

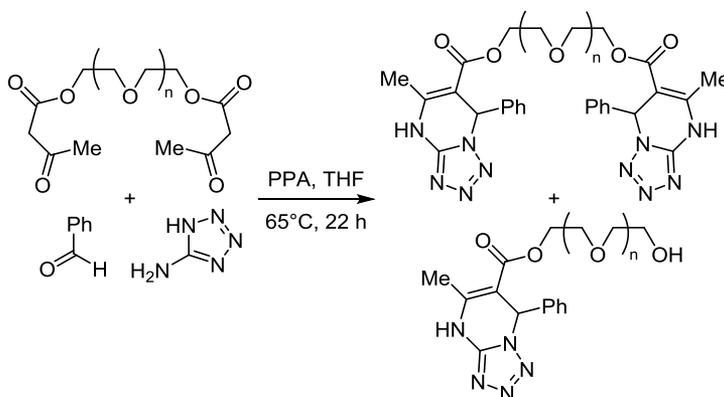
## Синтез и структура подандов, функционализированных фрагментом 4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидина. Разнозамещенные дигидропиримидиновые поданды

Елена С. Филатова<sup>1,2\*</sup>, Ольга В. Федорова<sup>1</sup>, Павел А. Слепухин<sup>1,2</sup>,  
Геннадий Л. Русинов<sup>1,2</sup>, Валерий Н. Чарушин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,  
ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20, Екатеринбург 620990, Россия; e-mail: fedorova@ios.uran.ru

<sup>2</sup> Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,  
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия; e-mail: sintonin@mail.ru

Поступило 4.08.2018  
Принято 6.09.2018



Взаимодействием 3-оксобутаноатсодержащих полиэфиров с бензальдегидом и 5-аминотетразолом в присутствии полифосфорной кислоты синтезированы поданды, содержащие две терминальные тетразоло[1,5-*a*]дигидропиримидиновые группы. Выделены побочные продукты – разнозамещенные поданды с одним 4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидиновым фрагментом и свободной гидроксильной группой на другом конце полиэфирной цепи. Аналогичные разнозамещенные поданды, содержащие один 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-тиононовый фрагмент, выделены в результате взаимодействия 3-оксобутаноатсодержащих полиэфиров с бензальдегидом и тиомочевинной.

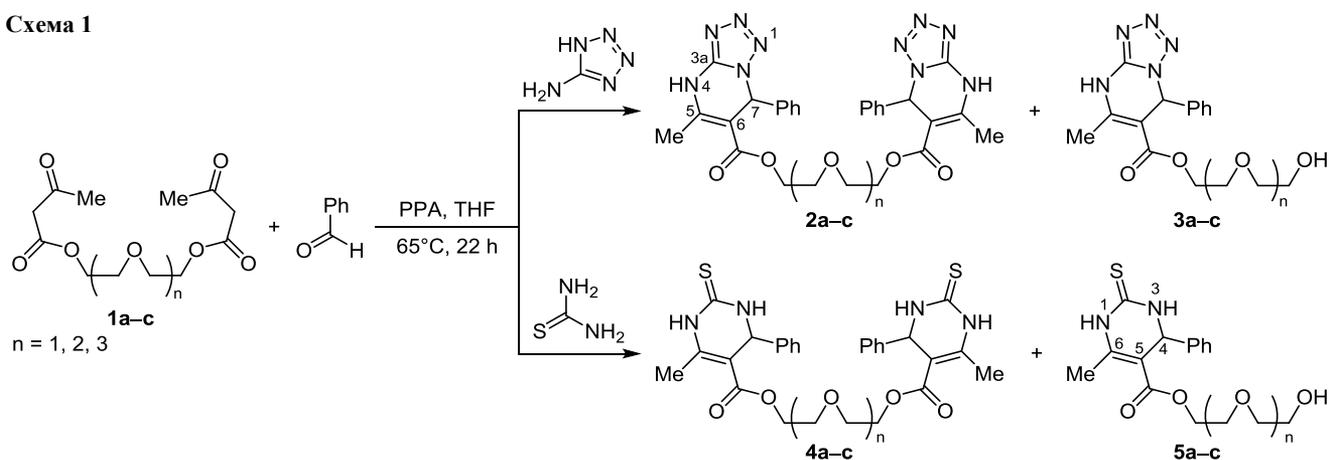
**Ключевые слова:** дигидропиримидинтиононовые поданды, 4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидиновые поданды, разнозамещенные поданды, транспортный полиэфирный спейсер, реакция Биджинелли.

Одним из современных подходов к дизайну лекарственных препаратов является создание димерных структур (twin drugs), содержащих две фармакофорные группы, объединенные ковалентными связями в одну молекулу.<sup>1</sup> Гомодимерные (симметричные) и гетеродимерные (несимметричные) соединения зачастую демонстрируют значительное повышение эффективности и избирательности действия в сравнении с мономерными молекулами. Для соединения фармакофорных частей в одну молекулу используются различные спейсеры,<sup>2</sup> в том числе полиэфирные. Примером удачного гомодимерного препарата является поданд, содержащий два фрагмента нитрендипина (антагониста

кальциевых каналов), его активность приблизительно в десять раз выше, чем активность составляющих его молекул.<sup>3</sup> Аналогичные результаты получены для противоопухолевого препарата монастрола из класса замещенных дигидропиримидинов.<sup>4</sup> Кроме того, поданды известны как ионофоры, обладающие повышенной способностью проникать через липофильные мембраны<sup>5</sup> и таким образом обеспечивать доставку фармакофора (в том числе гетероциклического) в клетку.

С другой стороны, азоло[1,5-*a*]аннелированные дигидропиримидины и их структурные аналоги на сегодняшний день достаточно надежно зарекомен-

Схема 1



довали себя в качестве соединений, обладающих разнообразной биологической активностью.<sup>6</sup> В ряду триазоло[1,5-*a*]дигидропиримидинов найдены эффективные модуляторы кальциевых каналов,<sup>7</sup> селективные противотуберкулезные агенты, сочетающие высокую активность с низкой токсичностью.<sup>8</sup> Другая группа конденсированных пиримидинов – пиразоло[1,5-*a*]пиримидины – также обладает обширным потенциалом использования в медицине, в том числе в качестве противовирусных средств,<sup>9a</sup> ингибиторов тирозинкиназы<sup>9b</sup> и антагонистов эстрогеновых рецепторов.<sup>9c</sup>

Тетразоло[1,5-*a*]пиримидины гораздо менее изучены: сведений об их биологической активности в литературе представлено немного. Сообщается, к примеру, что функционализированные производные 4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилатов обладают жаропонижающим действием,<sup>10a</sup> гипогликемическим эффектом и антимикробной активностью,<sup>10b</sup> а также выступают эффективными ингибиторами секреции антигена вируса гепатита В.<sup>10c</sup> Таким образом, фармакологическая активность, обнаруженная в ряду 4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидинов, стимулирует интерес к синтезу и изучению новых производных данного класса соединений, в том числе модифицированных липофильным полиэфирным фрагментом, придающим молекуле проникающую (транспортную) способность.

Основные синтетические подходы к конструированию тетразоло[1,5-*a*]пиримидинов связаны либо со взаимодействием  $\alpha,\beta$ -непредельных карбонильных соединений (халконов) с 5-аминотетразолом,<sup>11</sup> либо же с многокомпонентными конденсациями СН-активных соединений с различными альдегидами и 5-аминотетразолом.<sup>12</sup>

Ранее в нашей лаборатории в классических условиях реакции Биджинелли ( $\text{EtOH-HCl}$ , кипячение) были синтезированы поданды, функционализированные структурными единицами 4,7-дигидро-1,2,4-тетразоло[1,5-*a*]пиримидина с использованием в качестве карбонильного компонента формилподандов.<sup>13</sup> В данной работе представлены результаты исследования взаимодействия 3-оксобутаноатсодержащих полиэфиров с бензальдегидом и 5-аминотетразолом (тиомочевиной).

Изучено строение дизамещенных дигидропиримидиновых подандов, а также разнозамещенных подандов, одна из терминальных групп которых является дигидропиримидиновым фрагментом, а вторая – гидроксильной группой.

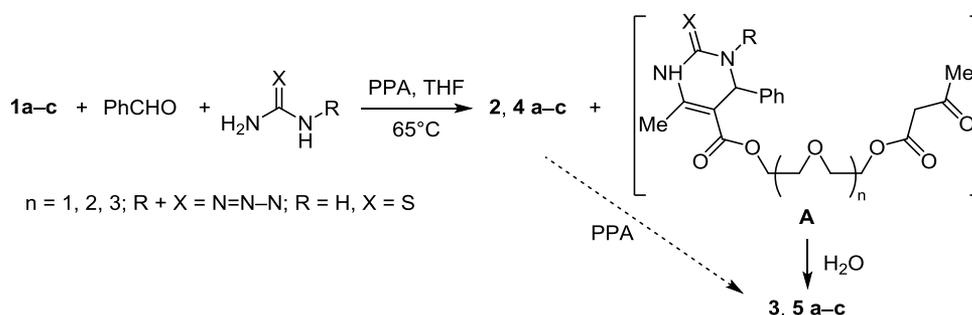
Как показано в предыдущих исследованиях, более благоприятные условия для синтеза дигидропиримидиновых производных с участием в циклоконденсации полиэфиров, содержащих 3-оксобутаноильные группы, создаются при нагревании исходных компонентов в ТГФ в присутствии полифосфорной кислоты (PPA).<sup>14</sup> Несмотря на достаточно низкие выходы, методика синтеза 1,4-дигидропиримидинсодержащих подандов с участием PPA отличается простотой очистки от исходных реагентов и побочных продуктов и легкостью выделения целевых продуктов реакции.<sup>14b</sup>

Установлено, что взаимодействие 3-оксобутаноатов **1a-c** с бензальдегидом и 5-аминотетразолом в ТГФ при  $65^\circ\text{C}$  при катализе PPA приводит к дизамещенным продуктам **2a-c**, содержащим концевые тетразоло[1,5-*a*]пиримидиновые группы (схема 1).

Для серии [1,5-*a*]азолоаннелированных подандов **2a-c**, как и в случае синтеза дигидропиримидинтионсодержащих подандов **4a-c** (схема 1), описанных в работе,<sup>14a</sup> в спектрах реакционных смесей, кроме ожидаемых сигналов симметричных производных **2a-c** и **4a-c**, были зафиксированы сигналы разнозамещенных подандов **3a-c** и **5a-c** (соотношение интенсивностей сигналов соединений **2** и **3** составляло 6:1, а соединений **4** и **5** – 9:1). Так, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  реакционной смеси, полученной при взаимодействии полиэфира **1a** с бензальдегидом и 5-аминотетразолом, разнозамещенный поданд **3a** был идентифицирован нами по сигналу протона OH при 4.59 м. д., а также синглету протона 7-CH, отличающемуся от соответствующих сигналов диастереомеров поданда **2a** (табл. 1). При этом соотношение интенсивностей сигналов диастереомеров поданда **2a** и продукта **3a** составило ~3:3:1.

Поскольку известно, что поданды различного строения склонны к образованию монозамещенных продуктов,<sup>15</sup> наиболее вероятным нам представляется формирование разнозамещенных подандов **3a-c** и **5a-c** путем гидролиза монозамещенных подандов **A** (схема 2),

## Схема 2



в которых только одна из СН-активных групп вступила в реакцию Биджинелли. Однако не исключено отщепление одного из азагетероциклических фрагментов от дизамещенных продуктов **2** и **4** в присутствии ПРА с получением подандов **3** и **5**. Такая возможность подтверждена экспериментом, в котором 4-часовое нагревание соединения **4a** в растворе ПРА привело к образованию следового количества разномещенного поданда **5a** по данным спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ .

В случае синтеза подандов **2b** и **4a** из реакционных смесей методом колоночной хроматографии удалось выделить соответствующие разномещенные продукты **3b** и **5a** в индивидуально-чистом виде.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  поданда **5a** присутствует характерный сигнал гидроксильного протона в виде триплета при 4.59 м. д., а также дублет протона 4-СН при 5.18 м. д. Кроме того, в протонном спектре разномещенного поданда **5a**, в отличие от спектра ЯМР  $^1\text{H}$  симметричного поданда **4a**,<sup>14a</sup> где два фрагмента  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$  симметричны и наблюдаются в виде двух мультиплетов в сильном поле (3.44–3.49, 3.98–4.08 м. д.) с соотношением интенсивностей 4:4, регистрируются четыре мультиплета протонов четырех групп  $\text{CH}_2$  оксиэтиленового спейсера в интервалах 3.37–3.39, 3.45–3.48, 3.51–3.59 и 4.05–4.14 м. д. с соотношением интенсивностей 2:2:2:2.

Разномещенность структур подандов **3b** и **5a** подтверждается также данными спектроскопии ЯМР  $^{13}\text{C}$ . Так, наличие шести сигналов углеродных атомов в области 60.1–72.2 м. д. в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  несимметричного поданда **3b** указывает на неэквивалентность групп  $\text{CH}_2$  полиэфирного фрагмента, в отличие от спектра ЯМР  $^{13}\text{C}$  соответствующего дизамещенного продукта **2b**, где присутствуют лишь три аналогичных сигнала (62.9, 68.1, 69.6 м. д.). Однако в целом в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **3b** регистрируется аналогичный поданду **2b** набор сигналов. Сигнал карбонильной группы наблюдается при 164.5 м. д., сигналы

атомов углерода С-3a,5 и ароматических групп СН – в интервале 127.0–148.4 м. д., сигналы четвертичного (С-6) и третичного (С-7) атомов углерода – при 97.6 и 58.6 м. д., а также сигнал метильного заместителя – при 18.4 м. д.

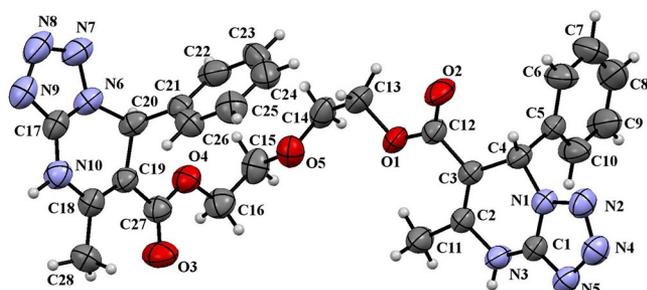
Кроме того, в реакционных смесях подандов **2a,b** за счет наличия двух асимметрических атомов углерода с идентичными заместителями обнаружено удвоение сигналов протонов групп  $\text{CH}_3$  и 7-СН, что заметнее всего проявляется в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  поданда **2a** (табл. 1) и свидетельствует об образовании двух диастереомеров: энантиомерной смеси (*R,R* и *S,S*) и *мезо*-формы (*R,S* = *S,R*). Это подтверждается также данными хиральной ВЭЖХ. На хроматограмме реакционной смеси поданда **2a** присутствуют три пика с временами удерживания 10.203, 12.469, 15.523 мин, которые соответствуют рацемической смеси (*S,S*)- и (*R,R*)-энантиомеров (два крайних пика) и *мезо*-формы (средний пик) с соотношением 1:2:1 (двух диастереомеров с соотношением 1:1). В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  поданда **2c** также отмечено заметное уширение сигналов протонов групп  $\text{CH}_3$  и 7-СН. При кристаллизации смеси изомеров подандов **2a,b** из ацетонитрила для каждого из соединений в чистом виде был выделен и охарактеризован лишь один из двух возможных диастереомеров. Поданд **2c** получен в диастереомерной смеси рацемата (*R,R* и *S,S*) и *мезо*-формы (*R,S* = *S,R*).

При дополнительной кристаллизации соединений **2a,b** из смеси ДМФА–MeCN, 3:1, и MeOH–*i*-PrOH, 3:1, соответственно получены кристаллы, рентгеноструктурное исследование которых показало принадлежность поданда **2a** к рацемическому продукту – (*R,R/S,S*)-диастереомеру, а поданда **2b** с более длинным полиэфирным спейсером – к *мезо*-форме. При этом (*R,R/S,S*)-диастереомер полиэфира **2a** кристаллизуется в виде сольвата с ДМФА в соотношении 1:2.

Азиновые фрагменты обеих молекул неплоские (рис. 1 и 2). Так, в молекуле поданда **2a** асимметрические атомы углерода выходят из среднеквадратичной плоскости остальных пяти атомов гетероцикла на 0.278 Å (атом С(20)) и 0.281 Å (атом С(4)). Сопоставляя данные значения с конфигурацией соединения **2b**, можно заключить, что для дигидроазолоазиновых систем в целом характерно отклонение асимметрического центра от среднеквадратичной плоскости остальных пяти атомов азинового цикла на 0.25–0.35 Å. В целом уплощение структур для подандов **2a,b** не характерно, лишь дигидроазолоазиновый фрагмент с *S*-конфигурацией асимметрического центра в молекуле соединения **2b**

**Таблица 1.** Характеристические сигналы в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  подандов **2a** и **3a**

Соединение	Химические сдвиги протонов в ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> , м. д.	
	7-СН	CH <sub>3</sub>
<b>2a</b> ( <i>R,R</i> и <i>S,S</i> )-изомеры)	6.63	2.44
<b>2a</b> ( <i>мезо</i> -форма)	6.61	2.45
<b>3a</b>	6.65	2.46



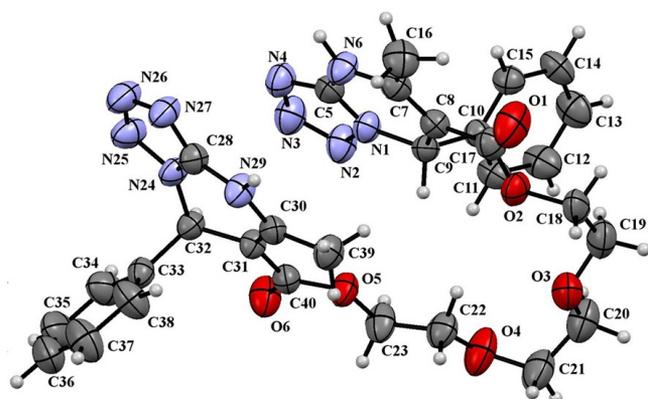
**Рисунок 1.** Молекулярная структура (*R,R/S,S*)-диастереомера поданда **2a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

оказывается более уплощенным, по-видимому, из-за особенностей внутримолекулярных взаимодействий атомов асимметрического центра с гибкоцепным подандным спейсером. По данным PCA, в кристаллах молекулы (*RS,RS*)-диастереомера поданда **2a** и *мезо*-формы соединения **2b** характеризуются различной конформацией оксиэтиленового фрагмента. Гибкоцепной фрагмент молекулы полиэфира **2b** обеспечивает спиралеобразную конфигурацию молекулы, при этом три атома кислорода в оксиэтиленовом спейсере находятся в *гош*-, *гош*-, *анти*-конформации. Тогда как для (*RR,SS*)-диастереомера поданда **2a** характерна V-образная конфигурация молекулы, а атомы кислорода в полиэфирном фрагменте принимают *гош*-, *гош*-конформации. В кристаллах молекулы подандов **2a,b** объединены межмолекулярными водородными связями (ММВС) в центросимметричные димеры, при этом в кристалле полиэфира **2a** остающаяся свободной вторая группа NH<sub>2</sub> формирует ММВС с карбонильной группой одной из молекул ДМФА, демонстрирующей разупорядоченность в плоскости.

Таким образом, разработан метод синтеза тетразоло-[1,5-*a*]дигидропиримидинсодержащих подандов с различной длиной полиэфирного спейсера. Предложен способ отделения побочных продуктов – разномещенных подандов, содержащих свободную гидроксильную группу наряду с 4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидиновым или 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-тионовым фрагментом, которые могут быть использованы для создания гетеродимерных структур (*twin drugs*), содержащих две различные фармакофорные группы.

#### Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Spectrum One фирмы PerkinElmer в интервале 4000–400 см<sup>-1</sup> с помощью приставки диффузного отражения. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 500 (500 и 125 МГц соответственно) в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры с ионизацией электрораспылением записаны на времяпролетном квадрупольном масс-спектрометре maXis impact HD (Bruker Daltonics) в режиме регистрации положительных ионов в интервале 50–2500 Да с использованием ацетата лития в качестве калибранта шкалы масс со шприцевым



**Рисунок 2.** Молекулярная структура *мезо*-формы поданда **2b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

вводом раствора образца. Элементный анализ выполнен на анализаторе PerkinElmer 2400 II. Температуры плавления определены на комбинированном столике Voetius и не исправлены. Колоночная хроматография выполнена на силикагеле Silica gel 60 (230–400 меш).

Исходные полиэферы **1a–c**,<sup>14b</sup> а также поданд **4a**<sup>14a</sup> синтезированы по соответствующим ранее описанным методам.

**Получение дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидинсодержащих подандов **2b** и **3b**.** Смесь 1.0 г (3.1 ммоль) 3-оксобутаноатсодержащего поданда **1b**, 0.67 г (6.3 ммоль) бензальдегида, 0.97 г (9.5 ммоль) моногидрата 5-аминотетразола, 0.92 г (5.5 ммоль) РРА с 84% содержанием Р<sub>2</sub>O<sub>5</sub> в 10 мл ТГФ перемешивают в течение 22 ч при температуре 65 °С. Далее растворитель отгоняют, полученный осадок промывают горячей водой. Маслянистый осадок растворяют при нагревании в MeCN, образовавшийся после охлаждения твердый осадок *мезо*-формы **2b** отфильтровывают, промывают MeCN, сушат на воздухе. Маточный раствор упаривают, затем методом колоночной хроматографии (элюент MeCN–CHCl<sub>3</sub>–гексан, 5:1:0.25) отделяют продукт **3b**.

**(*RS,SR*)-{[Этан-1,2-диилбис(окси)]бис(этан-2,1-диил)-бис(5-метил-7-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилат) (**2b**).** Выход 198 мг (10%), белый порошок, т. пл. 193–194 °С (MeCN). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 740 (Ar), 1098 (ν<sub>as</sub>, C–O–C), 1240 (C–N), 1223 (C–N), 1455 (Ar), 1575 (Ar), 1650 (C=C), 1693 (C=N), 1709 (C=O), 2960 (C<sub>Alk</sub>–H), 3179 (N–H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.45 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 3.41–3.47 (6H, м), 3.50–3.54 (2H, м) и 4.01–4.09 (4H, м, 3OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 6.61 (2H, с, 7,7'-CH); 7.27–7.35 (10H, м, H Ph); 11.31 (2H, уш. с, 2NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 18.4 (CH<sub>3</sub>); 58.6 (C-7); 62.9 (OCH<sub>2</sub>); 68.1 (OCH<sub>2</sub>); 69.6 (OCH<sub>2</sub>); 97.5 (C-6); 126.9; 128.4; 128.6; 140.8; 146.9; 148.4 (C-3a,5, C Ph); 164.5 (C=O). Найдено, %: C 57.32; H 5.07; N 22.37. C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>10</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: C 57.32; H 5.13; N 22.28.

**{2-[2-(2-Гидроксиэтокси)этокси]этил}-5-метил-7-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилат (**3b**).** Выход 37 мг (3%), желтое масло. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 755 (Ar), 1096 (ν<sub>as</sub>, C–O–C), 1280 (C–N), 1225 (C–N), 1456 (Ar), 1568 (Ar), 1646 (C=C), 1689

(C=N), 1709 (C=O), 2945 (C<sub>Алк</sub>-H), 3176 (N-H), 3483 (OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 2.46 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.40–3.42 (2H, м), 3.44–3.54 (8H, м) и 4.04–4.06 (2H, м, 3OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 4.57 (1H, т, J = 5.4, OH); 6.65 (1H, с, 7-CH); 7.28–7.36 (5H, м, H Ph); 11.31 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 18.4 (CH<sub>3</sub>); 58.6 (C-7); 60.1 (OCH<sub>2</sub>); 62.9 (OCH<sub>2</sub>); 68.0 (OCH<sub>2</sub>); 69.6 (OCH<sub>2</sub>); 69.7 (OCH<sub>2</sub>); 72.2 (OCH<sub>2</sub>); 97.6 (C-6); 127.0; 128.4; 128.6; 140.7; 146.8, 148.4 (C-3a,5, C Ph); 164.5 (C=O). Найдено, m/z: 396.1846 [M+Li]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>LiO<sub>5</sub>. Вычислено, m/z: 396.1854.

**Получение дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-содержащих поданд 2a,c** (общая методика). Смесь 3 ммоль соответствующего 3-оксобуаноатсодержащего поданда **1a,c**, 0.64 г (6.0 ммоль) бензальдегида, 0.93 г (9.1 ммоль) моногидрата 5-аминотетразола, 0.89 г (5.3 ммоль) РРА с 84% содержанием Р<sub>2</sub>O<sub>5</sub> в 10 мл ТГФ перемешивают в течение 22 ч при температуре 65 °С. Далее растворитель отгоняют, полученный осадок промывают горячей водой. Маслянистый осадок растворяют при нагревании в MeCN, образовавшийся после охлаждения твердый осадок рацемата **2a** или диастереомерной смеси **2c** отфильтровывают, промывают MeCN, перекристаллизовывают из EtOH (для поданда **2a**), сушат на воздухе.

**(RR,SS)-[Оксибис(этан-2,1-диил)]бис(5-метил-7-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилат) (2a)**. Выход 341 мг (16%), белый порошок, т. пл. 224–225 °С (EtOH). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 759 (Ar), 1095 (ν<sub>ас</sub>, C–O–C), 1279 (C–N), 1222 (C–N), 1455 (Ar), 1563 (Ar), 1649 (C=C), 1705 (C=O), 2952 (C<sub>Алк</sub>-H), 3176 (N–H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.44 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 3.37–3.41 (2H, м), 3.43–3.48 (2H, м) и 3.97–4.05 (4H, м, 2OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 6.63 (2H, с, 7,7'-CH); 7.25–7.33 (10H, м, H Ph); 11.31 (2H, уш. с, 2NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 18.4 (CH<sub>3</sub>); 58.6 (C-7); 62.9 (OCH<sub>2</sub>); 67.9 (OCH<sub>2</sub>); 97.4 (C-6); 126.9; 128.4; 128.6; 140.7; 146.9; 148.4 (C-3a,5, C Ph); 164.5 (C=O). Найдено, %: C 57.44; H 4.82; N 23.63. C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>10</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: C 57.53; H 4.83; N 23.96.

**(RS,SR)- и (RR,SS)-(3,6,9-Триоксаундекан-1,11-диил)бис(5-метил-7-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилат) (2c)**. Выход 167 мг (9%), белый порошок, т. пл. 179–180 °С (MeCN). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 755 (Ar), 1094 (ν<sub>ас</sub>, C–O–C), 1279 (C–N), 1224 (C–N), 1456 (Ar), 1566 (Ar), 1647 (C=C), 1706 (C=O), 2950 (C<sub>Алк</sub>-H), 3178 (N–H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.45 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 3.43–3.46 (6H, м), 3.49–3.53 (6H, м) и 4.00–4.07 (4H, м, 4OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 6.63 (2H, с, 7,7'-CH); 7.27–7.35 (10H, м, H Ph); 11.32 (2H, уш. с, 2NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 18.4 (CH<sub>3</sub>); 58.6 (C-7); 62.9 (OCH<sub>2</sub>); 68.1 (OCH<sub>2</sub>); 69.6 (OCH<sub>2</sub>); 69.7 (OCH<sub>2</sub>); 97.6 (C-6); 126.9; 128.4; 128.6; 140.8; 146.9; 148.5 (C-3a,5, C Ph); 164.5 (C=O). Найдено, %: C 56.89; H 5.38; N 20.81. C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>N<sub>10</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: C 57.14; H 5.39; N 20.82.

**[2-(2-Гидроксиэтокси)этил]-6-метил-2-тиоксо-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (5a)** выделяют из маточного раствора, оставшегося после перекристаллизации полиэфира **4a**,<sup>14a</sup> путем его упаривания и последующей колоночной хроматографии на силикагеле (элюент MeCN). Общий выход

40 мг (4%), белый порошок, т. пл. 70 °С (MeCN). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 760 (Ar), 1102 (C=S), 1177 (ν<sub>ас</sub>, C–O–C), 1278 (C–N), 1455 (Ar), 1572 (Ar), 1690 (C=O), 2996 (C<sub>Алк</sub>-H), 3158 (N–H), 3445 (OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 2.29 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.37–3.39 (2H, м), 3.45–3.48 (2H, м), 3.51–3.59 (2H, м) и 4.05–4.14 (2H, м, 2OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 4.59 (1H, т, J = 5.4, OH); 5.18 (1H, д, J = 3.7, 4-CH); 7.23–7.28 (3H, м, H Ph); 7.33–7.36 (2H, м, H Ph); 9.66 (1H, уш. с, NH); 10.36 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 17.1 (CH<sub>3</sub>); 53.8 (C-4); 60.1 (OCH<sub>2</sub>); 62.9 (OCH<sub>2</sub>); 68.1 (OCH<sub>2</sub>); 72.2 (OCH<sub>2</sub>); 100.6 (C-5); 126.2; 127.5; 128.5; 143.4; 145.2 (C-6, C Ph); 165.0 (C=O); 174.4 (C=S). Найдено, m/z: 337.1218 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, m/z: 337.1217.

**Рентгеноструктурный анализ соединений 2a,b** проведен на автоматическом рентгеновском монокристалльном дифрактометре Xcalibur 3 по стандартной процедуре (MoKα-излучение, графитовый монохроматор, ω-сканирование с шагом 1° при 295(2) К). Для обоих соединений **2a,b** введена эмпирическая поправка на поглощение. Расшифровка и уточнение структур проведено с использованием программного пакета Olex2.<sup>16</sup> Структуры расшифрованы прямым методом по программе ShelXS<sup>17</sup> и уточнены по программе ShelXL полноматричным МНК по F<sup>2</sup> в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода частично локализованы по пикам пространственной электронной плотности, частично добавлены в расчетные положения и включены в уточнение по модели "наездник" в изотропном приближении. Рентгеноструктурные данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 1867673 (соединение **2a**) и CCDC 1867672 (соединение **2b**)).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (проект 15-13-00077-П).

#### Список литературы

1. Contreras, J.-M.; Sippl, W. In *The Practice of Medicinal Chemistry*; Wermuth, G., Ed.; Academic Press: London, 2008, p. 380.
2. (a) Tomassoli, I.; Gündisch, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 4375. (b) Da Silva, W. A. V.; Rodrigues, D. C.; de Oliveira, R. G.; Mendes, R. K. S.; Olegário, T. R.; Rocha, J. C.; Keesen, T. S. L.; Lima-Junior, C. G.; Vasconcellos, M. L. A. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 4523.
3. Зефирова, О. Н.; Зефилов, Н. С. *Вестн. МГУ, Сер. 2. Химия* **2000**, *41*, 103.
4. Klein, E.; DeBonis, S.; Thiede, B.; Skoufias, D. A.; Kozielski, F.; Lebeau, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6474.
5. (a) Овчинников, Ю. А.; Иванов, В. Е.; Шкроб, А. М. *Мембрано-активные комплексоны*; Наука: Москва, 1974. (b) Pressman, B. C. *Ann. Rev. Biochem.* **1976**, *45*, 501.
6. (a) Danagulyan, G. G. *Chem. J. Arm.* **2017**, *70*, 113. (b) Łakomska, I.; Fandzloch, M. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *327*, 221.
7. (a) Tsuda, N.; Mishina, T.; Obata, M.; Araki, K.; Inui, A.; Nakamura, T. JPS Patent 63101383. (b) Tsuda, Y.; Mishina, T.; Obata, M.; Araki, K.; Inui, J.; Nakamura, T. EU Patent 0217142.

8. Русинов, Г. Л.; Федорова, О. В.; Жидовинова, М. С.; Горбунов, Е. Б.; Чупахин, О. Н.; Кравченко, М. А.; Мордовской, Г. Г.; Овчинникова, И. Г. РФ Патент 2360905.
9. (a) Shipps, G. W.; Rosner, K. E.; Popovici-Muller, J.; Deng, Y.; Wang, T.; Curran, P. J. US Patent 7196111. (b) Fraley, M. E.; Hambaugh, S. R.; Rubino, R. S.; Hungate, R. W. US Patent 7262199. (c) Zhou, H.-B.; Sheng, S.; Compton, D. R.; Kim, Y.; Joachimiak, A.; Sharma, S.; Carlson, K. E.; Katzenellenbogen, B. S.; Nettles, K. W.; Greene, G. L.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 399.
10. (a) Гейн, В. Л.; Панова, О. С.; Сыропятов, Б. Я.; Ковалева, М. Ю. РФ Патент 2413730. (b) Мишунин, В. В. Автореф. дис. канд. хим. наук; Пермь, 2011. (c) Cucinati, A.; Block, T. M.; Xu, X. US Patent 2009088397.
11. (a) Orlov, V. D.; Desenko, S. M.; Pivnenko, N. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1988**, 24, 1233. [*Химия гетероцикл. соединений* **1988**, 1489.] (b) Nussbaum, F. V.; Karthaus, D.; Anlauf, S.; Delbeck, M.; Li, V. M.-J.; Meibom, D.; Lustig, K. US Patent 2014038988.
12. (a) Ghorbani-Vaghei, R.; Toghraei-Semiromi, Z.; Amiri, M.; Karimi-Nami, R. *Mol. Diversity* **2013**, 17, 307. (b) Yao, C.; Lei, S.; Wang, C.; Yu, C.; Tu, S. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, 45, 1609. (c) Gein, V. L.; Zamaraeva, T. M.; Dmitriev, M. V.; Ovchinnikova, I. G.; Fedorova, O. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 1090. [*Журн. орган. химии* **2017**, 53, 1077.]. (d) Zeng, L.-Y.; Cai, C. *J. Comb. Chem.* **2010**, 12, 35. (e) Dolshenko, A. V. *Heterocycles* **2017**, 94, 1819.
13. Zhidovinova, M. S.; Fedorova, O. V.; Rusinov, G. L.; Ovchinnikova, I. G. *Mol. Diversity* **2003**, 6, 323.
14. (a) Fedorova, O. V.; Filatova, E. S.; Titova, Yu. A.; Kravchenko, M. A.; Medvinskiy, I. D.; Rusinov, G. L.; Charushin, V. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2018**, 67, 743. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2018**, 743.] (b) Filatova, E. S.; Fedorova, O. V.; Titova, Yu. A.; Slepukhin, P. A.; Kravchenko, M. A.; Skornyakov, S. N.; Rusinov, G. L.; Charushin, V. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2016**, 65, 1360. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2016**, 1360.]
15. Fedorova, O. V.; Ovchinnikova, I. G.; Kravchenko, M. A.; Skornyakov, S. N.; Rusinov, G. L.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 7, 946. [*Химия гетероцикл. соединений* **2014**, 1027.]
16. Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, 42, 339.
17. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, A64, 112.