

ЭЛЕКТРОКАТАЛИТИЧЕСКИЙ МНОГОКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ СПИРО[ФУРО[3,2-*b*]-ПИРАН-2,5'-ПИРИМИДИНОВ]

Так как эффективность органического синтеза является одним из ключевых аспектов современной химии, мультикомпонентные реакции (МКР) обладают большим потенциалом для создания и исследования новых биологически активных соединений экологичным методом. Методология многокомпонентного синтеза является хорошим инструментом для достижения высокой эффективности синтеза, так как у него есть неотъемлемые преимущества, среди которых: атомная экономия, оптимальная интенсивность процесса, сниженный расход растворителя и уменьшенное образование отходов [1].

Основные структуры, используемые в этом подходе, называются «скаффолдами» - это особая фармакофорная часть молекулы, которая является общей для всех членов построенной на ее основе комбинаторной библиотеки соединений. Достаточно часто скаффолды используются в методе классического и электрохимически индуцированного многокомпонентного синтеза. Это одни из самых простых методов быстрого создания сложных молекул с высокими выходами.

В ИОХ РАН разработан электрокаталитический метод мультикомпонентного синтеза в бездиафрагменном электролизере в присутствии медиаторов. Этот метод имеет ряд важных синтетических и экологических преимуществ:

- сокращение количества синтетических стадий,
- сокращение числа и времени операций по выделению и очистке синтезируемых соединений,
- уменьшение количества побочных продуктов,
- снижение расхода органических растворителей,
- экономия атомов (большинство атомов реагентов – в некоторых случаях все – входят в состав конечного соединения),
- конвергентность (несколько реагентов взаимодействуют в одном процессе с образованием конечного соединения),
- высокий bond-forming-index (количество не водородных связей, образующихся за одну мультикомпонентную трансформацию) [2].

Среди множества медиаторов, окислительно-восстановительная пара галогенид-анион/галоген является одной из наиболее часто ис-

пользуемых 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 ВИЧ-протеаз и отмечены, как противоопухолевые агенты широкого спектра действия. Так, например, среди природных соединений, содержащих 2*H*-пиран-2-оновый фрагмент, буфалин является кардиотоническим стероидом и противораковым средством, включая гепатоцеллюлярную карциному и карциному легких [4].

Спироциклические соединения также широко распространены в создании лекарственных средств. Они одновременно обладают конформационной жесткостью и гибкостью, что увеличивает шансы нахождения биоактивных соединений. Так, спиробарбитураты представляют собой класс химических соединений, являющихся ингибиторами ММП-13. В 2003 году 1-фенил-5,7-дiazаспиро[2,5]октан-4,6,8-трион был признан ферментом, воздействующим на фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), и ингибитором матриксной металлопротеиназы, поэтому он может быть использован при лечении различных воспалительных, инфекционных, иммунологических заболеваний [5].

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

В настоящей работе была проведена мультикомпонентная электрокаталитическая трансформация арилальдегидов **1a-i**, *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она в несимметрично замещенные 3-арил-2'*H*,3*H*,4*H*-спиро[фуоро[3,2-*c*]пиран-2,5'-пиримидин]-2',4,4',6'(1 '*H*,3'*H*)-тетроны **2a-i** в метаноле, в неразделенной ячейке, в присутствии йодида натрия в качестве медиатора, при пропускания 3,0 F/моль электричества (Схема 1).

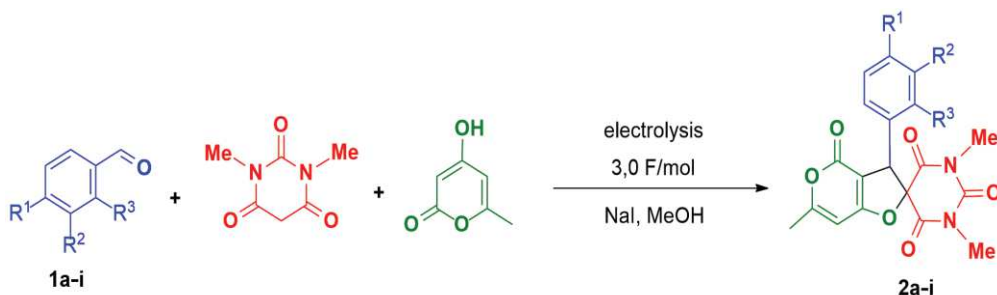


Схема 1 – Электрокаталитический многокомпонентный синтез спиро[фуоро[3,2-*b*]-пиран-2,5'-пиримидинов] 2а-і.

Установлено, что предложенный процесс приводит к образованию замещенных целевых соединений **2а-і** 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, а также предполагает использование доступного оборудования и медиатора - йодида натрия, а выделение целевых веществ представляет простую фильтрацию. Также была предложена и выполнена автоматизированная процедура докинга, отличающаяся от скрининга более высокой точностью и большей масштабируемостью. 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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ganem, B. Strategies for Innovation in Multicomponent Reaction Design // *Accounts of Chemical Research* – 2009 – Vol.42 – P.463–472.
2. Barve I. Design and synthesis of new biprivileged molecular scaffolds: indolo-fused benzodiazepinyl/quinoxalinyl benzimidazoles // *Chem. Asian J.* – 2012. – Vol. 7 – P. – 1684–1690.
3. Hammerich O. *Organic electrochemistry: revised and expanded 5th Edn* / Hammerich O., Speiser B. – Boca Raton: CRS Press, 2016. – P. 521
4. Costa, S. S.; Jossang, A.; Bodo, B. 4''''-Acetylsagittatin A, a Kaempferol Triglycoside from *Kalanchoe streptantha* // *J. Nat. Prod.* – 1996.– Vol. 59 – P. –327.
5. Chase, C. E.; Jarstfer, M. B.; Arif, A. M.; West, F. G. Unexpected and efficient photochemical rearrangement of 6-hydroxyethylpyran-2-ones to 4-Alkylidene-5,6-dihydropyrans // *Tetrahedron Lett.* – 1995. – Vol. 36 – P. 8531.