ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2022, том 58, № 3, с. 248–263

УДК 547.316 + 547.326 + 547.824 + 577.112 + 004.942

СИНТЕЗ НОВЫХ 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОВ: ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ СИНТЕЗА И *in silico* АНАЛИЗ БИОАКТИВНОСТИ ПОЛУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

© 2022 г. И. В. Минеева[a, *], Я. В. Фалетров[a, b], В. А. Старовойтова[a, b], В. М. Шкуматов[a, b]

[a] *Белорусский государственный университет, Беларусь, 220047 Минск, просп. Независимости, 4*
[b] *НИИ Физико-химических проблем, Белорусский государственный университет, Беларусь, 220006 Минск, ул. Ленинградская, 14*
**e-mail: i.mineyeva@yandex.ru*

Поступила в редакцию 30.07.2021 г.
После доработки 10.08.2021 г.
Принята к публикации 14.08.2021 г.

Впервые разработан эффективный метод получения 1,4-дигидропиридинов, содержащих остаток алифатических и β-гидроксициклопропановых альдегидов с применением гексагидрата хлорид европия как катализатора для мультикомпонентной реакции Ганча. Проведена оценка биологических свойств полученных соединений методами моделирования проницаемости через фосфолипидный бислой и молекулярного докинга в отношении протеин киназ и цитохромов P450 человека. Опыты по влиянию 1,4-дигидропиридинов на рост дрожжей *Yarrowia lipolytica* и *Saccharomyces cerevisiae* показали отсутствие острой токсичности у протестированных соединений.

Ключевые слова: эфиры Ганча, 1,4-дигидропиридины, мультикомпонентные реакции, алифатические и β-гидроксициклопропановые альдегиды, хлорид европия, хлорид церия, докинг, анализ *in silico*

DOI: 10.31857/S051474922203003X

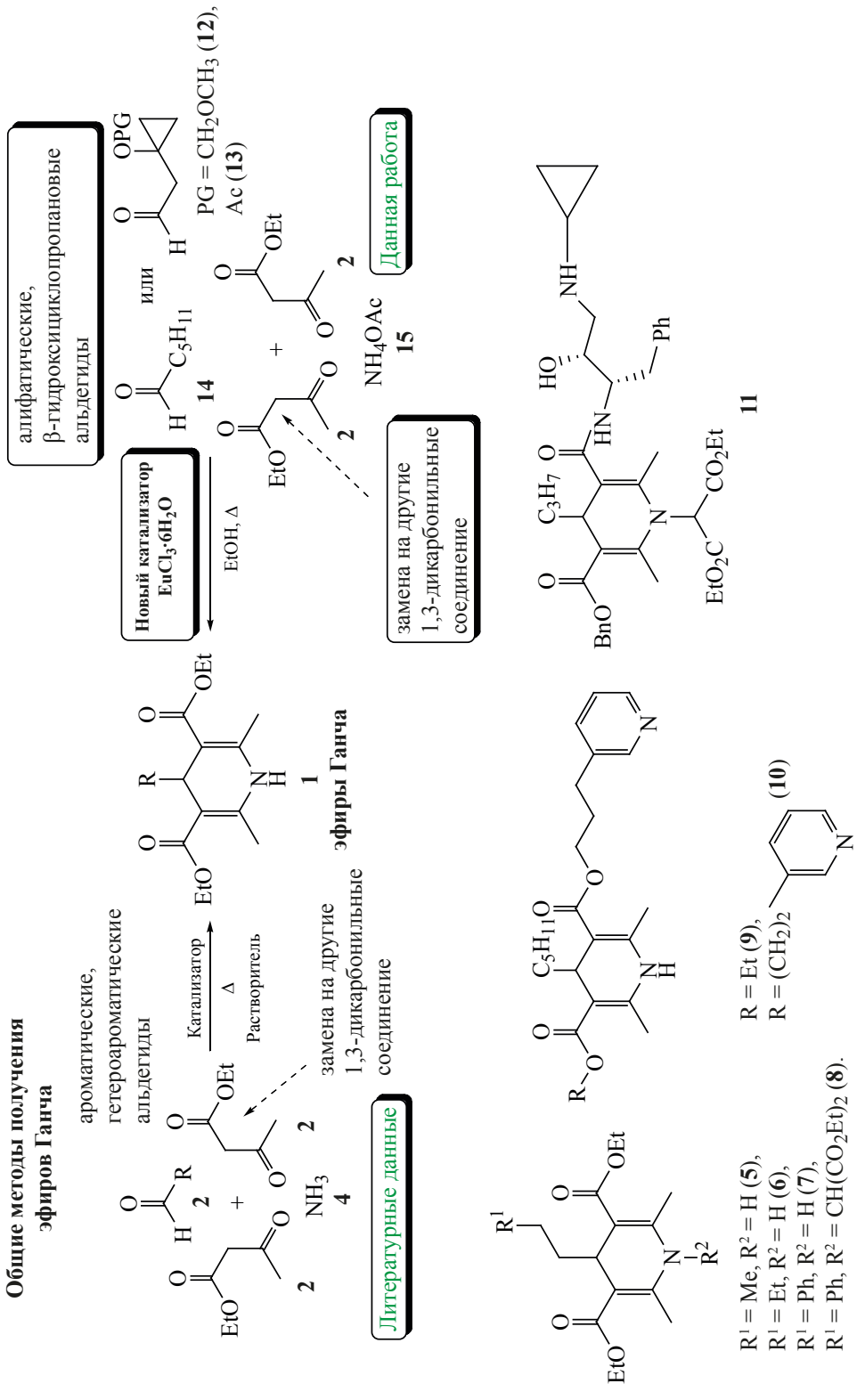
ВВЕДЕНИЕ

1,4-Дигидропиридины (**1**) (схема 1) широко исследовали вследствие их перспективных фармакологических и биологических свойств [1]. Известно, что ряд соединений этого типа проявляют антитуберкулезные [2, 3], противоопухолевые [4], нейротропные [5], антиишемические [6], гепатопротекторные [7], бронхолитические [8], противовоспалительные [9] или антидиабетические свойства [10]. Дигидропиридины являются лекарственными препаратами, относящимися к блокаторам кальциевых каналов и применяются для лечения гипертензии, стенокардии и аритмии [11, 12]; некоторые из них применяются как антиконвульсанты [13], анальгетики [14], антитромботические соединения [15].

Эти лекарственные соединения часто получают с использованием мультикомпонентной реакции Ганча, под которой традиционно подразумевают образование 1,4-дигидропиридинового цикла **1** в реакции между ацетоуксусным эфиром (**2**), ароматическим альдегидом **3** и любым источником аммиака **4** при нагревании в подходящем растворителе и катализе протонными или кислотами Льюиса [16–18] (схема 1). Использование мультикомпонентных реакций является привлекательным синтетическим подходом и имеет большое количество преимуществ: селективность, эффективное использование субстратов (atom saving strategy), экологичность, экономическая эффективность, а также экспериментальная простота [19].

Реакцию Ганча можно модифицировать путем замены различных компонент на схожие по при-

Схема 1


Общие методы получения эфиров Ганча
ароматические, гетероароматические альдегиды
Катализатор
Δ
Растворитель
замена на другие 1,3-дикарбонильные соединение
Литературные данные
эфиры Ганча
Новый катализатор $EuCl_3 \cdot 6H_2O$
EtOH, Δ
алифатические, β-гидроксициклопропановые альдегиды
или
PG = CH_2OCH_3 (12), Ac (13)
замена на другие 1,3-дикарбонильные соединение
Данная работа
R^1 = Me, R^2 = H (5), R^1 = Et, R^2 = H (6), R^1 = Ph, R^2 = H (7), R^1 = Ph, R^2 = $CH(CO_2Et)_2$ (8).
R = Et (9), R = $(CH_2)_2$ (10)

роде соединения, что приводит к возможности простого синтеза очень сложных структур [16, 17, 19]. В реакцию Ганча можно вовлекать самые разнообразные альдегиды **3**, такие как ароматические [20], гетероароматические [21], использование же алифатических альдегидов [22–25] является ограниченным, вследствие высокой лабильности промежуточных продуктов и часто низких выходов реакции.

1,4-Дигидропиридины, содержащие фрагмент алифатических альдегидов, проявляют широкий спектр биологических свойств и могут найти свое применение в медицинской практике (схема 1). Например, соединение **5** является антагонистом аденозиновых рецепторов, ингибитором фактора активации тромбоцитов [26, 27]. Эфир **6** проявляет противоопухолевые свойства и является ингибитором протеина **1** мультилекарственной резистентности (MRP1) [28]. Соединение **7** является ингибитором α-глюкозиназы дрожжей [29]. Эфир **8** проявляет антиконвульсантную активность [30]. Эфиры **9** и **10** являются модуляторами P-гликопротеина, ответственного за мультилекарственную устойчивость [22, 31] а также противоопухолевыми препаратами для линии резистентных клеток эпидермиса KB/VJ300 (схема 1). Соединение **11** является ингибитором фермента, расщепляющего белок бета-сайта амилоида (BACE-1) и может применяться при лечении болезни Альцгеймера [32]. С другой стороны, замещенные циклопропаны могут осуществлять ингибирование ряда ферментов, обладают противоопухолевым действием, антимикробной, противовирусной, противогрибковой и другими видами биоактивности [33–36].

Таким образом, соединения, которые могут быть получены в реакциях Ганча с использованием алифатических альдегидов **12–14** потенциально могут обладать различными биологическими свойствами, поскольку содержат в себе две фармакофорные группы: 1,4-дигидропиридиновое кольцо и циклопропановый фрагмент (схема 1).

Альдегиды **12**, **13** являются лабильными соединениями, так как они содержат циклопропанольное кольцо, которое легко может быть раскрыто в сильнокислых средах, а также при использовании сильных кислот Льюиса, им также свойственна реакция элиминирования в основных средах [35]. Эти факты сильно сокращают возможности использования многих катализаторов и растворителей для мультикомпонентной реакции Ганча с алифатическими альдегидами **12** и **13**.

Цель работы состояла в поиске новых мягких, селективных катализаторов и условий для реакции Ганча, которые позволят вовлечь в нее алифатические альдегиды различного строения с высоким выходом, а также оценить биологические свойства полученных 1,4-дигидропиридинов при помощи подходов *in silico* (проницаемость через мембрану и взаимодействие с белками при помощи докинга).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез эфиров Ганча на основе алифатических альдегидов. Пробные опыты для подбора оптимальных условий в реакциях Ганча с участием алифатических альдегидов были проведены с применением гексаналя (**14**), ацетоуксусного эфира (**2**), и ацетата аммония (**15**) (схема 2).

Самые мягкие и щадящие условия, в которых проводилась данная реакция, были отобраны из литературных источников по данной проблематике (опыты 1–5,7, 10), а также были проведены опыты в ранее не описанных условиях (опыты 6, 8, 9, 11–21). Результаты этих экспериментов представлены в табл. 1.

Схема 2

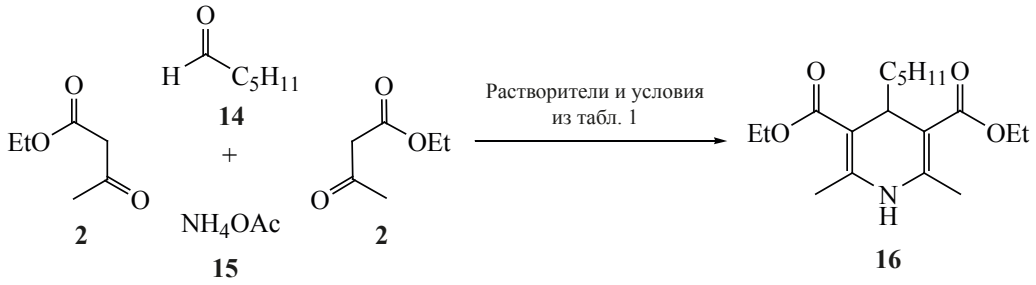


Таблица 1. Подбор оптимальных условий для реакции Ганча между гексаналем (**14**) и ацетоуксусным эфиром (**2**)

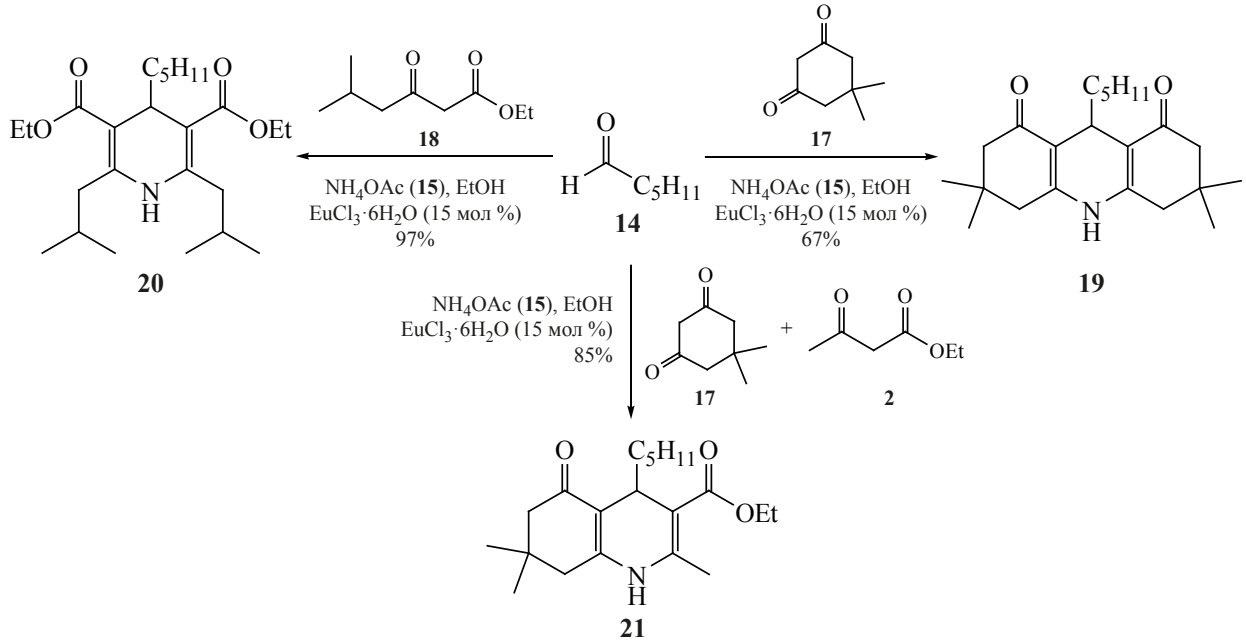
Опыт	Катализатор	Соотношение реагентов (14/2/15)	Растворитель	*T*, °C	Время, ч	Выход **16**, %
1	– [37]	1/2/2	H_2O	100	6.5	59
2	Bu_4NBr (50 мол %) [38]	1/2/2	H_2O	МИ[a]	0.17	28
3	I_2 (30 мол %) [39]	1/2/1	C_2H_5OH	20	16	19
4	LiBr (10 мол %) [40]	1/2/1.1	CH_3CN	20	6	53
5	$Cu(OTf)_2$ (1 мол %) [41]	1/2/1	CH_3CN	20	24	29
6	$Cu(OTf)_2$ (10 мол %)	1/2/1	C_2H_5OH	20	24	30
7	$Sc(OTf)_3$ (5 мол %) [42]	1/2/1	C_2H_5OH	20	24	48
8	$Sc(OTf)_3$ (10 мол %)	1/2/1	C_2H_5OH	20	24	57
9	$Zn(OTf)_2$ (10 мол %)	1/2/1	C_2H_5OH	20	24	33
10	$CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (10 мол %) [43]	1/2/1.5	CH_3CN	20	24	26
11	$CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (15 мол %)	1/2/1.2	C_2H_5OH	78	4	73
12	$CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (10 мол %)	1/2/1.2	C_2H_5OH	78	4	77
13	$CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (5 мол %)	1/2/1.2	C_2H_5OH	78	2	83
14	$EuCl_3 \cdot 6H_2O$ (15 мол %)	1/2/1.2	C_2H_5OH	78	2	100
15	$EuCl_3 \cdot 6H_2O$ (10 мол %)	1/2/1.2	C_2H_5OH	78	3	78
16	$EuCl_3 \cdot 6H_2O$ (5 мол %)	1/2/1.2	C_2H_5OH	78	3	79
17	$YbCl_3 \cdot 6H_2O$ (15 мол %)	1/2/1.2	C_2H_5OH	78	3	73
18	$YbCl_3 \cdot 6H_2O$ (10 мол %)	1/2/1.2	C_2H_5OH	78	4	78
19	$YbCl_3 \cdot 6H_2O$ (5 мол %)	1/2/1.2	C_2H_5OH	78	4	85
20	$YCl_3 \cdot 6H_2O$ (5 мол %)	1/2/1.2	C_2H_5OH	78	2	59
21	$LaCl_3 \cdot 6H_2O$ (5 мол %)	1/2/1.2	C_2H_5OH	78	2	51

[a] Микроволновое излучение 400 Вт

Лучшие выходы эфира **16**, как видно из табл. 1, были в экспериментах с использованием переходных металлов и кипячении реакционной смеси в этаноле в течение нескольких часов (опыты 13 и 14), замена этанола на другие растворители оказалась неэффективной. В случае применения катализаторов $YbCl_3 \cdot 6H_2O$ и $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ наблюдается увеличение выхода при переходе от 15 к 10 и 5 мол %. Такую закономерность можно объяснить эффектом высаливания неэлектролита в присутствии растворенных солей. В данной реакции в качестве активной аммиачной компоненты выступает сам аммиак, который находится в равновесии с ионами аммония, а те, в свою очередь, в равновесии с твердым ацетатом аммония. Увеличение мольной доли катализатора может приводить к уменьшению растворимости в первую очередь аммиака, а также ацетата аммония в полученном растворе. Снижение концентрации аммиака должно приводить к уменьшению скорости реакции образования конечного продукта, и увеличению выхода различных побочных процессов.

Далее в мультикомпонентную реакцию Ганча удалось вовлечь гексаналь (**14**) и модифицированные 1,3-дикарбонильные соединения, такие как

Схема 3



димедон (**17**) и этил 5-метил-3-оксогексаноат (**18**), в ранее подобранных условиях для синтеза эфира **16** (схема 3). Таким образом, были получены новые эфиры Ганча **19–21** с умеренным и высоким выходом.

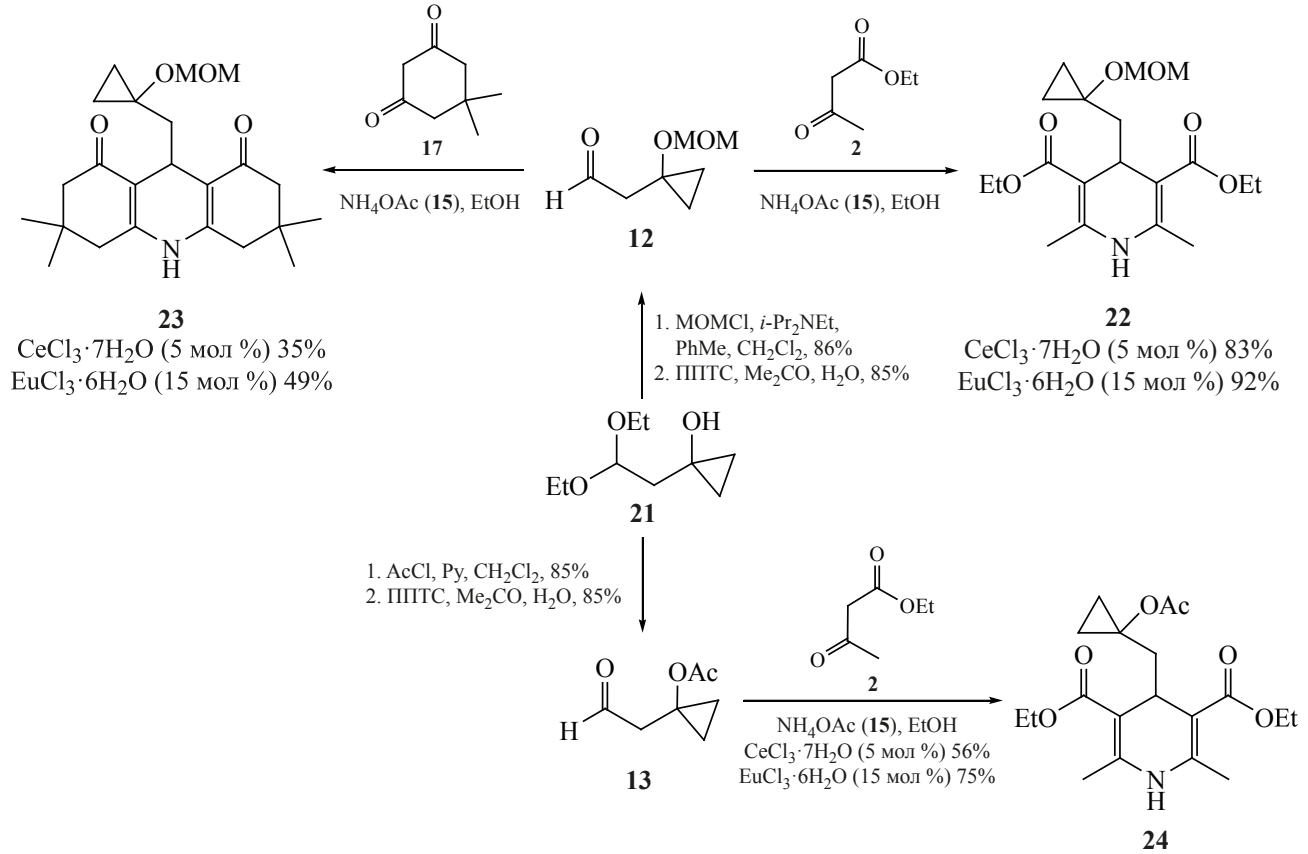
Уникальные альдегиды **12** и **13**, содержащие защищенное циклопропанольные кольцо, были впервые вовлечены в мультикомпонентную реакцию Ганча с ацетоуксусным эфиром (**2**), димедоном (**17**). Для синтеза альдегида **12** полученный ранее циклопропанол **21** [44] был защищен метоксиметильной защитной группой, а в промежуточном эфире удалена диэтилацетальная защита. Полученный стандартным образом ацетат циклопропанола **22** был трансформирован в альдегид **13** после удаления диэтилацетальной защиты (схема 4). $EuCl_3 \cdot 6H_2O$ и $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ являются достаточно мягкими кислотами Льюиса, что позволило их использовать в качестве катализаторов в реакциях Ганча с лабильными альдегидами **12** и **13** (схема 4).

Исследование проницаемости клеточной мембраны. Для дальнейшего исследования биологических свойств новых полученных эфиров Ганча была проведена теоретическая оценка проникновения исследуемых веществ в клетку по эффективности их пассивной диффузии через липидный бислой. Оценка производилась при помощи сервиса PerMM (Permeability of Molecules across Membranes) [45], который позволяет на основании 3D структуры исследуемой молекулы предсказать проницаемость мембраны для пассивной диффузии этой молекулы.

В табл. 2 приведены основные параметры, полученные в процессе моделирования для вновь синтезированных эфиров Ганча. По представленным данным видно, что логарифмы коэффициентов проницаемости для моделей трех различных мембран имеют значение превышающее –4.35, следовательно, все изучаемые производные способны проникать через мембрану клеток и участвовать во внутриклеточной регуляции [45]. Наибольшая проницаемость спрогнозирована для соединения **20**.

***In silico* оценка биологических эффектов дигидропиридинов методом молекулярного докинга.** Компьютерное моделирование белок-лигандных взаимодействий (докинг) является современным подходом для предварительной оценки эффективности и пространственных особенностей взаимодействия низкомолекулярных соединений с белками [46]. Среди установленных «классических» белков-мишеней производных дигидропиридиов находятся вольтаж-зависимые кальциевые каналы [47]. С другой стороны, в современной ли-

Схема 4



тературе появляются публикации о противораковых эффектах производных дигидропиридина [48, 49], а среди белков-мишеней указаны некоторые протеин киназы [50–52]. В дополнение об известной роли лекарств-дигидропиридинов в индукции цитохромов P450 печени, цитохрома P450 3A4 в метаболизме нифедипина [53], Недавно были опубликованы новые данные о взаимодействии лекарств-дигидропиридинов с человеческим цитохромом P450 2J2 [54].

Так, было решено провести докинг синтезированных дигидропиридинов как описано в работе [55] в отношении пула обозначенных протеин киназ (табл. 3) и цитохромов P450 человека (табл. 4), используя автоматически рассчитываемой программой Autodock Vina [56] параметр энергии взаимодействия (docking score, binding energy, Ebind). В научной литературе нет таких расчетов для этих пар белок-лиганд.

Из полученных данных можно заключить, что соединения **19** и **23** обладают потенциалом для экспериментального тестирования взятых для расчета киназ, так как в большинстве случаев они показали *in silico* аффинность к этим белками-мишеням, сопоставимую или большую, чем недавно опубликованное соединение-лидер [50].

Расчеты для цитохромов P450 человека и дигидропиримидинов **16**, **19** и **23** показали, что диапазон значений Ebind составил от –10.1 (для пары фермент CYP11A1, структура pdb 3n9z и **19**) до –6.2 ккал/моль (для пары фермент CYP2A6, структура pdb 1z10 и **23**).

Хорошая аффинность (величины Ebind от –9.5 ккал/моль и ниже) показана для *in silico* взаимодействия с важными стероид-превращающими цитохромами P450 (CYP11A1, CYP46A1, CYP51, CYP19A1) [57], а также P450, участвующими в метаболизме лекарств (CYP3A4). Например, модели связывания дигидропиридина **19** с ферментами CYP19 (мишень лекарств для терапии рака молочной железы) и CYP46 (холестерин-24S гидроксилаза, специфическая для центральной нервной системы [58]) показаны на рисунке.

Таблица 2. Значения теоретически-рассчитанной свободной энергии связывания и коэффициентов проницаемости соединений **16**, **19–24** для различных мембран[a]

Соединение	Свободная энергия связывания с мембраной, ккал/моль	Log коэффициента проницаемости (плазматическая мембрана)	Log коэффициента проницаемости (ГЭБ)	Log коэффициента проницаемости (Caco-2)[b]
16	–4.50	0.60	–2.68	–3.34
19	–4.87	0.54	–2.70	–3.34
20	–7.68	3.66	–1.60	–2.54
21	–5.20	1.45	–2.38	–3.11
22	–4.34	0.82	–2.60	–3.27
23	–4.75	-1.40	–3.39	–3.84
24	–3.55	-1.08	–3.27	–3.76
Глюкоза (контроль)	0.09	-9.27	–6.16	–5.85
Холестерин (контроль)	–10.31	5.90	–0.81	–1.97
Нифедипин (контроль)	-2.86	-2.75	–3.86	–4.18

[a] pH 7.35, *T* 37°C; значения Log*P* > –4.35 для ГЭБ указывают на способность вещества к пассивному транспорту через соответствующие мембраны [45]

[b] данные, относящиеся к мембране клеток калоректальной аденокарциномы человека

За исключением CYP3A4 вновь синтезированный дигидропиридин **19** демонстрировал лучшие параметры взаимодействия, чем недавно опубликованный дигидропиридин с противораковой активностью [50]. Менее аффинное связывание с CYP3A4 может рассматриваться как преимущество, поскольку этот P450 отвечает за метаболизм лекарств в печени, т.е. способствует уменьшению их концентрации. Взаимодействие со стероид-превращающими P450 могут быть причиной как нежелательных, так и желательных фармакологических эффектов потенциальных противораковых соединений в зависимости от роли стероидов в патогенезе конкретных раковых заболеваний. В среднем, для дигидропиридинов **16** и **23** наблюдались большие значения Ebind, т.е. меньшая аффинность к цитохромам P450, однако для структуры CYP46A1 с кодом PDB 3mdt показана расположение циклопропанового фрагмента вблизи железа гема, что может быть причиной инактивации такого фермента [59], с другой стороны, дигидропиридины могут инактивировать P450 [60].

Влияние дигидропиридинов на рост дрожжей *Yarrowia lipolytica* и *S. Cerevisiae*. Клетки дрожжей часто используют как предварительную удобную модель эукариотических клеток для оценки токсических эффектов новых соединений [61, 62].

В работе рост биомассы клеток штамма диморфных дрожжей *Yarrowia lipolytica* проводили в присутствии эфиров Ганча **16** и **19** (табл. 5), содержащих длинный алкильный хвост и являющимися подходящими субстратами именно для данного вида дрожжей.

В опытах не наблюдалось значимое подавление роста дрожжей при 24 ч инкубации. Данные результаты могут быть интерпретированы как отсутствие сильной токсичности этих соединений по общим для эукариотических клеток (млекопитающие, дрожжи) механизмам, так и отсутствие выраженного антигрибкового действия в отношении данных микроорганизмов.

Были также проведены дополнительные опыты со штаммом дрожжей *S. Cerevisiae* в случае эфиров **22–24**, результаты представлены в табл. 6.

Таблица 3. Значения Ebind (ккал/моль) для *in silico* взаимодействия синтезированных дигидропиридинов с киназами человека

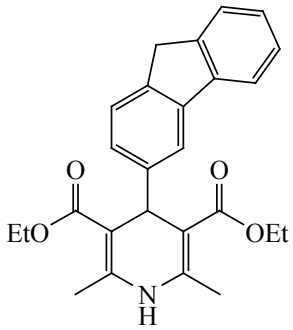
БЕЛКИ	PDB	**16**	**19**	**20**	**21**	**22**	**23**	**24**	K[a]
CDK1/CYCLINB1 /CKS2	4Y72	–7.5	**–7.6**[b]	–7.7	–8.0	–7.2	–7.4	**–7.6**	–6.8
	4YC3	–6.5	**–8.4**	–6.6	–7.5	–6.3	–8.2	–6.9	–7.9
	5LQF	–7.0	**–10.2**	–7.7	–8.0	–7.1	–8.8	–7.5	–8.8
	6GU6	–5.2	–7.1	–5.3	–6.0	–7.1	–6.7	–6.9	**–7.2**
EGFR T790M/ V948R	6GU7	–6.3	**–8.4**	–6.7	–6.7	–6.8	–7.7	–7.0	–7.4
	6TFY	–6.5	**–8.1**	–6.3	–7.0	–6.6	–7.3	–6.8	–7.2
	6TFZ	–6.8	**–8.5**	–6.2	–7.5	–6.1	–7.3	–6.9	–7.3
HER2 DOMAIN IV	6LBX	–4.9	–6.4	–5.0	–5.8	–5.2	–6.6	–5.0	**–7.0**
HER2 KINASE	3PP0	–6.6	–7.3	–6.4	–6.6	–6.1	**–7.5**	–6.6	**–7.5**
DOMAIN (ERBB2)	3RCD	–6.2	–8.1	–6.6	–7.7	–5.8	**–8.3**	–6.3	–7.7
VEGFR2 KINASE	3VNT	–6.4	**–7.6**	–6.3	–6.4	–6.1	–7.3	–6.2	–8.0
DOMAIN	4ASD	–6.2	**–7.7**	–6.3	–6.5	–5.8	–7.2	–6.2	–7.5
	6GQP	–6.1	**–7.5**	–5.8	–6.5	–5.7	–7.1	–6.1	–7.2
	6GQQ	–6.9	**–8.8**	–5.5	–8.1	–5.6	–8.1	–6.5	–8.4
	6XVJ	–6.5	–7.5	–6.2	–6.3	–5.6	–7.5	–5.5	**–8.2**
	6XVK	–5.7	–7.4	–5.7	–6.0	–5.5	–7.0	–5.8	**–8.6**

[a] Контроль осуществлен относительно молекулы-лидера из публикации [50]
[b] Жирным шрифтом обозначены наименьшие значения Ebind для каждой структуры

В данном наборе соединений также ни одно не вызывало значимого подавления роста, что свидетельствует об отсутствии острой токсичности протестированных соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использованные в ходе работы реактивы и растворители имели квалификацию «чистые» и «чистые для анализа». Очистка и высушивание растворителей проводились в соответствии с литературными методами. Оценку индивидуальности синтезируемых веществ и наблюдение за ходом проводимых реакций осуществляли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках «Sorbfil». В качестве элюента были использованы смеси растворителей – петролейный эфир и этилацетат в различных соотношениях. Выделение индивидуальных веществ осуществляли методом колоночной хроматографии на силикагеле (70–230 меш) производства фирмы Merck с использо-



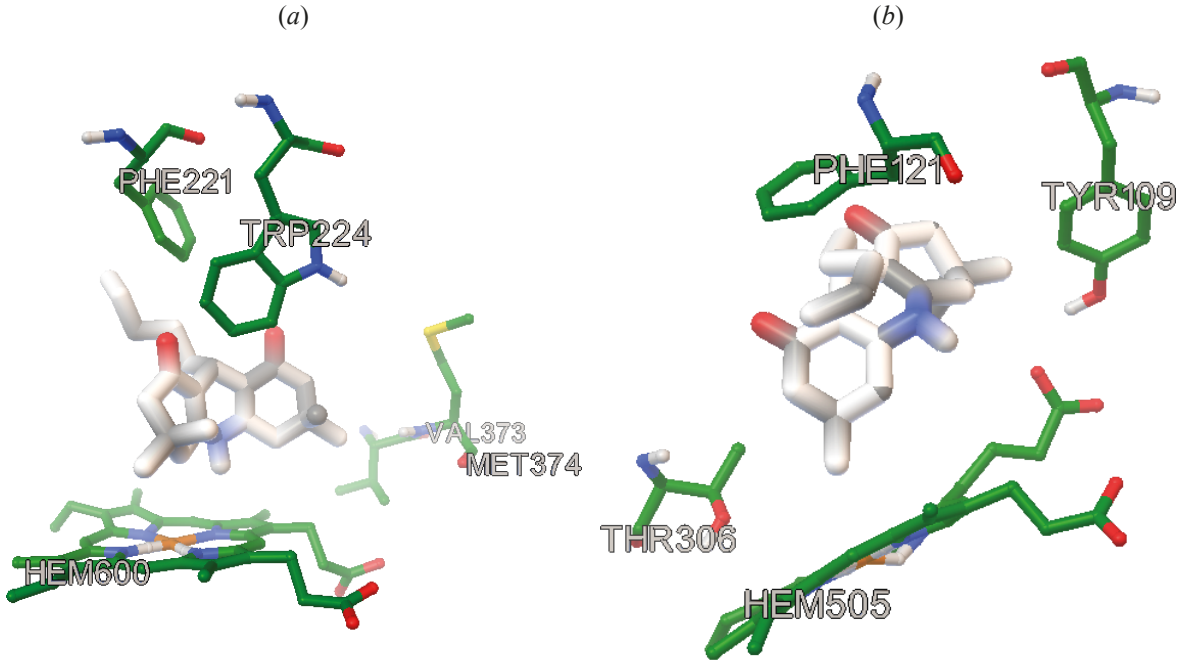
[50]

Таблица 4. Значения Ebind (ккал/моль) для *in silico* взаимодействия синтезированных дигидропиридинов с некоторыми цитохромами P450 человека[a]

БЕЛКИ	PDB	**16**	**19**	**20**	**21**	**23**	**K**
CYP11A1	3n9z	–7.6 H	**–10.1 H**[b]	–7.5	–8.9	–7.5 H	–9.6 H
CYP11A1	3n9y	–7.5 H	**–9.7 H**	–8.0	–7.7	–6.6 H[c]	–8.1 H
CYP11A1	3na0	–7.7 H	**–9.6 H**	–8.1	–8.9	–8.0 H	–7.9 H
CYP11A1	3na1	–7.7 H	**–9.6 H**	–7.8	–8.6	–7.8 H[c]	–9.2 H
CYP17A1	3ruk	–7.0 H	–8.4 H	–7.2	–7.8	–7.6	**–8.9 H**
CYP17A1	3swz	–7.1 H	**–8.6 H**	–7.2	–7.9	–7.3 H	–7.7
CYP17A1	5irq	–7.0 H	–7.5 H	–6.6	–8.2	–6.7	**–8.2 H**
CYP17A1	6ciz	–7.3 H	**–8.1 H**	–7.5	–7.9	–7.9 H	–7.7 H
CYP19A1	4gl7	–7.7 H	**–9.9 H**	–6.9	–7.4	–7.2	–7.8
CYP19A1	5jl7	–5.6	**–8.5 H**	–6.0	–6.7	–7.6	–8.1
CYP19A1	5jl6	–5.6	**–8.2 H**	–6.3	–6.9	–7.4	–7.9
CYP19A1	5jl9	–7.4 H	**–7.9 H**	–5.6	–6.7	–7.2	**–7.9**
CYP3A4	6bd6	–7.2 H	–10.0 H	–7.7	–8.5	–9.4 H	**–10.9 H**
CYP3A4	5te8	–7.7 H	–9.7 H	–7.9	–8.3	–8.3 H	**–10.5 H**
CYP3A4	6ma7	–7.9 H	**–10.5 H**	–8.2	–8.4	–9.7 H	–10.0 H
CYP3A4	1tqn	–7.3 H	–9.4 H	–8.3	–8.0	–9.6 H	**–10.3 H**
CYP3A4	3nxu	–7.1 H	–9.1 H	–7.4	–8.5	–9.2 H[c]	**–10.3 H**
CYP46A1	2q9g	–7.5 H	**–10.1 H**	–8.1	–8.9	–9.5 H	–9.0 H
CYP46A1	3mdt	–7.3 H	**–9.9 H**	–8.1	–8.7	–9.6 H[c]	–9.8 H
CYP46A1	3mdv	–7.5 H	**–9.5 H**	–8.2	–8.8	–8.6 H	–8.4 H
CYP46A1	4j14	–7.4 H	**–9.1 H**	–7.6	–8.8	–8.3 H	–8.9 H
CYP51	3ld6	–7.5 H	–10.0 H	–8.3	–9.0	–9.7 H	**–10.4 H**
CYP51	4uhl	–7.7 H	**–9.9 H**	–7.6	–8.0	–8.7 H	–9.0 H
CYP51	4uhi	–8.0 H	**–9.8 H**	–7.5	–7.9	–9.1 H	–8.9 H
CYP51	3jus	–7.2 H	**–9.5 H**	–7.6	–8.5	–9.8 H	–9.3 H

[a] Контроль осуществлен относительно молекулы-лидера из публикации [50]
[b] Жирным шрифтом обозначены наименьшие значения Ebind для каждой структуры; H означает локализацию вблизи гема (не более 0.4 нм до какого-либо атома лиганда)
[c] Означает близость атома циклопропанового фрагмента

ванием в качестве элюентов смесей тех же растворителей. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C 5–10% растворов соединений в дейтерохлороформе получены на приборе Bruker Avance 500 с рабочими частотами 500 и 125 МГц соответственно. ИК спектры веществ записаны в пленке на спектрофотометре Bruker FT - IR Alpha. Элементный анализ выполнен полумикрометодом. Масс-спектры были получены на приборе Agilent 8860 gc System (США) масс спектрометре с ионизацией электронным



Рассчитанные *in silico* положения соединения **19** в активных центрах стероид-превращающих цитохромов P450 CYP19, структура PDB 4gl7 (*a*) и CYP46, структура PDB 2q9g (*b*)

ударом 70эВ, колонка Agilent 1990 1s-433e, hp-5 ms от –60 до 350°C.

Расчеты и анализ результатов поведены с использованием программного пакета AutoDockTools 1.5.6 [63] и программы Autodock Vina [56], используя параметры тщательности (exhaustiveness) и число моделей (number of models), равными 12 и 5, соответственно, в целом как описано в [55]. Файлы с данными о структурах белков были скопированы с онлайн базы данных PDB (в общей сложности в работе представлены данные расчетов для 16 структур протеин киназ и 25 цитохромов P450 человека). Эффективность связывания оценивали по автометически рассчитывемому программой Autodock Vina параметру энергии взаимодействия (docking score, binding energy, Ebind) как параметр аффинности взаимодействия. Визуализацию комплексов белок-лиганд осуществляли использовали программу MGL Tools [63]. Анализ проницаемости соединений через фосфолипидные мембраны in silico был проведен согласно [45].

Микробиологические опыты (оценка влияния соединения на рост дрожжей) проводили с использованием диморфных штаммов дрожжей *Yarrowia lipolytica* и *S. Cerevisiae* [57]. Рост биомассы клеток проводили при 30°C и 200 оборотов×мин-1 в шейкере-инкубаторе УВТМ (Элион, Россия) с использованием питательных среды YPD 0.4 (1% дрожжевого экстракта, 2% пептона, 0.4% глюкозы). Количество клеток оценивали по поглощению на 600 нм (A_{600}, A_{600} = 1 соотносили с 24×10^6 клеток [64]. Тестируемые соединения добавляли в виде

Таблица 5. Значения числа клеток дрожжей (в миллионах, округленные до целых), инкубировавшихся с 100 мкМ соединений **16** и **19**

Производное	0 ч	3 ч	6 ч	18 ч	24 ч
16	12	24	67	422	792
19	12	23	58	382	715
контроль	12	17	41	384	792

Таблица 6. Значения числа клеток дрожжей (в миллионах, округленные до целых), инкубировавшихся с 100 мкМ соединений **22–24**

Производное	0 ч	3 ч	6 ч	18 ч	24 ч
22	12	34	144	341	425
23	12	31	124	336	421
24	12	26	106	413	515
контроль	12	38	108	322	402

этанольного раствора до концентрации 100 мкМ и 1% этанола. В контрольный образец добавляли 1% этанола. Начальное количество клеток соответствовало оптической плотности A_{600} 0.5. Рост осуществляли в течение 24 ч. Для контроля роста A_{600} определяли аликвоты 100 мкл смешивали с 900 мкл питательной среды в 0, 3, 6, 18 и 24 ч.

Диэтил 2,6-диметил-4-пентил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (16). К раствору 0.20 г (2.0 ммоль) гексаналя (**14**), 0.52 г (4.0 ммоль) ацетоуксусного эфира (**2**) и 0.18 г (2.4 ммоль) NH_4OAc (**15**) в 2 мл этанола добавляли 21 мг (0.1 ммоль) $YCl_3 \cdot 6H_2O$ или 37 мг (0.1 ммоль) $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ или 35 мг (0.1 ммоль) $LaCl_3 \cdot 6H_2O$ или 110 мг (0.3 ммоль) $EuCl_3 \cdot 6H_2O$ или 39 мг (0.1 ммоль) $YbCl_3 \cdot 6H_2O$ и кипятили в течение 2–4 ч до полного завершения реакции (контроль по ТСХ). После удаления растворителя при пониженном давлении, продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc, 40:1). Выходы продукта приведены в табл. 1. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3334 сл (N–H), 1693 с (C=O), 1650 с (N–H), 1212 с (C–O), 1084 с (C–O), 1044 с (C–O), 1023 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.84 т [3H, $(CH_2)_4C\underline{H}_3$, *J* 7.1 Гц], 1.11–1.26 м [8H, $(C\underline{H}_2)_4CH_3$], 1.29 т (6H, $OCH_2C\underline{H}_3$, *J* 7.1 Гц), 2.28 с (6H, CH_3C=), 3.92 т [1H, $C\underline{H}(CH_2)_4CH_3$, *J* 5.9 Гц], 4.11–4.23 м (4H, $OC\underline{H}_2CH_3$), 5.51 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.3, 14.6 (2C), 19.7 (2C), 22.9, 24.8, 32.3, 33.1, 37.0, 59.7 (2C), 103.7 (2C), 144.7 (2C), 168.4 (2C). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 278 (7.18), 253 (17.56), 252 (100.00), 224 (18.43), 196 (27.14), 179 (6.48), 150 (6.94). Найдено, %: C 67.51; H 8.68. $C_{18}H_{29}NO_4$. Вычислено, %: C 66.84; H 9.04.

3,3,6,6-Тетраметил-9-пентил-3,4,6,7,9,10-гексагидроакридин-1,8(2*H*,5*H*)-дион (19). К раствору 0.20 г (2.0 ммоль) гексаналя (**14**), 0.56 г (4.0 ммоль) димедона (**17**) и 0.23 г (3.0 ммоль) NH_4OAc (**15**) в 2 мл этанола добавляли 0.11 г (0.3 ммоль) $EuCl_3 \cdot 6H_2O$ и кипятили в течение 5 ч до полного завершения реакции (контроль по ТСХ). После удаления растворителя при пониженном давлении, продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc, 2:1). Выход 0.46 г (67%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3276 сл (N–H), 3196 сл (N–H), 1602 с (C=O), 1480 с (C–O), 1378 с (C–O), 1228 с (C–O), 1141 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.79 т [3H, $(CH_2)_4C\underline{H}_3$, *J* 6.8 Гц], 1.08 с (6H, $2CCH_3$), 1.09 с (6H, $2CCH_3$), 1.12–1.23 м [6H, $CH_2(C\underline{H}_2)_3CH_3$], 1.35–1.45 м [2H, $C\underline{H}_2(CH_2)_3CH_3$], 2.24 уш.с (4H, CH_2C=O), 2.30–2.43 м (4H, CH_2C=), 4.06 т [1H, $C\underline{H}(CH_2)_4CH_3$, *J* 5.0 Гц], 8.28 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.3, 22.8, 25.1, 27.2 (2C), 27.3 (2C), 29.9, 32.4, 32.6 (2C), 35.3, 40.9 (2C), 51.3 (2C), 112.5 (2C), 151.1 (2C), 196.7 (2C). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 273 (20.62), 272 (100.00), 271 (4.74), 216 (5.57), 215 (13.86), 188 (4.63). Найдено, %: C 79.14; H 9.52. $C_{22}H_{33}NO_2$. Вычислено, %: C 76.92; H 9.68.

Диэтил 2,6-диизобутил-4-пентил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (20). Получен по методике получения эфира **16** с катализом $EuCl_3 \cdot 6H_2O$. Выход 0.79 г (97%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3376 сл (N–H), 1636 с (C=O), 1283 с (C–O), 1201 с (C–O), 1093 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.81 т [3H, $(CH_2)_4C\underline{H}_3$, *J* 7.1 Гц], 0.92 д (6H, $C\underline{H}_3CHCH_3$, *J* 6.7 Гц), 0.93 д (6H, $C\underline{H}_3CHCH_3$, *J* 6.7 Гц), 1.14–1.39 м [8H, $(C\underline{H}_2)_4CH_3$], 1.27 т (6H, $OCH_2C\underline{H}_3$, *J* 7.1 Гц), 1.87–1.95 м (1H, $CH_3C\underline{H}CH_3$), 2.38 д.д [2H, $(CH_3)_2CHC\underline{H}_2C$=, J_1 13.5, J_2 8.0 Гц], 2.73 д.д [2H, $(CH_3)_2CHC\underline{H}_2C$=, J_1 13.5, J_2 7.1 Гц], 3.96 т [1H, $C\underline{H}(CH_2)_4CH_3$, *J* 5.8 Гц], 4.08–4.21 м (4H, $OC\underline{H}_2CH_3$), 5.64 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР

^{13}C, δ, м.д.: 13.9, 14.3, 22.2, 22.4, 22.6 (2C), 24.6, 28.4 (2C), 32.0 (2C), 33.0, 36.5, 41.4 (2C), 59.4 (2C), 103.5 (2C), 147.9 (2C), 167.9 (2C). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 363 (8.13), 362 (5.37), 337 (23.40), 336 (100.00), 308 (6.57), 306 (5.59), 293 (9.51), 280 (7.37), 221 (13.21), 43 (4.26). Найдено, %: C 70.91; H 10.02. $C_{24}H_{41}NO_4$. Вычислено, %: C 70.72; H 10.14.

Этил 2,7,7-триметил-5-оксо-4-пентил-1,4,5,-6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксилат (21). Выход 0.40 г (85%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3277 сл (N–H), 3240 сл (N–H), 1696 с (C=O), 1600 ср (N–H), 1480 с (C–O), 1384 с (C–O), 1273 с (C–O), 1215 с (C–O), 1146 с (C–O), 1100 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.74 т [3H, $(CH_2)_4C\underline{H}_3$, *J* 7.1 Гц], 1.00 с (3H, CCH_3), 1.08 с (3H, CCH_3), 1.20 т (3H, $OCH_2C\underline{H}_3$, *J* 7.1 Гц), 1.05–1.33 м [8H, $(C\underline{H}_2)_4CH_3$], 2.16–2.31 м (4H, $CH_2C{=}O$, $CH_2C{=}$), 2.24 уш.с (3H, $CH_3C{=}$), 3.93 т [1H, $C\underline{H}(CH_2)_4CH_3$, *J* 5.1 Гц], 4.01–4.15 м (2H, $OC\underline{H}_2CH_3$), 7.68 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 13.8, 14.2, 18.0, 22.4, 24.5, 26.7, 29.5, 29.8, 31.9, 32.2, 36.2, 40.4, 50.8, 59.3, 104.7, 110.3, 144.9, 151.4, 168.0, 196.2. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 263 (18.08), 262 (100.00), 234 (27.84), 178 (5.14). Найдено, %: C 72.14; H 9.26. $C_{20}H_{31}NO_3$. Вычислено, %: C 72.04; H 9.37.

1-(2-Оксоэтил)циклопропилметоксиметил (12). К раствору 3.00 г (17.2 ммоль) соединения **22** [44] в 22 мл CH_2Cl_2 при перемешивании добавляли 5.56 г (43 ммоль) *i*-Pr_2NEt затем по каплям раствор 2.1 М (34.8 ммоль) MOMCl в 16.6 мл толуола и каталитическое количество Bu_4NI. После перемешивания в течение 24 ч до полного завершения реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу обрабатывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (40 мл). Органический слой отделяли, продукт реакции из водного слоя экстрагировали CH_2Cl_2 (3×25 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na_2SO_4. После удаления растворителя при пониженном давлении, продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc, 40:1). Выход промежуточного соединения 3.23 г (86%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1122 с (C–O), 1075 с (C–O), 1032 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.50–0.55 м (2H, $CH_{2циклопроп}$), 0.79–0.84 м (2H, $CH_{2циклопроп}$), 1.19 т (6H, 2 $C\underline{H}_3CH_2O$, *J* 7.1 Гц), 1.89 д (2H, $CHC\underline{H}_2C$, *J* 5.4 Гц), 3.34 с (3H, OCH_3), 3.48–3.57 м (2H, 2 $CH_3C\underline{H}_2O$), 3.60–3.69 м (2H, $2CH_3C\underline{H}_2O$), 4.68 с (2H, $OC\underline{H}_2OCH_3$), 4.78 т (1H, OCHO, *J* 5.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 11.7 (2C), 15.5 (2C), 40.7, 56.0, 59.3, 62.0 (2C), 96.0, 101.6.

К раствору 1.92 г (8.8 ммоль) полученного ранее диэтилацеталя в 48 мл ацетона добавляли 0.48 г (1.9 ммоль) ППТС, 19 мл воды и кипятили в течение 3 ч до полного завершения реакции (контроль по ТСХ). После удаления ацетона при пониженном давлении, остаток разбавляли 70 мл $CHCl_3$, промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (35 мл) и сушили Na_2SO_4. После удаления растворителя при пониженном давлении продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc, 40:1). Выход 1.08 г (85%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1709 с (C=O), 1151 с (C–O), 1084 с (C–O), 1031 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.58–0.67 м (2H, $CH_{2циклопроп}$), 0.93–1.02 м (2H, $CH_{2циклопроп}$), 2.61 с (2H, $CC\underline{H}_2C$), 3.29 с (3H, OCH_3), 4.66 с (2H, $OC\underline{H}_2OCH_3$) 9.85–9.91 м (1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 11.7, 12.2, 50.3, 55.6, 57.9, 96.0, 201.7.

1-(2-Оксоэтил)циклопропилацетат (13). К охлажденному до 0°C раствору 17.10 г (98.3 ммоль) циклопропанола **22** в 100 мл CH_2Cl_2 добавляли 15.5 мл (196.6 ммоль) Py, 0.23 г (1.7 ммоль) DMAP, а затем 10.5 мл (147.5 ммоль) AcCl в 20 мл CH_2Cl_2 и перемешивали 8 ч до полного завершения реакции. После обработки водой (100 мл) органический слой отделяли, продукт реакции из водного слоя экстрагировали CH_2Cl_2 (3×50 мл), объединенные органические вытяжки промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (100 мл) и сушили $MgSO_4$. После удаления растворителя остаток перегоняли при пониженном давлении. Выход 18.05 г (85%), т.кип. 80–85°C при 5–7 мм рт.ст. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1751 с (C=O), 1228 с (C–O), 1202 с (C–O), 1128 с (C–O), 1063 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.71–0.77 м (2H, $CH_{2циклопроп}$), 0.78–0.84 м (2H, $CH_{2циклопроп}$), 1.18 т (6H, $2C\underline{H}_3CH_2O$, *J* 7.1 Гц), 1.96 с (3H, $OCOCH_3$), 2.05 д (2H, $CHC\underline{H}_2C$, *J* 5.3 Гц), 3.45–3.52 м (2H, $CH_3C\underline{H}_2O$), 3.57–3.65 м (2H, $CH_3C\underline{H}_2O$), 4.68 т (1H, OCHO, *J* 5.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 11.6 (2C), 15.3 (2C), 21.3, 38.7, 56.7, 61.3 (2C), 101.2, 170.8.

К раствору 16.00 г (74.1 ммоль) промежуточного ацетата циклопропанола в 140 мл ацетона до-

бавляли 3.20 г (12.7 ммоль) ППТС, 3 мл воды и кипятили в течение 8 ч до полного завершения реакции (контроль по ТСХ). После удаления ацетона при пониженном давлении, остаток разбавляли 200 мл CH_2Cl_2, промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (100 мл) и сушили $MgSO_4$. После удаления растворителя остаток перегоняли при пониженном давлении. Выход 8.94 г (85%), т.кип. 50–55°C при 5–7 мм рт.ст. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1753 с (C=O), 1733 с (C=O), 1217 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.81–0.85 м (2H, $CH_{2циклопроп}$), 0.97–1.01 м (2H, $CH_{2циклопроп}$), 1.96 с (3H, $OCOCH_3$), 2.73 с (2H, $CC\underline{H}_2C$), 9.81–9.83 м (1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 11.4 (2C), 21.1, 48.6, 54.9, 171.1, 200.2.

Диэтил 4-{[1-(метоксиметокси)циклопропил]метил}-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (22). Получен по методике синтеза эфира **16**. Выход 0.61 г (83%) в случае катализа $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ или 0.68 г (92%) в случае катализа $EuCl_3 \cdot 6H_2O$. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1718 с (C=O), 1220 с (C–O), 1102 с (C–O), 1035 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.33–0.37 м (2H, $CH_{2циклопроп}$), 0.70–0.74 м (2H, $CH_{2циклопроп}$), 1.29 т (6H, $C\underline{H}_3CH_2O$, *J* 7.1 Гц), 1.48 д (2H, $CHC\underline{H}_2C$, *J* 6.6 Гц), 2.26 с (6H, CH_3C=), 3.31 с (3H, OCH_3), 4.12–4.20 м (4H, $OC\underline{H}_2CH_3$), 4.27 т (1H, $C\underline{H}CH_2C$, *J* 6.6 Гц) 4.65 с (2H, $OC\underline{H}_2OCH_3$), 5.72 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 12.2 (2C), 14.5 (2C), 19.3 (2C), 31.6, 40.8, 55.9, 58.4, 59.7 (2C), 94.7, 103.5 (2C), 144.7 (2C), 168.1 (2C). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 253 (14.68), 252 (100.00), 251 (19.14), 224 (13.31), 207 (6.87), 206 (45.43), 205 (12.58), 196 (23.69), 195 (8.07), 179 (12.15), 178 (23.74), 177 (7.80), 151 (12.42), 150 (14.18), 106 (9.40), 79 (6.07), 77 (8.33), 63 (5.85), 45 (24.77), 43 (6.76). Найдено, %: C 63.97; H 7.80. $C_{19}H_{29}NO_6$. Вычислено, %: C 62.11; H 7.96.

9-{[1-(Метоксиметокси)циклопропил]метил}-3,3,6,6-тетраметил-3,4,6,7,9,10-гексагидроакридин-1,8(2*H*,5*H*)-дион (23). Получен по методике синтеза эфира **19**. Выход 0.27 г (35%) в случае катализа $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ или 0.38 г (49%) в случае катализа $EuCl_3 \cdot 6H_2O$. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3276 сл (N–H), 3197 сл (N–H), 1696 с (C=O), 1601 ср (N–H), 1480 с (C–O), 1378 с (C–O), 1227 с (C–O), 1141 (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.26–0.44 м (2H, $CH_{2циклопроп}$), 0.64–0.82 м (2H, $CH_{2циклопроп}$), 1.06 с (6H, 2 CH_3), 1.09 с (6H, 2 CH_3), 1.65 д (2H, $CHC\underline{H}_2C$, *J* 5.4 Гц), 2.17–2.39 м (8H, 2 CH_2C=O и 2 CH_2C=), 3.28 с (3H, OCH_3), 4.28 т (1H, $C\underline{H}CH_2C$, *J* 5.4 Гц), 4.61 с (2H, $OC\underline{H}_2OCH_3$), 7.17 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 11.9, 25.4 (2C), 28.6 (2C), 28.8 (2C), 32.9, 39.4, 41.4 (2C), 51.3 (2C), 55.8, 58.9, 94.9, 113.0 (2C), 149.9 (2C), 196.2 (2C). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 342 (8.67), 308 (6.31), 286 (8.09), 273 (19.56), 272 (100.00), 271 (25.82), 256 (14.01), 243 (13.11), 216 (15.74), 215 (77.21), 207 (5.47), 188 (5.49), 172 (5.48), 159 (6.61), 144 (6.46), 131 (9.25), 130 (4.72), 103 (6.18), 91 (4.68), 77 (5.26), 55 (5.80), 45 (19.12), 43 (7.74). Найдено, %: C 74.14; H 8.32. $C_{23}H_{33}NO_4$. Вычислено, %: C 71.29; H 8.58.

Диэтил 4-[(1-ацетоксициклопропил)метил]-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (24). Получен по методике синтеза эфира **16**. Выход 0.41 г (56%) в случае катализа $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ или 0.55 г (75%) в случае катализа $EuCl_3 \cdot 6H_2O$. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3357 сл (N–H), 1721 с (C=O), 1684 с (C=O), 1228 с (C–O), 1100 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.58–0.63 м (2H, $CH_{2циклопроп}$), 0.68–0.73 м (2H, $CH_{2циклопроп}$), 1.28 т (6H, 2 $C\underline{H}_3CH_2O$, *J* 7.1 Гц), 1.66 д (2H, $CHC\underline{H}_2C$, *J* 6.5 Гц), 1.92 с (3H, $OCOCH_3$), 2.25 с (6H, 2 CH_3C=), 4.11–4.21 м (5H, $C\underline{H}CH_2C$ и $2OC\underline{H}_2CH_3$), 5.95 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 12.3 (2C), 14.5 (2C), 19.4 (2C), 21.6, 31.5, 40.0, 58.4, 59.8 (2C), 103.0 (2C), 145.3 (2C), 167.9 (2C), 171.4. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 253 (14.77), 252 (100.00), 251 (10.11), 224 (14.58), 206 (23.96), 205 (6.66), 196 (24.10), 195 (4.27), 179 (8.34), 178 (13.63), 151 (7.99), 106 (6.36), 150 (9.98), 77 (4.89), 43 (14.26). Найдено, %: C 64.76; H 7.34. $C_{19}H_{27}NO_6$. Вычислено, %: C 62.45; H 7.45.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые было найдено, что $EuCl_3 \cdot 6H_2O$ катализирует мультикомпонентную реакцию Ганча с высокими выходами в случае применения алифатических альдегидов, в том числе содержащих β-гидроксициклопропанольный фрагмент. Установлено, что соли переходных металлов демонстрируют средние и высокие выходы реакции Ганча в случае применения алифатических альдегидов. В ходе проведенной исследовательской работы получены новые уникальные 1,4-дигидро-

пиридины. Впервые проведенный докинг синтезированных дигидропиридинов в отношении протеин киназ и цитохромов P450 человека показал, что соединения **19** и **23** обладают потенциалом для дальнейшего экспериментального тестирования, так как в большинстве случаев они показали *in silico* аффинность к этим белками-мишеням, сопоставимую или большую, чем известное соединение-лидер [50].

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Расчетно-теоретическая часть работы выполнена при поддержке задания ГПНИ № г.р. 20210560.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Минеева Ирина Владимировна, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-6422-1967

Фалетров Ярослав Вячеславович, ORCID: http://orcid.org/0000-0001-8168-5897

Старовойтова Виктория Александровна, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-7276-3782

Шкуматов Владимир Макарович, ORCID: http://orcid.org/0000-0003-1652-5701

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shan R., Velazquez C., Knaus E.E. *J. Med. Chem*. **2004**, *47*, 254–261. doi 10.1021/jm030333h
2. Kharkar P.S., Desai B., Gaveria H., Varu B., Loriya R., Naliapara Y., Kulkarni V.M. *J. Med. Chem*. **2002**, *45*, 4858–4867. doi 10.1021/jm020217z
3. Lentz F., Reiling N., Martins A., Molnár J., Hilgeroth A. *Molecules*. **2018**, *23*, 825. doi 10.3390/molecules23040825
4. Tsuruo T., Iida H., Nojiri M., Tsukagoshi S., Sakurai Y. *Cancer Res*. **1983**, *43*, 2905–2910.
5. Poindexter G.S., Bruce M.A., Breitenbucher J.G., Higgins M.A., Sit S.Y., Romine J.L., Russell J. *Bioorg. Med. Chem*. **2004**, *12*, 507–521. doi 10.1016/j.bmc.2003.10.016
6. Sircar I., Gregor E.K., Anderson K.R., Stephen J.H., Taylor M.D. *J. Med. Chem*. **1991**, *34*, 2248–2260. doi 10.1021/jm00111a047
7. Isaac O.D., Zhou X., Schmidt J., Krishna C.A., Kishore V. *Bioorg. Med. Chem*. **1998**, *6*, 563–568. doi 10.1016/S0968-0896(98)00017-0
8. Suresh T., Swamy S.K., Reddy V.M. *Ind. J. Chem*. **2007**, *46*, 115–121.
9. Bahekar S., Shinde D. *Acta pharm*. **2002**, *52*, 281–287.
10. Ogawa A.K., Willoughby C.A., Bergeron R., Ellsworth K.P., Geissler W.M., Myers R.W., Chapman K.T. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2003**, *13*, 3405–3408. doi 10.1016/S0960-894X(03)00798-4
11. Triggle D.J. *Biochem Pharmacol*. **2007**, *74*, 1–9. doi 10.1016/j.bcp.2007.01.016
12. Budriesi R., Ioan P., Locatelli A. *J. Med. Chem*. **2008**, *51*, 1592–1600. doi 10.1021/jm070681+
13. Tusell J.M., Barron S., Seratosa J. *Brain Res*. **1993**, *622*, 99–104. doi 10.1016/0006-8993(93)90807-Y
14. Gullapalli S., Ramarao P. *Neuropharmacology*. **2002**, *42*, 467–475. doi 10.1016/S0028-3908(01)00200-3
15. Sunkel C.E, De casa Juana M.F., Santos. L. *J. Med. Chem*. **1990**, *33*, 3205–3210. doi 10.1021/jm00174a017
16. Singh K., Arora D., Singh S. *Mini-Rev. Med. Chem*. **2009**, *9*, 95–106. doi 10.2174/138955709787001686
17. Swarnalatha G., Prasanthi G., Sirisha N., Madhusudhana Chetty C. *Int. J. Chem. Tech. Res*. **2011**, *3*, 75–89.
18. Drapak I., Perekhoda L., Tsapko T., Berezniakova N., Tsapkoc Y. *J. Heterocycl. Chem*. **2017**, *54*, 2117–2128. doi 10.1002/jhet.2837
19. Simon C., Constantieux T., Rodriguez J. *Eur. J. Org. Chem*. **2004**, *2004*, 4957–4980. doi 10.1002/ejoc.200400511
20. Hernández-Borja F., Contreras L., López J., Alcaraz Y., Cruz D., Estrada-Soto S., Delgado F., Vázquez M.A. *Synthesis*. **2018**, *53*, 1020–1026. doi 10.1055/s-0036-1591730
21. Zarghi A., Sadeghi H., Fassihi A., Faizi M., Shafiee A. *Farmaco*. **2003**, *58*, 1077–1081. doi 10.1016/S0014-827X(03)00159-9
22. Tasaka S., Ohmori H., Gomi N., Iino, Mayumi M.T., Kiue A., Naito S., Kuwano M. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2001**, *11*, 275–277. doi 10.1016/S0960-894X(00)00651-X
23. Dondoni A., Massi A., Minghini E., Bertolasi V. *Helv. Chim. Acta*. **2002**, *85*, 3331–3348. doi 10.1002/1522-2675(200210)85:10<3331::AID-HLCA3331>3.0.CO;2-X
24. Dondoni A., Massi A., Minghini E., Sabbatini S., Bertolasi V. *J. Org. Chem*. **2003**, *68*, 6172–6183. doi 10.1021/jo0342830
25. Wang L.-M., Sheng J., Zhang L., Han J.-W., Fan Z.-Y., Tiana H., Qianb C.-T. *Tetrahedron*. **2005**, *61*, 1539–1543. doi 10.1016/j.tet.2004.11.079

26. Sunkel C.E., de Casa-Juana M.F., Santos L., Gómez M.M., Villarroya M., González-Morales M.A., Priego J.G., Ortega M.P. *J. Med. Chem*. **1990**, *33*, 3205–3210. doi 10.1021/jm00174a017

27. Michiel van Rhee A., Jiang J., Melman N., Olah M.E., Stiles G.L., Jacobson K.A. *J. Med. Chem*. **1996**, *39*, 2980–2989. doi 10.1021/jm9600205

28. Amgoth S.N., Porika M., Abbagani S., Garlapati A., Vanga M.R. *Med. Chem. Res*. **2012**, *22*, 147–155. doi 10.1007/s00044-012-9994-0

29. Niaz H., Kashtoh H., Khan J.A.J., Khan A., Wahab A., Alam M.T., Khan K.M., Perveen S., Choudhary M.I. *Eur. J. Med. Chem*. **2015**, *95*, 199–209. doi 10.1016/j.ejmech.2015.03.018

30. Prasanthi G., Prasad K.V.S.R.G., Bharathi K. *Eur. J. Med. Chem*. **2014**, *73*, 97–104 doi 10.1016/j.ejmech.2013.12.001

31. Tanabe H., Tasaka S., Ohmori H., Gomi N., Sasaki Y., Machida T., Iino M., Kiue A., Naito S., Kuwano M. *Bioorg. Med. Chem*. **1998**, *6*, 2219–2227. doi 10.1016/S0968-0896(98)00170-9

32. Choi S.-J., Cho J.-H., Im I., Lee S.-D., Jang J.-Y., Oh Y.-M., Jung Y.-K., Jeon E.-S., Kim Y.-C. *Eur. J. Med. Chem*. **2010**, *45*, 2578–2590. doi 10.1016/j.ejmech.2010.02.046

33. Salaun J., Bairtr M. *Curr. Med. Chem*. **1995**, *2*, 511–542.

34. Salaun J. *Topic Curr. Chem*. **2000**, *207*, 2–57.

35. Ganesh V., Chandrasekaran S. *Synthesis*. **2016**, *48*, 4347–4380. doi 10.1055/s-0035-1562530

36. Lamberth C. *Tetrahedron*. **2019**, *75*, 4365–4383 doi 10.1016/j.tet.2019.06.043

37. Tamaddon F., Razmi Z., Jafari A.A. *Tetrahedron Lett*. **2010**, *51*, 1187–1189. doi 10.1016/j.tetlet.2009.12.098

38. Salehi H., Guo Q.-X. *Synth. Comm*. **2004**, *34*, 4349–4357. doi 10.1081/SCC-200039409

39. Akbari J.D., Tala S.D., Dhaduk M.F., Joshi H.S. *Arkivoc*. **2008**, *xii*, 126–135. doi 10.3998/ark.5550190.0009.c15

40. Yadav D.K., Patel R., Srivastava V.P., Watal G., Yadav L.D.S. *Chin. J. Chem*. **2011**, *29*, 118–122. doi 10.1002/cjoc.201190036

41. Paraskar A.S., Dewkar G.K., Sudalai A. *Tetrahedron Lett*. **2003**, *44*, 3305–3308, doi 10.1016/S0040-4039(03)00619-1

42. De S.K., Gibbs R.A., Donelson J.L. *J. Mol. Catal. A Chem*. **2006**, *256*, 309–312. doi 10.1016/j.molcata.2006.03.079

43. Sabitha G., Arundhathi K. Sudhakar K., Sastry B.S., Yadav J.S. *Synth. Comm*. **2009**, *39*, 433–442. doi 10.1080/00397910802378399

44. Минеева И.В., Кулинкович О.Г. *ЖОрХ*. **2008**, *44*, 1277–1282. [Mineeva I.V., Kulinkovich O.G. *Russ. J. Org. Chem*. **2008**, *44*, 1261–1266.] doi 10.1134/S1070428008090029

45. Lomize A.L., Pogozheva I.D., Mosberg H.I. *J. Chem. Inf. Model*. **2011**, *51*, 930–946. doi 10.1021/ci200020k

46. Pinz L., Rastelli G. *Int. J. Mol. Sci*. **2019**, *20*, 4331. doi 10.3390/ijms20184331

47. Dalal J., Mohan J.C., Iyengar S.S., Hiremath J., Sathyamurthy I., Bansal S., Dasbiswas A. *Int. J. Hypertension*. **2018**, *2018*, 1–18. ID 8681792. doi 10.1155/2018/8681792

48. Viradiya D., Mirza S., Shaikh F., Kakadiya R., Rathod A., Jain N., Rawal R., Shah A. *Anti-Cancer Agents Med. Chem*. **2017**, *17*, 1003–1013. doi 10.2174/1871520616666161206143251

49. Mollazadeh S., Shamsara J., Iman M., Hadizadeh F. *Recent Pat. Anti-Cancer Drug Discov*. **2017**, *12*, 174–185. doi 10.2174/1574892812666170126162521

50. Sidhom P.A, El-Bastawissy E., Salama A.A., El-Moselhy T.F. *Bioorg. Chem*. **2021**, *114*, 105054. doi 10.1016/j.bioorg.2021.10505410

51. De Donato M., Righino B., Filippetti F., Battaglia A., Petrillo M., Pirolli D., Gallo D. *Sci. Rep*. **2018**, *8*, 1–13. doi 10.1038/s41598-018-34471-y

52. Mohamed M.F., Ibrahim N.S., Elwahy A.H.M., Abdelhamid I.A. *Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents*. **2018**, *18*, 2156–2168. doi 10.2174/1871520618666181019095007

53. Sohl C.D, Cheng Q., Guengerich F.P. *Nat. Protocols*. **2009**, *4*, 1252–1257. doi 10.1038/nprot.2009.122

54. Ikemura N., Yamaori S., Kobayashi C., Kamijo S., Murayama N., Yamazaki H., Ohmori S. *Chem.-Biol. Interac*. **2019**, *306*, 1–9. doi 10.1016/j.cbi.2019.04.005

55. Фалетров Я.В., Гилеп К.А., Фальчевская А.С., Хорецкий М.С., Панада Я.В., Андриевская Е.В., Рудая Е.В., Фролова Н.С., Бжостек А., Плоцинска Р., Шкуматов В.М. *Биомед. хим*. **2020**, *66*, 378–385. doi 10.18097/PBMC20206605378

56. Trott O., Olson A.J. *J. Comput. Chem*. **2010**, *31*, 455–461. doi 10.1002/jcc.21334

57. Новикова Л.А., Фалетров Я.В., Ковалева И.Е., Мауерсбергер Ш., Лузиков В.Н., Шкуматов В.М. *Усп. биол. хим*. **2009**, *49*, 159–208.

58. Petrov A.M., Pikuleva I.A. *Neurotherapeutics*. **2019**, *16*, 635–648. doi 10.1007/s13311-019-00731-6

59. Zhuo X., Wang Y.Z., Yeung K.S., Zhu J., Huang X.S., Parcella K.E., Eastman K.J., Kadow J.F., Mean-

well N.A., Shu Y.Z., Johnson B.M. *Xenobiotica*. **2018**, *48*, 1215–1226. doi 10.1080/00498254.2017.1409915

60. Katoh M., Nakajima M., Shimada N., Yamazaki H., Yokoi T. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. **2000**, *55*, 843–852. doi 10.1007/s002280050706
61. Rodriguez C., Shinyashiki M., Froines J., Yu R.C., Fukuto J.M., Cho A.K. *Toxicology*. **2004**, *201*, 185–196. doi 10.1016/j.tox.2004.04.016
62. van Leeuwen J.S., Vermeulen N.P.E., Vos J.C. *Curr. Drug Metab*. **2012**, *13*, 1464–1475. doi 10.2174/138920012803762783
63. Sanner M.F. *J. Mol. Graphics Mod*. **1999**, *17*, 57–61.
64. Waché Y., Aguedo M., Choquet A., Gatfield I.L., Nicaud J.-M., Belin J.-M. *Appl. Environ. Microbiol.* **2001**, *67*, 5700–5704. doi 10.1128/AEM.67.12.5700–5704.2001

Synthesis of New 1,4-Dihydropyridines: Optimization of Synthesis Conditions and *in silico* Analysis of the Bioactivity of the Obtained Compounds

I. V. Mineyeva[a, *], Y. V. Faletrov[a, b], V. A. Starovoytova[a, b], and V. M Shkumatov[a, b]

[a] *Belarusian State University, prosp. Nezavisimosti, 4, Minsk, 220030 Belarus*
[b] *Research Institute for Physical-Chemical Problems, Belarusian State University, ul. Leningradskaya, 14, Minsk, 220030 Belarus*
**e-mail: i.mineyeva@yandex.ru*

Received July 30, 2021; revised August 10, 2021; accepted August 14, 2021

For the first time, an efficient method was developed for the preparation of 1,4-dihydropyridines containing the remainder of aliphatic and β-hydroxycyclopropane aldehydes using europium chloride hexahydrate as a catalyst for the multicomponent Hantsch reaction. The biological properties of the obtained compounds were assessed by modeling the permeability through the phospholipid bilayer and molecular docking for human protein kinases and cytochromes P450. Experiments on the effect of 1,4-dihydropyridines on the growth of the yeast Yarrowia lipolytica and Saccharomyces cerevisiae showed the absence of acute toxicity in the tested compounds.

Keywords: multicomponent reactions, 1,4-dihydropyridines, Hantsch ethers, aliphatic and β-hydroxycyclopropane aldehydes, europium chloride, cerium chloride, docking, in silico analysis