УДК: 547.31; 547.729.9; 547.781.1
DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2021.2.19

ЭВТЕКТИЧЕСКИЕ РАСТВОРЫ НА ОСНОВЕ 3-(КАРБОКСИМЕТИЛ)-1-ВИНИЛ-1H-ИМИДАЗОЛ-3-ИУМ ХЛОРИДА И ТИОМОЧЕВИНЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ МОНАСТРОЛА

© Н. Г. Чобану*, Ф. З. Макаев

Институт химии
Молдова, MD 2028 г. Кишинев, ул. Академическая, 3.

*Email: karakuianat@mail.ru

Взоры исследователей направлены в сторону создания экологически безопасных материалов и приемлемых процессов при участии ионных жидкостей и эвтектических смесей, которые также нашли применение в фармацевтике. Синтезировано четыре эвтектических растворителя на основе 3-(карбоксиметил)-1-винил-1H-имидазол-3-иум хлорида и тиомочевины, для которых исследована каталитическая активность в условиях реакции Биджинелли. Определены оптимальные условия для синтеза монастрола с выходом до 99% без использования растворителя. Катализ играет фундаментальную роль в синтезе монастрола, где целевой задачей является подбор реагентов и испытание различных катализаторов, экологически безопасных, наименее токсичных и финансово привлекательных, с целью получения максимального выхода продукта.

Ключевые слова: эвтектические растворы, 3-(карбоксиметил)-1-винил-1H-имидазол-3-иум хлорид, тиомочевина, монастрол.

Введение

Хорошо известна роль производных пиримидина в различных процессах жизнедеятельности человека. Пиримидиновый цикл и его оксогидрированные формы составляют структурную основу ряда природных и синтетических лекарственных препаратов с широким спектром фармакологической активности: анальгетической, антибактериальной, антигипертензивной и др. В поисках низкомолекулярных соединений, способных вмешиваться в митоз, был обнаружен монастрол, вещество, блокирующее двигательную активность специфического кинезина [1–4]. Такие вещества, блокирующие митоз, могут оказаться полезными в лечении рака. Монастрол и близкие к нему соединения, связывающие белки,

могут обладать меньшей токсичностью и проявлять меньше побочных эффектов по сравнению с веществами, используемыми в настоящее время [5–7].

Результаты и обсуждение

Монастрол (1) представляет собой результат трехкомпонентного, одnoreакторного синтеза, основанного на результате взаимодействия ацетоуксусного эфира, тиомочевины и 3-гидроксibenзальдегида в условиях реакции Биджинелли в присутствии различных катализаторов [1–2], который проявил совершенно новый механизм противораковой активности, действующий, как ингибитор малых молекул белка веретена кинезина-5 – моторного белка для биполярности веретена (схема 1).

Схема 1

Схема 2

В рамках данного исследования были синтезированы эвтектические смеси (3–6) на основе 3-(карбоксиметил)-1-винил-1*H*-имидазол-3-иум хлорида (2) и тиомочевины. Учитывая известный факт [8–9], что аллилимидазолиевые соли при комнатной температуре являют собой жидкие вещества, представляло интерес исследовать физико-химические свойства их винил-функционализированных аналогов с фрагментом уксусной кислоты [10–11]. С этой целью в реакцию кватернизации *N*-винилимидазола вводится монохлоруксусная кислота, в результате чего получаем продукт – хлорид имидазолия [10–12].

Хлорид имидазолия (2), выделенный с выходом 86%, представляет собой белого цвета кристаллическую субстанцию с температурой плавления 187–189 °С, ИК-спектр которого содержит характеристичные полосы 1719 (C=O), 3098, 3424 (OH), 1400, 1580, 3120 (C=C), 1440, 2988 (CH₃), 1163, 1197, 1211, 2493 (=N⁺). В развитии подхода к эвтектическим смесям на основе соли (2) наше внимание было обращено на тиомочевину, имеющую температуру плавления 180–182 °С и используемую в качестве реагента при синтезе монастрола (1) (схема 2). Установлено, что после двухминутного перемешивания при температуре 110–115 °С смеси хлорида имидазолия (2) с тиомочевинной в пропорциях 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, температура плавления полученных материалов составила 80–135 °С для (3), 80–120 °С для (4), 65–85 °С для (5), 79–102 °С для (6), что значительно ниже, чем у исходных веществ. Показано, что 1.1 моль% хлорида имидазолия (2) катализирует взаимодействие ацетоуксусного эфира, тиомочевины и 3-гидроксibenзальдегида при нагревании в течении 8 часов без растворителя, аналогично работам [13–16]. В результате образовалось желтовато-серое кристаллическое вещество, физико-химические константы которого, в т.ч. $T_{пл}=182–184$ °С, указывали на образование монастрола (1), выход которого составил 40%. Замена хлорида имидазолия (2) на 1.1 моль% смеси (3) положительно повлияла на протекание реакции (выход целевого продукта 56%). Использование 1.1 моль% эвтектической смеси (4) позволило незначительно повысить выход продукта (1) до 58%, тогда как в случае катализа 1.1 моль% смесью (5) выход монастрола (1) достиг 63%. Практически количественный выход (99%) целевого продукта (1) получен при использовании эвтектической смеси (6).

Экспериментальная часть

Материалы и реагенты. ИК-спектры регистрировали в порошке на спектрофотометре «Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR Spectrometer» методом нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО). Данные элементного анализа синтезированных соединений регистрировали на приборе «Elementar Vario LIII». Для ТСХ использовали пла-

стинки Silica gel 60 F254 (Merck). Температуру плавления определяли на приборе «Boetius».

Смеси хлорида имидазола (2) с тиомочевинной в пропорциях 2:1, 1:1, 1:2, 1:3 перемешивали в течение двух минут при температуре 110–115 °С на сплаве Вуда, охлаждали и измельчали в агатовой ступке.

Общая методика синтеза монастрола. К смеси 1.3 г (0.01 моль) ацетоуксусного эфира, 0.76 г (0.01 моль) тиомочевины и (0.01 моль) 3-гидроксibenзальдегида, добавили 1.1 моль% смеси (3–5). Реакционную массу перемешивали 6–8 ч при температуре 100–125 °С. После окончания реакции (ТСХ контроль) смесь суспензировали в EtOAc, фильтровали. Для аналитических целей образец перекристаллизовывали из EtOH.

Общая методика синтеза эвтектических смесей. Смеси хлорида имидазола 2 с тиомочевинной в пропорциях 2:1, 1:1, 1:2, 1:3 перемешивали в течение двух минут при температуре 110–115 °С на сплаве Вуда, охлаждали и измельчали в агатовой ступке.

Выводы

Таким образом, реализован синтез четырех эвтектических смесей на основе 3-(карбоксиметил)-1-винил-1*H*-имидазол-3-иум хлорида и тиомочевины, определено агрегатное состояние и каталитический потенциал для синтеза стратегически важного монастрола.

Работа выполнена в рамках проекта №20.80009.5007.17 Национального агентства исследований и развития Молдовы (ANCD).

ЛИТЕРАТУРА

- 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 // Хим. гетероцикл. соед. 2014. №10. С. 1604–1613.
- Вдовина С. В., Мамедов В. А. Новые возможности реакции Биджинелли // Усп. хим. 2008. 77. №12. С. 1091–1128.
- Leroy E., Decaen P., Jacquet P., Coativy G., Pontoire B., Reguerre A. L., Lourdin D. Deep eutectic solvents as functional additives for starch based plastics // Green Chem. 2012. Pp. 3063–3066.
- Kappe O. C., Shishkin O. V., Uraya G., Verdino P. Kinesin-5 Blocker Monastrol Protects Against Bortezomib-Induced Peripheral Neurotoxicity // Neurotox. Res. 2017. №07. Pp. 1859–1862.
- Zhang W., Zhai L. etc. Discovery of a novel inhibitor of kinesin-like protein KIFC1 // Chem. Biol. & Drug Des. 2016. Vol. 03. №88. Pp. 178–187.
- Дьяченко Д. И., Фомичев В. Т. Характеристики систем ионных жидкостей на основе холин хлорида как растворителей для электрохимии // Изв. Выс. Уч. зав. Химия. 2016.
- Leroy E., Decaen P., Jacquet P., Coativy G. Deep eutectic solvents as functional additives for starch based plastics // Green Chem. 2012.
- Benworth B. H., Spittle S., Chen B., Poe D., Zhang Y., Klein D., Horton A., Adhikari L., Zelovich T., Doherty B., Gurkan B., Maginn E. etc. Deep Eutectic Solvents: A Review of Fundamentals and Applications // Chem. Rev. 2021. Vol. 121. №3. Pp. 1232–1285.
- Smith E., Andrew P., Karl S. Ryder Deep Eutectic Solvents (DESs) and Their Applications // Chem. Rev. 2014. Vol. 114. № 21. Pp. 11060–11082.

10. Kurbanova M. M. Synthesis and intramolecular conversion of substituted 2-methyl-11-nitro-5,6-dihydro-2H-2,6-methanobenzo[g][1,3,5] oxadiazocin-4(3H)-ones in different solvents // *Org. Chem.* 2010. №46. Pp. 599.
11. Аббасов В. М., Бадалова Г. Н., Талыбов А. Г. Эффективный метод получения дигидропиримидинов в присутствии ионной жидкости n-метилпирролидоний гидросульфата // *Kim. Probl.* 2017. №3. С. 300–303.
12. Нестерова Е. Ю., Грищенко А. А. Основные направления развития химии 1,4- дигидропиридинов – обзор литературы ISSN 2306871X // *Віс. Дніпр. Унів. «Хімія»*. 2013. №19.
13. Emami S., Shayanfar A. Deep eutectic solvents for pharmaceutical formulation and drug delivery applications // *Pharm. Develop. and Techn.* 2020. Vol. 25. №7. Pp. 779–796.
14. Mizumo T., Marwanta E., Matsumi N. Allylimidazolium Halides as Novel Room Temperature Ionic Liquids // *Chem. Lett.* 2004. №33. Pp. 1360–1361.
15. Munteanu V., Stingaci E., Barba A., Pogrebnoi S., Macaev F. New room temperature liquids: Synthesis and characterization // *Chem. J. Moldova.* 2007. №2. Pp. 119–122.
16. Macaev F., Styngach E., Shargarovskii V., Bets L., Vlad L., Barba A. Imidazolium salts with a free carboxy group as new catalysts of the Biginelli reaction // *Russ. J. Org. Chem.* 2010. Vol. 46. №4. Pp. 610–611.

Поступила в редакцию 14.05.2021 г.

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2021.2.19

EUTECTIC SOLVENTS BASED ON 3-(CARBOXYMETHYL)-1-VINYL-1H-IMIDAZOLE-3-IUM CHLORIDE AND THIOUREA FOR PREPARING MONASTROL

© N. G. Ciobanu*, F. Z. Macaev

*Institute of Chemistry
3 Akademicheskaya Street, MD-2028 Chisinau, Moldova.*

**Email: karakuianat@mail.ru*

Tetrahydropyrimidines play an important role in human life, and their application in the field of drug research stimulated the development of a wide range of synthetic methods of preparation, preparative accessibility and their chemical transformations. Monastrol (ethyl-6-methyl-4-(3-hydroxyphenyl)-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidine-5-carboxyl) plays an important role in human activity and is a bioactive derivative of dihydropyrimidines of paramount importance. The eyes of researchers are directed towards the creation of environmentally friendly materials and acceptable processes with the participation of ionic liquids and eutectic mixtures, which also found application in pharmaceuticals. Four eutectic solvents were synthesized based on 3-(carboxymethyl)-1-vinyl-1H-imidazole-3-ium chloride and thiourea, for which the catalytic activity was studied under the Biginelli reaction conditions. The optimal conditions for the synthesis of monastrol with a yield of up to 99% without the use of a solvent were determined. The synthesis of four eutectic mixtures based on 3-(carboxymethyl)-1-vinyl-1H-imidazole-3-ium chloride and thiourea was carried out, the state of aggregation and catalytic potential for the synthesis of strategically important monastrol were determined. Catalysis plays a fundamental role in the synthesis of monastrol, where the goal is to select reagents and test various catalysts that are environmentally friendly, least toxic and financially attractive in order to obtain the maximum product yield.

Keywords: eutectic solvents, 3-(carboxymethyl)-1-vinyl-1H-imidazole-3-ium chloride, thiourea, monastrol.

Published in Russian. Do not hesitate to contact us at bulletin_bsu@mail.ru if you need translation of the article.

REFERENCES

1. Kulakov I. V., Talipov S. A., Shul'gau Z. T., Seilkha-nov T. M. *Khim. geterotsikl. soed.* 2014. No. 10. Pp. 1604–1613.
2. Vdovina S. V., Mamedov V. A. *Usp. khim.* 2008. 77. No. 12. Pp. 1091–1128.
3. Leroy E., Decaen P., Jacquet P., Coativy G., Pontoire B., Reguerre A. L., Lourdin D. *Green Chem.* 2012. Pp. 3063–3066.
4. Kappe O. C., Shishkin O. V., Uraya G., Verdino P. *Neurotox. Res.* 2017. No. 07. Pp. 1859–1862.
5. Zhang W., Zhai L. etc. Discovery of a novel inhibitor of kinesin-like protein KIFC1. *Chem. Biol. & Drug Des.* 2016. Vol. 03. No. 88. Pp. 178–187.
6. D'yachenko D. I., Fomichev V. T. *Izv. Vys. Uch. zav. Khimiya.* 2016.
7. Leroy E., Decaen P., Jacquet P., Coativy G. *Green Chem.* 2012.
8. Benworth B. H., Spittle S., Chen B., Poe D., Zhang Y., Klein D., Horton A., Adhikari L., Zelovich T., Doherty B., Gurkan B., Maginn E. etc. Deep Eutectic Solvents: A Review of Fundamentals and Applications. *Chem. Rev.* 2021. Vol. 121. No. 3. Pp. 1232–1285.
9. Smith E., Andrew P., Karl S. *Chem. Rev.* 2014. Vol. 114. No. 21. Pp. 11060–11082.
10. Kurbanova M. M. *Org. Chem.* 2010. No. 46. Pp. 599.
11. Abbasov V. M., Badalova G. N., Talybov A. G. *Kim. Probl.* 2017. No. 3. Pp. 300–303.
12. Nesterova E. Yu., Grishchenko A. A. *Vis. Dnpr. Univ. «Khimiya».* 2013. No. 19.
13. Emami S., Shayanfar A. *Pharm. Develop. and Techn.* 2020. Vol. 25. No. 7. Pp. 779–796.
14. Mizumo T., Marwanta E., Matsumi N. *Chem. Lett.* 2004. No. 33. Pp. 1360–1361.
15. Munteanu V., Stingaci E., Barba A., Pogrebnoi S., Macaev F. *Chem. J. Moldova.* 2007. No. 2. Pp. 119–122.
16. Macaev F., Styngach E., Shargarovskii V., Bets L., Vlad L., Barba A. *Russ. J. Org. Chem.* 2010. Vol. 46. No. 4. Pp. 610–611.

Received 14.05.2021.