

ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД  
"УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ"

*На правах рукопису*

**КОЛОМЄЙЦЕВ  
ДМИТРО ОЛЕГОВИЧ**

УДК 547.835.867

**ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ НА ОСНОВІ ТІЄНО[2,3-d]ПРИМІДИНІВ**

02.00.03 – органічна хімія

**ДИСЕРТАЦІЯ**

на здобуття наукового ступеня **кандидату хімічних наук**

Науковий керівник

**МАРКОВ Віктор Іванович**

доктор хімічних наук

професор

Дніпро 2016

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	4
ВСТУП.....	5

### РОЗДІЛ 1

1 Синтез та хімічні властивості тієнопіримідинів (літературний огляд).....	10
Вступ.....	10
1.1 Синтез тієно[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-онів циклізацією 2-[N-R- (тіо)уреїдо]-3-карбетокситіофенів.....	11
1.1.1 Синтез 2-[N-R-(тіо)уреїдо]-3-карбетокситіофенів.....	11
1.1.2 Синтез N <sup>3</sup> -заміщених тієно[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-онів.....	13
1.2 Синтез тієно[2,3- <i>d</i> ]-піримідин-4-тіо(селено)нів циклізацією 2-[N-ацитіо(селено)уреїдо]-3- карбетокситіофенів.....	16
1.2.1 Синтез 2-[N-ацитіо(селено)уреїдо]-3-карбетокситіофенів.....	16
1.2.2 Синтез N <sup>3</sup> - <i>H</i> -тієно[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-тіо(селено)нів.....	17
1.2.3 Циклізація 2-[N-ацил(арил)тіоуреїдо]-3-карбетокситіофенів в кислотному середовищі.....	19
1.2.4 Інші методи одержання тієно[2,3- <i>d</i> ]піримідинів на основі похідних 2-амінотіофену.....	20
1.2.5 Синтез тієно[2,3- <i>d</i> ]піримідинів з похідних піримідину.....	26
1.3 Хімічні властивості тієно[2,3- <i>d</i> ]піримідинів.....	30
1.3.1 Реакції похідних тієно[2,3- <i>d</i> ]піримідину з нуклеофільними реагентами .....	30
1.4 Реакції похідних тієно[2,3- <i>d</i> ]піримідину з електрофільними реагентами.....	33

### РОЗДІЛ 2

2.1	Похідні тієно[2,3-d]піримідинів.....	38
	Експериментальна частина.....	45
2.2	Алкіл(гетери)заміщені тієно[2,3-d]піримідин-4(3 <i>H</i> )оксо(тіо, селен)онів та їх біологічна активність.....	50
	Експериментальна частина.....	70
<b>РОЗДІЛ 3</b>		
3.1	Перегрупування Дімроту у синтезі заміщених циклопента- (гекса-)-[4,5] [2,3:4,5]піримідо[1,6-b][1,2,4]триазинів.....	77
	Експериментальна частина.....	90
3.2	Одностадійний метод синтезу похідних триазинів при реакції з електрофільними реагентами.....	98
	Експериментальна частина.....	117
	ВИСНОВКИ.....	126
	ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ.....	127

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,  
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

ДМДА	диметиловий естер ацетилендикрбонової кислоти		
ДМСО	диметилсульфоксид		
ДМФА	диметилформамід		
ІЧ	інфрачервона спектроскопія		
МБцК	мінімальна бактеріцидна концентрація		
МБсК	мінімальн бактеріостатична концентрація		
МФцК	мінімальна фунгіцидна концентрація		
МФсК	мінімальна фунгістатична концентрація		
НЕП	неподілена електронна пара		
РСА	рентгеноструктурний аналіз		
ТШХ	тонкошарова хроматографія		
PARP-1	poly(ADP-ribose)	polymerase-1	(полі(АДФ-рибоза)полімераза-1)
TEA	триетиламін		
FAB	fast atom bombardment (бомбардування швидкими атомами)		
DFT	density functional theory		
NBO	natural bond orbital		

## ВСТУП

**Актуальність дослідження:** Одним з найбільш перспективних підходів до створення нових лікарських засобів є синтез молекул близьких за структурою до тих природних речовин, що відіграють ключову роль у певних біохімічних процесах. Це значною мірою відноситься до різноманітних конденсованих гетероциклічних систем із ядром піримідину. Незважаючи на те, що хімію конденсованих піримідинів вивчають багато років, інтенсивність дослідження властивостей відомих та пошук методів синтезу нових сполук цього класу лише зростає. На сьогодні відома значна кількість піримідинів, анельованих різноманітними гетероциклами. Серед них особливо виділяються тієно[2,3-d]піримідини як вихідні сполуки для комбінаторного синтезу бібліотек речовин. З одного боку, за участю тієно[2,3-d]піримідинів відомо багато реакцій, у тому числі і багатокomпонентних, які дозволяють синтезувати речовини поліфункціонального характеру, що вкрай важливо для комбінаторної хімії через велику кількість точок варіації. Багато із синтезованих тієно[2,3-d]піримідинів активно досліджуються через високу біологічну активність. Але існує проблема, що не всі синтетичні методики є адаптованими до потреб комбінаторного синтезу. Тому встановлення таких умов синтезу, які б дозволяли залучати різноманітні субстрати та мінімізувати вплив характеру замісників на проходження реакцій, проводити реакції у м'яких умовах за короткий час з високим виходом і бажано без виділення проміжних інтермедіатів є важливим завданням органічного синтезу.

Враховуючи наведене і практичну значимість тієно[2,3-d]піримідинів, розробка методів їх синтезу, встановлення нових напрямків реакцій їх подальшого анелювання взаємодією з різними електрофільними реагентами, а також дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей синтезованих сполук є актуальною задачею сучасної органічної хімії.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:** Робота є складовою частиною наукових досліджень, які виконуються згідно планів

Міністерства освіти і науки України за держбюджетною темою “Нові синтетичні методи дизайну нітроген- та сульфурвмісних біологічно-активних сполук” (№ держреєстрації 0115U003159).

**Мета і задачі дослідження:** Метою роботи є розробка нових ефективних методів одержання анельованих нітрогенвмісних гетероциклічних систем на основі похідних тієно[2,3-*d*]піримідинів, дослідження властивостей, а також з’ясування перспектив їх використання.

Для досягнення поставленої мети потрібно було вирішити наступні завдання:

- розробити ефективні методики синтезу тіо(селено)похідних тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3Н)-онів, модифікувати їх за допомогою реакції алкілування та провести пошук областей їх практичного використання;
- встановити основні напрямки алкілування тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3Н)-онів та їх сульфур- і селенопохідних, обґрунтувати їх;
- дослідити взаємодію похідних 4-хлортієно[2,3-*d*]піримідину з амінокислотами та гідразиногідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідинів з електрофільними реагентами (2,4-дикетоестерами, етилпіруватом, ацетилендикарбоновим естером і іншими реагентами);
- дослідити вплив замісників у молекулах 2,4-діоксобутаноатів на селективність внутрішньомолекулярної рециклізації;
- встановити будову синтезованих сполук.

**Об’єкт дослідження:** похідні тієно[2,3-*d*]піримідинів, анельовані похідні 1,2,4-триазинів, рециклізації, подібні перегрупуванню Дімрота.

**Предмет дослідження:** реакції синтезу та трансформації тієно[2,3-*d*]піримідинів з утворенням нових анельованих нітрогенвмісних гетероциклічних систем і їх подальші перетворення.

**Методи дослідження:** Для досягнення поставленої мети були використані наступні методи: хімічний синтез, тонкошарова хроматографія, елементний та рентгеноструктурний аналіз, ІЧ-, ЯМР-<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, мас-

спектрометрія та квантово-хімічні розрахунки (метод DFT в базисному наборі атомних функцій def2-TZVPP за допомогою програмного комплексу PC GAMESS 7.0)

**Наукова новизна отриманих результатів.** В дисертації вперше:

– одержано низку гетероциклічних систем: тієно[2',3':4,5]піримідо[1,6-b][1,2,4]триазинів, бензотієно[3,2-e][1,2,4]триазоло[1,5-c]піримідинів, бензотієно[2,3:4,5]піримідо[6,1-b]хіназолінів.

– встановлено, що алкілування тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-онів завжди відбувається по атому N<sup>3</sup> піримідинового кільця внаслідок утворення найбільш термодинамічно вигідних сполук, тоді як відповідних 4(3H)-тіонів та 4(3H)-селенонів – по найбільш нуклеофільним атомам Сульфуру чи Селену;

– у результаті селективної гетероциклізації гідразиногогідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідинів заміщеними 2,4-діоксобутаноатами отримано циклопента(гекса)[4,5]тієно[2,3:4,5]піримідо[1,6-b][1,2,4]триазини. Показано можливість використання даної реакції з широким набором замісників та нове застосування етилових естерів ацилпіровиноградних кислот в органічному синтезі;

– встановлено, що взаємодія гідразиногогідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідинів з ангідридами дикарбонових кислот не приводить до перегрупування циклу. В реакції з малеїновим ангідридом одержано похідні 2-(3-оксо-3,4,9,10,11,12-гексагідро-2H-бензо[4',5']тієно[2',3':4,5]піримідо[6,1-c][1,2,4]триазин-4-іл)оцтової кислоти, а при взаємодії із похідними фталевого ангідриду – 2-(5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діони;

– запропоновано та обґрунтовано механізм синтезу перспективних похідних 1,2,4-триазинів та 1,2,4-триазолів з вихідних

гідразиногодро[1]бензотієно[2,3-d]піримідинів у кислому середовищі. У запропонованому механізмі ключовою стадією є розкриття протонованого піримідинового циклу внаслідок взаємодії  $nN^1 \rightarrow \sigma^*_{C-N(3)}$ , якій сприяє як паралельне розташування неподіленої пари електронів атома  $N^1$  і  $\sigma$ -зв'язку  $C-N^3$ , так і висока нуклеофільність атома  $N^1$ ;

**Практичне значення отриманих результатів:**

– розроблено препаративні методики синтезу ряду практично корисних гетероциклічних систем, які містять у своєму складі піразольний, триазольний або триазиновий фрагменти разом з тієнопіримідиновим. При проведенні мікробіологічних досліджень знайдено сполуки, які проявляють бактерицидні властивості проти *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* і *Mycobacterium Luteum* і фунгістатичну активність проти *Aspergillus Nige*. Серед одержаних продуктів відібрано сполуки для тестування антимікробної активності на клітинах.

**Особистий вклад автора** полягає у пошуку, аналізі та систематизації літературних даних, проведенні експериментів з синтезу більшості вихідних та цільових сполук, дослідженні закономірностей перебігу реакцій і оптимізації умов взаємодій, ідентифікації отриманих сполук, участі в обговоренні та узагальненні одержаних результатів, написанні публікацій, дисертації і автореферату.

Поставлення цілей, обговорення експериментальних результатів та їх інтерпретація, а також формулювання основних теоретичних положень і висновків виконано спільно із науковим керівником проф., д.х.н. Марковим В. І.

Автор висловлює щирю подяку к. фарм. н., доценту Астахіній В. О. та к.х.н., асистенту Варениченко С. А. за допомогу у проведенні окремих експериментів та обговоренні їх результатів, а також д. фарм. н., професору Коваленко С. І. (Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя) за надання вихідних реагентів для дослідження. Квантово-хімічні розрахунки виконані к.х.н., асистентом Куцик-Савченко Н. В., мас-

спектрометричні дослідження проведено к.х.н. Мазепою О. В. (Фізико-хімічний інститут ім. А. В. Богатського НАНУ, м. Одеса). Рентгеноструктурний аналіз виконано к.х.н. Шишкіною С. В. («Інститут монокристалів» НАН України, м. Харків).

**Апробації результатів дисертації.** Результати роботи представлені на міжнародних і національних конференціях: XXI Journées Jeunes Chercheurs (Montpellier, 2014); 22<sup>nd</sup> Young Research Fellows Meeting (Paris, 2015); VII International Conference: Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (Kharkov, 2015); Всеукраїнській студентській науковій конференції з міжнародною участю (Дніпропетровськ, 2015); VIII Всеукраїнській конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімічні проблеми сьогодення» (Вінниця, 2016); XIV Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії (Дніпропетровськ, 2016); XXIV Українській конференції з органічної хімії (Полтава, 2016);

**Публікації.** Результати дисертації опубліковано у 12 наукових працях, в тому числі у 2 статтях у журналах, що входять до наукометричних баз даних, у 3 статтях у журналах, що включені до переліку наукових фахових видань України і 7 тезах доповідей у матеріалах міжнародних та всеукраїнських конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних літературних джерел (86 найменувань), містить 15 таблиць та 13 рисунків. Загальний обсяг роботи складає 136 сторінок.

# РОЗДІЛ 1

## СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТІЄНОПІРИМІДИНІВ

(літературний огляд)

### ВСТУП

Серед великої кількості відомих гетероциклічних біциклічних систем особливе місце займають тіофени, конденсовані з піримідиновим та тіазиновим циклами, які вважаються аналогами сполук природного походження пуринового ряду. Найбільш дослідженим класом є тієнопіримідини, велика кількість яких мають біологічно активні властивості. Достатньо дослідженими є трициклічні конденсовані похідні, в яких присутні два атоми Сульфуру та два атоми Нітрогену тіазолотієнопіримідини, які також є об'єктами біологічних досліджень [1-6].

У тієнопіримідинах кожен з гетероциклічних фрагментів здатний до хімічних модифікацій, які можуть приводити до утворення нових важливих поліконденсованих гетероциклічних систем на основі піримідину. Маючи два атоми Нітрогену в піримідиновому кільці, тієно[2,3-d]піримідини відносяться до 1,3-бензодіазинової циклічної системи. Притаманна таким системам  $\pi$ -електронна дефіцитність і визначає основні хімічні властивості. Глибоке дослідження тієно[2,3-d]піримідинів почалось близько 40 років тому. Тоді й було запропоновано прості методи синтезу вихідних субстратів для отримання тієно[2,3-d]піримідинової системи. В літературі існує велика кількість повідомлень про створення, хімічні й біологічні властивості системи тієно[2,3-d]піримідину та її ізомерних аналогів [7-12].

#### **Методи синтезу тієно[2,3-d]піримідинів**

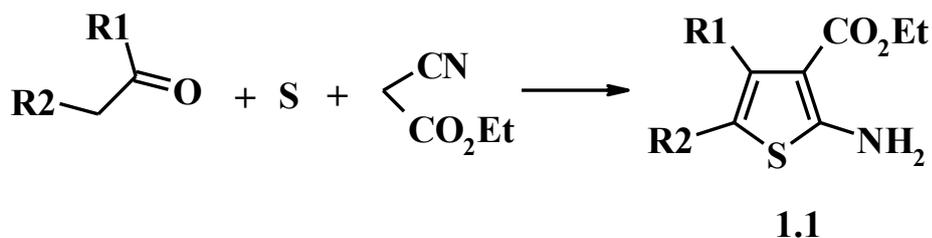
Методи синтезу тієно[2,3-d]піримідинів умовно можна поділити на дві групи, які відрізняються вихідними реагентами:

1. Вихідними реагентами є похідні тіофену.
2. Вихідними реагентами є сполуки піримідинового ряду.

## 1.1 Синтез тієно[2,3-d]піримідин-4-онів циклізацією 2-[N-R-(тіо)уреїдо]-3-карбетокситіофенів

### 1.1.1 Синтез 2-[N-R-(тіо)уреїдо]-3-карбетокситіофенів

Необхідними для одержання 2-[N-R-(тіо)уреїдо]-3-карбетокситіофенів **1.2**, **1.3** є похідні 2-амінотіофену **1.1**. Останні було отримано за класичною реакцією Гевальда [13-15, 16], виходячи з карбонільних сполук, етилового естеру малонової кислоти та елементарної сірки в умовах основного каталізу (схема 1.1).



(1.1)

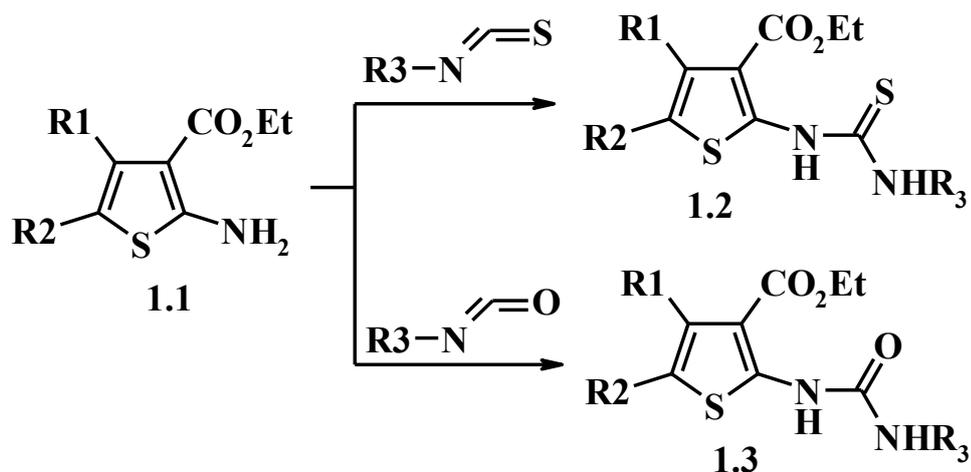


2-Амінотіофени **1.1** одержували в етиловому спирті, використовуючи морфолін, піперидин чи діетиламін в якості каталізаторів [7, 17] (схема 1.1). Застосування цих основ замість описаних [13] піперазину та триетиламіну дозволило: по-перше, значно спростити хімічний процес (а саме: проводити реакцію при кімнатній температурі і тим самим уникнути процесу нагрівання реакційної суміші (70-80°C [13]), який часто супроводжується осмоленням); по-друге, підвищити на 15-20% вихід амінотіофенів **1.1**.

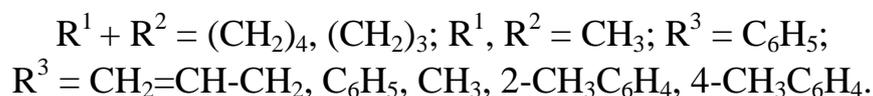
В літературі [15, 18] широко досліджено можливі механізми реакції Гевальда; також описано її сучасні модифікації зокрема, відзначено [19], що при використанні в якості середовища тетрафлуороборатів *N,N*-діалкілімідазолу та при використанні діацетату етилендіаміну в якості

каталізатора умови реакції Гевальда значно пом'якшуються, що дає змогу досягнути високих виходів амінотіофенів **1.1** при використанні активних карбонільних компонентів (аліфатичних альдегідів, ацетону, тощо).

На наступній стадії амінотіофени **1.1** вступають в реакцію з ізотіоціанатами чи ізоціанатами, яка призводить до утворення цільових 2-[*N*-(тіо)уреїдо]-3-карбетокситіофенів **1.2**, **1.3** (схема 1.2).



(1.2)



Так, тіоуреїдні похідні **1.2** легко утворюються при взаємодії амінотіофенів **1.1** із арил(алкіл)ізотіоціанатами в спиртовому середовищі [20, 21, 22, 23, 24] (схема 1.2). Спроба здійснити реакцію амінотіофенів **1.1** із фенілізоціанатом в аналогічних вищеописаних для ізотіоціанатів умовах не привела до очікуваного результату. При різних умовах синтезу (температура, розчинник) вдалось встановити, що найкращий вихід для сполук **1.3** (80-90%) спостерігається при кип'ятінні амінотіофенів **1.1** з фенілізоціанатом в абсолютному бензені чи толуені [25, 26]. Сполуки **1.2**, **1.3** є кристалічними речовинами, які мають чіткі температури плавлення; їх будова підтверджена даними ІЧ, УФ спектроскопії, спектрів ЯМР <sup>1</sup>Н та елементним аналізом.

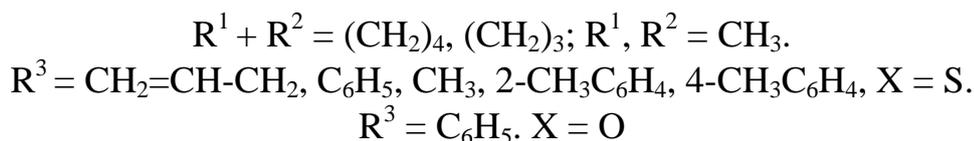
### 1.1.2 Синтез N<sup>3</sup>-заміщених тієно[2,3-*d*]піримідин-4-онів

Було запропоновано зручний метод синтезу 2-тіо-3-*R*-тієно[2,3-*d*]піримідинів **1.4**, виходячи з відповідних (тіо)сечовин **1.2**, **1.3**.

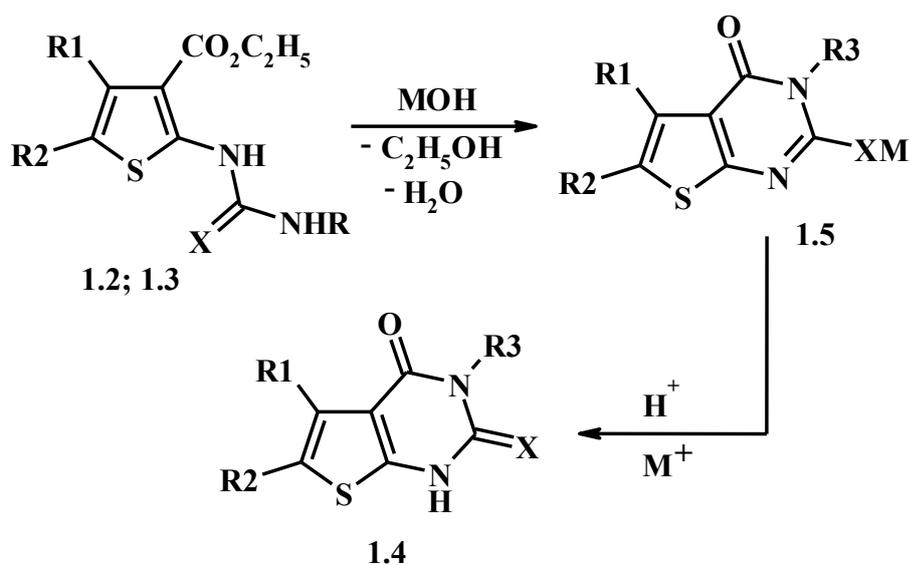
Так, було проведено реакцію циклізації в середовищі ДМСО при нагріванні до 130°C протягом 5 годин (схема 1.3).



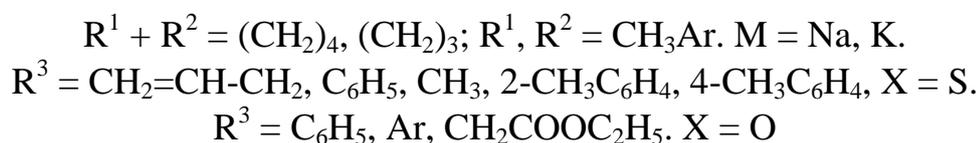
(1.3)



Вихід 2-тіо-3-*R*-тієно[2,3-*d*]піримідинів **1.4**, отриманих за схемою 1.3, складав близько 16%. Більш зручним у виконанні методом синтезу 2-тіо-3-*R*-тієно[2,3-*d*]піримідинів **1.4** є циклізація (тіо)сечовин **1.2**, **1.3** у лужному середовищі (схема 1.4). Даний метод забезпечує високі виходи цільових тієнопіримідинів **1.4** та дає можливість на проміжній стадії отримувати спектрально чисті солі тієнопіримідину **1.5** [27-32]. Так, було показано, що при дії гідроксиду калію (натрію) у водно-спиртовому середовищі на сполуки **1.2**, **1.3** утворюються солі 2-[*N*-(тіо)уреїдо]-3-меркапто-3-*R*-тієно[2,3-*d*]піримідину **1.5** з виходом близько 80%, які кількісно можна перевести у відповідні тієнопіримідини **1.4** дією оцтової чи соляної кислоти (схема 1.4).

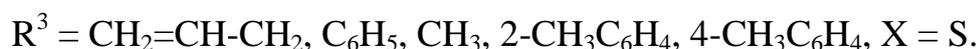
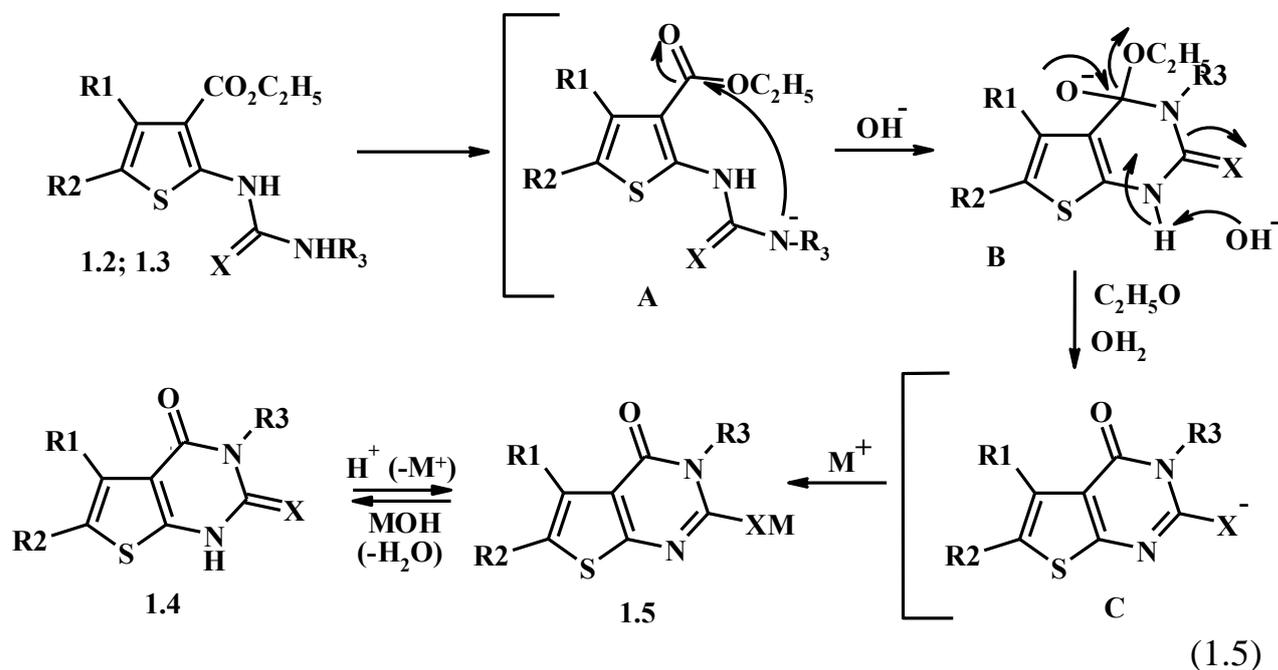


(1.4)

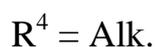
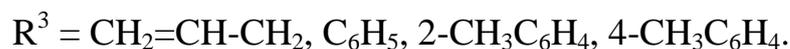
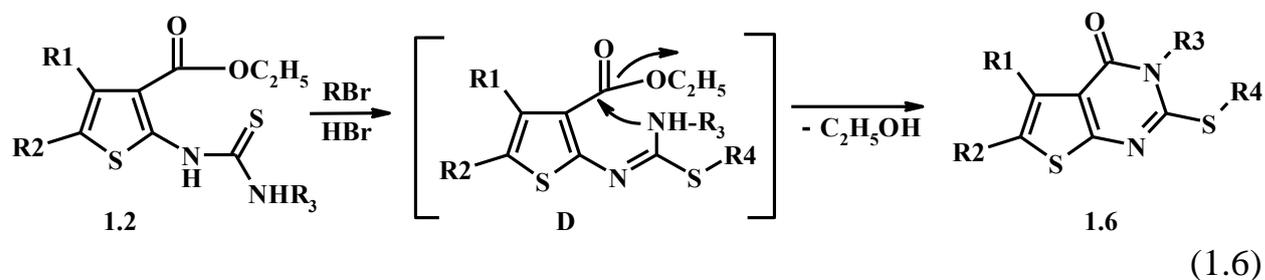


Було розроблено загальну методику циклізації 2-[N-(тіо)уреїдо]-3-карбетокситіофенів **1.2**, **1.3**, яка дозволила одержувати спектрально чисті взірці калієвих та натрієвих солей 2-меркапто-3-R-тієно[2,3-*d*]піримідину **1.5** з практично кількісними виходами. З цією метою досліджено умови циклізації, зокрема, вплив органічних розчинників, в яких продукти циклізації (солі **1.5**) нерозчинні або малорозчинні [20, 27]. Так, було вивчено вплив наступних розчинників: діоксан, бензен, етилацетат, толуен, диметилсульфоксид. Найкращі результати отримано у випадку використання діоксану. Циклізацію 2-[N-(тіо)уреїдо]-3-карбетокситіофенів **1.2**, **1.3** (схема 1.5) можна представити наступним чином: на першій стадії при дії сильної основи (гідроксид калію чи натрію) відбувається елімінування (тіо)уреїдного атому Гідрогену з утворенням аніону (А). Потім реалізується внутрішньо-молекулярна атака електрофільного естерного Карбону негативно зарядженим атомом Нітрогену, яка призводить до утворення піримідинового кільця (В). На наступній стадії в результаті електронних ефектів елімінується етоксильна група і в лужному середовищі утворюється (ті)олят-аніон (С) у

вигляді солей лужних металів **1.5**, яким характерна (ті)ольна структура (схема 1.5).



Дією на солі **1.5** оцтової чи соляної кислот отримують відповідні 2-тіо-3-R-тієно[2,3-d]піримідини **1.4** (схема 1.6), яким притаманна (ті)она будова. Будову сполук **1.4**, **1.5** підтверджено даними ІЧ та УФ спектроскопії та спектрами ЯМР  $^1\text{H}$ .

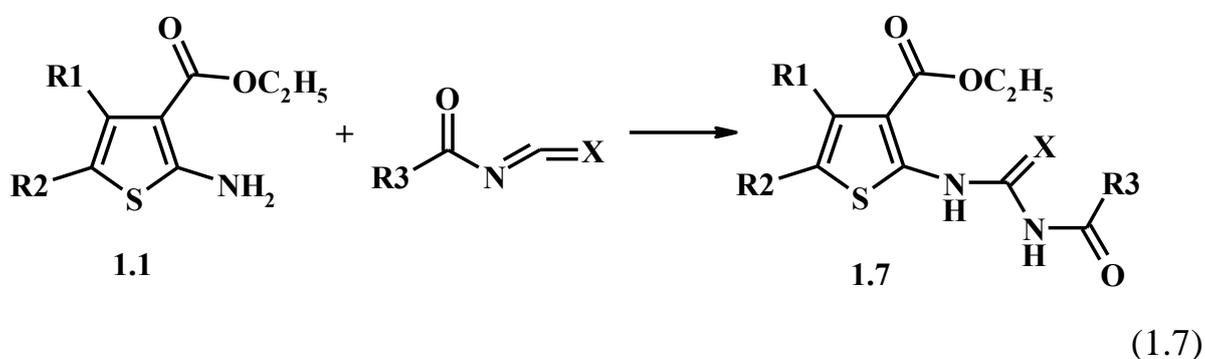


На основі закономірностей описаних вище перетворень було розроблено метод прямого синтезу тіопохідних 3-R-тієно[2,3-*d*]піримідину **1.6** шляхом алкілування 2-[*N*-(тіо)уреїдо]-3-карбетокситіофенів **1.2**, оминаючи стадію утворення солей **1.5** (схема 1.6) [33].

## 1.2 Синтез тієно[2,3-*d*]-піримідин-4-тіо(селено)нів циклізацією 2-[*N*-ацилтіо(селено)уреїдо]-3-карбетокситіофенів

### 1.2.1 Синтез 2-[*N*-ацилтіо(селено)уреїдо]-3-карбетокситіофенів

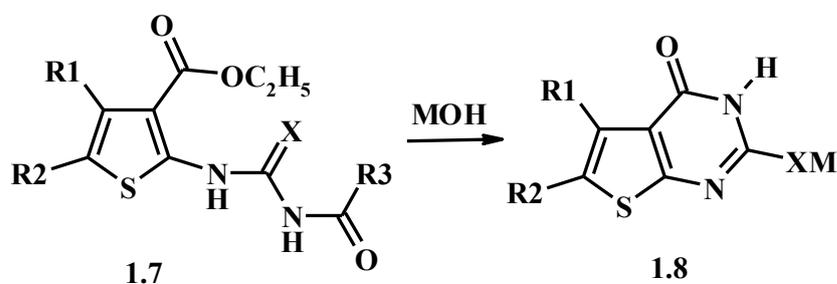
Показано, що 2-[*N*-ацилтіо(селено)уреїдо]-3-карбетокситіофени **1.7** легко утворюються при взаємодії амінотіофенів **1.1** з бензоїлізотіо(селено)ціанатами та з циннамоїлізотіо(селено)ціанатами (схема 1.7). В якості розчинника використовували ацетон чи абсолютний бензен [34-41].



Реакцію проводили при різних температурних режимах протягом однієї години. Було встановлено, що взаємодія амінотіофенів **1.1** з ацилізотіоціанатами проходить в більш м'яких умовах та з більш високими виходами кінцевих продуктів (78-94%) в порівнянні з реакцією із ацилізоселеноціанатами (вихід кінцевих продуктів складає близько 50%).

### 1.2.2 Синтез $N^3$ -*H*-тієно[2,3-*d*]піримідин-4-тіо(селено)нів

Було проведено дослідження циклізації синтезованих похідних 2-[*N*-ацитіо(селено)уреїдо]-3-карбетокситіофену **1.7** [34-41]. Так, нагрівання сполук **1.7** з 2-ох кратною кількістю гідроксиду калію (натрію) в середовищі етилового спирту протягом двох годин приводить до утворення калієвих солей  $N^3$ -*H*-тієно[2,3-*d*]піримідин-4-тіо(селено)нів **1.8** (схема 1.8). Таким чином, в результаті описаних вище досліджень було запропоновано препаративний метод отримання незаміщених в третьому положенні похідних тієно[2,3-*d*]-піримідину **1.8**.

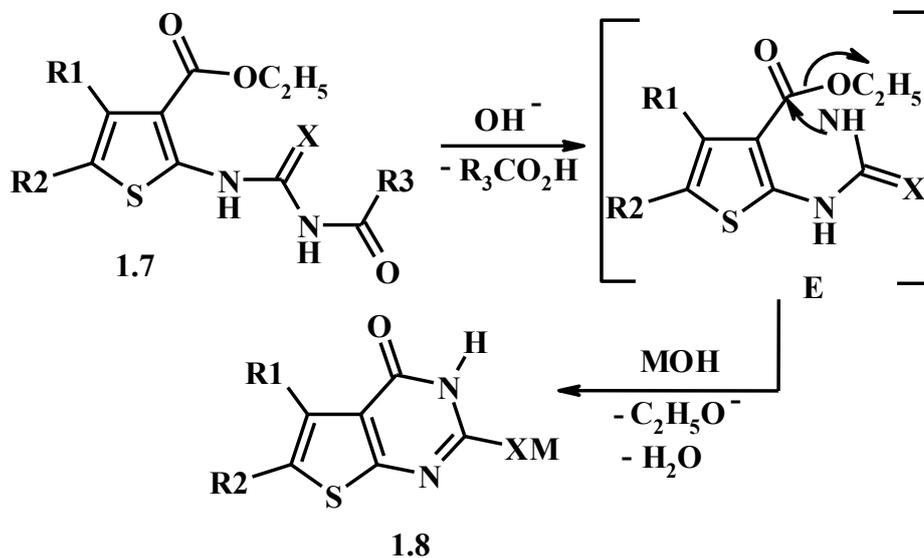


(1.8)

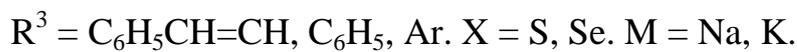


Встановлено, що циклізація ацилселеноуреїдів **1.7** з утворенням відповідних солей **1.8** відбувається в більш м'яких умовах (70°C, 15-30 хв) в порівнянні з відповідними тіо-аналогами (78°C, 2 год.). Логічним було б припустити, що в результаті описаної циклізації ацилпохідних **1.7** (схема 1.9) утворюватимуться 3-*N*-ацилпохідні тієно[2,3-*d*]піримідину, які в умовах надлишкової кількості лугу гідролізують з елімінуванням ацильної групи. Для перевірки цього припущення було проведено циклізацію ацилпохідних **1.7** з надлишковою та з еквімолярною кількістю лугу. В першому випадку було відмічено утворення солей **1.8**, а в другому – суміш, з якої було виділено циклічні продукти **1.8** (38%) та вихідні 2-[*N*-ацитіо(селено)уреїдо]-3-карбетокситіофени **1.7** (42%) [35, 37, 40]. Тобто, утворення 3-*N*-

ацилпохідних тієно[2,3-*d*]-піримідину в жодному випадку не спостерігалось. Це означає, що лужний гідроліз ацильної групи відбувається перед стадією циклізації.



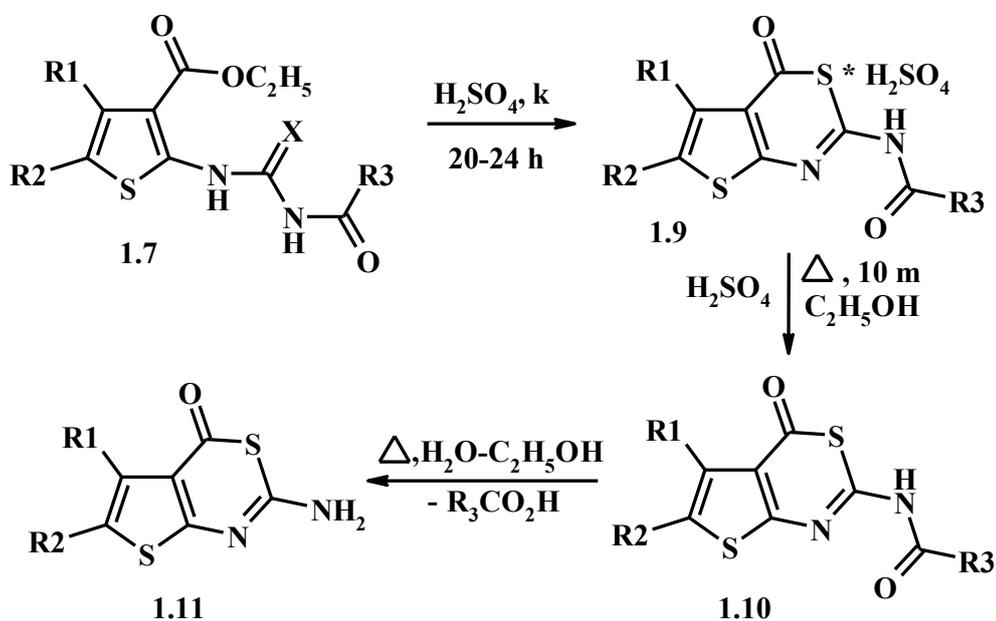
(1.9)



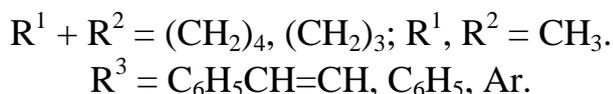
Легкість внутрішньомолекулярної циклізації 2-[*N*-ацилтіо(селено)уреїдо]-3-карбетокситіофенів **1.7** з елімінуванням ацильного фрагменту при дії лугу, імовірно, обумовлена тим, що тіо(селено)уреїдний атом Нітрогену набуває «кислотних властивостей» під впливом двох електроноакцепторних замісників (тіо(селено)амідної та ацильної груп) тіо(селено)уреїдного фрагменту. З цієї причини при дії лугу легко відбувається гідроліз ацильної групи та елімінування атому Гідрогену з утворенням «аніонного» нуклеофільного центру на атомі Нітрогену (аніон (E)) (схема 1.9), який потім зазнає перетворень, в результаті чого утворюються *N*<sup>3</sup>-*H*-тієно[2,3-*d*]піримідин-4-они **1.8**. Слід відзначити, що раніше запропоновані в літературі [42] методи одержання незаміщених в третьому положенні тієно[2,3-*d*]піримідинів є складними у виконанні і характеризуються значно меншими виходами цільових продуктів **1.8** в порівнянні із вище описаними.

### 1.2.3. Циклізація 2-[*N*-ацил(арил)тіоуреїдо]-3-карбетокситіофенів в кислотному середовищі

Одним з важливих методів одержання тієно[2,3-*d*]-[1,3]тіазинів є циклізація 2-[*N*-ацил(арил)тіоуреїдо]-3-карбетокситіофенів **1.2**, **1.7** в кислому середовищі [42, 43, 44, 45]. Так, в результаті проведення циклізації ацилпохідних **1.7** в середовищі концентрованої сульфатної кислоти було отримано похідні 2-аміно-4*H*-тієно[2,3-*d*][1,3]тіазин-4-ону **1.9-1.11** (схема 1.10).



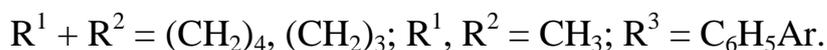
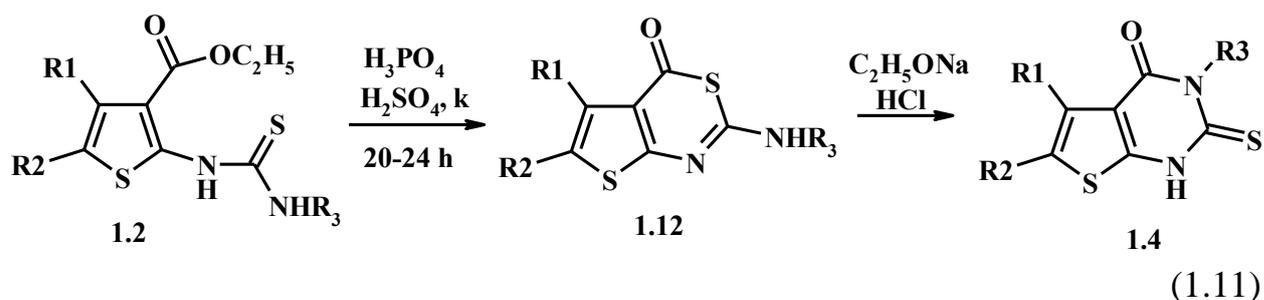
(1.10)



Великий вплив на проходження циклізації сполук **1.7** має природа ацильної групи. Так, електроноакцепторні замісники в *n*-положенні бензенового фрагменту збільшують вихід тієнотіазинів **1.10**, а електронодонорні замісники, навпаки зменшують. Зменшення виходу 2-*N*-ациламіно-4*H*-тієно[2,3-*d*][1,3]тіазин-4-онів **1.10** в залежності від природи ацильного замісника можна представити наступним рядом:



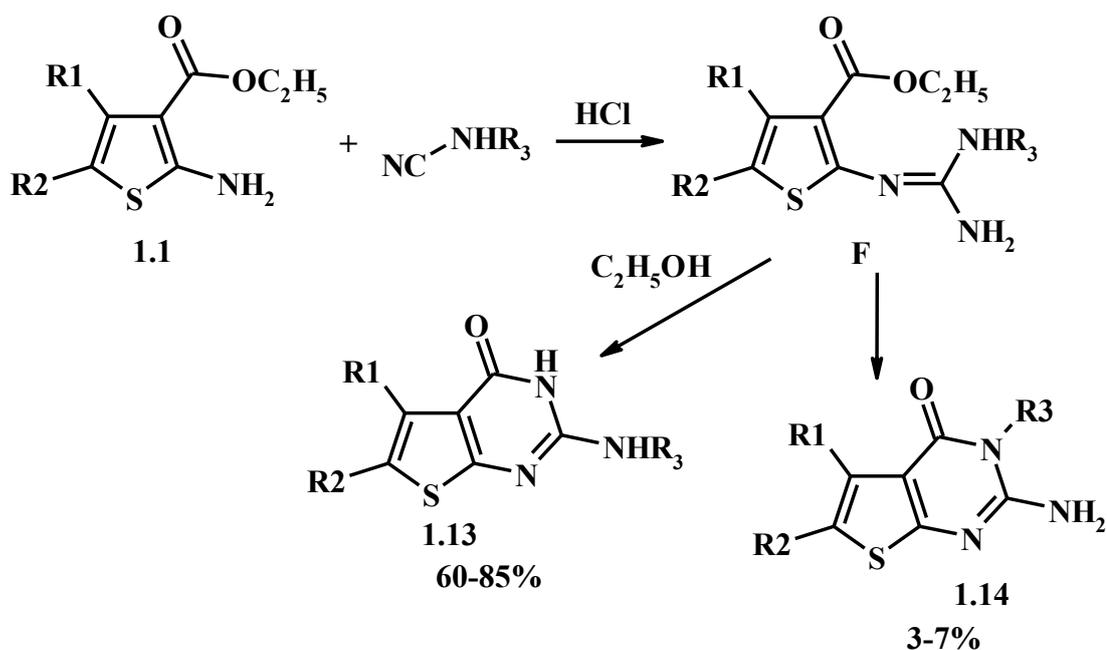
Аналогічно поведуться при циклізації в кислотному середовищі 2-[N-(тіо)уреїдо]-3-карбетокситіофени **1.2**. Так, при дії на арилтіоуреїдопохідні **1.2** концентрованими сульфатною чи фосфатною кислотами було отримано тієно[2,3-*d*][1,3]тіазин-4-они **1.12** з виходами 61-90% (схема 1.11).



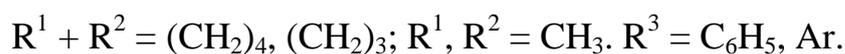
Тієнопіримідини **1.12** при дії етилату натрію здатні ізомеризуватися у відповідні 2-тіо-3-*R*-тієно[2,3-*d*]піримідини **1.4**, що свідчить про відносну нестабільність тієно[2,3-*d*][1,3]тіазин-4-онів **1.12** при дії основних реагентів.

#### 1.2.4 Інші методи одержання тієно[2,3-*d*]піримідинів на основі похідних 2-амінотіофену

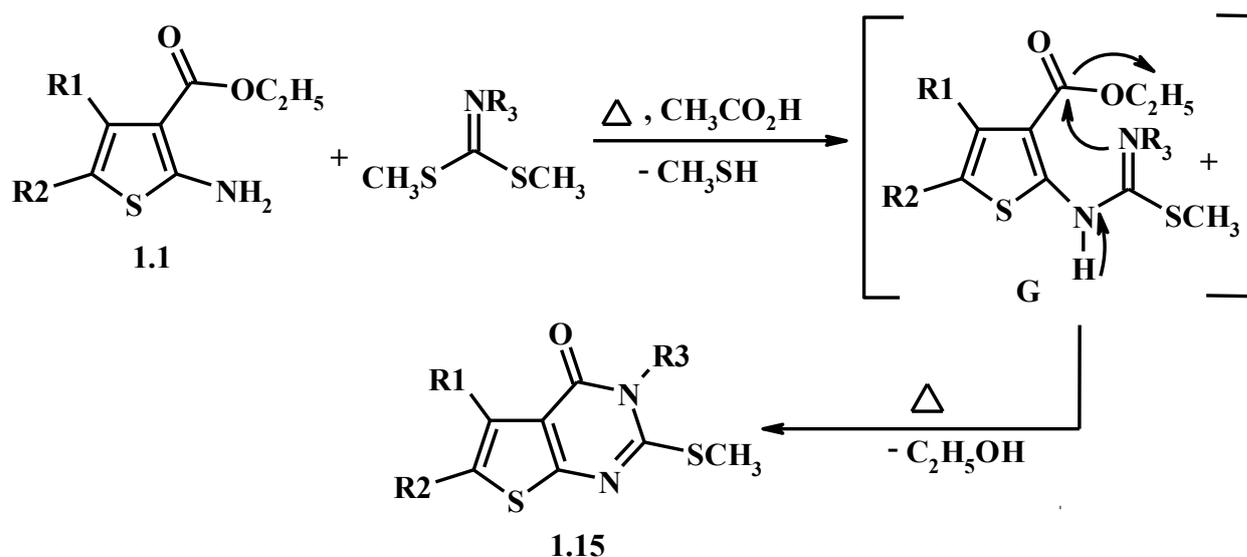
Похідні тієно[2,3-*d*]піримідин-4-ону **1.13** також можна отримати при взаємодії 2-аміно-3-карбетокситіофенів **1.1** із заміщеними амінітрилами (схема 1.12) [46]. Реакцію проводять при нагріванні на водяній бані в присутності концентрованої хлоридної кислоти. Виходи цільових тієнопіримідинів **1.13** становлять 60-85%. Слід відзначити, що на стадії циклізації адукту (**F**) в незначній мірі (3-7%) відбувається утворення ізомерних амінітієнопіримідинів **1.14**.



(1.12)



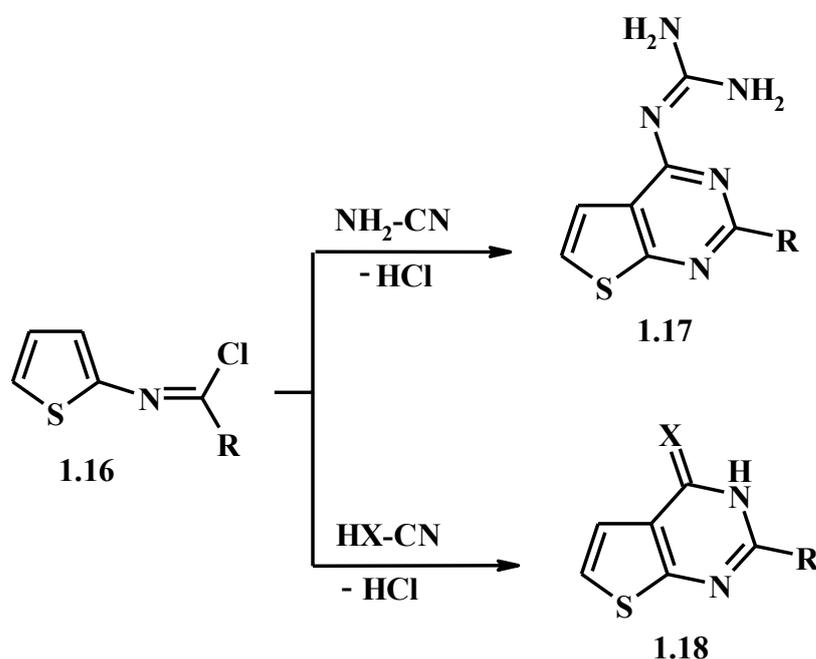
2-Метилмеркаптопохідні тієно[2,3-*d*]піримідину **1.15** утворюються з достатньо високими виходами (40-80%) при взаємодії 2-аміно-3-карбетокситіофенів **1.1** з *N*-заміщеними *N*-[біс(метилтіо)метилєн]амінами [47] (схема 1.13).



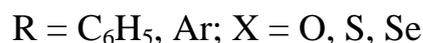
(1.13)



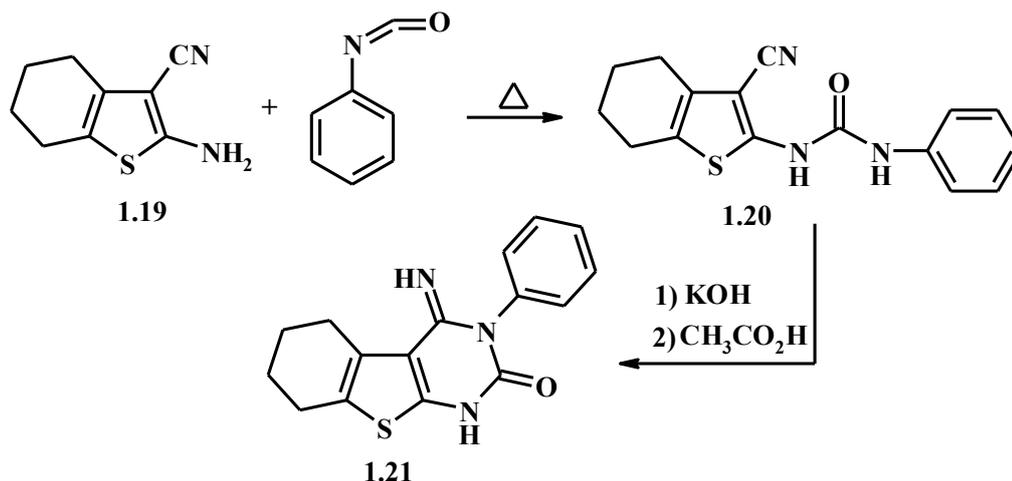
Циклізація (схема 1.13) відбувається при нагріванні в середовищі оцтової кислоти протягом 1-2 годин. Похідні тієно[2,3-*d*]піримідину **1.17**, **1.18** також можна синтезувати на основі 2-монозаміщених тіофенів **1.16** (схема 1.14). Так, взаємодія N-(тієніл-2)-хлороформальдаміну **1.16** з амініонітрилом чи з гетероціанідами приводить до утворення відповідних похідних амініотієно[2,3-*d*]піримідину **1.17** чи похідних 4-оксо(тіо-, селено-)тієно[2,3-*d*]піримідину **1.18** (схема 1.14).



(1.14)

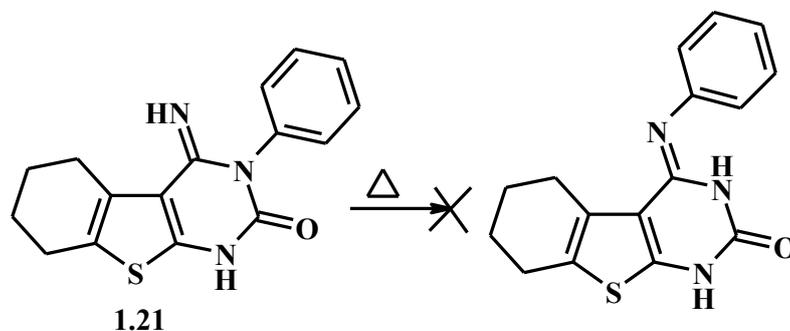


Відмічено, що 4-іміно-2-оксотієно[2,3-*d*]піримідин **1.21** можна отримати при лужній циклізації сечовини **1.20**, яка попередньо може бути синтезована взаємодією добутих із малонодинітрилу за реакцією Гевальда 2-аміно-3-ціанотіофеном **1.19** та фенілізоціанатом (схема 1.15).



(1.15)

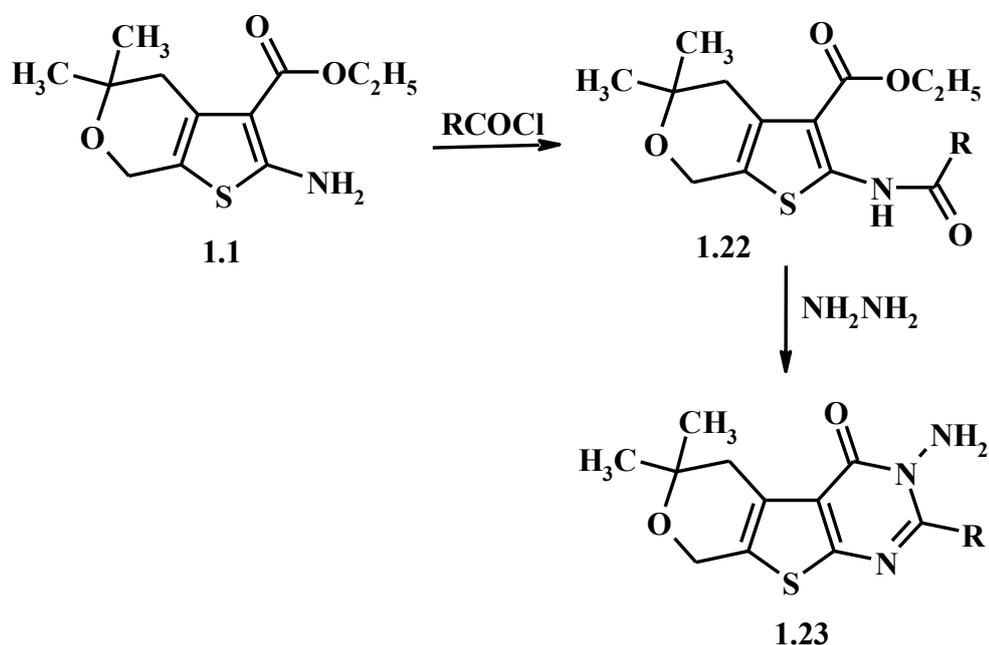
При використанні в якості розчинника бензену взаємодія між 2-аміно-3-ціанотіофеном **1.19** та фенілізоціанатом не відбувається (виділено вихідний тіофен **1.19**), в наслідок чого було розроблено методику синтезу сечовини **1.20**, яка передбачає використання неполярного висококиплячого розчинника (толуен чи суміш ізомерів ксилену). Цільовий тієно[2,3-*d*]піримідин **1.21** потім отримують при нагріванні сечовини **1.20** в середовищі 90%-ного водного розчину етанолу при дії двохкратного надлишку луку з наступною нейтралізацією оцтовою кислотою.



(1.16)

Також було відмічено, що для 4-імінотієно[2,3-*d*]піримідину **1.21** не є характерним структурне перегрупування Дімрота (схема 1.16), а саме: міграція фенільного замісника в третьому положенні конденсованої системи **1.21** при температурах, вищих її точки топлення, як це має місце для відповідних аналогів фуру[2,3-*d*]піримідину. В літературі також описаний метод синтезу похідних тієно[2,3-*d*]піримідину **1.23**, який передбачає

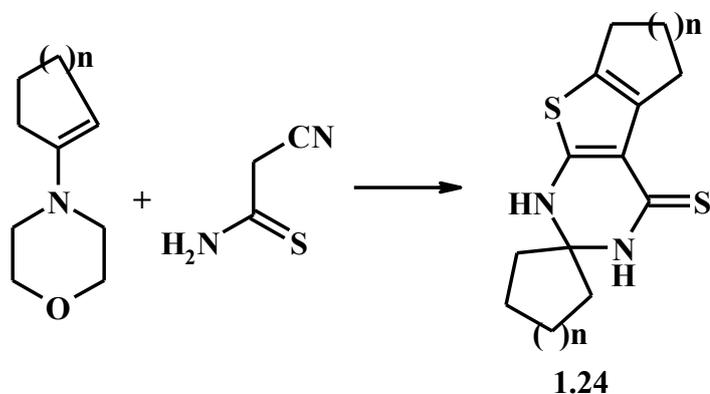
циклізацію ацилпохідних амінотіофену **1.22** під дією гідразину (схема 1.17) [48].



(1.17)

R = Ph, CH<sub>2</sub>Ph, CHPh<sub>2</sub>, Ar.

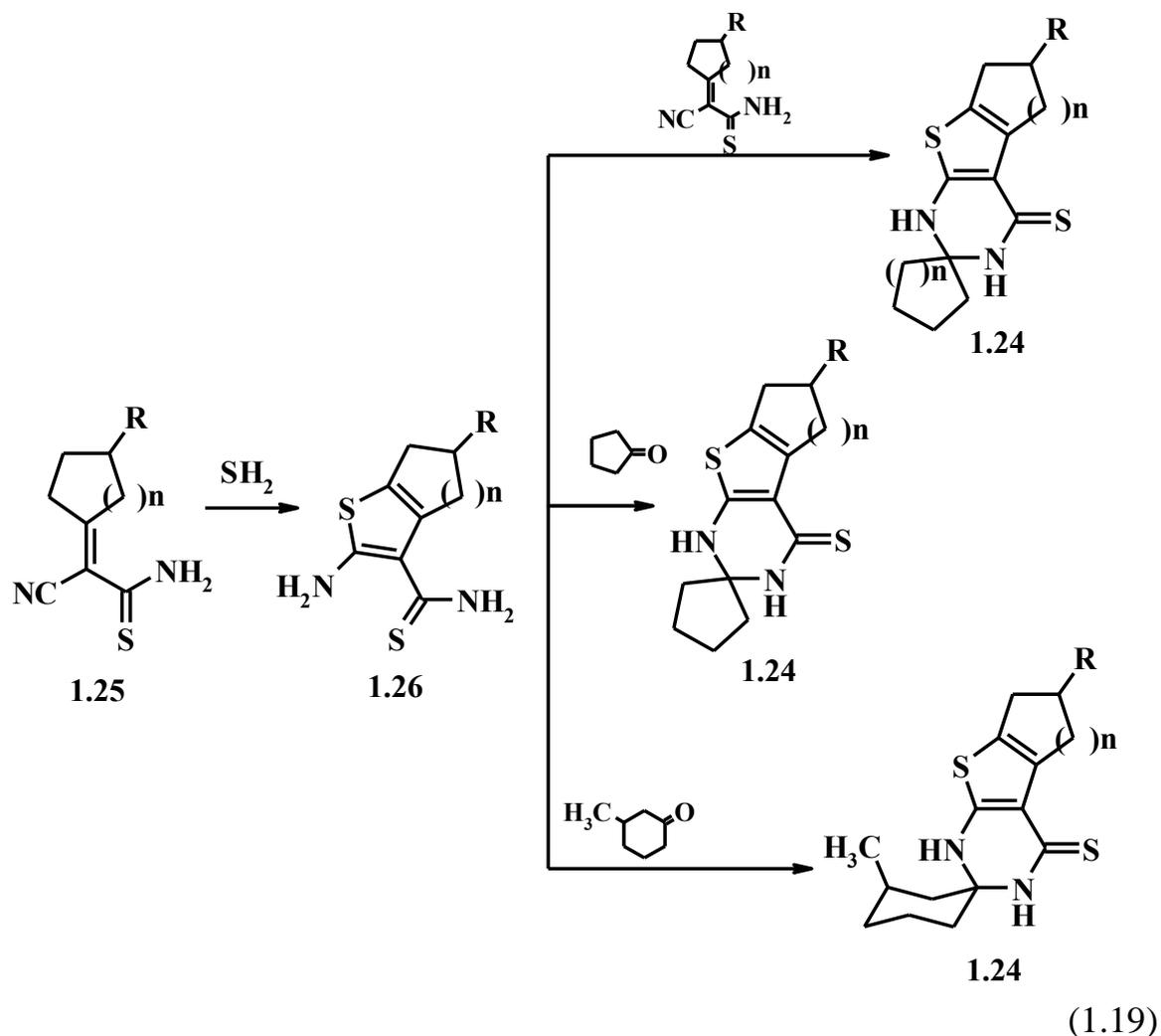
Авторами [49] описано оригінальний синтез, в результаті якого можна отримати ізомерні спіропохідні тіено[2,3-*d*]піримідину **1.24** із *N*-(1-циклоалкеніл)морфолінів та ціанотіоацетаміду шляхом витримування реакційної суміші в етанолі при кімнатній температурі (схема 1.18).



(1.18)

n = 1, 2.

Спіропохідні тієно[2,3-*d*]піримідину **1.24** також можна синтезувати із амінотіофенів **1.26**, які отримують при дії гідрогенсульфіду на циклічні алкени **1.25** (схема 1.19).



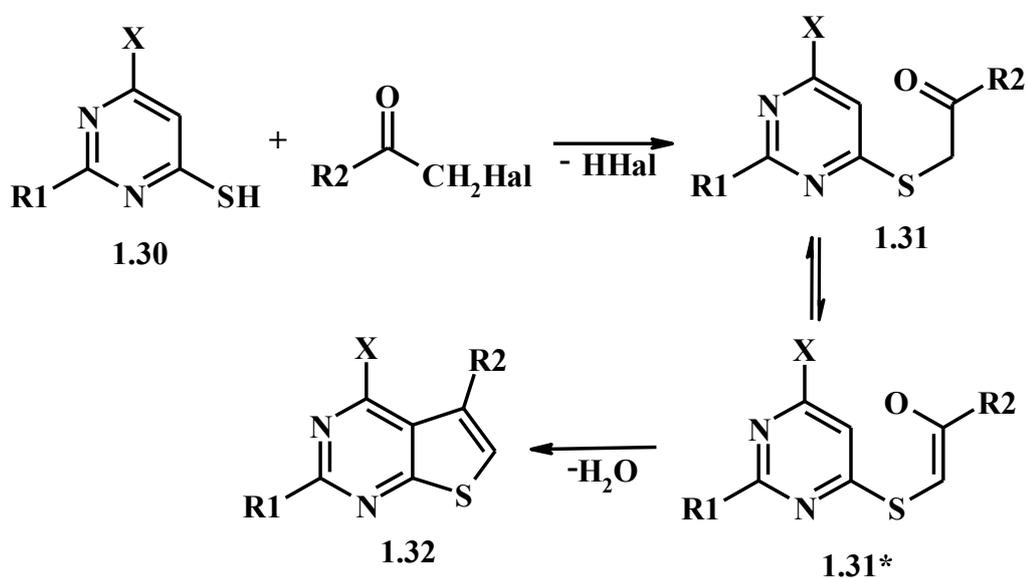
R = H, Ph.

n = 1, 2.

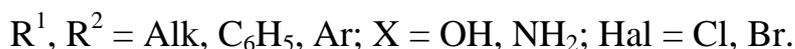
Таким чином, аналізуючи наведені вище літературні дані можна зробити висновок, що методи синтезу тієно[2,3-*d*]піримідинів на основі тіофену з успіхом використовуються як для одержання функціональних похідних піримідинового циклу, так і для сполук, які мають замісники у тіофеновому фрагменті.

### 1.2.5 Синтез тієно[2,3-*d*]піримідинів з похідних піримідину

В літературі відомо незначна кількість методів синтезу похідних тієно[2,3-*d*]піримідину на основі сполук піримідинового ряду, хоча для більш широкого класу тієнопіримідинів цей метод може бути з успіхом застосований. В більшості з цих методів в якості вихідних сполук використовують піримідини, які містять хлоро- або меркаптогрупу в четвертому або в шостому положенні піримідинового кільця. В якості компонента циклізації часто використовують  $\alpha$ -галогенкарбонільні сполуки (схема 1.20) [15].

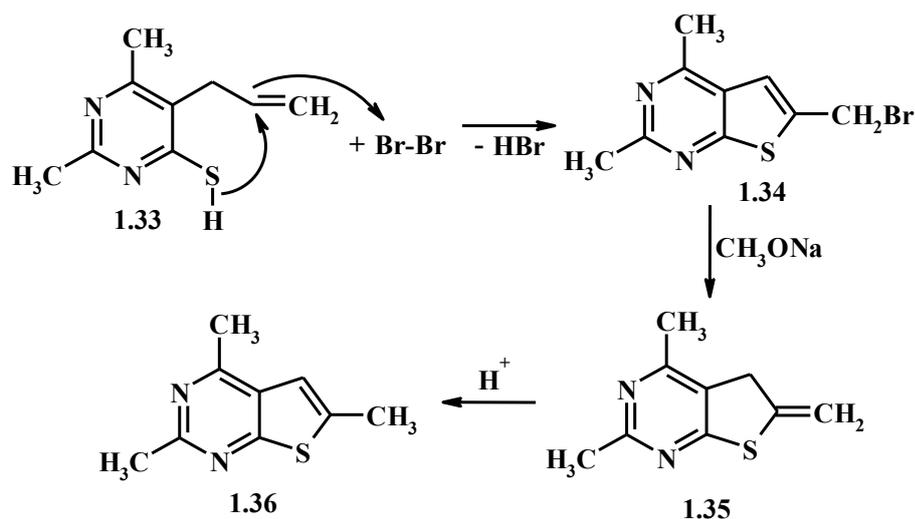


(1.20)

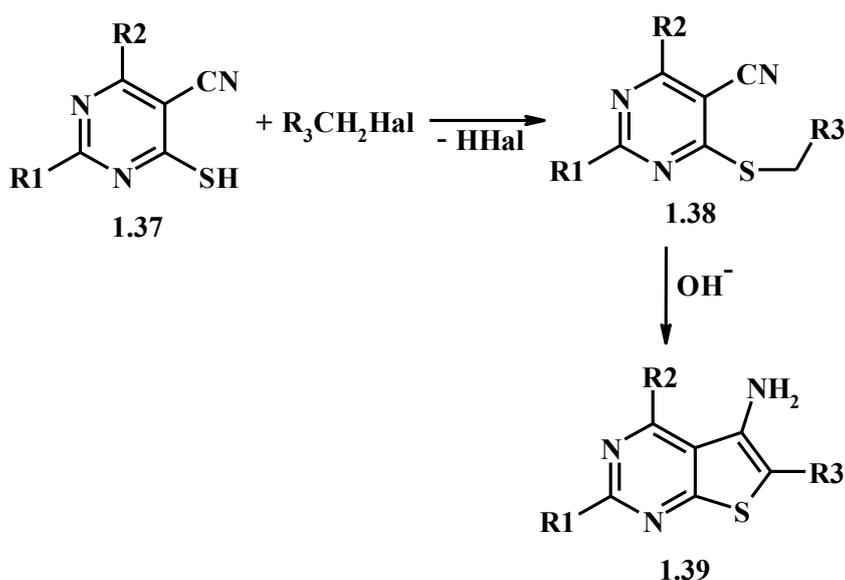


Так, синтез тієно[2,3-*d*]піримідинової системи **1.32** відбувається за рахунок наявності меркаптогрупи в шостому положенні піримідинового кільця, яка взаємодіє з  $\alpha$ -галогенкетонами (що приводить до утворення тіоестеру **1.31** на проміжній стадії) та за рахунок наявності атому Гідрогену при атомі Карбону в п'ятому положенні піримідинового циклу (циклізація тіоестеру **1.31\***) – в результаті отримують 4-(аміно-)гідрокситієно[2,3-*d*]піримідини **1.32** (схема 1.20).

Також описано метод синтезу 2,4-диметил-6-бромометил-5,6H-тієно[2,3-d]піримідину **1.34** шляхом бромовання 5-аліл-2,6-диметил-4-меркаптопіримідину **1.33** в середовищі оцтової кислоти (схема 1.21) [50]. Отримані бромовмісні тієно[2,3-d]піримідини **1.34** були використані для подальшого синтезу тієнопіримідинів **1.35**, **1.36**.

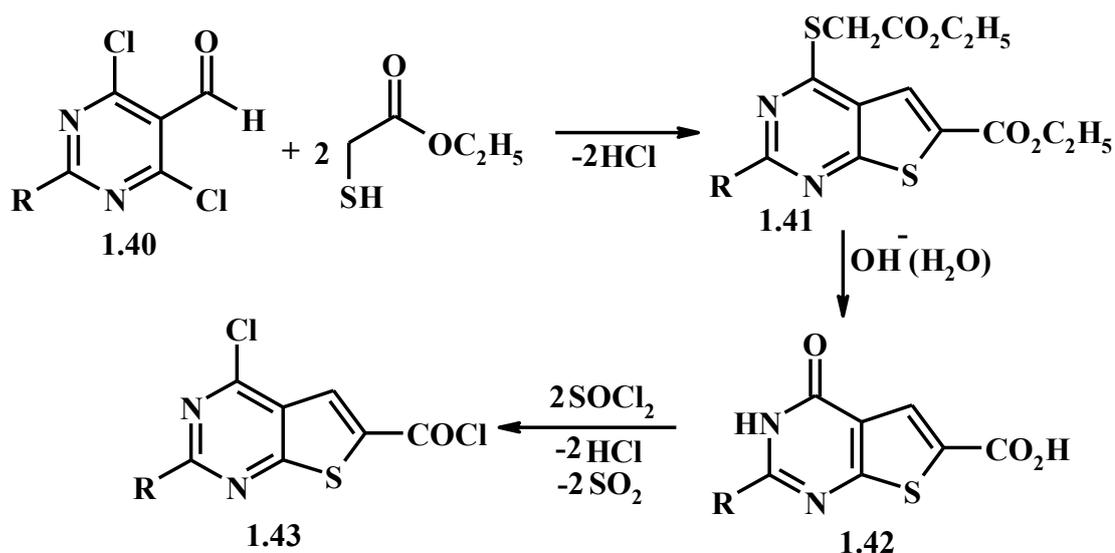


Продукти алкілювання 5-ціано-6-меркаптопіримідинів **1.37** по екзоциклічному атому Сульфуру **1.38** здатні перетворюватись в лужному середовищі в 5-амінотієно[2,3-d]піримідини **1.39** (схема 1.22).



$R^1, R^2, R^3 = \text{Alk}, \text{C}_6\text{H}_5, \text{Ar}; \text{Hal} = \text{Cl}, \text{Br}.$

Було запропоновано метод одержання хлорангідридів 4-хлортієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонових кислот **1.43**, які широко використовуються при одержанні відповідних *N*-заміщених амідів в промисловості (схема 1.23). Сполука **1.40** в лужному середовищі взаємодіє з двома молями естеру меркаптооцтової кислоти з утворенням тієнопіримідину **1.41**, який потім піддають лужному гідролізу.



(1.23)

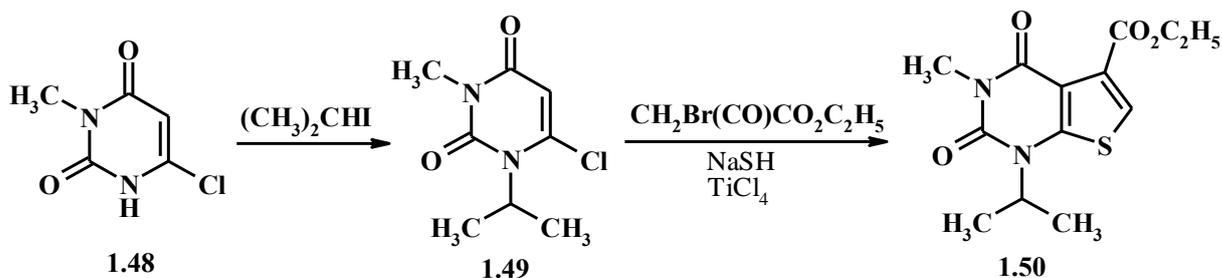
R = Alk.

Утворену кислоту **1.42** обробляють тіонілхлоридом і отримують кінцевий хлорангідрид **1.43** (1.23). Взаємодія 4-хлоро-5-ціанопіримідинів **1.44** із вторинними тіоспиртами приводить до утворення тіоетерів **1.38**, які в лужному середовищі легко циклізуються – в результаті отримують цільові 5-амінотієно[2,3-*d*]піримідини **1.39** (схема 1.24) [51].



здатний циклізуватись при обробці нітрометаном у відповідний нітрозаміщений тієно[2,3-*d*]піримідин **1.47** (схема 1.25).

Оригінальний метод анелювання тіофенового кільця було запропоновано авторами в роботі [52]: на першій стадії в 3-метил-6-хлоропіримідин-2,4-діоні **1.48** алкілуванням в присутності поташу захищають реакційно здатний атом Нітрогену в першому положенні піримідинового ядра з утворенням піримідину **1.49**, який під дією етилового естеру 3-бромо-2-оксопропіонової кислоти в спиртовому середовищі в присутності еквімолярної кількості натрій гідрогенсульфіду та тетраклориду титану в якості каталізатору при кімнатній температурі практично кількісно перетворюється в тієно[2,3-*d*]піримідин **1.50** (схема 1.26).



(1.26)

З вищенаведеного можна зробити висновок, що синтез тієно[2,3-*d*]піримідинової системи із похідних піримідину в основному використовують у випадку одержання тієнопіримідинів, функціонально заміщених по тіофеновому циклу.

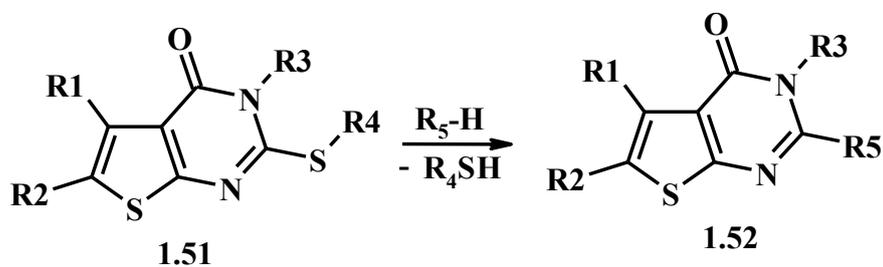
### 1.3 Хімічні властивості тієно[2,3-*d*]піримідинів

#### 1.3.1 Реакції похідних тієно[2,3-*d*]піримідину з нуклеофільними реагентами

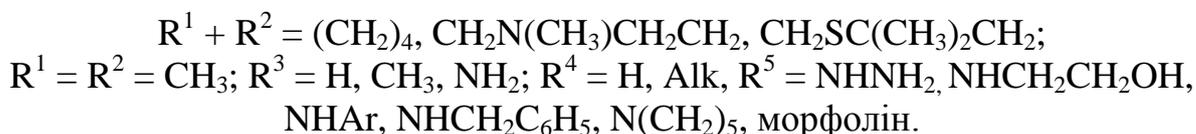
##### *A) Реакції із збереженням тієно[2,3-*d*]піримідинового циклу*

Серед описаних в літературі реакцій нуклеофільного заміщення в тієно[2,3-*d*]піримідиновому циклі найпоширенішою є реакція заміщення екзоциклічної групи S-R ( $\text{R}=\text{H}$ , Alk) [53] (схема 1.27). Виходи продуктів

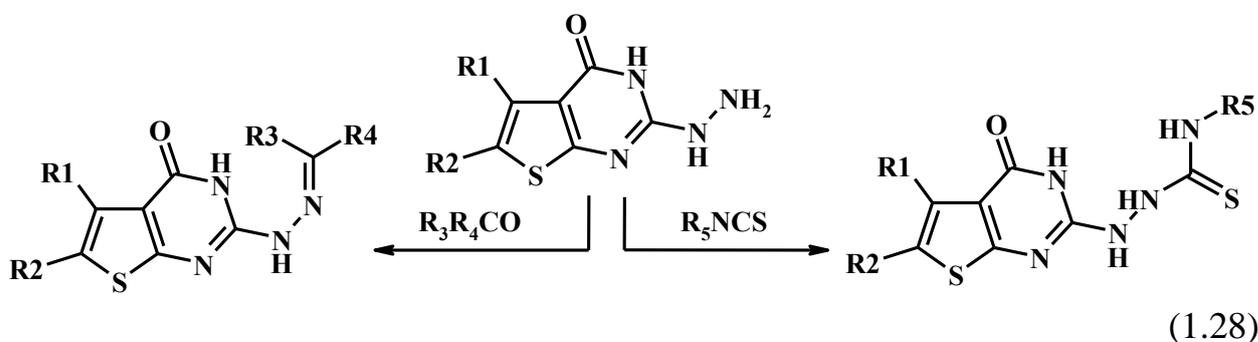
реакції 1.52, в залежності від природи реагентів, складають 44-83%. Реакцію проводять в середовищі нуклеофільного реагенту при тривалому (2-24 години) нагріванні або використовують висококиплячі розчинники (бутанол, ізопентанол, ДМФА).



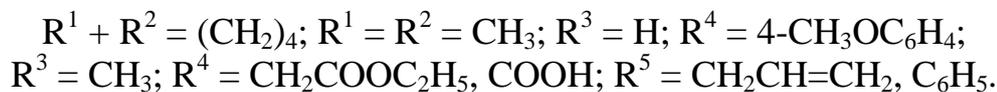
(1.27)



Описано також деякі хімічні властивості гідразино заміщених тієнопіримідинів **1.52** (схема 1.28)[54, 55, 56].

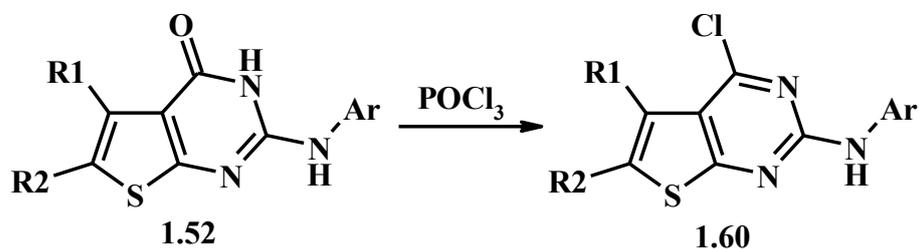


(1.28)

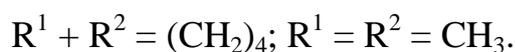


Так, зокрема, було показано, що сполуки **1.52** легко конденсуються з оксосполуками та ізотіоціанатами, даючи похідні **1.55**, **1.56**, які можуть слугувати в якості модельних об'єктах для дослідження внутрішньомолекулярних гетероциклізацій (схема 1.28). Показано, що оксогрупа піримідинового циклу при дії  $\text{POCl}_3$  здатна заміщуватись на атом хлору (схема 1.29). Реакція проходить при нагріванні протягом 18 годин

тієнопіримідину **1.52** з  $\text{POCl}_3$ . Виходи цільових хлоропохідних аналогів **1.60** становлять 48-61%.

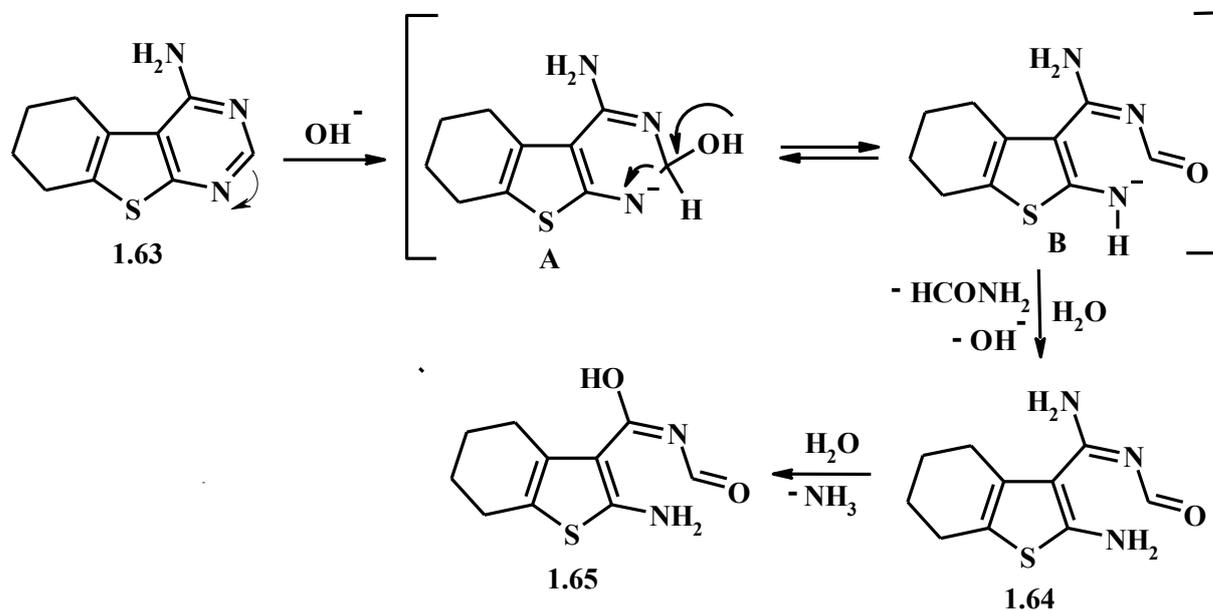


(1.29)



**Б) Реакції без збереження тієно[2,3-d]піримідинового циклу**

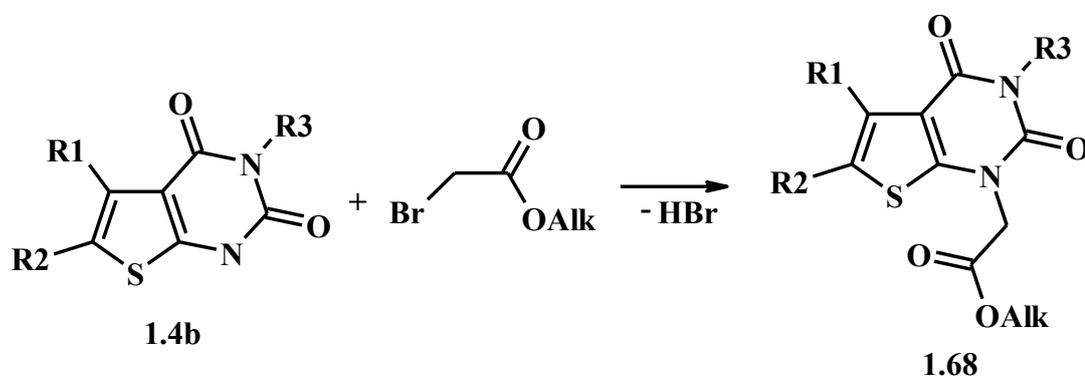
В ряду піримідину описано реакцію з нуклеофільними реагентами, яка проходить по атому Карбону в другому положенні піримідинового циклу і супроводжується розкриттям циклу або рециклізацією.



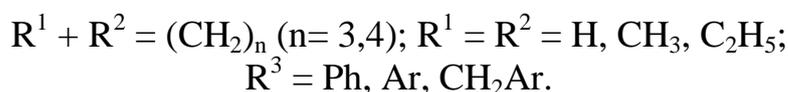
(1.30)



при алкілюванні тієно[2,3-d]піримідин-2,4-діонів **1.4b** авторам [57, 58] вдалось селективно отримати ізомерні продукти електрофільного заміщення по атому Нітрогену в першому положенні тієно[2,3-d]піримідинової системи **1.68** (схема 1.32).

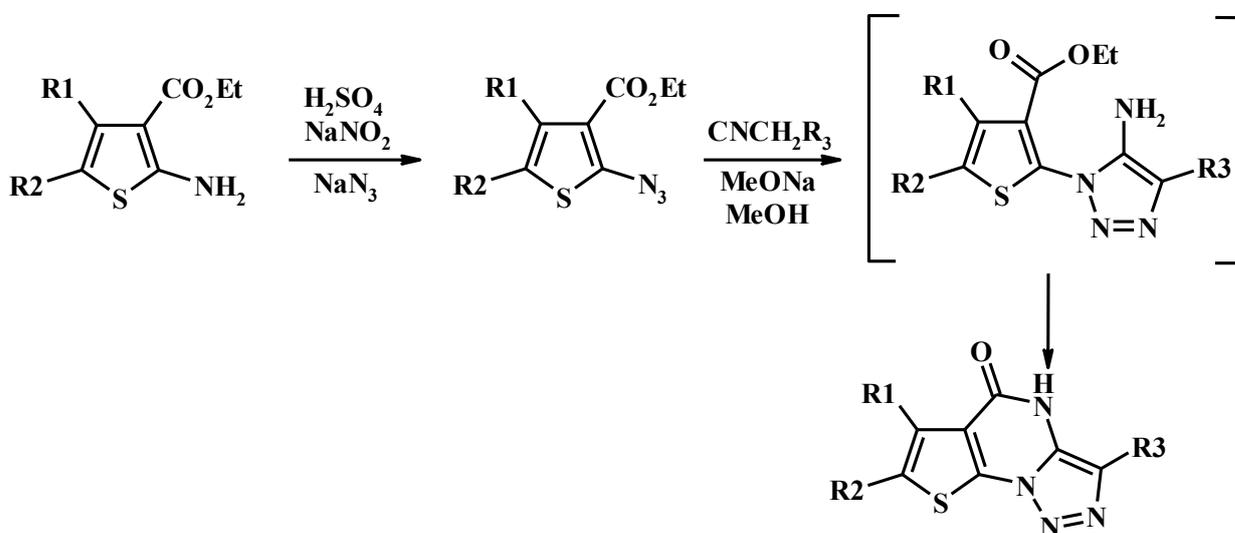


(1.32)



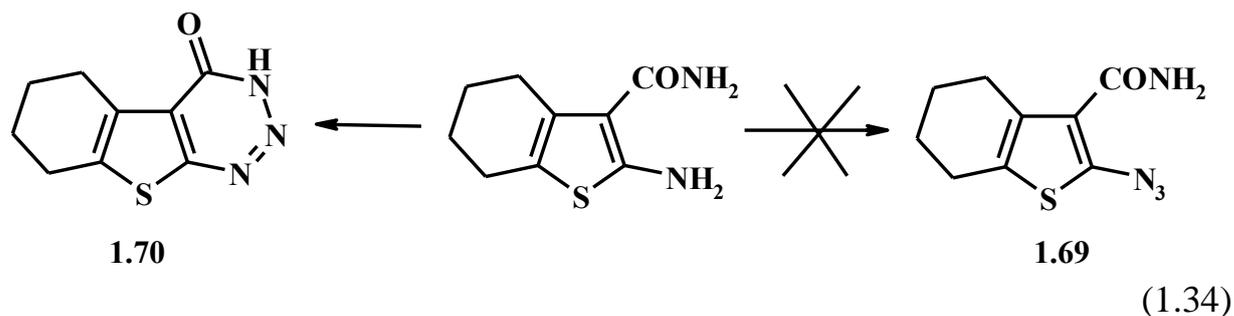
### *Анелювання піримідинового кільця за допомогою аніонних доміно-реакцій*

Серед можливих перетворень солей діазонію увагу авторів [59] привернули реакції, що дозволять одержувати на їх основі 1,3-диполі, такі як азиди та хлоргідразони. В результаті досліджень авторами був розроблено спосіб синтезу та одержання низки 2-азидотіофенів, які були дослідженні в реакціях з різноманітними активованими ацетонітрилами. (схема 1.33).

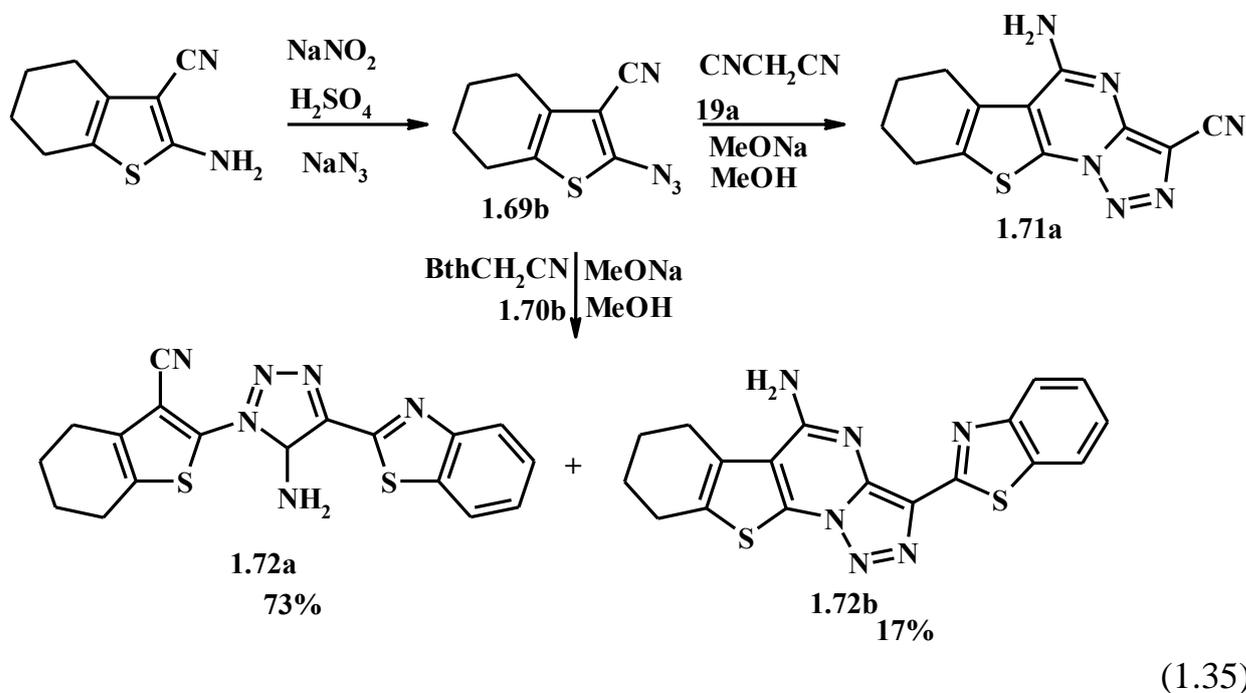


(1.33)

З метою розширення застосування такого підходу авторами було використано похідні тіофену з ціано-, карбамідною та кетогрупами. В ході дослідження було встановлено, що одержати азид **1.69** діазотуванням сполуки **3d** неможливо у жодних з вибраних умов діазотування, оскільки внаслідок внутрішньомолекулярної циклізації діазосоли основним продуктом реакції був 1,2,3-триазенон **1.70** (схема 1.34).

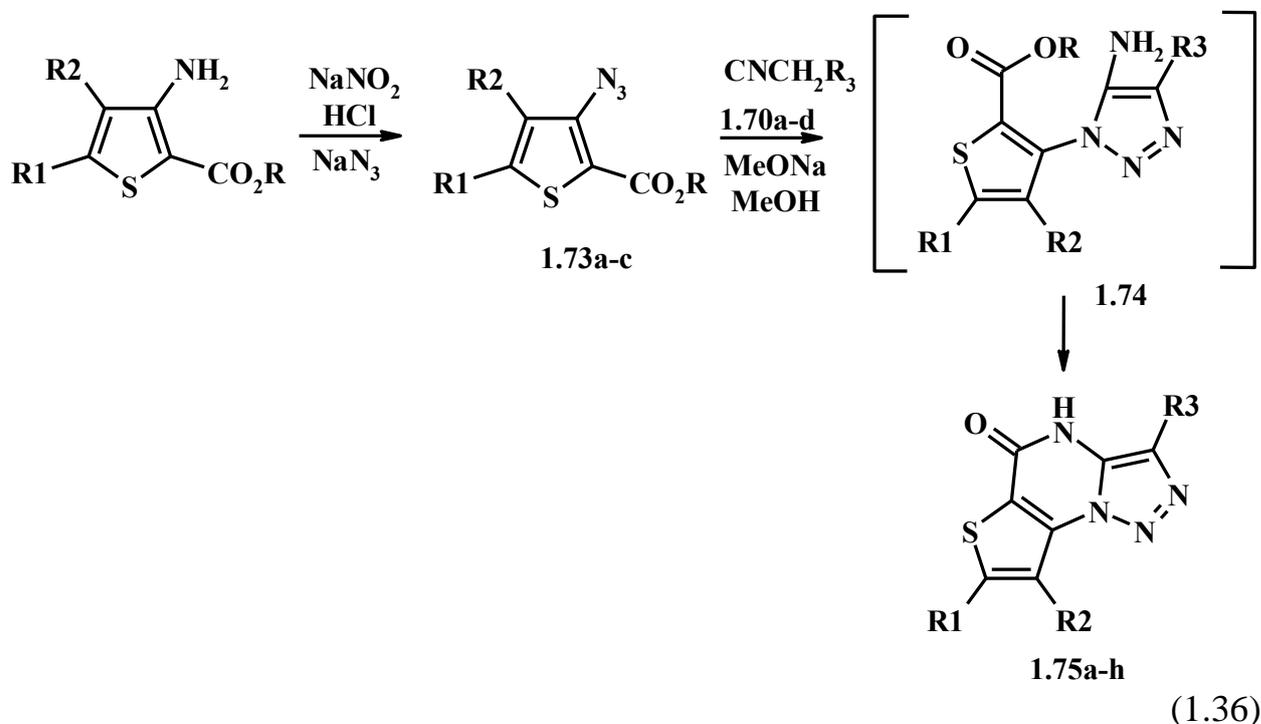


Авторам вдалось одержати азиди з ціано- та кетогрупами **1.69b,c**. Вони є доволі нестабільними сполуками, які швидко розкладаються, тому їх відразу ж використовували для конструювання тієнопіримідинового фрагменту в однореакторній аніонній доміно-реакції з заміщеними ацетонітрилами (схема 1.35).



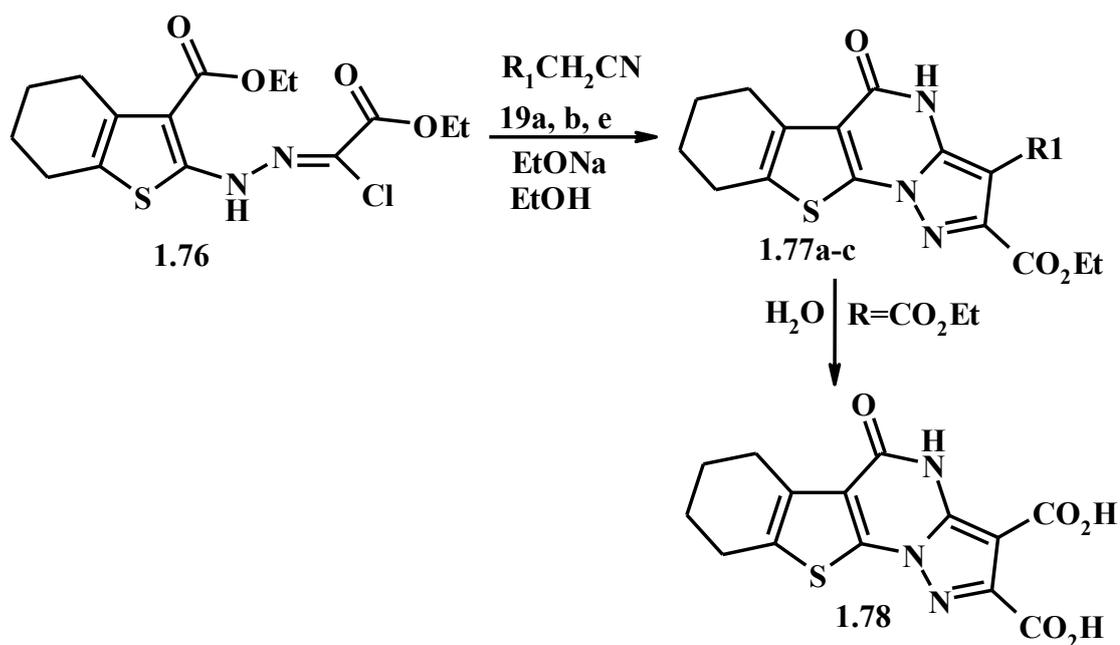
У синтетичній схемі авторами [60, 61] було випробувано 3-амінотіофени. Були одержанні азиди **1.73a-c** та була досліджена їх взаємодія з активованими нітрилами, використовуючи основний каталіз. З'ясовано, що

при цьому утворюються з високими виходами заміщені тієно[2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідинони **1.74** (схема 1.36) і така реакція є зручним та ефективним методом конструювання цієї гетероциклічної системи з доступних реагентів у м'яких умовах [62].



- a:**  $R^1, R^2 = H, R = Me$ ; **b:**  $R^1, R^2 = -(CH_2)_2-, R = Et$ ; **c:**  $R^1 = Ph, R^2 = H, R = Et$ ;  
**1.70** = CN; **1.70**<sup>3</sup> = C(O)NH<sub>2</sub>; **1.75a:**  $R^1, R^2 = H, R = Me, R^3 = CN$ ;  
**1.75b:**  $R^1, R^2 = H, R = Me, R^3 = Bth$ ; **1.75c:**  $R^1, R^2 = H, R = Me, R^3 = C(O)NH_2$ ;  
**1.75d:**  $R^1, R^2 = H, R = Me, R^3 = C(O)-1\text{-Methylpyrrol-2-yl}$ ;  
**1.75e:**  $R^1 + R^2 = -(CH_2)_4-, R = Et, R^3 = CN$ ;  
**1.75f:**  $R^1 + R^2 = -(CH_2)_4-, R = Et, R^3 = C(O)NH_2$ ;  
**1.75g:**  $R^1 = Ph, R^2 = H, R = Et, R^3 = C(NH)OCH_3$ ;  
**1.75h:**  $R^1 = Ph, R^2 = H, R = Et, R^3 = C(O)NH_2$ ;

Встановлено, що хлоргідрозон **1.76** реагує з метиленактивними нітрилами **19** при кімнатній температурі за наявності двох еквівалентів метилату натрію, утворюючи тієно[3,2-*e*]піразоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-они **1.77**. Сполуку **1.77c** без виділення гідролізували до дикарбонової кислоти **1.78** (схема 1.37).



(1.37)

R = CN (a), Bth (b), COOEt (c)

Запропоновані підходи з використанням доміно-реакцій дозволяють одержувати різноманітні конденсовані тієнопіримідини, зокрема похідні нових гетероциклічних систем, які важко синтезувати іншими методами, що робить їх важливим інструментом у молекулярному дизайні тієнопіримідинів.

Таким чином короткий огляд літературних даних демонструє потужний потенціал використання тієнопіримідинів у синтезі багатьох біологічно активних гетероциклічних сполук. Підкреслимо про відсутність інформації до початку наших досліджень стосовно вивчення поведінки тієно[2,3-*d*]піримідинів під дією електрофільних реагентів. При виконанні даної роботи особлива увага була приділена комплексному дослідженні рециклізацій похідних тієно[2,3-*d*]піримідинів внаслідок взаємодії з електрофільними агентами.

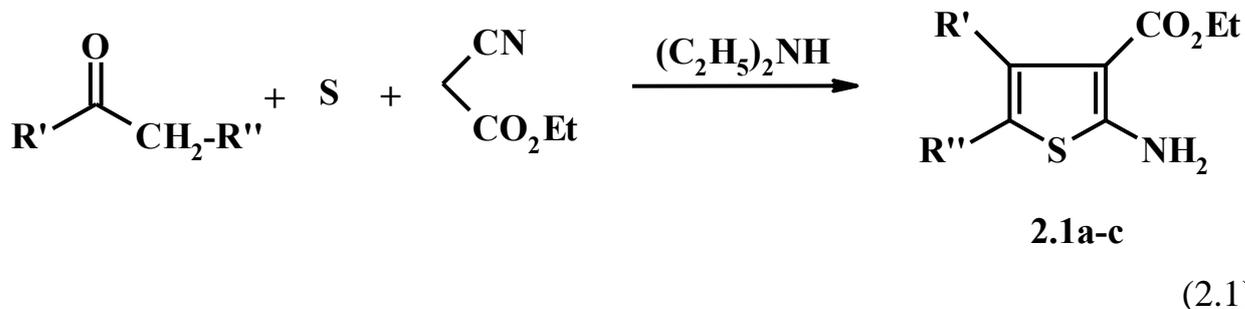
## РОЗДІЛ 2

### 2.1 ПОХІДНІ ТІЄНО[2,3-*d*]ПІРИМІДИНІВ

Етиловий естер 2-амінотіофен-3-карбонової кислоти в останні роки знайшов широке застосування у синтезі гетероциклічних сполук [63, 64]. За умови його використання в якості ключового субстрату із високими виходами у м'яких умовах можливо отримати велику кількість різноманітних гетероциклічних речовин, для багатьох з яких відомо практичне застосування [65-67]. Наявність у структурі похідних етилового естеру 2-амінотіофен-3-карбонової кислоти декількох реакційних центрів відкриває широкі перспективи для гетероциклізацій у різних напрямках з утворенням нових біциклічних систем з різними функціональними групами. Тому детальне вивчення даних об'єктів, розробка методик синтезу нових сполук на їх основі, встановлення закономірностей перебігу реакцій привертає увагу сучасної органічної хімії.

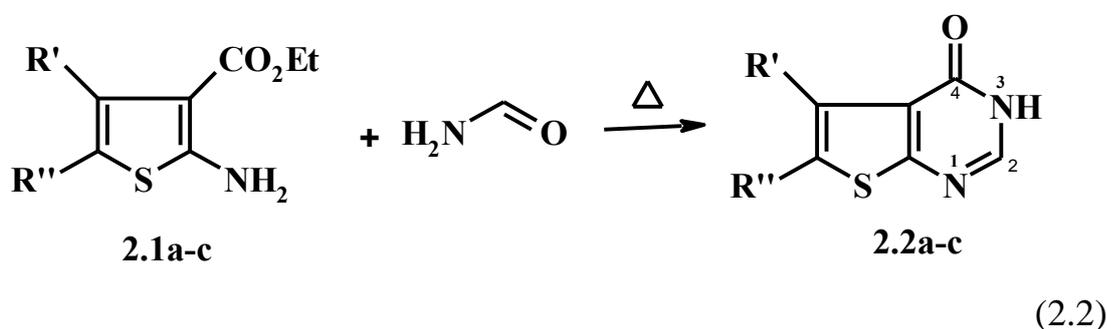
На базі етилового естеру 2-амінотіофен-3-карбонової кислоти за класичною, описаною в літературі [68], реакцією Гевальда можливо отримати тієно[2,3-*d*]піримідини **2.2a-c**. Тієно[2,3-*d*]піримідини мають велике значення для фармацевтичної галузі завдяки широкому спектру їх біологічної дії, а саме противірусної і протизапальної активності та перешкоджанні агрегації тромбоцитів. Зокрема, результати молекулярного докінгу демонструють, що тієно[2,3-*d*]піримідини проявляють підвищену активність як інгібітори PARP-1 (poly(ADP-ribose)-polymerase-1) [69]. Хоча синтезу тієно[2,3-*d*]піримідинів приділено чимало уваги в органічному синтезі, відомі лише тільки декілька методів отримання бензотієно[2,3-*d*]піримідинів. В той же час, тієно[2,3-*d*]піримідини, які містять активні функціональні групи, викликають найбільший інтерес. Присутність різних гетероатомів, наприклад O, S, Se в 4-му положенні тієно[2,3-*d*]піримідинів створює можливість подальшої модифікації структури різними реагентами.

Похідні етилового естеру 2-амінотіофен-3-карбонової кислоти отримують взаємодією відповідних кетонів із ціаноцтовим естером, елементарною сіркою та діетиламіном за температури 50-70°C на протязі 2-х годин (схема 2.1).



де: a - R',-R'' = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>; b - R',-R'' = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>; c - R'=R'' = CH<sub>3</sub>

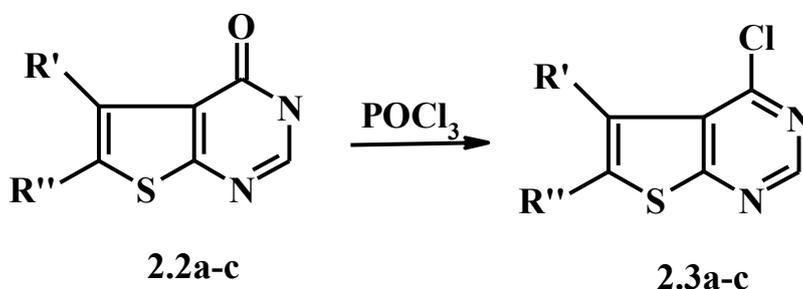
Подальше кип'ятіння естерів **2.1a-c** у формаміді впродовж 5-ти годин за температури 180°C приводить до утворення відповідних тієно[2,3-*d*]піримідинів **2.2a-c** (Схема 2.2).



де: a - R',-R'' = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>; b - R',-R'' = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>; c - R'=R'' = CH<sub>3</sub>

Привертає увагу можливість заміни атома Оксигену у 4-му положенні піримідинового циклу на атоми Сульфуру або Селену, оскільки сульфур(селено)вмісні піримідини мають широкий спектр біологічної активності, що спонукає проведення досліджень, присвячених синтезу і перетворенням таких сполук. Метою роботи є вирішення проблеми розширення спектру тіо(селено)похідних тієно[2,3-*d*]піримідинів за допомогою реакції алкілування та аналіз впливу синтезованих продуктів на біологічну активність.

У результаті взаємодії сполук **2.2a-c** із хлорокисом фосфору у присутності диетиламіну в якості каталізатору отримано відповідні 4-хлортієно[2,3-*d*]піримідини **2.3a-c** (Схема 2.3).



(2.3)

де: a - R',-R'' = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>; b - R',-R'' = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>; c - R'=R'' = CH<sub>3</sub>

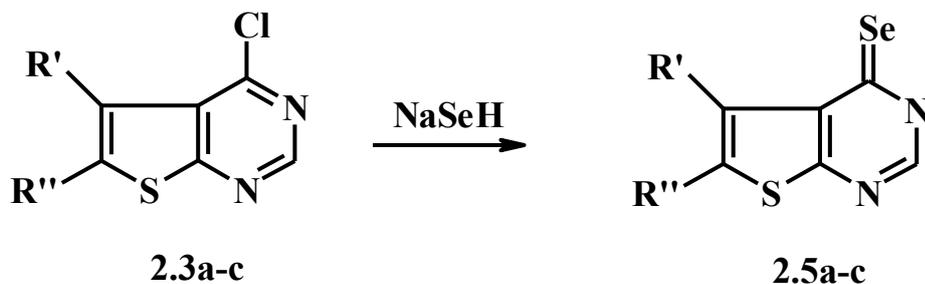
Висока реакційна здатність атома Хлора у інтермедіатах - 4-хлортієно[2,3-*d*]піримідинах **2.3a-c** - дозволила провести нуклеофільне заміщення з такими реагентами як NaHS (NaHSe) (метод А) або з реактивом Лоуссена (метод Б). У результаті взаємодії вихідних речовин було отримано відповідні тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3H)-тіони **2.4a-c** (Схема 2.4) або бензотієно[2,3-*d*]піримідин-4(3H)-селенони **2.5a-c** (Схема 2.5).



(2.4)

де: a - R',-R'' = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>; b - R',-R'' = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>; c - R'=R'' = CH<sub>3</sub>

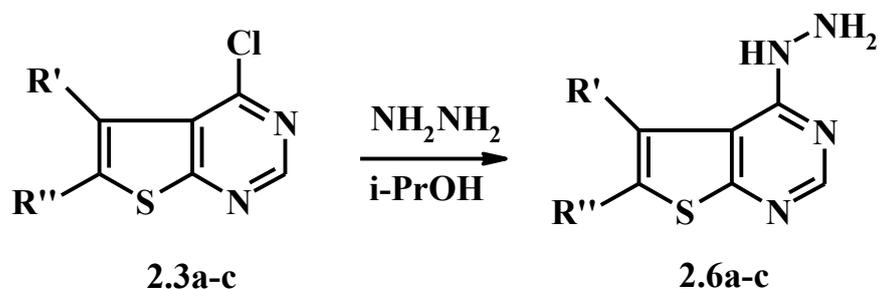
Нами встановлено, що метод А є більш ефективним, оскільки за менший проміжок часу отримано продукти **2.4a-c** з більш високими виходами, тому для подальших перетворень було використано саме його.



(2.5)

де: a - R',-R'' = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>; b - R',-R'' = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>; c - R'=R'' = CH<sub>3</sub>

З метою дослідження подальших гетероциклізацій тієно[2,3-d]піримідинів, які використовувались в якості поліфункціональних синтонів, нами були синтезовані модельні сполуки **2.6a-c** шляхом взаємодії 4-хлортієно[2,3-d]піримідинів **2.3a-c** з гідразин гідратом (схема 2.6).



(2.6)

де: a - R',-R'' = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>; b - R',-R'' = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>; c - R'=R'' = CH<sub>3</sub>

Сполука **2.6a** відома з літератури [70], однак наведенні дані її ЯМР <sup>1</sup>H спектру та елементного аналізу не змогли підтвердити чи спростувати, у якій таутомерній формі – гідразонній чи енгідразинній формі - вона знаходиться. Рентгеноструктурний аналіз сполуки **2.6a** (рис. 2.1) дозволив вперше встановити, що вона, як і сполуки **2.6b-c**, являють собою 4-гідразиноциклопента(гекса)-[4,5]тієно[2,3-d]піримидини .

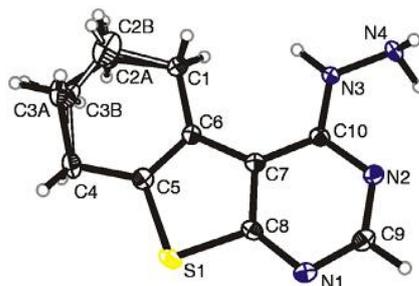


Рис. 2.1. Молекулярна будова сполуки **2.6a** за даними РСА

Таблиця 2.1 Данні рентгено-структурного аналізу сполуки **2.6a**

Зв'язок	Довжина зв'язку, Å	Зв'язок	Довжина зв'язку, Å
S1-C8	1.7296(17)	C1-C2A	1.545(4)
S1-C22	1.7506	C9-C11	1.5384
S1-C5	1.7370(18)	C2A-C3A	1.545(4)
S1-C19	1.758	C11-C14	1.532
N1-C9	1.322(2)	C3A-C4	1.515(3)
N2-C23	1.3251	C14-C17	1.5365
N1-C8	1.355(2)	C4-C5	1.502(2)
N2-C22	1.338	C17-C19	1.503
N2-C9	1.340(2)	C5-C6	1.356(2)
N3-C23	1.3402	C19-C20	1.3646
N2-C10	1.345(2)	C6-C7	1.448(2)
N3-C25	1.3371	C20-C21	1.4485
N3-C10	1.346(2)	C7-C8	1.396(2)
N4-C25	1.3697	C21-C22	1.405
N3-N4	1.4200(18)	C7-C10	1.422(2)
N4-N5	1.0046	C21-C25	1.4251
C1-C6	1.504(2)		
C9-C20	1.5136		
Зв'язок	Валентний кут, °	Зв'язок	Валентний кут, °
C8-S1-C5	91.10(9)	C5-C6-C1	121.54(15)
C22-S1-C19	90.8641	C19-C20-C9	121.2774
C9-N1-C8	112.26(15)	C7-C6-C1	126.79(15)
C23-N2-C22	113.6978	C21-C20-C9	126.7576

Зв'язок	Валентний кут, °	Зв'язок	Валентний кут, °
C9-N2-C10	117.24(15)	C8-C7-C10	114.18(15)
C23-N3-C25	118.0866	C22-C21-C25	113.7689
C10-N3-N4	121.90(14)	C8-C7-C6	112.20(15)
C25-N4-N5	119.7793	C22-C21-C20	112.619
C6-C1-C2A	111.62(17)	C10-C7-C6	133.56(15)
C20-C9-C11	112.2578	C25-C21-C20	133.6041
C3A-C2A-C1	111.4(2)	N1-C8-C7	126.49(16)
C14-C11-C9	111.7432	N2-C22-C21	126.1273
C4-C3A-C2A	108.9(2)	N1-C8-S1	121.85(13)
C17-C14-C11	110.673	N2-C22-S1	122.5291
C5-C4-C3A	109.96(16)	C7-C8-S1	111.64(13)
C19-C17-C14	110.3315	C21-C22-S1	111.3426
C6-C5-C4	125.56(16)	N1-C9-N2	128.96(17)
C20-C19-C17	125.7199	N2-C23-N3	127.4005
C6-C5-S1	113.47(13)	N2-C10-C7	116.68(15)
C20-C19-S1	113.1961	N3-C25-N4	116.7987
C4-C5-S1	120.89(13)	N2-C10-C7	120.84(15)
C17-C19-S1	121.0834	N3-C25-C21	120.8898
C5-C6-C7	111.59(15)	N3-C10-C7	122.48(15)
C19-C20-C21	111.965	N4-C25-C21	122.2996
Зв'язок	Двогранний кут, °	Зв'язок	Двогранний кут, °
C6-C1-C2A-C3A	43.2(3)	C9-N1-C8-S1	-176.39(13)
C20-C9-C11-C14	43.3203	C23-N2-C22-S1	-179.4376
C1-C2A-C3A-C4	-64.5(3)	C10-C7-C8-N1	-1.0(3)
C9-C11-C14-C17	-62.0414	C25-C21-C22-N2	-1.5011
C2A-C3A-C4-C5	50.4(3)	C6-C7-C8-N1	-178.53(16)
C11-C14-C17-C19	46.3446	C20-C21-C22-N2	179.389

Зв'язок	Двогранний кут, °	Зв'язок	Двогранний кут, °
C3A-C4-C5-C6	-20.1(3)	C10-C7-C8-S1	177.48(12)
C14-C17-C19-C20	-16.1145	C25-C21-C22-N2	178.1661
C3A-C4-C5-S1	156.42(16)	C6-C7-C8-S1	-0.06(19)
C14-C17-C19-S1	163.5771	C20-C21-C22-S1	-0.9438
C8-S1-C5-C6	0.16(15)	C5-S1-C8-N1	178.50(15)
C22-S1-C19-C20	0.4238	C19-S1-C22-N2	179.9967
C8-S1-C5-C4	-176.80(15)	C5-S1-C8-C7	-0.05(14)
C22-S1-C19-C17	-179.3039	C19-S1-C22-C21	0.3156
C4-C5-C6-C7	176.57(16)	C8-N1-C9-N2	-1.2(3)
C17-C19-C20-C21	178.6855	C22-N2-C23-N3	0.8471
S1-C5-C6-C7	-0.22(19)	C10-N2-C9-N1	-0.4(3)
S1-C19-C20-C21	-1.0272	C25-N3-C23-N2	-0.3694
C4-C5-C6-C1	-0.2(3)	C9-N2-C10-N3	-179.50(15)
C17-C19-C20-C9	-1.3109	C23-N3-C25-N4	177.6266
S1-C5-C6-C1	-177.00(13)	C9-N2-C10-C7	1.5(2)
S1-C19-C20-C9	178.9764	C23-N3-C25-C21	-1.1455
C2A-C1-C6-C5	-11.5(3)	N4-N3-C10-N2	2.5(2)
C11-C9-C20-C19	-12.2773	N5-N4-C25-N3	167.6048
C2A-C1-C6-C7	172.27(19)	N4-N3-C10-C7	-178.49(15)
C11-C9-C20-C21	167.7269	N5-N4-C25-C21	-13.6419
C5-C6-C7-C8	0.2(2)	C8-C7-C10-N2	-0.8(2)
C19-C20-C21-C22	1.2732	C22-C21-C25-N3	1.9426
C1-C6-C7-C8	176.76(16)	C6-C7-C10-N2	176.01(17)
C9-C20-C21-C22	-178.7306	C20-C21-C25-N3	-179.1922
C5-C6-C7-C10	-176.72(18)	C8-C7-C10-N3	-179.80(15)
C19-C20-C21-C25	-177.6017	C22-C21-C25-N4	-176.7608

Зв'язок	Двогранний кут, °	Зв'язок	Двогранний кут, °
C1-C6-C7-C10	-0.1(3)	C6-C7-C10-N3	-2.9(3)
C9-C20-C21-C25	2.3944	C20-C21-C25-N4	2.1045
C9-N1-C8-C7	1.9(3)		
C23-N2-C22-C21	0.1947		

Елементний склад і будова всіх отриманих сполук встановлені на основі даних елементного аналізу та спектральних даних (ГЧ, мас,  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ ).

### Експериментальна частина

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  записано на приборі Varian VXR 200 (200 МГц) в ДМСО- $d_6$ , внутрішній стандарт ТМС. Спектри  $^{13}\text{C}$  на приборі Bruker Avance II 400 (100,62 МГц) у ДМСО- $d_6$ /CCl $_4$  або у ДМСО- $d_6$ , внутрішній стандарт ТМС. Мас-спектри отримано на приборі MX1321 із використанням системи прямого введення зразку при температурі камери іонізації 200°C і енергії іонізуючих електронів 70 еВ або на приборі Varian 1200L із використанням системи прямого введення зразку при температурі камери іонізації 250°C і енергії іонізуючих електронів 70 еВ. Спектри FAB реєструвалися на спектрометрі VG7070. Десорбція іонів із розчину зразків у м-нітробензиловому спирті здійснювалася пучком атомів аргону із енергією 8 КеВ. Елементний аналіз виконано на приборі LECO CHNS-900. Температури плавлення визначенні на приборі Тіле.

### Методика синтезу 5,6-диметилтієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-ону 2.2с.

До нагрітої до 60°C суміші 150 мл етилового спирту, 16 г (0,5 моль) порошкоподібної сірки, 36 г (0,5 моль) метилетилкетону та 56 г (0,5 моль) ціаноцтового естеру додають обережно по краплях при перемішуванні впродовж 30 хв 0,3 мл диетиламіну. Реакційну суміш витримують за температури 50-70°C впродовж 1.5 год та залишають на 2 год. Осад, що

утворився, відфільтровують, промивають холодним метанолом, розчиняють у формаїді і нагрівають впродовж 5 год за температури 180°C. При охолодженні випадає осад, який відфільтровують і перекристалізують з водного метанолу. Отримано 20 г (90%) **2.2c** (табл. 2.2) у вигляді кристалів білого кольору, Т.пл. 268°C, ЯМР<sup>1</sup>H: 12.3 (1H, *уш.с.*, N-H). 8.0 (1H, *с*, =C-H), 2.31 (3H, *с*, CH<sub>3</sub>), 2.34 (3H, *с*, CH<sub>3</sub>).

Аналогічно отримано циклогексатієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-он **2.2a** та циклопентатієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-он **2.2b** (табл.2.2)

**Методика синтеза 4-хлорциклогексатієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-ону 2.3a.** 12 г (0.058 моль) сполуки **2.2a** розчиняють у 100 мл POCl<sub>3</sub>, прикачують на протязі 30 хв 14 мл диметиланіліну і кип'ять впродовж 4 год, надлишок POCl<sub>3</sub> видаляють на роторному випарювачі, маслянистий коричневий залишок нейтралізують 5%-ним водним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Осад відфільтровують та перекристалізують з толуена. Отримано 9 г (70 %) (табл.2.2, 2.3).

Аналогічно отримано 4-хлорциклопентотієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-он **2.3b** та 4-хлорциклодиметилтієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-он **2.3c** (табл. 2.2, 2.3).

**Методики синтезу 5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-тіона (2.4a).**

**Метод А:** До розчину 2 г (0,0084 моль) сполуки **2.3a** у 10 мл ДМФА додають розчин 1 г (0,0179 моль) гідросульфїту натрію у 15 мл ДМФА, отриману суміш перемішують впродовж 24 год за кімнатної температури, нейтралізують до рН ~7.0 водним розчином NaOH. Осад (білі кристали) відфільтровують та перекристалізують з ацетонїтрилу. Отримано 1,97 г (75%) **2.4a** (табл. 2.2, 2.3).

Аналогічно отримано 3,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-тіон (**2.4b**) та 5,6-диметилтієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-тіон (**2.4c**) (табл. 2.2, 2.3).

**Метод Б:** Суспензію 2 г (0,0084 моль) сполуки **2.3a** та 0.8 г (0,0084 моль) реактиву Лоуссена у 15 мл діоксану кип'яють протягом 6 год та відфільтровують гарячим. Отриманий осад перекристалізують з ацетонітрилу. Отримано 1,97 г (75%) **2.4a**.

Таблиця 2.2. Фізико-хімічні властивості похідних тієно[2,3-d]піримідинів **2.2a-c – 2.6a-b**

Сполука №	Ви- хід %,	Т.пл , °C	Знайдено, %			Брутто- формула	Вирахувано, %		
			C	H	N		C	H	N
<b>2.2c</b>	90	268	53.33	4.47	15.54	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> OS	53.31	4.47	15.54
<b>2.3a</b>	82	98	53.50	4.00	12.54	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> S	53.45	4.04	12.47
<b>2.3b</b>	79	118	51.26	3.34	13.38	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> ClN <sub>2</sub> S	51.31	3.35	13.30
<b>2.3c</b>	80	134	48.41	3.50	14.16	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> ClN <sub>2</sub> S	48.36	3.55	14.10
<b>2.4a</b>	75	213	54.05	4.52	12.60	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	54.02	4.53	12.60
<b>2.4b</b>	60	224	51.91	3.87	13.45	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	51.90	3.87	13.45
<b>2.4c</b>	62	240	48.95	4.11	14.25	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	48.95	4.11	14.27
<b>2.5a</b>	65	190	44.62	3.76	10.42	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> SSe	44.61	3.74	10.41
<b>2.5c</b>	55	200	39.51	3.34	11.54	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> SSe	39.51	3.32	11.52
<b>2.6a</b>	58	185	54.48	5.43	25.52	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> S	54.52	5.49	25.43
<b>2.6b</b>	89	237	52.35	4.91	27.25	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> S	52.41	4.89	27.16

**Методика синтезу 5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-селенона (2.5a).** У 50 мл абсолютного етилового спирту обережно при перемішуванні та інтенсивному охолодженні додають 1 г (0.0012 моль) селену, обережно впродовж 15 хв додають 0.33 г (0.0032 моль) натрію гідроборату. Реакційну суміш перемішують 1.5 год до повного розчинення селену. Отриманий розчин прикапують до розчину г ( моль) сполуки **2.3a** в

100 мл етилового спирту. Суміш перемішують у атмосфері азоту впродовж 3 год, виливають в суміш 100 мл хлоридної кислоти та 50 г льоду. Осад відфільтровують та перекристалізують з водного метанолу. Отримано г (%) **2.5a** (табл. 2.2, 2.3).

Аналогічно отримано 5,6-диметилтієно[2,3-d]піримідин-4(3*H*)-селенон **2.5c** (табл. 2.2, 2.3)

Таблиця 2.3. Дані ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  та мас-спектрів сполук **2.3-2.6**

Сполука, №	ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м.д, J (Гц)			m/z	ЯМР $^{13}\text{C}$ , $\delta$ , м.д
	NH	CH	Аліфатичні протони		
<b>2.3a</b>		8.6 (1H, c, CH)	2.9-3.1 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 2.6-2.8 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 1.6-1.9 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> );		
<b>2.3b</b>		8.5 (1H, c, CH)	2.9-3.1 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 2.2-2.8 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> );		
<b>2.3c</b>		8.3 (1H, c, CH)	1.5-1.6 (6H, c, 2CH <sub>3</sub> );		
<b>2.4a</b>	13.5 (1H, уш.с., NH)	8.0 (1H, уш.с., CH)	2.8-2.9 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ), 1.6-1.9 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> )	m/z (I,%) - 222 (96%) [M] <sup>+</sup>	
<b>2.4b</b>	12.6 (1H, уш.с., N-H)	7.9 (1H, уш.с., C-H)	2.9-3.0 (2H, м, CH <sub>2</sub> ), 2.0-2.2 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> )	m/z (I,%) - 208 (77%) [M] <sup>+</sup>	
<b>2.4c</b>	13.0 (1H, уш.с., NH)	8.4 (1H, уш.с., CH)	2.1 (3H, c, CH <sub>3</sub> ), 2.4 (3H, c, CH <sub>3</sub> )	m/z (I,%) - 208 (77%) [M] <sup>+</sup>	
<b>2.5a</b>	12.9 (1H, c, NH)	8.1 (1H, c, CH)	4.6 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 2.8-3.0 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ).		
<b>2.5c</b>	13.1 (1H, c, NH);	8.0 (1H, c, CH);	2.9 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 2.2 (3H, c, CH <sub>3</sub> )	m/z (I,%) - 243(85%) [M] <sup>+</sup>	

Сполука, №	ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м.д, J (Гц)			m/z	ЯМР $^{13}\text{C}$ , $\delta$ , м.д
	NH	CH	Аліфатичні протони		
<b>2.6a</b>	7.9 (1H, с, NH); 4.5 (2H, с, NH <sub>2</sub> )	8.5 (1H, с, CH);	2.7-2.9 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 2.6-2.8 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 1.7-2.0 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> );		
<b>2.6b</b>	8.10 (1H, уш.с. NH); 4.82 (2H, уш.с., NH <sub>2</sub> );	8.29 (1H, с, 2-CH);	3.01-3.03 (2H, м, 7-CH <sub>2</sub> ); 2.89-2.90 (2H, м, 5-CH <sub>2</sub> ); 2.35-2.37 (2H, м, 6-CH <sub>2</sub> );		161.4, 156.9, 150.5, 147.9, 138.8, 121.5, 118.7, 113.1, 31.53, 30.71, 30.27.
<b>2.6c</b>	8.06 (1H, уш.с. NH); 4.56 (2H, уш.с., NH <sub>2</sub> );	8.2 (1H, с, 2-CH);	2.41-2.43 (6H, с, 2CH <sub>3</sub> );		

**Методика синтезу 4-гідразино-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідину (2.6).** Суміш сполуки **2.3a** 22 г (0,097 моль) та 3х кратний надлишок гідразин гідрату у 100 мл ізопропилового спирту нагрівають за температури 80<sup>0</sup>С протягом 4х год. Після охолодження виливають у воду, осад фільтрують. Кристалізують з етилового спирту. Отримано г ( %) **2.6a** (табл. 2.2, 2.3).

Аналогічно отримано 4-гідразино-6,7-дигідро-5H-циклопента[4,5]тієно[2,3-d]піримідин **2.6b** та 4-гідразино-5,6-диметил тієно[2,3-d]піримідину **2.6c**.

## 2.2 АЛКІЛ(ГЕТЕРИЛ)ЗАМІЩЕНІ ТІЄНО[2,3-*d*]ПІРИМІДИН4(3*H*)-ОНІВ ТА 4(3*H*)-ТІО-(СЕЛЕН)ОНІВ ТА ЇХ БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

Біологічна важливість похідних тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-онів обумовлює значний інтерес до синтезу їх похідних, які містять активні функціональні групи. Але введення функціональних залишків супроводжується синтетичними труднощами, зумовленими, наприклад, наявністю декількох реакційних центрів у молекулі похідного тієно[2,3-*d*]піримідину, структурними особливостями алкілюючого агента, утворенням продуктів, що важко розділяються, тощо. Синтез за допомогою селективних методик функціоналізованих поліконденсованих гетероциклічних систем на основі піримідину є актуальною задачею.

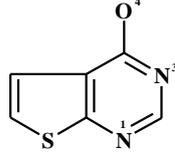
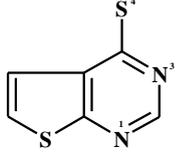
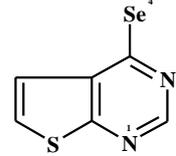
Одним з найпоширеніших методів функціоналізації (введення біологічно-активних функціональних груп) є алкілування. В випадку похідних тієно[2,3-*d*]піримідинів алкілування може відбуватись за трьома реакційноздатними центрами – двом атомам Нітрогену піримідинового кільця та екзоциклічному атому Оксигену (Сульфур, Селену) в залежності від типу алкілюючого агента.

З метою встановлення основного напрямку алкілування галоїдними алкілами тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-ону та його сульфур- та селенпохідних в лужному середовищі, нами попередньо здійснені квантово-хімічні розрахунки відповідних аніонів (табл. 2.4). Ці і наступні розрахунки проведені з використанням метода DFT в базисному наборі атомних функцій def2-TZVPP [71] за допомогою програмного комплексу PC GAMESS 7.0 [72]. Оптимізація геометрії проведена для всіх аніонів. Належність знайдених точок мінімумів і сідловим точкам поверхонь потенційних енергій підтверджена розрахунками других похідних за координатами. Отримані

хвильові функції проаналізовані в рамках метода NBO [73, 74]. Схема NPA була використана для отримання значень атомних заселеностей та зарядів.

Встановлено, що розподіл електронних зарядів на атомах N<sup>1</sup> та N<sup>3</sup> піримідинового кільця та гетероатомах O, S, та Se при зарядовому контролю алкілування за механізмом S<sub>N</sub>1 повинен би відбуватися з дещо більшою вірогідністю по атому Оксигену аніону піримідин-4-ону та по атомам Нітрогену в випадку Сульфур- та Селенпохідних, про що свідчить більші значення негативних зарядів на відповідних атомах.

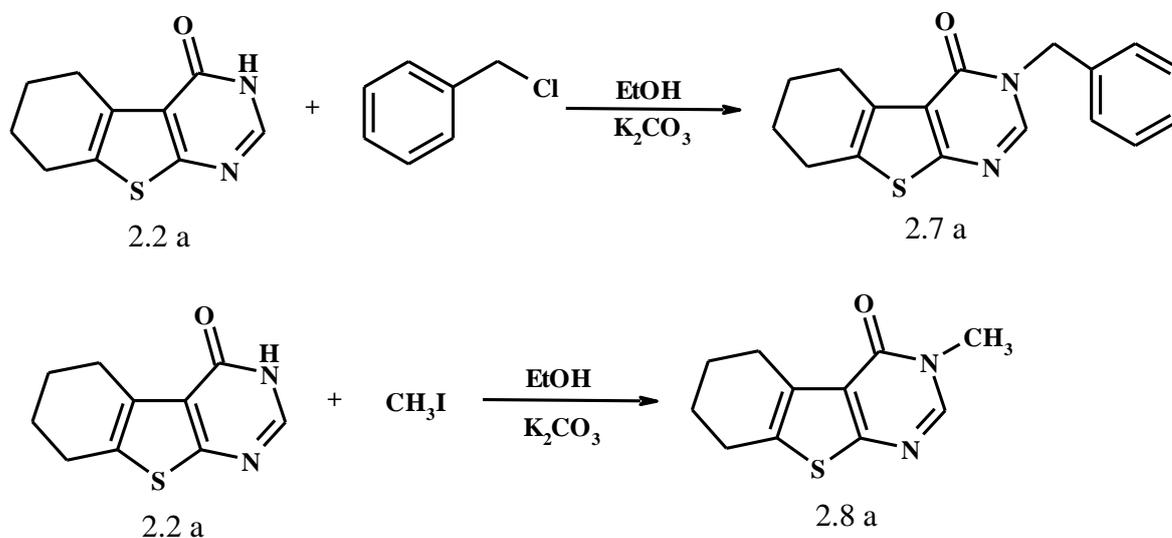
Табл.2.4 Величини зарядів на гетероатомах і енергії пар неподілених електронів (НЕП) гетероатомів віримідинового кільця модельних сполук.

				
Заряд на атомі, e	N <sup>1</sup>	-0.566	-0.533	-0.521
	N <sup>3</sup>	-0.568	-0.513	-0.513
	O <sup>4</sup> (S,Se)	-0.676	-0.368	-0.391
Енергія НЕП, кДж/моль	N <sup>1</sup>	-82.86	-591.87	-609.93
	N <sup>3</sup>	-483.98	-494.83	-505.30
	O <sup>4</sup> (S,Se)	-181.8	-79.74	-73.7

В той же час, при орбітальному контролі алкілування за механізмом S<sub>N</sub>2 реакція в випадку аніону піримідин-4-ону переважно відбувалась б по атому Нітрогену N<sup>1</sup>, тоді як в сульфур- та селенпохідних – відповідно по атомам Сульфуру та Селену, на що вказують значно більші значення енергій відповідних НЕП цих атомів порівняно з атомами Нітрогену N<sup>1</sup> та N<sup>3</sup>. Отриманні результати в випадку алкілування похідних піримідин-4-онів суперечать експериментальним даним, отриманих для подібних структур, так як відомо, що остані виключно алкілюються по атому Нітрогену N<sup>3</sup>.

З метою з'ясування причин цього протиріччя нами додатково розрахованні загальні внутрішні енергії N<sup>1</sup>-, N<sup>3</sup>- та O<sup>4</sup>-метильованих похідних тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3H)-ону, які відповідно становлять -853,486705, -853,5021712 та -853,4842991 а.о. З наведених даних слідує, що найбільш термодинамічно вигідною сполукою є продукт метилування по атому N<sup>3</sup>, енергія якого на 56.4 кДж/моль менша від енергії O-метильованого похідного та на 46.9 кДж/моль – від енергії N<sup>4</sup>-метильованого похідного. Вірогідно, процес алкілування відбувається в умовах термодинамічного контролю реакції, що і зумовлює виключне утворення найбільш термодинамічно стійкої сполуки – 3-метилтієно[2,3-*d*]піримідин-4(3H)-ону.

Для підтвердження зробленого висновку і експериментальної його перевірки нами проведено алкілування 5,6,7,8-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3H)-ону метилйодидом та хлористим бензилом (Схема 2.7).



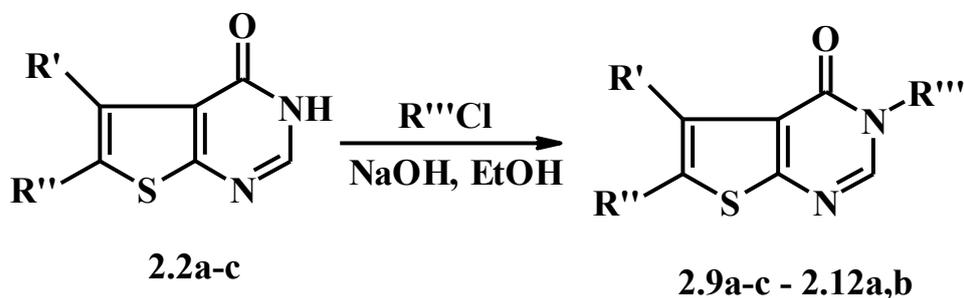
(Схема 2.7)

Вибір алкілюючих агентів здійснено з наступних міркувань: метилйодид можна вважати «стандартом» для реакцій, що відбуваються за механізмом S<sub>N</sub>2, тоді як хлористий бензил – для реакцій, що відбуваються за механізмом S<sub>N</sub>1. В обох випадках нами отримані лише продукти алкілування по атому Нітрогену N<sup>3</sup>, про що свідчить присутність в ІЧ спектрах цих сполук полос поглинання амідної карбонільної групи при 1681 см<sup>-1</sup>[75].

Таким чином, можна вважати, що незалежно від природи алкілюючого реагенту в умовах реакції (нагрівання в розчині NaOH в етанолі) завжди утворюється найбільш термодинамічно стійкий продукт.

З метою введення в молекули похідних тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3H)-онів **2.2a-c**, **2.4a-c** та **2.5a-c**, що містять атоми Оксигену, Сульфуру або Селену в 4-му положенні, функціональних залишків, нами досліджено їх алкілювання, яке проводилось при температурі 50-70°C в присутності лугів. Кислотність амідної групи в даних умовах дозволяє отримати реакційноздатній аніон, який в подальшому легко вступає в реакцію алкілювання.

В випадку тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3H)-онів **2.2a-c** у відповідності з наведеними вище даними нами зафіксовано виключне алкілювання за атомом Нітрогену N<sup>3</sup> (Схема 2.8).



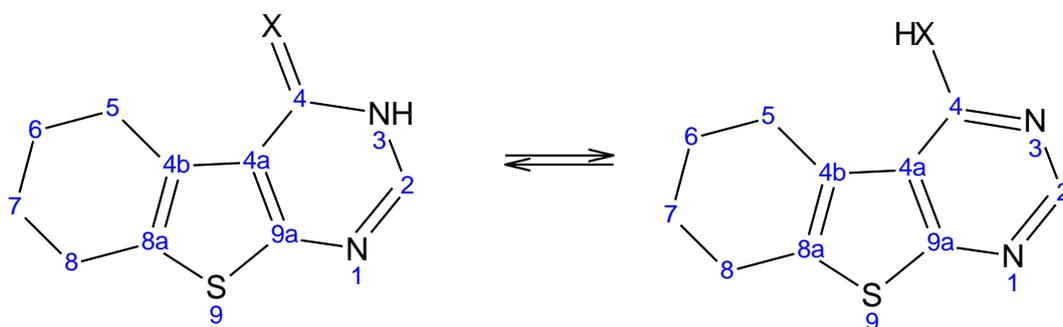
(2.8)

де: a - R'<sup>'</sup>=R''= -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-; b - R'<sup>'</sup>=R''= -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-; c - R'<sup>'</sup>=R''=CH<sub>3</sub>;

**2.9** - R'''= -CH<sub>2</sub>-CO-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; **2.10** - R'''= -CH<sub>2</sub>-CO-NH-SO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Cl;  
**2.11** - R'''= (5-ізопропіл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-2-оксоетил; **2.12** - R'''= -CH<sub>2</sub>-NH-CO-Ph;

Для сульфур- (**2.4a-c**) та селєнопохідних тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3H)-онів **2.5a-c** можливо існування як тіолової, так і тіонової форм (Схема 2.9), на основі яких можна було б очікувати утворення як S-, так і N-похідних в залежності від умов реакції. Проведені вище розрахунки також вказують на можливість S-алкілювання за механізмом S<sub>N</sub>2 та N-алкілювання за механізмом S<sub>N</sub>1. Однак для вибраних нами алкілюючих реагентів, виходячи з їх будови,

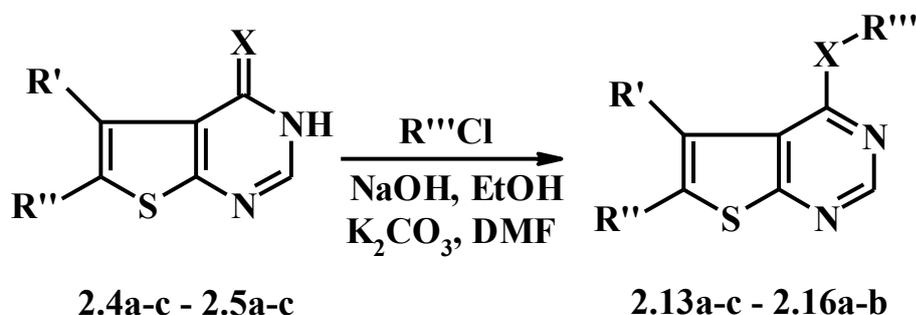
неможливо утворення відповідних проміжних карбонієвих катіонів і алкілювання повинно відбуватись виключно по атому Сульфуру за механізмом  $S_N2$ .



(2.9)

Дійсно, при нагріванні тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3H)-онів **2.4a-c** з відповідним алкілюючим реагентом у етиловому спирті в присутності NaOH нами отриманні лише продукти S-алкілювання **2.13a-c-2.16a-b** (схема 2.10) та **2.17c – 2.18c** (схема 2.11). Застосування  $\text{NaHCO}_3$  та ДМФА у якості розчинника, також не привело до утворення відповідних N-похідних. Таким чином, незалежно від умов проведення реакції алкілювання даними реагентами відбувається виключно по більш нуклеофільному атому Сульфуру.

Алкілювання селенопохідних тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3H)-онів **2.5a-c** з аналогічних міркувань також повинно проходити виключно по більш нуклеофільному атому Селену, що і спостерігається в дійсності.



(2.10)

де: **2.4a** -  $R'=R''=-(CH_2)_{4-}$ ,  $X=S$ ; **2.4b** -  $R'=R''=-(CH_2)_{3-}$ ,  $X=S$ ; **2.4c** -  $R'=R''=CH_3$ ,  $X=S$ ; **2.5a** -  $R'=R''=-(CH_2)_{4-}$ ,  $X=Se$ ; **2.5c** -  $R'=R''=CH_3$ ,  $X=Se$ ; **2.13a** -  $R'=R''=-(CH_2)_{4-}$ ,  $R'''=-CH_2-CO-OC_2H_5$ ,  $X=S$ ; **2.13b** -  $R'=R''=-(CH_2)_{3-}$ ,  $R'''=-CH_2-CO-OC_2H_5$ ,  $X=S$ ; **2.13c** -  $R'=R''=CH_3$ ,  $-CH_2-CO-OC_2H_5$ ,  $X=S$ ; **2.14a** -  $R'=R''=-(CH_2)_{4-}$ ,  $R'''=-CH_2-CO-NH-SO_2-C_6H_4-Cl$ ,  $X=S$ ; **2.15a** -  $R'=R''=-(CH_2)_{4-}$ ,  $R'''=(5-ізопропіл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-2-оксоетил$ ,  $X=S$ ; **2.15b** -  $R'=R''=-(CH_2)_{3-}$ ,  $R'''=(5-ізопропіл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-2-оксоетил$ ,  $X=S$ ; **2.15c** -  $R'=R''=CH_3$ ,  $R'''=(5-ізопропіл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-2-оксоетил$ ,  $X=S$ ; **2.16a** -  $R'=R''=-(CH_2)_{4-}$ ,  $X=Se$ ;  $R'''=-CH_2-CO-NH-SO_2-C_6H_4-Cl$ ; **2.16b** -  $R'=R''=-(CH_2)_{4-}$ ,  $X=Se$ ,  $R'''=(5-ізопропіл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-2-оксоетил$ .

Структури отриманих продуктів встановлено за допомогою даних ЯМР  $^1H$  та мас-спектрів і елементного аналізу.

В спектрах ЯМР  $^1H$  модельних 3-бензил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідин-4(3H)-ону **2.7a** та 3-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідин-4(3H)-ону **2.8a** хімічний зсув протону метинової групи піримідинового кільця спостерігається при 8.28 та 8.51 м.д., відповідно. Для всіх отриманих похідних **2.7a-c** – **2.12-a,b** хімічний зсув цих протонів знаходиться в цих межах; при цьому він не залежить від замісників в тіофеновому кільці. Це вказує на однакову будову сполук **2.9a-2.9-c**, **2.10a-2.10c**, **2.11a-2.11c** та **2.12a**, **2.12b** і, водночас, на знаходження алкільних груп при одному і тому ж атомі. Різниця в хімічних зсувах метинових протонів для сполук **2.9a-c**, **2.10a-c**, **2.11a-c** та **2.12a**, **2.12b** викликана різною природою алкільних груп. Аналогічно, практично однакові хімічні зсуви сигналів протонів метиленових груп для кожної з введених функціональних груп свідчить про їх знаходження біля одного й того ж атома. Враховуючи, що в ІЧ спектрах сполук **2.7a** та **2.8a** присутня карбонільна група, алкільна група може знаходитись лише при атомі Нітрогену  $N^3$ .

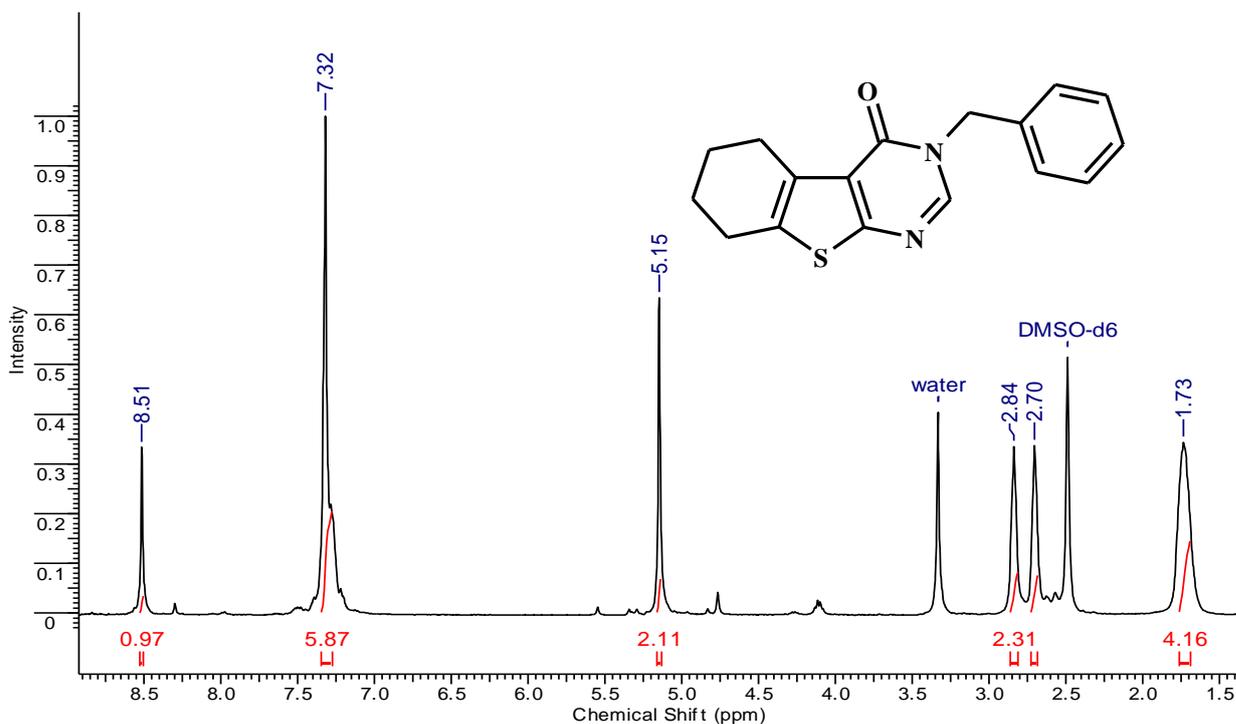


Рис. 2.2 Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) 3-бензил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідин-4(3Н)-ону **2.7a**

В отриманих похідних **2.13a-c** – **2.16a-b** хімічний зсув цих протонів знаходиться в межах 8.67-8.37 м.д.; при цьому він практично не залежить від замісників в тіофеновому кільці. Це свідчить про однакову будову сполук **2.13a-c-2.16a-b**, і, водночас, на знаходження алкільних груп при одному і тому ж атомі. Різниця в хімічних зсувах метинових протонів для сполук **2.13a-c**, **2.14b**, **2.15a-c** та **2.16a,b** викликана різною природою алкільних груп. При цьому зміщення хімічних зсувів на 0.2-0.37 м.д. в бік слабкого поля порівняно з відповідними оксигенвмісними аналогами викликано, на нашу думку, збільшенням ароматичності піримідинового кільця (зростанням кільцевого току електронів по ньому). Цей факт додатково підтверджує принципово різну будову сполук **2.9a-c-2.12a,c** та **2.13a-b-2.16a,b** - піримідинове кільце менш ароматичне в оксигенвмісних N-алкілованих похідних та більш ароматичне в S-(Se)-алкілованих сполуках. Аналогічно, практично однакові хімічні зсуви сигналів протонів метиленових груп для кожної з введених функціональних груп свідчить про їх знаходження біля

одного й того ж атома. При цьому значний зсув сигналів протонів метиленових груп в бік сильного поля (на  $\sim 0.6$  м.д.) порівняно з оксигенвмісними аналогами вказує, що метиленова група знаходиться біля менш електронегативного атома (атоми S та Se мають значно меншу електронегативність порівняно з атомом N).

В цілому наведені дані, на наш погляд, свідчать, що алкілювання тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3H)-онів **2.2a-c** відбувається по атому Нітрогену N<sup>3</sup>, тоді як тіо-(селен)-похідних **2.4a-c** та **2.5a** – по атому Сульфуру(Селену).

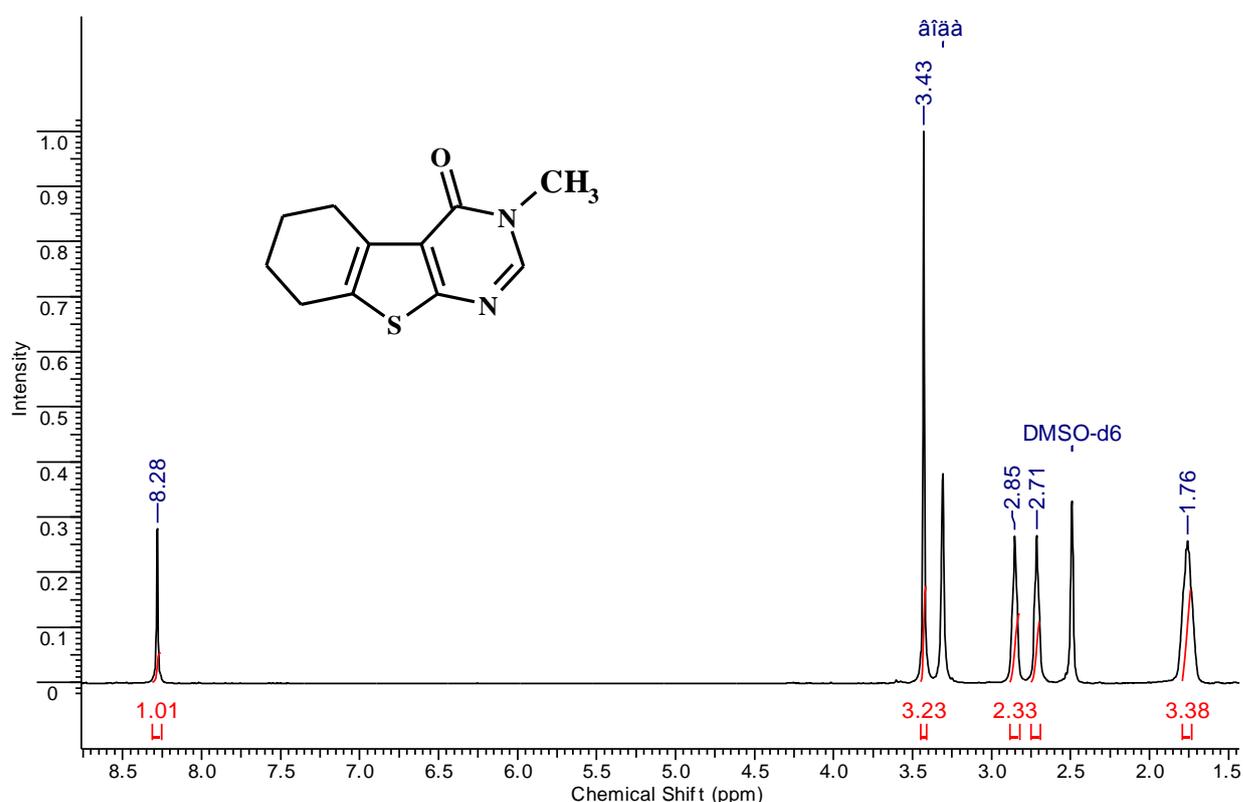
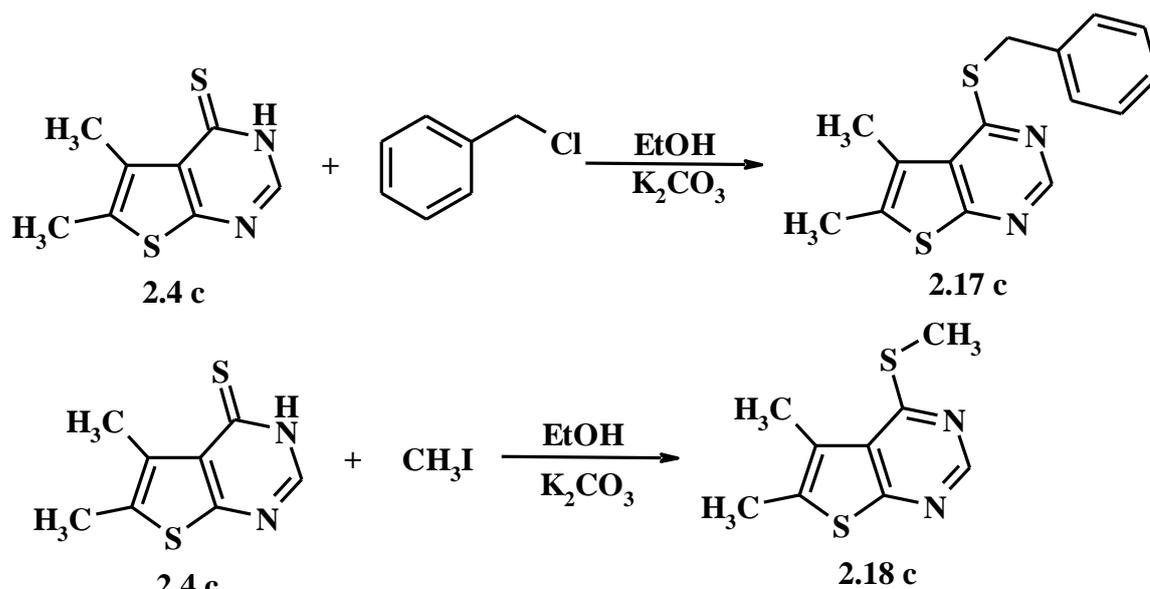


Рис. 2.3 Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц) 3-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідин-4(3H)-ону **2.8a**

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H модельних 4-(бензилтіо)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідину **2.17c** та 3-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідин-4(3H)-тіон **2.18c** хімічний зсув протону метинової групи піримідинового кільця спостерігається при 8.71 та 8.72 м.д., відповідно.



(2.11)

У ЯМР  $^1\text{H}$  спектрі сполуки **2.17c** у області слабого поля (7.24-7.48 м.д.) знаходяться сигнали протонів ароматичного кільця у вигляді мультиплетів. Сигнал протонів метиленової групи ( $\text{CH}_2$ ) у вигляді синглету відповідає хімічному зсуву 4.58 м.д. У області сильного поля (2.41-2.44 м.д.) знаходяться сигнали протонів метильних груп.

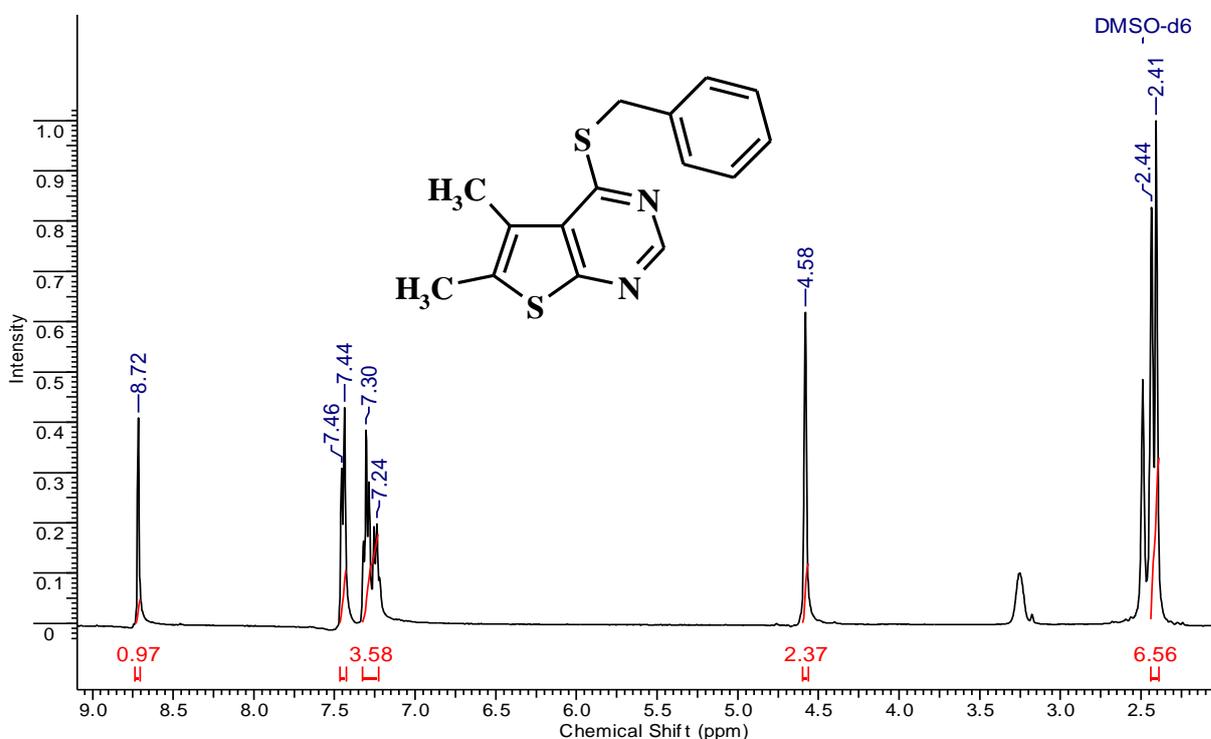


Рис. 2.4 Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 МГц) 4-(бензилтіо)-5,6-диметилтієно[2,3-*d*]піримідину **2.17c**

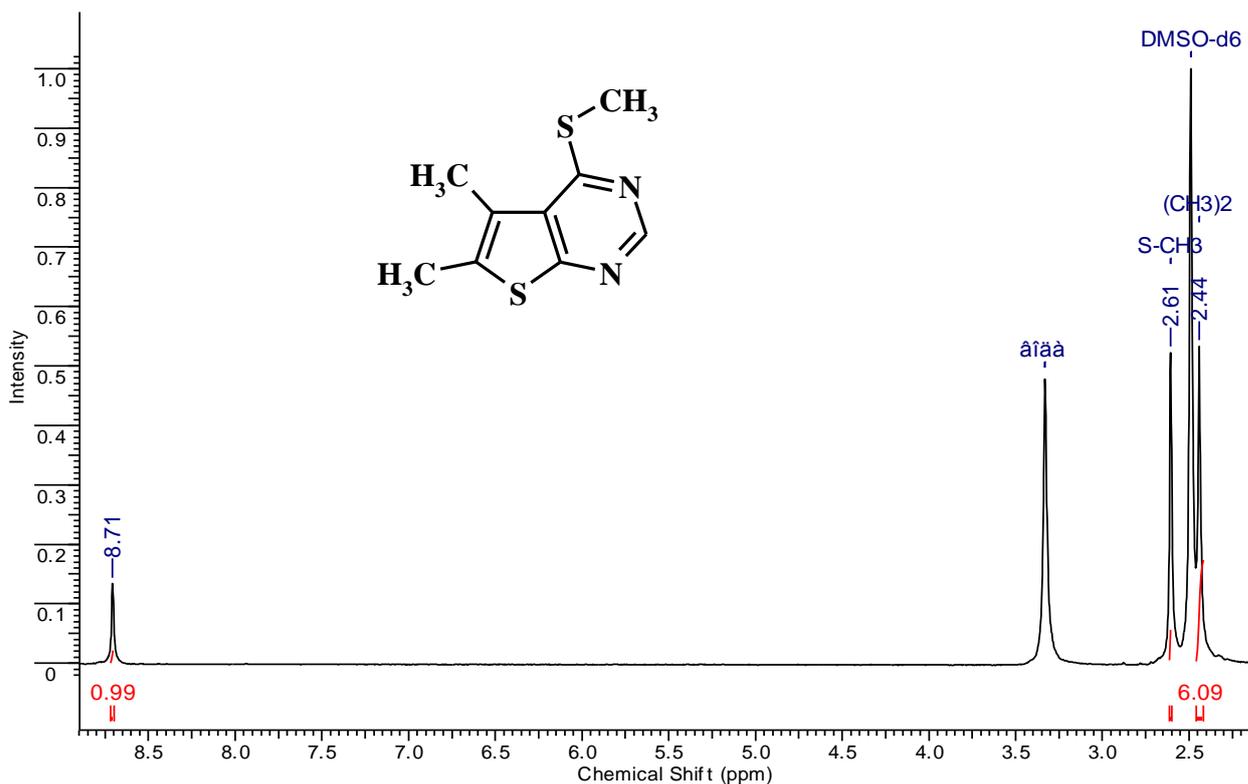


Рис. 2.5 Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц) 5,6-диметил-4-(метилтіо)тієно[2,3-*d*]піримідину **2.18c**

У ЯМР  $^1\text{H}$  спектрі сполуки **2.18c** в області сильного поля знаходяться характерні сигнали протонів метильних груп (2.44 м.д.) у вигляді синглету та сигнал протонів групи  $-\text{S-CH}_3-$  у вигляді синглету відповідає значенню 2.61 м.д.

Мас-спектри синтезованих сполук підтверджують їх молекулярну масу.

Зразок розчиняли у нітробензиловому спирті та піддавали бомбардуванню пучком прискорених атомів Аргону. У мас-спектрах спостерігаються пікі іонів, які відповідають протонованим молекулам зразку.

Шляхи розпаду сполук за методом FAB узгоджуються з запропонованою будовою.

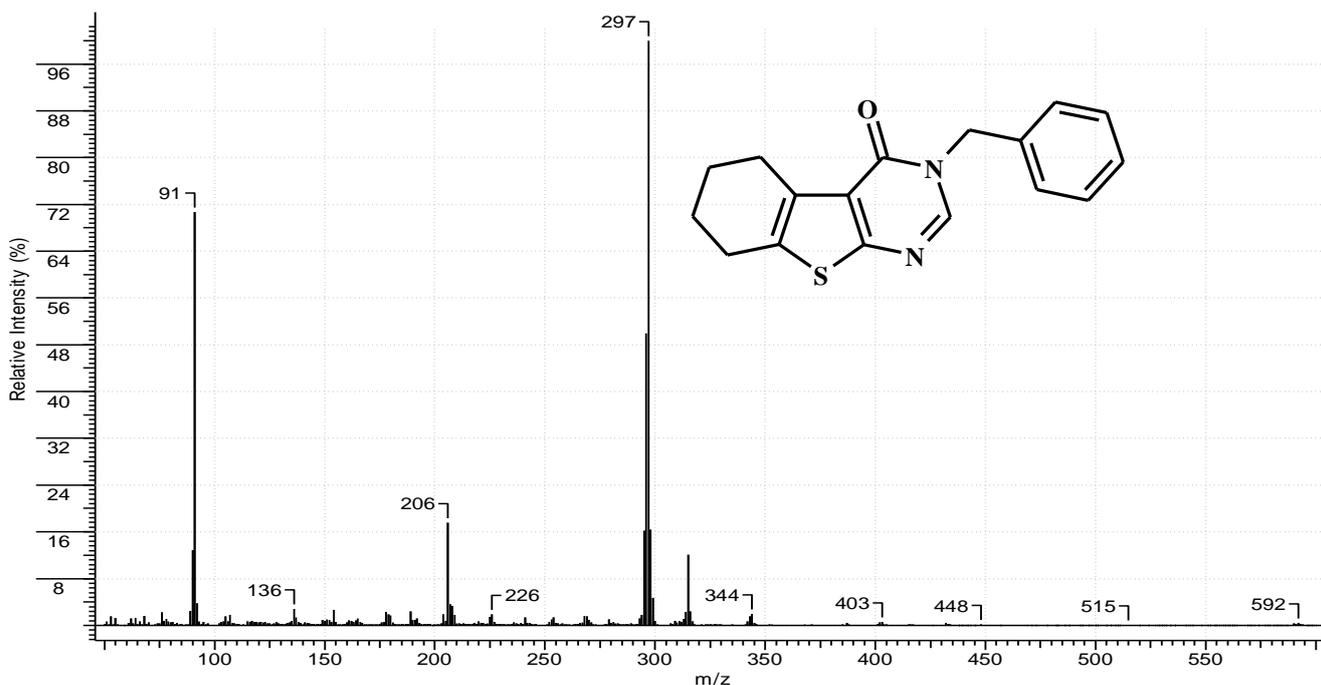
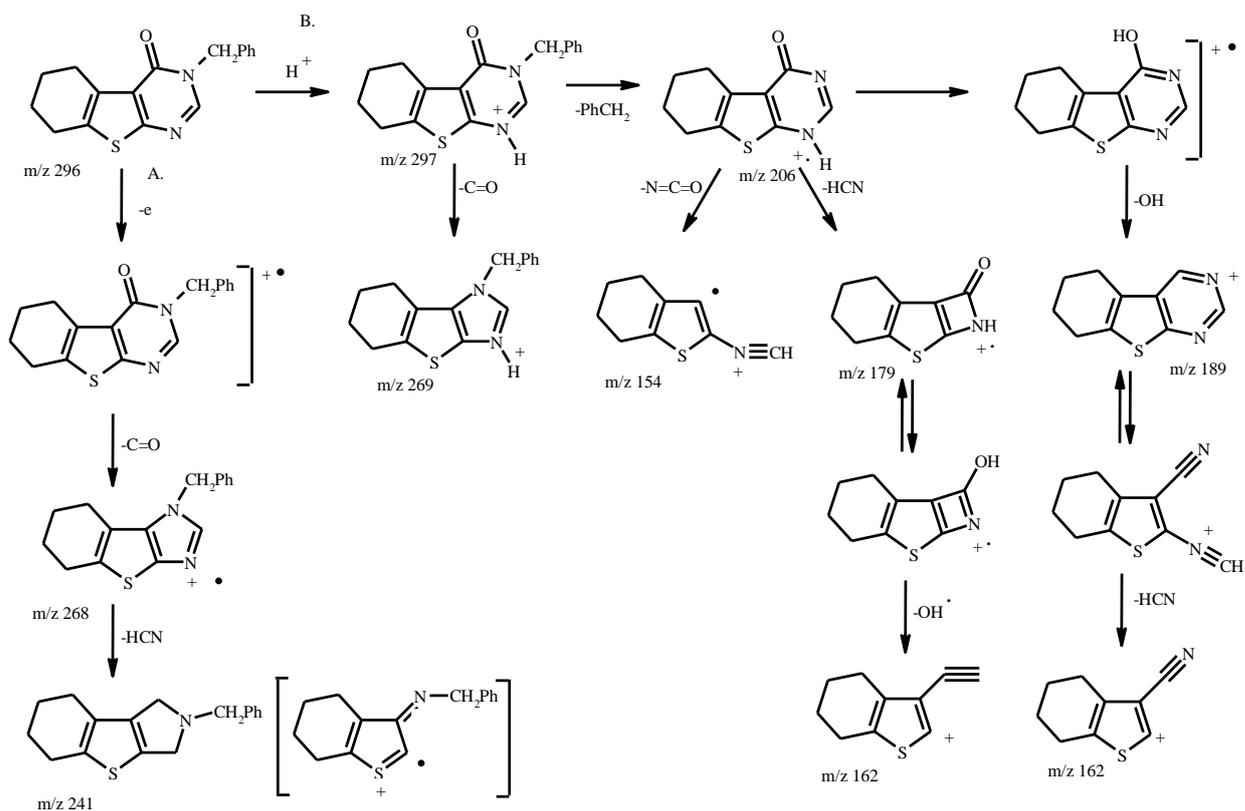


Рис. 2.6 Мас-спектр сполуки 23-бензил-5,6,7,8- тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідин-4(3H)-ону **2.7a**

Так, для 3-бензил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідин-4(3H)-ону **2.7a** ( $m/z$  296) спостерігаються два основні напрямки розпаду (схема 2.12):

а) Із збереженням замісника при атомі N, який супроводжується первинним викидом молекули C=O ( $m/z$  268) та наступним молекули HCN з утворенням катіон-радикалу з  $m/z$  241;

б) Без збереження замісника при атомі N, який супроводжується попереднім протонуванням з наступним викидом бензильного радикала з утворенням катіон-радикала з  $m/z$  206.



(2.12)

Останній, в свою чергу, розкладається трьома шляхами – з викидом фрагменту NCO з утворенням катіон-радикалу з  $m/z$  154 або групи OH з утворенням фрагменту з  $m/z$  189, який в подальшому викидає ще одну молекулу HCN з утворенням фрагменту з  $m/z$  162; третій напрямок розкладу полягає в послідовному викиді молекули HCN ( $m/z$  179) і групи OH з утворенням також фрагменту з  $m/z$  162.

Розпад 4-(метилтіо)-5,6-диметилтієно[2,3-*d*]піримідина **2.18c** (схема 2.13) відбувається за однією і тією ж схемою, в якій можливо спостерігати два основні напрямки розпаду:

а) При попередньому протонуванні вихідної молекули, що супроводжується первинним викидом замісника при атомі Сульфуру ( $m/z$  211) з послідовним десульфуванням та викидом молекули HCN ( $m/z$  137);

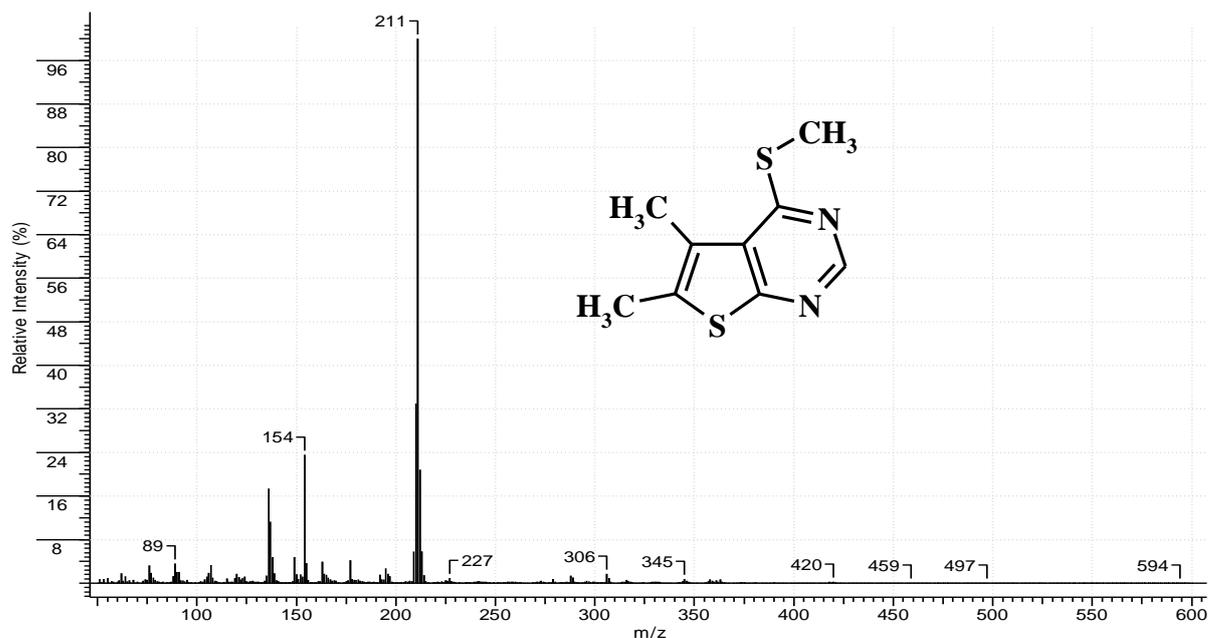
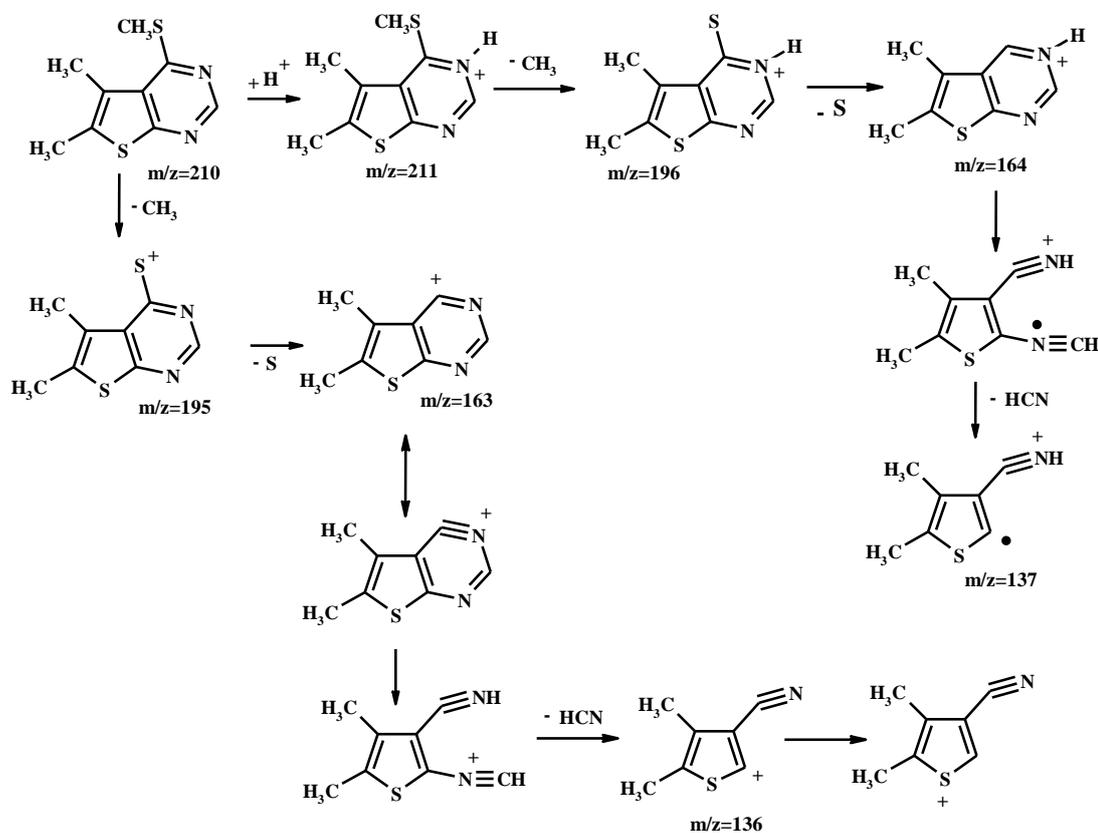


Рис. 2.7 Мас-спектр 4-(метилтію)-5,6-диметилтієно[2,3-*d*]піримідина **2.18c**

б) Без попереднього протонування вихідної молекули, що також супроводжується викидом металного радикалу з утворенням катіон-радикалу з  $m/z$  195. Останній розкладається з викидом молекули HCN з утворенням фрагменту з  $m/z$  136.



(2.13)

Розклад 5,6-диметил-4-(бензилтіо)тієно[2,3-*d*]піримідину **2.17c** відбувається аналогічно.

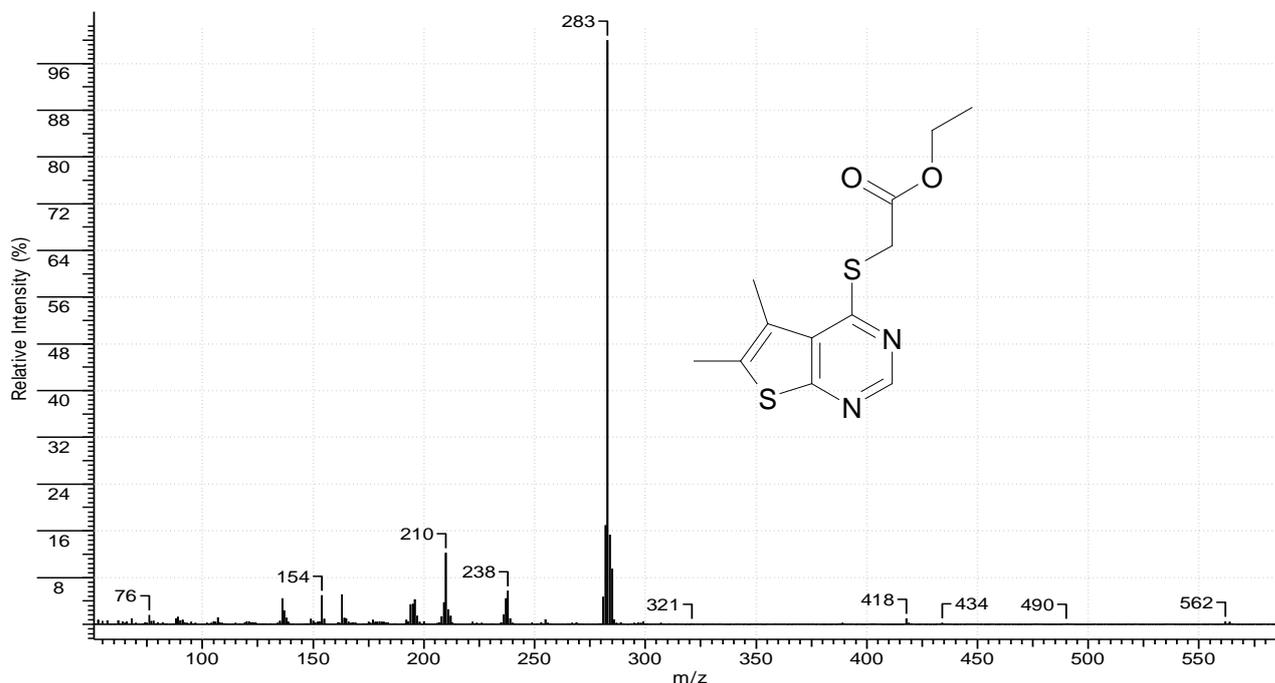


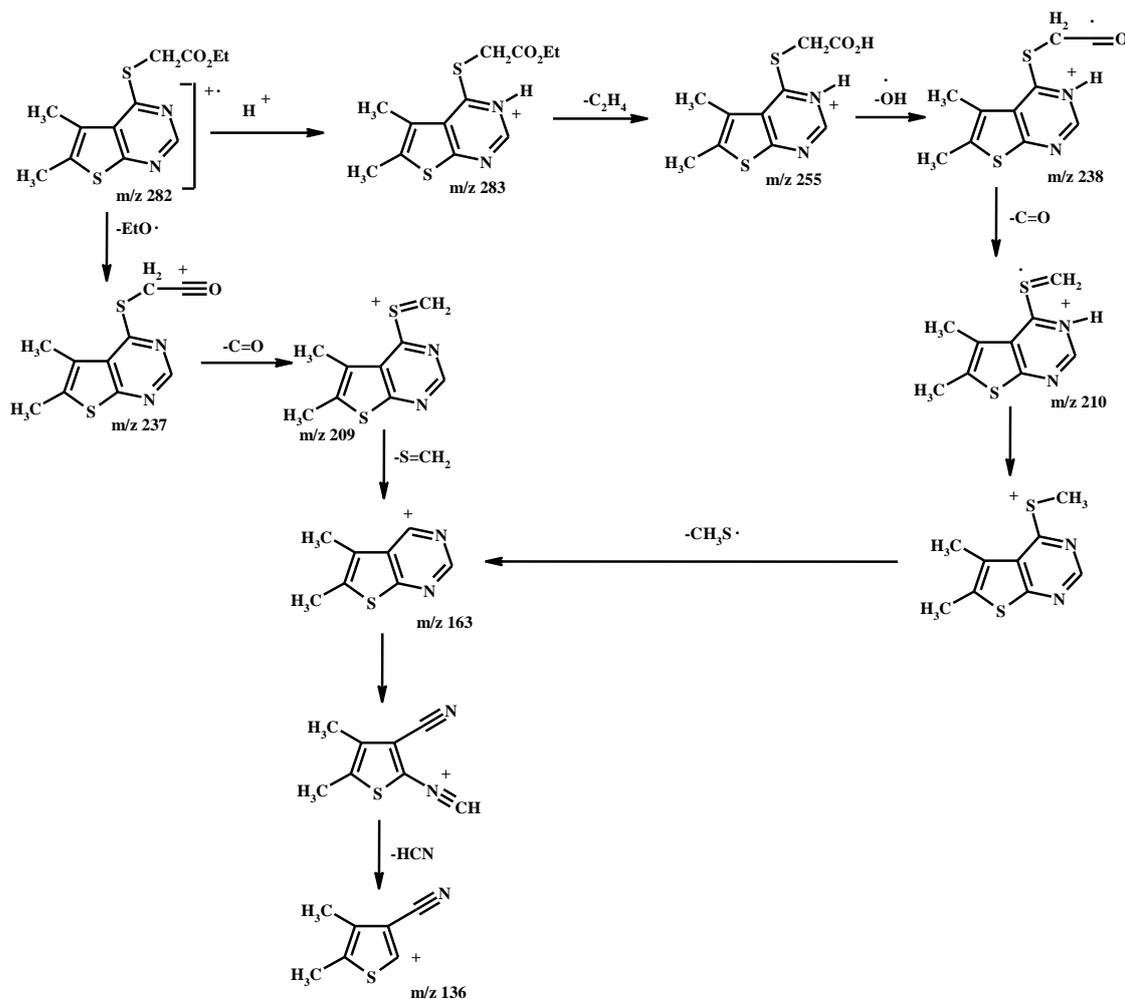
Рис. 2.8 Мас-спектр сполуки етил-[(5,6-диметилтієно[2,3-*d*]піримідин-4-іл)тіо]ацетат **2.13c**

Етил-[(5,6-диметилтієно[2,3-*d*]піримідин-4-іл)тіо]ацетат **2.13c** в умовах отримання мас-спектру розкладається за двома напрямками, які починаються з розпаду естерної групи:

а) з викидом етоксильної групи з утворенням катіону з  $m/z$  237, потім карбонілу і тіоформальдегіду;

б) послідовним відщепленням етилену і гідроксильної групи з утворенням катіону з  $m/z$  238, потім карбонілу та тіометильної групи. В обох випадках, як і раніше, утворюється катіон з  $m/z$  163, який відщеплює молекулу HCN.

Етил(5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідин-4-ілтіо)ацетат **2.13a** та етил(6,7-дигідро-5Н-циклопенто[4,5]тієно[2,3-*d*]піримідин-4-илтіо)ацетат **2.13b** розкладаються за аналогічною схемою.



Фактично за цією ж схемою відбувається і розклад 2-[(5,6-диметилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)тіо]-N-(5-ізопропіл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ацетаміда **2.15c** (рис. 2.9) та його похідних - N-(5-ізопропіл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-2-(5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідин-4-ілтіо)ацетамід **2.15a** і 2-(6,7-дігідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-ілтіо)-N-(5-ізопрпіл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ацетаміда **2.15b**. Єдина відміна полягає в первинному викиді групи 2-аміно-5-ізопропіл-1,3,4-тіадіазолу з утворенням відповідного карбонілвмісного радикалу чи катіону з  $m/z$  237, 238.

а) При попередньому протонуванні вихідної молекули з утворенням катіону з  $m/z$  380, з наступним викидом групи 2-аміно-5-ізопропіл-1,3,4-тіадіазолу і утворенням відповідного карбонілвмісного радикалу з  $m/z$  238;

б) Без попереднього протонування вихідної молекули з первинним викидом групи 2-аміно-5-ізопропіл-1,3,4-тіадіазолу і утворенням

відповідного карбонільмісного катіону з  $m/z$  237, який може відразу відщеплювати молекулу HCN. Або з послідовним відщепленням карбонільної та тіометильної групи з утворенням катіону з  $m/z$  163, який відщеплює молекулу HCN.

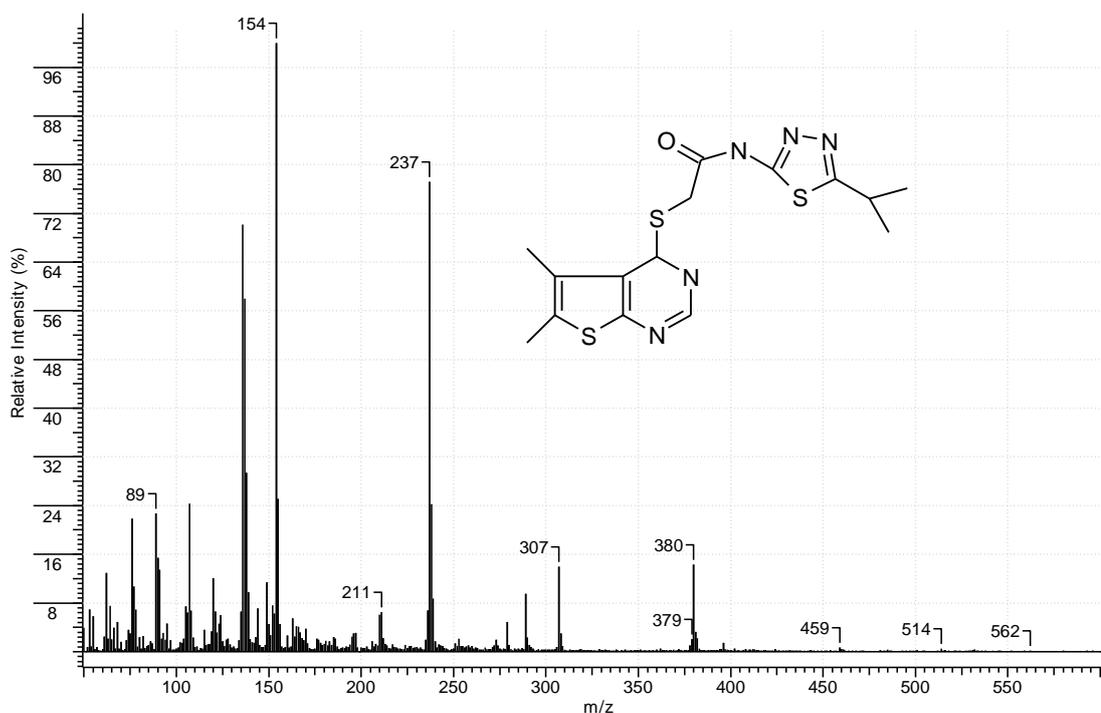
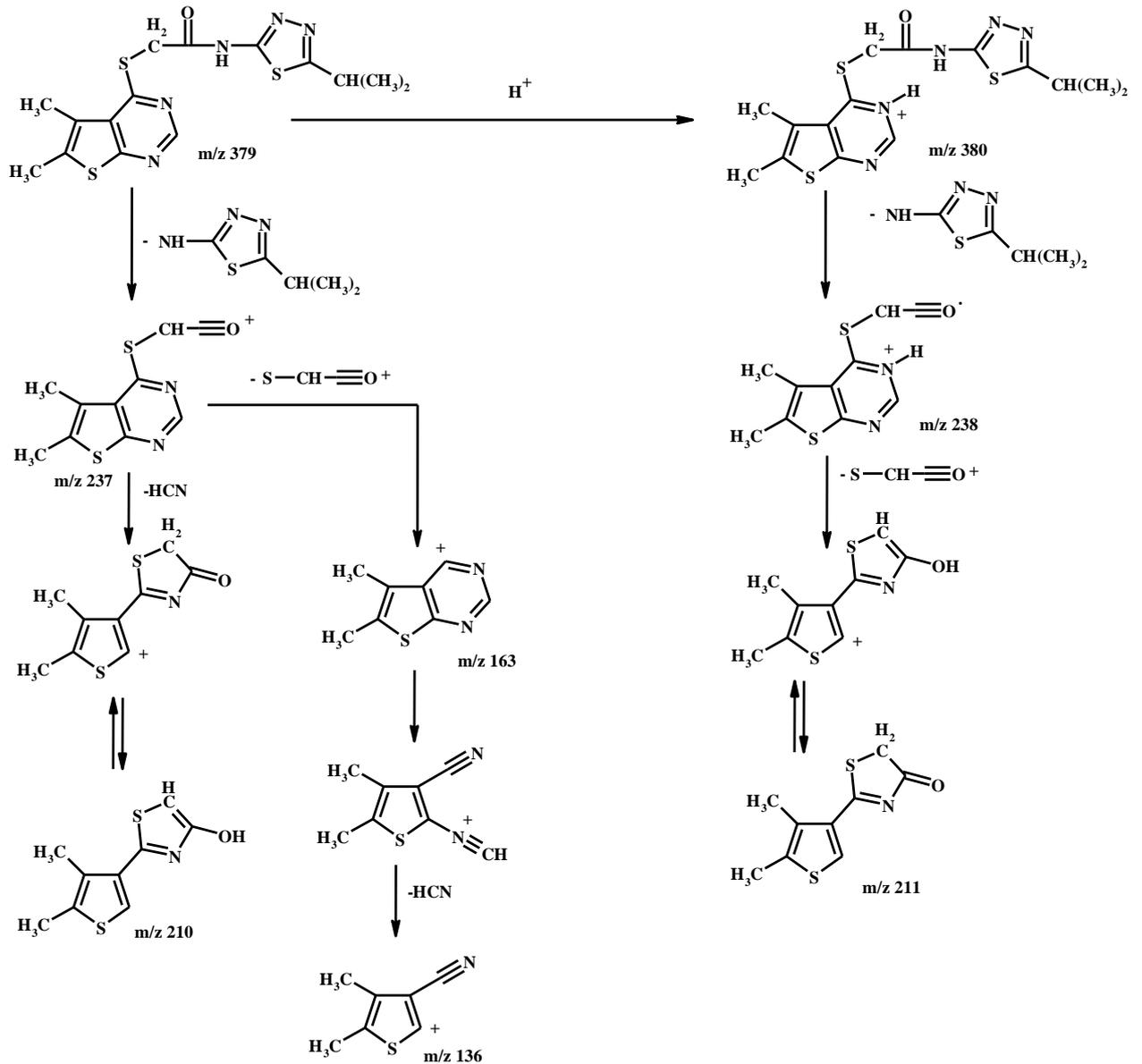


Рис. 2.9 Мас-спектр 2-[(5,6-диметилтієно[2.3-d]піримідин-4-іл)тіо]-N-(5-ізопропіл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ацетаміда **2.15c**

Усі синтезовані продукти були протестовані на наявність антимікробної і фунгіцидної активності [76]. Результати антимікробного скринінгу методом дифузії сполуки у агар представлені у таблиці 2.5. Результати антимікробної і фунгіцидної активності методом серійних розведень представлено у таблицях 2.6 і 2.7. Сполуки, які не проявили антимікробну і фунгіцидну активність, не включено до таблиць.



(2.15)

### ***Антимікробна та противогрибкова активність***

1) *Метод дифузії сполуки в агар.* Антимікробна активність синтезованих сполук досліджувалась методом дифузії сполуки в агар. В дослідженнях використовувались наступні тест-культури: *E. coli*, *S. aureus*, *M. luteum*, *C. tenuis* and *A. niger*. Мікробна навантаження  $10^9$  клітин (спор) на 1 мл. Тривалість інкубації бактерій 24 год. при температурі  $35^\circ\text{C}$ , грибів – 48-72 год. при температурі  $28-30^\circ\text{C}$ . Антибіотики вакоміцин, оксацилін и ністатін використовувались як стандарти. Культури бактерій, стандарти та отримані сполуки досліджувались при концентрації 5 мг/мл, після чого наносилися

методом дифузії на живильне середовище. Антимікробну активність та ступінь активності досліджених сполук оцінювали за величиною зон пригнічення росту тест-культур мікроорганізмів (малочутливий: 11-15 мм; чутливий: 16-25 мм; високочутливий >25 мм). Всі експерименти повторювали 3 рази.

Таблиця 2.5. Антимікробна активність синтезованих сполук (метод дифузії сполуки в агар)

Сполука а)	Концентрація %	Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів (мм)			
		<i>E.coli</i>	<i>S.aureus</i>	<i>M.luteum</i>	<i>A.niger</i>
2.2c	0.5	–	–		7.0
2.3c	0.5	–	–		8.0
2.5a	0.5	14.0 (б/с)	–		22.0 (ф/с)
	0.1	–	–	–	12.0 (ф/с)
2.5c	0.5	14.7	–	–	–
	0.1	10.0	–	–	–
2.13c	0.5	–	–	–	–
2.14a	0.5	–	12.0	17.0	–

б/с – бактеріостатична дія;

ф/с – фунгістатична дія;

– не виявлено

а) Для сполук **2.2a, 2.5b, 2.9a-2.12b, 2.13a-2.16b** в концентрації 0.5 та 1.0 % біоцидного ефекту не виявлено.

За допомогою методу дифузії сполуки в агар встановлено, що продукти **2.5a** та **2.5c** проявляють бактеріцидну активність проти культур *E. coli*, *S. aureus.*, *M. luteum* чутлива тільки до сполуки **2.14a**.

2) *Метод серійних розведень*. Мінімальна бактерицидна концентрація (МБЦК) виявлена класичним методом при розчиненні у відповідному розчиннику до досягнення необхідної концентрації. У живильне середовище інокулювали посівний матеріал бактерій та грибів (м'ясо-пептонний бульйон для бактерій (рН 7.0) або не охмелене пивне сусло для грибів). Мікробне навантаження складає  $10^9$  клітин (спор) на 1 мл. Засіяні пробірки витримували в термостаті від 24 год до 72 год при певній температурі (від 37 °С для бактерій та до 30 °С для грибів). Результати оцінювали за наявністю чи відсутністю росту мікроорганізмів (за ступенем мікробної мутності поживного середовища). З цією метою проводили наступні дослідження: з пробірок, в котрих розчини середовища виявилися візуально прозорими відбирали по 0,02 мл середовища та наносили на мясо-пептонний бульйон для бактерій або сусло-агар для грибів в стерильних чашах Петрі, які інкубували в термостаті.

Оцінку результатів проводили для тест-бактерій через 24 год за температури 35 °С, для тест-грибів – 48-72 год за температури 28-30 °С. За відсутністю росту колоній мікроорганізмів на інкубованих чашах Петрі, визначали мінімальну бактерицидну концентрацію (МБЦК) або мінімальну фунгіцидну концентрацію досліджених сполук. Всі експерименти повторювали 3 рази.

Найкращі фунгістатичні показники проти цвільового грибу *A. Niger* встановлені для продуктів **2.5a** та **2.13a**. Діаметр затримки росту культур для продукту **2.5a** становить 22.0 та 12.0 мм при концентрації 0.5 та 0.1 %, відповідно. МІК для продуктів **2.5a** та **2.13a** становить 31.2 мг/мл.

Згідно методу серійних розбавлень активність проти *S. aureus* найбільш характерна для сполук **2.14a** та **2.15a** в концентрації 31.2 мг/мл. *E. Coli* виявилась практично нечутливою до майже всіх синтезованих сполук. Окрім сполуки **2.5c** *E. coli*. (МІС = 500.0 мг/мл). Сполуки **2.13c** та **2.14a** проявили антибактеріальну активність против *M. luteum* (МІК = 31.2 мг/мл).

Таблиця 2.6. Показники мінімальної бактеріцидної концентрації (МБцК) та мінімальної бактеріостатичної концентрації (МБсК) синтезованих сполук (метод серійних розведень)

Сполука <sup>a)</sup>	<i>Escherichia coli</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Mycobacterium luteum</i>	
	МБсК (мкг/мл)	МБцК (мкг/мл)	МБсК (мкг/мл)	МБцК (мкг/мл)	МБсК (мкг/мл)	МБцК (мкг/мл)
2.2с	+	+	+	+	250.0	500.0
2.5с	500.0	*	+	+	+	+
2.10с	+	+	+	+	500.0	*
2.11с	+	+	+	+	500.0	*
2.12с	+	+	+	+	31.2	125.0
2.15а	+	+	31.2	125.0	31.2	125.0
2.16а	+	+	31.2	62.5	+	+

a) Сполуки 2.2а-в, 2.4а-2.5в, 2.9а-с, 2.10а-в, 2.11а-в, 2.12а-в, 2.13а-с, 2.14а-с, 2.15в-с, 2.16в в досліджених концентраціях антибактеріальної активності не проявили.

b) + Антибактеріальна активність в досліджених концентраціях не виявлена.

c) \* Антибактеріальна активність в досліджених концентраціях не виявлена.

Таблиця 2.7. Показники мінімальної фунгіцидної концентрації (МФцК) та мінімальної фунгістатичної концентрації (МФсК) синтезованих сполук (метод серійних розведень)

Сполука <sup>a)</sup>	<i>Candida tenuis</i>		<i>Aspergillus niger</i>	
	МФсК (мкг/мл)	МФцК (мкг/мл)	МФсК (мкг/мл)	МФцК (мкг/мл)
2.2с	125.0	250.0	125.0	*
2.4с	+	+	62.5	250.0
2.5а	+	+	31.2	*
2.10b	+	+	250.0	500.0
2.10с	+	+	500.0	*
2.11с	125.0	*	500.0	*
2.13а	250.0	*	500.0	*
2.14а	+	+	31.2	*

<sup>a)</sup> Сполуки 2.2а-в, 2.3а-2.4в, 2.5в-с, 2.9а-с, 2.10а, 2.11а-в, 2.13в-с, 2.14в-с, 2.15а-2.16в в досліджених концентраціях біоцидного ефекту не виявили (спостерігається ріст мікроорганізмів).

<sup>b)</sup> \* Фунгіцидна активність в досліджених концентраціях не виявлена..

<sup>c)</sup> + Фунгіцидна активність не виявлена в досліджених концентраціях.

Таким чином за допомогою методу дифузії в агар встановлено, що сполука **2.14а** проявили бактерицидну активність на грам-позитивні культури бактерій *S. Aureus* та *M. Luteum* у концентрації 0,5%, що підтверджується даними отриманими за методом серійних (МБсК = 31,2 мкг/мл; МБцК = 125 мкг/мл). Грам-негативна бактерія *E. Coli* виявилась чутливою до дії сполуки **2.5с** у концентрації 0,1 і 0,5%, при цьому МБсК становило 500 мкг/мл. Речовини **2.5а** показали незначну бактериостатичну дію, щодо *E. Coli* в концентрації 0,5%, про що свідчить діаметр зони затримки росту культури – 14,0 і 19,0 мм. За допомогою методу серійних розведень також були встановлені показники активності сполук **2.2с**, **2.10с**, **2.11с**, які в межах 62,5-500 мкг/мл пригнічували ріст бактерій *M. Luteum*. Найкращі фунгістатичні показники виявлені для сполук **2.5а**, **2.14а** на цільовому грибі *A. Niger*

(МФСК = 31,2 мкг/мл), проте сполука **2.2c** інгібує ріст як дріжджового гриба *C. Tenuis*, так і цвілей *A. Niger* в концентрації 125,0 мкг/мл.

### Експериментальна частина

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  записано на приборі Varian VXR 200 (200 МГц) в ДМСО- $d_6$ , внутрішній стандарт ТМС. Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  сполук **2.7a**, **2.8a**, **2.17c** та **2.18c** записано на приборі Bruker Avance II 400 (400 МГц) у розчині ДМСО- $d_6$ /CCl $_4$ , внутрішній стандарт ТМС. Мас-спектри отримано на приборі MX1321 із використанням системи прямого введення зразку при температурі камери іонізації 200°C і енергії іонізуючих електронів 70 еВ або на приборі Varian 1200L із використанням системи прямого введення зразку при температурі камери іонізації 250°C і енергії іонізуючих електронів 70 еВ. Спектри FAB реєструвалися на спектрометрі VG7070. Десорбція йонів із розчину зразків у м-нітробензиловому спирті здійснювалася пучком атомів аргону із енергією 8 KeV. Елементний аналіз виконано на приборі LECO CHNS-900. Температури плавлення визначенні на приборі Тіле.

**Загальна методика алкілювання сполук 2.2a-c:** До суспензії сполуки **2.2a-c** (0.0044 моль) в етиловому спирті (5 мл) додають гідроксид натрію (0.0044 моль) та нагрівають 10 хв. Після повного розчинення компонентів додають відповідний алкілюючий агент (0.0044 моль) та нагрівають за температури 70°C впродовж 30-40 хв. Осад фільтрують та очищають кристалізацією з водного метанолу.

**Загальна методика алкілювання сполук 2.4a-c - метод А:** До суміші сполуки **2.4a-c** (0.0044 моль) додають калій карбонат (0.0061 моль) у ДМФА (5 мл) та нагрівають за температури 40°C протягом 5 хв. Далі додають відповідний алкілгалогенід (0.0044 моль). Реакційну суміш перемішують за температури 40°C протягом 24 год, після чого виливають у воду. Осад фільтрують та очищають кристалізацією з етилового спирту.

**Метод Б:** До розчину сполук **2.4a-c** (0.0044 моль) у 5 мл етилового спирту додають при перемішуванні розчин натрій гідроксида (0.0057 моль) у етиловому спирті (3 мл). Після чого додають відповідний алкілгалогенід (0.0044 моль) та нагрівають за температури 70°C на протязі 30 хв. Реакційну суміш охолоджують, осад фільтрують та очищають кристалізацією з ацетонітрилу.

Таблиця 2.8. Фізико-хімічні властивості продуктів алкілування **2.7a-2.18a-b**

Сполука	Вихід %,	Т.п л. °C	Знайдено, %			Мол. формула	Вираховано, %		
			C	H	N		C	H	N
2.7a	89	240	68.96	5.40	9.53	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> OS	68.89	5.44	9.45
2.8a	60	236	60.09	5.56	12.65	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> OS	59.98	5.49	12.72
2.9a	77	276	57.52	5.56	9.58	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	57.52	5.52	9.58
2.9b	87	236	56.12	5.10	10.09	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	56.10	5.07	10.06
2.9c	83	281	54.12	5.27	10.50	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	54.12	5.30	10.52
2.10a	81	297	49.36	3.66	9.58	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	49.37	3.68	9.60
2.10b	59	251	49.71	3.69	6.82	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	49.69	3.68	6.82
2.10c	79	312	48.21	3.36	9.89	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	48.17	3.33	9.91
2.11a	71	307	55.68	5.19	14.43	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	55.65	5.19	14.42
2.11b	67	257	54.52	4.85	14.96	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	54.53	4.84	14.96
2.11c	86	327	53.05	5.02	15.47	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	53.02	5.01	15.46
2.12a	68	286	63.74	5.07	12.41	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	63.70	5.05	12.38
2.12b	92	298	61.36	4.85	13.41	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	61.32	4.82	13.41
2.13a	57	231	54.57	5.23	9.11	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	54.52	5.23	9.08
2.13b	72	245	63.74	5.07	12.41	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	63.70	5.05	12.38
2.13c	65	261	51.09	5.07	9.93	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	51.04	5.00	9.92
2.14a	77	279	46.43	3.14	9.59	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>3</sub>	46.41	3.21	9.55

Сполука	Вихід %,	Т.п л. °С	Знайдено, %			Мол. формула M.w	Вираховано, %		
			С	Н	N		С	Н	N
2.15a	69	277	53.20	5.48	13.80	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>3</sub>	53.17	5.45	13.78
2.15b	83	289	52.04	5.14	14.30	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>3</sub>	52.01	5.14	14.27
2.15c	75	269	50.55	5.34	14.75	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>3</sub>	50.50	5.30	14.72
2.16a	68	286	60.82	4.82	11.82	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> Se	60.82	4.82	11.82
2.16b	52	256	47.94	4.45	12.38	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>4</sub> OS <sub>2</sub> Se	47.89	4.47	12.41
2.17c	90	230	65.30	5.23	8.90	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	65.35	5.16	8.97
2.18c	45	247	55.98	5.15	11.79	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	55.90	5.12	11.85

**Загальна методика алкілювання сполук 2.5a-b:** До розчину сполуки **2.5a-b** (0.0044 моль) у 5 мл етилового спирту додають при перемішуванні розчин натрій гідроксиду (0.0057 моль) у 3 мл етилового спирту. Після чого додають відповідний алкілгалогенід (0.0044 моль) та нагрівають за температури 70°C впродовж 30 хв. Реакційну суміш охолоджують, осад фільтрують та очищають кристалізацією з ацетонітрилу.

Таблиця 2.9. Спектри ЯМР <sup>1</sup>H продуктів алкілювання **2.7a – 2.18c** (δ, м.д., J Гц)

Сполука	NH	CH піримідинового циклу	Аліфатичні та ароматичні протони
<b>2.7a</b>		85.1 (1H, с, CH)	7.30-7.32 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 5.15 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 2.80-2.84 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 2.68-2.70 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 1.71-1.73 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> )
<b>2.8a</b>		8.28 (1H, с, CH)	3.43 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.83-2.85 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 2.69-2.71 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 1.74-1.76 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> )
<b>2.9a</b>		8.3 (1H, с, CH)	4.77 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 4.16 (2H, кв, J=7,0 Гц, CH <sub>2</sub> ); 2.9-2.65 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 1.85-1.65 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 1.21 (3H, т, J=7,0 Гц, CH <sub>3</sub> )

Сполука	NH	CH піримідинового циклу	Аліфатичні та ароматичні протони
<b>2.9b</b>		8,3 (1H, с, CH)	4,7 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 4,16 (2H, кв, $J=7,0$ Гц, CH <sub>2</sub> ); 2,9-2,8 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 2,5-2,3 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 1,21 (3H, т, $J=7,0$ Гц, CH <sub>3</sub> )
<b>2.9c</b>		8,3 (1H, с, CH)	4,7 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 4,16 (2H, кв, $J=7,0$ Гц, CH <sub>2</sub> ); 2,36 (6H, с, 2CH <sub>3</sub> ); 1,21 (3H, т, $J=7,0$ Гц, CH <sub>3</sub> );
<b>2.10a</b>	12,7 (1H, с, NH)	8,17 (1H, с, CH)	7,91 (2H, д, $J=8,7$ Гц, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7,70 (2H, д, $J=8,7$ Гц, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 4,7 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 2,75-2,68 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 1,74-1,66 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> )
<b>2.10b</b>	12,7 (1H, с, NH)	8,17 (1H, с, CH)	7,91 (2H, д, $J=8,7$ Гц, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7,7 (2H, д, $J=8,7$ Гц, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 4,7 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 2,90-2,75 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 2,40-2,30 (2H, м, CH <sub>2</sub> )
<b>2.10c</b>	12,7 (1H, с, NH)	8,17 (1H, с, CH)	7,91 (2H, д, $J=8,7$ Гц, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7,7 (2H, д, $J=8,7$ Гц, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 4,7 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 2,33 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2,31 (3H, с, CH <sub>3</sub> )
<b>2.11a</b>	12,95 (1H, с, NH)	8,3 (1H, с, CH)	4,94 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 2,82-2,75 (5H, м, 2CH <sub>2</sub> , 1H); 1,76-1,64 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 1,31 (3H, д, $J=6,4$ Гц C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 2CH <sub>3</sub> )
<b>2.11b</b>	12,96 (1H, с, NH)	8,3 (1H, с, CH)	4,96 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 2,88-2,72 (5H, м, 2CH <sub>2</sub> , 1H); 2,4-2,35 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 1,31 (6H, д, $J=6,4$ Гц, 2CH <sub>3</sub> )
<b>2.11c</b>	12,94 (1H, с, NH)	8,3 (1H, с, CH)	4,94 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 2,35 (6H, с, 2CH <sub>3</sub> ); 1,31 (6H, д, $J=6,4$ Гц, 2CH <sub>3</sub> ).
<b>2.12a</b>	9,60 (1H, м, NH)	8,48 (1H, с, CH)	7,95-7,80 (2H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7,60-7,40 (3H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 5,4 (2H, д, $J=6,0$ Гц, CH <sub>2</sub> ); 2,88-2,72 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 1,83-1,70 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> )
<b>2.12c</b>	9,39 (1H, уш.с., NH)	7,98 (1H, с, CH)	7,95-7,8 (2H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7,60-7,40 (3H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 4,83 (2H, д, $J=6,0$ Гц, CH <sub>2</sub> ); 2,34 (6H, с, 2CH <sub>3</sub> )
<b>2.13a</b>		8,64 (1H, с, CH)	4,16 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 4,12 (2H, кв, $J=7,0$ Гц, CH <sub>2</sub> ); 3,05-2,75 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 1,87-1,75 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 1,17 (3H, т, $J=7,0$ Гц, CH <sub>3</sub> )

Сполука	NH	CH піриміди- нового циклу	Аліфатичні та ароматичні протони
<b>2.13b</b>		8,67 (1H, с, CH);	4,13 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 4,12 (2H, кв, $J=7.0$ Гц, CH <sub>2</sub> ); 3,11-2,82 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 2,44-2,27 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 1,17 (3H, т, $J=7.0$ Гц, CH <sub>3</sub> )
<b>2.13c</b>		8,63 (1H, с, CH)	4,13 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 4,10 (2H, кв, $J=7.0$ Гц, CH <sub>2</sub> ); 2,38 (6H, с, 2CH <sub>3</sub> ); 1,14 (3H, т, $J=7.0$ Гц, CH <sub>3</sub> )
<b>2.14a</b>	12,3 (1H, с, NH)	8,37 (1H, с, CH)	7,90 (2H, д, $J=8,7$ C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7,65 (2H, д, $J=8,7$ C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 4,11 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 3,12-2,80 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 2,50-2,30 (2H, м, 2CH <sub>2</sub> )
<b>2.15a</b>	12,6 (1H, с, NH)	8,62 (1H, с, CH)	4,30 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 3,25 (1H, семиплет $J=7.0$ Гц, CH); 3,07-2,77 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 1,28 (6H, д, $J=7,0$ Гц, 2CH <sub>3</sub> )
<b>2.15b</b>	12,9 (1H, с, NH)	8,65 (1H, с, CH)	4,39 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 3,15 (1H, семиплет, $J=7,0$ , CH); 3,10-2,80 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 2,45-2,30 (2H, м, CH <sub>2</sub> ) 1,29 (6H, д, $J=7,0$ Гц, 2CH <sub>3</sub> )
<b>2.15c</b>	12,8 (1H, с., NH)	8,62 (1H, с, CH)	4,37 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 2,55 (6H, с, 2CH <sub>3</sub> ); 2,42 (6H, с, 2CH <sub>3</sub> ); 1,29 (6H, д, $J=7,0$ Гц, 2CH <sub>3</sub> )
<b>2.16a</b>	12,5 (1H, с, NH)	8,42 (1H, с, CH)	7,92 (2H, д, $J=8.7$ Гц, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7,66 (2H, д, $J=8.7$ Гц, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 4,07 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 3,00-2,75 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 1,90-1,75 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> )
<b>2.16b</b>	12,75 (1H, с, NH)	8,66 (1H, с, CH)	4,36 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 3,00-2,85 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 2,00-1,85 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 3,50 (1H, семиплет $J=7,0$ Гц, CH); 1,30 (6H, д, $J=7,0$ Гц, 2CH <sub>3</sub> )

**Загальна методика алкілювання сполук 2.7a-2.8a:** До суспензії сполуки **2.2a** (0.0044 моль) в етиловому спирті (5 мл) додають гідроксид натрію (0.0044 моль) та відповідний алкілюючий агент (0.0044 моль). Суміш нагрівають за температури 65-70°C впродовж 30-40 хв. Осад фільтрують та очищають кристалізацією з водного метанолу.

**Загальна методика алкілювання сполук 2.17с-2.18с:** До суміші сполуки **2.4с** (0.0044 моль) додають калій карбонат (0.0061 моль) у ДМФА (5 мл) та нагрівають за температури 40°C протягом 5 хв. Далі додають відповідний алкілгалогенід (0.0044 моль). Реакційну суміш перемішують за температури 40°C 24 г, після чого виливають у воду. Осад фільтрують та очищають кристалізацією з етилового спирту. Виходи, Т.пл та дані елементного аналізу у табл. 2.8.

**4-(Бензилтіо)-5,6-диметилтієно[2,3-*d*]піримідин (2.17с):** ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. 8,72 (1H, с, CH), 7.44-7.46 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.24-7.30 (3H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 4,58 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 2,41 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>).

**5,6-Диметил-4-(метилтіо)тієно[2,3-*d*]піримідин (2.18с):** 8,71 (1H, с, CH), 2,61 (3H, с, S-CH<sub>3</sub>), 2,44 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>)

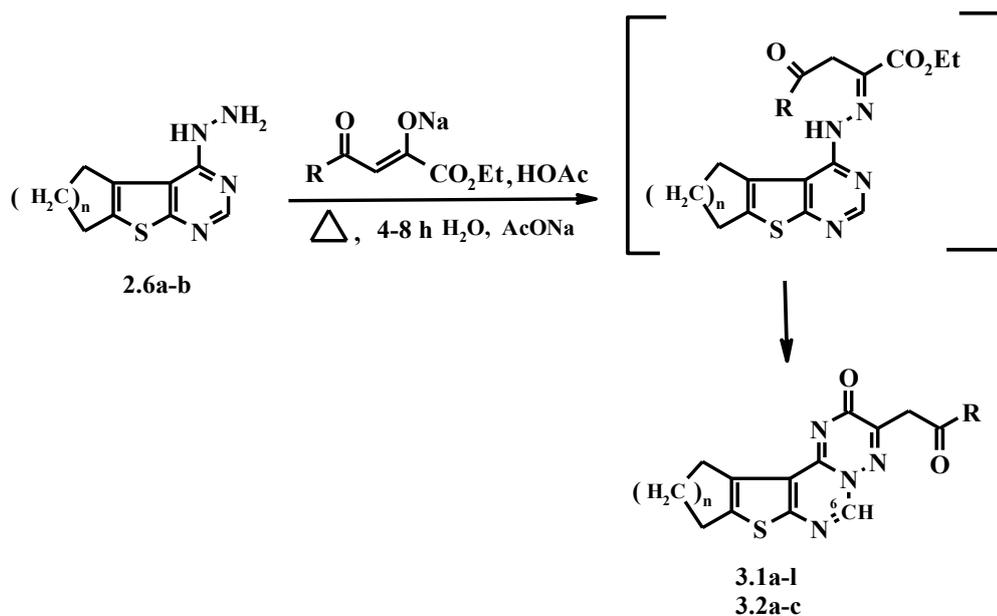
Таким чином, алкілювання оксо-тієно[2,3-*d*]піримідинів незалежно від умов проведення реакції та алкілюючих агентів відбувається виключно по атому Нітрогену N<sup>3</sup> піримідинового кільця, в той час, як алкілювання тіо-(селено-) похідних тієно[2,3-*d*]піримідинів - виключно по атомах Сульфуру та Селену. Більшість синтезованих сполук виявляють біологічну активність.

## РОЗДІЛ 3

### 3.1 ПЕРЕГРУПУВАННЯ ДІМРОТУ У СИНТЕЗІ ЗАМІЩЕНИХ ЦИКЛОПЕНТА-(ГЕКСА)-[4,5] [2,3:4,5]ПРИМІДО[1,6- b][1,2,4]ТРИАЗИНІВ

4-Гідразиноциклопента(гекса)-[4,5]-тієно[2,3-d]піримідини **2.6a-b** представляють собою унікальну систему для синтезу різних поліфункціональних гетероциклів у ході реакцій внутрішньомолекулярного нуклеофільного приєднання. Один з найбільш перспективних методів модифікації у ряду піримідинів – ізомеризаційні нуклеофільні перегрупування азинів, які проходять через стадію їх рециклізації

Одним з найпоширеніших методів синтезу багатьох конденсованих сполук є прийом [4+2] циклізації, коли до функціоналізованої циклічної молекули добудовують додаткові атоми Карбону за схемою NNCN + CC. Одним з таких випадків є взаємодія 4-гідразиногідро[1]бензотієно[2,3-d]-піримідинів **2.6a-b** з натрієвими солями єнольних форм 2,4–дикетоестерів в оцтовій кислоті (схема 3.1). В цій реакції з достатньо високим виходами (56-95%) утворюються лише похідні піримідотриазинів **3.1a-l** та **3.2a-d** (схема 3.2). В той же час, в результаті цієї взаємодії апріорі можна було б очікувати як формування піразольного циклу (**3.3**), так і конденсованого триазинового циклу (**3.4**).

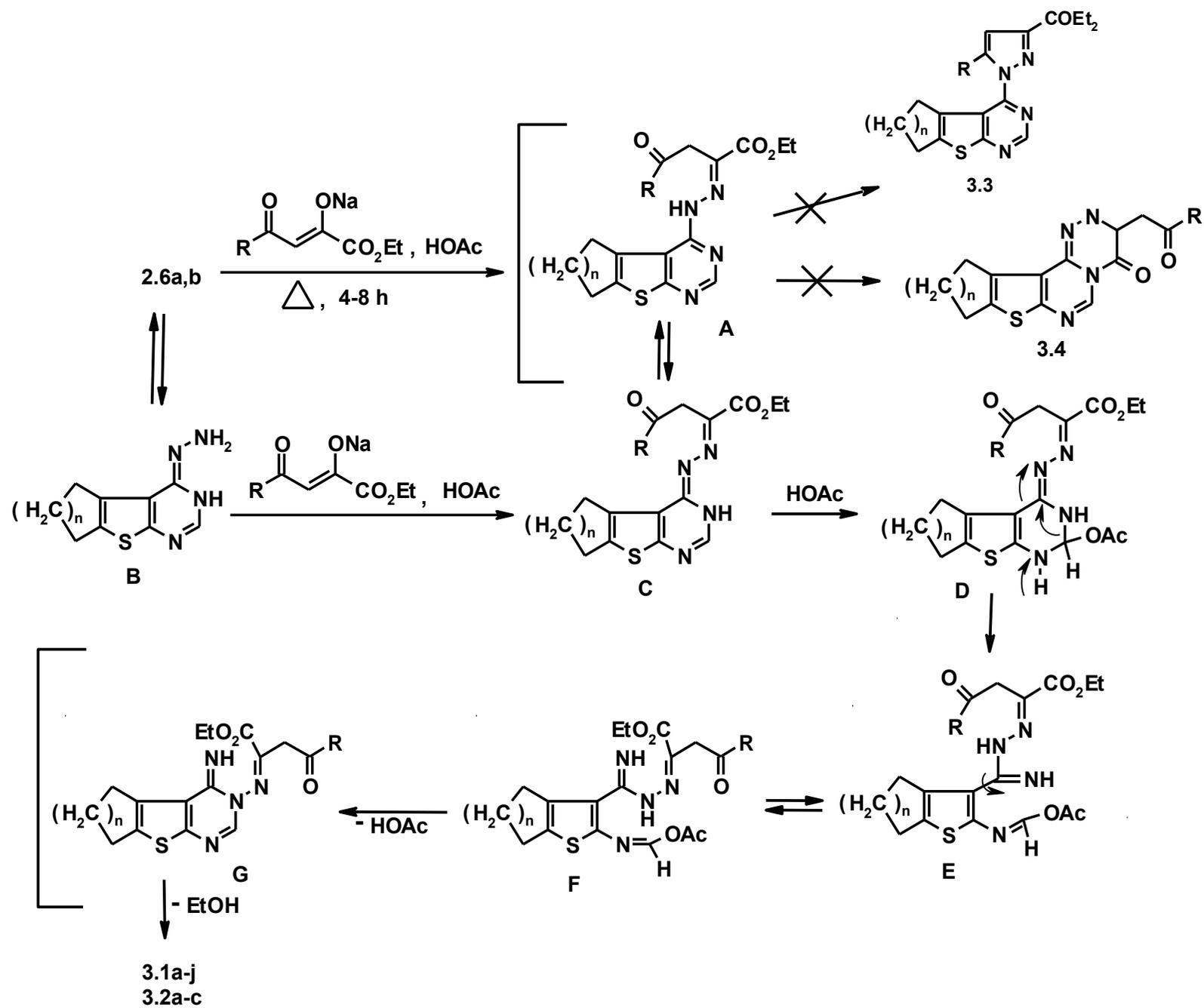


(3.1)

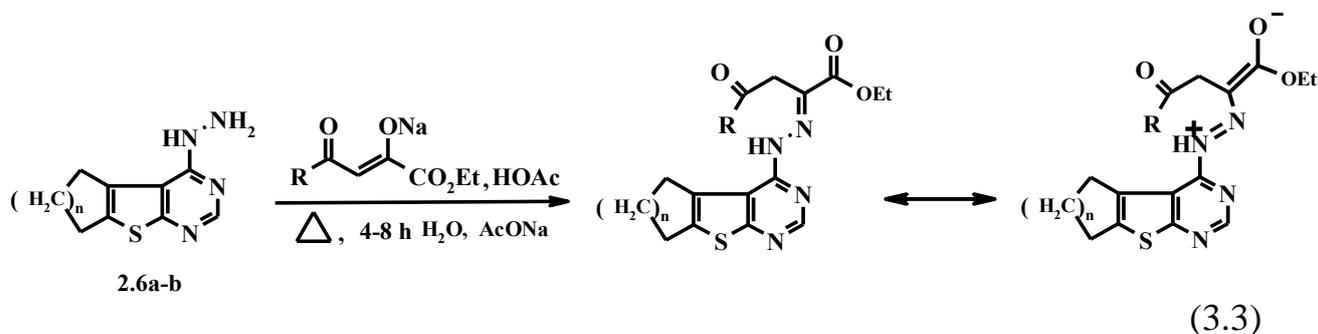
**3.1:** **n** = 2; **a** – R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (89%); **b** – R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (85%); **c** – 2,4-F<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (91%); **d** – C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub> (56%); **e** – R = 2-фурил (86%); **f** – R = Py (83%); **g** – R = 4-CNC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (78%); **h** – R = 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (70%); **i** – R = 2,3-дигідро-1H-інден-2-іл (95%); **j** – R = 2-тієніл (93%); **k** – R = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (76%); **l** – R = 4-OCH<sub>3</sub> (80%);

**3.2:** **n** = 1; **a** – R = 4-CNC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (67%); **b** – R = 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (73%); **c** – R = бензотієн-2-іл (94%); **d** – R = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (65%);

В цих випадках первинним актом реакції є конденсація гідразин похідних піримідинів **2.6a-b** з 2,4-дикетоестерами по активованій 2-кетогрупі з утворенням відповідних гідразонів **A**. Гідразони, що утворились, теоретично могли б за рахунок взаємодії гідразонної аміногрупи з кетокарбонільною групою приводити до утворення відповідних похідних піразолів **3.3**, тоді як при конденсації за рахунок естерної групи - до похідних триазину **3.4**.



Однак утворення гетероциклічних систем типу піразола **3.3** є мало імовірним внаслідок дезактивації аміного атома Нітрогена гідразоної групи завдяки ефективному супряженню з естерною групою, що приводить до появи на цьому атомі Нітрогену позитивного заряду і він стає не здатним для нуклеофільної атаки кетокарбонільної групи (Схема 3.3)



З іншого боку, розглянуте вище супряження унеможливує і утворення сполук типу **3.4**, так як дезактивована естерна група стає нездатною до конденсації з атомом Нітрогена N<sup>3</sup> піримідинового кільця. Така взаємна дезактивація аміно- та естерних груп достатньо детально вивчена на прикладі естерів 1-аміноетилен-1,2-дикарбонічних кислот (естерів похідних амінофумарової та аміномалеїнової кислот) [77]. В цих випадках β-естерна група є практично нереакційно здатною – в реакціях з амінами і навіть зі спиртовими розчинами лугів відбувається регіоселективне амідкування або омилення лише по не супряженій α-естерній групі. Окремо слід зазначити, що утворення сполук типу триазина **3.4** виключає можливість їх подальшої рециклізації в кислому середовищі [78] в отриманні нами похідні [4,5]-тієно[2,3:4,5]-піримідо-[1,6-b]-1,2,4-триазинів **3.1a-l** та **3.2a-d**.

Яким же чином можливо уявити утворення цих сполук, які є єдиними продуктами реакції? З цією метою нами були розглянуті декілька схем, за якими можливе утворення даних сполук.

Згідно першого шляху (Схема 3.2) в результаті реакції вихідних сполук утворюється гідразон (A), який знаходиться у динамічній рівновазі з енгідразиним таутомером (C). Подальше приєднання до нього оцтової кислоти приводить до утворення нестійкої проміжної сполуки (D), яка

внаслідок розкриття піримідинового цикла за зв'язком  $C^2-N^3$  утворює інтермедіат (**E**). Останній в результаті вільного обертання «амідинового» фрагменту навколо зв'язку C-C приводить до утворення ротамеру (**F**). Наступні кроки - елімінування оцтової кислоти та конденсація іміної та естерної груп - забезпечують утворення кінцевих сполук перегрупування **3.1a-l** та **3.2a-d**.

Але в цьому випадку не зовсім зрозумілі рушійні сили процесу. Єдиною рушійною силою розкриття піримідинового циклу в інтермедіаті (**D**) є відома нестабільність гемінальних діамінів і, тим більше, гемінальних ацилоксиамінів. Але переважним процесом при цьому повинен бути зворотній викид ацилоксигрупи внаслідок більш енергетично вигідної взаємодії неподілених електронних пар (НЕП) атомів Нітрогена піримідинового кільця з  $\sigma^*$ -розпушуючою орбітальною зв'язку C-OAc ( $nN \rightarrow \sigma^*_{C-OAc}$ ), а не НЕП атома Нітрогена  $N^4$  з  $\sigma^*$ -розпушуючою орбітальною зв'язку C- $N^2$  ( $nN^4 \rightarrow \sigma^*_{C-N(2)}$ ). Підставами для такого твердження є: а) практично ортогональне розташування НЕП  $N^4$  та  $\sigma$ -зв'язку C- $N^2$ , оскільки атоми угруповання  $N^2-C^3-N^4$  апіорі знаходяться в одній площині і перекривання відповідних орбіталей, що взаємодіють, повинно бути мінімальним; б) більша енергія НЕП атомів Нітрогену порівняно з НЕП атому Оксигену та менша енергія розпушуючої орбіталі  $\sigma^*_{C-O}$  порівняно з  $\sigma^*_{C-N}$ , що приводить до значно більшої різниці в енергіях орбіталей, що взаємодіють, у випадку взаємодії  $nN^4 \rightarrow \sigma^*_{C-N(2)}$ , і відповідно, мінімізує можливість реалізації останньої взаємодії.

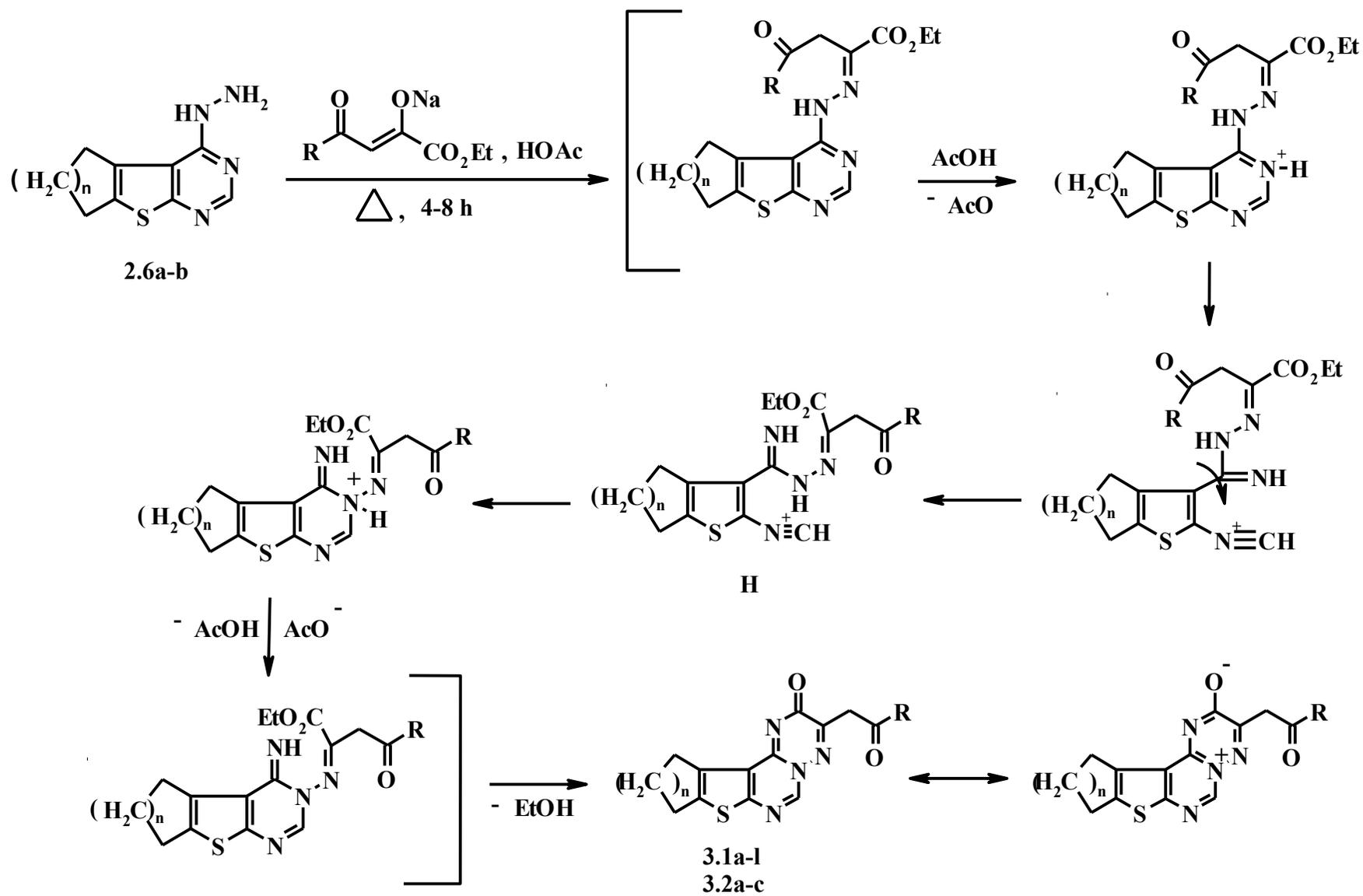
Згідно другого шляху, внаслідок енгідразин-гідразонної таутомерії в рівноважному стані присутній таутомер (**B**), взаємодія якого з 2,4-дикетоестерами безпосередньо приводить до утворення таутомеру (**C**), який далі перетворюється в продукт реакції за вище наданою схемою. Однак в цьому випадку, до вище вказаного недоліку такої схеми додається утворення енергетично менш вигідного таутомеру (**B**) внаслідок руйнування ароматичної системи піримідинового кільця, яка існує в вихідному

енгідразині і доведена даними РСА [79].

Найбільш вирогідний механізм утворення раніше невідомих триазинів **3.1a-l**, **3.2a-d** представлений на схемі 3.4. Схема включає в себе попереднє протонування атома Нітрогену  $N^2$ , що приводить до дестабілізації триазинового циклу з наступним його розкриттям і подальшою рециклізацією до продуктів, аналогічних продуктам перегрупування Діброта.

На користь реалізації даної схеми вказують наступні факти:

- 1) Достатньо висока основність атомів Нітрогену піримідинового кільця, яка підсилюється можливістю супряження з ним амінного атома Нітрогену гідразонової групи, що забезпечує можливість протонування атомів Нітрогену піримідинового кільця.
- 2) Наявність рушійної сили для розкриття протонованого піримідинового кільця внаслідок ефективної взаємодії  $nN^4 \rightarrow \sigma^*_{C-N(2)}$ , чому сприяє як паралельне розташування неподіленої пари електронів атома  $N^1$  і  $\sigma$ -зв'язку  $CN-N^2$ , що забезпечує оптимальне перекривання взаємодіючих орбіталей, так і висока нуклеофільність атому  $N^4$  (енергія НЕП цього атому має найбільшу енергію в піримідиновому кільці).

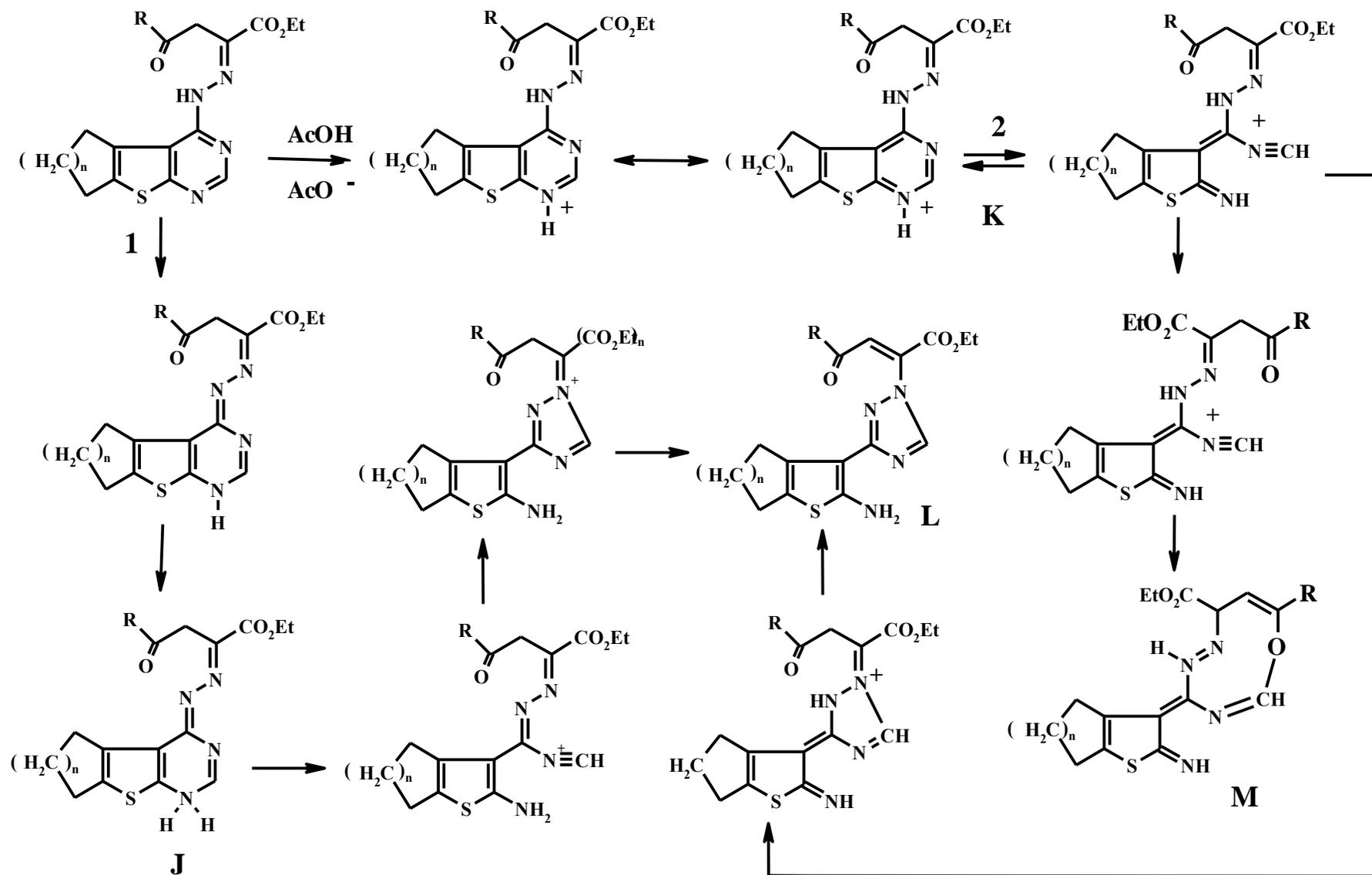


3) В проміжному катіоні **H** забезпечується можливість атаки високоелектрофільної групи  $-N^+\equiv C$  амінім атомом гідразону після провороту «амідинового» фрагменту на  $180^\circ$  градусів навколо зв'язку C-C.

4) Альтернативне протонування атома  $N^4$  піримідинового цикла також сприяє розкриттю останнього, але не за зв'язком  $N^2-C^3$ , а за зв'язком  $N^4-CN$  (схема 3.5). При цьому можливі два основні шляхи – через проміжне утворення сполуки **J**, якому сприяє супряження аміної групи гідразонового фрагменту з піримідиновим циклом і збереження ароматичності тіофенового кільця (шлях 1) і через проміжне утворення сполуки **K**, якому сприяє відсутність необхідності попередньої таутомеризації вихідної сполуки і заважає зменшення енергії супряження тіофенового кільця. В обох випадках піримідинове кільце розкривається внаслідок взаємодії  $nN^2 \rightarrow \sigma^*_{N(4)-C}$  і повинно утворюватись похідне 1,2,4-триазолу **L**, чого в дійсності не спостерігається.

5) У мас-спектрах розкладу оксиген- та сульфурвмісних тієнопіримідинів спостерігається проміжне утворення катіонів, що містять угруповання типу **H** (схема 3.4).

б) Внаслідок реакції можливо відбувається утворення більш ароматичної молекули «тетраазонафтолу» **M**, про що частково свідчить подовження зв'язку C=O (1,229 Å) порівняно із стандартним значенням 1,21 Å.



(3.5)

Таким чином, нами були знайдені умови селективної гетероциклізації 4-гідразиноциклопента(гекса)-[4,5]-тієно-[2,3-d]-піримідинів **2.6a-b** в реакції з натрієвими солями 2,4-дикетоестерів в оцтовій кислоті, завдяки чому було синтезовано ряд потенціально корисних гетероциклічних систем, які поєднують у структурі триазиновий, триазоловий або піразольний цикл разом з тієнопіримідиновим.

Будова синтезованих сполук була підтверджена комплексом даних фізико-хімічних методів аналізу. Згідно даних спектрів  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$  ЯМР сполук **3.1a-l** і **3.2a-c** синглетний сигнал протону Н-6 піримідинового циклу резонує в характерному для нього інтервалі хімічних зсувів в області 8.97-9,34 м.д., а синглетні протони  $\text{CH}_2\text{CO}$ -групи – в межах 4.53-5,02 м.д. Крім того, два характеристичних сигнали Карбону сполук **3.1a-l** і **3.2a-d**, які знаходяться у слабкопольній частині спектру  $^{13}\text{C}$ , належать до ацильної групи і карбонільної групи гетероциклу - резонують в межах 199,2-173,7 і 175,0-158,0 м.д., відповідно.

Важливо, що через незначну розчинність сполук **3.1d-g**, **3.1i-k** і **3.2a-c**, ЯМР  $^1\text{H}$  спектри отримані у розчині трифтороцтової кислоти, внаслідок чого сигнали протонів  $\text{CH}_2$ -груп не спостерігається через дейтерообмін з молекулами розчинника.

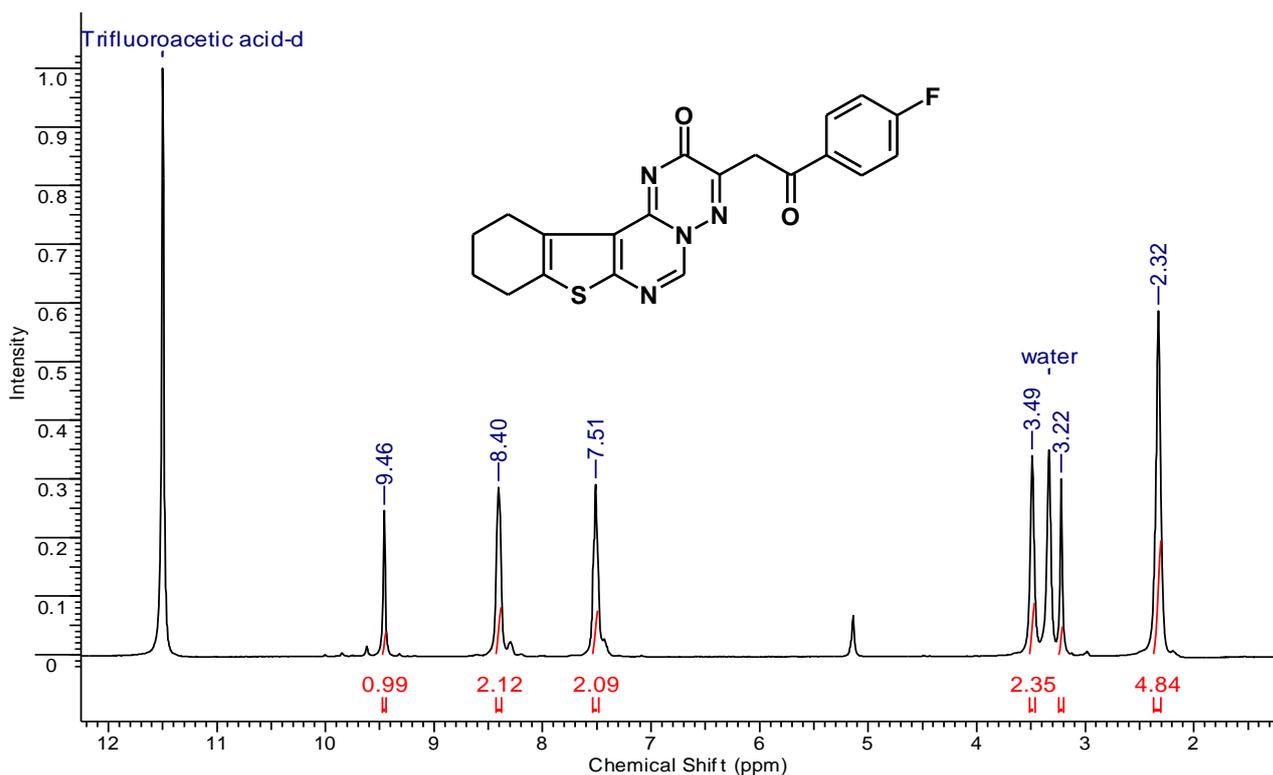


Рис. 3.1 Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ТФО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) 3-[2-(4-фторофеніл)-2-оксоетил]-9,10,11,12-тетрагідро-2*H*-[1]бензотієно[2',3':4,5]піримідо-[1,6-*b*][1,2,4]тріазин-2-ону **3.1k**

Аргументом на користь утворення сполук **3.1a-j** і **3.2a-c** є специфічна фрагментація їх молекулярних йонів у мас-спектрах. Як спостерігається і для арилгетерилкетонів, спочатку відбувається розрив зв'язку α-C-C по відношенню до карбонільної групи з утворенням іонів [M - ArC≡O]<sup>+</sup>. При цьому заряд у залежності від стабільності фрагментарного іону локалізується на фрагменті, який містить арильну групу або гетероцикл. Другий важливий напрямок фрагментації молекулярного іону у спектрі, який характеризує триазінопіримідини, це розрив зв'язків C<sup>2</sup>-C<sup>3</sup> і N<sup>4</sup>-N<sup>5</sup> та утворення іону з *m/z* 232 для продуктів **3.1a-1** *m/z* 217 для **3.2a-d**, відповідно.

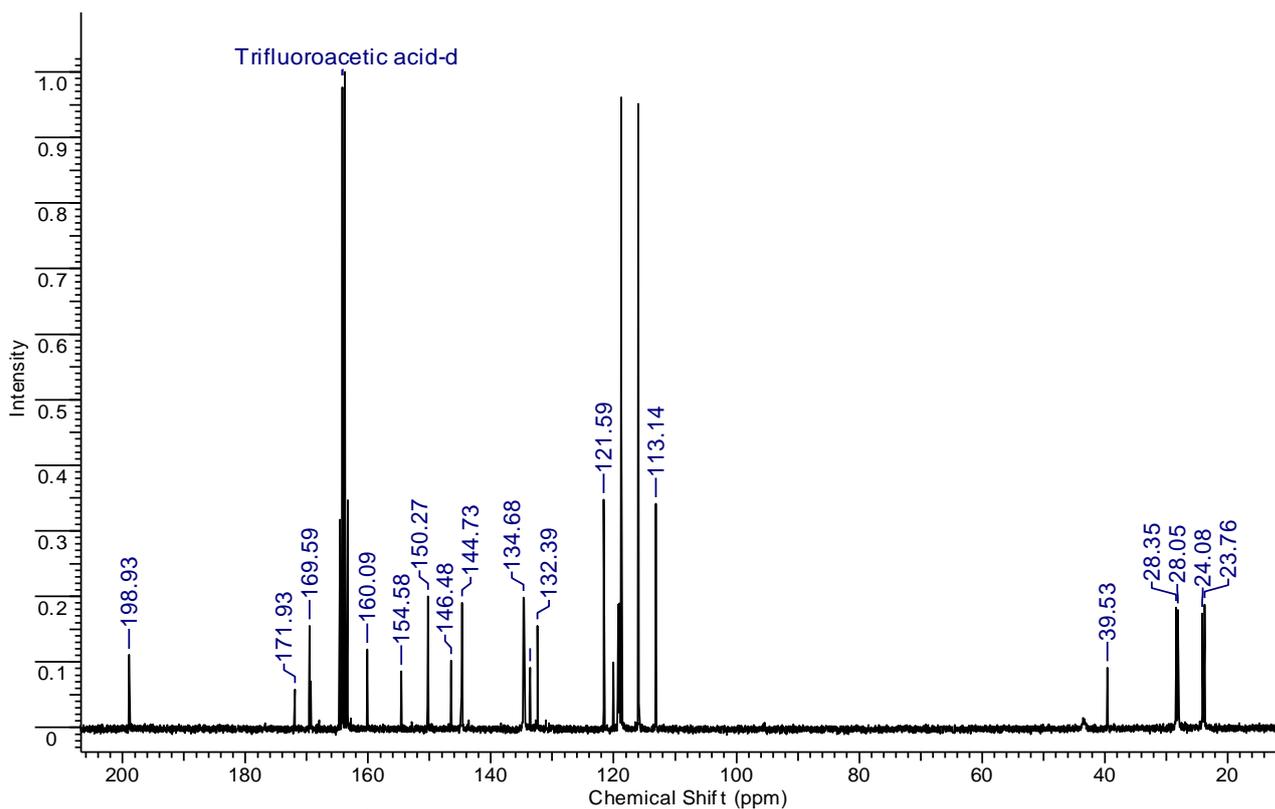
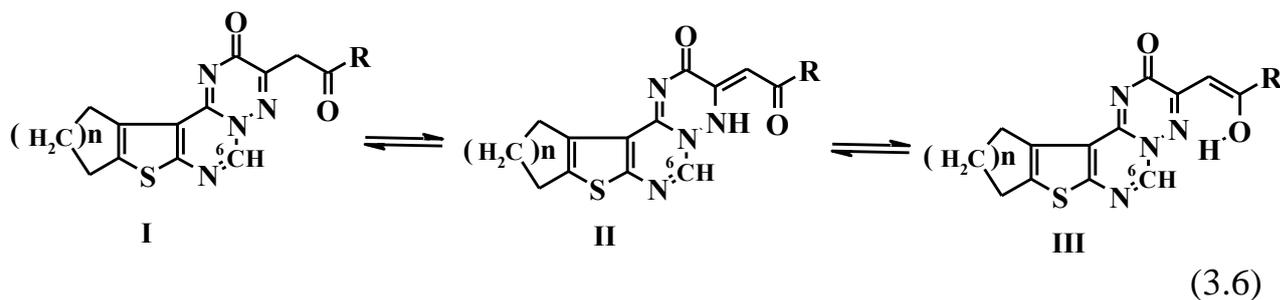
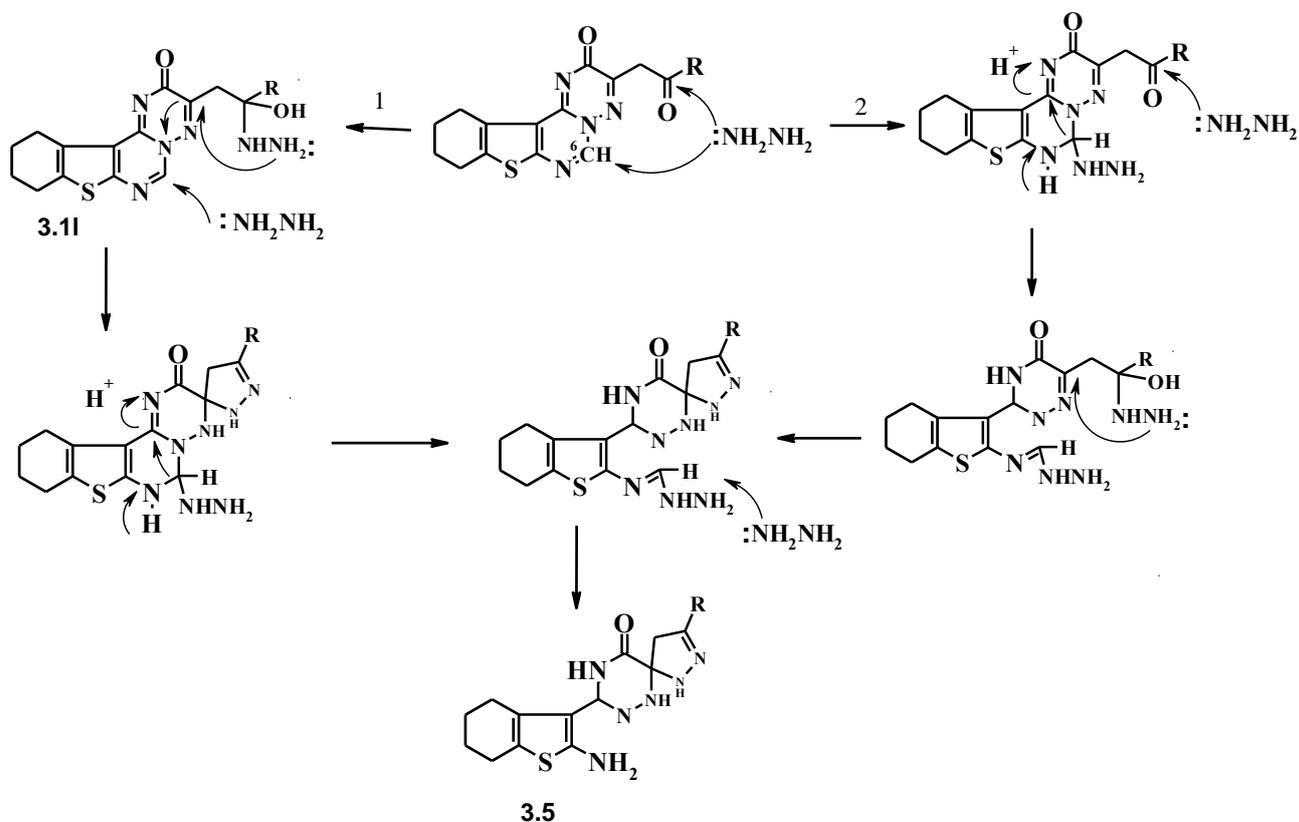


Рис. 3.2 Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ТФО- $\text{d}_6$ , 100 МГц) 3-[2-(4-фторофеніл)-2-оксоетил]-9,10,11,12-тетрагідро-2*H*-[1]бензотієно[2',3':4,5]піримідо-[1,6-*b*][1,2,4]триазин-2-ону **3.1k**

Цікавим аспектом будови сполук **3.1a-l** і **3.2a-d** є можливість їх існування у вигляді кількох таутомерів: кетоіміну **I**, енамінону **II** і енолу **III** (Схема 3.6). Згідно даних спектрів  $^1\text{H}$  ЯМР в ДМСО- $\text{d}_6$  кетоіміна форма **I** є переважною. Але в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР також спостерігаються незначні кількості іншої таутомерної форми, на що вказує подвоєння усіх сигналів протонів і поява характерних протонів ОН- і СН-груп при 9.4-9.9 м.д. і 5.08-5.83 м.д., відповідно. Ці сигнали вказують на присутність енольної форми **С**, вміст якої відповідно до інтегральних даних складає 2,5-5%.



При вивченні взаємодії триазину **3.11** з надлишком гідразин гідрату встановлено розкриття триазинового циклу відповідно до схеми 3.7.



(3.7)

Триазин **3.11** містить два електрофільних центри, які можуть реагувати з гідразин-гідратом – це атом Карбону екзоциклічної карбонільної групи та атом Карбону С-6 піримідинового циклу. Оскільки проміжні інтермедіати нами не було виділено, приводимо два можливі шляхи перебігу реакції. За напрямком **1** першою стадією реакції є атака нуклеофільним агентом атому Карбону екзоциклічної карбонільної групи з наступною циклізацією до спіроциклу. Наступним кроком є приєднання надлишку гідразину по подвійному зв'язку, що викликає розкриття циклу та утворення аміногрупи.

Згідно напрямку **2** першою стадією є приєднання за Міхаєлем нуклеофілу по активованому подвійному зв'язку піримідинового циклу, що приводить до розриву зв'язку С<sup>2</sup>-N<sup>3</sup>. Далі надлишок гідразин-гідрату атакує атом Карбону карбонільної групи з наступною циклізацією гідразинного

залишку взаємодією з атомом Карбону зв'язку C=N, в результаті чого утворюється спіросполука **3.5**, будова якої аналогічна раніше отриманим сполукам [80] – похідним спіро[піразолін-5,6(1*H*)-1,2,4-триазинів].

### Експериментальна частина

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зареєстровано на приборі Bruker Avance II 400 (400 МГц і 100 МГц для  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$ , відповідно) у розчині ДМСО- $d_6$ /CCl $_4$  або у розчині CF $_3$ CO $_2$ D, внутрішній стандарт ТМС. Спектри FAB зареєстровано на спектрометрі VG7070. Десорбція іонів із розчину у *meta*-нітробензиловому спирті здійснювалась пучком атомів аргону з енергією 8 кеВ. Елементний аналіз виконано на приборі LECO CHNS-900. Температури плавлення визначені на приборі Тіле.

**Загальна методика отримання сполук 3.1a-l і 3.2a-d:** До розчину 10 ммоль сполуки **2.6a,b** в 30 мл оцтової кислоти додають (11 ммоль) (гетеро)арил заміщеного 2,4-дикетоестера. Реакційну суміш нагрівають протягом 4-8 год., охолоджують до кімнатної температури, виливають у воду та залишають кристалізуватися на 12 год. Осад фільтрують та очищають кристалізацією з ДМФА (ДМСО). Виходи, Т.пл. і спектральні дані вказані у табл. 2.7 і 2.8.

Таблиця 3.1. Данні спектрів ЯМР та мас-спектрів продуктів **3.1a-l** – **3.2a-d**

Сполука	Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (ДМСО- $\text{d}_6/\text{CCl}_4$ або ТФО- $\text{d}$ , 100 МГц)	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (ДМСО- $\text{d}_6/\text{CCl}_4$ або ТФО- $\text{d}$ , 400 МГц)	Мас-спектр (БША), $m/z$ ( <i>I</i> , %)
<b>3.1a</b>	193.7 (CO); 158.8 (CO), 157.8 (C-2), 154.7, 149.1, 143.2, 137.7, 134.8, 131.6, 130.1, 127.7, 120.6, 26.22, 22.1, 21.6	8.98 (1H, c, 6-CH); 7.99-8.01 (2H, д, $J = 8.3$ , H-3,5 Ar); 7.79-7.81 (2H, д, $J = 8.3$ , H-2,6 Ar); 4.53 (2H, c, $\text{CH}_2$ ); 3.05-3.07 (2H, м, 9- $\text{CH}_2$ ); 2.87-2.89 (2H, м, 12- $\text{CH}_2$ ); 1.81-1.83 (4H, м, 10,11- $\text{CH}_2$ )	411 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (32), 355 (7), 329 (9), 301 (56), 273 (14), 217 (24), 176 (48), 149 (92), 91 (36)
<b>3.1b</b>	193.8 (CO); 159.2 (CO), 158.2 (C-2), 155.1, 149.5, 143.5, 139.0, 138.1, 134.8, 130.4, 129.0, 128.1, 121.1, 27.1, 25.4, 22.5, 22.0	8.96 (1H, c, 6-CH); 8.06-8.08 (2H, д, $J = 8.3$ , H-3,5 Ar); 7.63-7.65 (2H, д, $J = 7.8$ , H-2,6 Ar); 4.52 (2H, c, $\text{CH}_2$ ); 3.04-3.06 (2H, м, 9- $\text{CH}_2$ ); 2.85-2.88 (2H, м, 12- $\text{CH}_2$ ); 1.79-1.82 (4H, м, 10,11- $\text{CH}_2$ )	457 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (60), 439 (4), 367 (4), 329 (10), 307 (34), 232 (24), 183 (24), 137 (100), 76 (89)
<b>3.1c</b>	195.6, 172.7, 162.0, 158.9, 154.3, 145.6, 142.2, 135.8, 132.2, 122.7, 120.7, 114.2, 112.5, 109.5, 101.9, 86.5, 44.9, 30.7, 26.2, 25.0, 22.1	8.93 (1H, c, 6-CH); 7.99 (2H, м, H- Ar); 7.44 (2H, м, H- Ar); 7.26 (2H, м, H- Ar); 4.40 (2H, c, $\text{CH}_2$ ); 3.00-3.02 (2H, м, 9- $\text{CH}_2$ ); 2.72-2.85 (2H, м, 12- $\text{CH}_2$ ); 1.77-1.82 (4H, м, 10,11- $\text{CH}_2$ )	413 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (87), 367 (5), 307 (14), 289 (9), 231 (10), 203 (7), 154 (100), 107 (24), 76 (16)

Сполука	Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (ДМСО- $\text{d}_6/\text{CCl}_4$ або ТФО-d, 100 МГц)	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (ДМСО- $\text{d}_6/\text{CCl}_4$ або ТФО-d, 400 МГц)	Мас-спектр (БША), $m/z$ (I, %)
<b>3.1d</b>			421 $[\text{M}-\text{H}]^+$ (87), 389 (46), 334 (7), 307 (8), 279 (6), 227 (16), 189 (16), 134 (100), 107 (32), 76 (50)
<b>3.1e</b>	187.2, 169.6 159.2, 154.4, 153.4, 150.3, 144.8, 132.3, 126.1, 121.5, 118.7, 113.1, 39.5, 28.3, 24.0, 23.7	9.50 (1H, c, 6-CH); 8.13 (1H, c, CH-фурил); 7.98 (1H, c, CH-фурил); 7.06 c, CH-фурил); 5.08 (1H, c, $\text{CH}_2$ сигнал групи $\text{CH}_2$ знаходиться у дейтерообміні з сигналом розчинника); 3.50-3.52 (2H, м, 9- $\text{CH}_2$ ); 3.36-3.38 (2H, м, 12- $\text{CH}_2$ ); 2.35- 2.37 (4H, м, 10,11- $\text{CH}_2$ )	367 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (96), 349 (10), 299 (12), 289 (8), 231 (24), 189 (12), 154 (100), 136 (88)
<b>3.1f</b>	199.1, 169.3, 159.7, 154.5, 150.1, 144.5, 139.7, 132.2, 131.6, 128.7, 121.4, 118.6, 112.6, 27.9, 27.6, 23.6, 23.3	9.25 (1H, c, 6-CH); 8.75-8.77 (2H, м, H-3,5 Ar); 8.40-8.42 (2H, м, H-2,6 Ar); 3.01-3.02 (2H, м, 9- $\text{CH}_2$ ); 2.85-2.87 (2H, м, 12- $\text{CH}_2$ ); 1.85-1.86 (4H, м, 10,11- $\text{CH}_2$ )	378 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (97), 313 (4), 307 (9), 272 (6), 232 (8), 189 (6), 154 (96), 107 (17)

Сполука	Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (ДМСО- $d_6$ /CCl $_4$ або ТФО- $d$ , 100 МГц)	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (ДМСО- $d_6$ /CCl $_4$ або ТФО- $d$ , 400 МГц)	Мас-спектр (БША), $m/z$ ( $I$ , %)
<b>3.1g</b>	197.8 (CO), 169.2 (CO), 159.2 (C-2), 154.1, 150.0, 144.2, 140.7, 135.5, 131.4, 129.9, 121.1, 118.2, 112.6, 27.9, 27.6, 23.6, 23.3	9.36 (1H, c, 6-CH); 8.39-8.41 (2H, м, H-3,5 Ar); 8.12-8.14 (2H, м, H-2,6 Ar); 3.50-3.52 (2H, м, 9-CH $_2$ ); 3.39-3.40 (2H, м, 12-CH $_2$ ); 2.24-2.26 (4H, м, 10,11-CH $_2$ )	402 [M+H] $^+$ (10), 380 (5), 329 (5), 307 (31), 273 (6), 232 (9), 176 (7), 154 (100), 107 (48), 78 (66)
<b>3.1h</b>	199.1 (CO), 169.3 (CO), 159.7 (C-6), 154.5, 150.1, 139.7, 132.3, 131.6, 128.7, 121.4 (CN), 118.6, 112.9, 42.2, 28.2, 23.9, 23.6	8.91 (1H, c, 6-CH); 8.25-8.22 (2H, д, $J = 8.3$ , H-3,5 Ar); 7.92-7.89 (2H, д, $J = 8.3$ , H-2,6 Ar); 4.57 (2H, c, CH $_2$ ); 2.98-3.01 (2H, м, 9-CH $_2$ ); 2.81-2.84 (2H, м, 12-CH $_2$ ); 1.79-1.80 (4H, м, 10,11-CH $_2$ )	445 [M+H] $^+$ (54), 429 (4), 369 (4), 329 (4), 307 (12), 232 (8), 203 (6), 154 (100), 136 (95), 68 (24)
<b>3.1i</b>	189.0 (CO), 168.8 (CO), 159.5 (C-6), 158.6, 154.3, 152.0, 149.7, 144.1, 133.2, 128.9, 127.2, 126.2, 120.9, 118.1, 112.4, 27.8, 27.5, 23.5, 23.2	9.34 (1H, c, 6-CH); 8.10-8.11 (1H, м, CH); 7.94-7.92 (1H, т, H-2 Ar); 7.73-7.75 (1H, м, H-5 Ar); 7.54-7.57 (1H, д, H-2 Ar); 3.03-3.07 (2H, м, 9-CH $_2$ ); 2.84-2.88 (2H, м, 12-CH $_2$ ); 1.84-1.90 (4H, м, 10,11-CH $_2$ )	417 [M+H] $^+$ (30), 385 (4), 367 (4), 307 (90), 289 (58), 232 (40), 176 (14), 138 (100), 107 (96)

Сполука	Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (ДМСО- $\text{d}_6/\text{CCl}_4$ або ТФО-d, 100 МГц)	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (ДМСО- $\text{d}_6/\text{CCl}_4$ або ТФО-d, 400 МГц)	Мас-спектр (БША), $m/z$ (I, %)
<b>3.1j</b>	191.7 (CO), 169.4 (CO), 159.2 (C-6), 154.0, 144.3, 141.1, 139.1, 132.1, 131.7, 121.2, 112.7, 28.0, 27.7, 23.7, 23.4	9.56 (1H, c, 6-CH); 8.48 (1H, c, CH-тієніл), 8.34 (1H, c, CH-тієніл); 7.68 (1H, c, CH-тієніл); 3.56-3.59 (2H, м, 9- $\text{CH}_2$ ); 3.44-3.45 (2H, м, 12- $\text{CH}_2$ ); 2.41-2.44 (4H, м, 10,11- $\text{CH}_2$ )	383 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (72), 339 (4), 307 (16), 272 (8), 232 (8), 165 (8), 154 (100), 107 (24), 76 (24)
<b>3.1k</b>	198.9 (CO), 171.9 (CO), 169.5 (C-6), 160.0, 154.5, 150.2, 146.4, 144.7, 134.6, 132.9, 121.5, 113.1, 39.5, н28.3, 28.0, 24.0, 23.7	9.46 (1H, c, 6-CH); 8.38-8.40 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.48-7.51 (2H, м, H-2,6 Ar); 3.49-3.50 (2H, м, 9- $\text{CH}_2$ ); 3.20-3.22 (2H, м, 12- $\text{CH}_2$ ); 2.30-2.32 (4H, м, 10,11- $\text{CH}_2$ )	395 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (42), 380 (4), 325 (4), 307 (32), 273 (6), 232 (6), 165 (8), 154 (100), 89 (32), 76 (25)
<b>3.1l</b>	173.7 (CO), 169.8 (CO), 158.2 (C-6), 155.1 150.6, 146.9, 145.0, 132.8, 121.9, 120.5, 113.4, 67.6, 56.8, 39.6, 28.6, 28.4, 24.4, 24.0	9.47 (1H, c, 6-CH) 4.53 (2H, c, $\text{CH}_2$ ); 4.23 (3H, c, $\text{CH}_3$ ); 3.50-3.52 (2H, м, 9- $\text{CH}_2$ ); 3.37-3.38 (2H, м, 12- $\text{CH}_2$ ); 2.35-2.37 (4H, м, 10,11- $\text{CH}_2$ )	331 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (98%)

Сполука	Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (ДМСО- $d_6$ /CCl $_4$ або ТФО- $d$ , 100 МГц)	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (ДМСО- $d_6$ /CCl $_4$ або ТФО- $d$ , 400 МГц)	Мас-спектр (БША), $m/z$ (I, %)
<b>3.2a</b>	198.2; 175.0, 156.7, 153.8, 145.9, 144.4, 140.4, 136.3, 132.2, 130.8, 122.0, 119.2, 113.6, 39.9, 32.7, 30.8	9.41 (1H, c, 6-CH); 8.50-8.52 (2H, м, H-3,5 Ar); 8.25-8.23 (2H, м, H-2,6 Ar); 3.64-3.66 (2H, м, 9- CH $_2$ ); 3.52-3.54 (2H, м, 11-CH $_2$ ); 2.28-2.30 (2H, м, 11-CH $_2$ )	388 [M+H] $^+$ (24), 360 (4), 307 (33), 289 (26), 258 (8), 217 (9), 155 (72), 137 (100), 106 (58), 76 (48)
<b>3.2b</b>	174.0, 166.7, 155.7, 152.9, 149.3, 148.0, 144.7, 140.1, 132.4, 130.8, 127.9, 126.1, 121.4, 118.6, 113.4, 112.9, 56.0, 32.5, 31.6, 30.1, 22.3	9.38 (1H, c, 6-CH); 7.55-7.56 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.40-7.42 (2H, м, H-2,6 Ar); 4.39 (2H, c, CH $_2$ ); 3.47-3.49 (2H, м, 9-CH $_2$ ); 3.14-3.16 (2H, м, 11- CH $_2$ ); 2.87-2.89 (2H, м, 11-CH $_2$ ); 2.58 (3H, c, CH $_3$ )	377 [M+H] $^+$ (7), 375 (3), 365 (2), 359 (40), 331 (12), 304 (6), 277 (4), 231 (3), 217 (4), 154 (22), 136 (15), 88 (8)
<b>3.2c</b>	193.3, 174.4, 160.6, 156.3, 146.6, 145.4, 143.8, 141.4, 139.9, 136.9, 132.1, 129.4, 125.2, 121.5, 118.7, 113.0, 39.5, 32.1, 30.9, 30.3	9.87 (1H, c, 6-CH); 8.66 (1H, c, CH бензотиенил); 8.19-8.32 (2H, м, H Ar); 7.83-7.89 (2H, м, H Ar); 3.72-3.74 (2H, м, 9-CH $_2$ ); 3.61-3.63 (2H, м, 11-CH $_2$ ); 3.10-3.12 (2H, м, 11-CH $_2$ )	419 [M+H] $^+$ (24), 359 (14), 330 (8), 307 (98), 273 (18), 216 (14), 165 (32), 138 (100), 88 (96)

Сполука	Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (ДМСО- $\text{d}_6/\text{CCl}_4$ або ТФО-d, 100 МГц)	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (ДМСО- $\text{d}_6/\text{CCl}_4$ або ТФО-d, 400 МГц)	Мас-спектр (БША), $m/z$ (I, %)
<b>3.2d</b>	197.9, 175.0, 161.1, 156.8, 154.1, 153.4, 145.5, 144.1, 142.4, 140.1, 132.8, 131.1, 127.1, 121.6, 118.8, 113.2, 39.7, 32.5, 31.1, 30.6	9.41 (1H, c, 6-CH); 8.70-8.72 (2H, м, H-3,5 Ar); 8.54-8.56 (2H, м, H-2,6 Ar); 3.64-3.66 (2H, м, 9-CH <sub>2</sub> ); 3.52-3.54 (2H, м, 11-CH <sub>2</sub> ); 3.00-3.02 (2H, м, 11-CH <sub>2</sub> )	408 [M+H] <sup>+</sup> (8), 362 (4), 308 (8), 307 (32), 242 (4), 217 (3), 166 (7), 137 (100), 107 (33), 89 (33)

**8-(2-аміно-4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотієн-3-іл)-3-метокси-1,2,6,7,9-пентаазаспіро[4.5]дека-2,7-дієн-10-он 3.5:** До розчину триазину **3.1** (10 ммоль) у 15 мл ПС додають 2 мл гідразин-гідрату та кип'ятять впродовж 6 год. Після охолодження осад фільтрують та очищають кристалізацією з MeOH. Вихід 67% . Тпл. 245-247. ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 10.82 (1H, с, NH-CO), 8.26 (1H, с, NH); 8.12 (1H, с, NH); 3.73 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.40-3.42 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 3.05-3.07 (2H, м, 9-CH<sub>2</sub>); 2.87-2.89 (2H, м, 12-CH<sub>2</sub>); 1.81-1.83 (4H, м, 10,11-CH<sub>2</sub>). MS (FAB),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 335 [M+H]<sup>+</sup> (30).

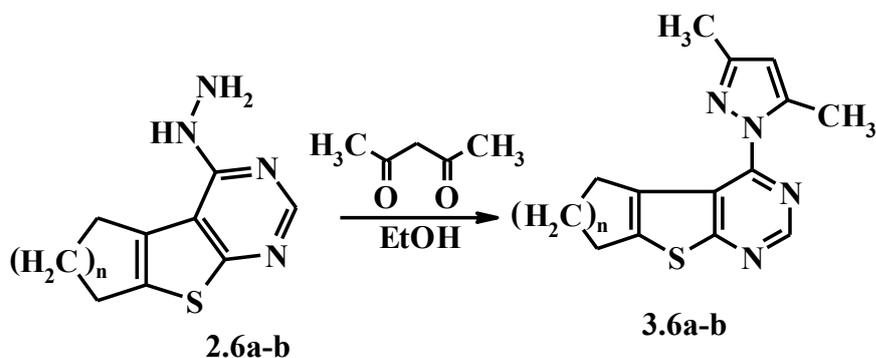
Таблиця 3.2. Дані елементного аналізу сполук **3.1a-l** – **3.2a-d**

Сполука	Вихід %,	Т.пл. °C	Знайдено, %			Брутто-формула M.w	Вирахувано, %		
			C	H	N		C	H	N
3.1a	89	312-315	58.57	3.73	13.69	C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	58.46	3.68	13.64
3.1b	85	334-336	52.76	3.36	12.35	C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	52.76	3.32	12.30
3.1c	91	298-300	58.19	3.46	13.53	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	58.25	3.42	13.58
3.1d	89	235-237	62.06	4.47	13.70	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	62.06	4.46	13.78
3.1e	86	300-303	59.08	3.90	15.24	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	59.01	3.85	15.29
3.1f	83	309-311	60.51	4.02	18.50	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	60.47	4.01	18.56
3.1g	78	315-317	62.80	3.82	17.54	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	62.83	3.77	17.45
3.1h	70	323-326	56.70	3.35	12.67	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	56.75	3.40	12.61
3.1i	95	>350	66.40	4.87	13.50	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	66.33	4.84	13.45
3.1j	93	>350	56.47	3.74	14.60	C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	56.53	3.69	14.65
3.1k	76	289-290	60.96	3.85	14.17	C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	60.90	3.83	14.20

Сполука	Вихід %,	Т.пл. °С	Знайдено, %			Брутто-формула M.w	Вирахувано, %		
			С	Н	N				С
3.11	80	281-283	54.54	4.22	16.97	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	54.54	4.27	16.96
3.2a	67	234-236	61.59	3.38	18.07	C <sub>20</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	62.01	3.38	18.08
3.2b	73	229-231	63.83	4.28	14.85	C <sub>20</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	63.81	4.28	14.88
3.2c	94	278-280	60.30	3.34	13.44	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	60.27	3.37	13.39
3.2d	65	267-269	56.05	3.27	17.21	C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	56.02	3.22	17.19

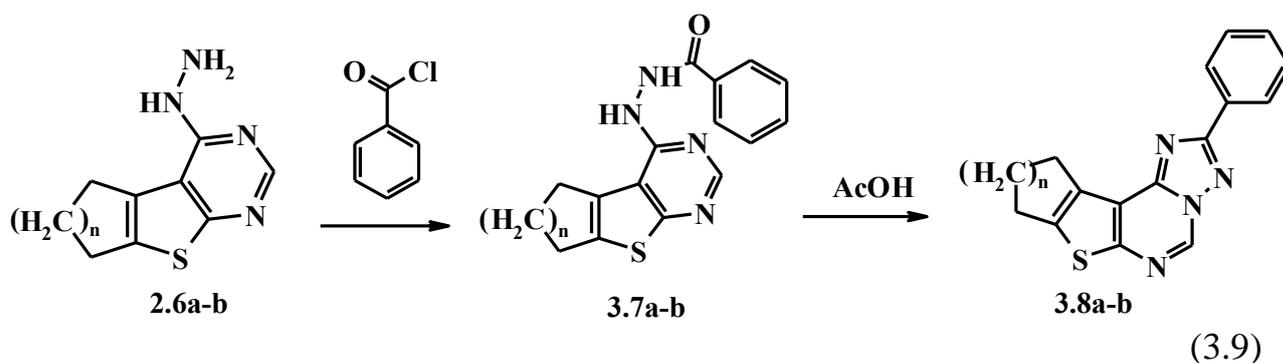
### 3.2 ОДНОСТАДІЙНИЙ МЕТОД СИНТЕЗУ ПОХІДНИХ ТРИАЗИНІВ В РЕАКЦІЇ З ЕЛЕКТРОФІЛЬНИМИ РЕАГЕНТАМИ

Результатом конденсації і циклізації гідразинпохідного **2.6a-b** із ацетилацетоном є утворення похідних піразолів **3.6a-b** (схема 3.8).



(3.8)

У ході ацилування сполук **2.6a-b** отримані проміжні *N'*-(5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідин-4-іл)бензогідразиди **3.7a-b**, які у кислому середовищі утворюють циклічні сполуки – 2-феніл-8,9,10,11-тетрагідро[1]бензотієно[3,2-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]піримідини **3.8a-b** (схема 3.8).



Піразол **3.6a** і гідразид **3.7a** відомі раніше, але їх структури не були строго доведені, у літературі наводились лише дані мас-спектрів і елементного аналізу [81, 82]. З метою підтвердження їх структури нами були проведено аналіз даних ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , а для продукту подальшої циклізації гідразиду **3.8a** – 2-феніл-8,9,10,11-тетрагідро[1]бензотієно[3,2-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]піримідину було проведено рентгеноструктурний аналіз (рис. 3.3).

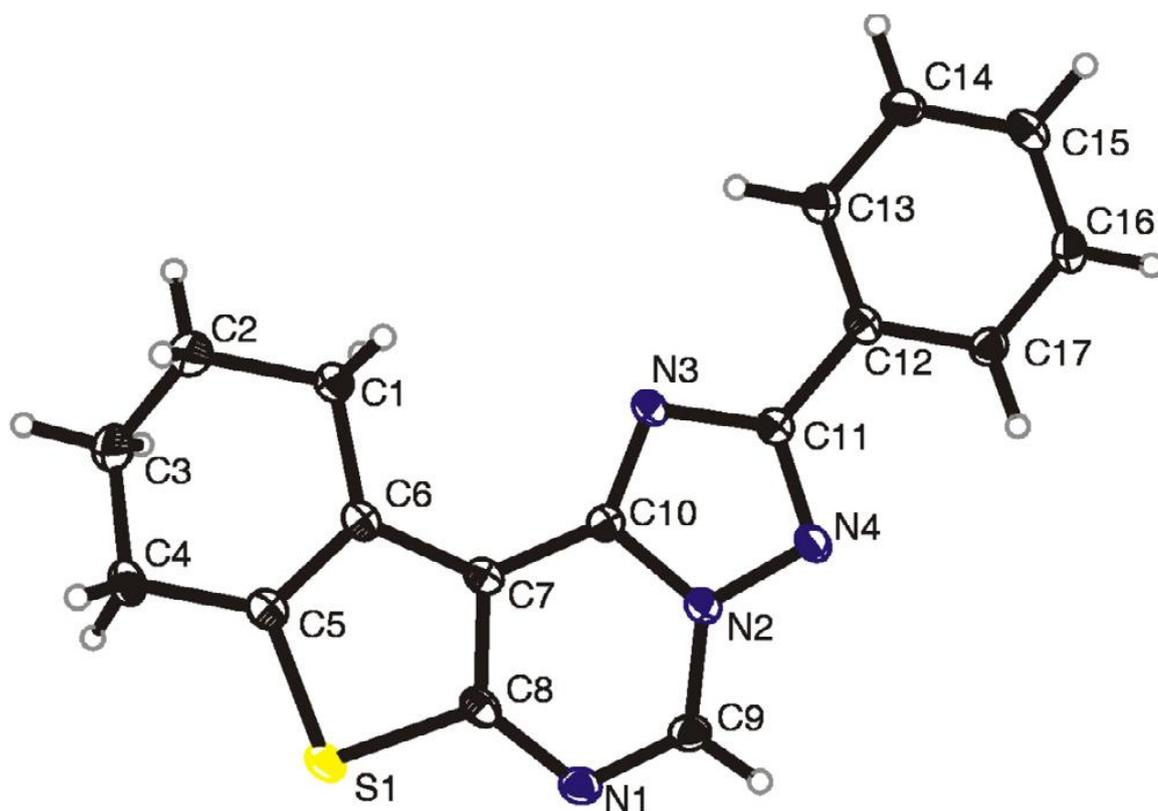


Рис. 3.3 Структура сполуки **3.8a** за даними РСА

Таблиця 3.3 Дані рентгеноструктурного аналізу сполукт **3.28a**

Зв'язок	Довжина зв'язку, Å	Зв'язок	Довжина зв'язку, Å
S1-C8	1.7279(15)	C3-C4	1.538(2)
S1-C21	1.7475	C12-C15	1.539
S1-C5	1.7390(15)	C4-C5	1.500(2)
S1-C18	1.7561	C15-C18	1.5028
N1-C9	1.3008(19)	C5-C6	1.364(2)
N2-C22	1.3001	C18-C19	1.3676
N1-C8	1.3651(19)	C6-C7	1.430(2)
N2-C21	1.3543	C19-C20	1.4342
N2-N4	1.3687(16)	C7-C8	1.396(2)
N3-N5	1.3582	C20-C21	1.4017
N2-C9	1.3722(19)	C7-C10	1.420(2)
N3-C22	1.3686	C20-C24	1.4186
N2-C10	1.3829(18)	C11-C12	1.4701(19)
N3-C24	1.3927	C25-C26	1.4691
N3-C10	1.3288(18)	C12-C13	1.394(2)
N4-C24	1.3236	C26-C27	1.4005
N3-C11	1.3698(18)	C12-C17	1.397(2)
N4-C25	1.3677	C26-C35	1.4019
N4-C11	1.3328(19)	C13-C14	1.389(2)
N5-C25	1.3339	C27-C29	1.3919
C1-C6	1.508(2)	C14-C15	1.388(2)
C6-C19	1.5085	C29-C31	1.3943
C1-C2	1.538(2)	C15-C16	1.382(2)
C6-C9	1.5368	C31-C33	1.3955
C2-C3	1.523(2)	C16-C17	1.384(2)
C9-C12	1.5344	C33-C35	1.3906

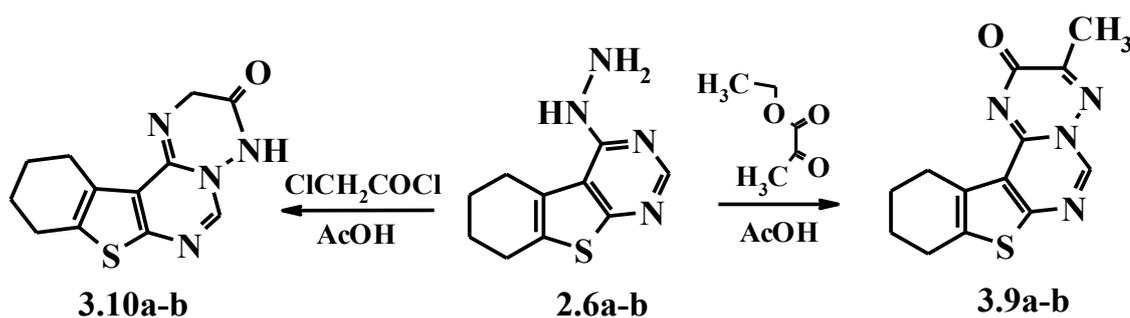
Зв'язок	Валентний кут, °	Зв'язок	Валентний кут, °
C8-S1-C5	91.32(7)	C10-C7-C6	131.31(13)
C21-S1-C18	90.899	C24-C20-C19	131.3645
C9-N1-C8	115.88(12)	N1-C8-C7	127.25(13)
C22-N2-C21	116.8443	N2-C21-C20	126.6359
N4-N2-C9	125.58(12)	N1-C8-S1	121.85(11)
N5-N3-C22	126.6529	N2-C21-S1	122.4438
N4-N2-C10	109.84(11)	C7-C8-S1	110.88(11)
N5-N3-C24	109.6961	C20-C21-S1	110.9203
C9-N2-C10	124.58(12)	N1-C9-N2	121.43(14)
C22-N3-C24	123.651	N2-C22-N3	121.5615
C10-N3-C11	102.70(12)	N3-C10-N2	109.63(12)
C24-N4-C25	103.6379	N4-C24-N3	108.985
C11-N4-N2	101.66(11)	N3-C10-C7	134.80(13)
C25-N5-N3	102.4731	N4-C24-C20	134.9342
C6-C1-C2	111.71(12)	N2-C10-C7	115.57(12)
C19-C6-C9	111.396	N3-C24-C20	116.0807
C3-C2-C1	111.36(14)	N4-C11-N3	116.17(12)
C12-C9-C6	111.5976	N5-C25-N4	115.2079
C2-C3-C4	111.64(14)	N4-C11-C12	121.48(13)
C9-C12-C15	111.3063	N5-C25-C26	122.1044
C5-C4-C3	109.18(12)	N3-C11-C12	122.34(13)
C18-C15-C12	110.3477	N4-C26-C26	122.6877
C6-C5-C4	125.14(14)	C13-C12-C17	119.28(13)
C19-C18-C15	125.0591	C27-C26-C35	119.3579
C6-C5-S1	113.12(11)	C13-C12-C11	119.74(13)
C19-C18-S1	113.0749	C27-C26-C25	119.9148
C4-C5-S1	121.70(11)	C17-C12-C11	120.97(13)
C15-C18-S1	121.8636	C35-C26-C25	120.7273
C5-C6-C7	111.28(13)	C14-C13-C12	120.15(14)

Зв'язок	Валентний кут, °	Зв'язок	Валентний кут, °
C18-C19-C20	111.6969	C29-C27-C26	120.217
C5-C6-C1	122.59(13)	C15-C14-C13	120.16(14)
C18-C19-C6	122.4353	C31-C29-C27	120.219
C7-C6-C1	126.06(13)	C16-C15-C14	119.79(14)
C20-C19-C6	125.8667	C33-C31-C29	119.7721
C8-C7-C10	113.39(13)	C15-C16-C17	120.53(14)
C21-C20-C24	115.29(13)	C31-C33-C35	120.2501
C7-C6-C1	115.2265	C16-C17-C12	120.07(14)
C20-C19-C6	113.4082	C33-C35-C26	120.184
Зв'язок	Двогранний кут, °	Зв'язок	Двогранний кут, °
C9-N2-N4-C11	-179.51(13)	N4-N2-C9-N1	179.04(13)
C22-N3-N5-C25	-179.965	N5-N3-C22-N2	179.8951
C10-N2-N4-C11	-0.03(14)	C10-N2-C9-N1	-0.4(2)
C24-N3-N5-N25	-0.0016	C24-N3-C22-N2	-0.0635
C6-C1-C2-C3	-42.01(19)	C11-N3-C10-N2	-0.14(14)
C19-C6-C9-C12	-44.8277	C25-N4-C24-N3	-0.0359
C1-C2-C3-C4	62.68(19)	C11-N3-C10-C7	179.88(15)
C6-C9-C12-C15	61.956	C25-N4-C25-C20	179.9006
C2-C3-C4-C5	-47.96(18)	N4-N2-C10-N3	0.11(15)
C9-C12-C15-C18	-45.1153	N5-N3-C24-N4	0.0251
C3-C4-C5-C6	17.3(2)	C9-N2-C10-N3	179.60(13)
C12-C15-C18-C19	15.7745	C22-N3-C24-N4	179.9898
C3-C4-C5-S1	-160.09(11)	N4-N2-C10-C7	-179.90(11)
C12-C15-C18-S1	-164.8163	N5-N3-C24-C20	-179.9249
C8-S1-C5-C6	-1.03(12)	C9-N2-C10-C7	-0.4(2)
C21-S1-C18-C19	-0.116	C22-N3-C24-C20	0.0398
C8-S1-C5-C4	176.64(12)	C8-C7-C10-N3	-179.24(15)
C21-S1-C18-C15	-179.5903	C21-C20-C24-N4	-179.8997
C4-C5-C6-C7	-176.40(13)	C6-C7-C10-N3	1.8(3)

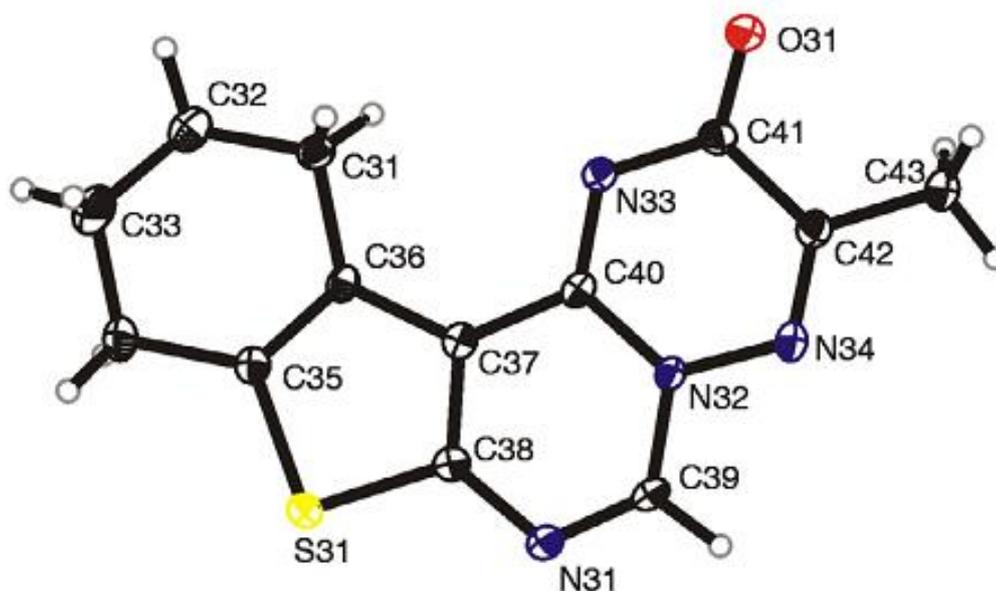
Зв'язок	Двогранний кут, °	Зв'язок	Двогранний кут, °
C15-C18-C19-C20	179.7046	C19-C20-C24-N4	-0.2513
S1-C5-C6-C7	1.18(16)	C8-C7-C10-N2	0.77(18)
S1-C18-C19-C20	0.25	C21-C20-C24-N3	0.0334
C4-C5-C6-C1	0.9(2)	C6-C7-C10-N2	-178.17(14)
C15-C18-C19-C6	-0.6511	C19-C20-C24-N3	179.6818
S1-C5-C6-C1	178.50(11)	N2-N4-C11-N3	-0.06(16)
S1-C18-C19-C6	179.8943	N3-N5-C25-N4	-0.0225
C2-C1-C6-C5	11.4(2)	N2-N4-C11-C12	178.86(12)
C9-C6-C19-C18	15.1206	N3-N5-C25-C26	180.0182
C2-C1-C6-C7	-171.74(13)	C10-N3-C11-N4	0.13(16)
C9-C6-C19-C20	-165.2872	C24-N4-C25-N5	0.0379
C5-C6-C7-C8	-0.74(17)	C10-N3-C11-C12	-178.78(12)
C18-C19-C20-C21	-0.2945	C24-N4-C25-C26	-180.0031
C1-C6-C7-C8	-177.95(13)	N4-C11-C12-C13	-179.11(13)
C6-C19-C20-C21	-179.924	N5-C25-C26-C27	179.7462
C5-C6-C7-C10	178.21(14)	N3-C11-C12-C13	-0.3(2)
C18-C19-C20-C24	-179.9479	N4-C25-C26-C27	-0.2099
C1-C6-C7-C10	1.02(2)	N4-C11-C12-C17	0.3(2)
C6-C19-C20-C24	0.4226	N5-C25-C26-C35	-0.243
C9-N1-C8-C7	-0.2(2)	N3-C11-C12-C17	179.19(13)
C22-N2-C21-C20	0.077	N4-C25-C26-C35	179.8008
C9-N1-C8-S1	178.28(11)	C17-C12-C13-C14	-0.7(2)
C22-N2-C21-S1	-179.9378	C35-C26-C27-C29	-0.0087
C10-C7-C8-N1	-0.5(2)	C11-C12-C13-C14	178.71(13)
C24-C20-C21-N2	-0.096	C25-C26-C27-C29	-179.9981
C6-C7-C8-N1	178.63(13)	C12-C13-C14-C15	0.3(2)
C19-C20-C21-N2	-179.8084	C26-C27-C29-C31	0.0007
C10-C7-C8-S1	-179.16(10)	C13-C14-C15-C16	0.7(2)
C24-C20-C21-S1	179.9174	C27-C29-C31-C33	0.0043

Зв'язок	Двогранний кут, °	Зв'язок	Двогранний кут, °
C6-C7-C8-S1	-0.03(15)	C14-C15-C16-C17	-1.2(2)
C19-C20-C21-S1	0.2049	C29-C31-C33-C35	-0.0012
C5-S1-C8-N1	-178.17(12)	C15-C16-C17-C12	0.7(2)
C18-S1-C21-N2	179.9592	C31-C33-C35-C26	-0.0069
C5-S1-C8-C7	0.58(11)	C13-C12-C17-C16	0.3(2)
C18-S1-C21-C20	-0.0536	C27-C26-C35-C33	0.0118
C8-N1-C9-N2	0.7(2)	C11-C12-C17-C16	-179.20(13)
C21-N2-C22-N3	0.0057	C25-C26-C35-C33	180.0011

Раніше у літературі [81] була описана реакція 4-гідразино-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідину **2.6a** з етилпіруватом, але продукту реакції помилково було приписано будову [6,1-с] триазину – 6'-метил-5'-оксо-1',2',4'триазіно[1',6'-с]-5,6,7,8-тетрагідротіанафтену[2,3-d]піримідину. Нами встановлено, що у кислому середовищі відбувається ізомеризація у [1,6-b] похідне триазину за механізмом, аналогічним перегрупуванню Дімрота (схема 3.10). Будова триазину **3.9a** встановлена згідно даних рентгеноструктурного аналізу (Рис. 3.4).



(3.10)

Рис. 3.4 Структура сполуки **3.9a** за даними РСА

Розширення знайденого перегрупування на прикладі взаємодії гідразинів **2.6a-b** з таким електрофільним реагентом, як хлорангідрид монохлороцтової кислоти привело до очікуваних продуктів [1,6-*b*]-серії, які містять конденсовані триазиновий і тієнопіримідиновий цикли. Приводить до утворення 10,11-дигідро-2*H*,9*H*-циклопента[4',5']тієно[2',3':4,5]піримідо[6,1-*b*][1,2,4]триазин-3(4*H*)-ону **3.10a** та 9,10,11,12-тетрагідро-2*H*-[1]бензотієно[2',3':4,5]піримідо[1,6-*b*][1,2,4]триазин-3(4*H*)-ону **3.10b**, які містять конденсовані триазиновий і тієнопіримідиновий цикли

Таблиця 3.4 Дані рентгеноструктурного аналізу сполуки **3.9a**

Зв'язок	Довжина зв'язку, Å	Зв'язок	Довжина зв'язку, Å
S11-C18	1.712(2)	C11-C12A	1.501(4)
S1-C20	1.7372	C7-C9	1.5364
S11-C15	1.736(2)	C11-C16	1.506(3)
S1-C17	1.7559	C7-C18	1.5099
O11-C21	1.219(3)	C12A-C13A	1.529(6)

Зв'язок	Довжина зв'язку, Å	Зв'язок	Довжина зв'язку, Å
O2-C24	1.2203	C9-C12	1.5333
N11-C19	1.288(3)	C13A-C14	1.573(5)
N3-C21	1.2903	C12-C15	1.5384
N11-C18	1.371(3)	C14-C15	1.501(3)
N3-C20	1.3593	C15-C17	1.5027
N12-C19	1.379(3)	C15-C16	1.364(3)
N4-C21	1.3821	C17-C18	1.3689
N12-N14	1.383(2)	C16-C17	1.435(3)
N4-N6	1.3757	C18-C19	1.4393
N12-C20	1.387(3)	C17-C18	1.388(3)
N4-C23	1.4009	C19-C20	1.395
N13-C20	1.315(3)	C17-C20	1.429(3)
N5-C23	1.3072	C19-C23	1.4368
N13-C21	1.378(3)	C21-C22	1.484(3)
N5-C24	1.3772	C24-C25	1.5012
N14-C22	1.293(3)	C22-C23	1.481(13)
N6-C25	1.2905	C25-C26	1.4927
S31-C38	1.719(2)	C31-C32	1.509(3)
S31-C35	1.737(3)	C31-C36	1.505(3)
O31-C41	1.221(3)	C32-C33	1.438(4)
N31-C39	1.290(3)	C33-C34	1.491(4)
N31-C38	1.364(3)	C34-C35	1.501(3)
N32-C39	1.375(3)	C35-C36	1.365(3)
N32-N34	1.386(2)	C36-C37	1.441(3)
N32-C40	1.388(3)	C37-C38	1.387(3)
N33-C40	1.314(3)	C37-C40	1.434(3)
N33-C41	1.375(3)	C41-C42	1.485(3)
N34-C42	1.288(3)	C42-C43	1.484(3)

Зв'язок	Довжина зв'язку, Å	Зв'язок	Довжина зв'язку, Å
C18-S11-C15	91.21(11)	C18-C17-C20	118.1(2)
C20-S1-C17	90.8131	C20-C19-C23	117.5433
C19-N11-C18	114.3(2)	C18-C17-C16	112.6(2)
C21-N3-C20	115.5691	C20-C19-C18	113.1076
C19-N12-N14	114.39(17)	C20-C17-C16	129.3(2)
Зв'язок	Валентний кут, °	Зв'язок	Валентний кут, °
C21-N4-N6	115.0606	C23-C19-C18	129.3491
C19-N12-C20	123.36(19)	N11-C18-C17	126.2(2)
C21-N4-C23	122.9492	N3-C20-C19	126.1236
N14-N12-C20	122.24(18)	N11-C18-S11	121.89(17)
N6-N4-C23	121.9898	N3-C20-S1	122.2969
C20-N13-C21	118.16(19)	C17-C18-S11	111.92(17)
C23-N5-C24	119.2648	C19-C20-S1	111.5794
C22-N14-N12	116.06(19)	N11-C19-N12	124.5(2)
C25-N6-N4	116.6936	N3-C21-N4	123.9249
C12A-C11-C16	113.2(2)	N13-C20-N12	122.7(2)
C9-C7-C18	109.7851	N5-C23-N4	122.2721
C11-C12A-C13A	111.2(4)	N13-C20-C17	123.8(2)
C7-C9-C12	111.8487	N5-C23-C19	123.8385
C12A-C13A-C14	110.4(3)	N12-C20-C17	113.6(2)
C9-C12-C15	110.9852	N4-C23-C19	113.8892
C15-C14-C13A	107.9(2)	O11-C21-N13	122.4(2)
C17-C15-C12	110.295	O2-C24-N5	123.4288
C16-C15-C14	125.6(2)	O11-C21-C22	120.0(2)
C18-C17-C15	125.504	O2-C24-C25	119.895
C16-C15-S11	112.95(17)	N13-C21-C22	117.60(19)
C18-C17-S1	113.0455	N5-C24-C25	116.6761

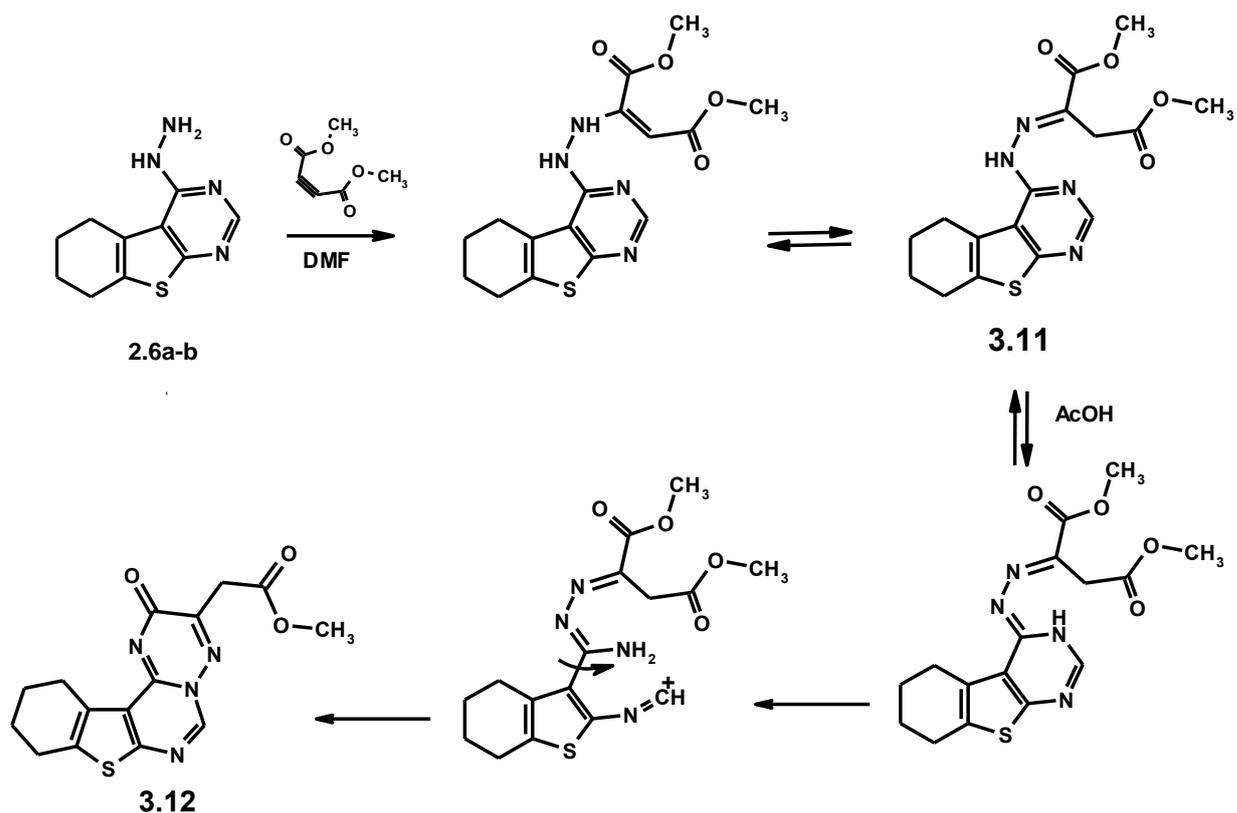
Зв'язок	Валентний кут, °	Зв'язок	Валентний кут, °
C14-C15-S11	121.47(16)	N14-C22-C23	117.9(2)
C15-C17-S1	121.4501	N6-C25-C26	118.2872
C15-C16-C17	111.3(2)	N14-C22-C21	123.2(2)
C17-C18-C19	111.4518	N6-C25-C24	123.103
C15-C16-C11	121.65(19)	C23-C22-C21	118.8(2)
C17-C18-C7	121.8316	C26-C25-C24	118.6098
C17-C16-C11	127.05(19)		
C19-C18-C7	126.7159		
C38-S31-C35	91.09(11)	C38-C37-C40	117.5(2)
C39-N31-C38	114.27(19)	C38-C37-C36	112.7(2)
C39-N32-N34	114.07(17)	C40-C37-C36	129.8(2)
C39-N32-C40	123.69(19)	N31-C38-C37	126.8(2)
N34-N32-C40	122.23(18)	N31-C38-S31	121.29(17)
C40-N33-C41	118.11(19)	C37-C38-S31	111.92(17)
C42-N34-N32	116.10(18)	N31-C39-N32	124.3(2)
C36-C31-C32	110.9(2)	N33-C40-N32	122.5(2)
C33-C32-C31	117.0(3)	N33-C40-C37	124.04(19)
C32-C33-C34	116.8(3)	N32-C40-C37	113.41(19)
C33-C43-C35	110.2(2)	O31-C41-N33	122.6(2)
C36-C35-C34	126.2(2)	O31-C41-C42	119.6(2)
C36-C35-S31	113.21(17)	N33-C41-C42	117.9(2)
C34-C35-S31	120.64(17)	N34-C42-C43	118.4(2)
C35-C36-C37	111.1(2)	N34-C42-C41	123.1(2)
C35-C36-C31	121.2(2)	C43-C42-C41	118.5(2)
C37-C36-C31	127.7(2)		
C19-N12-N14-C22	-178.85(19)	C16-C17-C18-S11	-0.6(2)
C21-N4-N6-C25	-179.8458	C18-C19-C20-S1	-0.3652

Зв'язок	Валентний кут, °	Зв'язок	Валентний кут, °
C20-N12-N14-C22	-0.2(3)	C15-S11-C18-N11	179.28(19)
Зв'язок	Двогранний кут, °	Зв'язок	Двогранний кут, °
C23-N4-N6-C25	-0.2(3)	C15-S11-C18-N11	179.28(19)
C16-C11-C12A-C13A	43.0(4)	C15-S11-C18-C17	0.58(17)
C18-C7-C9-C12	44.6434	C17-S1-C20-C19	0.0763
C11-C12A-C13A-C14	-63.7(5)	C18-N11-C19-N12	1.2(3)
C7-C9-C12-C15	-62.0824	C20-N3-C21-N4	0.0694
C12A-C13A-C14-C15	49.7(4)	N14-N12-C19-N11	177.4(2)
C9-C12-C15-C17	45.276	N6-N4-C21-N3	179.7571
C13A-C14-C15-C16	-20.3(3)	C20-N12-C19-N11	-1.2(3)
C12-C15-C17-C18	-15.7477	C23-N4-C21-N3	-0.0382
C13A-C14-C15-S11	159.5(2)	C21-N13-C20-N12	-1.1(3)
C12-C15-C17-S1	164.5043	C24-N5-C23-N4	0.2078
C18-S11-C15-C16	-0.12(17)	C21-N13-C20-C17	177.9(2)
C20-S1-C17-C18	0.2439	C24-N5-C23-C19	-179.9206
C18-S11-C15-C14	179.75(18)	C19-N12-C20-N13	179.10(19)
C20-S1-C17-C15	-179.979	C21-N4-C23-N5	179.7469
C14-C15-C16-C17	180.0(2)	N14-N12-C20-N13	0.6(3)
C15-C17-C18-C19	179.7467	N6-N4-C23-N5	-0.0345
S11-C15-C16-C17	0.1(2)	C19-N12-C20-C17	0.1(3)
S1-C17-C18-C19	-0.4869	C21-N4-C23-C19	-0.1365
C14-C15-C16-C11	1.5(3)	N14-N12-C20-C17	-178.42(17)
C15-C17-C18-C7	0.0448	N6-N4-C23-C19	-179.9179
S11-C15-C16-C11	-178.31(16)	C18-C17-C20-N13	-178.1(2)
S1-C17-C18-C7	179.8112	C20-C19-C23-N5	-179.6155
C12A-C11-C16-C15	-12.4(3)	C16-C17-C20-N13	-0.2(4)
C9-C7-C18-C17	-14.3781	C18-C19-C23-N5	0.3624

Зв'язок	Двогранний кут, °	Зв'язок	Двогранний кут, °
C12A-C11-C16-C17	169.4(3)	C18-C17-C20-N12	0.9(3)
C9-C7-C18-C19	165.968	C20-C19-C23-N4	0.2658
C15-C16-C17-C18	0.3(3)	C16-C17-C20-N12	178.9(2)
C17-C18-C19-C20	0.5496	C18-C19-C23-N4	-179.7563
C11-C16-C17-C18	178.7(2)	C20-N13-C21-O11	-178.0(2)
C7-C18-C19-C20	-179.7663	C23-N5-C24-O2	179.7573
C15-C16-C17-C20	-177.7(2)	C20-N13-C21-C22	1.1(3)
C17-C18-C19-C23	-179.4291	C23-N5-C24-C25	-0.2788
C11-C16-C17-C20	0.6(4)	N12-N14-C22-C23	179.66(18)
C7-C18-C19-C23	0.255	N4-N6-C25-C26	179.9648
C19-N11-C18-C17	-0.1(3)	N12-N14-C22-C21	0.4(3)
C21-N3-C20-C19	0.0763	N4-N6-C25-C24	-0.0408
C19-N11-C18-S11	-178.63(16)	O11-C21-C22-N14	178.3(2)
C21-N3-C20-S1	-179.7811	O2-C24-C25-N6	-179.8298
C20-C17-C18-N11	-1.0(3)	N13-C21-C22-N14	-0.8(3)
C23-C19-C20-N3	-0.2654	N5-C24-C25-N6	0.205
C16-C17-C18-N11	-179.2(2)	O11-C21-C22-C23	-1.0(3)
C18-C19-C20-N3	179.7532	O2-C24-C25-C26	0.1646
C20-C17-C18-S11	177.67(15)	N13-C21-C22-C23	179.87(19)
C23-C19-C20-S1	179.6162	N5-C24-C25-C26	-179.8007
C39-N32-N34-C42	179.44(18)	C36-C37-C38-S31	0.4(2)
C40-N32-N34-C42	0.6(3)	C35-S31-C38-N31	179.36(18)
C36-C31-C32-C33	38.9(4)	C35-S31-C38-C37	-0.23(16)
C31-C32-C33-C34	-51.9(4)	C38-N31-C39-N32	-0.6(3)
C32-C33-C34-C35	34.5(4)	N34-N32-C39-N31	-178.18(19)
C33-C34-C35-C36	-10.1(3)	C40-N32-C39-N31	0.7(3)
C33-C34-C35-S31	170.5(2)	C41-N33-C40-N32	0.7(3)

Зв'язок	Двогранний кут, °	Зв'язок	Двогранний кут, °
C38-S31-C35-C34	179.49(19)	C39-N32-C40-N33	-178.67(19)
C34-C35-C36-C37	-179.2(2)	N34-N32-C40-N33	0.1(3)
S31-C35-C36-C37	0.3(2)	C39-N32-C40-C37	1.0(3)
C34-C35-C36-C31	1.0(3)	N34-N32-C29-C37	179.72(17)
S31-C35-C36-C31	-179.52(16)	C38-C37-C40-N33	177.1(2)
C32-C31-C36-C35	-14.1(3)	C36-C37-C40-N33	-0.4(4)
C32-C31-C36-C37	166.2(2)	C38-C37-C40-N32	-2.5(3)
C35-C36-C37-C38	-0.5(3)	C36-C37-C40-N32	180.0(2)
C31-C36-C37-C38	179.3(2)	C40-N33-C41-O31	177.1(2)
C35-C36-C37-C40	177.2(2)	C40-N33-C41-C42	-2.0(3)
C31-C36-C37-C40	-3.0(4)	N32-N34-C42-C43	179.25(19)
C39-N31-C38-C37	-1.3(3)	N32-N34-C42-C41	-2.0(3)
C39-N31-C38-S31	179.17(15)	O31-C41-C42-N34	-176.4(2)
C40-C37-C38-N31	2.9(3)	N33-C41-C42-N34	2.8(3)
C6-C7-C38-N31	-179.1(2)	O31-C41-C42-C43	2.4(3)
C40-C37-C38-S31	-177.51(15)	N33-C41-C42-C43	-178.4(2)

Реакцію з диметилловим естером ацетилендикарбонової кислоти (ДМАД) проводили у дві стадії. Спочатку гідразин **2.6a** нагрівали з ДМАД у диметилформаміді, першою стадією реакції внаслідок приєднання аміногрупи по потрійному зв'язку було утворення енаміну А, який таутомеризується у більш стійкий імін **3.11**, завдяки чому його було виділено. Подальше нагрівання іміну **3.11** в оцтовій кислоті приводить до очікуваного продукту перегрупування похідного триазину **3.12**.



(3.11)

Структура похідного триазину **3.12** доведена за допомогою рентгеноструктурного аналізу (Рис. 3.5).

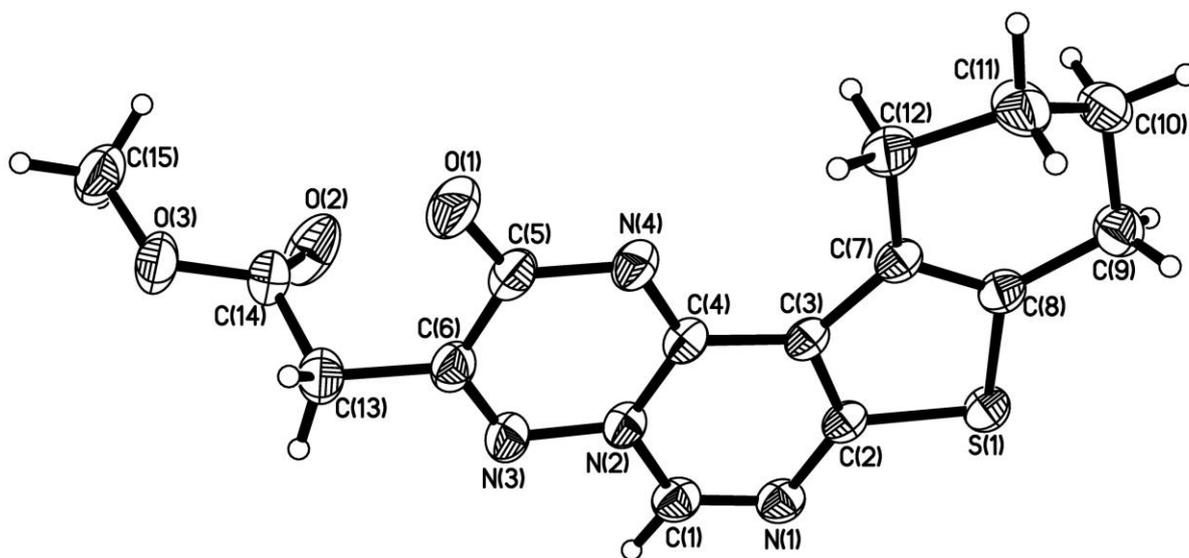


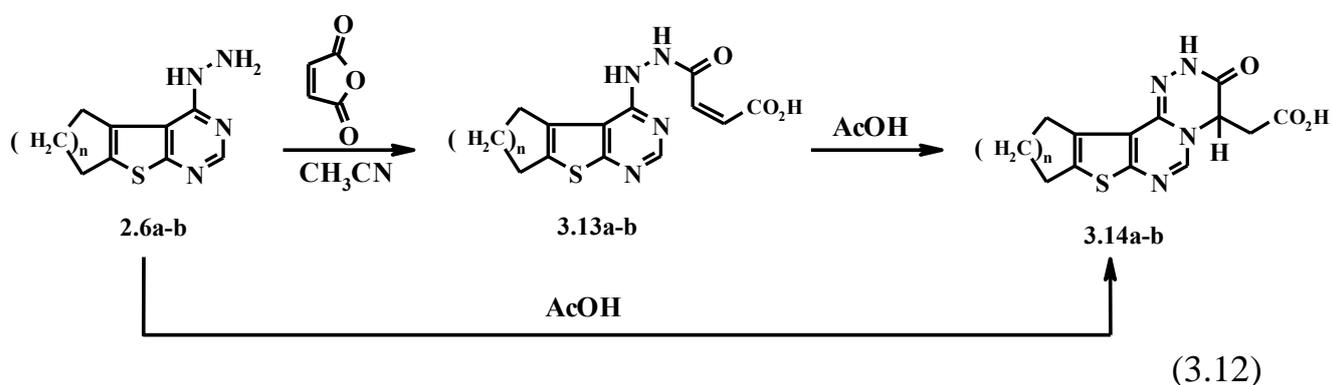
Рис. 3.5 Структура сполуки **3.12** за даними РСА

Частково насичений цикл C(7)...C(12) розпорядковано по двох симетричних конформаціях напівкрісла (А та В) з відносною заселеністю 30:70 % (параметри складчатості:  $S = 0.78$ ,  $\theta = 34.4^\circ$ ,  $\varphi = 26.9^\circ$  для

конформера А та  $S = 0.83$ ,  $\theta = 36.5^\circ$ ,  $\varphi = 21.2^\circ$  для конформера В). Відхилення атому С(11) від середньої площини С(9)–С(8)–С(7)–С(12) становить  $0.53/-0.41$  Å, відхилення атому С(10) –  $-0.27/0.33$  Å. Конденсований гетероциклічний фрагмент плаский з точністю  $0.02$  Å. Метилкарбоксільна група О(2)–С(14)–О(3)–С(15) розмішена по двом положенням з відносною заселеністю  $45:55$  % внаслідок обернення навколо зв'язку С(13)–С(14). Кут розвороту між площинами карбоксільної групи і гетероциклічним фрагментом складає  $89.9^\circ\text{C}$  для одного положення і  $108.3^\circ\text{C}$  для іншого. Зв'язок С(1)=N(1)  $1.282(2)$  Å скорочений відносно середнього значення для імідазольних циклів  $1.312$  Å [83]. У тіофеновому циклі зв'язки С(2)=С(3)  $1.388(2)$  Å і S(1)–С(8)  $1.733(1)$  Å трохи подовжені, а С(7)=С(8)  $1.365(2)$  Å і S(1)–С(2)  $1.716(2)$  – скорочені відносно середніх значень ( $1.376$  Å и  $1.724$  Å, відповідно), що є ознакою більш вираженого  $\pi$ -супряження у фрагменті S(1)–С(2)=С(3). Пласка конформація трициклічного фрагменту обумовлює наявність скороченого внутрішньомолекулярного контакту N(4)...H(12D)  $2.61$  Å (сума Ван-дер-Ваальсових радіусів атомів  $2.66$  Å [84]). У кристалі молекули утворюють ланцюги уздовж кристалографічного напрямку [010] за рахунок полярної стекінг-взаємодії між карбонільною групою С(5)–О(1) та паралельно орієнтованим імідазольним циклом сусідньої молекули (операція симетрії  $0.5-x, 0.5+y, 0.5-z$ , відстань С(5)...С(1)'  $3.168$  Å при сумі Ван-дер-Ваальсових радіусів  $3.42$  Å [83]) та водневих зв'язків С(11)–Н(11)...S(1)' ( $x, y+1, z$ , Н...S'  $2.73 / 2.80$  Å ( $3.00$  Å [83]), С–Н...S'  $166^\circ/170^\circ$  відповідно для двох розупорядкованих позицій метиленової групи). Ці ланцюги зв'язані в слої, паралельні кристалографічній площині (101), за рахунок водневих зв'язків С(15)–Н(15)...О(1)' ( $1-x, 2-y, -z$ , Н...О'  $2.32 / 2.48$  Å, С–Н...О'  $156^\circ/133^\circ$  для двох розупорядкованих позицій метильної групи).

З метою конструювання інших гетероциклічних систем в м'яких умовах нами була розроблена методика реакції гідразинів **2.6a-b** із ангідридами дикарбонових кислот [85]. Взаємодія гідразинів **2.6a-b** з малейновим ангідридом при нагріванні у ацетонітрилі приводить до

утворення відповідних гідразидів **3.13a-b** (Схема 3.12). Очікувалось, що при нагріванні в оцтовій кислоті цих сполук будуть відбуватись перетворення, подібні до наведених в розділі 3.1. Всупереч очікуванням, подальша циклізація при нагріванні в оцтовій кислоті приводить до утворення похідних 2-(3-оксо-3,4,9,10,11,12-гексагідро-2*H*-бензо[4',5']тієно[2',3':4,5]піримідо[6,1-*c*][1,2,4]триазин-4-іл)оцтової кислоти **3.14a-b** без подальшого перегрупування карбонового скелету. При спробі проведення реакції без виділення проміжного інтермедіату отримано той самий результат.

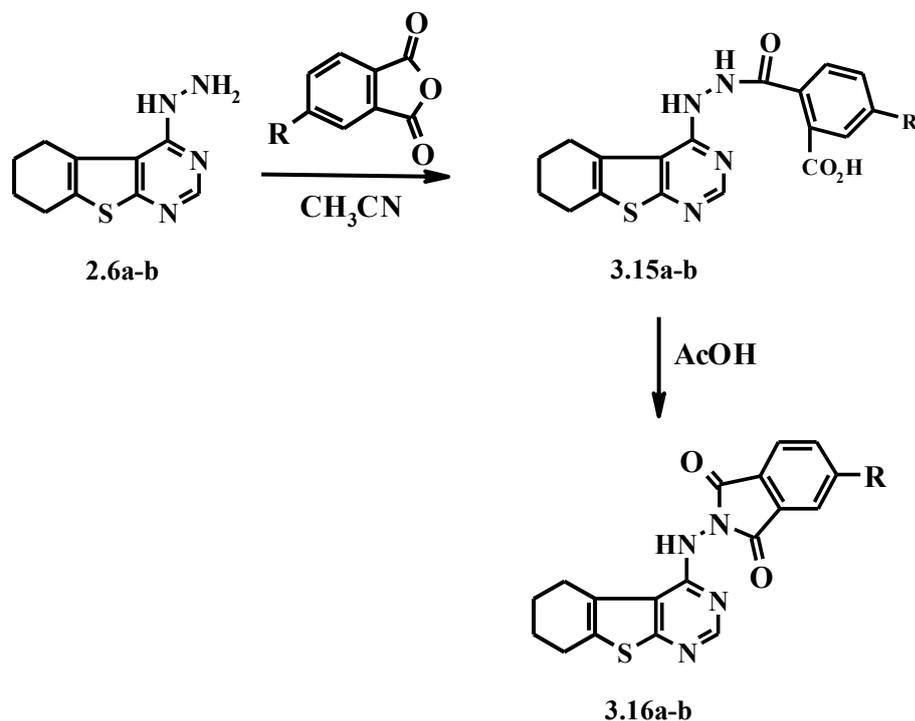


де: **a**:  $n = 2$ ; **b**:  $n = 1$

На першій стадії гетероциклізації проходить ацилування з подальшим внутрішньомолекулярним нуклеофільним приєднанням. Перегрупування, на нашу думку, не відбувається через наявність активного подвійного зв'язку, оскільки, вочевидь, швидкість циклізації за участю подвійного зв'язку є більшою за ізомеризацію з розкриттям піримідинового циклу. Тривале нагрівання структури **3.14** у кислому середовищі також не приводить до перегрупування у [1,6-*c*]триазин. Структури продуктів доведено даними ЯМР  $^1\text{H}$  та мас-спектрів. У ЯМР  $^1\text{H}$  спектрі продуктів **3.13a-b** і **3.14a-b** в області слабого поля спостерігаються сигнали протонів Н-2,  $\text{COOH}$  і  $\text{NH}$ -груп. Протони екзоциклічного зв'язку  $\text{C}=\text{C}$  сполук **3.13a-b**, у відповідності із значенням їх КССВ (12,2 Гц), знаходяться у цис-положенні.

Реакція гідразинів **2.6a-b** з фталовим та м-нітрофталовим ангідридами на першій стадії відбувається аналогічно до схеми 3.12, але подальше нагрівання в оцтовій кислоті приводить до утворення відповідних імідів **3.16a-b**. Неможливість циклізації в даному випадку пояснюється

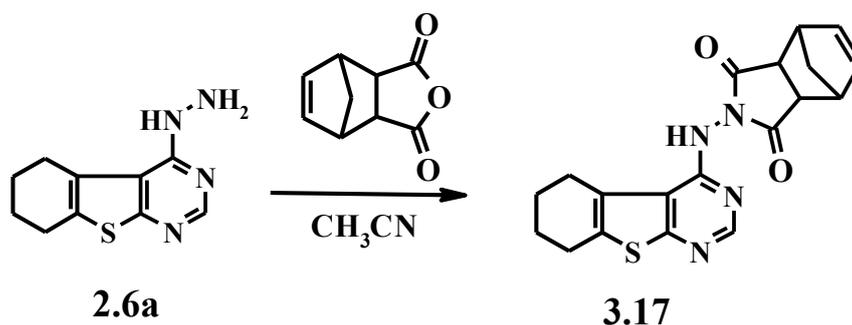
відсутністю активованого подвійного зв'язку в інтермедіатах **3.15a-b** (Схема 3.13).



(3.13)

де: **a**: R = H; **b**: R = NO<sub>2</sub>

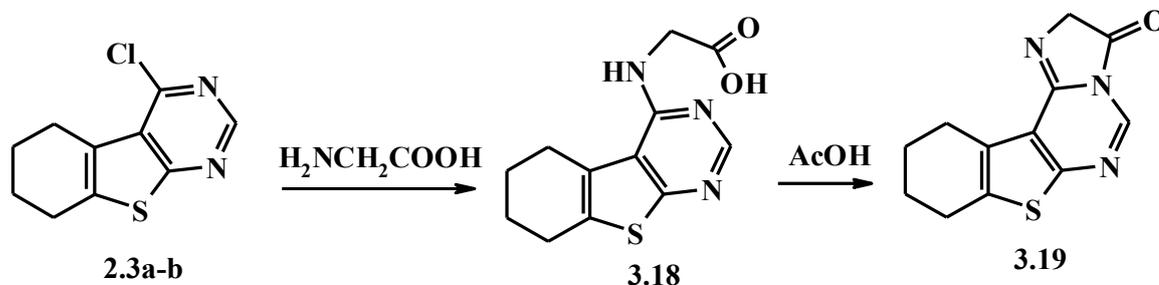
Ацилування гідразинпохідного **2.6a** ендиковим ангідридом в ацетонітрилі приводить до утворення циклічного іміду **3.17** з високим виходом (71%). Реакція відбувається в одну стадію, проміжний інтермедіат не було виділено (Схема 3.14).



(3.14)

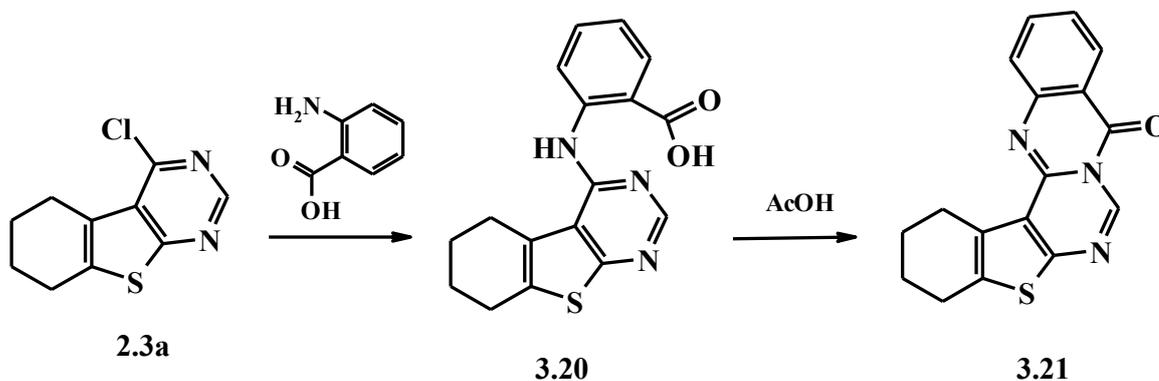
Досліджуючи далі можливості модифікації хімічної структури на прикладі 4-хлор-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідинів **2.3a-b**, на його основі було синтезовано різноманітні конденсовані гетероциклічні системи з ядром піримідину. Так, в результаті нуклеофільного заміщення в

реакції 4-хлор-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідину **2.3a-b** з гліцином отримано сполуку **3.18**, подальше нагрівання якої в оцтовій кислоті приводить до циклізації та отримання 8,9,10,11-тетрагідро[1]бензотієно[3,2-*e*]імідазо[1,2-*c*]піримідин-3(2*H*)-он **3.19** (Схема 3.15).



(3.15)

Висока реакційна здатність сполуки **2.3a** дозволила провести її взаємодію з антраніловою кислотою з утворенням 2-(5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідин-4-іламіно)бензойної кислоти **3.20**, внутрішньомолекулярна циклізація якої в кислому середовищі приводить до утворення гетероциклічної системи – 1,2,3,4-тетрагідро-9*H*-[1]бензотієно[2,3:4,5]піримідо[6,1-*c*]хіназолін-9-ону **3.21** (Схема 3.16).



(3.16)

## Експериментальна частина

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зареєстровано на приборі Bruker Avance II 400 (400 МГц і 100 МГц для  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$ , відповідно) у розчині  $\text{DMCO-d}_6/\text{CCl}_4$  або у розчині  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ , внутрішній стандарт ТМС. Мас-спектри отримано на приборі MX1321 із використанням системи прямого введення зразку при температурі камери іонізації  $200^\circ\text{C}$  і енергії іонізуючих електронів 70 еВ або на приборі Varian 1200L із використанням системи прямого введення зразку при температурі камери іонізації  $250^\circ\text{C}$  і енергії іонізуючих електронів 70 еВ. Спектри FAB зареєстровано на спектрометре VG7070. Десорбція іонів із розчину у *мета*-нітробензиловому спирті здійснювалась пучком атомів аргону з енергією 8 кеВ. Елементний аналіз виконано на приборі LECO CHNS-900. Температури плавлення визначені на приборі Тіле.

**4-(3,5-Диметил-1H-піразол-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідин 3.6a:** 1 грам (0,0068 моль) сполуки **2.6a** та 0.68 г (0,0068 моль) ацетилацетону кип'яють 4 год в оцтовій кислоті. Після реакційну масу виливають у воду. Осад фільтрують і очищають кристалізацією з метанолу. Вихід 93%. Т. пл.  $210\text{-}212^\circ\text{C}$  (MeOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. 8.96 (1H, с, СН), 6.16 (1H, с, СН піразол), 2.87 (2H, м, 9- $\text{CH}_2$ ), 2.28 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 2.19 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 1.78-1.80 (2H, м, 12- $\text{CH}_2$ ), 1.59-1.61 (2H, м, 11- $\text{CH}_2$ ). MS (FAB),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 285  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Знайдено (%): С, 63.40; Н, 5.65; N, 19.67.  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}$ . Вирахувано (%): С, 63.35; Н, 5.67; N, 19.70.

**4-(3,5-Диметил-1H-піразол-1-іл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[4,5]тієно[2,3-d]піримідин 3.6b:** Методика аналогічна методиці отримання сполуки **3.6a**. Вихід 90%. Т. пл.  $190\text{-}192^\circ\text{C}$  (MeOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 9,63 (1H, с, 2-CH); 7,07 (1H, с, СН-піразол); 3,57-3,58 (2H, м, 5- $\text{CH}_2$ ); 3,05-3,08 (4H, м, 6,7- $\text{CH}_2$ ); 3,00 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2,88 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); MS (FAB),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 271  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Знайдено, %: С 62.25; Н 5.18; N 20.76.  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}$ . Вирахувано, %: С 62.20; Н 5.22; N 20.72.

***N'*-(5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідин-4-**

**іл)бензогідрозид 3.7а:** До розчину 1 г (0,0048 моль) сполуки **2.6а** у 15 мл метанолу додають 0.48 г (0,0048 моль) триетиламіну і 1,36 г (0,0097 моль) бензоїлхлориду. Реакційну суміш кип'яють 1 год. При охолодженні випадає кристалічний осад. Очищують кристалізацією зі етилового спирту. Вихід 90%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц):  $\delta$ , м.д.: 10.60 (1H, s, NH), 8.63 (1H, br.s., NH), 8.32 (1H, s, CH), 7.4-7.98 (2H, m, H Ar); 7.51-7.55 (3H, m, H Ar); 3.00-3.02 (2H, m, 9-CH<sub>2</sub>), 2.78-2.80 (2H, m, 12-CH<sub>2</sub>), 1.80-1.83 (4H, m, 10,11-CH<sub>2</sub>). MS (FAB),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 325 [M+H]<sup>+</sup> (60). Знайдено (%): C, 62.96; H, 4.91; N, 17.32. C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>OS. Вираховано (%): C, 62.94; H, 4.97; N, 17.27.

***N'*-(6,7-Дигідро-5*H*-циклопента[4,5]тієно[2,3-*d*]піримідин-4-**

**іл)бензогідрозид 3.7б:** Методика аналогічна методиці отримання сполуки **3.7а**. Вихід 85%. Т. пл. 220-223 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 10,50 (1H, уш.с, NH); 8,81 (1H, уш.с, NH); 8,32 (1H, с, 2-CH); 7,95-7,97 (2H, м, H Ar); 7,51-7,56 (3H, м, H Ar); 3,09-3,11 (2H, м, 5-CH<sub>2</sub>); 2,95-2,97 (2H, м, 7-CH<sub>2</sub>); 2,41-2,43 (2H, м, 6-CH<sub>2</sub>); MS (FAB),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 311 [M+H]<sup>+</sup> (8). Знайдено, %: C 61.96; H 4.50; N 18.09. C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>OS. Вираховано, %: C 61.92; H 4.55; N 18.05.

**2-Феніл-8,9,10,11-тетрагідро[1]бензотієно[3,2-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]піримідин 3.8а:** Розчин 1 г (0,0032 моль) гідрозиду **3.7а** у 15 мл оцтової кислоти кип'яють 8 год. Після охолодження із реакційного розчину випадає білий осад. Кристалізують з ДМФА. Вихід 94%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 9.57 (1H, с, CH), 8.20-8.22 (2H, м, H Ar); 7.52-7.54 (3H, м, H Ar); 3.06-3.08 (2H, м, 9-CH<sub>2</sub>), 2.85-2.87 (2H, м, 12-CH<sub>2</sub>), 1.87-1.89 (4H, м, 10,11-CH<sub>2</sub>). MS (FAB),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 307 [M+H]<sup>+</sup> (60). Знайдено (%): C, 66.60; H, 4.67; N, 18.26. C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>S. Вираховано (%): C, 66.64; H, 4.61; N, 18.29.

**2-Феніл-9,10-дигідро-8*H*-циклопента[4,5]тієно[3,2-**

***e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]піримідин 3.8б:** Методика аналогічна методиці отримання сполуки **3.8а**. Вихід 89%. Т. пл. 273-275 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 9,75 (1H, с, 5-CH); 8,13-8,15 (2H, м, H Ar); 7,89-7,91 (3H, м, H Ar);

3,43-3,46 (4H, м, 5,7-CH<sub>2</sub>); 2,93-2,95 (2H, м, 6-CH<sub>2</sub>); MS (FAB),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 293 [M+H]<sup>+</sup> (64). Знайдено, %: С 65.70; Н 4.09; N 19.19. C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>S. Вирахувано, %: С 65.73; Н 4.14; N 19.16.

**3-Метил-9,10,11,12-тетрагідро-2H-[1]бензотієно[2,3:4,5]піримідо[1,6-b][1,2,4]триазин-2-он (3.9a):** Розчин 2 г (0.009 моль) сполуки **2.6a** з 1,1 мл (0.009 моль) етилпірувата у 20 мл оцтової кислоти кип'яють 4 год. Реакційну масу виливають у воду і фільтрують осад. Кристалізують з MeOH. Вихід 88%. Т. пл. 235-237 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 8.93 (1H, с, CH), 3.01-3.04 (2H, м, 9-CH<sub>2</sub>), 2.83-2.86 (2H, м, 12-CH<sub>2</sub>), 2.32 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1.80-1.82 (4H, м, 10,11-CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 162.8, 155.1, 152.3, 147.2, 145.5, 126.0, 125.7, 115.6, 32.8, 28.5, 26.3, 21.1, 17.0. MS (EY),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 272 [M]<sup>+</sup> (100). Знайдено (%): С, 57.30; Н, 4.39; N, 20.60. C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>OS. Вирахувано (%): С, 57.34; Н, 4.44; N, 20.57.

**3-Метил-10,11-дигідро-2H,9H-циклопента[4',5']тієно[2',3':4,5]піримідо[1,6-b][1,2,4]триазин-2-он (3.9b):** Методика аналогічна методиці отримання сполуки **3.9a**. Вихід 88%. Т. пл. 260-262 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 9,26 (1H, с, 6-CH); 3,49-3,51 (2H, м, 5-CH<sub>2</sub>); 3,37-3,39 (2H, м, 7-CH<sub>2</sub>); 2,88-2,90 (2H, м, 6-CH<sub>2</sub>); 2,84 (3H, с, CH<sub>3</sub>); MS (FAB),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 259 [M+H]<sup>+</sup> (76). Знайдено, %: С 55.76; Н 3.92; N 21.62. C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>OS. Вирахувано, %: С 55.80; Н 3.90; N 21.69.

**9,10,11,12-Тетрагідро-2H-[1]бензотієно[2',3':4,5]піримідо[1,6-b][1,2,4]триазин-3(4H)-он (3.10a):** До розчину 1,5 г ( 0,0072 моль) сполуки **2.6a** у 10 мл ДМФА додають 0,72 г (0,0072 моль) триетиламіну і 0,82 г (0,0072 моль) ацетилхлориду. Реакційну суміш кип'яють 6 год. Після охолодження випадає кристалічний осад. Кристалізують з ДМСО. Вихід 78 %. Т. пл. 273-275 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. ( $J$ , Гц): 9,56 (1H, с, NH); 8.93 (1H, с, CH), 3.01-3.04 (2H, м, 9-CH<sub>2</sub>), 2.83-2.86 (2H, м, 12-CH<sub>2</sub>), 2.32 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1.80-1.82 (4H, м, 10,11-CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 163.7, 154.6, 150.6, 146.4, 126.0, 119.4, 114.6, 59.1, 32.8, 28.5, 26.3, 21.1. MS (FAB),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 261 [M+H]<sup>+</sup> (84). Знайдено (%): С, 55.30; Н, 4.69; N, 21.60. C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>OS.

Вирахувано (%): С, 55.37; Н, 4.65; N, 21.52.

**10,11-Дигідро-2*H*,9*H*-циклопента[4',5']тієно[2',3':-4,5]піримідо[6,1-*b*][1,2,4]тріазин-3(4*H*)-он (3.10b):** Методика аналогічна методиці отримання сполуки **3.10a**. Вихід 81 %. Т. пл. 267-269 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (*J*, Гц): 9,70 (1H, с, NH); 9.18 (1H, с, 6-CH); 3.40-3.44 (6H, м, 2,5.7-CH<sub>2</sub>); 3.52-3.54 (2H, м, 6-CH<sub>2</sub>); Мас-спектр (FAB), *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 247 [M+H]<sup>+</sup> (8). Знайдено, %: С 53.67; Н 4.14; N 22.71. C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>OS. Вирахувано, %: С 53.64; Н 4.09; N 22.75.

**Диметил (2Е)-2-[2-(5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідин-4-іл)гідразино]бут-2-єноат (3.11):** До розчину 2 г (0,0097 моль) сполуки **2.6a** у 20 мл ДМФА додають 1,38 г (0,0097 моль) диметилового етеру ацетилендикарбонової кислоти. Реакційну суміш кип'ятять впродовж 6 год. Після охолодження випадає яскравий жовтий осад. Кристалізують з метилового спирту. Вихід 87 %. Т. пл. 234-236 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (*J*, Гц): (сигнал протону NH-групи у обміні з молекулами розчиннику CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D-<sub>6</sub>; 9.17 (1H, с, CH), 4.35 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 4.21 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 3.46-3.50 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 3.28-3.30 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2.35-2.42 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 175.6, 168.4, 149.6, 147.1, 144.5, 143.1, 130.6, 56.32, 56.0, 41.4, 27.8, 27.6, 23.8. MS (FAB), *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 363 [M+H]<sup>+</sup> (100). Знайдено (%): С, 53.05; Н, 5.02; N, 15.48. C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S. Вирахувано (%): С, 53.03; Н, 5.01; N, 15.46.

**Метил (2-оксо-9,10,11,12-тетрагідро-2*H*-[1]бензотієно[2,3:4,5]піримідо[1,6-*b*][1,2,4]тріазин-3-іл) ацетат (3.12):** Розчин 1 г (0,0027 моль) сполуки **3.11** кип'ятять у 20 мл оцтової кислоти впродовж 6 год. Розчин виливають у воду. Осад фільтрують та кристалізують з ДМФА. Вихід 83 %. Т. пл. 279-281 °С. ІЧ, (ATR, см<sup>-1</sup>): 2936, 2859, 2804, 1731, 1652, 1555, 1455, 1359, 1322, 1279, 1215, 1174, 1132, 994, 973, 907, 818, 767, 709, 649. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (*J*, Гц): (сигнал протону NH-групи у обміні з молекулами розчиннику CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D-<sub>6</sub>; 9.17 (1H, с, CH), 4.35 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 4.21 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 3.46-3.50 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 3.28-3.30 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2.35-2.42 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>). MS (EУ), *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 330 [M]<sup>+</sup> (50). Знайдено (%): С,

54.50; Н, 4.30; N, 16.91. C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S. Вирахувано (%): С, 54.54; Н, 4.27; N, 16.96.

**Загальна методика синтезу сполук 3.13a-b та 3.15a-b:** 0.005 моль сполук **2.6a-b** розчиняють у 20 мл ацетонітрилу, до отриманого розчину додають 0.01 моль малеїнового ангідриду або 0.007 моль похідного фталового ангідриду. Реакційну суміш нагрівають зі зворотнім холодильником впродовж 1.5 год. Отриманий осад фільтрують та кристалізують з ацетонітрилу.

**(2E)-4-оксо-4-[2-(6,7,8,9-тетрагідро[1]бензотієно[3,2-d]піримідин-4-іл)гідразино]бут-2-єнова кислота 3.13a:** Помаранчеві кристали, Т.пл. 240°C, вихід 89 %; ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (*J*, Hz): 10.1 (1H, с, CO<sub>2</sub>H), 8.72 (1H, с, CH), 8.36 (2H, с, 2NH), 6.42, 6.63 (2H, дд, *J* = 12.2, CH=CH), 2.96 (2H, м, CH<sub>2</sub>), 2.79 (2H, м, CH<sub>2</sub>), 1.82 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>).

**4-[2-(6,7-Дигідро-5H-циклопента[4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)гідразино]-4-оксобут-2-єнова кислота 3.13b:** Жовті кристали. Т. пл. 254-256 °С, вихід 67 %. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 9,82 (1H, с, CO<sub>2</sub>H); 9,05-9,07 (2H, уш. с, 2NH); 8,66 (1H, с, 2-CH); 6.02, 6.10 (2H, dd, CH=CH), 3,47-3,50 (4H, м, 5,7-CH<sub>2</sub>); 3,02-3,05 (2H, м, 6-CH<sub>2</sub>).

**2-[[2-(6,7,8,9-тетрагідро[1]бензотієно[3,2-d]піримідин-4-іл)гідразино]карбоніл]бензойна кислота 3.15a:** Жовті кристали, Т.пл. 253 °С, вихід 90 %; ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (*J*, Hz): 10.46 (1H, с, CO<sub>2</sub>H), 8.59 (1H, с, CH), 8.39 (2H, с, 2NH), 7.86 (1H, дд, *J* = 6.84, H Ar), 7.79 (1H, дд, *J* = 7.32, H Ar), 7.67 (1H, дд, *J* = 7.31, H Ar), 7.59 (1H, дд, *J* = 7.31, H Ar), 3.03 (2H, м, CH<sub>2</sub>), 2.80 (2H, м, CH<sub>2</sub>), 1.83 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>). MS (FAB), *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 369 [M]<sup>+</sup> (13).

**5-Нітро-2-[[2-(6,7,8,9-тетрагідро[1]бензотієно[3,2-d]піримідин-4-іл)гідразин]карбоніл]-бензойна кислота 3.15b:** Жовті кристали, Т.пл. 277 °С, вихід 63%. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (*J*, Hz): 10.76 (1H, с, CO<sub>2</sub>H), 8.43 (1H, с, NH), 8.23 (2H, с, 2NH), 7.74 (2H, дд, *J* = 6.81, H Ar), 7.67 (1H, дд, *J* = 7.30, H Ar), 7.63 (2H, дд, *J* = 7.30, H Ar), 7.58 (1H, дд, *J* = 7.31, H Ar), 3.01 (2H, м, CH<sub>2</sub>), 2.95 (2H, м, CH<sub>2</sub>), 1.88 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>).

Загальна методика синтезу сполук **3.14a-b** та **3.16a-b**: 1 г продуктів **3.13a-b** або **3.16a-b** розчиняють у 15 мл оцтової кислоти. Готовий розчин нагрівають зі зворотнім холодильником впродовж 4-х год. При охолодженні випадає осад, який фільтрують та промивають водою. Очищають кристалізацією з метилового спирту.

**2-(3-оксо-3,4,9,10,11,12-гексагідро-2H-бензо[4',5']тієно[2',3':4,5]піримідо[6,1-с][1,2,4]тріазин-4-іл)оцтова кислота 3.14a**: Безбарвні кристали, Т.пл. 210°C, вихід 47 %; ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (*J*, Hz): 12.57 (1H, с, CO<sub>2</sub>H), 10.79 (1H, с, NH), 7.72 (1H, с, CH), 5.02 (1H, т, -CH), 2.68 (10H, м, -CH<sub>2</sub>COOH, 4CH<sub>2</sub>), 2.82-2.88 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>), 1.6-1.78 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>).

**(3-Оксо-3,4,10,11-тетрагідро-2H,9H-циклопента[4',5']тієно[2',3':4,5]піримідо[6,1-с][1,2,4]тріазин-4-іл)оцтова кислота 3.14b**: Світло-коричневі кристали, вихід 70 %. Т. пл. 280-282 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 11,76 (1H, с, CO<sub>2</sub>H); 9,97 (1H, уш. с, NH); 7,60 (1H, с, 6-CH); 5,37 (1H, т, -CH); 3,45-3,48 (4H, м, 5,7-CH<sub>2</sub>); 2,57 (10H, м, -CH<sub>2</sub>COOH, 4CH<sub>2</sub>), 2,39-2,41 (2H, м, 6-CH<sub>2</sub>); MS (FAB), *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 320 [M+H]<sup>+</sup> (8).

**2-(5,6,7,8-Тетрагідро[1]бензотієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діон 3.16a**: Безбарвні кристали, Т.пл. 253-255°C, вихід 91%; ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (*J*, Hz): 9.39 (1H, с, NH), 8.24 (1H, с, CH), 7.97-8.00 (4H, м, H Ar), 3.02-3.04 (2H, м, CH<sub>2</sub>), 2.81-2.83 (2H, м, CH<sub>2</sub>), 1.86-1.90 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>). MS (FAB), *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 351 [M]<sup>+</sup> (83).

**5-Нітро-2-(6,7,8,9-тетрагідро[1]бензотієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діон 3.16b**: Безбарвні кристали, Т.пл. 220-222 °С, вихід 52 %; ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (*J*, Hz): 9.43 (1H, с, NH), 8.21 (1H, с, CH), 7.95-7.98 (4H, м, H Ar), 3.00-3.02 (2H, м, CH<sub>2</sub>), 2.80-2.82 (2H, м, CH<sub>2</sub>), 1.88-1.91 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>).

**2-(6,7,8,9-тетрагідро[1]бензотієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-3a,4,7,7a-тетрагідро-1H-4,7-метанізоіндол-1,3-діон 3.17**. 1 г (0,0045 моль) 4-гідразин-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідину **2.6a** розчиняють в

20 мл етилового спирту, до отриманого розчину додають 1 г (0,060 моль) ендикового ангідриду. Готовий розчин кип'ять зворотнім холодильником 1.5 год. Після охолодження осад фільтрують і кристалізують з водного ДМФА. Осад темно-зеленого кольору,  $T_{пл.}$  298°C, вихід 71%. ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 9.16 (1H, уш. с, NH), 8.32 (1H, с, CH), 6.15 (2H, уш. с, CH=CH), 3.50 (1H, м, CH<sub>2</sub>), 2.80-2.93 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>), 1.59-1.82 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>). MS (FAB),  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 367 [M]<sup>+</sup> (97).

Таблиця 3.6. Фізико-хімічні властивості сполук **3.13a-b** – **3.16a-b**, **3.17**

Сполука	Знайдено, %			Мол. формула	Вирахувано, %		
	C	H	N		C	H	N
<b>3.13a</b>	52.78	4.46	17.60	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	52.82	4.43	17.60
<b>3.13b</b>	51.26	3.96	18.45	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S.	51.31	3.97	18.41
<b>3.15a</b>	58.68	4.39	15.21	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	58.68	4.38	15.21
<b>3.15b</b>	52.35	3.64	16.97	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	52.30	3.66	16.94
<b>3.14a</b>	53.17	3.80	17.68	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	53.16	3.82	17.71
<b>3.14b</b>	52.53	5.08	17.43	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	52.49	5.03	17.49
<b>3.16a</b>	61.71	4.09	15.98	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	61.70	4.03	15.99
<b>3.16b</b>	54.70	3.34	17.75	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	54.68	3.31	17.71
<b>3.17</b>	55.68	5.19	14.43	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	62.28	4.95	15.29

***N*-(5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідин-4-іл)гліцин 3.18:**

Хлорпохідне **2.3a** масою 3,3 г (0,01452 моль) і наважку гліцину 1,7 г (0,0226 моль) розчиняють у воді та додають водний розчин лугу до рН 9. Нагрівають впродовж 8 год., контролюючи рН на рівні 9-10. Після фільтрують гарячий розчин і фільтрат виливають у холодний етиловий спирт. Розчин залишають у холодильнику на 18 год. Білі кристали фільтрують та кристалізують з

ацетонітрилу. ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 12.60 (1H, с,  $\text{CO}_2\text{H}$ ), 8.25 (1H, с,  $\text{CH}$ ), 6.90 (1H, м, NH), 4.10-4.12 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ), 2.90-2.93 (2H, м, 9- $\text{CH}_2$ ), 2.75-2.77 (2H, м, 12- $\text{CH}_2$ ), 1.80-1.83 (4H, м, 10,11- $\text{CH}_2$ ). MS (FAB),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 264  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (60). Знайдено (%): C, 54.70; H, 4.97; N, 15.90.  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вирахувано (%): C, 54.74; H, 4.98; N, 15.96.

**8,9,10,11-Тетрагідро[1]бензотієно[3,2-*e*]імідазо[1,2-*c*]піримідин-3(2H)-он 3.19:** 1 г (0,0059 моль) сполуки **3.18** розчиняють в 15 мл оцтової кислоти і кип'яють впродовж 10 г. Після охолодження реакційну суміш виливають у воду, осад фільтрують і очищають кристалізацією з ДМФА. ЯМР  $^1\text{H}$  NMR,  $\delta$ , м.д.: 8.24 (1H, с,  $\text{CH}$ ), 4.10-4.11 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ), 2.90-2.92 (2H, м, 9- $\text{CH}_2$ ), 2.74-2.76 (2H, м, 12- $\text{CH}_2$ ), 1.80-1.83 (4H, м, 10,11- $\text{CH}_2$ ). MS (FAB),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 246  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (60). Знайдено (%): C, 58.80; H, 4.57; N, 17.17.  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$ . Вирахувано (%): C, 58.76; H, 4.52; N, 17.13.

**2-(5,6,7,8-Тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідин-4-іламіно)бензойної кислоти 3.20:** 0.6 г (0,0044 моль) антранілової кислоти додають у розчин 1 г (0,0044 моль) хлорпохідного **2.3a** в 20 мл етилового спирту. Реакційну суміш кип'яють впродовж 5 год. Після охолодження осад фільтрують та очищають кристалізацією з етилового спирту. Вихід 96%. Т.пл. 99-100°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 10.90 (1H, с,  $\text{CO}_2\text{H}$ ), 8.69-8.73 (1H, м, H Ar); 8.45 (1H, с, CH), 7.97-8.01 (1H, м, H Ar); 7.57-7.61 (1H, м, H Ar); 7.09-7.13 (1H, м, H Ar); 2.78-2.81 (4H, м, 9,12- $\text{CH}_2$ ); 1.80-1.85 (4H, м, 10,11- $\text{CH}_2$ ). MS (FAB),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 326  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (60). Знайдено (%): C, 62.79; H, 4.69; N, 12.96.  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вирахувано (%): C, 62.75; H, 4.65; N, 12.91.

**1,2,3,4-Тетрагідро-9H-[1]бензотієно[2',3':4,5]піримідо[6,1-*b*]хіназолин-9-он 3.21:** Розчин 0,5 г (1,54 моль) сполуки **3.20** в 10 мл оцтової кислоти кип'яють впродовж 4 год. і виливають у воду. Осад фільтрують та очищають кристалізацією з ИПС. Вихід 80%. Т.пл. 196-198°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 8.36 (1H, с, CH), 8.29-8.31 (1H, м, H Ar); 7.90-7.92 (1H, м, H Ar); 7.73-7.75 (1H, м, H Ar); 7.55-7.57 (1H, м, H Ar); 2.85-3.01 (4H, м, 9,12- $\text{CH}_2$ ); 1.87-1.90 (4H, м, 10,11- $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$   $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 157.3,

148.4, 141.8, 139.2, 138.2, 131.9, 131.7, 131.0, 121.0, 118.2, 112.6, 27.6, 23.5.  
MS (EУ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 307  $[M]^+$  (100). Знайдено (%): С, 66.49; Н, 4.23; N,  
13.72.  $C_{17}H_{13}N_3OS$ . Вирахувано (%): С, 66.43; Н, 4.26; N, 13.67.

## ВИСНОВКИ

У результаті дослідження було досягнуто основну мету роботи – розроблено нові ефективні методи одержання анельованих нітрогенвмісних гетероциклічних систем тієно[2,3-d]піримідинового ряду, в тому числі, на основі перегрупувань, аналогічних перегрупуванню Діброта та запропоновані перспективні області їх використання.

1 Алкілювання тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-онів похідними галогеналканів, незалежно від природи реагентів та умов проведення реакції, завжди відбувається по атому N<sup>3</sup> піримідинового кільця з утворенням найбільш термодинамічно вигідних сполук, тоді як відповідних 4(3H)-тіонів та 4(3H)-селенонів – по найбільш нуклеофільним атомам Сульфуру чи Селену.

2. Розроблено методи синтезу нових гетероциклічних систем: тієно[2',3':4,5]піримідо[1,6-b][1,2,4]триазинів – конденсацією 4-гідразино[1]бензотієно[2,3-d]піримідинів з 2,4-дикетоестерами, етилпіруватом або ацетилендикарбоновим естером; в реакції з малеїновим ангідридом утворюються тієно[2',3':4,5]піримідо[6,1-c]триазини;

3. Запропоновано і обґрунтовано механізм отримання піримідо[1,6-b][1,2,4]триазинів у кислотному середовищі. Русійною силою перегрупування є ефективна взаємодія  $nN^1 \rightarrow \sigma^*_{C-N(3)}$  в попередньо протонованому піримідиновому кільці, якому сприяє як паралельне розташування неподіленої пари електронів атому N<sup>1</sup>:  $\sigma$ -зв'язку C-N<sup>3</sup>, так і висока нуклеофільність атому N<sup>1</sup>.

4. S(Se)-Алкілованні похідні тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-тіо(селен)онів володіють фунгістатичною та бактерицидною активністю.

## ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Abdel Aziz, Y. M. Discovery of novel tricyclic pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-4-amine derivatives as VEGFR-2 inhibitors [Text] / A. Y. M. Abdel, M. M. Said, H. A. El Shihawy, K. A. M. Abouzid // *Bioorganic Chem.* – 2015. – Vol. 60. – P. 1-12.
2. Crawford, J. J. Structure-guided design of group i selective p21-activated kinase inhibitors [Text] / J. J. Crawford, W. Aliagas, I. Mathieu, S. Hoeflich, K. P. Zhou et al. [Text] / *J. Med. Chem.* . – 2015. – Vol. 58, 12. – P. 5121-5136.
3. Gryshchenko, A. A. Design, synthesis and biological evaluation of N-phenylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-amines as inhibitors of FGFR1 [Text] / A. A. Gryshchenko, V. G. Bdzhola, A. O. Balanda, N. V. Briukhovetska, I. M. Kotey, A. G. Golub, S. M. Yarmoluk // *Bioorganic and Med. Chem.* – 2015. – Vol. 23, 9. – P. 2287-2293.
4. Kassab, A. E. Synthesis, anticancer activity, effect on cell cycle profile, and apoptosis-inducing ability of novel hexahydrocyclooctathieno[2,3-d]pyrimidine derivatives [Text] / A. E. Kassab, E. M. Gedawy, A. A. El-Malah, T. M. Abdelghany, M. S. Abdel-Bakky // *Chem. And Pharm. Bulletin.* – 2016. – Vol. 64, 5. – P. 490-496.
5. Kim, H. Structural modifications at the 6-position of thieno[2,3-d]pyrimidines and their effects on potency at FLT3 for treatment of acute myeloid leukemia [Text] / H. Kim, C. Lee, J. S. Yang, S. Choi, C. Park, J. S. Kang // *European J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 120, – P. 74-85.
6. Yu, M. Discovery of 4-(dihydropyridinon-3-yl)amino-5-methylthieno[2,3-d]pyrimidine derivatives as potent mnk inhibitors: Synthesis, structure-activity relationship analysis and biological evaluation [Text] / M. Yu, P. Li, K.C. Basnet, M. Kumarasiri, S. Diab // *European J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 95, – P. 116-126.

7. I. Yehia, A. I. Thienopyrimidines: synthesis, reactions and biological activity [Text] / A. I. Yehia, A. H. M. Elwahy // *Advances in heterocyclic chemistry*. – 1996. – Vol. 65. P. 235-281.
8. Varvounis, G. Synthesis, chemistry and biological properties of thienopyrimidines [Text] G. Varvounis,, T. Giannopoulos // *Advances in heterocyclic chemistry*. – 1996. – Vol. 66. P. 193-283.
9. Litvinov, V. P. The chemistry of thienopyrimidines [Text] / V. P. Litvinov // *Advances in heterocyclic chemistry*. – 2006. – Vol. 92. P. 83-143.
10. Bozorov, K. Recent developments regarding the use of thieno[2,3-d]pyrimidin-4-one derivatives in medicinal chemistry, with a focus on their synthesis and anticancer properties [Text] / K. Bozorov, J.-Y. Zhao, B. Elmuradov, A. Pataer, H. A. Asia // *European J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 102, 18. – P. 552-573.
11. Ashraf, A.A. Recent report on thieno[2,3-d]pyrimidines. Their preparation including microwave and their utilities in fused heterocycles synthesis [Text] / A. A. Ashraf, E. A. Ishak, M. Ramadan, M. O. Germoush, T. I. El-Emary, N. S. Al-Muaikel [Text] / *J. Heterocyclic. Chem.* – 2013. – Vol. 50. – P. 451-472.
12. Litvinov, V. P. Thienopyrimidines: synthesis, properties and biological activity [Text] / V. P. Litvinov // *Russian Chem. Bulletin*. – 2004. – Vol. 53, 3. – P. 83-143.
13. Гевальд, К. Методы синтеза и реакции 2-аминотиофенов [Текст] / К. Гевальд // *ХГС*. – 1976. - №10. – С. 1299-1315.
14. Реакция Гевальда // *Итоги науки и техники. Органическая химия*. [Текст] / 1991. – т. 20. - № 1. - С. 190-194.
15. Al-Mousawi, Studies with enamines: Functionally substituted enamines as aldehyde equivalents in Gewald reactions [Text] / Al-Mousawi, M. Sh. Moustafa, M. H. Elnagdi // *ARKIVOC*. – 2008. - № 1. – P. 17-25.
16. Sun, Y. Efficient synthesis and fungicial activities [Text] / Y. Sun, J. Wu, L.-L.Feng, M.-W. Ding // *ARKIVOC*. – 2009. - №7. – P.111-118

17. Литвинов, В. П. Тиенопиримидины: получения, свойства и биологическая активность [Текст] // Известия РАН. Серия: Химия. – 2004. – т. 53, № 3. – С. 463-490.
18. Sabnis, R. M. 2-Amino-thiophenes by the Gewald reaction [Text] / R. W. Sabnis, D. W. Rangnekar, N. D. Sonawane // J. Heterocyclic Chem. – 1998. – V. 36. – P. 333-345.
19. Hu, Yi Organic reaction in ionic liquids: Gewald synthesis of 2-aminothiophenes catalyzed by ethylenediammonium diacetate [Text] / Yi. Hu, Z-C. Chen, Z-G. Le, Q-G. Zheng // Synthesis Communic. – 2004. – V. 34, 20. – P. 3801-3806.
20. Хрипак. С. М. Синтез циклогексано[1,2,:2,3]тиено[4,5-e]-1,3Н-пиримидинон-4-тиона-2 и некоторых его производных [Текст] / С. М. Хрипак, А. А. Добош, И. В. Смоланка // ХГС.– 1973. - № 4. – С. 567-568.
21. Чумакова, Л. Ю. Синтез и превращения 2-(N-R-тиоуреидо)-3-этоксикарбонилтиофенов [Текст] / Л. Ю. Чумакова, А. М. Демченко, А. Н. Красовский, Т. В. Дошиляк, М. О. Лозинский // ХГС. – 2003. - № 8. – С. 1152-1163.
22. Мелик-Оганджян, Р. Г. Фууро-, тиено и пирроло[2,3-d]пиримидины [Текст] / Р. Г. Мелик-Оганджян, В. Э. Хачатрян, А. С. Гапоян // Успехи химии. – 1985. – т. 54. - №3. – С. 450-478.
23. Оганисян, А. Ш. Производные конденсированных тиенопиримидинов [Текст] / А. Ш. Оганисян, Г. О. Григорян, А. С. Норвалян // ХГС. – 2001. - № 8. – С. 1116-1119.
24. Добош, А. А. Циклизация некоторых замещенных 2-(N-ацилтиоуреидо)-3-карбэтокситиофенов [Текст] / А. А. Добош, С. М. Хрипак, И. В. Смоланка // ХГС. – 1974. - №4. – С. 486-488
25. Хрипак, С. М. Особливості синтезу та реакційної здатності 2,4-діоксо-3-фенілтієно[2,3-d]піримідинів [Текст] / С. М. Хрипак, Г. В. Різак, А. А. Добош, М. В. Сливка // Науковий Вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія». – 2000. – В.5. – С. 93-96.

26. Добош, А. А. Синтез похідних 2,4-діоксотієно[2,3-d]піримідину [Текст] / А. А. Добош, Г. В. Різак, С. М. Хрипак, М. В. Сливка // Міжнародна конференція «Хімія азотовмісних гетероциклів». – 2000. – С. 79.

27. Смоланка, И. В. 3-Аллил-4,5,6,7Н-бензо[b]тиофено[3,2-e]-3,4-Н-пиридинон—4тиол-2 и его производные [Текст] / И. В. Смоланка, А. А. Добош, С. М. Хрипак // Укр. Хим. Журн. – 1973. В. 4. – С. 402-403.

28. Хрипак, С. М. Алкілування 2-меркаптотіо(оксі)тієно[2,3-d]піримідинів [Текст] / С. М. Хрипак, В. І. Якубець, М. М. Дюрик, Г. І. Поліщук // Науковий Вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія». – 2000. – В.5. – С. 93-96.

29. Добош, А. А. Синтез гетероциклических соединений внутримолекулярной циклизацией [Текст] / А. А. Добош, С. М. Хрипак, Н. П. Маньо // Тобольская зональная научная конференция по химии и химической технологии. – 1977. – С. 80-82.

30. Sauter, F. Synthese von 2-Mercaptothieno[2,3-d]-pyrimidin-4(3H)-on-Derivaten [Text] / F. Sauter, W. Deinhamer // Monatsh. Chem. – 1973. – Bd. 104. – №6. – S. 1593-1598.

31. Ram, V. J. Thieno[2,3-d]pyrimidines as potential chemotherapeutic agents [Text] / V. J. Ram, H. K. Pandey, A.J. Vlietinck // J. Heterocycl. Chem. – 1998. – V. 18, № 7. – P. 1277-1280.

32. Nobuo, C. Thieno[2,3-d]pyrimidine-3-acetic Acids [Text] / C. Nobuo, N. Yoshi, H. Mioko, S. Tsukasa, M. Yasushi, A. Akemi // Chem. Pharm. Bull. – 1998. – Vol. 46, № 11. – P. 1724-1737.

33. Смоланка, И. В. Алкилирование 2-тиоуреидных производных 3-карбозтокси тиофенов [Текст] / И. В. Смоланка, С. М. Хрипак, М. П. Фролова, А. А. Добош // Укр. Хим. Журн. – 1979. – Т.45, В. 9. – С. 871.

34. Оганисян, А. Ш. Производные конденсированных тиенопиримидинов [Текст] / А. Ш. Оганисян, А. С. Норовян // ХГС. – 1998. – № 10. – С. 1388-1391.

35. Васькевич, Р. І. Особливості синтезу похідних тієнопіримідинів [Текст] // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія». – 1997. – В.2. – С. 73-75.

36. А.с. 455105 СССР. МКИ С07Д 51/36. Способ получения производных 2-тиол-4-оксотиено[3,2-е]-3,4-дигидропириимидина. [Текст] / А. А. Добош, И. В. Смоланка, С. М. Хрипак (СССР). - № 1860072/23-4; Заявл. 19.12.1972; - Оpubл. 30.12.1974. Бюл. №8 – С. 48.

37. Смоланка, И. В. Синтез производных 2-селенотиено[2,3-d]пириимидина [Текст] / И. В. Смоланка, С. М. Хрипак, А. А. Зейкань, А. А. Добош // ХГС. – 1977. - № 6. – С. 753-754

38. Shakhidoyatov, Kh. M. Synthesis and alkylation of 5,6-dimethyl-4-oxothieno[2,3-d]pyrimidine-2-thione [Text] / Kh. M. Shakhidoyatov, M. Kh. Shodiev, A. Z. Aminov // Dokl. Acad. Nauk. USSR. – 1990. - № 10. – P. 32-33.

39. Пат. № 2210503 Австрии, CI C 07 D. 2-Mercapto-3,4-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones. [Text] // Sauter F. Appl. A 1955/71. Заявл. 08.03.71. Оpubл. 21.09.72. – 12 pp.

40. Пат. №4119767. Германії. CI C07 D 239/94. Preparation of (arenopyrimidilthio)acetates and analogs. / Gewalt K., Schaefer H., Jeschke T., Eckert K., Faust G., Laban G. Заявл.15.06.91. Оpubл.17.12.92. 7pp.

41. Хрипак, С. М. Синтез и циклизация производных 2-тио(селено)уреидов [Текст] / С. М. Хрипак, А. А. Смоланка, В. И. Добош, В. И. Якубец // Тезисы докладов. XIV. Украинской республиканской конференции по органической химии. – Одеса. 1982. – С. 289.

42. Васькевич, Р. І. Синтез конденсованих і функціональних похідних тієно[2,3-d]піриимідину: Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук: 02.03.00. – Київ. 2001. – 123 с.

43. Leistner, S. Einfache herstellung von zum teil in 5,6-stellung annellierten 2-amino-4H—thieno[2,3-d]-[1,3]thiazin-4-ones [Text] / S. Leistner, M. Gutshow, G. Wagner // Synthesis. – 1987. – № 5. – S. 466-470.

44. Пат. №235873. ГДР. Cl C07 D 513/04. 2-Amino-4H-thieno[2,3-d][1,3]thiazin-4-one. / Leistner S., Wagner G., Gutshow M., Lohmann S., Laban G., Grupe R. Appl. 267176. Заявл. 11.09.84. Опубл. 21.03.86. 5pp.

45. Пат. №257831. ГДР. Cl C07 D 513/04. Preparation of 2-Amino-4H-thieno[2,3-d][1,3]thiazin-4-ones as drugs and intermediates. / Leistner S., Wagner G., Gutshow M., Lohmann S., Laban G. Appl. 300310. Заявл. 02.03.87. Опубл. 29.06.88. 4pp.

46. Shishoo, C. I. Reaction of nitriles under acidic conditions. Study on the reaction of o-aminonitriles with cyanamides to synthesize 2,4-diaminothieno[2,3-d]pyrimidines [Text] / C. I. Shishoo, K. S. Jain // J. Heterocyclic Chem. – 1993. – V. 30, 2. – P. 435-440.

47. Мкртчян, А. П. Производные конденсированных тиено[2,3-d]пиримидинов. Синтез 2-замещенных 3-амино-6,6-диметил-5,6-дигидро-8H-пирано[4,3:4,5]тиенопиримидин-4-онов [Текст] / А. П. Мкртчян, А. С. Норавян, В. М. Петросян // ХГС. – 2002. № 2. – С. 261-264.

48. Дяченко, А. Д. 2,3-Дигидро-5,6-тетраметилспиро(циклогексан-2-тиено[2,3-d]пиримидин-4(1H)-тион. Новый путь синтеза и кристаллическая структура [Текст] / А. Д. Дяченко, Э. Б. Русанов, В. Д. Дяченко, А. Н. Чернега, С. М. Десенко // ХГС. – 2003. - № 10. – С. 1554-1561.

49. Дяченко, В. Д. Простой синтез 1,2-дигидро-5,6-три(тетра)метилспиро(циклогексан-2-тиено[2,3-d]пиримидин-4(1H)-тион [Текст] / В. Д. Дяченко // ХГС. – 2003. - № 8. – С. 1271-1272.

50. Мелик-Оганджян, Р. Г. Производные пиримидина. Новые методы синтеза тиено[2,3-d]пиримидина [Текст] / Р. Г. Мелик-Оганджян, А. С. Гапоян, В. Э. Хачатурян, В. С. Мироян // ХГС. 1982. - № 14. – С. 119-120.

51. Santilli, A. A, Synthesis of thienopyrano[2,3-d]pyrimidines [Text] / A. A. Santilli // J. Heterocycl. Chem. – 1977. – V. 14. – P. 361-365.

52. Simon, D. Optimization of monocarxylate transporter 1 blockers through analysis and modulation of atropisomer interconversion properties [Text] / D. Simon, et al // J. Med. Chem. – 2007. – Vol. 50.- P. 254-263.

53. Хрипак, С.М. Синтез поликонденсированных производных триазолотиенопиримидинов [Текст] / С. М. Хрипак, Якубец В.И. // ЖОрХ. – 2003. - № 3. С. 448-449.
54. M. Robba, J. M. Lecomte, C. R. Hebd [Text] // Seances Acad. Sci., Ser C. – 1967. – Vol. 264, 2. – P. 207.
55. M. Robba, J. M. Lecomte, M. Cugnon de Sevrécourt, C. R. Hebd [Text] // Seances Acad. Sci., Ser C. – 1968. – Vol. 266, 2. – P. 128.
56. V. P. Arya and S. P. Ghate [Text] // Indian J. Chem. – 1971. – 9. – P. 1209.
57. Lou, J. Synthesis and anti-tumor activities of N-benzylidene-2-(4-oxothieno[2,3-d]pyrimidin-3(4H)-yl)acetohydrazone derivatives [Text] / J. Lou, Z. Liu, Y. Li, M. Zhou, Z. Zhang // Bioorg. Med. Chem. Letters. – 2011. – Vol. 21. – P. 6662-6666.
58. Kerru, N. A facile synthesis of some novel fused [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazol derivatives [Text] / N. Kerru, Y. Kotaiah, C. Sampath // J. of Sulfur Chemistry. – 2013. – Vol. 34. – 3. – P. 264-275.
59. Pokhodylo N.T. Synthesis of New 1,2,3-Triazolo[1,5-a]quinazolinones [Text] / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiychuk // J. Heterocycl. Chem. – 2010. – Vol. 47. – P. 415-420.
60. Pokhodylo N.T. Facile and efficient one-pot procedure for thieno[2,3-*e*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*] pyrimines preparation / N.T. Pokhodylo, O. Ya. Shyyka, M.D. Obushak // Synth. Commun. -2014 –Vol. 44, № 7. –P. 1002-1006.
61. Pokhodylo N.T. New convenient strategy for annulation of pyrimidines to thiophenes or furans via the one-pot multistep cascade reaction of 1*H*-tetrazoles with aliphatic amines / N.T. Pokhodylo, O. Ya. Shyyka, M.D. Obushak // ACS Comb. Sci. – 2015. – Vol. 17.- P. 399-403.
62. Pokhodylo N.T. 1-(5-(*R*-Amino)-1,2,4-thiadiazol-3-yl)propan-2-ones: Convenient Ketomethylene Reagents for the Gewald and Dimroth Reactions / N.T. Pokhodylo, O. Ya. Shyyka // J. Heterocycl. Chem. – 2014. – Vol. 51. – P. 1487-1490.

63. Talukdar P.B., Sengupta S.K., Datta A.K., [Text] / Indian J. Chem. – 1981. – Vol. 20, № 7. – P. 538-542.
64. M. Perrissin, Thieno[2,3-d]-4-pyrimidones: synthesis, structure and pharmacological properties [Text] / M. Perrissin, M. Favre, and C. Luu-Duc // Eur. J. Med.Chem. – 1984. – Vol. 19, P. 420-424.
65. Suresh M., Synthesis and Antioxidant Activity of 1,2,4-Triazole linked Thieno[2,3- d]pyrimidine Derivatives [Text] / Suresh M., Kumar A.S., Gorle S. // Letters in Drug Design and Discover – 2013. – Vol. 10, P. 186.
66. Sleebs B.E. Identification of 5,6-substituted 4-aminothieno[2,3-*d*]pyrimidines as LIMK1 inhibitors [Text] / Sleebs B.E., Nikolakopoulos G., Street I.P. // Bioorg. And Med. Chem. – 2011. – Vol. 21, P. 5992.
67. Khulud M. Synthesis, Characterization and Biological Studies of Some Novel Thieno[2,3-d]pyrimidines [Text] / Khulud M., Al-Taisan, Hassan M., Al-Hazimi A., Shihry S.S. // Molecules. – 2010. – Vol. 15. – P. 3932.
68. Huang, Y. The Gewald multicomponent reaction [Text] / Y. Huang, A. Dömling // Molecular Diversity. – 2011. – Vol. 15. – P. 3–33.
69. Romashov L.V. Rational design and synthesis of new PARP1 inhibitors [Text] / L. V. Romashov, A. A. Zeifman, A. I. Zakharenko, F. N. Novikov, V. S. Stroilov // Mendeleev Commun. – 2012. – Vol. 22. – P. 15.
70. Robba M.M., Touzot M.P., Riquelme R.M.M.. [Text] / Acad .Sci. Ser. – 1973. – 93.
71. Weigend, F. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy [Text] / Weigen F., Ahlrichs R. // Phys.Chem.Chem.Phys. - 2005. – Vol.7. – P.3297-3305
72. Schmidt, M.W. General atomic and molecular electronic structures system [Text] / Schmidt M.W., Baldrige K.K., Boatz J.A., Elbert S.T., Gordon M.S., Montgomery J.A. // Comput.Chem. – 1993. – Vol.14. - №14. - №11. – P.1347-1363.

73. Reed, A.E. Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint [Text]/ Reed A.E., Curtiss L.A., Weinhold F. //Chem.Rev. – 1988. – Vol. – 88. - №6. – P.899-926.

74. Badenhoop, J.K. Natural bond orbital analysis of steric interactions [Text]/ Badenhoop J.K., Weinhold F. //J.Chem.Phys. – 1997. – Vol.107. - №14. – P.5406-5421.

75. Наканиси, К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений [Текст] / К. Наканиси, под редак. Мальцева А.А. – М. Мир. – 1965. – 220 с.

76. Kolomeitsev, D. O. The synthesis, reactivity and the antimicrobial activity of substituted thieno[2,3-d]pyrimidine-4(3H)-thi(seleno)nes [Text] / D. O. Kolomeitsev, V. I. Markov, V. O. Astakhina, S. I. Kovalenko, S. A. Varenichenko, O. V. Kharchenko // J. of Organic and Pharmaceutical Chemistry. – 2015. – Vol. 13, № 52. – P. 32 – 38.

77. Carr. R.M. Oxidation of Enamine-esters with Lead Tetra-acetate. Part1. Products from Some N-Alkylaminofumarates [Text] / Carr. R.M., Norman R.O., Vernon J. M. // J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1. – 1980. – P. 156-162.

78. Kovalenko, S.I. Novel methods for the synthesis of [1,2,4]triazino[4,3-c]quinazoline system [Text] / S.I. Kovalenko, O.V. Karpenko, O.V. Krivoshey, S.V. Shishkina, O.V. Shishkin // J. Synthetic Communications. – 2007. – vol. 37. – P. 3719-3727.

79. Gajda, K. Synthesis and electronic aspects of tetrahydrobenzothienopyrimidine derivatives [Text] / K. Gajda, V. Astakhina, K. Ejsmonta, D. Kolomeitsev, S. Kovalenko, B. Zarychta // J. Molecular Structure. – 2015. – 1083. – P.137.

80. Karpenko, A.V. Synthesis of spiro-fused (C5)-pyrazolino-(C6)-triazinones, a new heterocyclic system [Text] / A. V. Karpenko, S. I. Kovalenko, O. V. Shishkin //Tetrahedron. – 2009. – P. 5964-5972.

81. Vishnu Ji Ram Thieno[2,3-d]pyrimidines as Potential Chemotherapeutic Agents [Text] / Vishnu Ji Ram // Arch.Pharm. – 1979. – P. 19-25.

82. Arya, V. P. Synthesis of heterocycles: Part VI. Synthesis of novel condensed thiophenes [Text] / V. P. Arya // Indian J. Chem. – 1972. – 10. – P. 1141–1150.

83. Sheldrick, G.A short history of SHELX [Text] / Sheldrick, G.A. // Acta Cryst., Sect. A. – 2008. – Vol. 64. – P. 112–122.

84. Зефи́ров, Ю. В. Ван-дер-ваальсовы радиусы и их применение в химии [Текст] / Ю. В. Зефи́ров, П. М. Зоркий // Успехи химии. – 1989. Т. 58. – P. 713–746;

85. Kolomietsev D.O., The direction of heterocyclization of 4-hydrazino-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidine in reaction with dicarboxylic acid anhydride [Text] / Kolomietsev D.O., Markov V.I., Astakhina V.O., Kovalenko S.I., Varenichenko S.A., Kharchenko O.V. // Vopr. Khim. Khim. Teknol. – 2016. – Vol. 2. – P. 106, 32.

86. Laddha, Sachin S. Efficient Niementowski synthesis of novel derivatives of 1,2,9,11-tetrasubstituted-7Hthieno[2',3':4,5]pyrimido[6,1-b]quinazolin-7-one [Text] / Laddha, Sachin S.; Bhatnagar, Satayendra P. // ARCIVOK. – 2008. Vol. – 17. – P. 212-220.