

УДК 547

EDN [TDRISC](#)



Мультикомпонентный электрокаталитический синтез несимметричных спиро[фуоро[3,2-с]пиран-2,5'-пиримидинов] без колоночной хроматографии при комнатной температуре

В.М. Калашникова^{1,2*}, М.Н. Элинсон², Ю.Е. Рыжкова²

¹Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, Москва, 125047, Россия

²Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, 119334, Россия

*E-mail: p.varvara2001@gmail.com

Аннотация: В данной работе был предложен эффективный и экологичный способ электрохимического синтеза для получения биологически активных соединений. Данный подход позволяет избежать агрессивных окислителей и восстановителей, используемых в традиционных методах синтеза. Органическая электрохимия является отличной альтернативой классическим способам синтеза и предполагает использование каскадных и мультикомпонентных процессов. В этом исследовании было обнаружено новое превращение: электрохимическая мультикомпонентная трансформация арилальдегидов, *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она в одной реакционной зоне (one-pot). Процесс был осуществлен бездиафрагменном электролизере, в присутствии спиртов, как растворителей и галогенидов щелочных металлов, как медиаторов. В результате, были получены замещенные несимметричные 1',3',6-триметил-3-арил-2'*H*,3*H*,4*H*-спиро[фуоро[3,2-с]пиран-2,5'-пиримидин]-2',4,4',6'(1'*H*,3'*H*)-тетраоны с выходами 73-82%. Этот селективный и простой электрокаталитический метод перспективен для получения спиро[фуоро[3,2-с]пиран-2,5'-пиримидинов]. Также было обнаружено, что замещенные целевые соединения могут быть использованы для лечения некоторых заболеваний, таких как рак молочной железы, нейродегенеративные процессы, а также для заболеваний, связанные с мочевыводящими путями, костями и сердечно-сосудистой системой.

Ключевые слова: электролиз; мультикомпонентная реакция; медиаторы; бездиафрагменный электролизер; электросинтез; спиро[фуоро[3,2-с]пиран-2,5'-пиримидин].

Multicomponent Electrocatalytic Approach to Unsymmetrical Spiro[furo[3,2-c]pyran-2,5' -pyrimidine] without Column Chromatography at Room Temperature

V.M. Kalashnikova^{1,2*}, M.N. Elinson², Y.E. Ryzkova²

¹ D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, 125047, Russia

² N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 119334, Russia

*E-mail: p.varvara2001@gmail.com

Abstract: In this paper, an effective and environmentally friendly method of electrochemical synthesis for the production of biologically active compounds was proposed. This approach avoids aggressive oxidants and reducing agents used in traditional synthesis methods. Organic electrochemistry is an excellent alternative to classical synthesis methods and involves the use of cascading and multi-component processes. In this study, a new transformation was discovered: electrochemical multicomponent transformation of arylaldehydes, *N,N'*-dimethylbarbituric acid and 4-hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-one in one reaction zone (one-pot). The process was carried out in an undivided cell, in the presence of alcohols as solvents and alkali metal halides as mediators. As a result, substituted asymmetric 1',3',6-trimethyl-3-aryl-2'*H*,3*H*,4*H*-spiro[furo[3,2-c]pyran-2,5'-pyrimidine] were obtained with yields of 73-82%. This selective and simple electrocatalytic method is promising for the production of spiro[furo[3,2-c]pyran-2,5'-pyrimidines]. It has also been found that the substituted target compounds can be used to treat certain diseases, such as breast cancer, neurodegenerative processes, as well as diseases related to the urinary tract, bones and the cardiovascular system.

Keywords: electrolysis; multicomponent reaction; mediators; undivided cell; electrosynthesis *N,N'*-dimethylbarbituric acid; spiro[furo[3,2-c]pyran-2,5' -pyrimidine].

1. Введение

Мультикомпонентные реакции (МКР) являются современным экологически безопасным, технологичным и ресурсосберегающим методом органического синтеза. Отличительной чертой таких реакций является то, что в смеси трех и более компонентов происходит строго последовательное взаимодействие между реагентами: первоначально одно вещество реагирует с другим, а затем полученный интермедиат вступает в реакцию с третьим компонентом и т.д. При этом выходы целевых соединений обычно высоки [1]. В ИОХ РАН разработан электрокаталитический метод синтеза в бездиафрагменном электролизере в присутствии медиаторов. Этот метод имеет ряд важных синтетических и экологических преимуществ [2].

Среди множества медиаторов, окислительно-восстановительная пара галогенид анион/галоген является одной из наиболее часто используемых для сложных электроорганических превращений. В этом случае электрохимический процесс происходит в бездиафрагменном электролизере, в присутствии спирта как растворителя и галогенида щелочного металла как медиатора. В результате происходит одновременная генерация основания (алкоксид аниона) на катоде и галогена на аноде, что инициирует каскадный процесс окислительных превращений и домино реакций в растворе [3]. Принимая во внимание, что количество электроэнергии является основным параметром электрохимической реакции, этот тип электрохимических превращений очень важен с точки зрения энергосбережения.

Производные 4-гидрокси-2*H*-пиран-2-онов проявляют ингибирующие свойства в отношении ВИЧ-протеаз и отмечены как противоопухолевые агенты широкого спектра действия [4]. Так, например, среди природных соединений, содержащих 2*H*-пиран-2-оновый фрагмент, буфалин (рисунок 1) является кардиотоническим стероидом и обладает противораковой активностью в отношении гепатоцеллюлярной карциномы и карциномы легких [5]. Нитидон (рисунок 1), продуцируемый базидиомицетом *Junghuhnia nitida*, является высокоокисленным производным пиран-2-она. Он проявляет антибиотическую, цитотоксическую активность и индуцирует морфологическую и физиологическую дифференцировку опухолевых клеток в наномолярных концентрациях [6]. Соланапироны А, В и С (рисунок 1) были получены из возбудителя фитофтороза томатов и картофеля - *Alternaria solani*. Соланапирон А является

ингибитором ДНК-полимеразы β и λ млекопитающих, ДНК-полимеразы репаративного типа. Соланапироны E, F и G (рисунок 1), выделенные с поверхности известковой зеленой водоросли *Halimeda monile*, проявляли значительную противогрибковую активность в отношении морской одноклеточной водоросли *Dunaliella sp.* в концентрациях до 100 мг/мл [7].

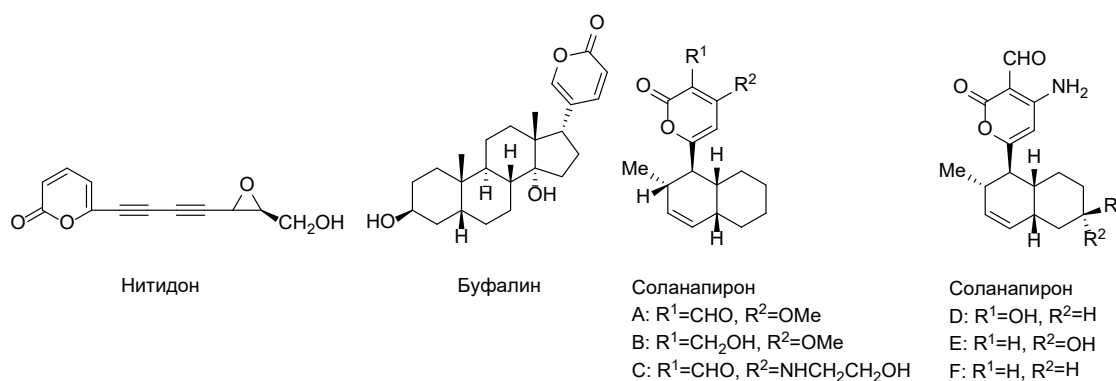


Рисунок 1. Природные соединения, содержащие 2H-пиран-2-оновый фрагмент.

В литературе сообщалось, что гетероциклические ароматические соединения, содержащие пиримидиновый фрагмент, обладают широким спектром биологической активности [8]. Например, витамины рибофлавин, тиамин и фолиевая кислота, являются гетероциклическими молекулами, имеющие пиримидиновое кольцо в качестве основной части (рисунок 2).

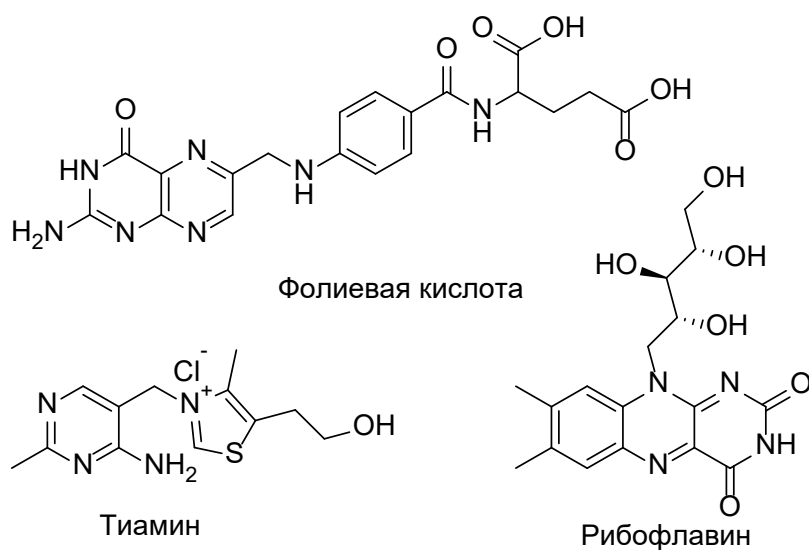


Рисунок 2. Примеры витаминов, содержащих пиримидиновое кольцо.

Некоторые из доступных на рынке лекарств, в состав которых входит пиримидиновый фрагмент, используются для лечения многих заболеваний (рисунок 3) [9]. Например, ставудин применяется в качестве средства для борьбы с ВИЧ-инфекцией, фервенулин является антибиотиком, а миноксидил выступает в качестве антигипертензивного средства [10]. 5-Фторурацил (рисунок 3) активно используется при лечении рака, а сульфаметазин и триметоприм обладают антибактериальными свойствами [11]. Фенобарбитал является седативно-гипотензивным препаратом, трифлуридин и идоксуридин применяются при лечении различных вирусных инфекций, а пропилтиоурацил используется в качестве антигиреоидного средства [12]. Пазопаниб, иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, урамустин, тегафур, цитарабин, метотрексат и фторурацил - примеры лекарственных средств, которые содержат пиримидиновый фрагмент и выступают в качестве противоопухолевых агентов [13].

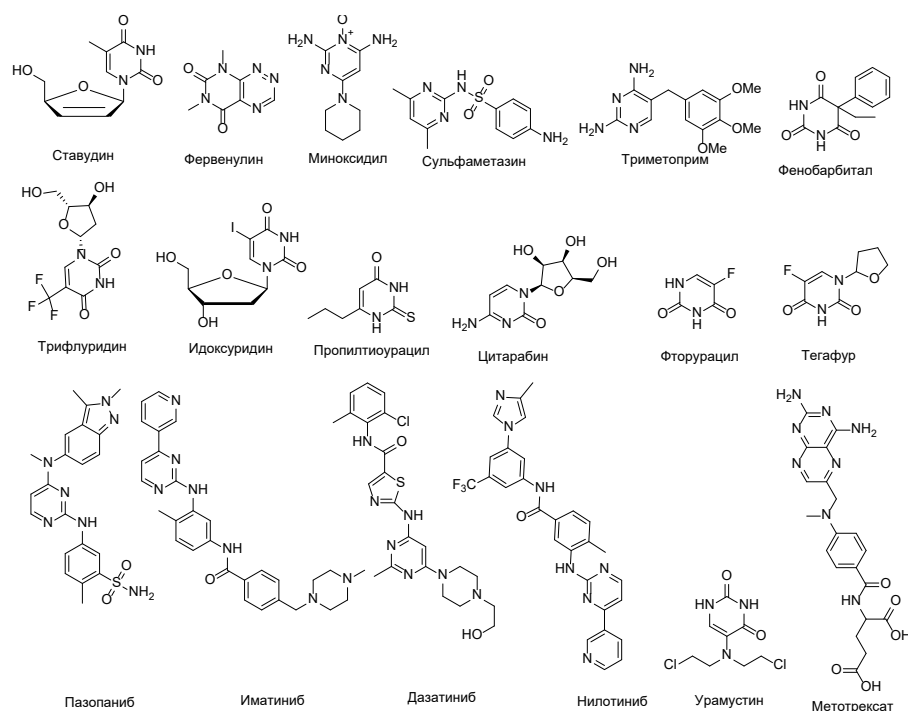


Рисунок 3. Лекарства, содержащие пиримидиновый фрагмент.

Спироциклические соединения также широко применяются в поиске лекарственных средств [14]. Они одновременно обладают конформационной жесткостью и гибкостью, что увеличивает шансы нахождения биоактивных соединений [15]. Так, спиробарбитураты представляют собой класс химических соединений,

являющихся ингибиторами ферментов MMP-13 и DHO дегидрогеназы. 1-Фенил-5,7-диазаспиро[2,5]октан-4,6,8-трион является веществом, воздействующим на фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) и ингибитором матриксной металлопротеиназы, поэтому он может быть использован при лечении различных воспалительных, инфекционных, иммунологических заболеваний [16].

Таким образом, соединения, включающие в себя фрагменты 2*H*-пиран-2-она и спиробарбитурата, представляют особый интерес для фармацевтической химии и являются перспективными в отношении биологических реакций.

2. Постановка задачи (Цель исследования)

Научная работа проводилась в лаборатории аналогов карбенов и других нестабильных молекул (№1) ИОХ РАН под руководством в.н.с., д.х.н. М.Н. Элинсона. Одним из преимущественных направлений наших исследований является синтез потенциально биологически активных веществ с помощью каскадных мультикомпонентных процессов, включая методы электрохимического синтеза.

На данном этапе работы передо мной стоит определенная цель и следующие задачи:

Целью исследования является синтез потенциально биологически активных соединений путем классического мультикомпонентного синтеза и электрохимически индуцированных МКР.

Задачами исследования является:

- изучение особенностей метода классического мультикомпонентного, а также электрокаталитически и электрохимически индуцированного синтеза;
- разработка методики мультикомпонентного электрокаталитически индуцированного синтеза потенциально биологически активных структур;
- синтез выбранных соединений по предложенной методике.

3. Методы и материалы исследования

Навеску *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты (5 ммоль, 0.78 г.), 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она (5 ммоль, 0.63 г.), и йодида натрия (3 ммоль 0.45 г.) растворили в 20 мл этанола и добавили бензальдегид **1** (5 ммоль). Полученный раствор подвергли электролизу в бездиафрагменном электролизере с графитовым анодом и железным

катодом при 20°C, постоянном токе, плотность которого = 50 мА/см² [I = 250 мА, электроды, кв. 5 см² (прямоугольной формы 2,95 мм × 1.70 мм, длина 5 мм)]. Перемешивали раствор при помощи магнитной мешалки до тех пор, пока не было передано 2.8 F/моль тока. После завершения электролиза реакционную смесь упарили до 1/5 от исходного объема (около 4 мл) и охлаждали до 0°C для выпадения осадка, который затем отфильтровали, дважды промыли ледяным раствором этанол/вода (1:1, 4 мл) и сушили под пониженным давлением.

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C получены на приборах «Bruker AM-300» при комнатной окружающей среды в ДМСО-*d*₆ и CDCl₃. Химические сдвиги в спектрах ЯМР приведены в шкале δ относительно ТМС. Константы спин-спинового взаимодействия *J* приводятся в Гц. ИК-спектры регистрировали с помощью спектрометра «Bruker ALPHA-T FT-IR» в таблетке KBr. Масс-спектры (EI = 70 эВ) были получены непосредственно с помощью спектрометра «Kratos MS-30». Все температуры плавления были измерены с помощью прибора «Stuart SMP30».

Данные рентгеновской дифракции получали при 100К на дифрактометре «Bruker Quest D8», оснащенном детектором области Photon-III. Экспериментальные наборы интенсивностей интегрированы с помощью программ SAINT [17] Программа SADABS использованы для введения поправок на поглощение [18]. Структуры расшифрованы по программе SHELXT [19]. Неводородные атомы уточнены полноматричным МНК по F^2_{hkl} в анизотропном приближении с помощью программного пакета SHELXTL и уточнена на F [18] с использованием SHELXL-2018 [19]. Все неводородные атомы были уточнены с параметрами анизотропного смещения. Атомы водорода помещены в геометрически рассчитанные положения и уточнены в модели наездника. Для метильных групп была применена модель вращающейся группы. Для молекулярной графики использовался программный пакет SHELXTL [20].

4. Полученные результаты

В данном отчете сообщается о селективной электрокаталитической трансформации бензальдегидов **1a-i**, *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она в спиртах в бездиафрагменном электролизере в присутствии галогенидов щелочных металлов в качестве медиатора.

На первом этапе наших исследований с целью оценки синтетического потенциала электрохимического метода был тщательно изучен электролиз бензальдегида **1a**, *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она в бездиафрагменном электролизере в присутствии спиртов в качестве растворителя и галогенидов щелочных металлов в качестве медиатора (схема 3, таблица 1).

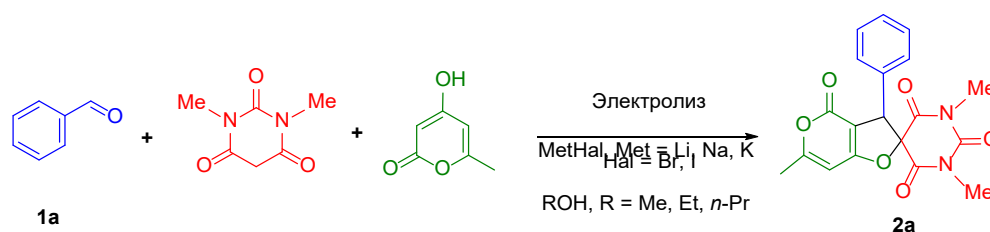


Схема 3. Электрокаталитическая мультикомпонентная трансформация бензальдегида **1a**, *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она.

Таблица 1. Электрокаталитический синтез спиро[фуоро[3,2-*c*]пиран-2,5'-пиримидина] **2a** из бензальдегида **1a**, *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она.

Номер опыта	Р-ль	Медиатор	Время, (мин.)	Количество электричества (F/моль)	Выход 3a (%)
1	MeOH	LiBr	64	2.0	48
2	MeOH	NaBr	64	2.0	52
3	MeOH	KBr	64	2.0	50
4	MeOH	LiI	64	2.0	54
5	MeOH	NaI	64	2.0	59
6	MeOH	KI	64	2.0	57
7	MeOH	NH ₄ I	64	2.0	43
8	EtOH	NaI	64	2.0	52
9	<i>n</i> -PrOH	NaI	64	2.0	48
10	MeOH	NaI	70	2.2	63
11	MeOH	NaI	77	2.4	67
12	MeOH	NaI	83	2.6	70
13	MeOH	NaI	90	2.8	73
14	MeOH	NaI	96	3.0	71

Условия реакции: бензальдегид **1a** (5 ммоль), *N,N'*-диметилбарбитуровая кислота (5 ммоль), 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-он (5 ммоль), медиатор (3 ммоль), спирт 20 мл, железный катод (5 см²), графитовый анод (5 см²), бездиафрагменный электролизер, плотность тока 50 мА/см², 20°C. Выход выделенного соединения.

В начале наших исследований метанол использовался в качестве растворителя, а бромид лития в качестве медиатора (таблица 1, оп. 1). В бездиафрагменном электролизере, в данных условиях, при пропускании 2 F/моль электричества был получен спиро[фуоро[3,2-с]пиран-2,5'-пиримидин] **2a** с выходом 48%. При использовании бромида натрия в качестве медиатора образуется спиро[фуоро[3,2-с]пиран-2,5'-пиримидин] **2a** с выходом 52% (таблица 1, оп. 2). При тех же условиях электролиза с бромидом калия, а также йодидами щелочных металлов и аммония в качестве медиаторов, выходы спиро[фуоро[3,2-с]пиран-2,5'-пиримидина] **2a** находились в диапазоне 27-52% (таблица 1, оп. 3-7). Другие спирты, а именно этанол и *n*-пропанол, были менее эффективными в качестве растворителей по сравнению с метанолом (таблица 1, оп. 8-9). При использовании йодида натрия в качестве медиатора и увеличении количества пропускаемого тока до 2.8 F/моль был зафиксирован лучший выход спиро[фуоро[3,2-с]пиран-2,5'-пиримидина] **2a**, составляющий 73% (таблица 1, оп. 13). Таким образом, при оптимальных условиях (бездиафрагменный электролизер, NaI в качестве медиатора, MeOH в качестве растворителя, при пропускании 2.8 F/моль электричества) были получены спиро[фуоро[3,2-с]пиран-2,5'-пиримидины] **2a-i** с выходами 56-81% из различных бензальдегидов **1a-i**, *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она (схема 4, таблица 2).

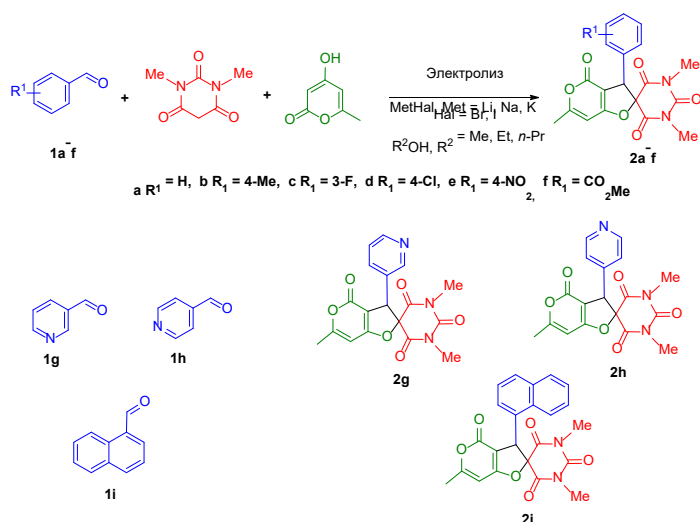
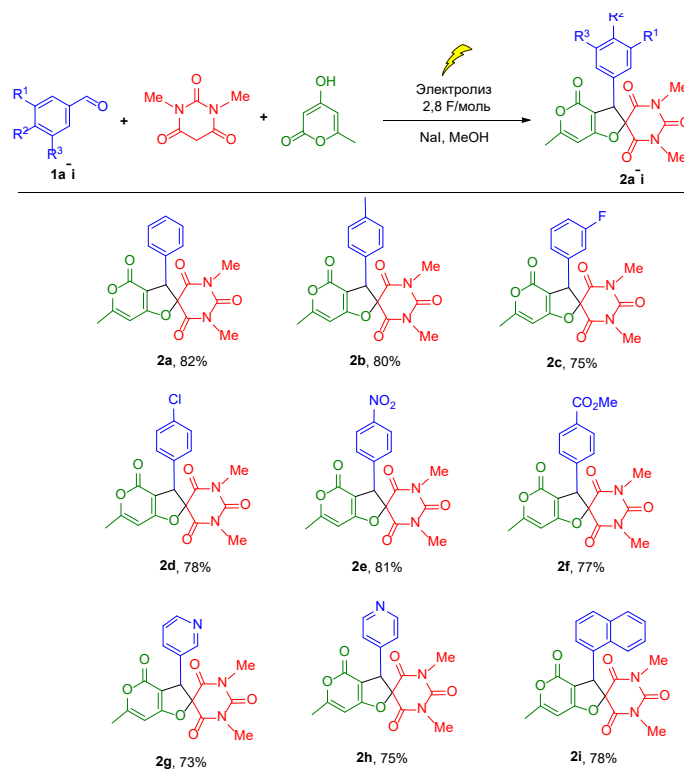


Схема 4. Электрокаталитическая мультикомпонентная трансформация бензальдегидов **1a-i**, *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она.

Таблица 2. Электрокаталитическая мультикомпонентная трансформация бензальдегидов **1a-i**, *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она.



Условия реакции: бензальдегиды **1a-i** (5 ммоль), *N,N'*-диметилбарбитуровая кислота (5 ммоль), 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-он (5 ммоль), NaI (3 ммоль), спирт 20 мл, железный катод (5 см²), графитовый анод (5 см²), бездиафрагменный электролизер, плотность тока 50 мА/см², 20°C. Выходы выделенных соединений.

Во всех выполненных таким образом реакциях после окончания электролиза реакцию смесь упаривали до 1/5 от исходного объема (около 4 мл) и охлаждали до 0°C для выпадения осадка. Образовавшийся осадок фильтровали, дважды промывали ледяным раствором этанол/вода (1:1, 4 мл) и сушили при пониженном давлении.

Структуры спиро[фуоро[3,2-с]пиран-2,5'-пиримидинов] **2a-i** были подтверждены методами ЯМР ¹H, ¹³C и ИК-спектроскопии, а также данными масс-спектрометрии и элементного анализа. Для всех соединений в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C наблюдался только один набор сигналов.

Структура соединения **2a** была дополнительно подтверждена рентгеноструктурным исследованием (рисунок 4).

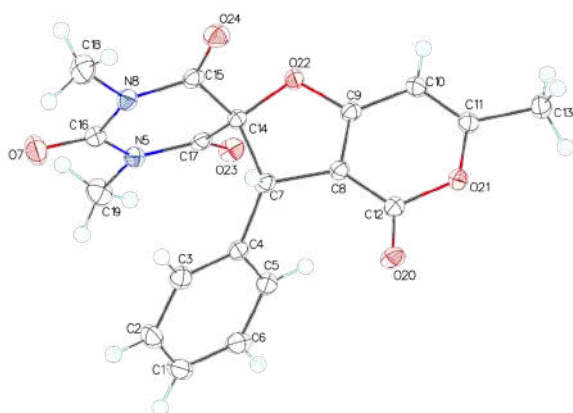


Рисунок 4. Общий вид соединения **2a** в кристалле. Атомы представлены тепловыми эллипсоидами (P=50%).

Учитывая все вышеперечисленные данные и наши предыдущие исследования в области электрокаталитических мультикомпонентных реакций [21-25] предложена следующая схема электрокаталитической реакции бензальдегида **1a**, *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она (схема 5).

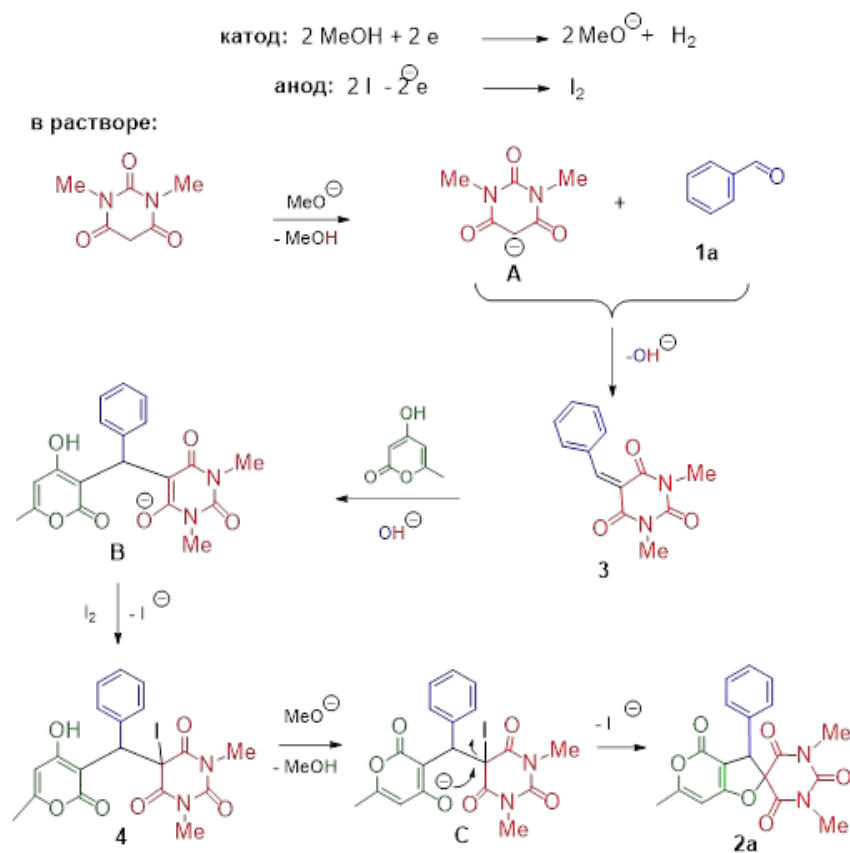


Схема 5. Механизм электрокаталитической трансформации бензальдегида **1a**, *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она.

Депротонирование спирта на катоде приводит к образованию алкоксид-аниона с выделением водорода. При последующей реакции между алкоксид-анионом и барбитуровой кислотой образуется анион барбитуровой кислоты **A** (схема 5). В результате конденсации бензальдегида **1a** с анионом *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты **A** по Кневенагелю генерируется аддукт **3** с отщеплением гидроксид-иона. Затем этот гидроксид-ион инициирует реакцию 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она с аддуктом **3**, которая приводит к образованию соответствующего аниона **B**. Далее анион **B**, после йодирования, образует 5-йод-5-((4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2*H*-пиран-3-ил)(фенил)метил)-1,3-диметилпиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион **4**. Затем, под действием второго метоксид-аниона образуется анион **C**, который циклизуется в спиро[фуоро[3,2-*c*]пиран-2,5'-пиримидин] **2a** с регенерацией иона йода (схема 5).

4.1. Молекулярный докинг

Данное исследование проводилось совместно с к.х.н., н.с. Федором Рыжковым.

В целях определения потенциальной биологической активности синтезированных веществ, был проведен молекулярный докинг синтезированных соединений **2a-i** (лигандов). Из базы белковых структур rcsb.org было отобрано 169 мишеней, которые затем вместе с целевыми молекулами подвергли процедуре докинга. Чтобы охватить все выбранные белки, докинг был выполнен в автоматическом режиме с использованием созданного нами скрипта на языке Python и программой Flare [28-31].

Выгруженные из rcsb.org белки представляли собой структуры в формате «pdb» (далее для простоты изложения - белок). Для их подготовки к проведению докинга из файла белка были удалены молекулы воды, которые дальше активного центра, чем на 6 Å (ангстрем). Также из белка были удалены лиганд (далее используемый в докинге как «референсный» или эталонный) и молекулы органических растворителей (при наличии). После подготовки белка структуры синтезированных соединений и обработанные белки подвергали докингу в режиме «повышенной точности расчета» (ориг. – «Exhaustive»). Чтобы автоматизировать эту процедуру был использован скрипт на Python «docking.py» (доступен в Flare).

Поскольку эта процедура требуется для каждой пары белок–лиганд (169 белков и 9 синтезированных соединений) для автоматизации вычисления нами был подготовлены

python-script «script.py»). Эта подпрограмма последовательно вызывает в операционной системе команды подготовки белка, извлечения из него эталонного лиганда, проведения докинга целевых соединений, а затем выводит результаты в отдельные текстовые файлы. Далее данные из этих файлов были обработаны и преобразованы в таблицу другим скриптом («outpt_prep.py») (таблица 3). Для упрощения интерпретации и определения для всего синтезированного класса лигандов мишени с наибольшим потенциалом, были рассчитаны энергии взаимодействий белок–лиганд, усредненные по всем лигандам.

В ходе проведения докинга расчет успешно завершился для 146 белков из 169 предложенных. Процедура была прервана для 23 белков из-за непредвиденного завершения работы программы. Это, по всей видимости, могло быть связано с ошибками в файлах белков, поскольку обработка остальных файлов проходила стабильно. Однако достоверно причину выяснить не удалось.

Для предложенных белков наиболее выгодное взаимодействие было с *n*-хлорзамещенным соединением **2d**. Средняя энергия взаимодействия белок-лиганд для **2d** с около -9,7 ккал/моль. Согласно результатам докинга, взаимодействие белка с карбометоксизамещенным **2f** и 1-нафтилзамещенным **2i** спиро[фуоро[3,2-*c*]пиран-2,5'-пиримидинами] были менее выгодны: энергии взаимодействия к- 9,5 и -9,4 ккал/моль соответственно.

В то же время среди рассчитанных взаимодействий белок-лиганд наиболее выгодный результат был у эстрогенового рецептора α -подтипа. Так, средняя энергия взаимодействия замещенных соединений и структуры 4iw8 [31] составила -9,2 ккал/моль, а для структуры 5ltl [32] средняя энергия связи была -9,0 ккал/моль.

α -Рецептор эстрогена является эффективной мишенью в таргетной терапии рака молочной железы [33], так как этот рецептор распределен между репродуктивной, центральной нервной, скелетной и сердечно-сосудистой системами и оказывает важное действие на мочевыводящие пути, слизистые, кожу, пищевое поведение [34].

Также хороший результат был получен для структуры 6kbr [35]. Средняя энергия взаимодействия его комплексов с синтезированными лигандами составила -9,1 ккал/моль. Структура 6kbr - это оксидаза D-аминокислот человека, связанная с ингибитором - бензоатом (ингибитор удален при подготовке к докингу). Она (оксидаза) участвует в окислении D-аминокислот и, в частности, D-серина, что оказывает влияние

на активность синаптических NMDA-рецепторов [36]. Таким образом, оксидаза D-аминокислот играет важную роль при нейродегенеративных заболеваниях, в числе которых шизофрения [37].

Структуры 2аха, 3vng и 5i6x представлены в качестве примеров, для которых докинг не показал хороших результатов. Энергия их взаимодействия в среднем по расчету находится на уровне -5 ккал/моль. Однако в целом для всех структур рассчитанные энергии взаимодействий белок-лиганд находятся в диапазоне от -4 до -9 ккал/моль (таблица 3).

Таблица 3. Энергия взаимодействия 13 пар белок–лиганд (ккал/моль).

Structure	2a	2b	2c	2d	2e	2f	2g	2h	2i	AVG
1m9m	-8,7	-9,5	-8,9	-9,2	-8,5	-9,1	-8,0	-7,9	-9,1	-8,8
2xas	-8,4	-9,3	-8,9	-10,0	-8,6	-10,4	-8,1	-7,9	-9,2	-9,0
4iw8	-9,0	-9,5	-9,2	-9,6	-8,6	-9,7	-8,4	-8,6	-10,0	-9,2
4p6x	-8,7	-9,0	-9,0	-10,1	-8,4	-8,8	-8,4	-8,3	-8,7	-8,8
5tlt	-8,8	-9,3	-8,7	-9,5	-8,8	-9,4	-8,5	-8,4	-10,0	-9,0
5vv1	-8,9	-9,3	-9,1	-9,4	-8,5	-9,6	-7,3	-7,2	-9,5	-8,8
6kbp	-9,8	-9,3	-9,9	-10,2	-8,3	-9,8	-7,1	-8,0	-9,2	-9,1
6nh5	-8,7	-9,3	-8,8	-9,4	-8,5	-9,3	-7,8	-7,7	-9,4	-8,8
6nhb	-9,1	-9,6	-9,2	-9,6	-8,2	-9,1	-7,8	-7,7	-9,5	-8,9
6ud5	-8,7	-9,2	-8,6	-9,5	-8,8	-9,5	-7,9	-8,2	-9,5	-8,9
2axa	-6,3	-4,9	-4,8	-5,2	-4,1	-3,8	-4,9	-4,9	-4,9	-4,9
3vng	-5,9	-5,4	-5,6	-7,0	-6,4	-5,5	-4,6	-5,7	-6,2	-5,8
5i6x	-4,3	-4,8	-4,6	-4,7	-4,9	-4,7	-4,4	-4,4	-4,6	-4,6

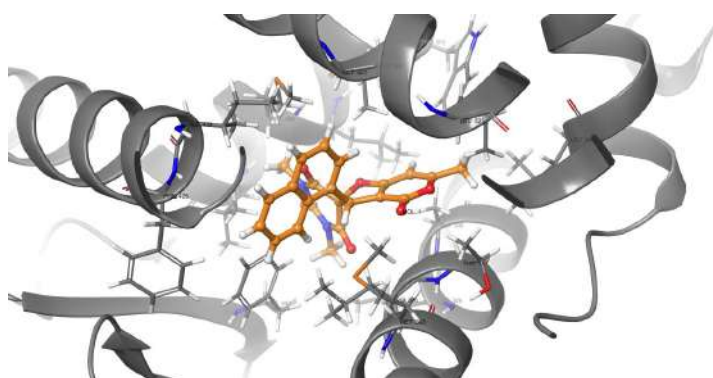


Рисунок 5. Целевое соединение 2i, присоединенное к рецептору эстрогена (4iw8).

5. Выводы

Подробно изучены особенности метода мультикомпонентного, электрокаталитически и электрохимически индуцированного процесса, а также была рассмотрена биологическая активность 4-гидрокси-2*H*-пиран-2-она и его производных, а также пиримидинового фрагмента.

Предложена и осуществлена методика мультикомпонентного электрокаталитически индуцированного синтеза для получения потенциально биологически активных структур.

Новая электрокаталитическая мультикомпонентная реакция арилальдегидов, *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она в метаноле в присутствии йодида натрия в качестве медиатора, в бездиафрагменном электролизере, приводит к образованию замещенных спиро[фуоро[3,2-*c*]пиран-2,5'-пиримидинов] с выходами 73-82%. Этот простой и эффективный электрокаталитический метод перспективен для использования в промышленности для получения биологически-активных структур, так как он является экологичным и предполагает использование доступного оборудования и медиатора - йодида натрия, а выделение целевых веществ представляет собой простую фильтрацию.

Выполнена автоматизированная процедура молекулярного докинга для оценки биологической активности соединений **2a-i**. Как следует из результатов, все синтезированные соединения могут быть потенциально использованы для лечения нейродегенеративных заболеваний, рака молочной железы, а также проблем, связанных с мочевыводящими путями и сердечно-сосудистой системой.

В будущем работу планируется продолжить: синтез серии различных потенциально биологически активных соединений с использованием разработанных методик.

Благодарности

Выражаю особую благодарность моим научным руководителям – Элинсону Михаилу Николаевичу, д.х.н., в.н.с. ИОХ РАН и Рыжковой Юлии Евгеньевне, к.х.н., н.с. ИОХ РАН за значимые замечания и важнейшие советы при проведении исследования и оформлении данной статьи.

Список литературы

1. Hammerich, O. Organic electrochemistry: Revised and expanded 5th Edn / O. Hammerich, B. Speiser et al. // *Chromatographia*. – 2016. – Vol. 79. – P. 521.
2. Elinson, M. Electrocatalytic Haloform Reaction: Transformation of Methyl Ketones into Methyl Esters / M. Elinson, I. Makhova, G. Nikishin // *Angew. Chem.* – 1988. – Vol. 27. – P. 1716.
3. Karkas, M. Electrochemical strategies for C-H functionalization and C-N bond formation / M. Karkas // *Chem. Soc. Rev.* – 2018. – Vol. 47. – P. 5786-5865.
4. Turner, S.R. Tipranavir (PNU-140690): A potent, orally bioavailable nonpeptidic HIV protease inhibitor of the 5,6-dihydro-4-hydroxy-2-pyrone sulfonamide class / S.R. Turner, J.W. Strohbach, R.A. Tommasi, P.A. Aristoff, P.D. Johnson, H.I. Shulnick, L.A. Dolak, E.P. Seest, P.K. Tomich, M.J. Bohanon, M.M. Horng, J.C. Lynn, K.T. Chong, R.R. Hinshaw, K.O. Waterpugh, M.N. Janakiraman, S. Thaisrivongs // *J. Med. Chem.* – 1998. – Vol. 41 – P. 3467-3476.
5. Costa, S.S. 4''''-Acetylsagittatin A, a Kaempferol Triglycoside from *Kalanchoe streptantha* / S.S. Costa, A. Jossang, B. Bodo // *J. Nat. Prod.* – 1996.– Vol. 59 – P. –327.
6. Gehrt, A. Basidiomycetes as a Source for New Bioactive Natural Products / A. Gehrt, G. Erkel, T. Anke, O.Z. Sterner, C. Naturforsch // *Biosci.* – 1998. – Vol. 53 – P. 89.
7. Ichihara, A. Solanapyrones A, B and C, phytotoxic metabolites from the fungus *Alternaria solani* / A. Ichihara, H. Tazaki, S. Sakamura // *Tetrahedron Lett.* – 1983. – Vol. 24. – P. – 5373.
8. Mansour, A.K. Synthesis and reactions of some new heterocyclic carbohydrazides and related compounds as potential anticancer agents / A.K. Mansour, M.M. Eid, N.S.A.M. Khalil // *Molecules.* – 2003. – Vol. 8. – P. 744-755.
9. Diaz-Gavilan, M. Anticancer activity of (1,2,3,5- tetrahydro-4,1-benzoxazepine-3-yl)-pyrimidines and -purines against the MCF-7 cell line: Preliminary DNA microarray studies / M. Diaz-Gavilan, J.A. Gomez-Vidal, F. Rodriguez-Serrano, J.A. Marchal, O. Caba, A. Aranega, M.A. Gallo, A. Espinosa, J.M. Campos // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18. – P. 1457-1460.

10. Dinakaran, S.V. Fused pyrimidines: The heterocycle of diverse biological and pharmacological significance / S.V. Dinakaran, B. Bhargavi, K.K. Srinivasan // *Pharm. Chem.* – 2012. – Vol. 4. – P. 255-265.
11. Mohana Roopan, S. Synthetic chemistry of pyrimidines and fused pyrimidines: A review / S. Mohana Roopan, R. Sompalle // *Synthetic Communications.* – 2016. – Vol. 46 – P. 645-672.
12. Aboul El-Ella, D.A. Molecular modeling study and synthesis of novel pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines and pyrrolotriazolopyrimidines of expected antitumor and radio protective activities / D.A. Aboul El-Ella, M.M. Ghorab, E. Noaman, H.I. Heiba, A.I. Khalil // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 16. – P. 2391-2402.
13. Selvam, T.P. A mini review of pyrimidine and fused pyrimidine marketed drugs / T.P. Selvam, C.R. James, P.V. Dniandev, S.K. Valzita // *Res. Pharm.* – 2002. – Vol. 2 – P. 1-9.
14. Zheng, Y. The utilization of spirocyclic scaffolds in novel drug discovery / Y. Zheng, C.M. Tice // *Expert Opin. Drug. Discov.* – 2016. – Vol. 11 – P. 831-834.
15. Zheng, Y. The use of spirocyclic scaffolds in drug discovery / Y. Zheng, C.M. Tice, S.B. Singh // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2014. – Vol. 24 – P. 3673-3682.
16. Chase, C.E. Unexpected and efficient photochemical rearrangement of 6-hydroxyethylpyran-2-ones to 4-Alkylidene-5,6-dihydropyrans / C.E. Chase, M.B. Jarstfer, A.M. Arif, F.G. West // *Tetrahedron Lett.* – 1995. – Vol. 36 – P. 8531.
17. Bruker APEX-III, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, 2019
18. Krause, A.L. Comparison of silver and molybdenum microfocus X-ray sources for single-crystal structure determination / A.L. Krause, R. Herbst-Irmer, G.M. Sheldrick, D. Stalke // *J. Appl. Crystallogr.* – 2015. – V.48. – P. 3-10.
19. Sheldrick, G.M. SHELXT – Integrated space-group crystal-structure determination / G.M. Sheldrick // *Acta Crystallogr.* – 2015. – A. 71. – P. 3-8.
20. Sheldrick, G.M. Crystal structure refinement with SHELXL / G.M. Sheldrick // *Acta Crystallogr.* – 2015. – C.71. – P. 3-8.
21. Vereshchagin, A.N. Electrocatalytic and chemical assembling of N,N'-dialkylbarbituric acids and aldehydes: efficient cascade approach to the spiro-[furo[2,3-*d*]pyrimidine-6,5'-pyrimidine]-2,2',4,4',6'-(1'H,3H,3'H)-pentone framework / A.N. Vereshchagin,

- M.N. Elinson, E.O. Dorofeeva, T.A. Zaimovskaya, N.O. Stepanov, S.V. Gorbunov, G.I. Nikishin // *Tetrahedron*. – 2012. – Vol. 68 – P. 1198-1206.
22. Elinson, M.N. Electrocatalytic multicomponent one-pot approach to tetrahydro-2'*H*,4*H*-spiro[benzofuran-2,5'-pyrimidine] scaffold / M.N. Elinson, Y.E. Ryzhkova, A.N. Vereshchagin, F.V. Ryzhkov, M.P. Egorov // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2021. – Vol. 58. – P. 1484-1495.
23. Vereshchagin, A.N. Electrocatalytic cyclization of 3-(5-hydroxy-3-methylpyrazol-4-yl)-3-arylpropionitriles: “one-pot” simple fast and efficient way to substituted spirocyclopropylpyrazolones / A.N. Vereshchagin, M.N. Elinson, E.O. Dorofeeva, R.F. Nasybullin, I.S. Bushmarinov, A.S. Goloveshkin, M.P. Egorov // *Electrochimica Acta*. – 2015. – V.165. – P. 116-121.
24. Vereshchagin, A.N. Highly efficient one-pot cascade cyclization of 3-(5-hydroxy-3-methylpyrazol-4-yl)-3-arylpropionitriles into spirocyclopropyl pyrazolones / A.N. Vereshchagin, M.N. Elinson, A.D. Korshunov, M.P. Egorov // *Mendeleev Communications*. – 2016. – V.26. – P. 19-20.
25. Elinson, M.N. Simple and facile electrocatalytic approach to medicinally relevant spirocyclopropylpyrazolones directly from pyrazoline-5-ones and activated olefins / M.N. Elinson, E.O. Dorofeeva, A.N. Vereshchagin, A.D. Korshunov, M.P. Egorov // *Research on Chemical Intermediates*. – 2016. – V.42. – P. 2191-2200.
26. Flare, version 5.0.0, Cresset®, Litlington, Cambridgeshire, UK. <http://www.cresset-group.com/flare/> (accessed on 07 April 2022).
27. Cheeseright, T. Molecular Field Extrema as Descriptors of Biological Activity: Definition and Validation / T. Cheeseright, M. Mackey, S. Rose, A. Vinter // *J. Chem. Inf. Model*. – 2006. – V. 46. – P. 665-676.
28. Bauer, M.R. Electrostatic Complementarity as a Fast and Effective Tool to Optimize Binding and Selectivity of Protein–Ligand Complexes / M.R. Bauer, M.D. Mackey // *J. Med. Chem*. – 2019. – V.62. – P. 3036-3050.
29. Kuhn, M. Assessment of Binding Affinity via Alchemical Free-Energy Calculations / M. Kuhn, S. Firth-Clark, P. Tosco, A.S.J.S. Mey, M. Mackey, J. Michel // *J. Chem. Inf. Model*. – 2020. – V.60. – P. 3120-3130.

30. Lead Finder, version 2104, build 1, BioMolTech®, Toronto, Ontario, Canada;
<http://www.cresset-group.com/lead-finder/> (accessed on 07 April 2022).
31. Battles, M. Molecular mechanism of respiratory syncytial virus fusion inhibitors /
M. Battles, J. Langedijk, P. Furmanova-Hollenstein et al. // *Nat. Chem. Biol.* – 2016.
– V.12. – P. 87-93.
32. Nwachukwu, J.C. Systems Structural Biology Analysis of Ligand Effects on ER α Predicts
Cellular Response to Environmental Estrogens and Anti-hormone Therapies /
J.C. Nwachukwu, S. Srinivasan, N.E. Bruno, J. Nowak et al. // *Cell Chem. Biol.* – 2017.
– V. 24. – P. 35-45.
33. Li, F. The selective estrogen receptor modulators in breast cancer prevention / F. Li, J. Dou,
L. Wei et al. // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2016. – V.77. – P. 895-903.
34. Bondesson, M. Estrogen receptor signaling during vertebrate development / M. Bondesson,
R. Hao, C.-Y. Lin, C. Williams, J.-Å. Gustafsson // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2015.
– V. 1849. – P. 142-151.
35. Rachadech, W. P219L substitution in human D-amino acid oxidase impacts the ligand
binding and catalytic efficiency / W. Rachadech, Y. Kato, R.M.A. El-Magd, Y. Shishido,
S.H. Kim, H. Sogabe, N. Maita, K. Yorita, K. Fukui // *J. Biochem.* – 2020. – V. 168. – P.
557-567.
36. Pollegioni, L. Physiological functions of D-amino acid oxidases: from yeast to humans /
L. Pollegioni, L. Piubelli, S. Sacchi, M.S. Pitone, G. Molla // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2007. –
V. 64. – P. 1373-1394.
37. Madeira, C. Increased brain d-amino acid oxidase (DAAO) activity in schizophrenia /
C. Madeira, M.E. Freita, C. Vargas-Lopes, H. Wolosker, R. Panizzutti // *Schizophr. Res.*
– 2008. – V. 101. – P. 76-83.