

**СИНТЕЗ 5-(4-ХЛОР)- и (4-МЕТИЛ)ФЕНИЛЗАМЕЩЕННЫХ
ТИЕНО[2,3-d]ПИРИМИДИН-4-ОНОВ**

А. А. ОВАННИСЯН*, Л. А. АРИСТАКЕСЯН и Г. С. МЕЛИКЯН

Ереванский государственный университет
Армения, 0025, Ереван, ул. А.Манукяна, 1
Факс: (374-10)566578
E-mail: annahovh@gmail.com

Поступило 1 VII 2014

Получены 5-(4-хлор)- и 5-(4-метил)фенилзамещенные тиено[2,3-d]пиримидин-4-оны с различными заместителями в положении N³ пиридинового кольца взаимодействием енаминов 4-(4-хлор)- и 4-(4-метил)фенилзамещенных тиофенов Гевальда с первичными алифатическими замещенными аминами. Выявлено нетривиальное протекание реакции конденсации с анилином в среде ледяной уксусной кислоты.

Библ.ссылки 14.

Из литературных данных известно, что тиенопиримидины, в частности, содержащие ароматические заместители, проявляют разнообразную фармакологическую активность: анальгетическую, жаропонижающую, противосудорожную, противовоспалительную, противогрибковую, кроворазжижающую[1,2], антимикробную[3]. Они активизируют ЦНС[4], ингибируют Cyclin D1-CDK4[5] и являются антагонистами рецепторов кальция [6]. Исходя из вышесказанного следовало предположить, что продолжение исследований в данной области с целью синтеза новых представителей ароматически замещенных тиено[2,3-d]пиримидин-4-онов актуально.

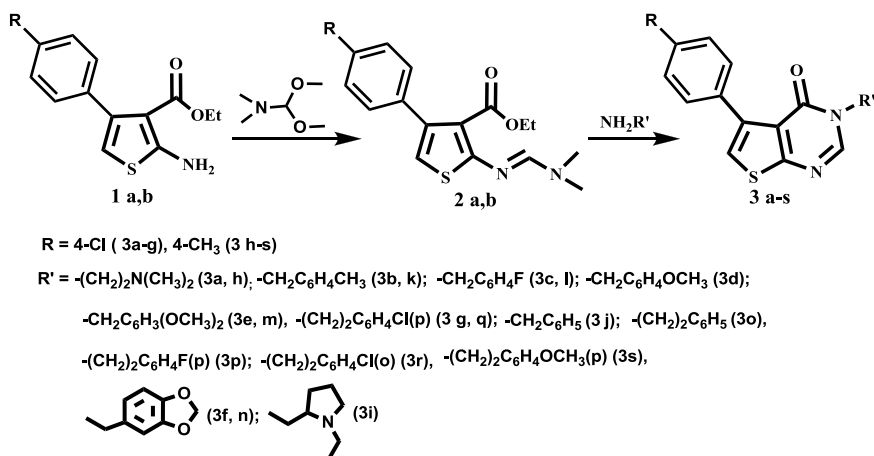
Ранее нами был осуществлен новый метод получения замещенных тиено[2,3-d]пиримидин-4-онов, позволяющий варьировать заместители при ³N [7-10]. Результаты тестирования ряда синтезированных соединений в отношении 20S протеасом раковых клеток груди указывают на перспективность исследований в данной области[11].

В продолжение этих исследований с целью изучения влияния характера заместителя в фенильном фрагменте на биологические свойства тем же методом были синтезированы 5-(4-хлор)- и (4-метил)фенилзамещенные тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-оны.

В качестве исходных соединений были использованы 4-(4-замещенные)фенил-3-карбэтокси-2-аминотиофены[12] **1a,b**, полученные двухкомпонентной реакцией Гевальда, а именно, конденсацией эфиров соответствующих илденциануксусных кислот с серой в спиртовой среде в присутствии диэтиламина. Взаимодействием полученных тиофенов с диметилацеталем диметилформамида в кипящем ксилоле в течение 7ч были получены новые енамины **2** с выходами до 75%, содержащие легко уходящую диметиламиногруппу.

Полученные соединения **2a,b** нами были вовлечены во взаимодействие с первичными алифатическими замещенными аминами, приводящее к новым 5-(4-хлор)- и 5-(4-метил)фенилзамещенным тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-онам **3a-s**, как показано в нижеприведенной схеме 1. Разнообразие примененных аминов было продиктовано запланированными биологическими исследованиями.

Схема 1

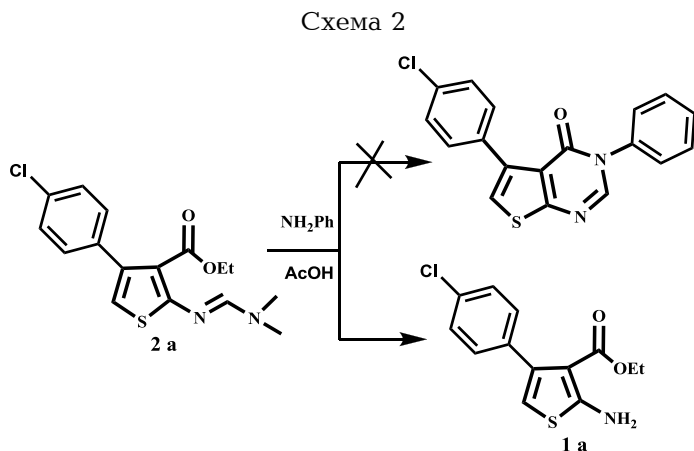


Наилучшие выходы соединений **3a-s** наблюдались при проведении реакции кипячением в безводном ксилоле при мольном соотношении реагентов 1:3. Взаимодействие β-диметиламинометиламиногруппы соединений **2** с первичными аминами сопровождается выделением газообразного диметиламина и внутримолекулярной циклизацией с отщеплением этанола.

Следует отметить, что выходы целевых тиенопиримидинов с *p*-толильным заместителем во всех случаях превышают выходы 4-хлорфенильных производных.

Неожиданный результат был получен при осуществлении конденсации с ароматическими аминами. Известно, что взаимодействие схожих по структуре диметиламиновинильных производных с ароматическими аминами обычно осуществляется в среде ледяной уксусной кислоты [13].

β -Диметиламинометиленаминопроизводное **2a** было введено в реакцию конденсации с анилином также в среде ледяной уксусной кислоты, но, вместо ожидаемого 3-фенилтиенопиримидинона, в результате реакции было получено исходное соединение **1a** (схема 2).



Аналогичное протекание реакции ранее наблюдалось в работах Граника и сотр. Ими было установлено, что образование пиримидинового цикла в пирроло-, пиридоазепино[1.2-с]пиримидинах в среде уксусной кислоты сопровождается расщеплением за счет атаки выделяющегося диметиламина по положению 2 пиримидина [14]. Нами показано, что подобное расщепление имеет место и в случае тиено[2,3-d]пиримидин-4-онов.

Таким образом, в настоящей работе показана применимость енаминовых производных тиофенов в синтезе различных 5-(4-хлор)- и 5-(4-метил)фенилзамещенных тиено[2,3-d]пиримидин-4-онов с алифатическими заместителями в положении 3.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР сняты на спектрометре "Varian Mercury 300 VX" (для ^1H 300.1 МГц и для ^{13}C 75.46 МГц в растворителе DMSO-d_6 при 303 К, внутренний стандарт — ТМС).

Чистота синтезированных соединений контролировалась методом ТСХ на пластинках "Silufol UV-254", элюент — ацетон/бензол (1:3), проявление — в ультрафиолетовом свете и парами йода. Температуры плавления определены на приборе "SMP-10".

Исходные 2-аминотиофены **1a,b** были получены двухкомпонентной реакцией Гевальда из предварительно конденсированных арилиденциан-уксусных эфиров[12].

Получение этил 2-(диметиламинометиленамино)тиофен-3-карбоксилатов 2a,b. Смесь соединения **1a,b** (10 ммоль) и диметилацетата диметилформамида (1.56 мл, 12 ммоль) в 20 мл безводного ксилола кипятили с обратным холодильником 7 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли 5 мл петролейного эфира. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и сушили.

(Е)-Этил-4-(4-хлорфенил)-2-((диметиламино)метиленамино)тиофен-3-карбоксилат (2a). Выход 93%, т.пл. 98°C. Найдено, %: С 57.27; Н 5.01; Cl 10.39; N 8.22; S 9.43. $C_{16}H_{17}ClN_2O_2S$. Вычислено, %: С 57.05; Н 5.09; Cl 10.53; N 8.32; S 9.52. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.10 (т, J = 7.1, 3H), 3.03 (с, 3H), 3.11 (с, 3H), 4.04 (к, J = 7.1, 2H), 6.51 (с, 1H), 7.20-7.32 (м, 4H), 7.72 (с, 1H).

(Е)-Этил-2-((диметиламино)метиленамино)-4-п-толилтиофен-3-карбоксилат (2b). Выход 92%, т.пл. 75°C. Найдено, %: С 64.22; Н 6.31; N 8.75; S 10.01. $C_{17}H_{20}N_2O_2S$. Вычислено, %: С 64.53; Н 6.37; N 8.85; S 10.13. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 7.71 (с, 1H), 7.17-7.12 (м, 2H), 7.11-7.06 (м, 2H), 6.45 (с, 1H), 4.04 (к, J = 7.1, 2H), 3.11 (с, 3H), 3.02 (с, 3H), 2.36 (с, 3H), 1.09 (т, J = 7.1, 3H).

Получение тиенопиримидонов 3a-s. Смесь 0.002 моля соединения **2a,b** и 0.006 моля соответствующего амина в 9 мл безводного ксилола кипятили с обратным холодильником 25-35 ч (ход реакции контролировался по выделению газообразного диметиламина, нагревание продолжалось дополнительно 2 ч по прекращении его выделения.). После охлаждения смеси до комнатной температуры добавляли 5 мл диизопропилового эфира. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и сушили.

5-(4-Хлорфенил)-3-(2-(диметиламино)этил)тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он (3a). Выход 24.2%, т.пл. 128°C. Найдено, %: С 57.25; Н 4.89; Cl 10.38; N 12.50; S 9.54. $C_{16}H_{16}ClN_3OS$. Вычислено, %: С 57.56; Н 4.83; Cl 10.62; N 12.59; S 9.61. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 8.22 (с, 1H), 7.52-7.47 (м, 2H), 7.36-7.31 (м, 2H), 7.23 (с, 1H), 4.04 (т, J = 6.1, 2H), 2.55 (т, J = 6.1, 2H), 2.25 (с, 6H).

5-(4-Хлорфенил)-3-(4-метилбензил)тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он (3b). Выход 33,61%, т.пл. 121-2°C. Найдено, %: С 65.16; Н 4.04; Cl 9.51; N 7.58; S 8.67. $C_{20}H_{15}ClN_2OS$. Вычислено, %: С 65.48; Н 4.12; Cl 9.66; N 7.64; S 8.74. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 8.46 (с, 1H), 7.51-7.46 (м, 2H), 7.37-7.31 (м, 2H), 7.30-7.24 (м, 3H), 7.09 (д, J = 8.0, 2H), 5.13 (с, 2H), 2.31 (с, 3H).

5-(4-Хлорфенил)-3-(4-фторбензил)тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он (3c). Выход 45.9%, т.пл. 123-4°C. Найдено, %: С 61.40; Н 3.17; Cl 9.43; F 5.20; N 7.43; S 8.54. $C_{19}H_{12}ClFN_2OS$. Вычислено, %: С 61.54; Н 3.26; Cl 9.56; F

5.12; N 7.55; S 8.65. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 8.57 (с, 1H), 7.51-7.44 (м, 4H), 7.36-7.31 (м, 2H), 7.27 (с, 1H), 7.04-6.97 (м, 2H), 5.16 (с, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ : 164.57, 163.26, 159.99, 156.15, 147.33 (N=CH), 137.42, 133.53, 132.45, 132.12, 130.50, 130.18, 130.08, 126.97, 120.73, 120.04 (SCH), 114.95, 114.67, 47.55, 28.94.

5-(4-Хлорфенил)-3-(метоксибензил)тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он (3d). Выход 60.9%, т.пл. 112-4°C. Найдено, %: C 62.41; H 3.90; Cl 9.14; N 7.25; S 8.32. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 62.74; H 3.95; Cl 9.26; N 7.32; S 8.38. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 8.49 (с, 1H), 7.51-7.46 (м, 2H), 7.37-7.32 (м, 4H), 7.24 (с, 1H), 6.83-6.78 (м, 2H), 5.10 (с, 2H), 3.75 (с, 3H).

5-(4-Хлорфенил)-3-(3,4-диметоксибензил)тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он (3e). Выход 23.9%, т.пл. 127°C. Найдено, %: C 60.79; H 4.11; Cl 8.51; N 6.69; S 7.76. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 61.09; H 4.15; Cl 8.59; N 6.78; S 7.77. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 8.51 (с, 1H), 7.52-7.46 (м, 2H), 7.37-7.32 (м, 2H), 7.25 (с, 1H), 7.02 (д, J = 2.0, 1H), 6.94 (дд, J = 8.2, 2.0, 1H), 6.78 (д, J = 8.2, 1H), 5.08 (с, 2H), 3.79 (с, 3H), 3.76 (с, 3H).

3-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)-5-(4-хлорфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он (3f). Выход 43.0%, т.пл. 158-60°C. Найдено, %: C 60.32; H 3.34; Cl 8.82; N 7.01; S 8.00. $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 60.53; H 3.30; Cl 8.93; N 7.06; S 8.08. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 8.51 (с, 1H), 7.52-7.46 (м, 2H), 7.37-7.31 (м, 2H), 7.26 (с, 1H), 6.96 (д, J = 1.6, 1H), 6.92 (дд, J = 7.9, 1.6, 1H), 6.72 (д, J = 7.9, 1H), 5.93 (с, 2H), 5.07 (с, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ : 164.50, 156.13, 147.28, 147.18, 146.73 (N=CH), 137.42, 133.56, 132.41, 130.49, 129.81, 126.95, 121.71, 120.63, 119.99 (SCH); 108.64, 107.59, 100.39, 47.93.

3-(2--Хлорфенэтил)-5-(4-хлорфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он (3g). Выход 43.4%, т.пл. 118-20°C. Найдено, %: C 59.46; H 3.43; Cl 17.55; N 6.90; S 8.02. $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}\text{S}$. Вычислено, %: C 59.86; H 3.52; Cl 17.67; N 6.98; S 7.99. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 8.02 (с, 1H), 7.52-7.46 (м, 2H), 7.38-7.32 (м, 3H), 7.29 (с, 1H), 7.27-7.16 (м, 3H), 4.22 (т, J = 7.2, 2H), 3.16 (т, J = 7.2, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ : 164.54, 156.13, 146.95 (N=CH), 137.31, 134.92, 133.54, 133.41, 132.42, 130.84, 130.47, 128.90, 127.85, 126.97, 126.59, 120.67, 119.85 (SCH); 45.37, 32.25.

3-(2-(Диметиламино)этил)-5-п-толилтиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он (3h). Выход 28.0 %, т.пл. 135°C. Найдено, %: C 64.87; H 6.05; N 13.32; S 10.11. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}\text{S}$. Вычислено, %: C 65.15; H 6.11; N 13.41; S 10.23. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 8.20 (с, 1H), 7.40-7.35 (м, 2H), 7.17-7.11 (м, 3H), 4.03 (т, J = 6.1, 2H), 2.55 (т, J = 6.1, 2H), 2.40 (с, 3H), 2.25 (с, 6H).

3-((1-Этилпирролидин-2-ил)метил)-5-п-толилтиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он (3i). Выход 33.8%, т.пл. 117-8°C. Найдено, %: C 67.62; H 6.51; N 11.92; S 9.01. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}\text{S}$. Вычислено, %: C 67.96; H 6.56; N 11.89; S 9.07. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц : 8.20 (с, 1H), 7.39-7.33 (м, 2H), 7.16-7.10 (м, 3H), 3.97 (дд, J = 13.1, 5.5, 1H), 3.82 (дд, J = 13.1, 5.7, 1H), 3.16-3.08 (м,

1H), 2.92-2.84 (м, 1H), 2.69 (дк, J = 12.1, 7.3, 1H), 2.40 (с, 3H), 2.37-2.17 (м, 2H), 1.85-1.75 (м, 1H), 1.74-1.64 (м, 2H), 1.62-1.53 (м, 1H), 1.03 (т, J = 7.2, 3H).

3-Бензил-5-п-толилтиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он (3j). Выход 85.3%, т.пл. 161-2°С. Найдено, %: С 72.00; Н 4.77; N 8.35; S 9.57. C₂₀H₁₆N₂OS. Вычислено, %: С 72.26; Н 4.85; N 8.43; S 9.65. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 8.48 (с, 1H), 7.40-7.34 (м, 4H), 7.33-7.22 (м, 3H), 7.16 (с, 1H), 7.13 (с, 2H), 5.18 (с, 2H), 2.40 (с, 3H). Спектр ЯМР ¹³C, δ: 164.39, 156.12, 147.17(N=CH), 138.92, 136.26, 135.91, 132.19, 128.88, 128.00, 127.72, 127.52 (C-2,2',3,3' C₆H₄ и Ph), 127.15(C_{para} Ph), 120.22, 119.63(SCH), 48.11(CH₂), 20.64(CH₃).

3-(4-Метилбензил)-5-п-толилтиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он (3k). Выход 79.2%, т.пл. 174°С. Найдено, %: С 72.51; Н 5.27; N 8.03; S 9.32. C₂₁H₁₈N₂OS. Вычислено, %: С 72.80; Н 5.24; N 8.09; S 9.26. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 8.44 (с, 1H), 7.39-7.34 (м, 2H), 7.29-7.24 (м, 2H), 7.15 (с, 1H), 7.17-7.12 (м, 2H), 7.11-7.06 (м, 2H), 5.12 (с, 2H), 2.40 (с, 3H), 2.31 с, 3H). Спектр ЯМР ¹³C, δ: 164.35, 156.08, 147.08(N=CH), 138.91, 136.47, 135.88, 133.25, 132.21, 128.88, 128.64, 127.75, 127.52, 120.20, 119.60, 119.58 (SCH); 47.88, 20.64, 20.51 (CH₃).

3-(4-Фторбензил)-5-п-толилтиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он (3l). Выход 81.1%, т.пл. 155°С. Найдено, %: С 68.23; Н 4.26; F 5.39; N 7.90; S 9.09. C₂₀H₁₅FN₂OS. Вычислено, %: С 68.55; Н 4.31; F 5.42; N 7.99; S 9.15. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 8.53 (с, 1H), 7.50-7.43 (м, 2H), 7.38-7.33 (м, 2H), 7.15 (с, 1H), 7.15-7.12 (м, 2H), 7.05-6.96 (м, 2H), 5.15 (с, 2H), 2.40 (с, 3H). Спектр ЯМР ¹³C, δ: 164.41, 163.22, 159.96, 156.12, 147.11(N=CH), 138.91, 135.91, 132.27, 132.23, 132.18, 130.11, 130.01, 128.87, 127.53, 120.22, 119.69 (SCH), 119.66, 114.93, 114.65, 47.48, 20.64 (CH₃).

3-(3,4-Диметоксибензил)-5-п-толилтиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он (3m). Выход 38.4%, т.пл. 117-9°С. Найдено, %: С 66.97; Н 5.10; N 7.11; S 8.08. C₂₂H₂₀N₂O₃S. Вычислено, %: С 67.33; Н 5.14; N 7.14; S 8.17. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 8.48 (с, 1H), 7.39-7.35 (м, 2H), 7.17-7.12 (м, 2H), 7.15 (с, 1H), 7.02 (д, J = 2.0, 1H), 6.93 (дд, J = 8.2, 2.0, 1H), 6.78 (д, J = 8.3, 1H), 5.08 (с, 2H), 3.79 (с, 3H), 3.76 (с, 3H), 2.40 (с, 3H). Спектр ЯМР ¹³C, δ: 20.7 (CH₃); 47.9, 55.1, 111.6, 112.3, 119.6 (SCH), 120.2, 120.6, 127.5, 128.8, 128.8, 132.3, 135.9, 138.9, 147.1 (N=CH), 148.6, 156.2, 164.4.

3-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)-5-п-толилтиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он (3n). Выход 80.3%, т.пл. 193°С. Найдено, %: С 66.68; Н 4.21; N 7.36; S 8.44. C₂₁H₁₆N₂O₃S. Вычислено, %: С 67.00; Н 4.28; N 7.44; S 8.52. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 8.47 (с, 1H), 7.39-7.34 (м, 2H), 7.15 (с, 1H), 7.18-7.09 (м, 2H), 6.95 (д, J = 1.6, 1H), 6.91 (дд, J = 7.9, 1.7, 1H), 6.72 (д, J = 7.9, 1H), 5.93 (с, 2H), 5.06 (с, 2H), 2.40 (с, 3H). Спектр ЯМР ¹³C, δ: 164.36, 156.11, 147.18, 147.07 (N=CH), 146.70, 138.91, 135.90, 132.22, 129.94, 128.88, 127.53, 121.65, 120.20, 119.59 (SCH); 108.62, 107.59, 100.39, 47.89, 20.64 (CH₃).

3-Фенэтил-5-п-толилтиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он (3o). Выход 59.2%, т.пл 119°C. Найдено, %: С 72.43; Н 5.27; N 8.02; S 9.17. $C_{21}H_{18}N_2OS$. Вычислено, %: С 72.80; Н 5.24; N 8.09; S 9.26. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 8.09 (с, 1H), 7.43-7.35 (м, 2H), 7.27-7.13 (м, 7H), 7.16 (с, 1H), 4.22-4.13 (м, 2H), 3.03-2.96 (м, 2H), 2.41 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ : 164.47, 156.10, 147.03 (N=CH), 138.82, 137.33, 135.89, 132.26, 128.90, 128.42, 127.94, 127.53, 126.00, 119.47 (SCH), 47.19, 34.63, 20.68 (CH₃).

3-(4-Фторфенэтил)-5-п-толилтиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он (3p). Выход 58.3%, т.пл. 168-70°C. Найдено, %: С 68.89; Н 4.65; F 5.17; N 7.63; S 8.70. $C_{21}H_{17}FN_2OS$. Вычислено, %: С 69.21; Н 4.70; F 5.21; N 7.69; S 8.80. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 8.14 (с, 1H), 7.41-7.35 (м, 2H), 7.29-7.21 (м, 2H), 7.15 (т, J = 4.0, 3H), 7.03-6.93 (м, 2H), 4.20-4.12 (м, 2H), 2.99 (дд, J = 8.3, 6.7, 2H), 2.41 (с, 3H).

3-(4-Хлорфенэтил)-5-п-толилтиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он (3q). Выход 59.5%, т.пл. 141°C. Найдено, %: С 65.86; Н 4.45; Cl 9.24; N 7.28; S 8.36. $C_{21}H_{17}ClN_2OS$. Вычислено, %: С 66.22; Н 4.50; Cl 9.31; N 7.35; S 8.42. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 7.99 (с, 1H), 7.40-7.35 (м, 3H), 7.29-7.19 (м, 3H), 7.17 (с, 1H), 7.13 (д, J = 4.9, 2H), 4.21 (дд, J = 7.9, 6.6, 2H), 3.16 (дд, J = 7.8, 6.7, 2H), 2.41 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ : 164.38, 156.09, 146.71(N=CH), 138.80, 135.89, 133.38, 132.19, 130.83 (CH), 128.84(CH), 127.83(CH), 127.54, 126.59, 120.05 (C-2,2',3,3', C₆H₄)₂, 119.61(SCH), 45.33(NCH₂), 32.27(CH₂), 20.66(CH₃);.

3-(2-Хлорфенэтил)-5-п-толилтиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он (3r). Выход 24.5 %, т.пл. 162-4°C. Найдено, %: С 65.92; Н 4.44; Cl 9.27; N 7.30; S 8.31. $C_{21}H_{17}ClN_2OS$. Вычислено, %: С 66.22; Н 4.50; Cl 9.31; N 7.35; S 8.42. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 8.17 (с, 1H), 7.40-7.35 (м, 2H), 7.25 (д, J = 1.5, 2H), 7.28-7.22 (м, 2H), 7.16 (с, 1H), 7.18-7.13 (м, 2H), 4.16 (дд, J = 8.3, 6.7, 2H), 2.99 (дд, J = 8.3, 6.8, 2H), 2.41 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ : 164.5, 156.1, 147.1 (N=CH), 138.8, 136.1, 135.9, 132.2, 131.5, 130.1, 128.9, 128.0, 127.5, 120.1, 119.5 (SCH); 46.9, 33.9, 20.7

3-(4-Метоксифенэтил)-5-п-толилтиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он (3s). Выход 60.5%, т.пл. 139°C. Найдено, %: С 79.82; Н 5.26; N 7.45; S 8.43. $C_{22}H_{20}N_2O_2S$. Вычислено, %: С 70.19; Н 5.35; N 7.44; S 8.52. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 8.07 (с, 1H), 7.42-7.37 (м, 2H), 7.18-7.13 (м, 2H), 7.15 (с, 1H), 7.13-7.10 (м, 2H), 6.82-6.76 (м, 2H), 4.13 (дд, J = 8.2, 6.6, 2H), 3.76 (с, 3H), 2.93 (дд, J = 8.4, 6.4, 2H), 2.41 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ : 157.78, 156.10, 147.03 (N=CH), 138.82, 135.90, 132.27, 129.34, 129.10, 128.90, 127.54, 120.09, 119.46 (SCH); 113.44, 54.37, 47.40, 33.76, 20.68 (CH₃).

Конденсация енамина 2a с анилином. Смесь 0.672 г (2 ммоль) соединения 2a и 0.19 мл (2 ммоль) анилина в 9 мл ледяной уксусной кислоты кипятили с обратным холодильником 25 ч. После охлаждения смеси до комнатной температуры добавили 5 мл диизопропилового эфира. Выпавшие кристаллы отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром и сушили.

Выход 46%, т.пл. 104-6°C, т. депрессии с соединением **1a** 104-5°C. ИК-спектр (KBr), см^{-1} : 3109 (NH), 2890 (CH), 1660 (COOEt).

Исследование выполнено при финансовой поддержке ГКН МОН РА в рамках научного проекта №SCS 13-1D 330.

5-(4-ԲԼՈՐ)- և 5-(4-ՄԵԹԻԼ)ՖԵՆԻԼՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԹԻԵՆՈ[2,3-d] ՊԻՐԻՄԻԴԻՆ-4-ՈՆՆԵՐԻ ՍՏԱՅՈՒՄԸ

Ա. Ա. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ, Լ. Ա. ԱՐԻՍՏԱԿԵՍՅԱՆ և Գ. Ս. ՄԵԼԻԿՅԱՆ

4-(4-Քլոր)- և 4-(4-մեթիլ)ֆենիլտեղակալված Գեվալդի թիոֆենների հիման վրա սինթեզված ենամինները, փոխազդելով առաջնային ալիֆատիկ տեղակալված ամինների հետ, առաջացնում են 5-(4-քլոր)- և 5-(4-մեթիլ)ֆենիլտեղակալված թիենո[2,3-d]պիրիմիդին-4-ոններ բազմատեսակ 3N-տեղակալչներով: Դիտվել է անիլինի հետ սառցային քա-ցախաթթվի միջավայրում տարվող կոնդենսման ռեակցիայի ոչ նախատեսված ընթացքը:

SYNTHESIS OF 5-(4-CHLORO)- AND 5-(4-METHYL)PHENYL SUBSTITUTED THIENO[2,3-d]PYRIMIDIN-4-ONES

A. A. HOVHANNISYAN*, L. A. ARISTAKESYAN and G. S. MELIKYAN

Yerevan State University
1, A. Manoukian Str. Yerevan, 0025, Armenia
E-mail: annahovh@gmail.com

5-(4-Chloro)- and 5-(4-methyl)phenyl substituted thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones with various substituents in position N³ of the pyridine ring were obtained by interaction of the synthesized enamines of 4-(4-chloro)- and 4-(4-methyl)phenyl substituted Gewald's thiophenes with primary aliphatic substituted amines. Unusual flow of the condensation reaction with aniline in glacial acetic acid medium was detected.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Ibrachim J.A., Elwahy A.H.M., Kadry A.M.* // Advances in Heterocyclic Chemistry, 1996, v. 65, p. 235.
- [2] *Varvounis G., Giannopoulos T.* // Advances in Heterocyclic Chemistry, 1996, v. 66, p. 193.
- [3] *Haswani N.G., Bari S.B.* // Turk.J.Chem, 2011, v. 35, p. 915.c doi:10.3906/kim-1012-888.
- [4] *Sharma C., Terande S., Chavan R., Bhosale A.V.* // E-Jour. of Chem., 2010, v. 7, №2, p. 655.
- [5] *Horiuchi T., Chiba J., Uoto K., Soga T.* // Bioorg.Med.Chem.Lett., 2009, 19, №2, p. 305.
- [6] *Feng Bi*, US Pat WO2009001214 A2, 2008.
- [7] *Ավերիսյան Ա.Ա., Նովիանինյան Ա.Ա., Մելիքյան Գ.Ս., Գևորգյան Ա.* ՄՀ գյուրի արքունագիր №1469 (հայտ № P20030117), «Գյուրերի հայտեր» պաշտոնական փեղեկագիր, 2004.
- [8] *Меликян Г.С., Ованнисян А.А., Аристкасян Л.А.* // Ученые записки ЕГУ. Химия и биология, 2011, №3 (226), с. 30.

- [9] *Hovhannisyan A., Aristakesyan L., Melikyan G.* // *Het. Com.*, 2012, v. 18, №5-6, p. 253, ISSN (Online) 2191-0197, ISSN (Print) 0793-0283, DOI: 10.1515/hc-2012-0095.
- [10] *Hovhannisyan A., Aristakesyan L., Melikyan G.* // *Proceedings of the YSU. Chemistry and Biology*, 2013, №3, p. 8.
- [11] *Hovhannisyan A., Pham T., Bouvier D., Piroyan A., Dufau L., Qin L., Cheng Y., Melikyan G., Reboud-Ravaux M., Bouvier-Durand M.* // *Bioorg.Med.Chem.Lett.*, 2013, v.23, p. 2696.
- [12] *Gewald K., Schinke E., Böttcher H.* // *Chem. Ber.*, 1966, v. 99, p. 94.
- [13] *Hovhannisyan A., Pham T.H., Bouvier D., Piroyan A., Dufau L., Qin L., Cheng Y., Melikyan G., Reboud-Ravaux M., Bouvier-Durand M.* // *Bioorg.Med.Chem.Lett.*, 2014, v. 24, p. 1571.
- [14] *Граник В.С., Сочнева Е.О., Соловьева Н.П., Кулешова Е.Ф., Анисимова.О.С.* *ХГС*, 1980, №8, с.1120.