



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
SECCIÓN DE FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

Síntesis de Monastrol y análogos, compuestos con potenciales actividades farmacológicas. Una revisión bibliográfica

Curso 2017-2018

Autora: Dácil del Pino Quevedo Fajardo

Tutor: José María Palazón López

INDICE

1.- Resumen/Abstract	1
2.- Introducción	3
3.- Objetivos	9
4.- Resultados y Discusión	11
5.- Conclusiones	19
6.- Bibliografía	21

Acrónimos

AAILs	Líquidos iónicos derivados de aminoácidos
AcOEt	Acetato de etilo
BSA	Albúmica sérica bovina.
DHPMs	Dihidropirimidonas
EtOH	Etanol
GABA	Ácido γ -aminobutírico
GHB	Ácido γ -hidroxibutírico
h	Horas
HIV	Virus inmunodeficiencia humana
min	Minutos
MO	Microondas
PSBIL	Líquido iónico basado en benzoimidazolio soportado en polímero
RMC	Reacción multicomponente
TEOF	Ortoformiato de trietilo
W	Vatios
Zr-PILC	Zirconium pillared interlayered clays

1.- Resumen/Abstract

Target of extensive studies from the 80s of the last century, 3,4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones (DHPMs) have become an important group of compounds in the field of natural and synthetic chemistry for their diverse therapeutic and pharmacological properties. Among other activities, these can be mentioned: anti-inflammatory, antibacterial, anticancer, anti-AIDS, antituberculous, antifungal, antihypertensive, antihyperglycemic, acting also as inhibitors of calcium channels.

One of the strategies to achieve a sustainable chemistry is the development of efficient synthetic methodologies that allow a fast assembly of the desired molecular skeleton and with good yields. In this frame, the so-called multicomponent reactions (RMC) are to be taken in consideration. These are processes in which three or more reagents combine to form a product, which must include in its molecular framework the majority of the atoms of the reagents used. They are processes that respect the environment and comply with the principles of the so-called Green Chemistry.

Among the DHPMs that have awakened the most attention is monastrol, due to its anti-cancer properties. A bibliographic search was carried out, covering the years between 2000 and 2017, centered on the Biginelli reaction and made under conditions compatible with the 12 principles of Green Chemistry.

2.- Introducción

Las dihidropirimidinonas (DHPM) y sus derivados azufrados son compuestos heterocíclicos que poseen una gran similitud estructural con las dihidropiridinas del tipo Hantzsh (1), compuestos que son conocidos por ser moduladores de los canales de calcio, lo que ha despertado un interés creciente hacia las primeras en el ámbito de la Química Médica. Objeto de amplios estudios a partir de los años 80 del siglo pasado, las 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onas (DHPM) han devenido en un importante grupo de compuestos en el campo de la química natural y sintética por sus diversas propiedades terapéuticas y farmacológicas.

Entre ellas cabe citar las siguientes: antiinflamatoria (2), antibacteriana (3) (4), anticancerígena (4) (5), anti-VIH (6) (7), antituberculosa (8), antifúngica (9) (10), antihipertensiva (11), antihiper glucémica (12), actuando también como inhibidores de los canales de calcio (13).

Dentro de este grupo de sustancias destaca el monastrol, una pequeña molécula permeable a las células que exhibe una buena propiedad contra el cáncer, por lo que puede ser la base para el desarrollo de nuevos fármacos contra esta enfermedad (14).

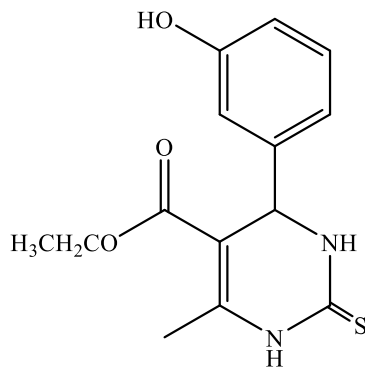


Figura 1. Estructura del monastrol

El monastrol afecta a la división celular (mitosis) mediante un nuevo mecanismo que no implica la unión a tubulina. Su actividad se basa en la inhibición específica y reversible de la motilidad de la kinesina mitótica Eg5, una proteína motora necesaria para la formación del huso bipolar, mediante la inhibición de la actividad ATPasa basal que conduce a la detección mitótica por formación de husos monoastrales y, en consecuencia, a la apoptosis (6) (14).

Por lo expuesto anteriormente este compuesto es una herramienta útil para estudiar los procesos mitóticos, la detección y corrección de la mala orientación cromosómica y las contribuciones de Eg5 al ensamblaje y mantenimiento del huso.

El monastrol y sus derivados presentan otras actividades tales como inhibición del sitio de unión de alta afinidad de GHB y es un modulador alostérico selectivo para $\alpha_1/\beta_2/\delta$ del receptor de GABA (15), afectando también a los canales de calcio y la topoisomerasa I.

Debido a la amplia gama de actividades biológicas y farmacológicas, la síntesis de estos compuestos se ha convertido en un desafío importante en los últimos años. Particularmente en el caso del monastrol resulta relevante señalar que su obtención en formas enantioméricas puras y en cantidades suficientes para su utilización en los ensayos constituyen un objetivo de gran importancia.

Muchas de las sustancias responsables de los problemas de contaminación, como en los ejemplos citados anteriormente, son productos sintéticos. Aunque el uso inadecuado de productos y de procesos de manufactura química han causado y causan problemas ambientales severos, las soluciones a estos residen en el conocimiento científico. En reconocimiento a este hecho se empieza a desarrollar una nueva disciplina de la química, a partir de 1970 aproximadamente, conocida como Química ambiental. Esta nueva disciplina no solo se centra en detectar los problemas ambientales y en explicar sus implicaciones, sino que también debe llegar a plantear soluciones para tales problemas y, sobre todo, encontrar vías para evitarlos.

A partir de mediados de la década de los años noventa del siglo pasado, se empieza a desarrollar una nueva área relacionada con la Química ambiental, que se dedica a reducir los riesgos de la química y disminuir los efectos adversos de la práctica de esta ciencia y la ingeniería química. Esta área se denomina *Química verde* y se centra en la búsqueda de metodologías que minimicen los riesgos asociados a los procesos químicos y la reducción del consumo de los recursos no renovables.

La aplicación principal de la Química verde debe centrarse en el ámbito de la Química ambiental, que se define como *el estudio de las fuentes, las reacciones, el transporte, los efectos y destinos de las especies químicas en el agua, el suelo, el aire, y en los ambientes vivos, así como los consiguientes efectos de la tecnología sobre ellos* (16).

La Química Verde se basa en *doce principios*, formulados por Anastas y Warner en 1998 (17):

1. Prevención: Es mejor prevenir la formación de residuos que tratar de limpiarlos tras su formación.

2. Economía atómica: Los métodos sintéticos deben ser diseñados para conseguir la máxima incorporación en el producto final de todas las materias usadas en el proceso.
3. Síntesis seguras: En lo posible, se deben diseñar metodologías sintéticas para el uso y la generación de sustancias con escasa toxicidad humana y ambiental.
4. Productos seguros: Se deben diseñar productos químicos que, preservando la eficacia de su función, presenten toxicidad escasa.
5. Disolventes seguros: Las sustancias auxiliares (disolventes, agentes de separación, etc.) deben resultar innecesarias en lo posible y, cuanto menos, deben ser inocuas.
6. Eficiencia energética: Las necesidades energéticas deben ser consideradas en relación con sus impactos ambientales y económicos, y minimizarse. Los métodos sintéticos deben ser llevados a término a temperatura y presión ambiente siempre que sea posible.
7. Fuentes renovables: Las materias de partida deben ser renovables y no extingüibles, en la medida que esto resulte practicable técnica y económicamente posible.
8. Evitar derivados: La formación innecesaria de derivados (bloqueo de grupos, protección/desprotección, modificación temporal de procesos químicos/físicos) debe ser evitada en cuanto sea posible.
9. Catalizadores: Los reactivos catalíticos (tan selectivos como sea posible) son preferibles a los estequiométricos.
10. Biodegradabilidad: Los productos químicos han de ser diseñados de manera que, al final de su función, no persistan en el medio ambiente, sino que se fragmenten en productos de degradación inertes.
11. Análisis en tiempo real: Se deben desarrollar las metodologías analíticas que permitan el monitoreo en tiempo real durante el proceso y control previo a la formación de sustancias peligrosas.
12. Seguridad: Las sustancias y las formas de su uso en un proceso químico deben ser elegidas de manera que resulte mínima la posibilidad de accidentes.

Una de las estrategias para conseguir que la química resulte sostenible es el desarrollo de rutas sintéticas eficientes, que permitan un rápido ensamblaje del esqueleto molecular y con

buenos rendimientos. En este marco se insertan las llamadas reacciones multicomponente (RMC).

Las RMC son procesos en los que tres o más reactivos se combinan para formar un producto, que contiene subestructuras de cada uno de los componentes involucrados (18). El producto final obtenido debe estar constituido por la mayoría de los átomos de los reactivos empleados. Son procesos respetuosos con el medioambiente y cumplen con los principios de la llamada Química Verde.

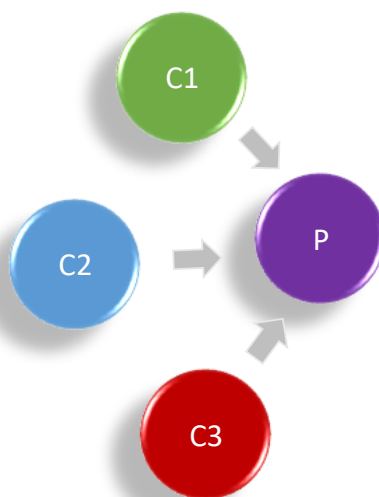
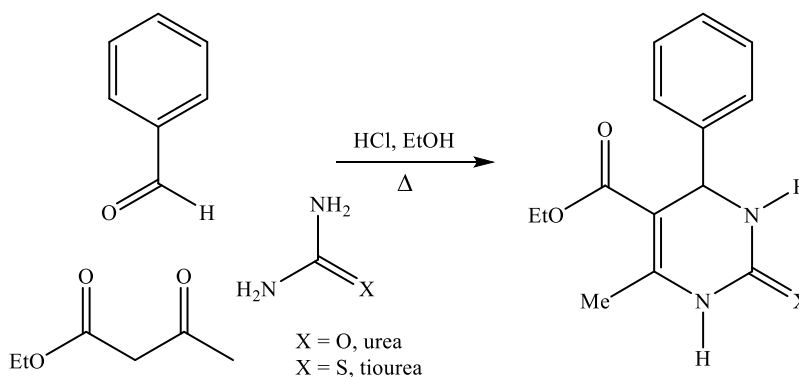


Figura 2. Esquema de una reacción de tres componentes
(C_n = Componente n ; P = Producto)

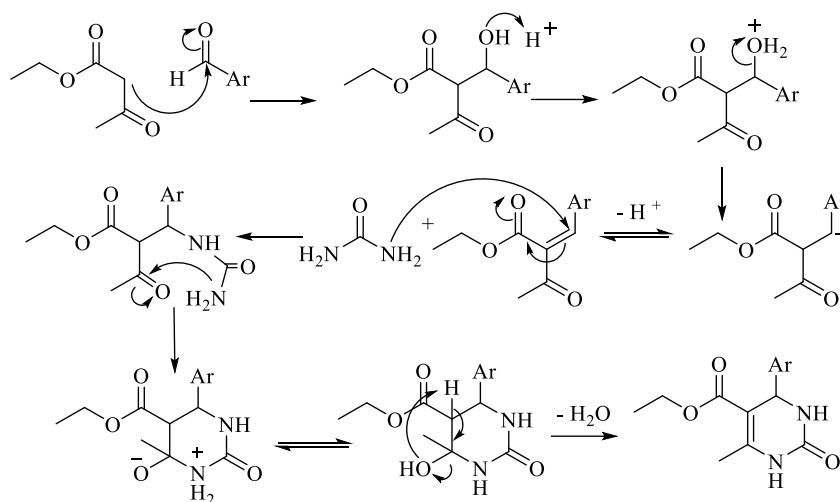
En 1893, Pietro Biginelli informó por primera vez de la síntesis de dihidropirimidinonas por medio de una reacción multicomponente directa y simple. Esta reacción implica una ciclocondensación de tres componentes, acetoacetato de etilo (un compuesto β -dicarbonílico), un aldehído aromático y urea o tiourea bajo condiciones fuertemente ácidas, utilizando etanol y ácido clorhídrico concentrado como medio de reacción (Esquema 1) (19)



Esquema 1. Síntesis de DHPMs de Biginelli.

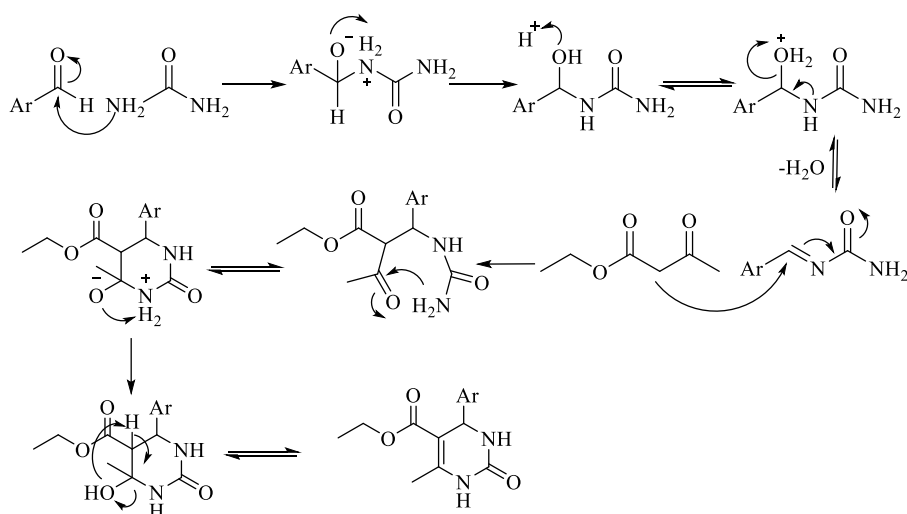
El mecanismo de la reacción de Biginelli comprende una serie de reacciones bimoleculares que conduce a la formación del esqueleto de dihidropirimidinona. Existen dos propuestas principales para explicar el mecanismo: la planteada por Sweet en 1973 (20) y la propuesta por Kappe en 1997 (21).

De acuerdo al mecanismo propuesto por Sweet, la primera reacción que ocurre es la condensación aldólica entre el benzaldehído y el acetoacetato de etilo, seguida de la eliminación de una molécula de agua y de la posterior adición conjugada de la urea al compuesto resultante. Finalmente, se produciría una deshidratación tras el cierre del anillo para dar el producto final.



Esquema 2. Mecanismo propuesto por Sweet para la formación de DHPMs

En el mecanismo alternativo propuesto por Kappe (esquema 3), el primer paso es la reacción entre el benzaldehído y la urea, generándose una imina. Esta reaccionaría con el acetoacetato de etilo, generando un intermedio de reacción sobre el que se produciría la ciclación y la posterior deshidratación, resultando así el producto final.



Esquema 3. Mecanismo propuesto por Kappe para la formación de DHPMs.

En los últimos años, la reacción original se ha extendido ampliamente para incluir variaciones en los tres componentes, lo que permite el acceso a un gran número de derivados multifuncionales de esta estructura.

3.- Objetivos

En este trabajo se propone realizar una búsqueda bibliográfica que permita revisar los procedimientos sintéticos existentes para la preparación de Monastrol y análogos estructurales, haciendo hincapié en aquellos que recurran a una metodología química respetuosa con el medioambiente.

Consecuentemente, los objetivos a alcanzar serían los siguientes:

1. Revisión selectiva de la bibliografía existente sobre síntesis de Monastrol y análogos.
2. Selección de aquellas alternativas sintéticas acordes con los principios de la Química Verde.
3. Valoración comparativa de las metodologías y resultados encontrados.

4.- Resultados y Discusión

Atendiendo a lo expuesto en la introducción y en los objetivos se realizó una búsqueda de la literatura científica contenida en la base de datos Web Of Science desde el año 2000 hasta diciembre de 2017, utilizando en primer lugar como criterio de búsqueda el término genérico “dihydropyrimidinones”. Se encontraron 748 artículos que contenían dicho término en su título. En el Gráfico 1 se refleja la distribución por años del mencionado número de artículos.

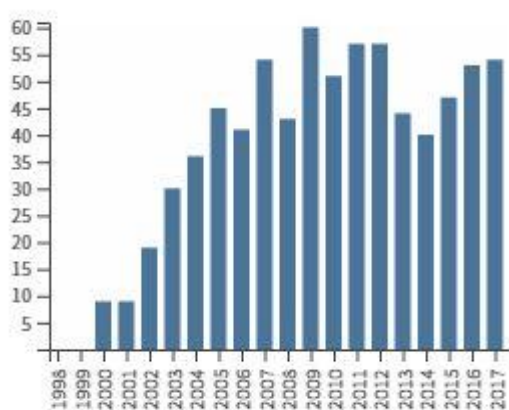


Gráfico 1. Publicaciones sobre DHPMs en el periodo 2000-2017.

Un excelente artículo que recopila los trabajos más interesantes desarrollados con anterioridad al año 2000 sobre síntesis de dihidropirimidinonas con actividades biológicas es el publicado por Kappe (22).

Si se realiza la búsqueda empleando como filtro el término “monastrol” en el mismo periodo de tiempo anteriormente indicado y recurriendo a la misma base de datos, se encuentran 369 artículos. Si se agrega al anterior criterio de búsqueda la palabra “synthesis”, el número se reduce a 106. Si se incluye el término “green” en la búsqueda se obtiene un total de 14 publicaciones, que se recopilaron para proceder a su estudio.

Se encuentra que el método general de síntesis que se emplea en todas ellas responde a variaciones de las condiciones de reacción empleadas en la reacción de Biginelli, lo que no es de extrañar por la sencillez de ejecución de la misma y ser una RCM, que como ya se expuso, encaja perfectamente en el modelo deseable para reacciones a realizar en el campo de la Química Verde.

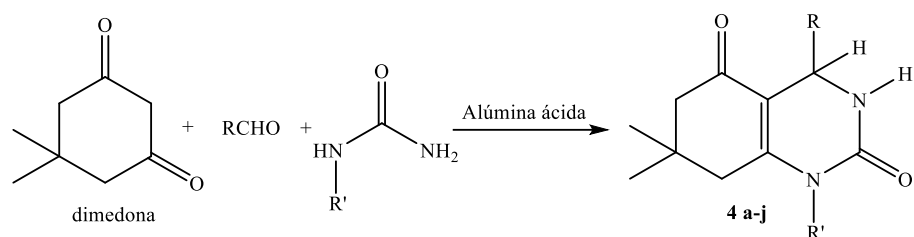
Seguidamente, se presenta un resumen de las condiciones y resultados descritos en los artículos científicos que se obtuvieron en la búsqueda señalada anteriormente.

En 2005, Singh y colaboradores (23) diseñaron un protocolo novedoso que empleaba arcillas con ZrO_2 (Zr- PILC, material altamente poroso) como catalizador ácido, sin disolvente, con calentamiento térmico o empleo de microondas (630 W). Se obtuvo un rendimiento del 95% y reducción del tiempo de reacción a 5 minutos. Al sintetizar monastrol por este método obtuvieron un rendimiento del 90%. El catalizador se recicló 3 veces sin perder su actividad.

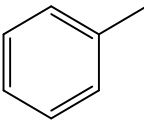
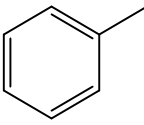
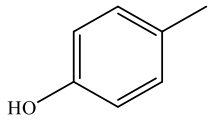
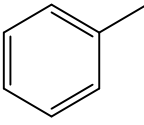
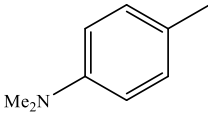
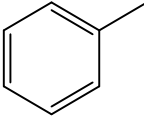
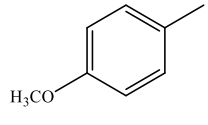
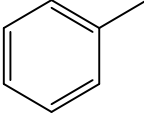
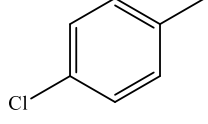
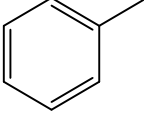
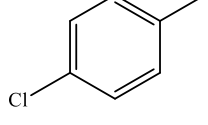
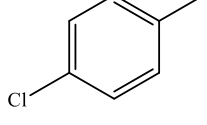
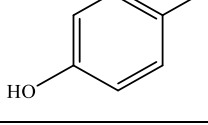
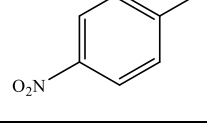
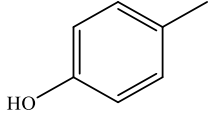
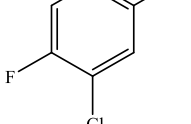
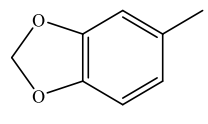
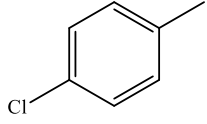
Al año siguiente, Subhas y colaboradores (24) lograron una síntesis eficiente y ecológica en presencia de dodecatangestocobaltato de potasio trihidratado ($K_5CoW_{12}O_{40}.3H_2O$) como catalizador, también en condiciones libres de disolvente, a 80 °C. Este catalizador es barato, reutilizable y altamente eficiente. No sólo preserva la simplicidad de la reacción de Biginelli, sino que también produce excelentes rendimientos (80-95%) y reduce el tiempo de reacción drásticamente de 18-48 h a 40 min. En el caso del monastrol se necesitaron 60 minutos para completar la reacción y el rendimiento obtenido fue del 90%. El catalizador filtrado se reactivó calentándolo a 80°C durante 2h y reutilizado al menos 3 veces.

Mukhopadhyay, en 2007 (25), efectuó la síntesis de varias 4-aril-3,4-dihidropirimidinonas, catalizada por ácido perclórico ($HClO_4$), empleando como fuente energética irradiación por MO y sin disolvente. La potencia de irradiación de microondas depende de cada producto preparado en particular. La reacción fue muy rápida y se completó en 4-5 min. Se sugiere que el $HClO_4$ es capaz de estabilizar el intermedio de acilimina inicialmente formado. Siguiendo este método el monastrol se obtuvo con un rendimiento del 92%.

En ese mismo año el grupo de Kidwai (26) sintetizó análogos de monastrol mediante una reacción de dimedona altamente eficiente y ambientalmente benigna con varios aldehídos y N-ariltioureas. Las condiciones necesarias para realizar este método es la absorción de reactivos sobre soporte sólido de alúmina ácida. Como esta actúa como medio de transferencia de energía, mejora la reactividad que a su vez aumenta el rendimiento del producto. La fuente de energía para el proceso fueron MO. Con tiempos de reacción entre 7 y 14 se obtuvieron rendimientos desde el 63% hasta el 83%. El catalizador se podía reutilizar sin pérdida de actividad.



Esquema 4. Síntesis de Kidwai de DHPMs.

Compuesto	R	R'	Tiempo (min)	Rendimiento (%)
4a			10	75
4b			7,5	82
4c			8	80
4d			8,5	80
4e			14	65
4f			14	66
4g			8	80
4h			7,5	83
4i			8	82

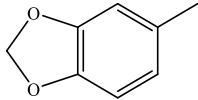
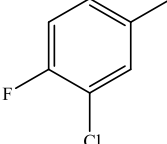
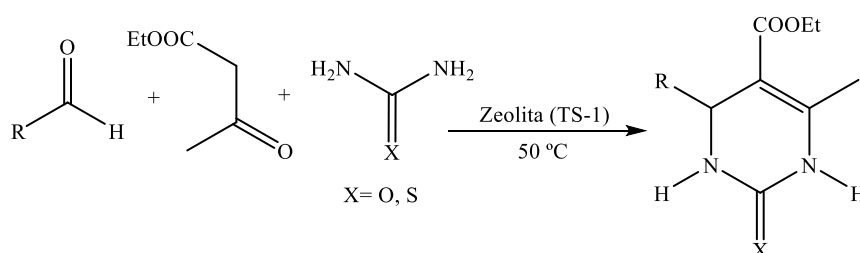
4j			8	82
----	---	---	---	----

Tabla 1. Tiempos de reacción y rendimientos en las condiciones de Kidwai

Kulkarni describe un proceso de obtención del monastrol catalizado por una zeolita, sin necesidad de disolvente (27). El catalizador heterogéneo empleado es silicato de titanio (TS-1) y la reacción se realiza calentando a 50 °C durante 33 minutos para obtener el monastrol con un rendimiento del 94%. El catalizador puede recuperarse y reutilizarse hasta en 7 ocasiones sin observar efecto alguno sobre rendimiento y tiempo de reacción.



Esquema 5. Procedimiento general para la síntesis de DHPM según Kulkarni.

En 2011, Canto y colaboradores describieron una metodología respetuosa con el medioambiente basada en el uso combinado de ácido cítrico o ácido oxálico y TEOF (ortofomato de trietilo), calentando la mezcla de reacción a 100 °C (28). Los ortoésteres son compuesto no tóxicos, no contaminantes, de bajo coste y agentes deshidratantes eficaces, lo que permite acelerar la reacción de Biginelli, ya que en ella se producen dos moléculas de agua, así como aumentar los rendimientos. En el caso concreto de la preparación del monastrol se obtuvo un 88% para el uso de ácido cítrico como catalizador en una hora y del 69% para el caso del ácido oxálico en dos horas. Si no se empleaba el TEOF, los rendimientos obtenidos eran del orden del 30% y los tiempos de reacción necesarios para completar la reacción llegaban hasta las 12 horas.

Kargar y colaboradores (2011) (29) describen el uso de ácido imidazol-1-il-acético como un nuevo organocatalizador bifuncional para la reacción de Biginelli. Con un tiempo de reacción que va desde los 30 min hasta los 50 min según el producto deseado, realizaron el estudio bajo dos condiciones de calentamiento diferentes: calentamiento a reflujo usando agua como disolvente (rendimientos entre 87 y 94%) y calentamiento a 100 °C sin disolvente (rendimientos entre 85 y 91%). La reutilización del catalizador se realizó durante 7 ensayos sin pérdida apreciable en su actividad catalítica.

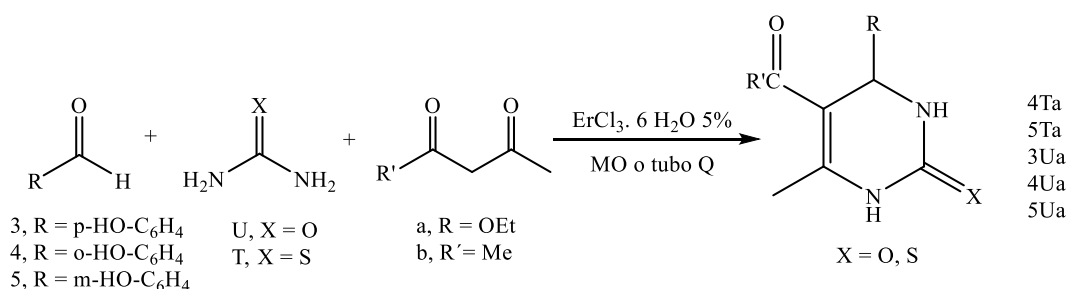
En el año 2012, Sharma y colaboradores (30) publicaron que el empleo de líquidos iónicos del tipo AAILs, particularmente nitrato de glicina, como catalizadores verdes, producía DHPMs con excelentes rendimientos y cortos tiempos de reacción. El líquido iónico es económico, biodegradable y, además, se puede reutilizar durante al menos 10 ocasiones.

Usando como disolvente EtOH, irradiación de microondas (100W) durante 10 o 20 minutos se obtuvieron rendimientos entre el 74% y el 92%. Para obtener monastrol se requirieron 20 min de irradiación y se consiguió un rendimiento del 74%.

Estos mismos autores publicaron el mismo año otro artículo (31) en el que describen una metodología simple, económica y libre de residuos usando albúmina sérica bovina (BSA) como catalizador, bajo condiciones de reacción suaves. Las condiciones óptimas fueron en EtOH a 60 °C con un tiempo de reacción de 8 h, obteniendo un rendimiento entre 69% a 83%. Para la obtención del monastrol se necesitaron 12 h de reacción, dando un 67% de rendimiento. La conversión completa de BSA se observó hasta la tercera iteración, comprobándose que en el siguiente intento se perdía actividad catalítica.

Cheng en 2012 (32) publicó una síntesis de análogos de monastrol usando NaHSO₄ como catalizador en mezclas de reacción compuestas por distintos salicilaldehídos sustituidos, urea (o tiourea o fenilurea) y acetilacetona, sometidas a irradiación de microondas y sin disolvente. Este catalizador es no tóxico, económico y fácilmente disponible. Los resultados indican que el método es eficiente y las reacciones se llevaron a cabo en poco tiempo (10-15 min) con buenos rendimientos (82-93%).

Oliverio y colaboradores (2014) (33) proponen el empleo de un tubo Q (figura 3) como alternativa a la irradiación por MO para sintetizar de manera simple y económica derivados de dihidropirimidinonas en condiciones libres de disolvente, bajo presión (120 psi) y con la catálisis de un ácido de Lewis suave y ambientalmente inocuo (tricloruro de erbio hexahidratado).



Esquema 6. Obtención de DHPMs en las condiciones de Oliverio

Comparando los procesos realizados por irradiación MO y el reactor de tubo-Q se observaron resultados análogos, pero con tiempos de reacción más rápidos y perfiles más limpios para el segundo por lo que se puede proponer como una alternativa válida a la irradiación microondas en términos de eficacia, seguridad y limpieza del proceso.

Producto	Tubo Q (30 min, 120°C)	MW (30 min, 120°C)	MW (90 min, 120°C)	Catalizador
Monastrol	35%	32%	52%	No
	80%	45%	75%	Sí
4Ta	56%	-	53%	Sí
5Ta	100%	10%	100%	Sí
3Ua	75%	40%	70%	Sí
4Ua	44%	-	51%	Sí
5Ua	90%	-	87%	Sí

Tabla 2. Obtención de monastrol y derivados (reactor tubo-Q vs MO)

El rendimiento del monastrol cuando la reacción se realiza sin catalizador en el reactor de tubo-Q, en 30 min a 120 °C, es del 35%, mientras que para la irradiación por microondas se obtiene un 32% bajo las mismas condiciones de tiempo y temperatura, y cuando la reacción se deja hasta los 90 min el rendimiento se ve aumentado hasta el 52%. En cambio, cuando se emplea $\text{ErCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ estos rendimientos se ven aumentados pasando a 80%, 45% y 75%, respectivamente (tabla 2).



Figura 3. Tubo-Q

En 2015, Prajapati y colaboradores (34) describieron un protocolo catalizado por tris(pentafluorofenil)borano para la síntesis de DHPMs. Mezclaron 3-hidroxibenzaldehído, acetoacetato de etilo, tiourea y $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ en EtOH, calentando a reflujo durante 3 horas para producir monastrol con un rendimiento del 88% y un 96,7% de pureza enantiomérica.

En ese mismo año, Ghafoor (35) estableció que los fenoles (ácidos débiles) podían actuar como catalizadores en la reacción de Biginelli, obteniendo rendimientos de buenos a excelentes. Para la síntesis de monastrol no se precisó añadir catalizador, ya que el aldehído utilizado lleva una funcionalidad fenólica (3-hidroxibenzaldehído) y actúa como autocatalizador, dando un rendimiento del 86% tras 4 horas de calentamiento a reflujo empleando etanol como disolvente.

Khiratkar en 2016 (36) describió que el PSBIL es un excelente catalizador heterogéneo con resultados admirables para la reacción de Biginelli. Se trata de un líquido iónico basado en bencimidazolio soportado en polímero. Los reactivos se calientan a 110 °C durante 18 h. Cuando se utiliza tiourea el rendimiento se encuentra entre 85-87% mientras que cuando se usa urea es del 56-92%. En el catalizador se observó una reciclabilidad de hasta 5 ciclos.

En la Tabla 3 se recopilan las condiciones de obtención de monastrol en los métodos descritos anteriormente, detallando rendimientos, fuente de energía, tiempos de reacción, catalizador y disolvente empleados en su caso.

Catalizador	Fuente de energía	Disolvente	Tiempo	Rendimiento
Zr-PILC	MO	-	5 min	90%
K ₃ CoW ₁₂ O ₄₀ .3H ₂ O	Calentamiento, 80 °C	-	60 min	90%
HClO ₄	MO	-	5 min	92%
Alúmina ácida	MO	-		
Zeolita (TS-1)	Calentamiento, 50 °C	-	33 min	94%
Ácido cítrico + TEOF	Calentamiento, 100 °C		60 min	88%
Ácido oxálico + TEOF	Calentamiento, 100 °C		120 min	69%
Ácido imidazol-1-il-acético				
GlyNO ₃	MO	EtOH	20 min	74%
BSA	Calentamiento, 60 °C	EtOH	12 h	67%
NaHSO ₄	MO	-		
ErCl ₃ .6H ₂ O	Tubo-Q, 120 °C	-	30 min	80%
	MO		30 min	45%
	MO		90 min	75%
B(C ₆ F ₅) ₃	Calentamiento a reflujo	EtOH	3 h	88%
Autocatalizada (3-hidroxibenzaldehído)	Calentamiento a reflujo	EtOH	4 h	86%
PSBIL	Calentamiento, 80 °C	EtOH	18 h	89%

Tabla 3. Resumen de condiciones para la obtención de monastrol

5.- Conclusiones

En el presente trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica, seleccionando artículos científicos recientes que realzan la amplia diversidad de actividades farmacológicas asociadas al esqueleto de dihidropirimidona y sus tio-análogos, entre los que destaca el monastrol por su actividad anticancerígena.

Se ha recopilado la bibliografía referente a los métodos que pueden considerarse encuadrados en la denominada Química Verde que permiten la obtención de este tipo de compuestos y que se aplican para la producción de monastrol.

Se comprueba que la metodología empleada en todos los casos se basa en la reacción clásica de Biginelli, una de las primeras reacciones multicomponente en ser descrita, introduciendo variaciones en las condiciones en las que se realiza la misma, primando el empleo de catalizadores reutilizables y ambientalmente inocuos, la eliminación de disolventes orgánicas y la introducción de irradiación microondas en sustitución del método clásico de calentamiento a reflujo, que permite tanto el ahorro energético, como la reducción de los tiempos de reacción.

6.- Bibliografía

- (1) Rovnyak, G. C.; Atwal, K. S.; Hedberg, A.; Kimball, S. D.; Moreland, S.; Gougoutas, J. Z.; O'Reilly, B. C.; Schwartz, J.; Malley, M. F. Dihydropyrimidine Calcium Channel Blockers. 4. Basic 3-Substituted-4-aryl-1,4-dihydropyrimidine-5-carboxylic Acid Esters. Potent Antihypertensive Agents. *Journal of Medicinal Chemistry* (1992), vol. 35, nº 17, 3254-3263.
- (2) Shaikh, A.; Meshram, J. S. Design, synthesis and pharmacological assay of novel azo derivatives of dihydropyrimidinones. *Cogent Chemistry* (2015), vol 1, nº 1, artículo: 1019809. <https://doi.org/10.1080/23312009.2015.1019809>
- (3) Rajanarendar, E.; Nagi Reddy, M.; Rama Murthy, K.; Govardhan Reddy, K.; Raju S.; Srinivas, M.; Praveen, B.; Srinivasa, Rao M. Synthesis, antimicrobial, and mosquito larvicidal activity of 1-aryl-4-methyl-3,6-bis-(5-methylisoxazol-3-yl)-2-thioxo-2,3,6,10b-tetrahydro1H-pyrimido[5,4-c] quinolin-5-ones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2010), vol. 20, 6052-6055.
- (4) Treptow, T. G. M.; Figueiró, F.; Jandrey, E. H. F.; Battastini, A. M. O.; Salbego, C. G.; Hoppe, J. B.; Taborda, P. S.; Rosa, S. B.; Piovesan, L. A.; Montes D'Oca, C. Da R.; Russowsky, D.; Montes D'Oca, M. G. Novel hybrid DHPM-fatty acids: Synthesis and activity against glioma cell growth in vitro. *European Journal of Medicinal Chemistry* (2015), vol. 95, 552-562.
- (5) Mayer, T. U.; Kapoor, T. M.; Haggarty, S. J.; King, R. W.; Schreiber, S. L.; Mitchison, T. J. Small Molecule Inhibitor of Mitotic Spindle Bipolarity Identified in a Phenotype-Based Screen. *Science* (1999), vol. 286, 971- 974.
- (6) Pagano, N.; Teriete, P.; Mattmann, M. E.; Yang, L.; Snyder, B. A.; Cai, Z.; Heil, M. L.; Cosford, N. D. P. An integrated chemical biology approach reveals the mechanism of action of HIV replication inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* (2017), vol. 25, nº 23, 6248-6265.
- (7) Kim, J.; Park, C.; Ok, T.; So, W.; Jo, M.; Seo, M.; Kim, Y.; Sohn, J.; Park, Y.; Kyeong Ju, M.; Kim, J.; Han, S.; Kim, T.; Cechetto, J.; Nam, J.; Sommer, P.; No, Z. Discovery of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones with inhibitory activity against HIV-1 replication. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2012) vol. 22, 2119-2124.
- (8) Trivedi, A. R.; Bhuvra, V. R.; Dholariya, B. H.; Dodiya, D. K.; Kataria, V. B.; Shah, V. H. Novel dihydropyrimidines as a potential new class of antitubercular agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2010), vol. 20, 6100-6102.
- (9) Porthiraj, C.; Senthilkumara Velan, A.; Joseph, J.; Raman, N. Simple Method of Preparation and Characterization of New Antifungal Active Biginelli Type Heterocyclic Compounds. *Mycobiology* (2008), vol. 36, nº 1, 66-69.
- (10) Mukherjee Singh, O.; Joychandra Singh, S.; Babita Devi, M.; Nalini Devi, L.; Irabanta Singh, N.; Lee, S. Synthesis and in vitro evaluation of the antifungal activities of dihydropyrimidinones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2008), vol. 18, 6462-6467.

- (11) Rezaee, E.; Hedayati, M.; Rad, L. H.; Shahhosseini, S.; Faizi, M.; Tabatabai, S. A. Novel soluble epoxide hydrolase inhibitors with a dihydropyrimidinone scaffold: design, synthesis and biological evaluation, *Medchemcomm* (2016), vol. 7, 2128-2135.
- (12) Dhumaskar, K. L.; Meena, S. N.; Ghadi, S. C.; Tilve, S. G. Graphite catalyzed solvent free synthesis of dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones and their antidiabetic activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2014), vol. 24, n° 13, 2897-2899.
- (13) Manral, S.; Bhatia, S.; Sinha, R.; Kumar, A.; Rohil, V.; Arya, A.; Dhawan, A.; Arya, P.; Joshi, R.; Sreedhara, S. C.; Gangopadhyay, S.; Bansal, S. K.; Chatterjee, S.; Chaudhury, N. K.; Vijayan, V. K.; Saso, L.; Parmar, V. S.; DePass, A. L.; Prasad, A. K.; Raj, H. G. Normalization of deranged signal transduction in lymphocytes of COPD patients by the novel calcium channel blocker H-DHPM. *Biochimie* (2011), vol. 93, n° 7, 1146-1156.
- (14) Kapoor, T. M.; Mayer, T. U.; Coughlin, M. L.; Mitchison, T. J. Probing Spindle Assembly Mechanisms with Monastrol, a Small Molecule Inhibitor of the Mitotic Kinesin, Eg5. *Journal of Cell Biology* (2000), vol. 150, n° 5, 975-988.
- (15) Damgaard, M.; Al-Khawaja, A.; Nittegaard-Nielsen, M.; Petersen, R. F.; Wellendorph, P.; Frølund, B. Monastrol, a 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione, as structural scaffold for the development of modulators for GHB high-affinity binding sites and $\alpha 1\beta 2\delta$ GABAA receptors. *European Journal of Medicinal Chemistry* (2017), vol. 138, 300-312.
- (16) Manahan, S. E. "Introducción a la Química Ambiental". Editorial Reverté, UNAM. España, (2007), 1-29.
- (17) Anastas, P. T.; Warner, J. C. "Green Chemistry: Theory and Practice"; Oxford University Press, New York, (1998), 30.
- (18) Zhu, J.; Bienaymé, H. "Multicomponent reactions". Wiley-VCH, Weinheim (2005).
- (19) Biginelli P. Aldehyde-Urea Derivatives of Aceto- and Oxaloacetic Acids. *Gazz Chim Ital.* (1893), vol. 23, 360-413).
- (20) Sweet, F., Fissekis J. D. Synthesis of 3,4-dihydro-2(1H)-pyrimidinones and the mechanism of the Biginelli reaction. *J Am Chem Soc.* (1973), vol. 95, 8741-8749.
- (21) Kappe, C. O. A Reexamination of the Mechanism of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. Support for an N-Acyliminium Ion Intermediate. *J Org Chem.* (1997), vol. 62, 7201-04.
- (22) Kappe, C. O. Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type - a literature survey. *European Journal of Medicinal Chemistry* (2000), vol. 35, n° 12, 1043-1052.
- (23) Singh, V.; Sapehiya, V.; Srivastava, V.; Kaur, S. ZrO₂-pillared clay: An efficient catalyst for solventless synthesis of biologically active multifunctional dihydropyrimidinones. *Catalysis Communications* (2006), vol. 7, 571-578.
- (24) Bose, D. S.; Chary, M. V.; Mereyala, H. B. Water-tolerant and reusable catalyst for the one-pot synthesis of dihydropyrimidin-2(1H)-ones under solvent-free conditions. *Heterocycles* (2006), vol. 68, n° 6, 1217-1224.
- (25) Mukhopadhyay, C.; Datta, A.; Banik, B. K. Microwave-induced perchloric acid catalyzed novel solvent-free synthesis of 4-aryl-3,4-dihydropyrimidones via Biginelli condensation. *Journal of Heterocyclic Chemistry* (2007), vol. 44, 979.
- (26) Kidwai, M.; Kukreja, S.; Rastogi, S.; Singhal, K. Microwave accelerated multicomponent synthesis for a novel scaffold of monastrol analogues. *Letters in Organic Chemistry* (2007), vol. 4, 357-361.

- (27) Kulkarni, M. G.; Chavhan, S. W.; Shinde, M. P.; Gaikwad, D. D.; Borhade, A. S.; Dhondge, A. P.; Shaikh, Y. B.; Ningdale, V. B.; Desai, M. P.; Birhade, D. R. Zeolite catalyzed solvent-free one-pot synthesis of dihydropyrimidin-2(1H)-ones – A practical synthesis of monastrol. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* (2009), vol. 5, n° 4.
- (28) Canto, R. F. S.; Bernardi, B.; Battastini, A. M. O.; Russowsky, D.; Eifler-Lima, V. L. Synthesis of dihydropyrimidin-2-one/thione library and cytotoxic activity against the human U138-MG and rat C6 Glioma cell lines. *Journal of the Brazilian Chemical Society* (2011), vol. 22, n° 7, 1379-1388.
- (29) Kargar, M.; Hekmatshoar, R.; Mostashari, A.; Hashemi, Z. Efficient and green synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones using imidazol-1-yl-acetic acid as a novel, reusable and water-soluble organocatalyst. *Catalysis Communications* (2011), vol. 15, 123-126.
- (30) Sharma, N.; Kumar Sharma, U.; Kumar, R.; Kumar Sinha, R. A. Green and recyclable glycine nitrate (GlyNO₃) ionic liquid triggered multicomponent Biginelli reaction for the efficient synthesis of dihydropyrimidinones. *RSC Advances* (2012), vol. 2, 10648-10651.
- (31) Sharma, U. K.; Sharma, N.; Kumar, R.; Kumar Sinha, A. Biocatalysts for multicomponent Biginelli reaction: bovine serum albumin triggered waste-free synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones. *Amino Acids* (2013), Vol. 44, 1031-1037.
- (32) Cheng, Q.; Wang, Q.; Tan, T.; Chen, N.; Shuai, M. One-Pot synthesis of 13-Acetyl-9-methyl-11-oxo(orthioxo)-8-oxa-10,12-diazatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-trienes under Microwave Irradiation. *Journal of Heterocyclic Chemistry* (2012), vol. 49, 1352.
- (33) Oliverio, M.; Costanzo, P.; Nardi, M.; Rivalta, I.; Procopio, A. Facile ecofriendly synthesis of monastrol and its structural isomers via Biginelli reaction. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* (2014), vol. 2, n° 5, 1228-1233.
- (34) Kumar Prajapati, S.; Kumar Gupta, K.; Babu, B. N. B(C₆F₅)₃ catalyzed one-pot three-component Biginelli reaction: An efficient and environmentally benign protocol for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones. *Journal of Chemical Sciences* (2015), vol. 127, n° 6, 1047-1052.
- (35) Ghafoor, A.; Sajid, N.; Mukhtar, A.; Ali, S.; Aslam, S.; Shahi, M. N.; Adnan, M.; Khan, M. A. Phenols catalyzed Biginelli reactions: a self-catalyzed monastrol protocol. *Asian Journal of Chemistry* (2016), vol. 28, n° 1, 23-26.
- (36) Khiratkar, A. G.; Muskawar, P. N.; Bhagat, P. R. Polymer-supported benzimidazolium based ionic liquid: an efficient and reusable Brønsted acid catalyst for Biginelli reaction. *RSC Advances* (2016), vol. 6, 105087-105093.