:10.5935/0100-4042.20140266
9. NOPPAWAN P., SANGON S. ,SUPANCHAIYAMAT. AND HUNT .A.J Vegetable oil as a highly effective 100% bio-based alternative solvent for the one-pot multicomponent Biginelli reaction. *Green Chem.*, 2021, vol. 23, pp. 5766-5774 DOI:10.1039/D1GC00872B