

УДК 547.316, 547.326, 547.824, 577.112:004.942

СИНТЕЗ НОВЫХ АЛИФАТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ 5-АЦЕТИЛ-3,4-ДИГИДРОПИРИМИДИН-2(1H)-ОНОВ(ТИОНОВ) И АНАЛИЗ *in silico* БИОАКТИВНОСТИ ПОЛУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

А. А. ЛЕВДАНСКИЙ¹⁾, И. В. МИНЕЕВА^{1), 2)}

¹⁾Белорусский государственный университет, пр. Независимости, 4, 220030, г. Минск, Беларусь

²⁾Научно-исследовательский институт физико-химических проблем БГУ,
ул. Ленинградская, 14, 220006, г. Минск, Беларусь

Аннотация. Разработан эффективный метод получения 5-ацетил-3,4-дигидропириимидин-2(1H)-онов(тионов) на основе алифатических альдегидов, в том числе на основе β-гидроксциклопропанового альдегида, с использованием гексагидрата хлорида европия(III) как катализатора для мультикомпонентной реакции Биджинелли. Расчет *in silico* биологических свойств полученных соединений с применением электронной платформы *PassOnline* показал, что при воздействии цитохрома P450 изоформы 2J2 (CYP2J2) на исследуемые вещества возникает высокая вероятность биотрансформации этих веществ по естественному биохимическому пути, а также позволил установить, что все исследуемые соединения теоретически могут выступить агонистами целостности мембраны и стимуляторами лейкопоза и проявить цитотоксические свойства относительно многих раковых клеток. Моделирование проницаемости 5-ацетил-3,4-дигидропириимидин-2(1H)-онов(тионов) через фосфолипидный бислой при помощи электронной платформы *PerMM* показало, что все изучаемые соединения способны пассивно проникать через модельные мембраны клеток и участвовать в процессах внутриклеточной регуляции.

Образец цитирования:

Левданский АА, Минеева ИВ. Синтез новых алифатических производных 5-ацетил-3,4-дигидропириимидин-2(1H)-онов(тионов) и анализ *in silico* биоактивности полученных соединений. *Журнал Белорусского государственного университета. Химия*. 2025;1:3–12.
EDN: DUBYXT

For citation:

Levdansky AA, Mineyeva IV. Synthesis of new aliphatic derivatives of 5-acetyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones(thiones) and *in silico* analysis of the bioactivity of the obtained compounds. *Journal of the Belarusian State University. Chemistry*. 2025;1: 3–12. Russian.
EDN: DUBYXT

Авторы:

Антон Александрович Левданский – магистрант кафедры органической химии химического факультета. Научный руководитель – И. В. Минеева.

Ирина Владимировна Минеева – доктор химических наук; профессор кафедры органической химии химического факультета¹⁾, заведующий сектором тонкого органического синтеза²⁾.

Authors:

Anton A. Levdansky, master's degree student at the department of organic chemistry, faculty of chemistry.

Iryna V. Mineyeva, doctor of science (chemistry); professor at the department of organic chemistry, faculty of chemistry^a, and head of the fine organic synthesis sector^b.
i.mineyeva@yandex.ru

Ключевые слова: мультикомпонентная реакция Биджинелли; 5-ацетил-3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-оны(тионы); алифатические альдегиды; 1-(2-оксоэтил)циклопропилацетат; гексагидрат хлорида европия(III); электронная платформа *PerMM*; электронная платформа *PassOnline*; анализ *in silico*.

Благодарность. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования Республики Беларусь (задание 2.2.9 государственной программы научных исследований «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биоорганхимия», № гос. регистрации 20240340).

SYNTHESIS OF NEW ALIPHATIC DERIVATIVES OF 5-ACETYL-3,4-DIHYDROPYRIMIDIN-2(1*H*)-ONES(THIONES) AND *in silico* ANALYSIS OF THE BIOACTIVITY OF THE OBTAINED COMPOUNDS

A. A. LEVDANSKY^a, I. V. MINEYEVA^{a, b}

^aBelarusian State University, 4 Niezaliezhnasci Avenue, Minsk 220030, Belarus

^bResearch Institute for Physical Chemical Problems, Belarusian State University,
14 Leningradskaia Street, Minsk 220006, Belarus

Corresponding author: I. V. Mineyeva (i.mineyeva@yandex.ru)

Abstract. An effective method for obtaining 5-acetyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones(thiones) based on aliphatic aldehydes, including β -hydroxycyclopropane, using europium(III) chloride hexahydrate as a catalyst for the multicomponent Biginelli reaction has been developed. *In silico* calculation of the biological properties of the obtained compounds using the *PassOnline* electronic platform showed a high probability of biotransformation of the studied substances along the natural biochemical pathway when exposed to cytochrome P450 of isoform 2J2 (CYP2J2), and also that all the studied compounds can theoretically act as membrane integrity agonists, stimulators of leukopoiesis and exhibit cytotoxic properties relative to many cancer cells. Modelling of permeability through the phospholipid bilayer using the *PerMM* electronic platform of 5-acetyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones(thiones) showed that all the studied compounds are capable of passively penetrating through model cell membranes and participating in intracellular regulation processes.

Keywords: multicomponent Biginelli reaction; 5-acetyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones(thiones); aliphatic aldehydes; 1-(2-oxoethyl)cyclopropyl acetate; europium(III) chloride hexahydrate; *PerMM* electronic platform; *PassOnline* electronic platform; *in silico* analysis.

Acknowledgements. The research was supported by the Ministry of Education of the Republic of Belarus (assignment 2.2.9 of the state programme of scientific research «Chemical processes, reagents and technologies, bioregulators and bioorganic chemistry», state registration No. 20240340).

Введение

3,4-Дигидропиримидиноны могут быть получены с помощью мультикомпонентной реакции (МКР) Биджинелли. В классическом виде она представляет собой особый тип органических реакций, в которых ацетоуксусный эфир, ароматический альдегид и мочевины при действии сильной протонной кислоты в этаноле реагируют с образованием целевого продукта сложного строения, и является превосходным инструментом для синтезов, ориентированных на разнообразие создаваемых структурных типов и биологических свойств полученных продуктов [1–6].

Реакция Биджинелли позволяет модифицировать все участвующие в процессе реагенты. В результате этой реакции получают соединения с уникальным набором циклов и функциональных групп. Наиболее распространены вариации 1,3-дикарбонильной компоненты [1–6], альдегида [1–6] и замена мочевины на ее производные, тиомочевину, гуанидин, 5-аминотетразол и другие схожие структуры [1–6]. Из работ [1–8] известно, что продукты МКР Биджинелли, полученные при замене ацетоуксусного эфира на более активные 1,3-дикетоны, проявляют перспективные фармакологические свойства. Так, среди продуктов реакции МКР Биджинелли представлены антибактериальные агенты (1–4) [5], антиоксиданты (5–7) [5], соединения с противоопухолевыми свойствами (8–10) [2], активные блокаторы кальциевых каналов (11) (рис. 1) [8].

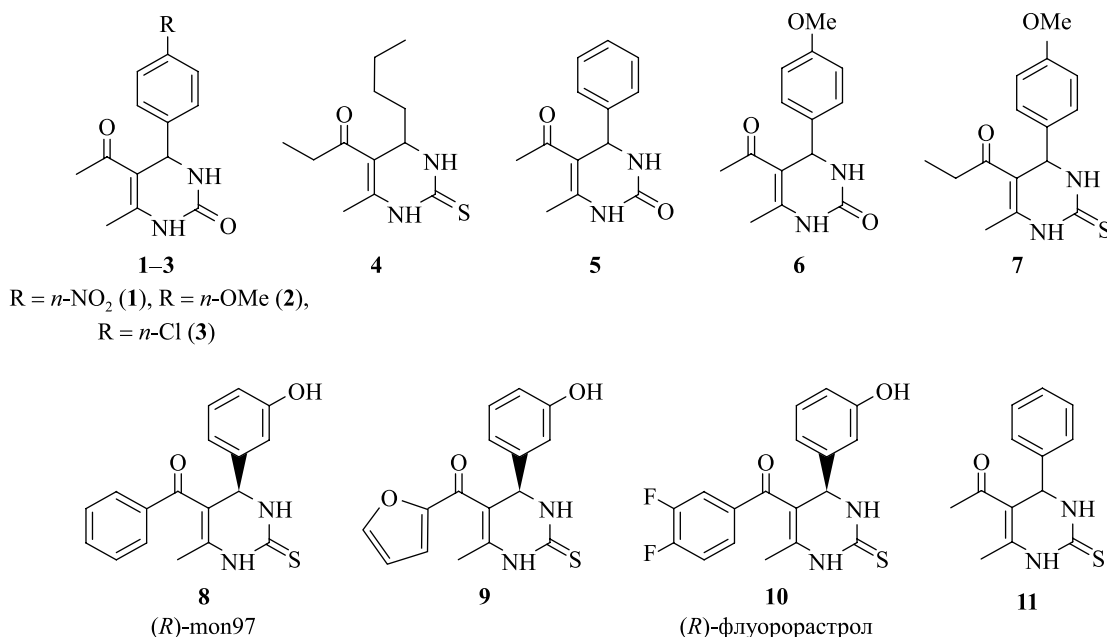


Рис. 1. Примеры биоактивных 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-онов(тионов) (1–11), полученных на основе 1,3-дикетонов и МКР Биджинелли

Fig. 1. Examples of bioactive 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones(thiones) (1–11) obtained from 1,3-diketones and multicomponent Biginelli reaction

Алифатические производные 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-онов(тионов) часто являются агентами ингибирования продукции микросомальной простагландин Е2-синтазы-1 (mPGES-1) и представляют ценную альтернативу нестероидным противовоспалительным препаратам. В отличие от классических противовоспалительных средств [9] алифатические производные 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-онов(тионов) не имеют серьезных побочных эффектов, но методов получения таких производных ничтожно мало [10–14].

Производные циклопропана, как биоактивные соединения, присутствуют в микроорганизмах, растениях, организмах животных, а также генерируются при первичном и вторичном метаболизме [15]. Замещенные циклопропанолаы ингибируют многие ферменты (альдегиддегидрогеназы, моноаминоксидазы, декарбоксилазы аминокислот, пептидазы, карбоксипептидазы, металлопротеины, декарбоксилазы ароматических аминокислот и гистидинкарбоксилазы, тирозинаминотрансферазы, ацил-КоА-дегидрогеназы) [15; 16]; осуществляют контроль роста растений и созревания плодов [15]; обладают инсектицидной, гербицидной, противогрибковой, фитотоксичной активностью [17; 18], а также противоопухолевым или канцерогенным действием, нейрорхимической и гормональной активностью [16].

Внимание исследователей привлекают гибридные и многофункциональные соединения, поскольку они объединяют части нескольких фармакофоров в одну молекулу. Наблюдается постоянный поиск 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-онов(тионов), способных проявлять новую или измененную биоактивность [6].

Цель работы состояла в том, чтобы на основе вовлечения в МКР Биджинелли ацетилацетона (**12**), гексаналя (**13**) как представителя незамещенного алифатического альдегида, а также 1-(2-оксоэтил)-циклопропилацетата (**14**) [19] как представителя алифатических альдегидов с активным циклопропанольным фрагментом синтезировать новые вещества, способные модулировать биологические процессы и обладающие совершенно новой активностью или несколькими комбинированными действиями, и для всех синтезированных соединений провести расчет биологических свойств *in silico*.

Материалы и методы исследования

Использованные в ходе работы реактивы и растворители имели квалификацию «ч.» и «ч. д. а.». Оценку индивидуальности синтезируемых веществ и наблюдение за ходом проводимых реакций выполняли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках Sorbfil (ООО «ИМИД», Россия). В качестве элюента использовали смеси растворителей – петролейный эфир и этилацетат – в различных соотношениях. Выделение индивидуальных веществ осуществляли методом колоночной хроматографии на силикагеле дисперсностью 70–230 меш производства фирмы Merck (Германия) с применением смесей тех же растворителей в качестве элюентов.

Спектры ЯМР 5 % растворов исследуемых соединений в CDCl_3 или $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ регистрировали на приборе Bruker Avance 500 (США) при рабочих частотах 500 МГц (^1H) и 125 МГц (^{13}C). Химические сдвиги измеряли по шкале δ , в качестве репера использовали сигналы остаточных протонов CDCl_3 (химические сдвиги составили 7,26 и 77,0 м. д. для ^1H и ^{13}C соответственно). ИК-спектры исследуемых веществ записывали на фурье-ИК-спектрофотометрах Vertex 70, FT-IR Alpha (Bruker, США). Для ИК-спектров приведены основные характеристические полосы поглощения. Температуру плавления определяли на приборе Stuart SMP50 (Cole-Parmer, Соединенное Королевство). Массу веществ измеряли на электронных весах AS 220/C/2/N (Radwag, Польша) с точностью до 0,1 мг. Анализ проницаемости соединений через фосфолипидные мембраны проводили согласно работе [20] на электронной платформе PerMM (<http://permm.phar.umich.edu>). Прогноз биологических свойств выполняли на электронной платформе PassOnline (<http://way2drug.com/passonline/predict.php>).

Общая методика синтеза продуктов МКР Биджинелли 17–20. Раствор 0,100 г (1,0 ммоль) гексаналя (**13**) или 0,142 г (1,0 ммоль) 1-(2-оксоэтил)циклопропилацетата (**14**); 0,100 г (1,0 ммоль) ацетилацетона (**12**) и 0,072 г (1,2 ммоль) мочевины (**15**) или 0,076 г (1,2 ммоль) тиомочевины (**16**); 0,5, или 0,1, или 0,15 ммоль выбранного катализатора кипятили в EtOH (3,0 мл) до завершения реакции (контроль осуществляли методом ТСХ). Смесь охлаждали, осадок отделяли и перекристаллизовывали из EtOH. Если осадок не формировался, реакцию смесь обрабатывали водой (10,0 мл), трижды экстрагировали 5,0 мл CH_2Cl_2 . Объединенные органические вытяжки сушили безводным сульфатом натрия. После удаления растворителя при пониженном давлении продукт выделяли методом колоночной хроматографии (в качестве элюента использовали смесь петролейного эфира и этилацетата). Выходы продуктов приведены в табл. 1 и 2.

5-Ацетил-6-метил-4-пентил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он, или 5-ацетил-3,4-дигидропиримидинон (17). Температура плавления составляет 145–146 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3259 (ср, NH), 3113 (ср, NH), 1683 (с, $\text{C}=\text{O}$), 1593 (с, $\text{C}=\text{O}$), 1221 (с, $\text{C}-\text{O}$), 1160 (с, $\text{C}-\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0,85 (т, 3H, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, $J = 6,7$ Гц), 1,18–1,58 (м, 8H, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 2,25 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 2,26 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 4,25–4,34 (м, 1H, CH), 6,36 (уш. с, 1H, NH), 8,67 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14,1; 19,6; 22,7; 24,3; 30,3; 31,6; 37,0; 52,0; 112,2; 145,9; 155,0; 195,2.

1-(6-Метил-4-пентил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-этан-1-он (18). Температура плавления составляет 149–151 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3282 (ср, NH), 3178 (ср, NH), 1611 (с, $\text{C}=\text{O}$), 1575 (с, $\text{C}=\text{S}$), 1176 (с, $\text{C}-\text{O}$), 1115 (с, $\text{C}-\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0,86 (т, 3H, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, $J = 6,7$ Гц), 1,17–1,62 (м, 8H, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 2,28 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 2,29 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 4,30–4,41 (м, 1H, CH), 7,69 (уш. с, 1H, NH), 8,14 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14,1; 19,4; 22,6; 24,1; 30,3; 31,5; 36,7; 52,8; 112,9; 142,3; 175,6; 195,3.

1-((5-Ацетил-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-4-ил)метил)циклопропилацетат (19). Температура плавления составляет 169–171 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3240 (ср, NH), 3096 (ср, NH), 1744 (ср, $\text{C}=\text{O}$), 1699 (с, $\text{C}=\text{O}$), 1623 (с, $\text{C}=\text{O}$), 1261 (с, $\text{C}-\text{O}$), 1241 (с, $\text{C}-\text{O}$), 1169 (ср, $\text{C}-\text{O}$), 1023 (ср, $\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0,58 (д. д. д, 1H, CH_2 ; циклопропан, $J_1 = 10,3$ Гц, $J_2 = 7,3$ Гц, $J_3 = 6,2$ Гц), 0,79–0,87 (м, 1H, CH_2 ; циклопропан), 0,91–0,98 (м, 1H, CH_2 ; циклопропан), 1,03 (д. д. д, 1H, CH_2 ; циклопропан, $J_1 = 11,3$ Гц, $J_2 = 10,0$ Гц, $J_3 = 6,2$ Гц), 1,60 (д. д, 1H, CHCH_2C , $J_1 = 14,9$ Гц, $J_2 = 10,7$ Гц), 2,05 (с, 3H, $\text{OC}=\text{OCH}_3$), 2,08–2,13 (м, 1H, CHCH_2C), 2,26 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 2,27 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 4,48 (д. т, 1H, CH, $J_1 = 10,6$ Гц, $J_2 = 3,0$ Гц), 6,12 (уш. с, 1H, NH), 8,45 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10,6; 13,5; 19,8; 21,5; 30,5; 41,4; 50,0; 57,1; 111,8; 146,8; 154,3; 171,9; 194,5.

1-((5-Ацетил-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-4-ил)метил)циклопропилацетат (20). Температура плавления составляет 173–175 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3370 (ср, NH), 3166 (ср, NH), 1728 (с, $\text{C}=\text{O}$), 1624 (с, $\text{C}=\text{O}$), 1551 (с, $\text{C}=\text{S}$), 1289 (с, $\text{C}-\text{O}$), 1223 (с, $\text{C}-\text{O}$), 1118 (с, $\text{C}-\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0,56 (д. д. д, 1H, CH_2 ; циклопропан, $J_1 = 13,5$ Гц, $J_2 = 8,8$ Гц, $J_3 = 5,1$ Гц), 0,81–0,88 (м, 1H, CH_2 ; циклопропан), 1,01–1,09 (м, 2H, CH_2 ; циклопропан), 1,63 (д. д, 1H, CHCH_2C , $J_1 = 14,9$ Гц, $J_2 = 10,9$ Гц), 2,02–2,05 (м, 1H, CHCH_2C), 2,08 (с, 3H, $\text{OC}=\text{OCH}_3$), 2,27 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 2,28 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 4,50 (д. т, 1H, CH, $J_1 = 10,9$ Гц, $J_2 = 3,1$ Гц), 7,79 (уш. с, 1H, NH), 8,19 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10,7; 13,6; 19,6; 21,6; 30,5; 41,3; 50,6; 56,8; 112,3; 143,2; 172,2; 176,0; 194,6.

Результаты и их обсуждение

Для поиска оптимальных условий проведения алифатического варианта МКР Биджинелли исследовали модельную реакцию с участием ацетилацетона (**12**), гексаналя (**13**) и мочевины (**15**), а также возможность замены мочевины (**15**) на тиомочевину (**16**). В качестве катализаторов выбрали некоторые малоизученные соли металлов (рис. 2, табл. 1), которые, по данным [2; 4], могли эффективно катализировать изучаемую реакцию.

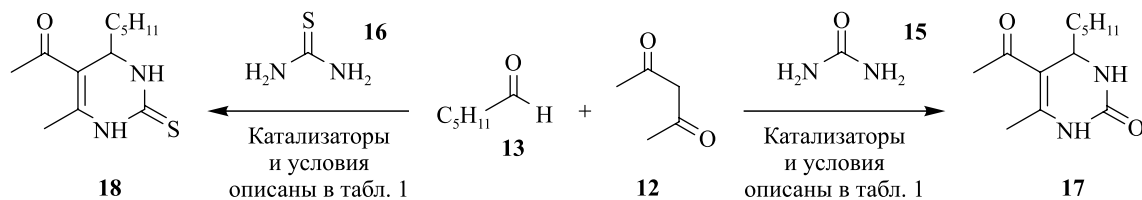


Рис. 2. Модельная МКР Биджинелли с участием ацетилацетона (12), гексаналя (13), мочевины (15) или тиомочевины (16)

Fig. 2. Model multicomponent Biginelli reaction with acetylacetone (12), hexanal (13), urea (15) or thiourea (16)

Увеличение количества катализатора, за исключением катализаторов $\text{YCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и $\text{InCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, приводило к уменьшению выхода целевого продукта 17 в случае использования мочевины (15). Вероятно, такая закономерность обусловлена ростом степени енолизации ацетилацетона (12) в условиях данной реакции, что критически влияет на дальнейшие стадии процесса образования 5-ацетил-3,4-дигидропиримидинона (17). В случае использования тиомочевины (16) наблюдался закономерный рост выхода продукта 18 с увеличением количества катализатора, что, вероятно, связано с возможностью образования устойчивого комплекса тиомочевины и катализатора и с уменьшением степени енолизации ацетилацетона (12).

Таблица 1

Выход продуктов 17 и 18 МКР Биджинелли в зависимости от количества катализатора, %

Table 1

The yield of products 17 and 18 of the multicomponent Biginelli reaction depending on the amount of catalyst, %

Катализатор	Количество катализатора					
	5 мол. %		10 мол. %		15 мол. %	
	17	18	17	18	17	18
$\text{YCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	72	57	—	60	80	64
$\text{InCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	61	53	—	61	74	70
$\text{CeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	86	56	66	—	60	61
$\text{EuCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	88	55	77	—	80	75
$\text{YbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	88	62	82	—	79	67

Примечания: 1. Время для завершения реакции составляло от 8 до 16 ч (контроль осуществляли методом ТСХ). 2. Прочерком обозначены эксперименты, которые не проводились.

Наиболее низкие показатели выхода продуктов 17 и 18 наблюдались при воздействии гексагидрата хлорида церия(III), поэтому далее его не использовали в работе. Лучшего результата удалось достигнуть при воздействии гексагидрата хлорида европия(III).

Замена гексагидрата хлорида европия(III) на карбонат и сульфат привела к нулевому выходу продукта, что подчеркивает роль нуклеофильного хлорид-аниона в данном превращении.

Далее в реакцию с ацетилацетоном (12) включали альдегид (14), мочевины (15) или тиомочевины (16), в результате чего синтезировали новые соединения (19 и 20), содержащие циклопропанольный фрагмент (рис. 3, табл. 2).

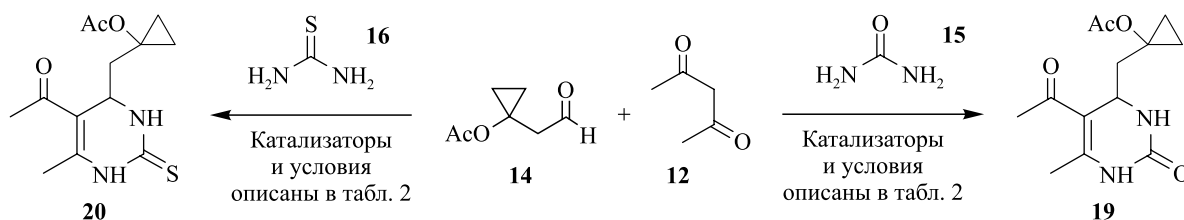


Рис. 3. Мультикомпонентная реакция Биджинелли с участием ацетилацетона (12), 1-(2-оксоэтил)циклопропилацетата (14), мочевины (15) или тиомочевины (16)

Fig. 3. Multicomponent Biginelli reaction with acetylacetone (12), 1-(2-oxoethyl)cyclopropyl acetate (14), urea (15) or thiourea (16)

Таблица 2

Выход продуктов 19 и 20 МКР Биджинелли
в зависимости от количества катализатора, %

Table 2

The yield of products 19 and 20 of the multicomponent Biginelli reaction
depending on the amount of catalyst, %

Катализатор	Количество катализатора			
	5 мол. %		15 мол. %	
	19	20	19	20
$\text{YCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	67	—	—	57
$\text{InCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	53	—	—	33
$\text{EuCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	71	14	74	26
$\text{YbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	69	—	—	66

Примечания: 1. Время для завершения реакции составляло от 12 до 14 ч (контроль осуществляли методом ТСХ). 2. Прочерком обозначены эксперименты, которые не проводились.

В случае с соединением **19** наиболее высокие показатели выхода продукта также наблюдались при действии гексагидрата хлорида европия(III). Увеличение количества катализатора не привело к существенному увеличению выхода продукта, поэтому для остальных катализаторов с концентрацией 15 мол. % эксперименты не проводили.

На основании выявленной в предыдущем исследовании закономерности для соединения **20** эксперименты проводили исключительно с катализаторами, имеющими концентрацию 15 мол. %. Лучший результат получили при использовании гексагидрата хлорида иттербия(III). Низкий выход соединения **20**, вероятно, связан с протекающим побочным процессом взаимодействия тиомочевины с высоколабильным альдегидом (**14**).

В ходе дальнейших исследований осуществляли теоретический расчет биосвойств для всех новых синтезированных продуктов МКР Биджинелли (табл. 3) на электронной платформе *PerMM* [20]. Расчетные данные свидетельствуют о том, что все изучаемые соединения способны пассивно проникать через модельные мембраны клеток и участвовать в процессах внутриклеточной регуляции. Максимальной энергией связывания (наименьшая энергия переноса вдоль транслокационного пути внутри мембраны) обладает соединение **18**, наличие циклопропанольного фрагмента приводит к уменьшению энергии связывания.

Таблица 3

Значения логарифмов коэффициентов проницаемости
и свободной энергии связывания продуктов МКР Биджинелли
для различного типа мембран

Table 3

Values of logarithms of permeability coefficients
and free energy of products binding of the multicomponent Biginelli reaction
for different types of membranes

Номер соединения	Свободная энергия связывания, ккал/моль	Типы мембран			
		Плазматическая мембрана	ГЭБ	Caco-2	PAMPA DS
17	–3,50	–1,99	–3,60	–3,99	–3,06
18	–3,91	0,77	–2,62	–3,28	–0,51
19	–3,21	–2,28	–3,70	–4,04	–3,33
20	–3,02	–0,91	–3,22	–3,71	–2,07

Примечания: 1. Условия моделирования: pH = 7,35; $T = 37^\circ\text{C}$. Значение логарифма коэффициента проницаемости ($\log P$) более величины –4,35 указывает на потенциальную возможность соединения к пассивному транспорту через клеточную стенку мембраны [20]. 2. ГЭБ – гематоэнцефалический барьер. 3. Caco-2 – клеточная мембрана колоректальной аденокарциномы толстой кишки человека, которая используется как модель кишечного эпителиального барьера. 4. PAMPA DS – параллельный анализ проницаемости искусственной мембраны (double-sink parallel artificial membrane permeability assay). Липидный раствор состоит из 20 % раствора додекана и смеси фосфолипидов, а раствор акцептора содержит смесь поверхностно-активных веществ. Это есть модель *in vitro* пассивной трансцеллюлярной проницаемости в большом диапазоне pH.

Для оценки потенциальной биологической активности новых полученных соединений проводили комплексный анализ биологических свойств на электронной платформе *PassOnline*. Так, для каждого из исследуемых веществ (**17–20**) установлены белковые мишени, с которыми они могут взаимодействовать с вероятностью около 50 % и более. Результаты представлены в табл. 4.

Возможность исследуемых веществ быть субстратом цитохрома P450 изоформы 2J2 (CYP2J2) указывает на то, что их биотрансформация происходит по естественному биохимическому пути, поскольку эти вещества представляют собой оксигеназы, которые участвуют в метаболизме лекарств и других ксенобиотиков, а также в синтезе холестерина, стероидов и иных липидов. CYP2J2 считается важным ферментом, ответственным за метаболизм эндогенных полиненасыщенных жирных кислот в сигнальные молекулы.

Таблица 4

**Результаты возможного взаимодействия соединений 17–20 с протеинами
как прямыми и предполагаемыми мишенями**

Table 4

**Results of possible interactions of compounds 17–20 with proteins
as direct and putative targets**

Номер соединения	Протеины как прямые мишени		Протеины как предполагаемые мишени	
	Тип протеина	P_a	Тип протеина	P_a
17	Цитохром P450 изоформы 2J2	0,487 5	Фермент, расщепляющий инсулин	0,590 5
	Казеинкиназа 1альфа	0,426 2	Подсемейство ядерных рецепторов 0, член группы B1	0,467 8
18	Серин- и треонинпротеинкиназа NEK7	0,479 9	Фермент, расщепляющий инсулин	0,417 3
	Цитохром P450 изоформы 2J2	0,454 0	Подсемейство ядерных рецепторов 0, член группы B1	0,335 5
19	Цитохром P450 изоформы 2J2	0,740 7	Подсемейство ядерных рецепторов 0, член группы B1	0,559 6
	P-гликопротеин 1	0,401 0	Фермент, расщепляющий инсулин	0,421 6
20	Цитохром P450 изоформы 2J2	0,729 9	Подсемейство ядерных рецепторов 0, член группы B1	0,453 1
	Серин- и треонинпротеинкиназа NEK6	0,383 7	Субъединица альфа-1B потенциал-зависимого кальциевого канала N-типа, член 1 семейства A, связывающего белок-предшественник бета-амилоида A4	0,379 3
	Серин- и треонинпротеинкиназа NEK7	0,378 8		

Примечание. Здесь и далее параметр P_a показывает вероятность вещества проявлять активность.

Прогноз *in silico* токсичной активности соединений **17–20** при внутрибрюшинном, внутривенном, оральном и подкожном пути введения показал, что все исследуемые вещества являются малотоксичными и далее могут быть подвергнуты модификации для изменения профиля биологического действия.

Полученные *in silico* данные свидетельствуют о том, что соединения **17–20** с достаточной вероятностью могут проявлять цитотоксические свойства относительно многих раковых клеток (табл. 5). Наиболее перспективными для дальнейших исследований представляются соединения **18** вследствие высокой вероятности (0,594) быть активным в отношении клеток меланомы и соединения **19** вследствие высокой вероятности (0,511) быть активным в отношении клеток карциномы молочной железы.

Комплексный прогноз биологических свойств (табл. 6) показал, что соединение **17** с высокой вероятностью (0,802) может выступить стимулятором лейкопоза. Лейкопозин представляет собой тип веществ, вырабатываемых нейтрофилами при встрече с чужеродным антигеном и стимулирует костный мозг, увеличивая скорость лейкопоза, чтобы заменить нейтрофилы, которые неизбежно будут потеряны, когда они начнут подвергаться фагоцитозу чужеродные частицы.

Для соединения **18** установлена высокая вероятность (0,742) быть мукомебранным защитником, т. е. влиять на слой эпителиальных клеток и рыхлой соединительной ткани для предотвращения попадания в организм болезнетворных микроорганизмов и грязи, а также для предотвращения обезвоживания тканей организма.

Результаты моделирования показывают, что соединения **19** и **20** могут выступить агонистами целостности мембраны (с вероятностью 0,857 и 0,828 соответственно). Целостность мембран имеет решающее значение для выживания клеток, дефекты которых вызывают патологические симптомы, такие как метаболические заболевания.

Таблица 5

Результаты прогноза *in silico* цитотоксической активности соединений 17–20 относительно раковых клеток

Table 5

Results of *in silico* prediction of cytotoxic activity of compounds 17–20 against cancer cells

Номер соединения	P_a	P_i	Линия клеток	Предполагаемый результат
17	0,497	0,029	MDA-MB-231	Аденокарцинома молочной железы
	0,388	0,060	A2058	Меланома
	0,351	0,063	SK-MES-1	Плоскоклеточный рак легкого
18	0,594	0,010	SK-MEL-5	Меланома
	0,558	0,019	MDA-MB-231	Аденокарцинома молочной железы
	0,337	0,034	LOX-IMVI	Меланома
19	0,511	0,049	MCF-7	Карцинома молочной железы
	0,483	0,061	NCI-H838	Немелкоклеточный рак легкого, 3-я стадия
	0,388	0,053	UACC-257	Меланома
	0,389	0,060	A2058	Меланома
20	0,502	0,015	SK-MEL-5	Меланома
	0,516	0,048	MCF-7	Карцинома молочной железы
	0,447	0,088	NCI-H838	Немелкоклеточный рак легкого, 3-я стадия
	0,353	0,030	LOX-IMVI	Меланома
	0,378	0,057	UACC-257	Меланома

Примечание. Здесь и далее параметр P_i показывает вероятность вещества не проявлять активность.

Таблица 6

Результаты комплексного прогноза *in silico* биологических свойств соединений 17–20 и их возможного фармакологического применения

Table 6

Results of complex *in silico* prediction of biological activity of compounds 17–20 and possible pharmacological application

Номер соединения	P_a	P_i	Механизм действия вещества
17	0,802	0,003	Стимулятор лейкопоеза
	0,762	0,036	Ингибитор тестостерон-17бета-дегидрогеназы (НАДФ+)
	0,743	0,038	Мукомебранный защитник
	0,689	0,042	Ингибитор полипоропепсина
	0,689	0,073	Ингибитор убихинол-цитохром-с-редуктазы
18	0,742	0,038	Мукомебранный защитник
	0,727	0,024	Противоишемическое, церебральное действие
	0,624	0,016	Антиконвульсант

Окончание табл. 6
Ending of the table 6

Номер соединения	P_a	P_i	Механизм действия вещества
19	0,857	0,022	Агонист целостности мембраны
	0,653	0,011	Стимулятор лейкопоэза
	0,589	0,008	Ингибитор лейкопоэза
20	0,828	0,030	Агонист целостности мембраны
	0,617	0,005	Ингибитор лейкопоэза
	0,602	0,054	Противоишемическое, церебральное действие

Прогноз побочного действия фармакологических веществ на сердечно-сосудистую и гепатобилиарную систему (вероятность 0,254–0,425) выполняли с помощью подмодуля *ADVERPred*. Скорее всего, полученные результаты ограничат потенциальное терапевтическое применение препаратов. Однако ввиду уникальности структуры соединений и высокой проницаемости через мембраны их можно использовать как модельные соединения в лабораторных экспериментах.

Расчеты показали, что исследуемые соединения практически не обладают противовирусными свойствами, некоторые из них проявляют умеренно выраженные антибактериальные и фунгицидные свойства (табл. 7).

Таблица 7

**Предсказанные антибактериальные
и фунгицидные свойства соединений 17–20**

Table 7

**Predicted antibacterial
and fungicidal properties of compounds 17–20**

Номер соединения	Антибактериальные свойства соединений		Фунгицидные свойства соединений	
	Штамм	P_a	Культура	P_a
17	<i>Corynebacterium jeikeium</i>	0,347 6	<i>Rhizopus oryzae</i>	0,295 2
	<i>Actinomyces israelii</i>	0,278 3	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0,214 3
18	<i>Corynebacterium jeikeium</i>	0,340 1	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0,177 9
	<i>Actinomyces israelii</i>	0,278 3	<i>Candida</i>	0,110 6
19	<i>Bacteroides stercoris</i>	0,472 6	<i>Clavispora lusitaniae</i>	0,164 5
	<i>Clostridium ramosum</i>	0,393 9	<i>Galactomyces geotrichum</i>	0,156 1
	<i>Clostridium cadaveris</i>	0,393 8		
	<i>Parabacteroides merdae</i>	0,378 5		
20	<i>Bacteroides stercoris</i>	0,486 4	<i>Galactomyces geotrichum</i>	0,145 7
	<i>Clostridium ramosum</i>	0,411 4		
	<i>Clostridium cadaveris</i>	0,399 0		
	<i>Parabacteroides merdae</i>	0,381 0		

Наиболее перспективными для дальнейших исследований могут быть соединения **19** и **20**, теоретически обладающие умеренной антибактериальной активностью относительно штамма *Bacteroides stercoris* с вероятностью 0,472 6 и 0,486 4 соответственно.

Заключение

Впервые синтезированы с помощью МКР Биджинелли и охарактеризованы современными физико-химическими методами новые 5-ацетил-3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-оны(тионы), содержащие малодоступный фрагмент алифатического альдегида 1-(2-оксоэтил)циклопропилацетата. Установлено, что, несмотря на использование в качестве реагента неблагоприятного для МКР Биджинелли алифатического альдегида, реакцию удастся осуществить благодаря применению практически не исследованных ранее катализаторов – галогенидов редкоземельных металлов.

С помощью комплексного анализа *in silico* биологических свойств полученных 5-ацетил-3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-онов(тионов) выявили, что все исследуемые соединения способны проникать через биологические мембраны и участвовать во внутриклеточных взаимодействиях.

Результаты моделирования показывают, что благодаря присутствию алифатического и циклопропанольного фрагмента в 5-ацетил-3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-онах(тионах) изученные вещества схожи по своим характеристикам со стимуляторами лейкопоеза, мукомембранными защитниками, а также с агонистами целостности мембраны, что в совокупности имеет решающее значение для выживания клеток, дефекты которых вызывают патологические симптомы.

Расчетное взаимодействие 5-ацетил-3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-онов(тионов) с цитохромом P450 изоформы 2J2 указывает на возможность их трансформации по оксигеназному биохимическому пути. 5-Ацетил-3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-оны(тионы) выступают в роли естественного субстрата данного цитохрома, что характерно для многих лекарственных препаратов.

Библиографические ссылки

1. Wan J-P, Liu Y. Synthesis of dihydropyrimidinones and thiones by multicomponent reactions: strategies beyond the classical Biginelli reaction. *Synthesis*. 2010;42(23):3943–3953. DOI: 10.1055/s-0030-1258290.
2. Sandhu SS, Sandhu JS. Past, present and future of the Biginelli reaction: a critical perspective. *Arkivoc*. 2012;1:66–133. DOI: 10.3998/ark.5550190.0013.103.
3. Panda SS, Khanna P, Khanna L. Biginelli reaction: a green perspective. *Current Organic Chemistry*. 2012;16(4):507–520. DOI: 10.2174/138527212799499859.
4. Nagarajaiah H, Mukhopadhyay A, Moorthy JN. Biginelli reaction: an overview. *Tetrahedron Letters*. 2016;57(47):5135–5149. DOI: 10.1016/j.tetlet.2016.09.047.
5. Kaur R, Chaudhary S, Kumar K, Gupta MK, Rawal RK. Recent synthetic and medicinal perspectives of dihydropyrimidinones: a review. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017;132:108–134. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.03.025.
6. Chandravarkar A, Aneja T, Anilkumar G. Advances in Biginelli reaction: a comprehensive review. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2024;61(1):5–28. DOI: 10.1002/jhet.4742.
7. Narkhede HI, Nevagi RJ, Kumbhare M, Kaur P. Synthesis and *in vitro* screening of novel dihydropyrimidine derivatives as potential calcium channel blockers. *Der Pharma Chemica*. 2014;6(2):221–227.
8. Singh K, Arora D, Singh K, Singh S. Genesis of dihydropyrimidinone(ψ) calcium channel blockers: recent progress in structure-activity relationships and other effects. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2009;9(1):95–106. DOI: 10.2174/138955709787001686.
9. Lauro G, Strocchia M, Terracciano S, Bruno I, Fischer K, Pergola C, et al. Exploration of the dihydropyrimidine scaffold for the development of new potential anti-inflammatory agents blocking prostaglandin E₂ synthase-1 enzyme (mPGES-1). *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014;80:407–415. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.04.061.
10. Zhu Y, Pan Y, Huang S. Trimethylsilyl chloride: a facile and efficient reagent for one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones. *Synthetic Communications*. 2004;34(17):3167–3174. DOI: 10.1081/SCC-200028607.
11. Liu J, Wu F, Chen L, Hu J, Zhao L, Chen C, et al. Evaluation of dihydropyrimidin-(2*H*)-one analogues and rhodanine derivatives as tyrosinase inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2011;21(8):2376–2379. DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.02.076.
12. Wang L, Zhou M, Chen Q, He M-Y. Facile Biginelli-type reactions catalysed by super acidic ionic liquid under solvent-free conditions. *Journal of Chemical Research*. 2012;36(12):712–714. DOI: 10.3184/174751912X13518654161237.
13. Kolosov MA, Kulyk OG, Beloborodov DA, Orlov VD. A simple and efficient one-pot synthesis of 4-alkyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones. *Journal of Chemical Research*. 2013;37(2):115–118. DOI: 10.3184/174751913X13573126386.
14. Shutalev AD, Fesenko AA, Strel'tsova ED. A general approach to 4-unsubstituted and 4-alkyl-substituted 5-acyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-2-thiones(ones) via α-(thio)ureidoalkylation of 1,3-diketones or β-oxoesters. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2022;58(12):695–711. DOI: 10.1007/s10593-023-03146-6.
15. Salaün J, Baird MS. Biologically active cyclopropanes and cyclopropenes. *Current Medicinal Chemistry*. 1995;2(1):511–542. DOI: 10.2174/0929867302666220216234752.
16. Salaün J. Cyclopropane derivatives and their diverse biological activities. In: Meijere A, editor. *Small ring compounds in organic synthesis VI*. Berlin: Springer; 2000. p. 2–57 (Topics in current chemistry; volume 207). DOI: 10.1007/3-540-48255-5_1.
17. Lamberth C. Small ring chemistry in crop protection. *Tetrahedron*. 2019;75(33):4365–4383. DOI: 10.1016/j.tet.2019.06.043.
18. Ganesh V, Chandrasekaran S. Recent advances in the synthesis and reactivity of vinylcyclopropanes. *Synthesis*. 2016;48(24):4347–4380. DOI: 10.1055/s-0035-1562530.
19. Минеева ИВ, Фалетров ЯВ, Старовойтова ВА, Шкуматов ВМ. Синтез новых 1,4-дигидропиридинов: оптимизация условий синтеза и *in silico* анализ биоактивности полученных соединений. *Журнал органической химии*. 2022;58(3):248–263. DOI: 10.31857/S051474922203003X.
20. Lomize AL, Hage JM, Schnitzer K, Golobokov K, LaFaive MB, Forsyth AC, et al. PerMM: a web tool and database for analysis of passive membrane permeability and translocation pathways of bioactive molecules. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2019;59(7):3094–3099. DOI: 10.1021/acs.jcim.9b00225.

Получена 16.09.2024 / исправлена 02.11.2024 / принята 02.11.2025.
Received 16.09.2024 / revised 02.11.2024 / accepted 02.11.2025.