ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2022, том 58, № 9, с. 975–984

УДК 547.316 + 547.326 + 547.824

ПРИМЕНЕНИЕ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ АЛЛИЛБРОМИДОВ ДЛЯ *S*-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ 3,4-ДИГИДРОПИРИМИДИН-2(1*H*)-ТИОНОВ

© 2022 г. И. В. Минеева[a, *], В. М. Шкуматов[a, b]

[a] *Белорусский государственный университет, Беларусь, 220030 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 24.10.2021 г.
После доработки 11.11.2021 г.
Принята к публикации 14.11.2021 г.

Впервые осуществлено *S*-аллилирование 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-тионов, содержащих остаток алифатических альдегидов и в-гидроксициклопропановых альдегидов, 2-замещенными функционализированными аллилбромидами, доступными через циклопропанольные интермедиаты. С высоким выходом получены новые уникальные гетероциклические соединения, имеющие структуру сходную блокаторам кальциевых каналов 3-го поколения.

Ключевые слова: метил 3-бромметил-3-бутеноат, 2-(бромметил)-4,4-диэтоксибут-1-ен, реакция *S*-аллилирования, 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-тионы, мультикомпонентные реакции, алифатические и β-гидроксициклопропановые альдегиды

DOI: 10.31857/S0514749222090063, **EDN:** JLTQWC

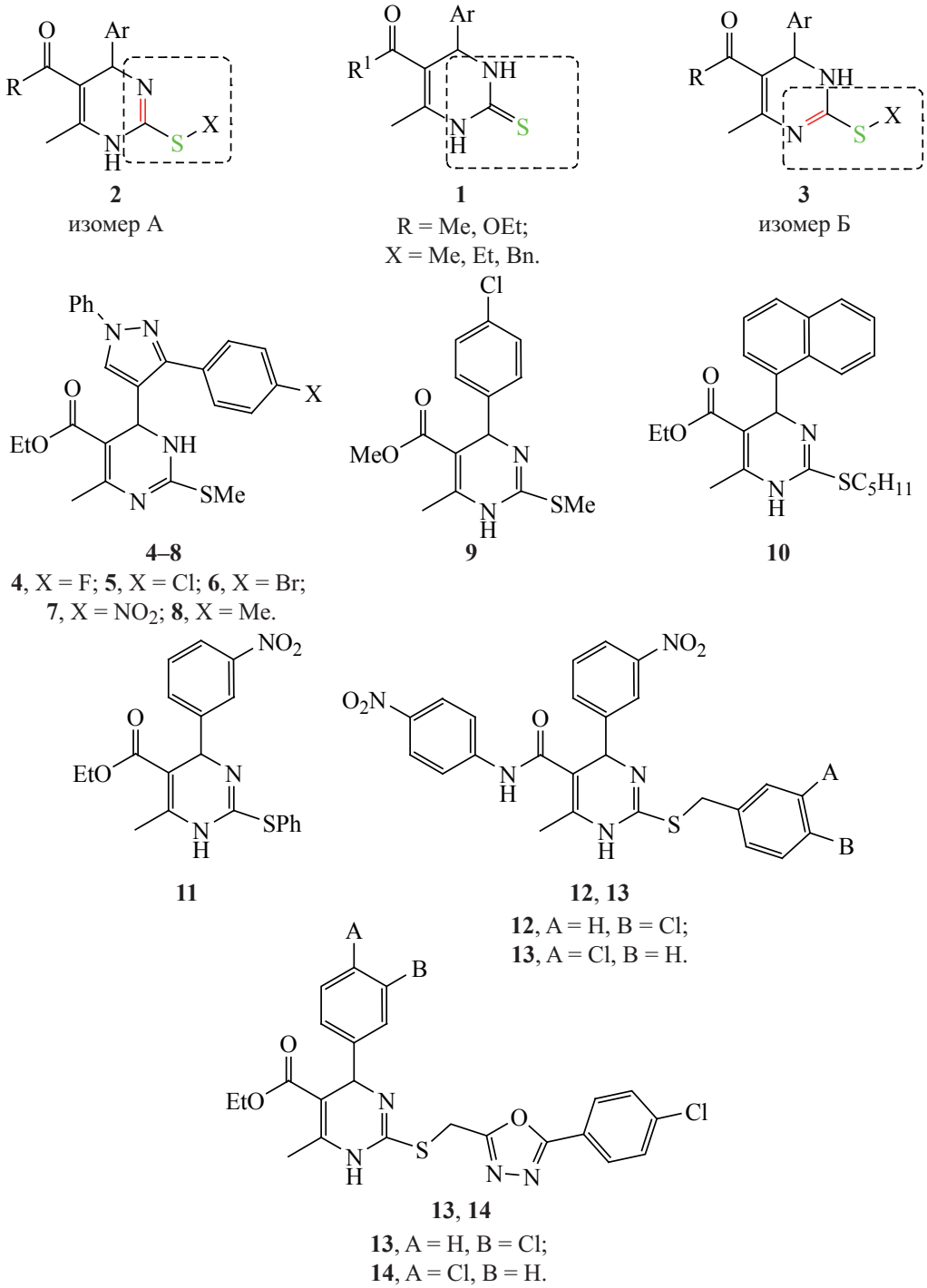
ВВЕДЕНИЕ

3,4-Дигидропиримидин-2(1*H*)-тионы (ДГПМТ) (**1**) (схема 1) в настоящее время рассматриваются как важный класс молекул, обладающих разнообразной биологической активностью, например противовирусной, антибактериальной и противоопухолевой [1–3]. Они являются хорошо известными блокаторами кальциевых каналов, проявляют ингибирующую активность в отношении Ca^{2+}-АТФазы, обладая потенциалом в качестве иммуно-восстанавливающих агентов у носителей опухолей [4, 5].

Различные модификации ДГПМТ-ов приводят к широкому спектру соединений с хорошо установленными данными о взаимосвязи между структурой и активностью [1, 6]. Алкилирование и ацилирование ДГПМТ-ов (**1**) по атомам азота (N^1, N^3) является разработанным и надежно изученным подходом [7, 8].

Среди различных структурных модификаций значительный интерес вызывает С2-замена, которая обеспечивает оптимизированную активность и желаемую фармакокинетику [9–12]. Селективное *S*-алкилирование ДГПМТ-ов проводилось ранее в разных условиях весьма ограниченным набором реагентов [7–9] с формированием модифицированных структур вида А (**2**) и Б (**3**) (схема 1) [10–12], проложив путь к дальнейшим исследованиям более мощных аналогов ДГМПТ-ов [13]. S-алкилированные ДГПМТ-оны обладают свойствами антитуберкулезных агентов (соединения **4–8**, схема 1) [14], являются кардиозащитными препаратами (соединение **9**) [15], соединения **10** и **11** – потенциальные антифиляриальные соединения, **12** и **13** – антигипертензивные препараты

Схема 1



[1], **13** и **14** проявляют противоопухолевую активность [16]. Для получения алкилированых продуктов типа А и Б (схема 1) чаще всего применялись метил иодид [1, 17, 18], диметилсульфат [19–21], бензилгалогениды [1, 22, 23], алкильные и замещенные алкильные реагенты [24–26].

Таким образом, простые и эффективные методы региоселективного *S*-алкилирования ДГПМТ-ов по-прежнему востребованы.

По нашим данным, 2-замещенные функционализированные аллилбромиды для *S*-алкилирования 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)–тионов (**1**) ранее

Схема 2

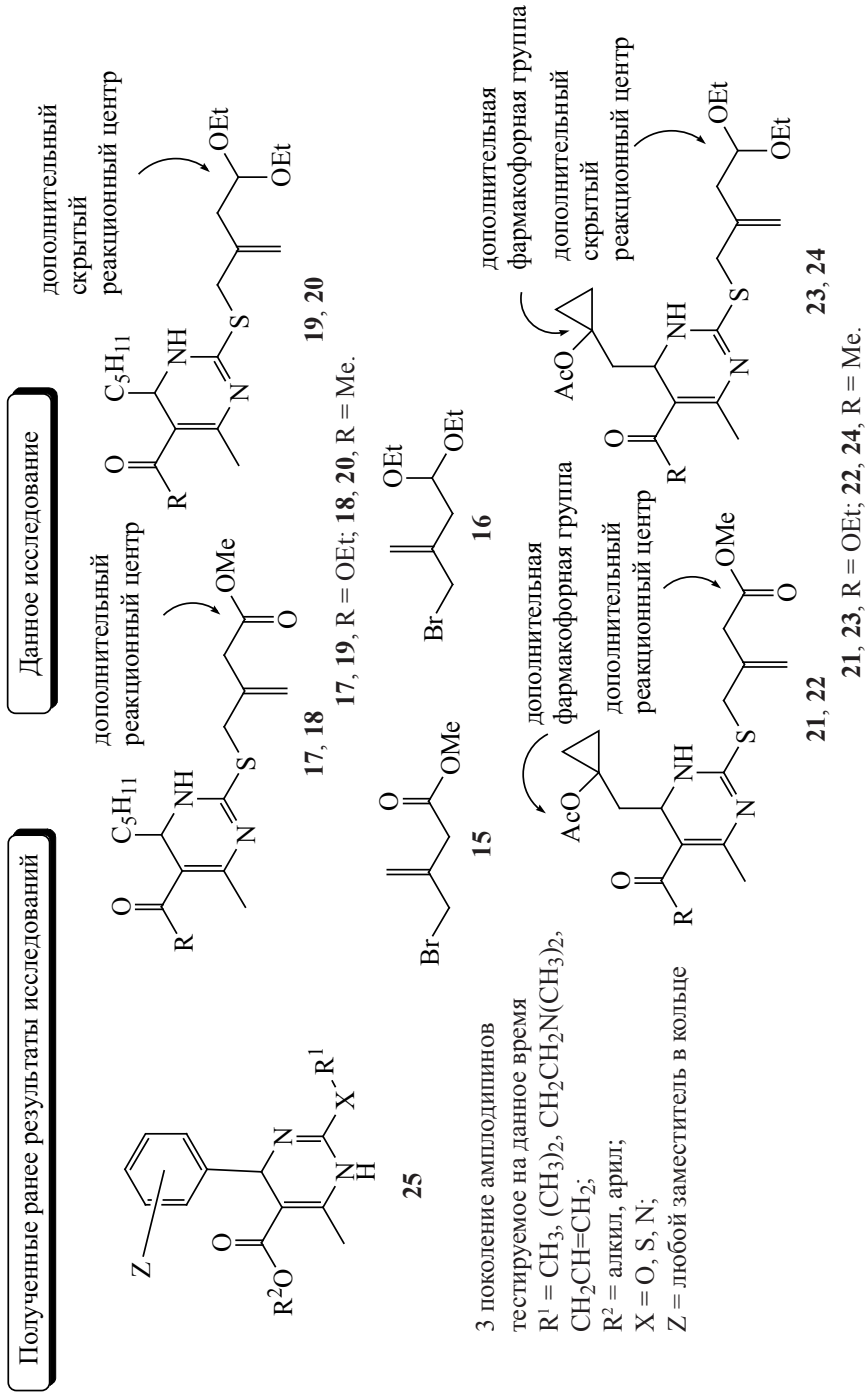
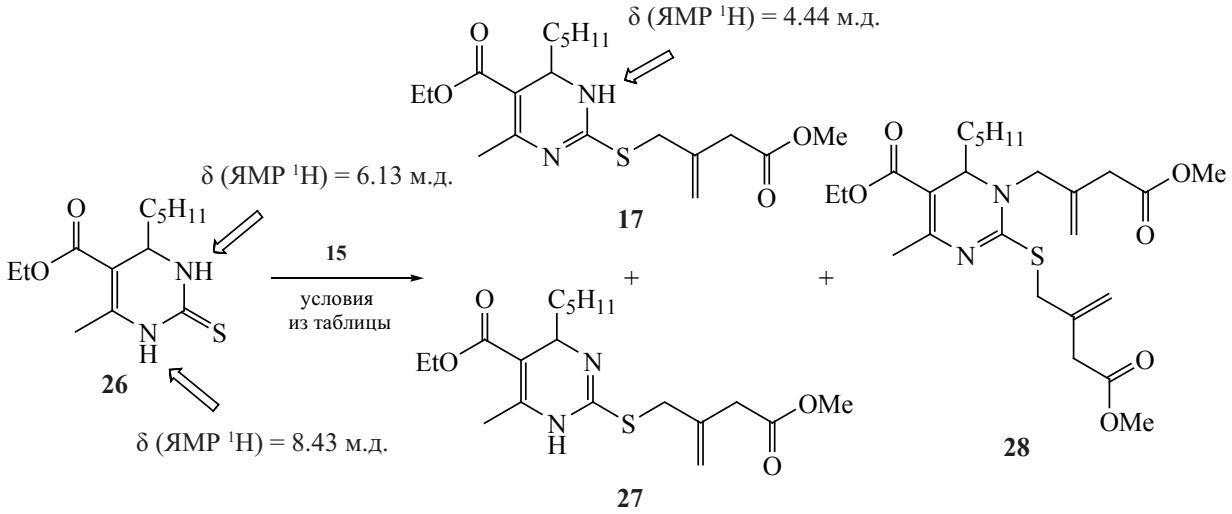

Полученные ранее результаты исследований
Данное исследование
дополнительный скрытый реакционный центр
дополнительный реакционный центр
дополнительная фармакофорная группа
дополнительный скрытый реакционный центр
дополнительный реакционный центр
дополнительная фармакофорная группа
17, 18
17, 19, R = OEt; 18, 20, R = Me.
19, 20
15
16
21, 22
21, 23, R = OEt; 22, 24, R = Me.
23, 24
25
3 поколение амплодипинов
тестируемое на данное время
R1 = CH3, (CH3)2, CH2CH2N(CH3)2,
CH2CH=CH2;
R2 = алкил, арил;
X = O, S, N;
Z = любой заместитель в кольце

Схема 3



не применялись, поэтому цель работы состояла в применении 3-бромметил-3-бутеноата (**15**) и диэтилацеталя 3-бромметил-3-бутеноата (**16**), 2-замещенных аллилбромидов, доступных через циклопропанольные интермедиаты [27, 28], для получения новых гетероциклических соединений за счет региоселективного *S*-аллилирования полученных в нашей исследовательской группе ранее 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-тионов, содержащих остатки алифатических альдегидов [29] (схема 2).

Новые производные 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-тионов **17–24** будут потенциально содержать дополнительный реакционный центр за счет фрагмента аллилбромидов **15**, **16**, дополнительную фармакофорную группу (циклопропанол), сохраняя в базовом фрагменте ядро 3-го поколения амплодипинов **25**, которые тестируются на данный момент как самые перспективные блокаторы кальциевых каналов, для которых надежно установлены правила взаимосвязи структура-активность [12] (схема 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В случае применения модельного субстрата **26** в реакции аллилирования возможно образование 3-х продуктов **17**, **27**, **28** за счет таутомерного равновесия в исходном соединении [1, 14, 30, 31] (схема 3).

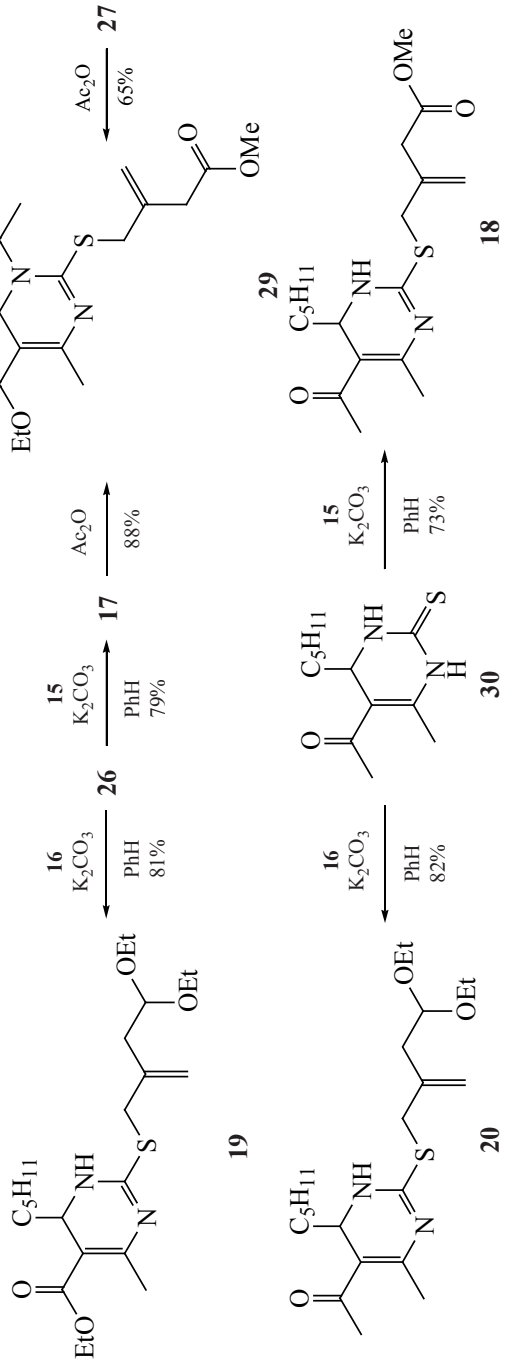
Практически во всех опытах (см. таблицу) образовывалась смесь продуктов **17**, **27**, **28** за счет подвижного таутомерного равновесия. Наилучший результат продемонстрировала система карбонат калия в бензоле при кипячении (опыт 8, см. таблицу). Структура соединений **17** и **27** была подтверждена с помощью спектроскопии ЯМР, сравнением ^{1}H спектров исходного соединения **26** и алкилированных продуктов.

Продукт алкилирования **27** далее был проацилирован при кипячении с уксусным ангидридом по свободному атому азота с целью проведения новой модификации, не описанной в литературе, а также для доказательства существования таутомерного равновесия алкилированных продуктов, которое возможно сместить в сторону одного из них в подходящих условиях (схема 4). Соединение **17** в аналогичных уловиях ацилирования также привело к соединению **29**.

В случае применения диэтилацеталя 3-бромметил-3-бутеналя (**16**) также в найденных условиях был получен алкилированный продукт **19** (схема 4). Замена тиопродукта **26** на кетон **30** также позволило получить алкилированные продукты **18** и **20**.

Возможно проведение уникального аллилирования 2-замещенными функционализированными аллилбромидами **15**, **16** продуктов реакции Биджинелли **31** и **32**, содержащих циклопропанольный фрагмент (схема 5). В спектрах ЯМР ^{1}H продуктов **21–24** наблюдались незначительные следы продуктов аллилирования таутомеров.

Схема 4



Проведено также алкилирование соединения **26** другими активными алкилгалогенидами **33** и **34**, являющимися аналогами аллилбромида **15** эфиром **33** – без кратной связи и кислотой **34** – без кратной связи и с углеродным скелетом, уменьшенным на один атом углерода, что привело к новым продуктам циклического и линейного строения **35** и **36**, соответственно (схема 6).

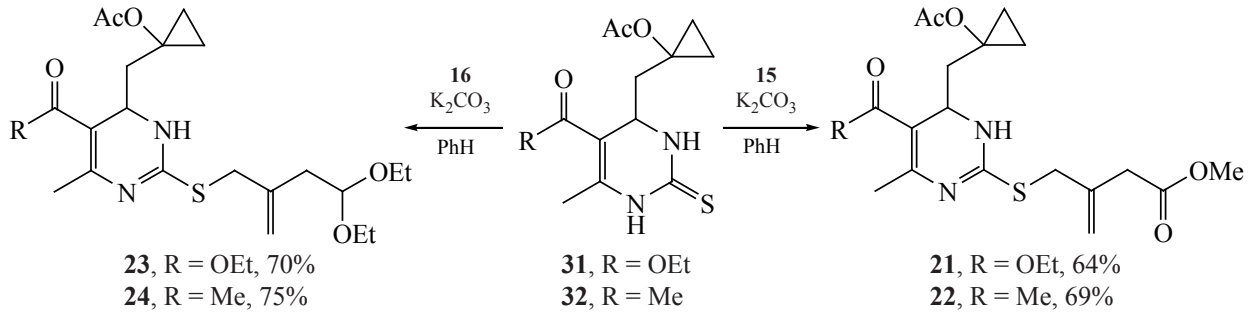
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использованные в ходе работы реактивы и растворители имели квалификацию «чистые» и «чистые для анализа». Оценку индивидуальности синтезируемых веществ и наблюдение за ходом проводимых реакций осуществляли методом ТСХ на пластинках «Sorbfil». В качестве элюента 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 использованием в качестве элюентов смесей тех же растворителей. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C 5–10% растворов синтезированных соединений в дейтерохлороформе ($CDCl_3$) были получены на приборе Bruker Avance-500 (Германия) с рабочей частотой 500 и 125 МГц соответственно. Химические сдвиги измеряли по шкале δ сигнала остаточных протонов дейтерохлороформа (δ 7.26 и 77.16 м.д. для ^{13}C соответственно). ИК спектры веществ записаны в пленке на спектрофотометре Bruker FT-IR Alpha (Германия).

Общая методика *S*-аллилирования ДГПМТ-ов аллилбромидами 15, 16. К раствору 1.0 ммоль соединений **26**, **30–32** в 5 мл абсолютного бензола добавляли 0.21 г (1.5 ммоль) K_2CO_3 и 1.25 ммоль аллилбромида **15** или **16** и кипятили при перемешивании 8 ч. Реакционную смесь разбавляли 20 мл насыщенного водного раствора $NaHCO_3$, продукт реакции из водного слоя экстрагировали EtOAc (3×10 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na_2SO_4. После удаления растворителя при пониженном давлении продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc).

Этил 2-{[2-(2-метокси-2-оксоэтил)проп-2-ен-1-ил]тио}-4-метил-6-пентил-1,4-дигидропири-

Схема 5

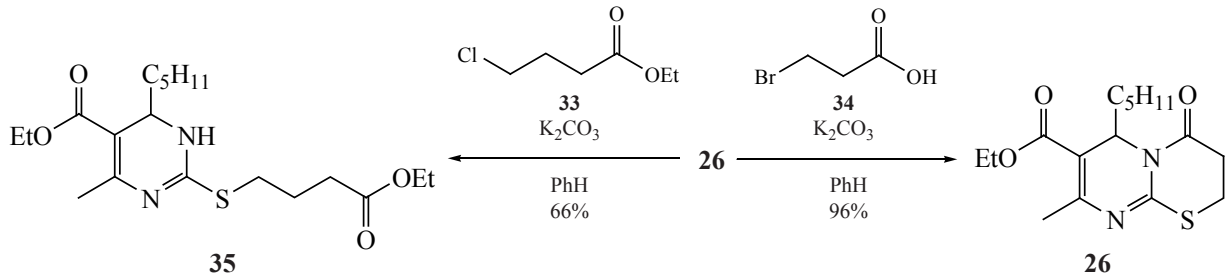


23, R = OEt, 70%
24, R = Me, 75%

31, R = OEt
32, R = Me

21, R = OEt, 64%
22, R = Me, 69%

Схема 6



мидин-5-карбоксилат (17). Выход 0.30 г (79%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3307 сл (N–H), 1737 с (C=O), 1697 с (C=O), 1682 с (C–N), 1649 с (C–N), 1162 с (C–O), 1119 с (C–O), 1080 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.86 т [3H, $(CH_2)_4C\underline{H}_3$, *J* 6.9 Гц], 1.26 т [3H, $C\underline{H}_3CH_2O$, *J* 7.1 Гц], 1.14–1.56 м [8H, $(C\underline{H}_2)_4CH_3$], 2.27 с (3H, CH_3C=), 3.15 д (1H, CH_2C=O, *J* 16.0 Гц), 3.23 д (1H, CH_2C=O, *J* 16.0 Гц), 3.67 д (1H, CH_2S, *J* 14.6 Гц), 3.68 с (3H, MeO), 3.88 д (1H, CH_2S, *J* 14.6 Гц), 4.03–4.22 м [3H, $C\underline{H}(CH_2)_4CH_3$, $CH_3C\underline{H}_2O$], 4.44 уш.с (1H, NH), 5.04 с (1H, CH_2=), 5.28 с (1H, CH_2=). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.0, 14.3, 22.6 (2C), 24.1, 31.6, 36.2, 39.8 (2C), 52.0, 59.6 (2C), 117.9 (2C), 137.7 (3C), 167.0, 171.8. Найдено, %: C 59.70; H 7.87. $C_{19}H_{30}N_2O_4S$. Вычислено, %: C 59.66; H 7.91.

Этил 2-{[2-(2-метокси-2-оксоэтил)проп-2-ен-1-ил]тио}-6-метил-4-пентил-1,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат (27). К раствору 0.14 г (0.5 ммоль) соединений **26** в 5 мл метанола добавляли 0.12 г (0.6 ммоль) аллилбромида **15** и кипятили 12 ч. После удаления растворителя при пониженном давлении продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент –смесь хлороформа и метанола). Выход 0.28 г (74%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3357 сл (N–H), 1734 с (C=O), 1714 с (C=O), 1698 с (C–N), 1662 с (C–N), 1211 с (C–O), 1086 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.87 т [3H, $(CH_2)_4C\underline{H}_3$, *J* 6.7 Гц], 1.30 т [3H, $C\underline{H}_3CH_2O$, *J* 7.1 Гц], 1.12–1.39 м [6H, $(C\underline{H}_2)_3CH_3$], 1.47–1.69 м [2H, $C\underline{H}_2(CH_2)_3CH_3$], 2.53 с (3H, CH_3C=), 3.20–3.43 м (2H, CH_2C=O), 3.69–3.80 м (1H, CH_2S), 3.76 с (3H, MeO), 4.13–4.30 м [3H, CH_2S, $CH_3C\underline{H}_2O$], 4.70 д.д [1H, $C\underline{H}(CH_2)_4CH_3$, J_1 11.6, J_2 6.9 Гц], 5.23 с (1H, CH_2=), 5.64 с (1H, CH_2=). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.0, 14.2, 17.7, 22.4, 23.6, 31.2, 35.7, 36.0, 40.0, 52.3, 52.8, 61.1, 105.9, 120.0, 134.5, 144.2, 162.4, 164.6, 173.6. Найдено, %: C 59.73; H 7.85. $C_{19}H_{30}N_2O_4S$. Вычислено, %: C 59.66; H 7.91.

Общая методика ацилирования соединений 17, 27. Раствор 0.5 ммоль соединений **17** или **27** в 3 мл уксусного ангидрида кипятили 12 ч. Реакционную смесь разбавляли 30 мл насыщенного водного раствора $NaHCO_3$, продукт реакции из водного слоя экстрагировали EtOAc (3×10 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na_2SO_4. После удаления растворителя при пониженном давлении, продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc). Из соединения **17** выход **29** составил 0.19 г (88%), из соединения **27** выход **29** составил 0.14 г (65%).

Этил 1-ацетил-2-{[2-(2-метокси-2-оксоэтил)-проп-2-ен-1-ил]тио}-4-метил-6-пентил-1,6-ди-

гидропиримидин-5-карбоксилат (29). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1738 с (C=O), 1692 с (C=O), 1648 ср (C–N), 1224 с (C–O), 1182 с (C–O), 1072 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.85 т [3H, $(CH_2)_4C\underline{H}_3$, *J* 6.7 Гц], 1.30 т [3H, $C\underline{H}_3CH_2O$, *J* 7.1 Гц], 1.13–1.48 м [8H, $(C\underline{H}_2)_4CH_3$], 2.30 с (3H, CH_3C=), 2.36 с (3H, CH_3C=O), 3.19 с (2H, CH_2C=O), 3.69 с (3H, MeO), 3.96 с (2H, CH_2S), 4.12–4.28 м (2H, $CH_3C\underline{H}_2O$), 5.06 с (1H, CH_2=), 5.20 д.д [1H, $C\underline{H}(CH_2)_4CH_3$, J_1 8.8, J_2 5.0 Гц], 5.27 с (1H, CH_2=). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 13.9, 14.3, 20.7, 22.4, 24.1, 24.3, 31.4, 31.5, 36.7, 40.1, 51.7, 51.9, 60.4, 113.8, 118.5, 137.3, 151.2, 155.6, 166.0, 170.1, 171.3. Найдено, %: C 59.48; H 7.52. $C_{21}H_{32}N_2O_5S$. Вычислено, %: C 59.41; H 7.60.

Этил 2-{[2-(2,2-диэтоксиэтил)проп-2-ен-1-ил]тио}-4-метил-6-пентил-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксилат (19). Выход 0.35 г (81%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3293 сл (N–H), 1697 с (C=O), 1682 с (C=O), 1648 с (C–N), 1246 с (C–O), 1223 с (C–O), 1117 с (C–O), 1059 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.86 т [3H, $(CH_2)_4C\underline{H}_3$, *J* 6.9 Гц], 1.19 т [6H, $(C\underline{H}_3CH_2O)_2CH$, *J* 7.1 Гц], 1.28 т (3H, $C\underline{H}_3CH_2OC$=O, *J* 7.1 Гц), 1.11–1.56 м [8H, $(C\underline{H}_2)_4CH_3$], 2.27 с (3H, CH_3C=), 2.42–2.51 м [2H, $(CH_3CH_2O)_2CHC\underline{H}_2$], 3.44–3.55 м [2H, $(CH_3C\underline{H}_2O)_2$·CH], 3.59–3.72 м [3H, $(CH_3C\underline{H}_2O)_2CH$, CH_2S], 3.87 д (1H, CH_2S, *J* 14.2 Гц), 4.08–4.23 м [3H, $C\underline{H}(CH_2)_4CH_3$, $CH_3C\underline{H}_2OC$=O], 4.43 уш.с (1H, NH), 4.64 т [1H, $(CH_3CH_2O)_2C\underline{H}$, *J* 5.6 Гц], 5.00 с (1H, CH_2=), 5.17 с (1H, CH_2=). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.0, 14.3, 15.2 (2C), 22.6, 24.1, 31.7, 36.3, 37.1, 38.8, 59.6 (2C), 61.4 (2C), 102.0 (3C), 116.5 (2C), 140.5 (2C), 167.0. Найдено, %: C 61.99; H 8.89. $C_{22}H_{38}N_2O_4S$. Вычислено, %: C 61.94; H 8.98.

Метил 3-{[(5-ацетил-4-метил-6-пентил-1,6-дигидропиримидин-2-ил)тио]метил}бут-3-еноат (18). Выход 0.26 г (73%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3247 сл (N–H), 1699 с (C=O), 1636 с (C=O), 1538 с (C–N), 1247 с (C–O), 1163 с (C–O), 1119 с (C–O), 1054 с (C–O), 1025 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.85 т [3H, $(CH_2)_4C\underline{H}_3$, *J* 6.9 Гц], 1.11–1.56 м [8H, $(C\underline{H}_2)_4CH_3$], 2.24 с (3H, CH_3C=), 2.25 с (3H, CH_3C=O), 3.15 д (1H, CH_2C=O, *J* 16.4 Гц), 3.23 д (1H, CH_2C=O, *J* 16.4 Гц), 3.70 с (3H, MeO), 3.77 д (1H, CH_2S, *J* 14.8 Гц), 3.88 д (1H, CH_2S, *J* 14.8 Гц), 4.49–4.55 м [1H, $C\underline{H}(CH_2)_4CH_3$], 5.06 с (1H, CH_2=), 5.30 с (1H, CH_2=). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.0, 22.6, 24.3, 24.3 (2C), 31.7, 36.2, 36.4, 39.8, 51.9 (2C), 118.2 (3C), 137.5 (2C), 171.7, 197.2. Найдено, %: C 61.40; H 7.91. $C_{18}H_{28}N_2O_3S$. Вычислено, %: C 61.33; H 8.01.

1-(2-{[2-(2,2-Диэтоксиэтил)проп-2-ен-1-ил]-тио}-4-метил-6-пентил-1,6-дигидропиримидин-5-ил)этанон (20). Выход 0.32 г (82%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1736 с (C=O), 1635 с (C–N), 1272 с (C–O), 1249 с (C–O), 1161 с (C–O), 1122 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.89 т [3H, $(CH_2)_4C\underline{H}_3$, *J* 6.7 Гц], 1.23 т [6H, $(C\underline{H}_3CH_2O)_2CH$, *J* 7.1 Гц], 1.08–1.59 м [8H, $(C\underline{H}_2)_4CH_3$], 2.33 с (3H, CH_3C=), 2.43 с (3H, CH_3C=O), 2.46–2.56 м [2H, $(CH_3CH_2O)_2CH$·$C\underline{H}_2$], 3.51–3.57 м [2H, $(CH_3C\underline{H}_2O)_2CH$], 3.66–3.73 м [3H, $(CH_3C\underline{H}_2O)_2CH$, CH_2S], 3.83–4.01 м (1H, CH_2S), 4.63 уш.с [1H, $C\underline{H}(CH_2)_4CH_3$], 4.68 т [1H, $(CH_3CH_2O)_2C\underline{H}$, *J* 5.6 Гц], 5.04 с (1H, CH_2=), 5.20 с (1H, CH_2=), 6.22 уш.с (0.5H, NH), 6.63 уш.с (0.5H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.0, 15.2 (2C), 22.5, 24.0, 24.6, 29.0, 31.8, 35.5, 37.0, 38.9, 57.1, 61.3, 61.4, 101.9 (2C), 116.3, 140.1, 149.0, 154.3, 197.7. Найдено, %: C 63.55; H 9.08. $C_{21}H_{36}N_2O_3S$. Вычислено, %: C 63.60; H 9.15.

Этил 6-{[1-(ацетилокси)циклопропил]метил}-2-{[2-(2-метокси-2-оксоэтил)проп-2-ен-1-ил]тио}-4-метил-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксилат (21). Выход 0.27 г (64%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3310 сл (N–H), 1736 с (C=O), 1697 с (C=O), 1648 с (C=O), 1599 ср (C–N), 1218 с (C–O), 1159 с (C–O), 1090 с (C–O), 1019 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.45–0.55 м (1H, $CH_{2\text{циклопроп}}$), 0.72–0.82 м (1H, $CH_{2\text{циклопроп}}$), 0.82–0.95 м (1H, $CH_{2\text{циклопроп}}$), 0.96–1.08 м (1H, $CH_{2\text{циклопроп}}$), 1.27 т (3H, $C\underline{H}_3CH_2O$, *J* 7.1 Гц), 1.45–1.73 м (1H, $CHC\underline{H}_2C$), 1.88–2.12 м (1H, $CHC\underline{H}_2C$), 2.02 с (3H, CH_3C=O), 2.27 с (3H, CH_3C=), 3.14–3.23 м (2H, CH_2CO_2), 3.70 с (3H, MeO), 3.68–3.77 м (1H, CH_2S), 4.00–4.07 м (1H, CH_2S), 4.09–4.24 м (2H, $CH_3C\underline{H}_2O$), 4.39–4.48 м (1H, $C\underline{H}CH_2C$), 5.04 с (1H, CH_2=), 5.25 с (1H, CH_2=), 6.61 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 10.2, 13.3, 14.3, 21.4, 22.8, 36.1, 39.7, 40.1, 48.9, 52.0, 56.5, 59.7, 111.5, 118.2, 130.6, 137.8, 147.7, 159.3, 166.5, 171.6. Найдено, %: C 56.64; H 6.51. $C_{20}H_{28}N_2O_6S$. Вычислено, %: C 56.59; H 6.60.

Метил 3-{[(5-ацетил-6-{[1-(ацетилокси)циклопропил]метил}-4-метил-1,6-дигидропиримидин-2-ил)тио]метил}бут-3-еноат (22). Выход

0.27 г (69%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3258 сл (N–H), 1734 с (C=O), 1628 с (C=O), 1473 с (C–N), 1217 с (C–O), 1159 с (C–O), 1017 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.50–0.60 м (1H, $CH_{2циклопроп}$), 0.76–1.01 м (3H, $CH_{2циклопроп}$), 1.94–2.05 м (1H, CHC$\underline{H}_2$C), 2.00 с [3H, $CH_3C(=O)O$], 2.27 с (3H, CH_3C=), 2.31 с (3H, CH_3C=O), 3.16 д (1H, CH_2CO_2, *J* 15.4 Гц), 3.22 д (1H, CH_2CO_2, *J* 15.4 Гц), 3.67–3.77 м (2H, CH_2S), 3.70 с (3H, MeO), 3.94–4.04 м (1H, C$\underline{H}$CH$_2$C), 4.62 уш.с (1H, NH), 5.07 с (1H, CH_2=), 5.28 с (1H, CH_2=). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 12.9, 14.1, 21.4, 30.6, 36.2, 39.7, 39.9, 41.7, 52.0, 56.7, 65.8, 118.4, 122.5, 137.5, 160.7, 165.0, 171.6, 171.8, 196.3. Найдено, %: C 57.92; H 6.58. $C_{19}H_{26}N_2O_5S$. Вычислено, %: C 57.85; H 6.64.

Этил 6-{[1-(ацетилокси)циклопропил]метил}-2-{[2-(2,2-диэтоксиэтил)проп-2-ен-1-ил]тио}-4-метил-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксилат (23). Выход 0.33 г (70%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3309 сл (N–H), 1747 с (C=O), 1698 с (C=O), 1648 с (C–N), 1219 с (C–O), 1126 с (C–O), 1092 с (C–O), 1054 с (C–O), 1021 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.46–0.51 м (1H, $CH_{2циклопроп}$), 0.73–0.81 м (1H, $CH_{2циклопроп}$), 0.88–0.93 м (1H, $CH_{2циклопроп}$), 0.96–1.04 м (1H, $CH_{2циклопроп}$), 1.19 т [6H, $(C\underline{H}_3CH_2O)_2$·CH, *J* 7.0 Гц], 1.27 т (3H, C$\underline{H}_3$CH$_2$O, *J* 7.1 Гц), 1.50 д.д (1H, CHC$\underline{H}_2$C, J_1 14.8, J_2 11.0 Гц), 1.60–1.76 м (1H, CHC$\underline{H}_2$C), 2.03 с (3H, CH_3C=O), 2.29 с (3H, CH_3C=), 2.38–2.52 м [2H, $(CH_3CH_2O)_2CHC\underline{H}_2$], 3.46–3.52 м [2H, $(CH_3C\underline{H}_2O)_2CH$], 3.59–3.81 м [3H, $(CH_3C\underline{H}_2O)_2CH$, CH_2S], 3.99 д (1H, CH_2S, *J* 13.9 Гц), 4.06–4.23 м (2H, $CH_3C\underline{H}_2OC$=O), 4.40–4.46 м (1H, C$\underline{H}$CH$_2$C), 4.62 д.д [1H, $(CH_3CH_2O)_2C\underline{H}$, J_1 17.3, J_2 11.6 Гц], 4.99 с (1H, CH_2=), 5.15 с (1H, CH_2=), 6.58 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 10.1, 13.3, 14.3, 15.3 (2C), 21.4, 22.9, 36.7, 38.8, 40.2, 48.8, 56.5, 59.7, 61.3, 61.4, 101.9, 104.4, 116.6, 140.3, 156.3, 159.7, 166.6, 171.8. Найдено, %: C 59.02; H 7.65. $C_{23}H_{36}N_2O_6S$. Вычислено, %: C 58.95; H 7.74.

1-[(5-Ацетил-2-{[2-(2,2-диэтоксиэтил)проп-2-ен-1-ил]тио}-6-метил-3,4-дигидропиримидин-4-ил)метил]циклопропил ацетат (24). Выход 0.33 г (75%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3234 сл (N–H), 1746 с (C=O), 1699 с (C=O), 1626 с (C–N), 1540 с (C–N), 1218 с (C–O), 1123 с (C–O), 1053 с (C–O), 1025 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.46–0.54 м (1H, $CH_{2циклопроп}$), 0.74–0.82 м (1H, $CH_{2циклопроп}$), 0.80–0.88 м (1H, $CH_{2циклопроп}$), 0.91–0.99 м (1H, $CH_{2циклопроп}$), 1.19 т [6H, $(C\underline{H}_3CH_2O)_2CH$, *J* 7.0 Гц], 1.87–2.06 м (2H, CHC$\underline{H}_2$C), 2.00 с [3H, $CH_3C(=O)O$], 2.25 с (3H, CH_3C=), 2.29 с (3H, CH_3C=O), 2.40–2.50 м [2H, $(CH_3CH_2O)_2CHC\underline{H}_2$], 3.40–3.53 м [2H, $(CH_3C\underline{H}_2O)_2CH$], 3.57–3.67 м [3H, $(CH_3C\underline{H}_2O)_2CH$, CH_2S], 3.71 д (1H, CH_2S, *J* 13.9 Гц), 3.93 д.д (1H, C$\underline{H}$CH$_2$C, J_1 13.5, J_2 8.8 Гц), 4.57 уш.с (1H, NH), 4.62 т [1H, $(CH_3CH_2O)_2C\underline{H}$, *J* 5.6 Гц], 4.99 с (1H, CH_2=), 5.15 с (1H, CH_2=). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 10.7, 12.9, 15.2 (2C), 21.4 (2C), 30.4, 37.0, 38.8 (2C), 39.8, 56.7, 61.3, 61.4, 101.9, 102.1, 116.1, 140.1, 140.3, 157.7, 171.8, 196.3. Найдено, %: C 60.34; H 7.72. $C_{22}H_{34}N_2O_5S$. Вычислено, %: C 60.25; H 7.81.

Этил 2-[(4-этокси-4-оксобутил)тио]-4-метил-6-пентил-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксилат (35). К раствору 0.07 г (0.25 ммоль) соединения **26** в 3 мл абсолютного бензола добавляли 0.08 г (0.4 ммоль) этил 4-хлорбутаноата (**33**) и 0.06 г (0.4 ммоль) K_2CO_3 и кипятили при перемешивании 24 ч. Реакционную смесь разбавляли 20 мл насыщенного водного раствора $NaHCO_3$, продукт реакции из водного слоя экстрагировали EtOAc (3×10 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na_2SO_4. После удаления растворителя при пониженном давлении, продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc). Выход 0.06 г (66%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3304 сл (N–H), 1733 с (C=O), 1698 с (C=O), 1649 с (C–N), 1260 с (C–O), 1243 с (C–O), 1205 с (C–O), 1162 с (C–O), 1118 с (C–O), 1081 с (C–O), 1022 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.85 т [3H, $(CH_2)_4C\underline{H}_3$, *J* 6.8 Гц], 1.25 т (3H, C$\underline{H}_3$CH$_2$OCOC=, *J* 7.1 Гц), 1.26 т (3H, C$\underline{H}_3$CH$_2$OCOCH$_2$, *J* 7.1 Гц), 1.13–1.58 м [8H, $(C\underline{H}_2)_4CH_3$], 1.83–2.08 м (2H, $CH_2C\underline{H}_2CH_2CO_2$), 2.29 с (3H, CH_3C=), 2.34–2.50 м (2H, CH_2CO_2), 2.87–3.03 м (1H, CH_2S), 3.12–3.27 м (1H, CH_2S), 4.06–4.22 м (4H, $CH_3C\underline{H}_2O$), 4.51 д.т [1H, $C\underline{H}(CH_2)_4CH_3$, J_1 14.6, J_2 7.2 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.0, 14.1, 14.3, 20.1, 22.5, 24.1, 25.0, 30.1, 31.6, 32.7, 36.4, 53.6, 59.9, 60.6, 103.5, 118.3, 137.1, 166.7, 173.2. Найдено, %: C 59.28; H 8.32. $C_{19}H_{32}N_2O_4S$. Вычислено, %: C 59.35; H 8.39.

Этил 8-метил-4-оксо-6-пентил-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-пиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазин-7-карбокси-

лат (36). К раствору 0.14 г (0.5 ммоль) соединения **26** в 5 мл абсолютного бензола добавляли 0.08 г (0.55 ммоль) β-бромпропионовой кислоты (**34**) и 0.08 г (0.55 ммоль) K_2CO_3 и кипятили при перемешивании 24 ч. Реакционную смесь разбавляли 20 мл насыщенного водного раствора $NaHCO_3$, продукт реакции из водного слоя экстрагировали EtOAc (3×10 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na_2SO_4. После удаления растворителя при пониженном давлении продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc). Выход 0.16 г (96%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1698 с (C=O), 1507 с (C–N), 1275 с (C–O), 1230 с (C–O), 1216 с (C–O), 1140 с (C–O), 1117 с (C–O), 1069 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.83 т [3H, $(CH_2)_4C\underline{H}_3$, *J* 6.7 Гц], 1.10–1.34 м [6H, $(C\underline{H}_2)_3CH_3$], 1.28 т (3H, $C\underline{H}_3CH_2O$, *J* 7.1 Гц), 1.35–1.60 м [2H, $C\underline{H}_2(CH_2)_3CH_3$], 2.28 с (3H, CH_3C=), 2.75–2.98 м (2H, CH_2C=O, CH_2S), 3.04–3.26 м (2H, CH_2C=O, CH_2S), 4.10–4.27 м (2H, $CH_3C\underline{H}_2O$), 5.67 д.д [1H, $C\underline{H}(CH_2)_4CH_3$, J_1 7.8, J_2 5.5 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 13.7, 14.2, 21.2, 21.8, 22.3, 24.5, 31.3, 33.5, 36.1, 47.7, 60.2, 110.9, 151.5, 155.5, 165.8, 168.2. Найдено, %: C 59.31; H 7.39. $C_{16}H_{24}N_2O_3S$. Вычислено, %: C 59.23; H 7.46.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые осуществлено *S*-аллилирование 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-тионов, содержащих остаток алифатических альдегидов, 3-бромметил-3-бутеноатом (**15**) и диэтилацеталем 3-бромметил-3-бутеноата (**16**). С высоким выходом получены новые уникальные гетероциклические соединения, имеющие структуру сходную блокаторам кальциевых каналов 3-го поколения.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sandhu S., Sandhu J.S. *Arkivoc*. **2012**, *i*, 66–133. doi 10.3998/ark.5550190.0013.103
2. Putatunda S., Chakraborty A. *C. R. Chim*. **2014**, *17*, 1057–1064. doi 10.1016/j.crci.2013.12.006
3. Nagarajaiah H., Mukhopadhyay A., Moorthy J.N. *Tetrahedron Lett*. **2016**, *57*, 5135–5149. doi 10.1016/j.tetlet.2016.09.047
4. Putatunda S., Chakraborty S., Ghosh S., Nandi P., Chakraborty S., Sen P.C., Chakraborty A. *Eur. J. Med. Chem*. **2012**, *54*, 223–231. doi 10.1016/j.ejmech.2012.04.043
5. Ghosh S., Adhikary A., Chakraborty S., Nandi P., Mohanty S., Chakraborty S., Bhattacharjee P., Mukherjee S., Putatunda S., Chakraborty S., Chakraborty A., Sa G., Das T., Sen P.C. *J. Biol. Chem*. **2012**, *287*, 32881–32896. doi 10.1074/jbc.M112.357889
6. Chang C.C., Cao S., Kang S., Kai L., Tian X., Pandey P., Dunne S.F., Luan C.-H., Surmeier D.J., Silverman R.B. *Bioorg. Med. Chem*. **2010**, *18*, 3147–3158. doi 10.1016/j.bmc.2010.03.038
7. Singh K., Singh S., *Tetrahedron Lett*. **2006**, *47*, 46, 8143–8146. doi 10.1016/j.tetlet.2006.09.039
8. Singh B.K., Mishra M., Saxena N., Yadav G.P., Maulik P.R., Sahoo M.K., Gaur R.L., Murthy P.K., Tripathi R.P. *Eur. J. Med. Chem*. **2008**, *43*, 2717–2723. doi 10.1016/j.ejmech.2008.01.038
9. Matloobi M., Kappe C.O. *J. Comb. Chem*. **2007**, *9*, 275–284. doi 10.1021/cc0601377
10. Singh S., Schober A., Gebinoga M., Groβ G.A. *Tetrahedron Lett*. **2009**, *50*, 1838–1843. doi 10.1016/j.tetlet.2009.02.027
11. Sawant R., Sarode V. *Iran. J. Pharm. Res*. **2011**, *10*, 733–739.
12. Teleb M., Rizk O.H., Zhang F.-X., Fronczek F.R., Zamponi G.W., Fahmy H. *Bioorg. Chem*. **2019**, *88*, 102915. doi 10.1016/j.bioorg.2019.04.009
13. de Fatima A., Braga T.C., Neto L.D.S., Terra B.S., Oliveira B.G.F., da Silva D.L., Modolo L.V. *J. Adv. Res*. **2015**, *6*, 363–373. doi 10.1016/j.jare.2014.10.006
14. Trivedi A.R., Bhuva V.R., Dholariya B.H., Dodiya D.K, Kataria V.B., Shah V.H. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2010**, *20*, 6100–6102. doi 10.1016/j.bmcl.2010.08.046
15. Sawant R.L., Sarode V.I., Jadhav G.D., Wadekar J.B. *Med. Chem. Res*. **2012**, *21*, 1825–1832. doi 10.1007/s00044-011-9700-7
16. Ragab F.A.F., Abou-Seri S.M., Abdel-Aziz S.A., Alfayomy A.M., Aboelmagd M. *Eur. J. Med. Chem*. **2017**, *138*, 140–151. doi 10.1016/j.ejmech.2017.06.026
17. Abdelhamid A.O., Sayed A.R., Zaki Y.H. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem*. **2007**, *182*, 1447–1457. doi 10.1080/10426500701242145

18. Barbosa F.A.R., Siminski T., Canto R.F.S., Almeida G.M., Mota N.S.R.S., Ourique F., Pedrosa R.C., Braga A.L. *Eur. J. Med. Chem*. **2018**, *155*, 503–515. doi 10.1016/j.ejmech.2018.06.026
19. Rana K., Kaur B., Kumar B. *Ind. J. Chem*. **2004**, *43*, 1553–1557.
20. Karade N.N., Gampawar V.S., Tale N.P., Kedar S.B. *J. Heterocycl Chem*. **2010**, *47*, 740–744. doi 10.1002/jhet.389
21. Wang L., Ma Z.-G., Wei X.-J., Meng Q.-Y., Yang D.-T., Du S.-F., Chen Z.-F., Wu L.-Z., Liu Q. *Green Chem*. **2014**, *16*, 3752–3757. doi 10.1039/C4GC00337C
22. Rasheeth A., Yogeswari G., Huq C. *J. Ind. Chem. Soc*. **2009**, *86*, 950–953.
23. Maddila S., Jonnalagadda S.B. *Arch. Pharm*. **2012**, *345*, 163–168. doi 10.1002/ardp.201100133
24. Al-Masoudi N.A., Al-Salihi N.J., Marich Y.A., Markus T. *J. Fluorescence*. **2016**, *26*, 31–35. doi 10.1007/s10895-015-1695-x
25. Salem M.A.I., Marzouk M.I., Salem M.S., Alshibani G.A. *J. Heterocycl. Chem*. **2016**, *53*, 545–557. doi 10.1002/jhet.2358
26. Bhatia S.K., Samdhian V., Kaur B. *J. Heterocycl. Chem*. **2018**, *55*, 935–942. doi 10.1002/jhet.3121
27. 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
28. Минеева И.В., Кулинкович О.Г. *ЖОрХ*. **2009**, *45*, 1634–1643. [Mineeva I.V., Kulinkovich O.G. *Russ. J. Org. Chem*. **2009**, *45*, 1623–1632.] doi 10.1134/S1070428009110086
29. Минеева И.В., Фалетров Я.В., Шкуматов В.М. *Тезисы докл. XXVII симпозиума «Биоинформатика и компьютерное конструирование лекарств»*. 5–7 апреля 2021, Москва, Россия, 85. doi 10.18097/BCADD2021
30. Zhu X.-F., Shi D.-Q. *J. Heterocycl. Chem*. **2011**, *48*, 572–576. doi 10.1002/jhet.390
31. Sujayev A., Garibov E., Taslimi P., Gulcëin I., Gojayeva S., Farzaliyev V., Alwasel S.H., Supuran C.T. *J. Enz. Inhib. Med. Chem*. **2016**, *31*, 1531–1539. doi 10.3109/14756366.2016.1156104

Application of 2-Substituted Functionalized Allyl Bromides for *S*-Functionalization of 3,4-Dihydropyrimidine-2(1*H*)-thiones

I. V. Mineyeva[a, *] 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 October 24, 2021; revised November 11, 2021; accepted November 14, 2021

For the first time, *S*-allylation of 3,4-dihydropyrimidine-2(1*H*)-thions, containing the residue of aliphatic aldehydes and в-hydroxycyclopropane aldehydes, with 2-substituted functionalized allyl bromides, available through cyclopropanol intermediates, was carried out. New unique heterocyclic compounds with a structure similar to the 3rd generation calcium channel blockers have been obtained in a high yield.

Keywords: methyl 3-bromomethyl-3-butenoate, 2-(bromomethyl)-4,4-diethoxybut-1-ene, *S*-allylation reaction, 3,4-dihydropyrimidine-2(1*H*)-thions, multicomponent reactions, aliphatic and в-hydroxycyclopropane aldehydes