

СИНТЕЗ И ФОСФОНИЛИРОВАНИЕ ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 6-МЕТИЛ-4-АРИЛ-2-ТИО-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-5-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2023 г. Н. А. Носова¹, А. С. Скрылькова¹, Д. М. Егоров^{1,*}

¹ Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Московский пр. 26, Санкт-Петербург, 190013 Россия

*e-mail: diavoly@mail.ru

Поступило в редакцию 16 июня 2023 г.

После доработки 31 июля 2023 г.

Принято к печати 31 июля 2023 г.

Синтезирован новый ряд этиловых эфиров 6-метил-4-арил-2-тио-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты. Взаимодействие полученных эфиров с диметил-2-хлорэтинилфосфонатом приводит к селективному образованию новых этил-3-(диметоксифосфорил)-5-арил-7-метил-5H-тиазоло[3,2-а]-пиримидин-6-карбоксилатов.

Ключевые слова: реакция Биджинелли, фосфонилирование, тиазоло[3,2-а]пиримидин, 2-тио-1,2,3,4-тетрагидропиримидин

DOI: 10.31857/S0044460X23090068, **EDN:** WYCAYG

Гетероциклические соединения являются ключевыми структурными блоками при разработке новых лекарств и материалов. Производные ряда дигидропиримидинов привлекают большое внимание вследствие высокой доступности данных

соединений [1–7], а также благодаря широкому спектру их биологической активности [8–16] (схема 1). Особый интерес у химиков и биологов вызывают полифункциональные соединения [17, 18], в состав которых уже входит несколько

Схема 1.

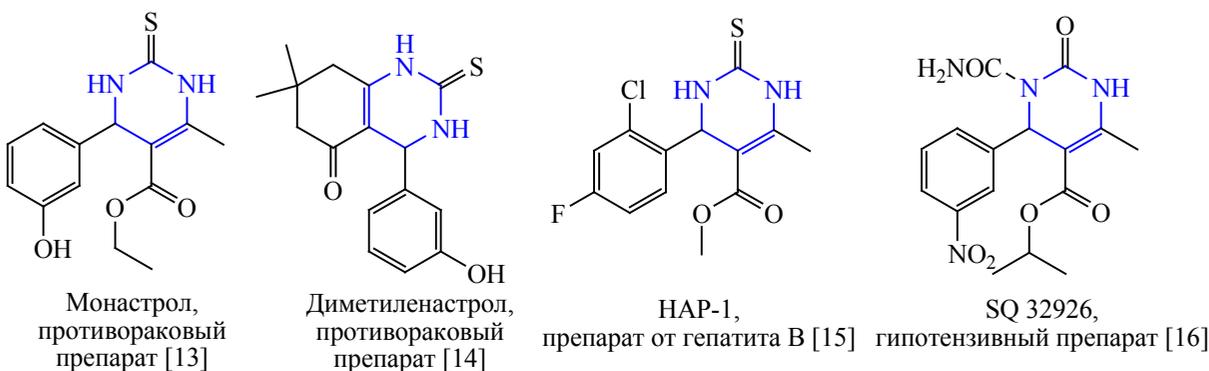


Схема 2.

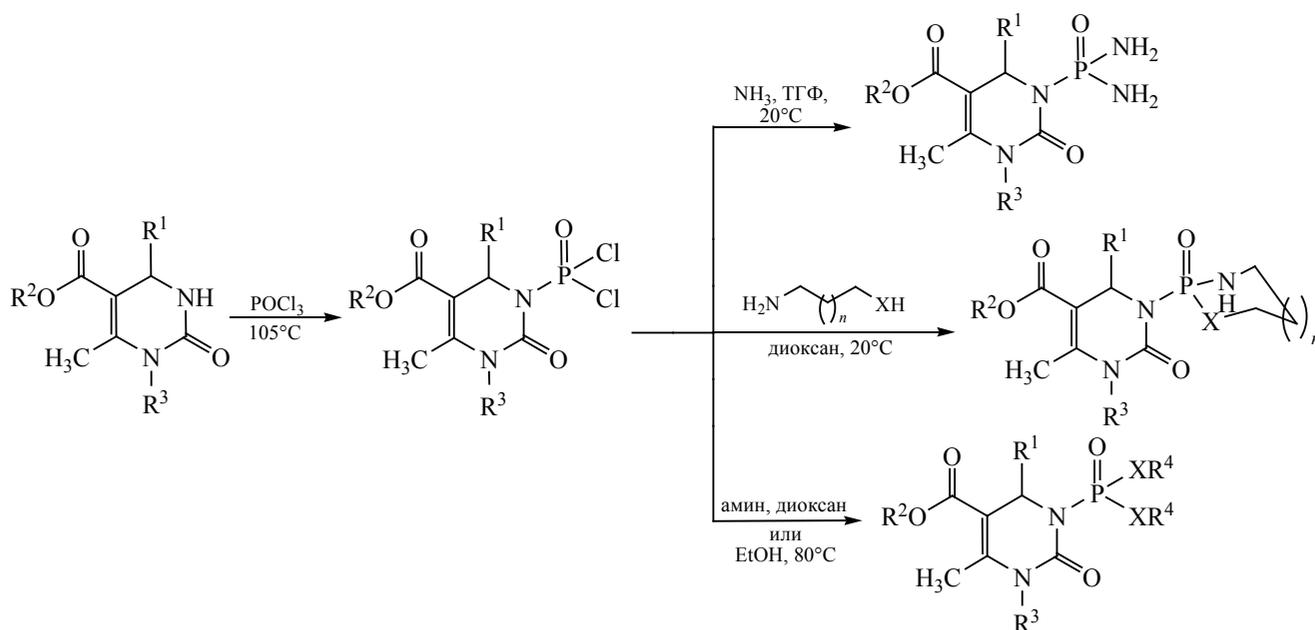
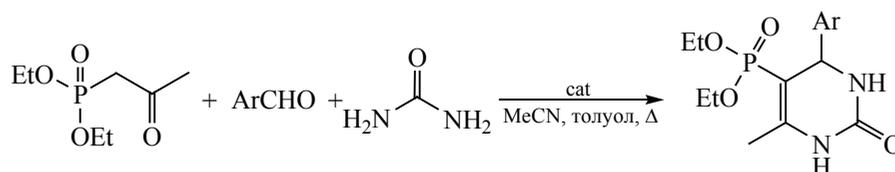


Схема 3.



фармакофорных групп либо групп, дальнейшая химическая модификация которых делает возможным создание гибридных структур.

Синтез фосфорорганических производных гетероциклических соединений является актуальным направлением органической химии. Однако существует всего несколько примеров получения производных дигидропиримидина, содержащих в своем составе фосфорные функции. Так, описан единичный пример прямого фосфорилирования дигидропиримидина хлорокисью фосфора с последующим замещением двух атомов хлора на аминные и спиртовые функциональные группы [19] (схема 2).

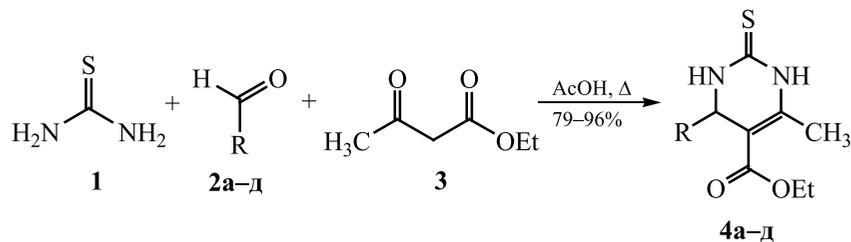
Другой подход к созданию фосфорилированных дигидропиримидинов основан на использовании в реакции Биджинелли кетофосфоната [20, 21], что позволяет получить дигидропирими-

дины с фосфонатным фрагментом в положении 5 с хорошим выходом (схема 3).

Ранее были описаны реакции фосфорилирования производных тиопиримидинов хлорацетилфосфонатами. Было показано, что различия в строении и природе заместителей могут влиять на хемо- и регионарность реакций [22–24]. В настоящей работе мы расширили ряд этиловых эфиров 6-метил-4-арил-2-тио-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты с целью получения новых фосфонилированных тиазоло[3,2-*a*]-пиримидин-6-карбоксилатов.

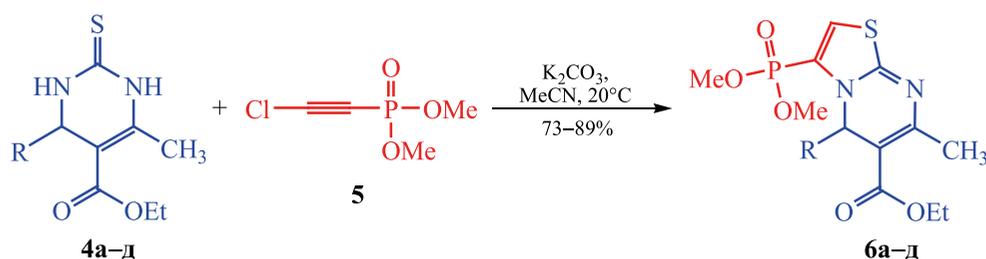
Исследуемые дигидропиримидины **4a–d** были синтезированы по реакции Биджинелли: конденсацией тиомочевины **1**, ацетоуксусного эфира **3** и соответствующего альдегида **2** в кипящей уксусной кислоте (схема 4).

Схема 4.



R = 2-ClC₆H₄ (а), тиен-2-ил (б), 3,4-МеОС₆H₃ (в), 4-ВnО-3-МеОС₆H₃ (г), 4-*i*PrC₆H₄ (д).

Схема 5.



R = 2-ClC₆H₄ (а), тиен-2-ил (б), 3,4-МеОС₆H₃ (в), 4-ВnО-3-МеОС₆H₃ (г), 4-*i*PrC₆H₄ (д).

Установлено, что взаимодействие диметил-2-хлорэтилфосфоната **5** с этил-4-арил-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилатами **4а-д** протекает с высокой хемо- и региоселективностью. В образовании продуктов реакции принимает участие атом серы, как нуклеофильный центр, по которому проходит первичная атака, с последующей 5-эндо-диг-циклизацией с участием атома азота N¹. Реакции протекают в мягких условиях с образованием этил-3-(диметоксифосфорил)-5-арил-7-метил-5H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилатов **6а-д** с выходами до 89% (схема 5).

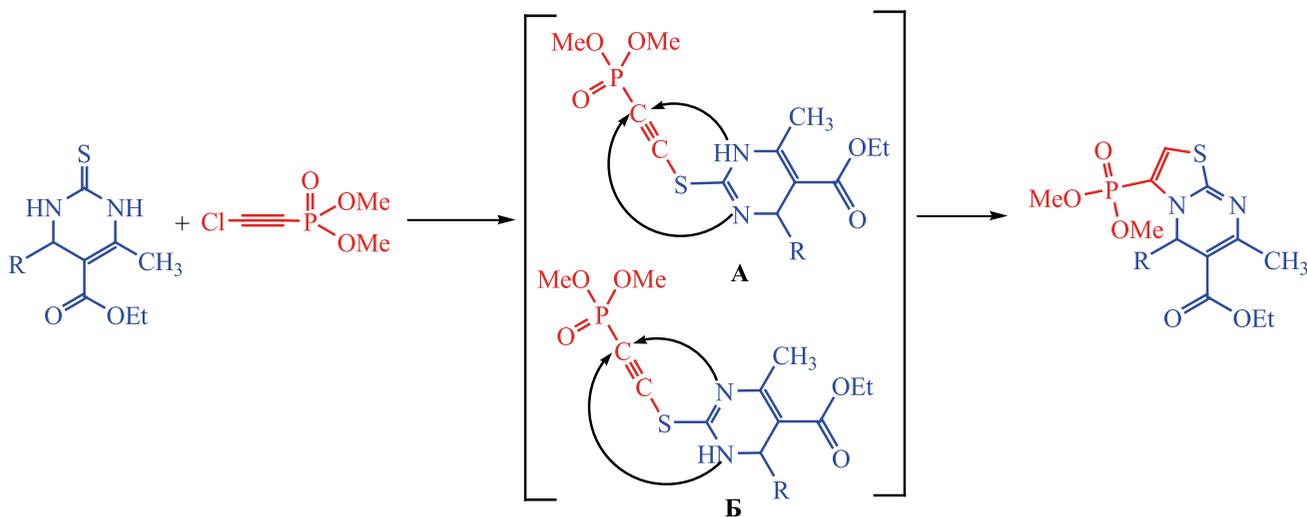
Строение полученных соединений установлено методами спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C, ³¹P. Химический сдвиг в области δ_p 4.12–4.54 м. д. соответствует структурам, в которых фосфонатный фрагмент связан с тиазольным циклом. Также в спектрах ЯМР ¹H регистрируется характерный сигнал протона у атома углерода в положении 5 тиазольного цикла (δ_H 7.12–7.34 м. д.) с константой спин-спинового взаимодействия с ядром фосфора ³J_{HP} 7.8–8.2 Гц. В спектрах ЯМР ¹³C также наблюдаются

характерные сигналы атома углерода, непосредственно связанного с атомом фосфора, в области 125.67–129.47 м. д. с большой КССВ ¹J_{CP} 194.0–211.8 Гц. Сигнал метинового атома углерода тиазольного цикла наблюдается также в характерной области химическим сдвигом δ_C 120.82–121.42 м. д. с ²J_{CP} 17.0–18.1 Гц.

Мы предполагаем, что образование целевого тиазоло[3,2-а]пиримидина протекает через внутримолекулярную циклизацию интермедиата **A** с участием атома азота N¹. Это подтверждается расхождением сигналов метоксильных групп фосфонатного фрагмента в спектрах ЯМР, что происходит из-за попадания последних в область экранирования ароматического кольца дигидропиримидинового фрагмента (схема 6). Косвенно данное предположение подтверждается отсутствием аналогичных расхождений в сигналах эфирных групп в случае любых вариантов протекания реакции, изученных нами ранее на примере производных 2-тиоурацила [22, 23].

Таким образом, получен ряд новых этил-4-арил-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропирими-

Схема 6.



дин-5-карбоксилатов и проведена их последующая модификация под действием 2-хлорэтинилфосфоната. Показано, что реакция протекает в мягких условиях и приводит к селективному образованию этил-3-(диметоксифосфорил)-5-арил-7-метил-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилатов с хорошими выходами. Во всех случаях в образовании тиазольевого фрагмента принимает участие атом азота N¹. Строение полученных соединений доказано с использованием современных физико-химических методов анализа.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

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

Общая методика получения соединений 4а–д. Смесь 1 ммоль тиомочевины, 1 ммоль замещенного бензальдегида и 1 ммоль ацетоуксусного эфира в 10 мл уксусной кислоты интенсивно перемешивали при кипячении в течение 24 ч. По окончании реакции смесь выливали в холодную воду и нейтрализовали. Образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилацетата.

Этил-6-метил-4-(2-хлорфенил)-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (4а). Выход 79%, белые кристаллы, т. пл. 183°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.11 т (3H, CH₃CH₂O, ³*J*_{HH} 7.1), 2.30 с (3H, CH₃C=C), 4.02 к (2H, CH₃CH₂O, ³*J*_{HH} 7.1), 5.18 д (1H, NHCHAr, ³*J*_{HH} 3.9), 7.21–7.37 м (4H, H_{Ar}), 9.66 д (1H, NHCHAr, ³*J*_{HH} 3.9), 10.34 с (1H, NHCCCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ_C, м. д.: 14.48 (CH₃CH₂), 17.63 (CH₃), 54.49 (NHCHAr), 60.06 (CH₃CH₂O), 101.15 (O=C–C=C), 126.84 (CH_{Ar}), 128.15 (C_{Ar}), 129.03 (CH_{Ar}), 143.95 (C_{Ar}-Cl), 145.50 (NHCCCH₃), 165.58 (C=O), 174.67 (N–C–S). Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 311.0547, 313.0516 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₁₄H₁₅ClN₂O₂S: 311.0543, 313.0513).

Этил-6-метил-4-(тиен-2-ил)-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (4б). Выход 84%, темно-коричневые кристаллы, т. пл. 194°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.17 т (3H, CH₃CH₂O, ³*J*_{HH} 7.0), 2.28 с (3H, CH₃C=C), 4.08 к (2H, CH₃CH₂O, ³*J*_{HH} 7.0), 5.43 д (1H, NHCHAr, ³*J*_{HH} 3.9), 6.90 д (1H, CH_{Ar}, ³*J*_{HH} 3.5), 6.97 д. д (1H, CH_{Ar}, ³*J*_{HH} 5.1, ³*J*_{HH} 3.5), 7.41 д. д (1H, CH_{Ar}, ³*J*_{HH} 5.0, ⁴*J*_{HH} 1.3), 9.78 д (1H, NHCHAr, ³*J*_{HH} 3.9), 10.48 с (1H, NHCCCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.55 (CH₃CH₂), 17.53 (CH₃), 49.76 (NHCHAr), 60.22 (CH₃CH₂O), 101.65 (O=C–C=C), 124.64 (CH_{Ar}), 125.84 (CH_{Ar}), 127.28 (CH_{Ar}), 145.81 (CH_{Ar}), 147.45 (NHCCCH₃), 165.26 (C=O), 175.12

(C=S). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 283.0501 [$M + H$]⁺ (вычислено для C₁₂H₁₄N₂O₂PS₂: 283.0497).

Этил-4-(3,4-диметоксифенил)-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (4в). Выход 93%, белые кристаллы, т. пл. 203°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.13 т (3H, CH₃CH₂O, ³J_{HH} 7.1), 2.29 с (3H, CH₃C=C), 3.36 с и 3.73 с (6H, C_{Ar}-OCH₃), 4.03 к (2H, CH₃CH₂O, ³J_{HH} 7.1), 5.13 д (1H, NHCHAr, ³J_{HH} 3.7), 6.71 д. д (1H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 8.3, ⁵J_{HH} 2.1), 6.83 д (1H, CH_{Ar}, ⁴J_{HH} 2.1), 6.92 д (1H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 8.3), 9.60–6.62 м (1H, NHCHAr), 10.31 с (1H, NHCCCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.56 (CH₃CH₂), 17.60 (CH₃), 54.01 (NHCHAr), 55.87 с и 55.99 с (C_{Ar}-OCH₃), 60.05 (CH₃CH₂O), 101.26 (O=C-C=C), 110.87 (CH_{Ar}), 112.27 (CH_{Ar}), 118.58 (CH_{Ar}), 136.40 (C_{Ar}), 145.30 (C_{Ar}), 148.76 (C_{Ar}), 148.96 (NHCCCH₃), 165.67 (C=O), 174.61 (C=S). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 337.1149 [$M + H$]⁺ (вычислено для C₁₆H₂₀N₂O₄S: 337.1144).

Этил-4-(4-бензилокси-3-метоксифенил)-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (4г). Выход 96%, белые кристаллы, т. пл. 161°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.13 т (3H, CH₃CH₂O, ³J_{HH} 7.1), 2.29 с (3H, CH₃C=C), 3.35 с (6H, CH₃OAr), 4.03 к (2H, CH₃CH₂O, ³J_{HH} 7.1), 5.13 с (2H, OCH₂Ar), 6.67 д (1H, NHCHAr, ³J_{HH} 3.0), 7.30–7.49 м (8H, H_{Ar}), 9.61 д (1H, NHCHAr, ³J_{HH} 3.0), 10.3 с (1H, NHCCCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.56 (CH₃CH₂), 22.49 (CH₃), 55.97 (CH₃OAr), 56.04 (NHCHAr), 60.05 (CH₃CH₂O), 70.35 (OCH₂Ar), 101.18 (O=C-C=C), 111.17 (CH_{Ar}), 113.07 (CH_{Ar}), 127.82 (CH_{Ar}), 128.15 (CH_{Ar}), 128.29 (CH_{Ar}), 128.57 (CH_{Ar}), 128.65 (CH_{Ar}), 128.97 (CH_{Ar}), 136.73 (C_{Ar}), 137.36 (CH_{Ar}), 153.12 (NHCCCH₃), 160.26 (C=O), 175.69 (C=S). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 413.1461 [$M + H$]⁺ (вычислено для C₂₂H₂₄N₂O₄PS: 413.1457).

Этил-4-(4-изопропилфенил)-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (4д). Выход 95%, белые кристаллы, т. пл. 171°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.12 т (3H, CH₃CH₂O, ³J_{HH} 7.1), 1.18 д (6H, CH₃CHCH₃, ³J_{HH} 6.9), 2.55 с (3H, CH₃C=C), 2.80–2.90 м (6H, CH₃CHCH₃), 4.02 к (2H, CH₃CH₂O, ³J_{HH} 7.1), 5.13 д (1H, NHCHAr, ³J_{HH} 3.9), 7.13 д (2H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 8.2), 7.18–7.24 м (2H, CH_{Ar}), 9.60 д (1H, NHCHAr,

³J_{HH} 3.9), 10.32 с (1H, NHCCCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.43 (CH₃CH₂), 23.93 (CH₃), 24.30 (CH₃CHCH₃), 33.58 (CH₃CHCH₃), 54.07 (NHCHAr), 60.11 (CH₃CH₂O), 100.46 (O=C-C=C), 126.78 (CH_{Ar}), 126.94 (CH_{Ar}), 141.42 (C_{Ar}), 148.34 (C_{Ar}-*i*Pr), 150.89 (NHCCCH₃), 165.27 (C=O), 174.88 (C=S). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 319.1408 [$M + H$]⁺ (вычислено для C₁₇H₂₂N₂O₂S: 319.1402).

Общая методика получения соединений 6а–м. Смесь 1 ммоль диметил-2-хлорэтинилфосфоната, 1 ммоль соответствующего 2-дигидропиримидина 4а–д и 1.2 ммоль карбоната калия в 10 мл безводного ацетонитрила интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 8–16 ч. Степень протекания реакции контролировали методом ЯМР ³¹P. По окончании реакции смесь фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, остаток перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

Этил-3-(диметоксифосфорил)-7-метил-5-(2-хлорфенил)-5H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат (6а). Выход 73%, желтые кристаллы, т. пл. 163°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.30 т (3H, CH₃CH₂O, ³J_{HH} 7.1), 2.33 с (3H, CH₃C=C), 3.18 д и 3.64 д (6H, CH₃OP, ³J_{HP} 11.6), 4.17 к (2H, CH₃CH₂O, ³J_{HH} 7.1), 6.54 с (1H, =NCHAr), 7.23 д (1H, CH=CP, ³J_{HP} 8.0), 7.26–7.28 м (4H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.39 (CH₃CH₂), 18.15 (CH₃), 52.97 д и 53.27 д (CH₃OP, ²J_{CP} 5.5), 58.18 (=NCHAr), 60.02 (CH₃CH₂O), 102.12 (O=C-C=C), 121.23 д (CH=CP, ²J_{CP} 17.3), 126.25 (CH_{Ar}), 127.93 д (=CP, ¹J_{CP} 195.7), 128.16 (C_{Ar}), 129.04 (CH_{Ar}), 143.96 (C_{Ar}-Cl), 154.67 (N-C-CH₃), 165.37 (C=O), 166.45 (C-S). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_P 4.48 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 443.0523, 445.0496 [$M + H$]⁺ (вычислено для C₁₈H₂₀ClN₂O₅PS: 443.0519, 445.0490).

Этил-3-(диметоксифосфорил)-7-метил-5-(тиен-2-ил)-5H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат (6б). Выход 86%, темно-желтые кристаллы, т. пл. 219°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.33 т (3H, CH₃CH₂O, ³J_{HH} 7.1), 2.36 с (3H, CH₃C=C), 3.41 д и 3.61 д (6H, CH₃OP, ³J_{HP} 11.6), 4.23 к (2H, CH₃CH₂O, ³J_{HH} 7.1), 6.50 с (1H, =NCHAr), 6.82 д (1H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 3.3), 6.86 д. д (1H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 5.0, ³J_{HH} 3.3), 7.15 д. д (1H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 5.02, ⁴J_{HH} 1.2), 7.27 д (1H, CH=CP, ³J_{HP} 7.8). Спектр

ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.39 (CH_3CH_2), 22.92 (CH_3), 53.31 д и 53.42 д (CH_3OR , $^2J_{\text{CP}}$ 5.6), 54.10 ($=\text{NCHAr}$), 60.20 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 102.21 ($\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{C}$), 121.42 д ($\text{CH}=\text{CR}$, $^2J_{\text{CP}}$ 17.1), 124.07 (CH_{Ar}), 125.19 (CH_{Ar}), 125.67 д ($=\text{CR}$, $^1J_{\text{CP}}$ 204.9), 126.38 (CH_{Ar}), 144.54 (CH_{Ar}), 154.68 ($\text{N}-\text{C}-\text{CH}_3$), 165.72 ($\text{C}=\text{O}$), 165.90 ($\text{C}-\text{S}$). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 4.12 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 415.0478 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{PS}_2$: 415.0473).

Этил-5-(3,4-диметоксифенил)-3-(диметоксифосфорил)-7-метил-5H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилат (бв). Выход 85%, желтые кристаллы, т. пл. 161°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.23 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1), 2.29 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 3.25 д и 3.56 д (6H, CH_3OR , $^3J_{\text{HP}}$ 11.6), 3.74 с и 3.75 с (6H, $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{OCH}_3$), 4.11 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1), 6.66 с (1H, $=\text{NCHAr}$), 6.68 д (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.3), 6.75–6.90 м (2H, CH_{Ar}), 6.85 с (1H, CH_{Ar}), 7.27 д (1H, $\text{CH}=\text{CR}$, $^3J_{\text{HP}}$ 7.8). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.06 (CH_3CH_2), 20.88 (CH_3), 53.09 д и 53.20 д (CH_3OR , $^2J_{\text{CP}}$ 5.4), 55.75 ($=\text{NCHAr}$), 57.76 и 59.90 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{OCH}_3$), 60.26 ($\text{CH}_3\text{C}-\text{H}_2\text{O}$), 102.39 ($\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{C}$), 109.59 (CH_{Ar}), 110.72 (CH_{Ar}), 118.18 (CH_{Ar}), 120.82 д ($\text{CH}=\text{CR}$, $^2J_{\text{CP}}$ 17.0), 127.86 д ($=\text{CR}$, $^1J_{\text{CP}}$ 211.8), 135.52 (C_{Ar}), 143.05 (C_{Ar}), 148.91 (C_{Ar}), 154.34 ($\text{N}-\text{C}-\text{CH}_3$), 165.49 ($\text{C}=\text{O}$), 166.44 ($\text{C}-\text{S}$). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 4.45 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 469.1120 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_7\text{PS}$: 469.1120).

Этил-5-(4-бензилокси-3-метоксифенил)-3-(диметоксифосфорил)-7-метил-5H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилат (бг). Выход 81%, желтые кристаллы, т. пл. 205°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.33 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1), 2.36 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 3.22 д и 3.63 д (6H, CH_3OR , $^3J_{\text{HP}}$ 11.6), 3.97 с (6H, CH_3OAr), 4.21 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0), 5.14 с (2H, OCH_2Ar), 6.50 с (1H, $=\text{NCHAr}$), 7.28–7.47 м (8H, H_{Ar}), 7.19 д (1H, $\text{CH}=\text{CR}$, $^3J_{\text{HP}}$ 7.8). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.46 (CH_3CH_2), 23.50 (CH_3), 53.08 д и 53.26 д (CH_3OR , $^2J_{\text{CP}}$ 5.3), 56.08 (CH_3OAr), 57.88 ($=\text{NCHAr}$), 60.04 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 70.88 (OCH_2Ar), 102.44 ($\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{C}$), 109.32 (CH_{Ar}), 112.38 (CH_{Ar}), 120.85 д ($\text{CH}=\text{CR}$, $^2J_{\text{CP}}$ 18.1), 126.65 (CH_{Ar}), 127.21 (CH_{Ar}), 127.24 (CH_{Ar}), 128.23 (CH_{Ar}), 128.64 (CH_{Ar}), 128.73 (CH_{Ar}), 129.47 д ($=\text{CR}$, $^1J_{\text{CP}}$ 194.0), 136.06 (C_{Ar}), 136.94 (CH_{Ar}), 153.60 ($\text{N}-\text{C}-\text{CH}_3$), 162.85 ($\text{C}=\text{O}$), 166.58 ($\text{C}-\text{S}$). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 4.54 м. д.

Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 545.1437 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_7\text{PS}$: 545.1433).

Этил-3-(диметоксифосфорил)-5-(4-изопропилфенил)-7-метил-5H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилат (бд). Выход 89%, белые кристаллы, т. пл. 212°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.19 д (6H, CH_3CHCH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.9), 1.32 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1), 2.34 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 2.82–2.90 м (6H, CH_3CHCH_3), 3.18 д и 3.65 д (6H, CH_3OR , $^3J_{\text{HP}}$ 11.6), 4.20 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1), 6.52 с (1H, $=\text{NCHAr}$), 7.16–7.23 м (4H, H_{Ar}), 7.12 д (1H, $\text{CH}=\text{CR}$, $^3J_{\text{HP}}$ 8.2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.37 (CH_3CH_2), 23.45 (CH_3), 23.90 д (CH_3CHCH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 4.3), 33.72 (CH_3CHCH_3), 52.86 д и 53.18 д (CH_3OR , $^2J_{\text{CP}}$ 5.5), 57.98 ($=\text{NCHAr}$), 59.92 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 102.23 ($\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{C}$), 121.01 д ($\text{CH}=\text{CR}$, $^2J_{\text{CP}}$ 17.3), 126.85 (CH_{Ar}), 127.91 д ($=\text{CR}$, $^1J_{\text{CP}}$ 211.6), 128.27 (CH_{Ar}), 128.96 (C_{Ar}), 140.25 ($\text{C}_{\text{Ar}}-i\text{Pr}$), 148.74 ($\text{N}-\text{C}-\text{CH}_3$), 154.45 ($\text{C}=\text{O}$), 166.43 ($\text{C}-\text{S}$). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 4.28 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 451.1382 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5\text{PS}$: 451.1378).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках базовой части государственного задания Министерства науки и высшего образования (№ 785.00.X6019) с использованием оборудования Инжинирингового центра Санкт-Петербургского государственного технологического института.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bhat M.A., Al-Omar M.A., Naglah A.M., Al-Dhfyhan A. // J. Chem. 2020. Vol. 2020. P. 1. doi 10.1155/2020/4284628
2. Khaldi-Khellafi N., Makhloufi-Chebli M., Oukacha-Hikem D., Bouaziz S.T., Lamara K.O., Idir T., Benazzouz-Touami A., Dumas F. // J. Mol. Struct. 2019. Vol. 1181. P. 261. doi 10.1016/j.molstruc.2018.12.104

3. Bhat M.A., Al-Omar M.A., Khan A.A., Alanazi A.M., Naglah A.M. // *Drug Design Dev. Ther.* 2019. Vol. 2019. N 13. P. 2393. doi 10.2147/DDDT.S198865
4. Krishna B., Payra S., Roy S. // *J. Colloid Interface Sci.* 2022. Vol. 607. P.729. doi 10.1016/j.jcis.2021.09.031
5. Bhat M.A., Al-Omar M.A., Ghabbour H.A., Naglah A.M. // *Molecule.* 2018. Vol. 23. P. 1559. doi 10.3390/molecules23071559
6. Mathapati S.R., Prasad D., Atar A.B., Nagaraja B.M., Dawle J.K., Jadhav A.H. // *Mater. Today Proceed.* 2019. Vol. 9. P. 661. doi 10.1016/j.matpr.2018.10.390
7. Kazemi M. // *Synth. Commun.* 2020. Vol. 50. N 10. P. 1409. doi 10.1080/00397911.2020.1720740
8. Dowarah J., Patel D., Marak B.N., Yadav U.C.S., Shah P.K., Shukla P.K., Singh V.P. // *RSC Adv.* 2021. Vol. 11. P. 35747. doi 10.1039/d1ra03969e
9. Ilyas U., Nazir B., Altaf R., Muhammad S.A., Zafar H., Paiva-Santos A.C., Abbas M., Duan Y. // *Front. Endocrin.* 2022. Vol. 13. P. 1. doi 10.3389/fendo.2022.1022623
10. Matos L.H.S., Masson F.T., Simeoni L.A., Homem-de-Mello M. // *Eur. J. Med. Chem.* 2018. Vol. 143. P. 1779. doi 10.1016/j.ejmech.2017.10.073
11. Marinescu M. // *Molecule.* 2021. Vol. 26. P. 6022. doi 10.3390/molecules26196022
12. Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // *J. Org. Chem.* 2019. Vol. 84. N 24. P. 15788. doi 10.1021/acs.joc.9b00711
13. Maliga Z., Kapoor T.M., Mitchison T.J. // *Chem. Biol.* 2002. Vol. 9. N 9. P. 989. doi 10.1016/S1074-5521(02)00212-0
14. Sun X., Shi X., Sun X., Luo Y., Wu X., Yao C., Yu H., Li D., Liu M., Zhou J. // *Acta Pharmacol. Sinica.* 2011. Vol. 32. N 12. P. 1543. doi 10.1038/aps.2011.130
15. Bourne C.R., Finn M.G., Zlotnick A. // *J. Virol.* 2006. Vol. 80. N 22 P. 11055. doi 10.1128/JVI.00933-06
16. Atwal K.S., Swanson B.N., Unger S.E., Floyd D.M., Moreland S., Hedberg A., O'Reilly B.C. // *J. Med. Chem.* 1991. Vol. 34. N 2. P. 806. doi 10.1021/jm00106a048
17. Siutkina A.I., Chashchina S.V., Kizimova I.A., Igidov N.M., Makhmudov R.R., Shipilovskikh S.A. // *Russ. J. Org. Chem.* 2021. Vol. 57. N 11. P. 1874. doi 10.1134/S1070428021110105
18. Mourad A.K., Mohammed F.K., Tammam G.H., Mohammed S.R. // *J. Heterocycl. Chem.* 2019. Vol. 56. N 8. P. 2262. doi 10.1002/jhet.3621
19. Singh K., Singh K., Trappanese D.M., Moreland R.S. // *Eur. J. Med. Chem.* 2012. Vol. 54. P. 397. doi 10.1016/j.ejmech.2012.05.017
20. Essid I., Touil S. // *Arkivoc.* 2013. Vol. 4. P. 98. doi 10.3998/ark.5550190.p007.871
21. Essid I., Lahbib K., Kaminsky W., Nasr C.B., Touil S. // *J. Mol. Struct.* 2017. Vol. 1142. P. 130. doi 10.1016/j.molstruc.2017.04.054
22. 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
23. Babushkina A.A., Dogadina A.V., Egorov D.M., Pitserskaia J.L., Shtro A.A., Nikolaeva Y.V., Galochkina A.V., Kornev A.A., Boitsov V.M. // *Med. Chem. Res.* 2021. Vol. 30. N 12. P. 2203. doi 10.1007/s00044-021-02801-x
24. Егоров Д.М., Бабушкина А.А., Леоненко В.Е., Чекалов А.П., Путерская Ю.Л. // *ЖОХ.* 2020. Т. 90. № 2. С. 326. Egorov D.M., Babushkina A.A., Leonenok V.E., Chekalov A.P., Pitserskaya Yu.L. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2020. Vol. 90. N 2. P. 319. doi 10.1134/S1070363220020267

Synthesis and Phosphonylation of 6-Methyl-4-aryl-2-thio-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine- 5-carboxylic acids Ethyl Esters

N. A. Nosova^a, A. S. Skrylkova^a, and D. M. Egorov^{a,*}

^a *St. Petersburg State Technological Institute (Technical University), Moskovsky pr. 26, St. Petersburg, 190013 Russia*

**e-mail: diavoly@mail.ru*

Received June 16, 2023; revised July 31, 2023; accepted July 31, 2023

A new series of 6-methyl-4-aryl-2-thio-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylic acids ethyl esters was synthesized. The reaction of the obtained esters with dimethyl 2-chloroethylphosphonate leads to the selective formation of new ethyl 3-(dimethoxyphosphoryl)-5-aryl-7-methyl-5H-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine-6-carboxylates.

Keywords: Biginelli reaction, phosphonylation, thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine, 2-thio-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine