

СИНТЕЗ И ФОСФОНИЛИРОВАНИЕ 6-АМИНО-4-АРИЛ-2-ТИОКСО- 1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-5-КАРБОНИТРИЛОВ

© 2023 г. Н. А. Носова¹, Е. Д. Фатиев², А. С. Крылов^{2,3}, Д. М. Егоров^{2,3,*}

¹ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
Санкт-Петербург, 197022 Россия

² Санкт-Петербургский федеральный исследовательский центр Российской академии наук,
Санкт-Петербург, 199178 Россия

³ Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
Московский пр. 26, Санкт-Петербург, 190013 Россия

*e-mail: diavoly@mail.ru

Поступило в редакцию 23 октября 2023 г.

После доработки 15 ноября 2023 г.

Принято к печати 16 ноября 2023 г.

Синтезирован ряд 6-амино-4-арил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрилов, реакцией которых с диметилхлорэтинилфосфонатом получена серия новых диметил-(8-циано-7-арил-5-тиоксо-5,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиримидин-2-ил)фосфонатов.

Ключевые слова: 6-амино-4-арил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрил, фосфонилирование, 5,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиримидин, 5-эндо-диг-циклизация

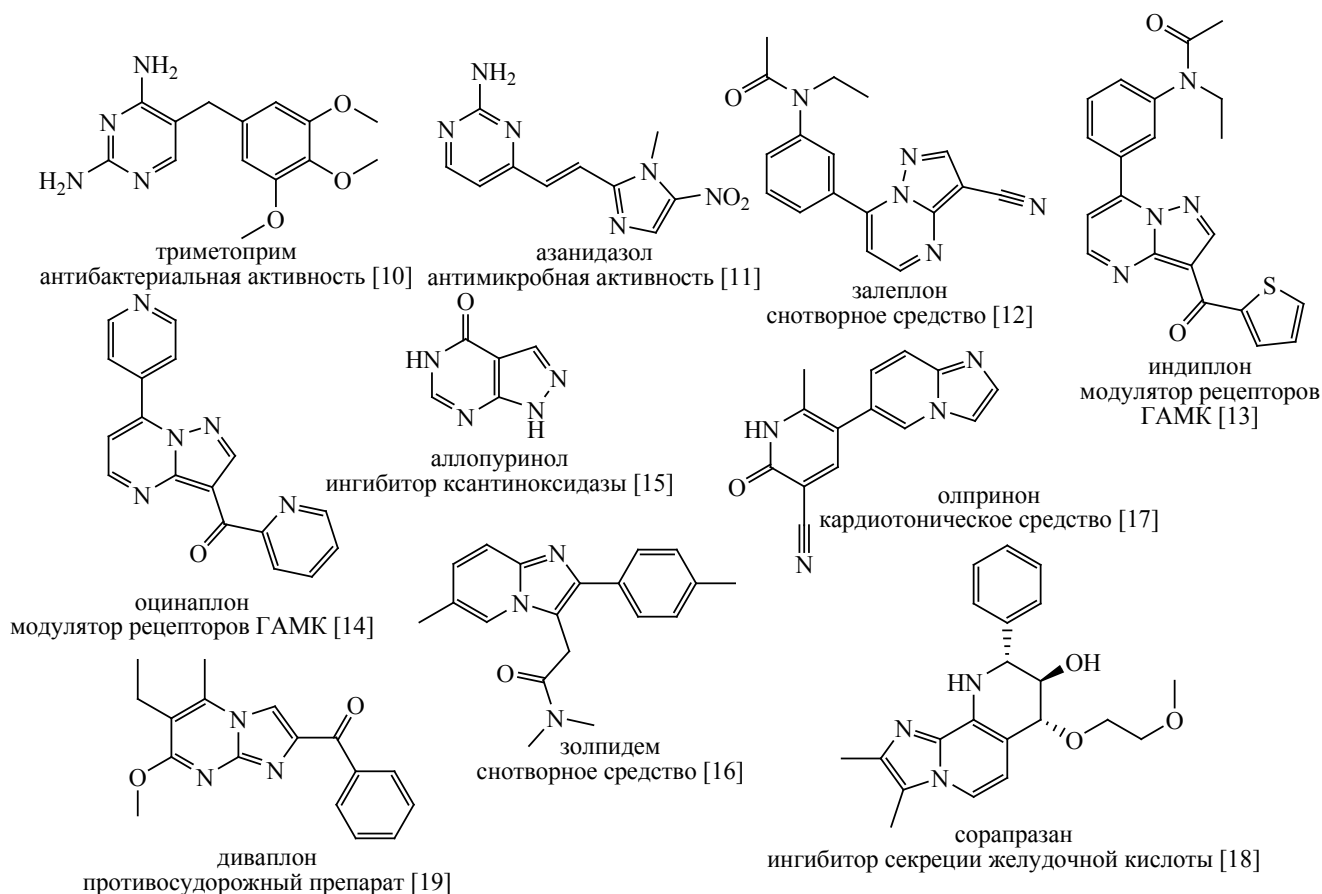
DOI: 10.31857/S0044460X23120077, EDN: OEJFOO

Азотистые гетероциклические соединения привлекают большое внимание химиков [1–4]. Это обусловлено широким спектром применения гетероциклических соединений, их структурное разнообразие позволяет модифицировать свойства и создавать оптимальные структуры под поставленные цели. Так соединения, включающие пиримидиновый фрагмент, являются перспективными объектами для создания на их основе новых красителей [5, 6], материалов для солнечной энергетики [7, 8], а также энергонасыщенных веществ [9]. Наибольший интерес азотистые гетероциклические соединения представляют для ученых, исследующих биологическую активность. Вещества, в состав которых входят пиримидиновое или имидазолиновое ядра, их гибридные производные, являются одними из наиболее исследуемых классов соединений. Это связано с тем, что данные

фрагменты зарекомендовали себя в качестве эффективных блоков при создании лекарственных препаратов. В качестве примеров можно привести триметоприм [10], азанидазол [11], залепион [12], индиплон [13], оцинаплон [14], аллопуринол [15], золпидем [16], олпринон [17], сорапразан [18], диваплон [19] и другие (схема 1). Высокая активность пиримидиновых и имидазолиновых производных стимулирует новые исследования в области их синтеза и модификации.

Гетероциклические соединения, содержащие несколько нуклеофильных центров, позволяют реализовывать эффективные методы их химической модификации. При этом особый интерес вызывают подходы, направленные на однореакторные, атом- и шагэкономные способы создания конденсированных структур, не требующие дорогостоящих и сложных катализаторов и реагентов. В ходе

Схема 1.



ряда исследований ранее была показана высокая эффективность применения хлорэтинилфосфоната в качестве модифицирующего агента, данный пуш-пульный ацетилен особенно хорошо проявил себя в реакциях с гетероциклическими соединениями, содержащими эндо- и экзогенные N-, S-нуклеофильные центры [20–25].

Исследуемые в данной работе 6-амино-4-арил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрилы в настоящее время являются достаточно мало изученными производными дигидропиримидина, однако в литературе есть несколько работ посвященных изучению их биологической активности [26, 27]. Предварительно с использованием информационно-вычислительной платформы Way2Drug, а именно с использованием программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) был осуществлен прогноз свойств

новых потенциальных лекарственно-подобных соединений на основе анализа зависимостей структура–активность [30]. Данный метод является, с одной стороны, достаточно доступным для химиков-синтетиков и не требует дорогостоящего вычислительного оборудования и программ, а с другой – позволяет с достаточной степенью достоверности предварительно оценивать профиль биологической активности органических молекул и эффективно применять его при разработке новых биологически активных соединений [31, 32]. Для реализации синтеза были выбраны структуры с наилучшими показателями вероятности проявления прогнозируемой биологической активности.

Синтез 6-амино-4-арил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрилов осуществлен посредством классической трехкомпонентной реакции тиомочевины, малондинитрила и соответ-

Схема 2.

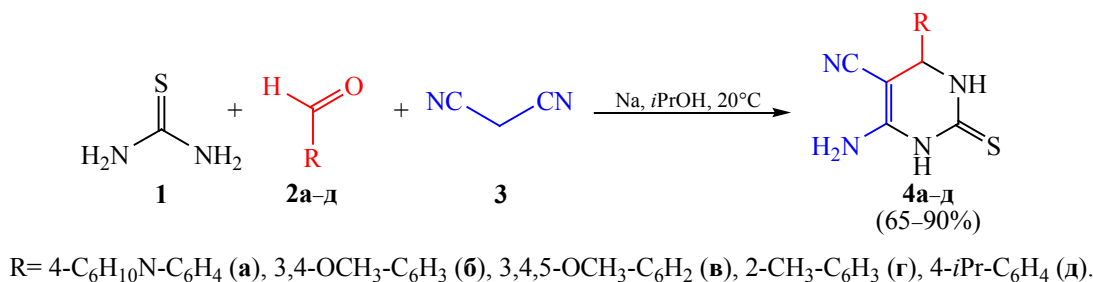
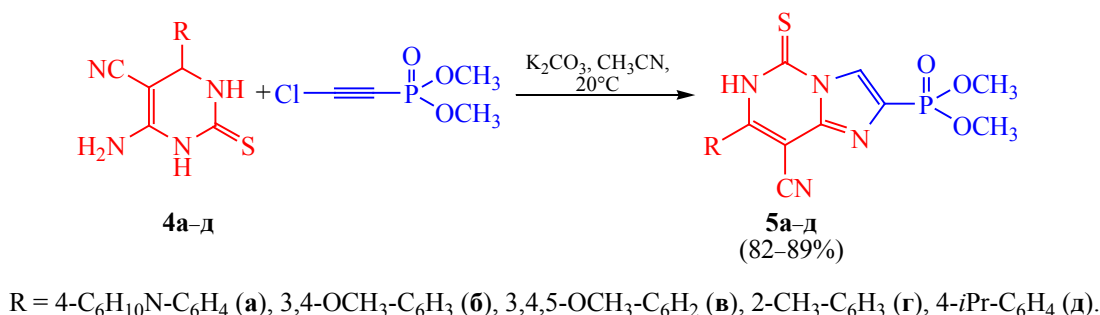


Схема 3.



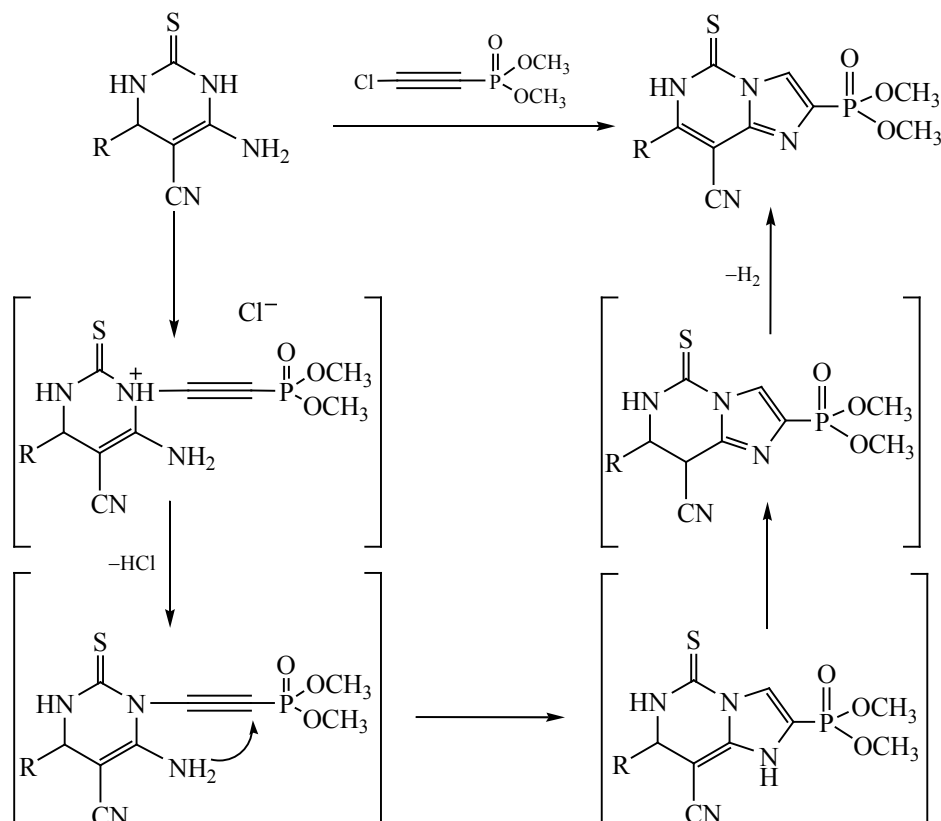
ствующего ароматического альдегида в абсолютном изопропиловом спирте в присутствии 1 экв. изопропилата натрия при комнатной температуре [26–29] (схема 2).

В спектрах ^1H ЯМР протон группы СН дигидропиримидинового кольца проявляется в виде дублета в области 4.83–5.28 м. д. с константой $^3J_{\text{HH}}$ 2.5–3.0 Гц. Аминогруппа проявляется синглетом в области 6.07–6.17 м. д. Протоны у атомов азота N^1 и N^3 регистрируются в слабом поле, 9.91–10.00 и 9.57–9.72 м. д. соответственно. Спектральные данные согласуются с литературными [26, 27]. В спектрах ^{13}C ЯМР сигнал группы СН в положении 4 дигидропиримидинового кольца проявляется в области 52.23–55.21 м. д. Атом углерода в положении 5 кольца, связанный с нитрильной группой, резонирует синглетом в области 54.19–59.77 м. д., атом углерода нитрильной группы – в характерной области 119.90–121.07 м. д. Атом углерода в положении 6 дигидропиримидинового кольца, связанный с аминогруппой, проявляется в области 149.00–149.60 м. д. Сигнал атома углерода группы $\text{N}=\text{C}=\text{S}$ проявляется в самом слабом поле в области 173.79–174.47 м. д.

В ходе изучения закономерностей взаимодействия диметилхлорэтинилфосфоната с 6-амино-4-арил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрилами, установлено, что реакция протекает с высокой хемо- и региоселективностью, однако в отличие от исследований, ранее проведенных с некоторыми производными 4-арил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидина [33, 34], в образовании нового цикла участвуют исключительно N-нуклеофильные центры. Предположительно первичная атака протекает по атому азота N^1 , с последующей 5-эндо-диг-циклизацией с участием экзогенного атома азота аминогруппы, тем самым приводя к образованию диметил-(8-циано-7-арил-5-тиоксо-5,6-дигидроимидазо[1,2-с]-пиримидин-2-ил)фосфонатов с высокими выходами (до 89%). Реакции протекают в мягких условиях (схема 3).

Предполагаемый механизм реакции представлен на схеме 4. В исходных 6-амино-4-арил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрилах присутствует несколько нуклеофильных центров, что позволяет предположить различные варианты протекания как первичной атаки, так и

Схема 4.



последующей циклизации. Предполагаемый механизм реакции предложен на основе результатов работы по изучению реакции хлорэтинилфосфонатов с 2-аминопиридинами, протекающей с образованием имидазо[1,2-*a*]пиридинов [35].

Спектральные данные позволяют однозначно подтвердить строение полученного вещества. Так, в спектрах ^1H ЯМР сигнал $\text{CH}-\text{Ar}$ дигидропиридинового кольца исчезает, что свидетельствует о смещении двойной связи. Кроме того, сигнал протона у атома азота N^3 не является уширенным, как это наблюдалось в исходных соединениях, и проявляется в области 8.43–8.74 м. д. Сигнал протона CH имидазольного кольца регистрируется дублетом в области 7.54–7.83 м. д. с характерной константой спин-спинового взаимодействия $^3J_{\text{HP}}$ 5.1–5.8 Гц. Химические сдвиги протонов ароматической системы имеют характерные значения. Метоксигруппы регистрируются характерным

дублетным сигналом в области 3.79–3.85 м. д. с константой спин-спинового взаимодействия $^3J_{\text{HP}}$ 11.3–11.5 Гц.

В спектрах ^{13}C ЯМР группы CH_3OP регистрируются дублетным сигналом в области 53.22–53.29 м. д. с константой спин-спинового взаимодействия $^2J_{\text{CP}}$ 5.5–5.9 Гц. Сигнал атома углерода CH имидазольного кольца проявляется в области 121.33–127.28 м. д. с константой спин-спинового взаимодействия $^2J_{\text{CP}}$ 23.7–28.9 Гц. Сигналы атомов углерода ароматических фрагментов наблюдаются в характерных областях. Сигнал атом углерода, связанного с фосфором, регистрируется дублетом в области 137.03–139.72 м. д. с константой спин-спинового взаимодействия $^1J_{\text{CP}}$ 200.9–229.6 Гц. Узловой атом углерода резонирует дублетным сигналом в области 121.33–127.28 м. д. с характерной константой спин-спинового взаимодействия $^3J_{\text{CP}}$ 23.7–28.8 Гц. Атом углерода $\text{N}-\text{C}-\text{S}$

проявляется синглетным сигналом в слабом поле 174.77–175.85 м. д.

Таким образом, получен ряд 6-амино-4-арил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрилов, последующая модификация которых диметилхлорэтинилфосфонатом в мягких условиях приводит к селективному образованию диметил-(8-циано-7-арил-5-тиоксо-5,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиримидин-2-ил)фосфонатов с высокими выходами. Проведенный с помощью программы PASS прогноз биологической активности показал, что полученные 6-амино-4-арил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрилы с умеренной долей вероятности будут проявлять активность в качестве агонистов апоптоза, P_a (вероятность, что вещество будет активно) от 0.600 (**4г**) до 0.688 (**4б**) и 0.726 (**4в**). Среди модифицированных производных вероятность проявления биологической активности возрастает, однако меняется ее вид. Так, для всех конденсированных структур с наибольшей вероятностью прогнозируются антиишемическая активность, P_a от 0.752 (**5д**) до 0.769 (**5в**), а также активность в качестве агонистов глутаматных рецепторов, P_a от 0.743 (**5д**) до 0.765 (**5г**). На основе полученных данных рекомендуется продолжить структурную модификацию 6-амино-4-(3,4-диметоксифенил)-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрила и 6-амино-2-тиоксо-4-(3,4,5-триметоксифенил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрила с целью создания эффективных препаратов агонистов апоптоза. Полученные в ходе прогнозирования биологической активности данные будут дополнительно изучены *in silico*, соединения-лидеры будут переданы на исследования *in vitro* в профильные научные центры.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{31}P сняты на спектрометре Bruker Avance III HD 400 NanoBay на частотах 400.17 (^1H), 100.62 (^{13}C), 161.98 МГц (^{31}P). Масс-спектроскопические исследования проведены на приборе Bruker micrOTOF. Температуры плавления измерены на столике Кофлера (VEB Wägetechnik Rapido, PHMK 81/2969).

Общая методика получения соединений 4а–д. Смесь 10 мл изопропанола и 1 экв. металли-

ческого натрия нагревали при перемешивании до полного растворения металла. Далее прибавляли 1 ммоль ароматического альдегида, 1 ммоль тиомочевины, и 1 ммоль малононитрила. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Прохождение реакции контролировали методом ТСХ с использованием в качестве элюента смесь CHCl_3 –MeOH (9:1). Растворитель удаляли, к полученному осадку добавляли воду и нейтрализовали смесь уксусной кислотой. Твердое вещество отфильтровывали и промывали CH_2Cl_2 , затем сушили в сушильном шкафу при 100°C в течение 1 ч.

6-Амино-4-[4-(пиперидин-1-ил)фенил]-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрил (4а**).** Выход 71%, коричневые кристаллы, т. пл. 221–223°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 0.95–1.40 м (6H, $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}$), 3.21 т (4H, $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}$, $^3J_{\text{HH}}$ 5.7), 4.83 д (1H, NHCHC_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 2.5), 6.07 с (2H, NHCNH_2), 6.53 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.6), 7.02 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.6), 9.62 с (1H, NHCHC_{Ar}), 9.91 с (1H, NHCNH_2). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 25.41 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 25.44 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 47.82 (CH_2NCH_2), 54.79 ($\text{NC}-\text{C}=\text{}$), 55.21 (NHCHC_{Ar}), 111.98 (CH_{Ar}), 127.68 (CH_{Ar}), 130.18 (NHCHC_{Ar}), 121.07 (NC), 147.96 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{NC}_5\text{H}_{10}$), 149.00 (NHCNH_2), 173.79 ($\text{N}-\text{C}=\text{S}$). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 313.1387 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{S}$: 314.1395).

6-Амино-4-(3,4-диметоксифенил)-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрил (4б**).** Выход 65%, желтые кристаллы, т. пл. 238–239°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 3.74 с (3H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$), 3.75 с (3H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$), 4.95 д (1H, NHCHC_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 3.0), 6.14 с (2H, NHCNH_2), 6.76 д. д (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.3, 2.1), 6.85 д (1H, CH_{Ar} , $^4J_{\text{HH}}$ 2.1), 6.97 д (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.3), 9.69 с (1H, NHCHC_{Ar}), 9.98 с (1H, NHCNH_2). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 54.66 (NHCHC_{Ar}), 55.94 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$), 59.77 ($\text{NC}-\text{C}=\text{}$), 110.79 (CH_{Ar}), 112.32 (CH_{Ar}), 118.70 (CH_{Ar}), 120.08 (NC), 135.93 (NHCHC_{Ar}), 149.01 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$), 149.14 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$), 49.60 (NHCNH_2), 174.47 ($\text{N}-\text{C}=\text{S}$). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 291.0877 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 291.0871).

6-Амино-2-тиоксо-4-(3,4,5-триметоксифенил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбони-

трил (4в). Выход 81%, желтые кристаллы, т. пл. 215–217°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 3.66 с (3H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$), 3.76 с (6H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$), 4.97 д (1H, NHCHC_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 3.1), 6.17 с (2H, NH-CNH_2), 6.71 с (2H, CH_{Ar}), 9.70 с (1H, NHCHC_{Ar}), 10.00 с (1H, NHCNH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 54.19 (NC-C=), 54.98 (NHCHC_{Ar}), 56.34 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$), 60.49 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$), 103.99 (CH_{Ar}), 120.06 (NC), 137.63 (NHCHC_{Ar}), 139.07 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$), 149.49 (NHCNH_2), 153.43 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$), 174.47 (N-C=S). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 321.0985 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 321.0977).

6-Амино-2-тиоксо-4-(*o*-толил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрил (4г). Выход 82%, светло-желтые кристаллы, т. пл. 236–237°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 2.36 с (3H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}_3$), 5.28 д (1H, NHCHC_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 2.9), 6.12 с (2H, NHCNH_2), 7.13–7.29 м (4H, CH_{Ar}), 9.57 с (1H, NHCHC_{Ar}), 9.99 с (1H, NHCNH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 19.11 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}_3$), 52.23 (NHCHC_{Ar}), 54.42 (NC-C=), 119.90 (NC), 127.05 (CH_{Ar}), 127.78 (CH_{Ar}), 128.27 (CH_{Ar}), 131.13 (CH_{Ar}), 135.24 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}_3$), 141.78 (NHCHC_{Ar}), 149.06 (NHCNH_2), 174.33 (N-C=S). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 245.0823 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{S}$: 245.0816).

6-Амино-4-(4-изопропилфенил)-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрил. Выход 90%, бесцветные кристаллы, т. пл. 224–225°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.20 д (6H, H_3CCHCH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.9), 2.88 квинтет (1H, H_3CCHCH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.0), 4.94 д (1H, NHCHC_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 3.0), 6.15 с (2H, NHCNH_2), 7.15 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.1), 7.27 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.1), 9.72 с (1H, NHCHC_{Ar}), 9.99 с (1H, NHCNH_2). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 24.33 (H_3CCHCH_3), 33.64 (H_3CCHCH_3), 52.88 (NHCHC_{Ar}), 54.73 (NC-C=), 120.11 (NC), 126.06 (CH_{Ar}), 126.45 (CH_{Ar}), 141.28 (NHCHC_{Ar}), 148.63 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-iPr}$), 149.21 (NHCNH_2), 174.37 (N-C=S). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 273.1135 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}$: 273.1129).

Общая методика получения соединений 5а–е. Смесь 1 ммоль диметилхлорацетиленфосфата, ммоль соответствующего дигидропиримидина 4а–д и 1.2 ммоль карбоната калия в 10 мл безводного ацетонитрила перемешивали при комнатной температуре в течение 8–16 ч. Степень протекания

реакции контролировали методом ЯМР ^{31}P . По окончании реакции смесь фильтровали. Растворитель удаляли, остаток перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

Диметил-{8-циано-7-[4-(пиперидин-1-ил)-фенил]-5-тиоксо-5,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиримидин-2-ил}фосфонат (5а). Выход 82%, серые кристаллы, т. пл. 191–192°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.25–1.33 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}$), 2.05–2.13 м (4H, $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}$), 3.44 т (4H, $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}$, $^3J_{\text{HH}}$ 5.9), 3.85 д (6H, CH_3OP , $^3J_{\text{HP}}$ 11.3), 6.61 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.9), 7.70 д (1H, CH=CP , $^3J_{\text{HP}}$ 5.8), 7.97 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.9), 8.43 с (1H, NHCC_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 25.41 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 29.70 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 47.72 (CH_2NCH_2), 53.22 д (CH_3OP , $^2J_{\text{CP}}$ 5.5), 95.02 (NC-C=), 111.20 (NC), 111.87 (CH_{Ar}), 118.55 (NHCC_{Ar}), 125.89 д (N-C=N , $^3J_{\text{CP}}$ 28.8), 133.93 (CH_{Ar}), 139.72 д (=CP , $^1J_{\text{CP}}$ 229.58), 151.12 (NHC_{Ar}), 151.93 (CH=CP , $^2J_{\text{CP}}$ 15.8), 158.09 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{NC}_5\text{H}_{10}$), 175.79 (N-C-S). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 11.55 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 444.1219 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_3\text{PS}$: 444.1215).

Диметил-{8-циано-7-(3,4-диметоксифенил)-5-тиоксо-5,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиримидин-2-ил}фосфонат (5б). Выход 84%, бесцветные кристаллы, т. пл. 210–212°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.79 д (6H, CH_3OP , $^3J_{\text{HP}}$ 11.3), 3.80 с (3H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$), 3.83 с (3H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$), 6.95 д (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.5), 7.52 д. д (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.5, $^4J_{\text{HH}}$ 2.2), 7.61 д (1H, CH=CP , $^3J_{\text{HP}}$ 5.7), 7.74 д (1H, CH_{Ar} , $^4J_{\text{HH}}$ 2.2), 8.44 с (1H, NHCC_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 53.23 д (CH_3OP , $^2J_{\text{CP}}$ 5.6), 55.86 ($\text{CH}_3\text{OC}_{\text{Ar}}$), 56.02 ($\text{CH}_3\text{OC}_{\text{Ar}}$), 94.13 (NC-C=), 111.32 (NC), 111.65 (CH_{Ar}), 112.33 (CH_{Ar}), 121.42 (CH_{Ar}), 125.00 (NHCC_{Ar}), 126.80 д (N-C=N , $^3J_{\text{CP}}$ 23.7), 137.55 д (=CP , $^1J_{\text{CP}}$ 214.0), 148.49 (NHC_{Ar}), 152.68 (CH=CP , $^2J_{\text{CP}}$ 18.1), 150.87 и 153.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$), 174.83 (N-C-S). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 11.54 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 421.0697 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_5\text{PS}$: 421.0691).

Диметил-{8-циано-5-тиоксо-7-(3,4,5-триметоксифенил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиримидин-2-ил}фосфонат (5в). Выход 89%, светло-желтые кристаллы, т. пл. 213–215°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.82 д (6H, CH_3OP , $^3J_{\text{HP}}$ 11.5), 3.84 с (3H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$), 3.96 с

(6H, C_{Ar}OCH₃), 7.32 с (2H, CH_{Ar}), 7.83 д (1H, CH=CP, ³J_{HP} 5.6), 8.49 с (1H, NHCC_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 53.22 д (CH₃OP, ²J_{CP} 5.8), 56.07 (CH₃OC_{Ar}), 60.84 (CH₃OC_{Ar}), 90.84 (NC=C=), 106.23 (CH_{Ar}), 114.91 (NC), 118.58 (NHCC_{Ar}), 121.33 д (N=C=N, ³J_{CP} 27.7), 131.19 (C_{Ar}OCH₃), 135.05 (NHC_{Ar}), 137.69 д (=CP, ¹J_{CP} 200.9), 152.71 д (CH=CP, ²J_{CP} 17.1), 153.29 (C_{Ar}OCH₃), 174.85 (N=C=S). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_P 11.13 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 451.0803 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₁₈H₁₉N₄O₆PS: 451.0796).

Диметил-{8-циано-5-тиоксо-7-(*o*-толил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиримидин-2-ил}-фосфонат (5г). Выход 85%, бесцветные кристаллы, т. пл. 184–185°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.36 с (3H, C_{Ar}CH₃), 3.81 д (6H, CH₃OP, ³J_{HP} 11.3), 7.40 т (1H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 7.5), 7.47 т (1H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 7.5), 7.54 д (1H, CH=CP, ³J_{HP} 5.1), 7.79 д (1H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 7.5), 7.92 д (1H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 7.5), 8.74 с (1H, NHCC_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 19.97 (C_{Ar}CH₃), 53.32 д (CH₃OP, ²J_{CP} 5.6), 94.93 (NC=C=), 116.19 (NC), 126.34 (CH_{Ar}), 126.57 (CH_{Ar}), 126.85 д (N=C=N, ³J_{CP} 28.6), 128.30 (CH_{Ar}), 130.71 (NHCC_{Ar}), 130.89 (CH_{Ar}), 132.13 (C_{Ar}CH₃), 137.88 д (=CP, ¹J_{CP} 217.2), 139.33 (NHC_{Ar}), 150.52 д (CH=CP, ²J_{CP} 17.5), 174.77 (N=C=S). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_P 11.56 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 375.0641 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₁₆H₁₅N₄O₃PS: 375.0636).

Диметил-{8-циано-7-(4-изопропилфенил)-5-тиоксо-5,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиримидин-2-ил}-фосфонат (5д). Выход 86%, желтые кристаллы, т. пл. 200–202°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.26 д (6H, H₃CCHCH₃, ³J_{HH} 7.0), 2.96–3.05 м (1H, H₃CCHCH₃), 3.85 д (6H, CH₃OP, ³J_{HP} 11.3), 7.38 д (2H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 8.2), 7.73 д (1H, CH=CP, ³J_{HP} 5.5), 7.97 д (2H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 8.2), 8.55 с (1H, NHCC_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 25.33 (H₃CCHCH₃), 34.17 (H₃CCHCH₃), 53.29 д (CH₃OP, ²J_{CP} 5.9), 92.58 (NC=C=), 117.60 (NC), 126.30 (NHCC_{Ar}), 126.80 (CH_{Ar}), 127.28 д (N=C=N, ³J_{CP} 26.4), 128.79 (CH_{Ar}), 135.39 (NHCC_{Ar}), 140.55 (C_{Ar}iPr), 137.03 д (=CP, ¹J_{CP} 203.5), 152.86 д (CH=CP, ²J_{CP} 16.8), 175.85 (N=C=S). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_P 11.19 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 403.0956 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₁₈H₁₉N₄O₃PS: 403.0949).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Крылов Александр Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1773-7802>.

Егоров Дмитрий Михайлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3744-9306>.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 23-13-00224, <https://rscf.ru/project/23-13-00224/>) с использованием оборудования Инжинирингового центра Санкт-Петербургского государственного технологического института.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kobak R.Z., Akkurt B. // J. Turkish Chem. Soc. (A). 2022. Vol. 9. N 4. P. 1335. doi 10.18596/jotcsa.1110922/
2. Zarenezhad E., Farjam M., Iraj A. // J. Mol. Struct. 2021. Vol. 1230. P. 129833. doi 10.1016/j.molstruc.2020.129833
3. Pankin D., Khokhlova A., Kolesnikov I., Vasileva A., Pilip A., Egorova A., Erkhituева E., Zigel V., Gureev M., Manshina A. // Spectrochim. Acta (A). 2021. Vol. 246. P. 118979. doi 10.1016/j.saa.2020.118979
4. Rogova A., Gorbunova I.A., Karpov T.E., Sidorov R.Yu., Rubtsov A.E., Shipilovskikh D.A., Muslimov A.R., Zyuzin M.V., Timin A.S., Shipilovskikh S.A. // Eur. J. Med. Chem. 2023. Vol. 254. P. 115325. doi 10.1016/j.jcis.2021.09.031
5. Yang J., Liu D., Lu T., Sun H., Li W., Testoff T.T., Zhou X., Wang L. // Quantum Chem. 2020. Vol. 120. N 19. P. e26355. doi 10.1002/qua.26355
6. Tigreros A., Aranzazu S.-L., Rios M.-C., Portilla J. // Eur. J. Org. Chem. 2023. Vol. 26. N 15. P. e202300089. doi 10.1002/ejoc.202300089
7. Verbitskiy E.V., Steparuk A.S., Zhilina E.F., Emets V.V., Grinberg V.A., Krivogina E.V., Kozyukhin S.A., Belova E.V., Lazarenko P.I., Rusinov G.L., Tameev A.R., Nunzi J.M., Charushin V.N. // Electron. Mater. 2021. Vol. 2. N 2. P. 142. doi 10.3390/electronicmat2020012
8. Verbitskiy E.V., Cheprakova E.M., Subbotina J.O., Schepochkin A.V., Slepukhin P.A., Rusinov G.L., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Makarova N.I., Metelitsa A.V., Minkin V.I. // Dyes Pigm. 2014. Vol. 100. P. 201. doi 10.1016/j.dyepig.2013.09.006

9. Yadav A.K., Ghule V.D., Dharavath S. // J. Mater. Chem. (A). 2022. Vol. 10. N 23. P. 12702. doi 10.1039/D2TA02042D
10. Torkildsen L., Samuelsen O.B., Lunestad B.T., Bergh Ø. // Aquaculture. 2000. Vol. 185. N 1–2. P. 1. doi 10.1016/S0044-8486(99)00338-5
11. Tollemeto G., Cardamone S. // Minerva Ginecologica. 1983. Vol. 35. N 1–2. P. 47.
12. Drover D.R. // Clin. Pharmacokinetics. 2004. Vol. 43. P. 227. doi 10.2165/00003088-200443040-00002
13. Petroski R.E., Pomeroy J.E., Das R., Bowman H., Yang W., Chen A.P., Foster A.C. // J. Pharm. Exp. Therap. 2006. Vol. 317. N 1. P. 369. doi 10.1124/jpet.105.096701
14. Vinkers C.H., Olivier B., Hanania T., Min W., Schreiber R., Hopkins S.C., Campbell U., Paterson N. // Eur. J. Pharmacol. 2011. Vol. 668. N 1–2. P. 190. doi 10.1016/j.ejphar.2011.06.054
15. Agarwal V., Hans N., Messerli F.H. // J. Clin. Hypertension. 2012. Vol. 15. N 6. P. 435. doi 10.1111/j.1751-7176.2012.00701.x
16. Langtry H.D., Benfield P. // Drugs. 1990. Vol. 40. P. 291. doi 10.2165/00003495-199040020-00008
17. Mizushige K., Ueda T., Yukiiri K., Suzuki H. // Cardiovascular Drug Rev. 2006. Vol. 20. Is. 3. P. 163. doi 10.1111/j.1527-3466.2002.tb00085.x
18. Simon W.A., Herrmann M., Klein T., Shin J.M., Huber R., Senn-Bilfinger J., Postius S. // J. Pharm. and Exp. Therap. 2007. Vol. 321. N 3. P. 866. doi 10.1124/jpet.107.120428
19. Sanger D.J., Joly D., Perrault G. // Psychopharmacology. 1995. Vol. 121. P. 104. doi 10.1007/BF02245596
20. Егоров Д.М., Питерская Ю.Л., Эрхутеева Е.Б., Свиницкая Н.И., Догадина А.В. // ЖОХ. 2017. Т. 87. Вып. 9. С. 1440; Egorov D.M., Piterskaya Yu.L., Erkhutueva E. B., Svintsitskaya N.I., Dogadina A.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. N 9. P. 1924. doi 10.1134/S1070363217090067
21. Erkhutueva E.B., Panikorskiy T.L., Svintsitskaya N.I., Trifonov R.E., Dogadina A.V. // Synlett. 2018. Vol. 29. N 7. P. 933. doi 10.1055/s-0036-1591919
22. Krylov A.S., Petrosian A.A., Piterskaya J.L., Svintsitskaya N.I., Dogadina A.V. // Beilstein J. Org. Chem. 2019. Vol. 15. P. 1563. doi 10.3762/bjoc.15.159
23. Kaskevich K.I., Babushkina A.A., Gurzhiy V.V., Egorov D.M., Svintsitskaya N.I., Dogadina A.V. // Beilstein J. Org. Chem. 2020. Vol. 16. P. 1947. doi 10.3762/bjoc.16.161
24. Babushkina A.A., Dogadina A.V., Egorov D.M., Piterskaia J.L., Shtro A.A., Nikolaeva Y.V., Galochkina A.V., Kornev A.A., Boitsov V.M. // Med. Chem. Res. 2021. Vol. 30. Is. 12. P. 2203. doi: 10.1007/s00044-021-02801-x
25. Egorova A.V., Viktorov N.B., Starova G.L., Svintsitskaya N.I., Garabadziu A.V., Dogadina A.V. // Tetrahedron Lett. 2017. Vol. 58. N 30. P. 2997. doi 10.1016/j.tetlet.2017.06.062
26. Mashhada H.A., Soukhtanloob M., Massoudi A. // Bioorg. Chem. 2016. Vol. 42. P. 316. doi 10.1134/S1068162016020047
27. Ayman M.S., Fouda A.M., Rasha M.F. // Chem. Central J. 2018. Vol. 12. P. 202. doi 10.1186/s13065-018-0419-0
28. Fadda A.A., El-Latif E.A., Bondock S., Samir A. // Synth. Commun. 2008. Vol. 38. N 24. P. 4352. doi 10.1080/00397910802326596
29. Ghodasara H.B., Trivedi A.R., Kataria V.B., Patel B.G., Shah V.H. // Med. Chem. Res. 2013. Vol. 22. P. 6121. doi 10.1007/s00044-013-0596-2.
30. Filimonov D.A., Druzhilovskiy D.S., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Dmitriev A.V., Pogodin P.V., Poroikov V.V. // Biomed. Chem. Res. Meth. 2018. Vol. 1. N 1. P. e00004. doi 10.18097/BMCRM00004
31. Stolbov L., Druzhilovskiy D., Rudik A., Filimonov D., Poroikov V., Nicklaus M. // Bioinformatics. Vol. 36. N 3. P. 978. doi 10.1093/bioinformatics/btz638
32. Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Глоризова Т.А., Рудик А.В., Дружиловский Д.С., Погodin П.В., Пороиков В.В. // ХГС. 2014. Т. 50. № 3. С. 483; Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V. // Chem. Heterocycl. Compd. 2014. Vol. 50. N 3. P. 444. doi 10.1007/s10593-014-1496-1
33. Егоров Д.М., Бабушкина А.А., Леоненко В.Е., Чекалов А.П., Питерская Ю.Л. // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 2. С. 326; Egorov D.M., Babushkina A.A., Leonenok V.E., Chekalov A.P., Piterskaya Yu.L. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 2. P. 319. doi 10.1134/S1070363220020267
34. Носова Н.А., Скрылькова А.С., Егоров Д.М. // ЖОХ. 2023. Т. 93. № 9. С. 1358; Nosova N.A., Skrylkova A.S., Egorov D.M. // Russ. J. Gen. Chem. 2023. Vol. 93. N 9. P. 2230. doi 10.1134/S1070363223090062
35. Krylov A.S., Kaskevich K.I., Erkhutueva E.B., Svintsitskaya N.I., Dogadina A.V. // Tetrahedron Lett. 2018. Vol. 59. N 49. P. 4326. doi 10.1016/j.tetlet.2018.10.052

Synthesis and Phosphonylation of 6-Amino-4-aryl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carbonitriles

N. A. Nosova^a, E. D. Fatuev^b, A. S. Krylov^{b,c}, and D. M. Egorov^{b,c,*}

^a St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, St. Petersburg, 197022 Russia

^b St. Petersburg Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, 199178 Russia

^c St. Petersburg State Technological Institute (Technical University), St. Petersburg, 190013 Russia

*e-mail: diavoly@mail.ru

Received October 23, 2023; revised November 15, 2023; accepted November 16, 2023

A series of 6-amino-4-aryl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carbonitriles was synthesized, further reaction of which with dimethyl chloroethynylphosphonate yielded a series of new dimethyl (8-cyano-7-aryl-5-thioxo-5,6-dihydroimidazo[1,2-*c*]pyrimidin-2-yl)phosphonates.

Keywords: 6-amino-4-aryl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carbonitrile, phosphonylation, 5,6-dihydroimidazo[1,2-*c*]pyrimidine, 5-*endo-dig*-cyclization