

CZU: 579.6:547:577.1

DOI: 10.46727/c.v1.18-19-03-2023.p296-298

PERSPECTIVE PENTRU SINTEZA DIHIDROPIRIMIDINELOR

PERSPECTIVES FOR THE SYNTHESIS OF DIHYDROPYRIMIDINES

Natalia Ciobanu, cerc. st., USM ICh din Chişinău
Fliur Macaev, prof., dr. hab. şt. chim., USM ICh din Chişinău

Natalia Ciobanu, scient. res., USM ICh from Chisinau
ORCID: 0000-0002-1321-9277, karakuianat@mail.ru/069283227
Fliur Macaev, prof., Dr. hab. chem. scien., USM ICh from Chisinau
ORCID: 0000-0002-3094-1990

Abstract. *Pyrimidines have been well known for quite some time. They are well known due to a wide range of different biological activities and in different fields. Pyrimidines are involved in all stages of development and human life, which guides their study, production and use in the field of research as constitutive, prophylactic drugs, including in the field of agriculture.*

Keywords: *pyrimidines, monastrol, oxymonastrol, ionic liquids, eutectic solutions.*

Introducere

Activitatea versatilă a pirimidinelor a contribuit la o stimulare destul de activă a dezvoltării unei game destul de largi de metode sintetice pentru producerea, purificarea, biodisponibilitatea și diferitele modificări chimice ale acestora, cum ar fi modulatorii canalelor de calciu, antagoniștii receptorilor $\alpha 1$ -adrenergici, agenții antibacterieni, inhibitori mitotici ai kinezinei (o familie de celule proteine motorii eucariote), activitate anticanceroasă, activitate antiparazitara, agenți antihipertensivi, medicamente antivirale și altele, care permite și direcționează activitățile de cercetare în această direcție. Aceasta directive este o direcție foarte promițătoare.

Scopul principal în sinteza dihidropirimidinelor este selectarea reactivilor și testarea diferiților catalizatori și condiții de reacție.

Rezultate și discuții

O caracteristică importantă în dezvoltarea strategiilor care fac posibilă abordarea condițiilor catalitice favorabile mediului pentru utilizare ulterioară în muncă și în producție este selectarea condițiilor specifice de reacție. Acest lucru este deosebit de important în alegerea catalizatorilor și solvenților. Amestecuri eutectice, lichide ionice, polizaharide naturale pot fi folosite ca o alternativă prietenoasă cu mediul și atractivă financiar la catalizatorii toxici și scumpi, care sunt acum criticate în domeniul ecosistemelor și al poluării mediului.

Pe parcursul a numeroase experimente, analiza catalizei, rolul ei, caracteristicile ecologice, poluarea mediului, deșeurile, costurile, au fost aplicati aceste concepte la sinteza structurilor importante, din punct de vedere biologic, ale derivatii 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-(ti)one.

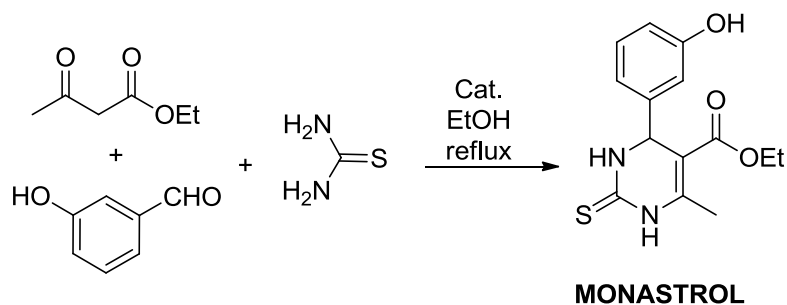


Fig. 1. Sinteza monastrolului in conditii lui Biginelli

Un astfel de derivat, deja bine studiat, este etil-6-metil-4-(3-hidroxiifenil-2-(ti)oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxil, cunoscut sub numele lui trivial, monastrol, shema carui aratat in Fig.1. Structură a fost confirmata prin metode fizico-chimice și date spectrale: RMN, IR. Spectru IR este prezentat in Fig.2. Monastrol a fost sintetizat în condițiile unei reacții Biginelli într-o singură etapă, cu trei componente: 3-hidroxi-benzaldehida, tiourea, eter acetoacetic, în prezența diferiților catalizatori biodisponibili și biodegradabili.

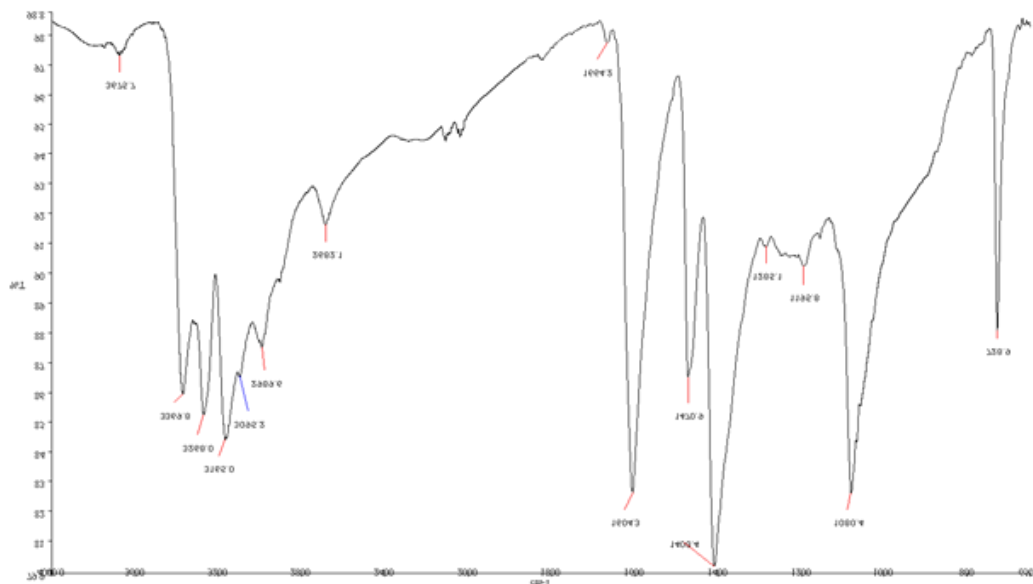


Fig. 2. Spectrele IR ale compusul monastrol

Sinteza a avut loc în prezența unilor solvenți – acetat de etil și alcool etilic. Folosirea solvent acetat de etil permite o reducere a etapei de purificare și un produs primar mai purificat. Acest lucru este important pentru economii în ceea ce privește atractivitatea financiară și menținerea ecologiei mediului incujurator. Acum este de un interes considerabil pentru permeabilitatea sa celulară ca inhibitor al proteinei fusului cu molecule mici din familia kinesin-5, ca proteină motorie pentru bipolaritatea fusului. Astfel de substanțe, care blochează mitoză, pot fi o nouă modalitate de a dirija lupta împotriva cancerului. Monastrol, analogul său, oximonastrol, cu înlocuirea unui atom de sulf cu oxigen, și compușii înrudiți, care leagă alte proteine decât tubulina, pot avea mai puțină toxicitate și prezintă mai puține efecte secundare în aplicarea diferitelor scheme și metode de tratament al cancerului, în comparație cu substanțe, care se leagă de tubulină și sunt utilizate în prezent. Aceste proprietăți sunt, de asemenea, caracteristice monastrolului racemic și oximonastrolului racemic.

Concluzii

Avantajele metodei propuse sunt: disponibilitatea reactivilor utilizați, simplitatea metodei de sinteză și a metodei de purificare a produsului final prin cristalizare, respectarea legăturii liniare dintre principiile teoretice ale chimiei verzi și experiența practică de aplicare, caracteristicile care fac posibilă apropierea cât mai mult de condițiile catalitice ecologice.

Bibliografie:

1. ABBASOV, V., M.; BADALOVA, Gh., N.; TALABOV, A., Gh. Эффективный метод получения дигидропиримидинов в присутствии ионной жидкости N-метилпирролидоний гидросульфата. In: Актуальные вопросы современного материаловедения, 2017, (3), pp. 300-303.
2. 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.
3. DE BONIS, S. et al. Interaction of the mitotic inhibitor monastrol with human kinesin Eg5. In: Biochemistry, 2003, (42), pp.338-349.
4. DESHMUKH, M., B.; ANBHULE, P., V.; JADHAV, S., D.; MALI, A., R.; JAGTAP, S., S.; DESHMUKH, S., A.; INDIAN, J. A 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, 46(B), p. 1545.
5. DONDONI, A.; MASSI, A.; SABBATINI, S. Improved Synthesis and Preparative Scale Resolution for Racemic Monastrol. In: Tetrahedron Lett., 2002, 43, p. 5913.
6. MACAEV, F. Green chemistry protocols: specific ionic liquids as recyclable reagents, catalysts, solvents and extractors. Environmental Security Assessment and Management of Obsolete Pesticides in Southeast Europe. In: SPRINGER Science&Business media, 2013. pp. 313-331.
7. OLIVER, KAPPE, C.; SHISHKIN, O.; URAYA, G.; VERDINOVA, P. X-Ray Structure, Conformational Analysis, Enantioseparation and Determination of Absolute Configuration of the Mitotic Kinesin Eg5 Inhibitor Monastrol. In: BMC Chem Biol, (6 :2), 2006.
8. VDOVINA, S.; MAMEDOV, A. New possibilities of Biginelli reaction. In : *Advances in chemistry*, 2008, 77(12), pp. 1091-1128.

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