

## Синтез 2-(хлор(метокси, морфолино)метил)-гексагидропиримидотиено[3,2-с]азоцинов и тетрагидроспиро[пиридин-4,5'-тиено[2,3-*d*]пиримидинов]

Леонид Г. Воскресенский<sup>1\*</sup>, Светлана А. Ковалева<sup>1</sup>, Татьяна Н. Борисова<sup>1</sup>, Александр А. Титов<sup>1</sup>, Флавием Тоге<sup>2</sup>, Анна В. Листратова<sup>1</sup>, Виктор Н. Хрусталева<sup>3</sup>, Алексей В. Варламов<sup>1</sup>

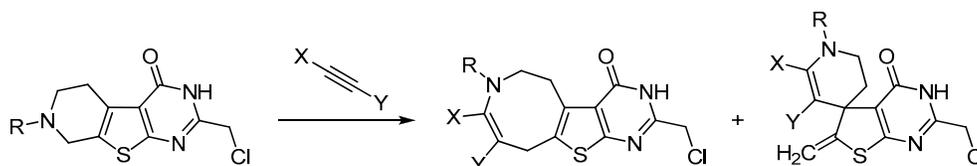
<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов, ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 117198, Россия; e-mail: lvoskressensky@sci.pfu.edu.ru

<sup>2</sup> Дуалайский университет, факультет естественных наук, кафедра химии, а/я 2415А, Дуала, Республика Камерун; e-mail: flavien@mail.ru

<sup>3</sup> Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН, ул. Вавилова, 28, Москва, 119991, Россия; e-mail: vkx@xray.ineos.ac.ru

Поступило 9.12.2014

Принято 27.01.2015



2-(Хлорметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-оны под действием ацетилендикарбонного эфира, метилпропиолата или ацетилацетилена образуют смеси 2-(хлорметил)-5,6,7,10-тетрагидропиримидо[5',4':4,5]тиено[3,2-*d*]азоцин-4(3*H*)-онов и 6'-метилен-2'-(хлорметил)-2,3-дигидро-1*H*-спиро[пиридин-4,5'-тиено[2,3-*d*]пиримидин]-4'(3'*H*)-онов в различных соотношениях. Продукты с аналогичной структурой образуются также в реакции 2-(метоксиметил)производного с метилпропиолатом, в то время как использование 2-[(морфолин-4-ил)метил]производного в подобной реакции приводит к образованию смеси продуктов более сложных превращений.

**Ключевые слова:** ацетилацетилен, диметилацетилендикарбоксилат, метилпропиолат, пиридотиенопиримидины, пиримидотиено[3,2-*d*]азоцины, спиро[пиридин-4,5'-тиено[2,3-*d*]пиримидины], домино-реакции, рециклизация.

Тиенопиримидины обладают высокой и разнообразной биологической активностью. Они используются для профилактики и лечения ишемии головного мозга,<sup>1</sup> в качестве нейротропных препаратов,<sup>2</sup> анальгетиков и противовоспалительных<sup>3</sup> и антималярийных препаратов.<sup>4</sup> Тиенопиримидины являются антагонистами рецепторов 5-НТ<sub>1А</sub>, ингибиторами серотонина<sup>5</sup> и β-лактамазы.

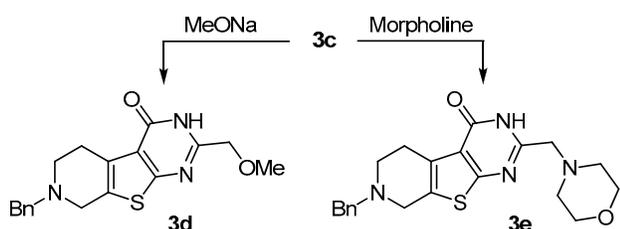
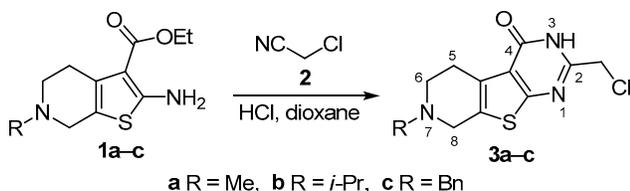
Недавно мы синтезировали тиенопиримидины, аннелированные с азоциновым фрагментом и спироаннелированные с тетрагидропиридиновым циклом, с помощью тандемных реакций 5,6,7,8-тетрагидро-3*H*-пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-онов с алкинами.<sup>6</sup> Направление превращений тетрагидропиридинового цикла исходных соединений в домино-реакциях с активированными алкинами зависит от электронных эффектов заместителей у метиленовой группы арил(гетарил)метиламинного фрагмента и электронных свойств конденсированной ароматической системы.<sup>7</sup>

В настоящей работе приводятся результаты исследований домино-реакций 2-(хлорметил)тетрагидропиридотиенопиримидинов **3a–c** с диметилацетилендикарбоксилатом (ДМАД), метилпропиолатом и ацетилацетиленом, а также превращений 2-метоксиметильного и 2-(морфолин-4-ил)метильного производных **3d,e** под действием метилпропиолата.

Исходные 2-(хлорметил)замещенные пиридотиенопиримидины **3a–c** были получены из 2-амино-3-этоксикарбонилтетрагидротииено[2,3-*c*]пиридинов **1a–c** (пиридинов Гевальда) и хлорацетонитрила (**2**) по методике<sup>8</sup> (схема 1). Нуклеофильным замещением атома хлора на метоксигруппу и морфолиновый фрагмент из *N*-бензилпроизводного **3c** синтезированы пиридотиенопиримидины **3d,e**.

Реакция пиридотиенопиримидинов **3a–c** с алкинами в метаноле или ацетонитриле приводила к образованию смесей пиримидотиено[3,2-*d*]азоцинов **4a–f** и спиро[пиридин-4,5'-тиено[2,3-*d*]пиримидинов] **5a–g** в различ-

## Схема 1



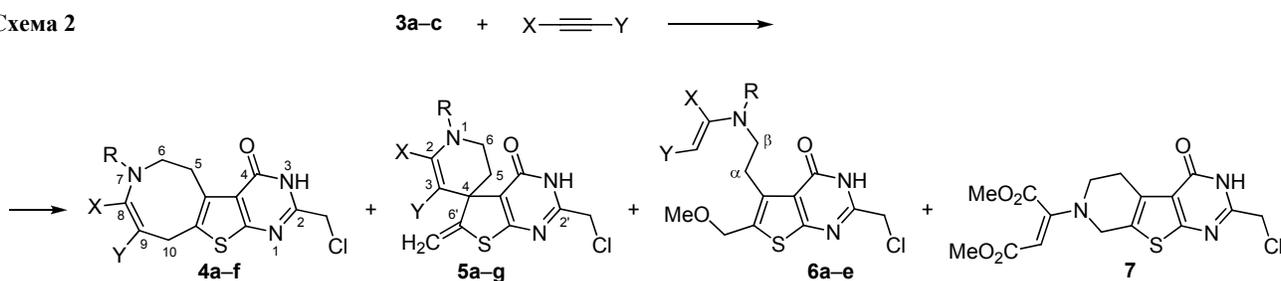
ных соотношениях (схема 2, табл. 1). При проведении реакции в метаноле в некоторых случаях выделены также продукты расщепления тетрагидропиридинового цикла с участием молекулы метанола – 6-(метоксиметил)замещенные тиено[2,3-*d*]пиримидины **6a–e**.

Пиримидотиеноазоцины **4a–f**, спиросоединения **5a–g** и (метоксиметил)замещенные тиенопиримидины **6a–e** получены в индивидуальном виде колоночной хроматографией. В реакции *N*-бензилзамещенного пиридотиенопиримидина **3c** с ДМАД в ацетонитриле при кипячении с выходом 16% получен продукт дебензилирования – тетрагидропиридотиенопиримидин **7**.

*N*-Метилпиридотиенопиримидин **3a** в реакции с ДМАД образует многокомпонентную смесь, разделить которую не удалось. Взаимодействие с метилпропиолатом в метаноле или в ацетонитриле приводит к смеси азоцина **4a** (22–24%) и спира **5a** (10–15%) (табл. 1). Реакция соединения **3a** с ацетилацетиленом в ацетонитриле дает хороший препаративный выход (80%) азоцина **4b**. Однако при проведении реакции в метаноле при 20 °C образуется многокомпонентная смесь, из которой, кроме азоцина **4b** (8%), выделен только 2-(метоксиметил)замещенный тиенопиримидин **6a** (7%).

Взаимодействие *N*-изопропилзамещенного соединения **3b** с ДМАД при 20 °C приводит к смеси, состоящей из спиросоединения **5b** и (метоксиметил)производного **6b**. В ацетонитриле реакция идет лишь при многочасовом

## Схема 2

Таблица 1. Продукты домино-реакций пиридотиенопиримидинов **3a–c** с алкинами

Исходное соединение	Алкин*	R	X	Y	Растворитель	Температура	Время, ч	Продукт реакции (выход, %)		
								Азоцин	Спиран	Тиенопиримидин
<b>3a</b>	МП	Me	H	CO <sub>2</sub> Me	MeCN	кип.**	10	<b>4a</b> (24)	<b>5a</b> (10)	–
	МП	Me	H	CO <sub>2</sub> Me	MeOH	кип.	2	<b>4a</b> (22)	<b>5a</b> (15)	следы
	АА	Me	H	COMe	MeCN	кип.	4	<b>4b</b> (80)	–	–
	АА	Me	H	COMe	MeOH	20 °C	1	<b>4b</b> (8)	–	<b>6a</b> (7)
<b>3b</b>	ДМАД	<i>i</i> -Pr	CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	MeCN	кип.	53	–	<b>5b</b> (11)	–
	ДМАД	<i>i</i> -Pr	CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	MeOH	20 °C	72	–	<b>5b</b> (51)	<b>6b</b> (12)
	МП	<i>i</i> -Pr	H	CO <sub>2</sub> Me	MeCN	кип.	43	<b>4c</b> (9)	<b>5c</b> (22)	–
	МП	<i>i</i> -Pr	H	CO <sub>2</sub> Me	MeOH	20 °C	24	<b>4c</b> (14)	<b>5c</b> (26)	–
	АА	<i>i</i> -Pr	H	COMe	MeCN	30 °C	144	–	<b>5d</b> (87)	–
	АА	<i>i</i> -Pr	H	COMe	MeOH	20 °C	1	–	<b>5d</b> (58)	<b>6c</b> (5)
<b>3c</b>	ДМАД	Bn	CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	MeCN	кип.	84	–	<b>5e</b> (12)***	–
	ДМАД	Bn	CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	MeOH	кип.	0.5	<b>4d</b> (2)	<b>5e</b> (21)	<b>6d</b> (23)
	МП	Bn	H	CO <sub>2</sub> Me	MeCN	кип.	38	<b>4e</b> (11)	<b>5f</b> (8)	–
	МП	Bn	H	CO <sub>2</sub> Me	MeOH	кип.	0.3	<b>4e</b> (52)	<b>5f</b> (28)	–
	АА	Bn	H	COMe	MeCN	кип.	17	<b>4f</b> (14)	<b>5g</b> (15)	–
	АА	Bn	H	COMe	MeOH	кип.	0.1	<b>4f</b> (16)	<b>5g</b> (8)	<b>6e</b> (19)

\* МП – метилпропиолат, АА – ацетилацетилен.

\*\* кип. – Кипячение.

\*\*\* В реакции был получен также тетрагидропиридотиенопиримидин **7** (выход 16%).

кипячении, в результате образуется сложная смесь продуктов, из которой было выделено только спиросоединение **5b** (11%). В реакции соединения **3b** с метилпропиолатом в метаноле или в ацетонитриле образуются смеси азоцина **4c** и спирана **5c** различного состава. В реакции с ацетилацетиленом в метаноле или в ацетонитриле основным продуктом является спиросоединение **5d**.

Нами было показано,<sup>9</sup> что 2-метоксибензилзамещенные 3-(2-виниламиноэтил)бензотиофены при действии кислот Льюиса превращаются в смеси бензотиеноазоцинов и спиро[арилиденбензотиофен-3,4'-пиридинов]. При этом соотношение продуктов зависит от типа кислоты Льюиса и заместителей в тиофеновом фрагменте. Поэтому синтез бензотиеноазоцинов и спиро[бензотиофенпиридинов] в метаноле можно проводить в однореакторном режиме. Такого рода подход был использован нами в домино-превращениях тетрагидропиридинового фрагмента **3b** под действием ДМАД. Реакционную смесь, полученную в метаноле, после отгонки растворителя растворяли в ацетонитриле и добавляли триметилсилилтрифлат. При этом выход спиросоединения **5b** вырос на 35% и составил 86%.

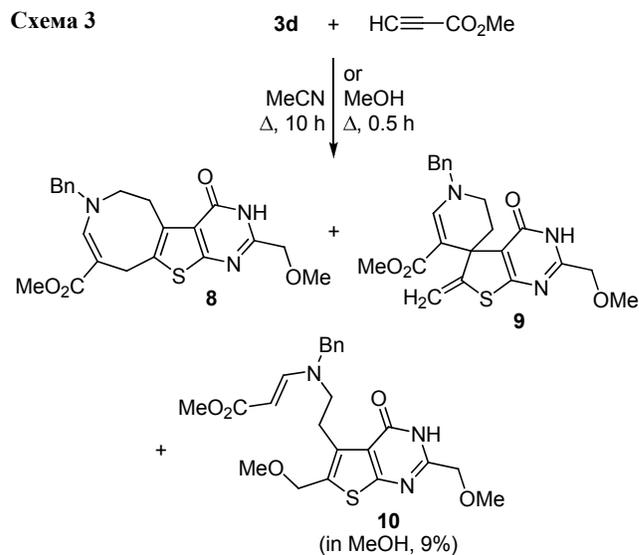
*N*-Бензилпроизводное **3c** реагирует с алкинами в метаноле легче, чем в ацетонитриле. В случае терминальных алкинов основными продуктами трансформации являются азоцины **4e,f**.

Таким образом, установлено, что среди продуктов трансформации тетрагидропиридина **3b** с изопропильным заместителем у атома азота преобладают спиросоединения **5**, в то время как в случае *N*-метил- и *N*-бензилзамещенных соединений **3a,c** – азоцины **4**.

При трансформации 2-(метоксиметил)замещенного пиридотиенопиримидина **3d** под действием метилпропиолата в ацетонитриле образуется смесь пиримидотиеноазоцина **8** и спиросоединения **9** (схема 3). При проведении реакции в метаноле кроме соединений **8** и **9** также образуется продукт расщепления тетрагидропиридинового фрагмента с участием молекулы растворителя – 2,6-бис(метоксиметил)-4-оксотieno[2,3-*d*]пиримидин **10**.

Превращения 2-[(морфолин-4-ил)метил]замещенного пиридотиенопиримидина **3e** под действием метилпропиолата в метаноле или в ацетонитриле приводят к образованию трудноразделимых многокомпонентных

Схема 3



реакционных смесей. Мы предполагаем, что это обусловлено наличием второго реакционного центра для атаки алкина – атома азота морфолинового цикла. Из реакционных смесей хроматографически в следовых количествах были выделены азоцины **11** и **13**, продукты *N*-дебензилирования – пиридотиенопиримидины **12** и **14**, а также морфолилакрилат **15** (схема 4). Выделение последнего подтверждает участие морфолинового фрагмента в реакции с алкином. В ацетонитриле реакции расширения тетрагидропиридинового кольца и дебензилирования сопровождаются винилированием амидного атома азота.

Структура бис(*N*-винил)замещенного тетрагидропиридотиенопиримидина **14** подтверждена данными РСА (рис. 1). Тиенопиримидиновый фрагмент молекулы плоский (отклонение атомов от средней плоскости не превышает 0.0485(15) Å), а тетрагидропиридиноновый цикл принимает конформацию "софа" с выходом атома углерода C(6) из средней плоскости, проведенной через остальные атомы цикла, на 0.610(3) Å. Атом азота N(3) имеет практически тригонально-планарную конфигурацию с суммой валентных углов 359.9(6)°, в то время как атом азота N(7) имеет слегка уплощенную тригонально-пирамидальную геометрию с суммой валентных углов 353.4(6)°. Из конфигурации атома азота N(3), а также из значений длин связей N(3)–C(2) (1.405(3) Å)

Схема 4

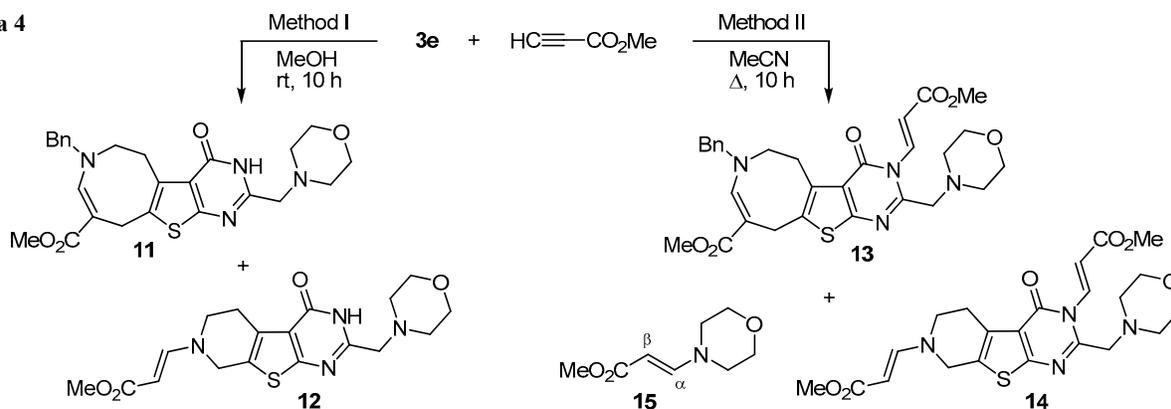
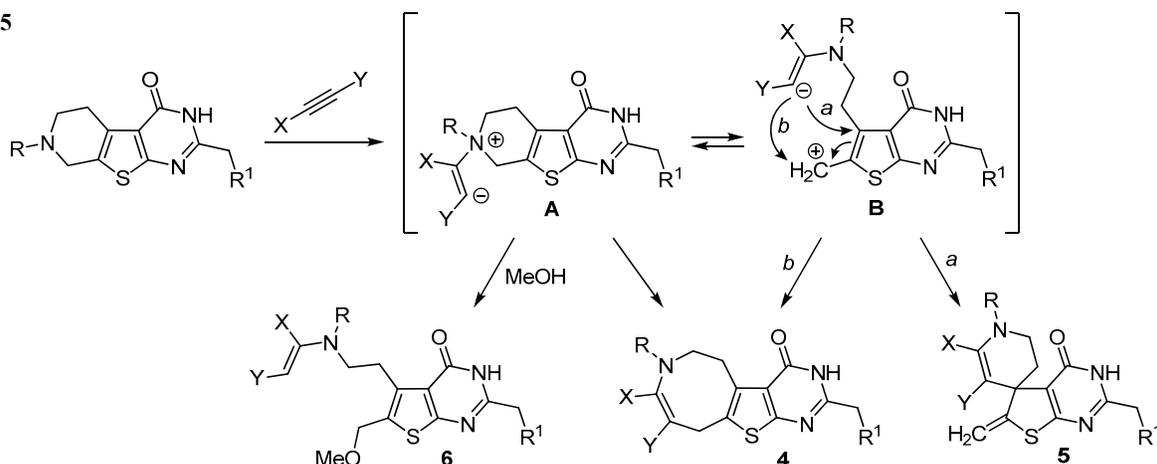


Схема 5



и N(3)–C(4) (1.426(3) Å) следует, что неподеленная электронная пара атома азота N(3) не вовлечена в сопряжение с винильным фрагментом. Это может объясняться как наличием внутримолекулярной водородной связи C(15)–H(15)···N(2) (расстояния C···N 3.040(3) Å, H···N 2.32 Å, угол C–H···N 132°), так и эффектами кристаллической упаковки. Вероятно, по тем же причинам винильный заместитель при атоме азота N(3) развернут относительно плоскости тиенопиримидинового фрагмента на 27.27(18)°, тогда как второй винильный заместитель при атоме азота N(7) практически копланарен этой плоскости (соответствующий межплоскостной угол равен 7.23(8)°). Морфолиновый цикл имеет конформацию почти идеального "кресла".

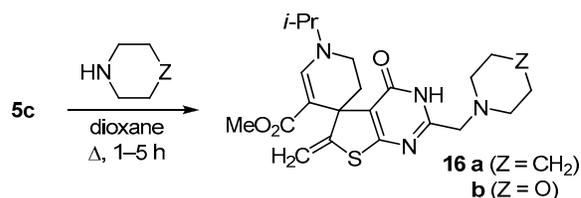
В кристалле молекулы соединения **14** образуют слои, приблизительно параллельные плоскости (1 0 2) (см. файл сопроводительной информации). Молекулы внутри слоев и между ними связаны слабыми межмолекулярными водородными связями C–H···O.

Мы полагаем, что домино-трансформации 2-замещенных тетрагидропиридотиенопиримидинов **3a–e** начинаются с образования аммонийного цвиттер-иона **A** (схема 5), который в результате расщепления связи N<sup>+</sup>–C(8) превращается в нециклический цвиттер-ион **B**. Атака нуклеофильного центра цвиттер-иона **B** на β-по-

ложение тиофенового цикла приводит к образованию спиросоединений **5** (путь *a*). Взаимодействие ионных центров обуславливает образование азоцинов **4** (путь *b*), а реакция с метанолом – образование продуктов расщепления тетрагидропиридинового цикла тиенопиримидинов **6**. Нельзя исключить, что образование соединений **6** и **4** может происходить также из иона **A** в результате нуклеофильных процессов. Дебензилирование протекает, по-видимому, из цвиттер-иона **A**.

Из *N*-изопропилзамещенного спиросоединения **5c** действием морфолина или пиперидина были получены 2-(аминометил)замещенные спиро[пиримидин-4,5'-тиено[2,3-*d*]пиримидины] **16a,b**, представляющие интерес для биологического скрининга (схема 6).

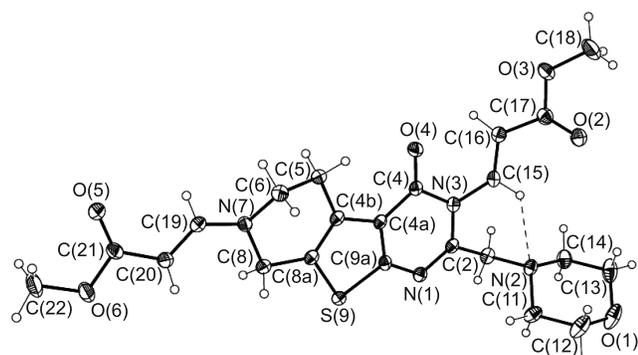
Схема 6



Таким образом, основным направлением домино-превращений 2-(хлор(метокси, морфолино)метил)замещенных пиридотиенопиримидинов является образование смесей пиримидотиеноазоцинов и спиро[пиримидин-тиенопиримидинов]. Растворители, заместители у атома азота и в алкинах влияют на скорость реакции и соотношение основных продуктов. В случае *N*-бензилзамещенных пиридотиенопиримидинов наблюдается процесс дебензилирования.

### Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Инфралом ФТ-801 в таблетках КВг (для кристаллических веществ) или в пленке (для масел). Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C зарегистрированы на приборах JEOL JNM-ENM600 (600 и 150 МГц соответственно, соединения **4a,c**, **5a–c**, **6a,b**, **8–11**, спектры ЯМР <sup>13</sup>C соединений **5d**, **6d**, **7**, **14**) и Bruker AMX 400 (400 и 100 МГц соответственно, остальные спектры ЯМР). Раствори-



**Рисунок 1.** Молекулярная структура соединения **14** в представлении неводородных атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью. Пунктиром показана внутримолекулярная водородная связь.

тели – ДМСО- $d_6$  (спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **16a,b**) и  $\text{CDCl}_3$  (остальные спектры ЯМР). Внутренний стандарт в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  – сигналы остаточных протонов растворителей (7.26 м. д. для  $\text{CDCl}_3$ , 2.50 м. д. для ДМСО- $d_6$ ), в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  – сигнал  $\text{CDCl}_3$  (77.2 м. д.). Масс-спектры соединений **5f**, **6e**, **14** записаны на хромато-масс-спектрометре Finnigan MAT 95XL (ионизация ЭУ, 70 эВ) с прямым вводом образца в источник ионов. Масс-спектры соединений **5e**, **16a,b** записаны на системе, включающей жидкостной хроматограф Agilent 1100 Series, масс-спектрометр Agilent Technologies LC/MSD VL (ионизация электрораспылением), ELSD Sedex 75. Масс-спектры остальных соединений зарегистрированы на приборе JEOL JMS-T100LP-DART 100 в режиме DART. Элементный анализ выполнен на приборе EuroVectorEA-3000. Температуры плавления определены в открытых капиллярах на приборе SMP-10. Для тонкослойной хроматографии использованы пластины Сорбфил ПТСХ-АФ-А-УФ, проявление парами иода. Для колоночной хроматографии использован силикагель 40–60  $\mu\text{m}$ , 60 Å.

Исходные 2-(хлорметил)пиридотиенопиримидины **3a–c** получены по методике<sup>8</sup>. Соединения **3d,e** получены по методике<sup>9</sup>. Все растворители перед использованием очищены перегонкой. ДМАД, метилпропионат и ацетилацетилен фирмы Acros Organics использованы без дополнительной очистки.

**Взаимодействие тетрагидропиридотиенопиримидинов 3a–c с алкинами** (общая методика). Раствор или суспензию 1.0 ммоль пиримидина **3a–c** и 0.44 г (3.1 ммоль) ДМАД или 2.5 ммоль метилпропионата или ацетилацетилена в 35 мл MeCN или в 25 мл MeOH выдерживают в условиях, указанных в табл. 1. Ход реакций контролируют методом ТСХ (элюент EtOAc–гексан, 1:1). Растворитель упаривают в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент EtOAc–гексан, 1:3 – 1:1), получая пиримидотиеноазоцины **4a–f**, спиросоединения **5a–g**, (метокси-метил)замещенные тиенопиримидины **6a–e**, а также продукт дебензилирования – соединение **7**.

**Метил-7-метил-4-оксо-2-(хлорметил)-3,4,5,6,7,10-гексагидропиримидо[5',4':4,5]тиено[3,2-d]азоцин-9-карбоксилат (4a)**. Выход 85 мг (24%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 282–284 °С (EtOAc–гексан).  $R_f$  0.46 (EtOAc). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1664 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.05 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 3.66 (2H, т,  $J$  = 5.5, 5-CH<sub>2</sub>); 3.70 (3H, с, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.89–3.92 (2H, м, 6-CH<sub>2</sub>); 4.08 (2H, с, 10-CH<sub>2</sub>); 4.54 (2H, с, CH<sub>2</sub>Cl); 7.43 (1H, с, H-8); 10.58 (1H, уш. с, 3-NH). Масс-спектр,  $m/z$ : 354 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 50.98; Н 4.47; N 11.90. C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 50.92; Н 4.56; N 11.88.

**9-Ацетил-7-метил-2-(хлорметил)-5,6,7,10-тетрагидропиримидо[5',4':4,5]тиено[3,2-d]азоцин-4(3H)-он (4b)**. Выход 27 мг (8%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 296–298 °С (EtOAc).  $R_f$  0.48 (EtOAc). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1681. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.21 (3H, с, COCH<sub>3</sub>); 3.11 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 3.68 (2H, т,  $J$  = 5.9, 5-CH<sub>2</sub>); 3.95–3.97 (2H, м, 6-CH<sub>2</sub>); 4.18 (2H, с, 10-CH<sub>2</sub>); 4.53 (2H, с, CH<sub>2</sub>Cl); 7.27 (1H, с, H-8); 10.10 (1H, уш. с, 3-NH). Масс-спектр,  $m/z$ : 338 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 53.41; Н 4.82; N 12.35. C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 53.33; Н 4.77; N 12.44.

**Метил-7-изопропил-4-оксо-2-(хлорметил)-3,4,5,6,7,10-гексагидропиримидо[5',4':4,5]тиено[3,2-d]азоцин-9-карбоксилат (4c)**. Выход 34 мг (9%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 223–225 °С (EtOAc).  $R_f$  0.65 (EtOAc). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1656 (C=O), 1692 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.21 (6H, д,  $J$  = 6.9, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3.45 (1H, септ,  $J$  = 6.9, CHMe<sub>2</sub>); 3.63–3.66 (2H, м, 5-CH<sub>2</sub>); 3.69 (3H, с, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.88–3.92 (2H, м, 6-CH<sub>2</sub>); 4.08 (2H, с, 10-CH<sub>2</sub>); 4.54 (2H, с, CH<sub>2</sub>Cl); 7.56 (1H, с, H-8); 11.36 (1H, уш. с, 3-NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 21.9 (2C); 24.8; 31.9; 42.5; 44.0; 51.2; 57.5; 93.5; 123.0; 129.6; 136.9; 148.6; 150.0; 160.1; 162.3; 169.8. Масс-спектр,  $m/z$ : 382 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 53.50; Н 5.33; N 10.95. C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 53.47; Н 5.28; N 11.00.

**Диметил-7-бензил-4-оксо-2-(хлорметил)-3,4,5,6,7,10-гексагидропиримидо[5',4':4,5]тиено[3,2-d]азоцин-8,9-дикарбоксилат (4d)**. Выход 10 мг (2%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 207–208 °С (EtOAc).  $R_f$  0.54 (EtOAc–гексан, 1:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1655 (C=O), 1684 (C=O), 1738 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.51 (2H, т,  $J$  = 6.8, 5-CH<sub>2</sub>); 3.75 (3H, с, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.78 (3H, с, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.86 (2H, т,  $J$  = 6.8, 6-CH<sub>2</sub>); 4.07 (2H, с, 10-CH<sub>2</sub>); 4.12 (2H, с, CH<sub>2</sub>Ph); 4.52 (2H, с, CH<sub>2</sub>Cl); 7.07–7.10 (5H, м, H Ph); 10.33 (1H, уш. с, 3-NH). Масс-спектр,  $m/z$ : 488 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 56.70; Н 4.62; N 8.55. C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 56.61; Н 4.54; N 8.61.

**Метил-7-бензил-4-оксо-2-(хлорметил)-3,4,5,6,7,10-гексагидропиримидо[5',4':4,5]тиено[3,2-d]азоцин-9-карбоксилат (4e)**. Выход 47 мг (11%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 232–234 °С (EtOAc).  $R_f$  0.84 (EtOAc). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1656 (C=O), 1694 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.53 (2H, т,  $J$  = 6.1, 5-CH<sub>2</sub>); 3.72 (3H, с, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.89 (2H, т,  $J$  = 6.1, 6-CH<sub>2</sub>); 4.12 (2H, с, 10-CH<sub>2</sub>); 4.36 (2H, с, CH<sub>2</sub>Ph); 4.51 (2H, с, CH<sub>2</sub>Cl); 7.13–7.15 (2H, м, H Ph); 7.23–7.26 (3H, м, H Ph); 7.66 (1H, с, H-8); 10.83 (1H, уш. с, 3-NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 24.7; 30.6; 42.6; 46.3; 51.3; 60.8; 94.7; 95.7; 127.3 (2C); 127.8; 128.7 (2C); 129.7; 136.6; 137.1; 149.5; 151.0; 158.6; 161.8; 169.7. Масс-спектр,  $m/z$ : 430 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 58.62; Н 4.72; N 9.70. C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 58.67; Н 4.69; N 9.77.

**9-Ацетил-7-бензил-2-(хлорметил)-5,6,7,10-тетрагидропиримидо[5',4':4,5]тиено[3,2-d]азоцин-4(3H)-он (4f)**. Выход 58 мг (14%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 240–242 °С (EtOAc).  $R_f$  0.37 (EtOAc). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1685 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.23 (3H, с, COCH<sub>3</sub>); 3.57 (2H, т,  $J$  = 5.8, 5-CH<sub>2</sub>); 3.92 (2H, т,  $J$  = 5.8, 6-CH<sub>2</sub>); 4.20 (2H, с, 10-CH<sub>2</sub>); 4.42 (2H, с, CH<sub>2</sub>Ph); 4.52 (2H, с, CH<sub>2</sub>Cl); 7.13–7.16 (2H, м, H Ph); 7.26–7.29 (3H, м, H Ph); 7.46 (1H, с, H-8); 10.86 (1H, уш. с, 3-NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 22.7; 24.8; 30.4; 42.6; 46.8; 60.9; 95.7; 108.9; 123.2; 127.2 (2C); 128.1; 128.9 (2C); 129.5; 136.7; 149.8; 152.7; 159.3; 162.2; 193.8. Масс-спектр,  $m/z$ : 414 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 60.91; Н 4.93; N 10.09. C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 60.94; Н 4.87; N 10.15.

**Метил-1-метил-6'-метилен-4'-оксо-2'-(хлорметил)-3',4',5,6-тетрагидро-1H-спиро[пиридин-4,5'-тиено[2,3-d]пиримидин]-3-карбоксилат (5a)**. Выход 35 мг (10%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 186–188 °С (EtOAc–гексан).  $R_f$  0.28 (EtOAc). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1689 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.83 (1H, т. д.

$J = 3.7$ ,  $J = 13.4$ ) и 2.24 (1H, д. д. д,  $J = 4.5$ ,  $J = 11.8$ ,  $J = 13.4$ , 5-CH<sub>2</sub>); 3.04 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 3.10 (1H, т. д,  $J = 4.5$ ,  $J = 12.7$ ) и 3.34 (1H, д. д. д,  $J = 3.7$ ,  $J = 11.8$ ,  $J = 12.7$ , 6-CH<sub>2</sub>); 3.56 (3H, с, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.38 (1H, д,  $J = 13.1$ ) и 4.42 (1H, д,  $J = 13.1$ , CH<sub>2</sub>Cl); 5.14 (1H, д,  $J = 1.2$ ) и 5.27 (1H, д,  $J = 1.2$ , =CH<sub>2</sub>); 7.61 (1H, с, Н-2); 11.75 (1H, уш. с, 3'-NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 30.8; 42.1; 42.3; 43.1; 50.7; 51.6; 95.9; 108.2; 124.5; 147.6; 152.1; 155.6; 157.3; 166.6; 167.0. Масс-спектр,  $m/z$ : 354 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 50.98; Н 4.65; N 11.90. C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 50.92; Н 4.56; N 11.88.

**Диметил-1-изопропил-6'-метилен-4'-оксо-2'-(хлорметил)-3',4',5,6-тетрагидро-1H-спиро[пиридин-4,5'-тиено[2,3-*d*]пиримидин]-2,3-дикарбоксилат (5b).** Выход 48 мг (11%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 233–235 °С (EtOAc).  $R_f$  0.39 (EtOAc). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1645 (C=O), 1679 (C=O), 1737 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 1.23 (3H, д,  $J = 6.8$ ) и 1.25 (3H, д,  $J = 6.8$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.88 (1H, т. д,  $J = 3.5$ ,  $J = 13.4$ ) и 2.12 (1H, д. д. д,  $J = 4.5$ ,  $J = 10.9$ ,  $J = 13.4$ , 5-CH<sub>2</sub>); 3.22–3.32 (2H, м, 6-CH<sub>2</sub>); 3.46 (3H, с, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.66 (1H, септ,  $J = 6.8$ , CHMe<sub>2</sub>); 3.91 (3H, с, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.42 (1H, д,  $J = 12.5$ ) и 4.48 (1H, д,  $J = 12.5$ , CH<sub>2</sub>Cl); 5.26 (2H, с, =CH<sub>2</sub>); 13.42 (1H, уш. с, 3'-NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 20.4; 20.7; 31.7; 34.4; 41.8; 51.0; 51.1; 52.5; 52.8; 94.7; 108.4; 124.6; 150.7; 152.2; 156.2; 158.5; 166.4; 166.6; 167.6. Масс-спектр,  $m/z$ : 440 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 51.91; Н 5.12; N 9.70. C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 51.88; Н 5.04; N 9.55.

**Синтез спиросоединения 5b из *N*-изопропилзамещенного пиримидина 3b в однореакторном режиме.** Суспензию 250 мг (0.8 ммоль) пиридоптиенопиримидина **3b** и 0.207 мл (1.7 ммоль) ДМАД в 20 мл MeOH выдерживают при комнатной температуре в течение 3 сут (контроль за ходом реакции по ТСХ). Метанол упаривают в вакууме, остаток растворяют в 20 мл MeCN и добавляют 22 мг (0.1 ммоль) Me<sub>3</sub>SiOTf. Смесь перемешивают 10 мин при комнатной температуре, ацетонитрил упаривают в вакууме, к остатку добавляют 20 мл водного раствора NaHCO<sub>3</sub> и экстрагируют EtOAc (4 × 20 мл). Экстракт сушат над MgSO<sub>4</sub>. Остаток после отгонки растворителя перекристаллизовывают из смеси гексан–EtOAc. Выход 302 мг (86%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 232–234 °С (EtOAc). Проба смешения с образцом, полученным по описанной выше методике, не дает депрессии температуры плавления.

**Метил-1-изопропил-6'-метилен-4'-оксо-2'-(хлорметил)-3',4',5,6-тетрагидро-1H-спиро[пиридин-4,5'-тиено[2,3-*d*]пиримидин]-3-карбоксилат (5c).** Выход 84 мг (22%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 198–200 °С (EtOAc).  $R_f$  0.35 (EtOAc). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1659 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 1.23 (3H, д,  $J = 6.9$ ) и 1.25 (3H, д,  $J = 6.9$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.81 (1H, т. д,  $J = 3.4$ ,  $J = 13.1$ ) и 2.18 (1H, д. д. д,  $J = 4.3$ ,  $J = 11.9$ ,  $J = 13.1$ , 5-CH<sub>2</sub>); 3.13 (1H, т. д,  $J = 4.3$ ,  $J = 12.6$ ) и 3.31 (1H, д. д. д,  $J = 3.4$ ,  $J = 11.9$ ,  $J = 12.6$ , 6-CH<sub>2</sub>); 3.54–3.57 (1H, м, CHMe<sub>2</sub>); 3.58 (3H, с, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.35 (1H, д,  $J = 13.1$ ) и 4.39 (1H, д,  $J = 13.1$ , CH<sub>2</sub>Cl); 5.12 (1H, д,  $J = 1.5$ ) и 5.27 (1H, д,  $J = 1.5$ , =CH<sub>2</sub>); 7.74 (1H, с, Н-2); 11.81 (1H, уш. с, 3'-NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 20.8 (2C); 30.4; 36.4; 41.9; 50.6; 52.4; 56.0; 95.5; 108.1; 124.5; 145.2; 152.1; 155.5; 157.2; 166.3; 167.1. Масс-спектр,  $m/z$ : 382 [M+H]<sup>+</sup>.

Найдено, %: С 53.49; Н 5.34; N 10.98. C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 53.47; Н 5.28; N 11.00.

**5-Ацетил-1-изопропил-6'-метилен-2'-(хлорметил)-2,3-дигидро-1H-спиро[пиридин-4,5'-тиено[2,3-*d*]пиримидин]-4'(3'H)-он (5d).** Выход 318 мг (87%). Желтые кристаллы. Т. пл. 195–197 °С (EtOAc).  $R_f$  0.67 (EtOAc). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1660 (C=O), 1680 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 1.30 (3H, д,  $J = 6.4$ ) и 1.31 (3H, д,  $J = 6.4$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.79 (1H, т. д,  $J = 3.3$ ,  $J = 13.3$ , 5-CH<sub>A</sub>); 2.13–2.21 (4H, м, 5-CH<sub>B</sub>, COCH<sub>3</sub>); 3.17 (1H, т. д,  $J = 3.6$ ,  $J = 12.8$ ) и 3.35 (1H, д. д. д,  $J = 3.3$ ,  $J = 12.3$ ,  $J = 12.8$ , 6-CH<sub>2</sub>); 3.59–3.64 (1H, м, CHMe<sub>2</sub>); 4.31 (1H, д,  $J = 12.8$ ) и 4.46 (1H, д,  $J = 12.8$ , CH<sub>2</sub>Cl); 4.97 (1H, д,  $J = 1.4$ ) и 5.20 (1H, д,  $J = 1.4$ , =CH<sub>2</sub>); 7.59 (1H, с, Н-2); 11.40 (1H, уш. с, 3'-NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 20.7; 20.8; 24.1; 29.9; 36.3; 42.0; 52.2; 56.7; 107.0; 109.9; 124.9; 147.4; 151.9; 155.6; 156.3; 165.5; 192.1. Масс-спектр,  $m/z$ : 366 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 55.90; Н 5.60; N 11.45. C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 55.81; Н 5.51; N 11.48.

**Диметил-1-бензил-6'-метилен-4'-оксо-2'-(хлорметил)-3',4',5,6-тетрагидро-1H-спиро[пиридин-4,5'-тиено[2,3-*d*]пиримидин]-2,3-дикарбоксилат (5e).** Выход 58 мг (12%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 236–238 °С (EtOAc).  $R_f$  0.31 (EtOAc). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1651 (C=O), 1684 (C=O), 1736 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 1.77–1.83 (1H, м) и 2.19 (1H, д. д. д,  $J = 4.4$ ,  $J = 10.8$ ,  $J = 13.3$ , 5-CH<sub>2</sub>); 3.16 (1H, т. д,  $J = 4.4$ ,  $J = 12.8$ ) и 3.25–3.32 (1H, м, 6-CH<sub>2</sub>); 3.51 (3H, с, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.90 (3H, с, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.32 (1H, д,  $J = 15.6$ ) и 4.37 (1H, д,  $J = 15.6$ , CH<sub>2</sub>Ph); 4.44 (1H, д,  $J = 12.8$ ) и 4.52 (1H, д,  $J = 12.8$ , CH<sub>2</sub>Cl); 5.25 (2H, с, =CH<sub>2</sub>); 7.29–7.37 (5H, м, Н Ph); 12.87 (1H, уш. с, 3'-NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 31.5; 41.2; 41.9; 51.1; 52.3; 52.8; 56.4; 95.4; 108.3; 124.4; 127.8 (2C); 128.1; 128.8 (2C); 135.9; 150.5; 151.7; 156.0; 158.2; 166.1; 166.3; 167.5. Масс-спектр,  $m/z$ : 488 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 56.68; Н 4.60; N 8.50. C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 56.61; Н 4.54; N 8.61.

**Метил-1-бензил-6'-метилен-4'-оксо-2'-(хлорметил)-3',4',5,6-тетрагидро-1H-спиро[пиридин-4,5'-тиено[2,3-*d*]пиримидин]-3-карбоксилат (5f).** Выход 34 мг (8%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 214–215 °С (EtOAc).  $R_f$  0.48 (EtOAc). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1667 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 1.78 (1H, т. д,  $J = 3.5$ ,  $J = 13.2$ ) и 2.24 (1H, д. д. д,  $J = 4.6$ ,  $J = 12.0$ ,  $J = 13.2$ , 5-CH<sub>2</sub>); 3.05 (1H, т. д,  $J = 4.6$ ,  $J = 12.5$ ) и 3.25 (1H, д. д. д,  $J = 3.5$ ,  $J = 12.0$ ,  $J = 12.5$ , 6-CH<sub>2</sub>); 3.60 (3H, с, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.35–4.46 (4H, м, CH<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>Ph); 5.10 (1H, д,  $J = 1.5$ ) и 5.23 (1H, д,  $J = 1.5$ , =CH<sub>2</sub>); 7.27–7.39 (5H, м, Н Ph); 7.85 (1H, с, Н-2); 11.83 (1H, уш. с, 3'-NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 30.5; 39.9; 42.0; 50.6; 51.8; 60.1; 96.6; 108.1; 124.4; 127.5 (2C); 128.1; 128.9 (2C); 136.2; 147.2; 151.9; 155.5; 157.3; 166.5; 166.9. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 429 [M(<sup>35</sup>Cl)]<sup>+</sup> (10), 371 (21), 306 (12), 278 (15), 240 (21), 238 (44), 204 (17), 192 (10), 134 (10), 132 (19), 92 (22), 91 (100), 59 (33). Найдено, %: С 58.69; Н 4.75; N 9.68. C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 58.67; Н 4.69; N 9.77.

**5-Ацетил-1-бензил-6'-метилен-2'-(хлорметил)-2,3-дигидро-1H-спиро[пиридин-4,5'-тиено[2,3-*d*]пиримидин]-4'(3'H)-он (5g).** Выход 62 мг (15%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 227–229 °С (EtOAc).  $R_f$  0.62 (EtOH–EtOAc, 1:3). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1591 (C=O),

1651 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.76 (1H, т. д.,  $J = 3.4$ ,  $J = 13.3$ , 5- $\text{CH}_A$ ); 2.17–2.24 (4H, м, 5- $\text{CH}_B$ ,  $\text{COCH}_3$ ); 3.08 (1H, т. д.,  $J = 4.6$ ,  $J = 12.8$ ); 3.30 (1H, д. д. д.,  $J = 3.4$ ,  $J = 12.0$ ,  $J = 12.8$ , 6- $\text{CH}_2$ ); 4.31 (1H, д.,  $J = 12.7$ ,  $\text{CH}_A\text{Ph}$ ); 4.40–4.52 (3H, м,  $\text{CH}_B\text{Ph}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 4.95 (1H, д.,  $J = 1.6$ ) и 5.16 (1H, д.,  $J = 1.6$ ,  $=\text{CH}_2$ ); 7.27–7.29 (2H, м, Н Ph); 7.34–7.42 (3H, м, Н Ph); 7.69 (1H, с, Н-2); 11.76 (1H, уш. с, 3'-NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 24.2; 30.1; 40.2; 42.0; 51.5; 60.5; 107.1; 110.6; 124.8; 127.5 (2C); 128.3; 129.0 (2C); 135.6; 148.9; 151.8; 155.6; 156.6; 165.9; 192.4. Масс-спектр,  $m/z$ : 414  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: С 61.03; Н 4.96; N 10.08.  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 60.94; Н 4.87; N 10.15.

**5-{2-[Метил((1E)-3-оксобут-1-ен-1-ил)амино]этил}-6-(метоксиметил)-2-(хлорметил)тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он (6a)**. Выход 26 мг (7%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 210–212 °С (MeOH–EtOAc).  $R_f$  0.32 (EtOAc). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1649 (C=O), 1679 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.08 (3H, уш. с,  $\text{COCH}_3$ ); 2.87 (3H, уш. с,  $\text{NCH}_3$ ); 3.21 (2H, т,  $J = 6.8$ ,  $\alpha\text{-CH}_2$ ); 3.44 (3H, с,  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ); 3.48–3.52 (2H, м,  $\beta\text{-CH}_2$ ); 4.56 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{OMe}$ ); 4.61 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 5.05 (1H, д.,  $J = 12.6$ ,  $=\text{CHCOMe}$ ); 7.49 (1H, д.,  $J = 12.6$ , N–CH=); 11.11 (1H, уш. с, 3-NH). Масс-спектр,  $m/z$ : 370  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: С 52.01; Н 5.59; N 11.34.  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 51.96; Н 5.45; N 11.36.

**Диметил-(2E)-2-[изопропил{2-[6-(метоксиметил)-4-оксо-2-(хлорметил)-3,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]этил}амино)бут-2-ендиоат (6b)**. Выход 57 мг (12%). Желтое масло.  $R_f$  0.45 (EtOAc). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1673 (C=O), 1687 (C=O), 1740 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.18 (6H, д.,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 3.23 (2H, т,  $J = 7.5$ ,  $\alpha\text{-CH}_2$ ); 3.38 (2H, т,  $J = 7.5$ ,  $\beta\text{-CH}_2$ ); 3.47 (3H, с,  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ); 3.60–3.63 (1H, м,  $\text{CHMe}_2$ ); 3.64 (3H, с,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 3.94 (3H, с,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 4.57 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{OMe}$ ); 4.64 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 5.07 (1H, с,  $=\text{CHCO}_2\text{Me}$ ); 10.92 (1H, уш. с, 3'-NH). Масс-спектр,  $m/z$ : 472  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: С 50.66; Н 5.76; N 8.75.  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_6\text{S}$ . Вычислено, %: С 50.90; Н 5.55; N 8.90.

**5-{2-[(Изопропил)((1E)-3-оксобут-1-ен-1-ил)амино]этил}-6-(метоксиметил)-2-(хлорметил)тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он (6c)**. Выход 20 мг (5%). Желтые кристаллы. Т. пл. 170–172 °С (EtOAc).  $R_f$  0.77 (EtOH–EtOAc, 1:4). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1690 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.22 (6H, д.,  $J = 6.8$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 2.14 (3H, уш. с,  $\text{COCH}_3$ ); 3.21 (2H, т,  $J = 7.1$ ,  $\alpha\text{-CH}_2$ ); 3.37–3.55 (6H, м,  $\text{CHMe}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $\beta\text{-CH}_2$ ); 4.58 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{OMe}$ ); 4.60 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 5.50 (1H, уш. д.,  $J = 12.7$ ,  $=\text{CHCOMe}$ ); 7.64 (1H, уш. д.,  $J = 12.7$ , N–CH=); 11.74 (1H, уш. с, 3-NH). Масс-спектр,  $m/z$ : 398  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: С 54.25; Н 6.18; N 10.40.  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 54.33; Н 6.08; N 10.56.

**Диметил-(2E)-2-(бензил{2-[6-(метоксиметил)-4-оксо-2-(хлорметил)-3,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]этил}амино)бут-2-ендиоат (6d)**. Выход 120 мг (23%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 184–186 °С (EtOAc–гексан).  $R_f$  0.78 (EtOAc–гексан, 1:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1665 (C=O), 1697 (C=O), 1736 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.26 (2H, т,  $J = 7.4$ ,  $\alpha\text{-CH}_2$ ); 3.43–3.47 (5H, м,  $\beta\text{-CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ); 3.62 (3H, с,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 3.92 (3H, с,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 4.34 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{OMe}$ ); 4.44 (2H, с,

$\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4.54 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 4.96 (1H, уш. с,  $=\text{CHCO}_2\text{Me}$ ); 7.18–7.23 (3H, м, Н Ph); 7.26–7.29 (2H, м, Н Ph); 11.14 (1H, уш. с, 3-NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 25.4; 42.4; 50.6; 50.8; 53.0; 54.6; 58.5; 66.6; 85.4; 121.9; 127.2 (2C); 127.7; 128.7 (2C); 131.5; 135.8; 136.1; 150.8; 154.2; 159.4; 164.5; 166.2; 168.2. Масс-спектр,  $m/z$ : 520  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: С 55.35; Н 5.15; N 8.01.  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_6\text{S}$ . Вычислено, %: С 55.44; Н 5.04; N 8.08.

**5-{2-[Бензил((1E)-3-оксобут-1-ен-1-ил)амино]этил}-6-(метоксиметил)-2-(хлорметил)тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он (6e)**. Выход 85 мг (19%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 179–181 °С (EtOAc).  $R_f$  0.50 (EtOH–EtOAc, 1:3). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1638 (C=O), 1679 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.11 (3H, уш. с,  $\text{COCH}_3$ ); 3.22 (2H, т,  $J = 7.3$ ,  $\alpha\text{-CH}_2$ ); 3.40 (3H, с,  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ); 3.45–3.49 (2H, м,  $\beta\text{-CH}_2$ ); 4.36 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{OMe}$ ); 4.49 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4.52 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 5.30 (1H, уш. д.,  $J = 12.9$ ,  $=\text{CHCOMe}$ ); 7.15 (2H, д.,  $J = 7.1$ , Н Ph); 7.22–7.30 (3H, м, Н Ph); 7.69 (1H, уш. д.,  $J = 12.9$ , N–CH=); 11.45 (1H, уш. с, 3-NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 24.2; 28.2; 42.5; 48.4; 58.5; 60.1; 66.7; 97.6; 122.1; 127.8 (2C); 128.8 (2C); 129.3; 131.9; 135.2; 136.2; 151.2; 152.0; 159.3; 164.4; 195.8. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 445  $[\text{M}(\text{C}^{35}\text{Cl})]^+$  (11), 430 (14), 396 (16), 227 (10), 193 (10), 189 (12), 188 (58), 176 (10), 101 (13), 92 (15), 91 (100), 65 (10), 59 (11), 56 (10), 55 (17%). Найдено, %: С 59.31; Н 5.49; N 9.34.  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 59.25; Н 5.42; N 9.42.

**Диметил-(2E)-2-[4-оксо-2-(хлорметил)-3,5,6,8-тетрагидропиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-7(4H)-ил]бут-2-ендиоат (7)**. Выход 64 мг (16%). Желтые кристаллы. Т. пл. 216–218 °С (EtOAc–гексан).  $R_f$  0.65 (EtOAc–гексан, 1:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1667 (C=O), 1692 (C=O), 1742 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.21 (2H, т. т.,  $J = 1.6$ ,  $J = 5.7$ , 5- $\text{CH}_2$ ); 3.52 (2H, т.,  $J = 5.7$ , 6- $\text{CH}_2$ ); 3.66 (3H, с,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 3.97 (3H, с,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 4.39 (2H, т.,  $J = 1.6$ , 8- $\text{CH}_2$ ); 4.56 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 4.88 (1H, с,  $=\text{CHCO}_2\text{Me}$ ); 11.16 (1H, уш. с, 3-NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 25.4; 42.5; 45.3; 46.1; 51.1; 53.2; 87.6; 95.7; 121.3; 129.1; 130.1; 151.0; 153.9; 159.2; 165.8; 167.7. Масс-спектр,  $m/z$ : 398  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: С 48.27; Н 4.16; N 10.50.  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$ . Вычислено, %: С 48.31; Н 4.05; N 10.56.

**Взаимодействие 2-(метоксиметил)замещенного пиридотиенопиримидина 3d с метилпропиолатом**. Смесь 205 мг (0.6 ммоль) соединения 3d и 61 мг (1.2 ммоль) метилпропиолата в 20 мл MeCN или MeOH кипятят в течение 10 ч или 0.5 ч соответственно. Ход реакции контролируют методом ТСХ (EtOAc–гексан, 1:1). Остаток после вакуумной отгонки растворителей хроматографируют на силикагеле (элюент EtOAc–гексан, 1:1), получая соединения 8–10.

**Метил-7-бензил-2-(метоксиметил)-4-оксо-3,4,5,6,7,10-гексагидропиримидо[5',4':4,5]тиено[3,2-d]азоцин-9-карбоксилат (8)**. Выход 99 мг (39%, в MeCN), 130 мг (51%, в MeOH). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 225–226 °С (EtOAc).  $R_f$  0.71 (EtOAc). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1654 (C=O), 1663 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.51 (3H, с,  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ); 3.52–3.53 (2H, м, 5- $\text{CH}_2$ ); 3.70 (3H, с,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 3.82–3.87 (2H, м, 6- $\text{CH}_2$ ); 4.08 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{OMe}$ ); 4.35 (2H, с, 10- $\text{CH}_2$ ); 4.42 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 7.14–7.17 (2H, м, Н Ph); 7.24–7.29 (3H, м, Н Ph); 7.65 (1H, с, Н-8); 9.52

(1H, уш. с, 3-NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 24.5; 30.8; 45.8; 51.3; 59.3; 60.5; 70.6; 94.5; 123.1; 127.2 (2C); 127.8; 128.6 (2C); 129.4; 134.7; 137.4; 151.0; 152.4; 158.1; 162.3; 169.7. Масс-спектр,  $m/z$ : 426 [M+H] $^+$ . Найдено, %: C 62.18; H 5.49; N 9.84.  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: C 62.10; H 5.45; N 9.88.

**Метил-1-бензил-6'-метилен-2'-(метоксиметил)-4'-оксо-3',4',5,6-тетрагидро-1H-спиро[пиримидин-4,5'-тиено[2,3-d]пиримидин]-3-карбоксилат (9)**. Выход 48 мг (19%, в MeCN), 56 мг (22%, в MeOH). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 168–170 °C (EtOAc).  $R_f$  0.43 (EtOAc). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1669 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.75 (1H, т. д.,  $J = 3.4$ ,  $J = 13.1$ ) и 2.26 (1H, д. д. д.,  $J = 4.7$ ,  $J = 11.8$ ,  $J = 13.1$ , 5-CH $_2$ ); 2.99–3.01 (1H, м) и 3.21 (1H, д. д. д.,  $J = 3.4$ ,  $J = 11.8$ ,  $J = 12.4$ , 6-CH $_2$ ); 3.48 (3H, с, CH $_2$ OCH $_3$ ); 3.57 (3H, с, CO $_2$ CH $_3$ ); 4.31–4.37 (3H, м, CH $_2$ OMe, CH $_2$ Ph); 4.42 (1H, д,  $J = 14.7$ , CH $_2$ Ph); 5.05 (1H, д,  $J = 2.1$ ) и 5.20 (1H, д,  $J = 2.1$ , =CH $_2$ ); 7.25–7.36 (5H, м, H Ph); 7.84 (1H, с, H-2); 9.84 (1H, уш. с, 3'-NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 30.1; 39.8; 50.4; 51.7; 59.4; 60.1; 70.4; 96.7; 107.7; 123.4; 127.4 (2C); 128.0; 128.7 (2C); 136.1; 146.9; 152.0; 155.8; 157.6; 165.7; 166.7. Масс-спектр,  $m/z$ : 426 [M+H] $^+$ . Найдено, %: C 62.25; H 5.32; N 9.90.  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: C 62.10; H 5.45; N 9.88.

**Метил-(2E)-3-бензил{2-[2,6-бис(метоксиметил)-4-оксо-3,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]этил}-аминоакрилат (10)**. Выход 25 мг (9%). Бесцветное масло.  $R_f$  0.71 (EtOAc). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1685 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.18 (2H, т,  $J = 6.9$ ,  $\alpha$ -CH $_2$ ); 3.30–3.40 (5H, м, 6-CH $_2$ OCH $_3$ ,  $\beta$ -CH $_2$ ); 3.51 (3H, с, 2-CH $_2$ OCH $_3$ ); 3.66 (3H, с, CO $_2$ CH $_3$ ); 4.33 (2H, с, 6-CH $_2$ OMe); 4.44 (2H, с, 2-CH $_2$ OMe); 4.47 (2H, с, CH $_2$ Ph); 5.07 (1H, д,  $J = 13.1$ , N-CH=CH); 7.17 (2H, д,  $J = 7.6$ , H Ph); 7.23 (1H, т,  $J = 7.6$ , H Ph); 7.28 (2H, т,  $J = 7.6$ , H Ph); 7.63 (1H, д,  $J = 13.1$ , N-CH=CH); 9.87 (1H, уш. с, 3-NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 23.7; 48.5; 50.5; 52.2; 58.4; 59.4; 66.6; 70.6; 84.8; 121.8; 127.7 (2C); 128.6 (2C); 132.4; 133.5; 136.6; 137.0; 152.0; 153.5; 158.0; 164.7; 170.4. Масс-спектр,  $m/z$ : 458 [M+H] $^+$ . Найдено, %: C 60.55; H 6.12; N 9.05.  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ . Вычислено, %: C 60.38; H 5.95; N 9.18.

**Реакция 2-[(морфолин-4-ил)метил]замещенного тетрагидропиридотиенопиримидина 3e с метилпропиолатом.**

Метод I. Смесь 317 мг (0.8 ммоль) соединения 3e и 126 мг (1.5 ммоль) метилпропиолата в 25 мл MeOH выдерживают в течение 10 ч при комнатной температуре, контролируя ход реакции методом ТСХ (EtOAc–гексан, 1:1). Растворитель упаривают в вакууме, остаток хроматографируют на силикагеле (элюент EtOAc–гексан, 2:1), выделяя соединения 11, 12.

Метод II. Смесь 238 мг (0.6 ммоль) соединения 3e и 101 мг (1.2 ммоль) метилпропиолата в 20 мл MeCN кипятят в течение 10 ч, контролируя ход реакции методом ТСХ (EtOAc–гексан, 1:1). Растворитель упаривают в вакууме, остаток хроматографируют на силикагеле (элюент EtOAc–гексан, 1:3), выделяя соединения 13–15.

**Метил-7-бензил-2-[(морфолин-4-ил)метил]-4-оксо-3,4,5,6,7,10-гексагидропиримидо[5',4':4,5]тиено[3,2-d]-**

**азоцин-9-карбоксилат (11)**. Выход 4 мг (1%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 201–203 °C (EtOAc–гексан).  $R_f$  0.57 (EtOAc). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1668 (C=O), 1694 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.57–2.59 (4H, м, N(CH $_2$ CH $_2$ ) $_2$ O); 3.53–3.56 (4H, м, 5-CH $_2$ , 2-CH $_2$ N); 3.71 (3H, с, CO $_2$ CH $_3$ ); 3.76–3.79 (4H, м, N(CH $_2$ CH $_2$ ) $_2$ O); 3.85–3.89 (2H, м, 6-CH $_2$ ); 4.09 (2H, с, 10-CH $_2$ ); 4.36 (2H, с, CH $_2$ Ph); 7.17–7.19 (2H, м, H Ph); 7.26–7.31 (3H, м, H Ph); 7.65 (1H, с, H-8); 9.69 (1H, уш. с, 3-NH). Масс-спектр,  $m/z$ : 481 [M+H] $^+$ . Найдено, %: C 62.41; H 5.94; N 11.57.  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: C 62.48; H 5.87; N 11.66.

**Метил-(2E)-3-{2-[(морфолин-4-ил)метил]-4-оксо-3,5,6,8-тетрагидропиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-7(4H)-ил}акрилат (12)**. Выход 3 мг (1%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 215–217 °C (EtOAc–гексан).  $R_f$  0.39 (EtOAc). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1642 (C=O), 1681 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.58–2.60 (4H, м, N(CH $_2$ CH $_2$ ) $_2$ O); 3.20 (2H, т,  $J = 5.8$ , 5-CH $_2$ ); 3.54–3.58 (4H, м, 6-CH $_2$ , 2-CH $_2$ N); 3.68 (3H, с, CO $_2$ CH $_3$ ); 3.76–3.78 (4H, м, N(CH $_2$ CH $_2$ ) $_2$ O); 4.37 (2H, с, 8-CH $_2$ ); 4.78 (1H, д,  $J = 13.2$ , =CH–CO $_2$ Me); 7.57 (1H, д,  $J = 13.2$ , N-CH=CH); 9.90 (1H, уш. с, 3-NH). Масс-спектр,  $m/z$ : 391 [M+H] $^+$ . Найдено, %: C 55.25; H 5.73; N 14.40.  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: C 55.37; H 5.68; N 14.35.

**Метил-7-бензил-3-((1E)-3-метокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-2-[(морфолин-4-ил)метил]-4-оксо-3,4,5,6,7,10-гексагидропиримидо[5',4':4,5]тиено[3,2-d]азоцин-9-карбоксилат (13)**. Выход 17 мг (5%). Светло-желтые кристаллы. Т. пл. 208–210 °C (EtOAc).  $R_f$  0.74 (EtOAc–гексан, 1:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1666 (C=O), 1685 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.56–2.59 (4H, м, N(CH $_2$ CH $_2$ ) $_2$ O); 3.50 (2H, т,  $J = 6.0$ , 5-CH $_2$ ); 3.58 (2H, с, 2-CH $_2$ N); 3.70–3.72 (7H, м, CO $_2$ CH $_3$ , N(CH $_2$ CH $_2$ ) $_2$ O); 3.82 (3H, с, CO $_2$ CH $_3$ ); 3.85–3.89 (2H, м, 6-CH $_2$ ); 4.10 (2H, с, 10-CH $_2$ ); 4.34 (2H, с, CH $_2$ Ph); 6.79 (1H, д,  $J = 14.4$ , =CHCO $_2$ Me); 7.12–7.15 (2H, м, H Ph); 7.23–7.25 (3H, м, H Ph); 7.65 (1H, с, H-8); 8.17 (1H, д,  $J = 14.4$ , N-CH=CH). Масс-спектр,  $m/z$ : 565 [M+H] $^+$ . Найдено, %: C 61.73; H 5.80; N 9.83.  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ . Вычислено, %: C 61.69; H 5.71; N 9.92.

**Диметил-(2E,2'E)-3,3'-{2-[(морфолин-4-ил)метил]-4-оксо-5,8-дигидропиридо-[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-3,7-диил}бисакрилат (14)**. Выход 65 мг (23%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 226–227 °C (EtOAc–гексан).  $R_f$  0.44 (EtOAc–гексан, 1:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1692 (C=O), 1721 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.56–2.58 (4H, м, N(CH $_2$ CH $_2$ ) $_2$ O); 3.18 (2H, т,  $J = 5.8$ , 5-CH $_2$ ); 3.57 (2H, т,  $J = 5.8$ , 6-CH $_2$ ); 3.60 (2H, с, 2-CH $_2$ N); 3.68 (3H, с, CO $_2$ CH $_3$ ); 3.69–3.71 (4H, м, N(CH $_2$ CH $_2$ ) $_2$ O); 3.82 (3H, с, CO $_2$ CH $_3$ ); 4.37 (2H, с, 8-CH $_2$ ); 4.78 (1H, д,  $J = 13.2$ , =CHCO $_2$ Me); 6.83 (1H, д,  $J = 14.4$ , =CHCO $_2$ Me); 7.56 (1H, д,  $J = 13.2$ , 7-N-CH=CH); 8.17 (1H, д,  $J = 14.4$ , 3-N-CH=CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 25.5; 46.2; 47.7; 50.7; 52.0; 53.1 (2C); 62.6; 66.7 (2C); 86.5; 118.1; 121.0; 129.5; 130.8; 137.7; 151.3; 151.8; 157.8; 160.8; 166.6; 169.6. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 474 [M] $^+$  (30), 443 (24), 390 (14), 389 (57), 375 (21), 374 (100), 331 (19), 330 (97), 298 (33), 270 (18), 244 (26), 242 (28), 241 (14), 234 (17), 229 (16), 217 (42), 216 (13), 114 (12), 100 (29), 86 (50). Найдено, %: C 55.76; H 5.61; N 11.78.  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ . Вычислено, %: C 55.68; H 5.52; N 11.81.

**Метил-(2E)-3-(морфолин-4-ил)акрилат (15).** Выход 4 мг (4%). Бесцветное масло.  $R_f$  0.48 (EtOAc–гексан, 1:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1699 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.19–3.22 (4H, м,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ ); 3.68 (3H, с,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 3.69–3.72 (4H, м,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ ); 4.70 (1H, д,  $J = 13.4$ ,  $=\text{CHCO}_2\text{Me}$ ); 7.36 (1H, д,  $J = 13.4$ ,  $\text{N}-\text{CH}=\text{CH}$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 172  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: C 56.25; H 7.72; N 8.15.  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_3$ . Вычислено, %: C 56.13; H 7.65; N 8.18.

**Метил-1-изопропил-6'-метилен-4'-оксо-2'-[(пиперидин-1-ил)метил]-3',4',5,6-тетрагидро-1H-спиро[пиримидин-4,5'-тиено[2,3-d]пиримидин]-3-карбоксилат (16a) и метил-1-изопропил-6'-метилен-2'-[(морфолин-4-ил)метил]-4'-оксо-3',4',5,6-тетрагидро-1H-спиро[пиримидин-4,5'-тиено[2,3-d]пиримидин]-3-карбоксилат (16b).** Раствор 150 мг (0.39 ммоль) спиро соединения **5c** и 1.17 ммоль пиперидина или морфолина в 30 мл диоксана кипятят до окончания реакции в течение 1–5 ч (контроль ТСХ, элюент EtOAc–гексан, 1:1). Растворитель упаривают в вакууме, к остатку добавляют 7 мл EtOAc, осадок отфильтровывают и промывают 10 мл EtOAc. Органические фильтраты объединяют, растворитель упаривают в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из смеси гексан–EtOAc.

**Соединение 16a.** Выход 96 мг (57%). Желтые кристаллы. Т. пл. 170–172 °С (EtOAc–гексан).  $R_f$  0.20 (EtOAc). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1596 (C=O), 1643 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.20 (6H, д, д,  $J = 3.6$ ,  $J = 6.9$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.40–1.42 (2H, м) и 1.52–1.54 (4H, м, 3,4,5- $\text{CH}_2$  пиперидин); 1.63–1.65 (2H, м, 5- $\text{CH}_A$ , 6- $\text{CH}_A$ ); 2.01–2.02 (1H, м, 5- $\text{CH}_B$ ); 2.41–2.43 (4H, м, 2,6- $\text{CH}_2$  пиперидин); 3.02 (1H, т,  $J = 5.5$ , 6- $\text{CH}_B$ ); 3.31–3.32 (1H, м, 2'- $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3.41 (3H, с,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 3.69–3.70 (1H, м,  $\text{CHMe}_2$ ); 3.80–3.81 (1H, м, 2'- $\text{CH}_2\text{N}$ ); 5.00 (1H, с) и 5.29 (1H, с,  $=\text{CH}_2$ ); 7.65 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 20.6; 20.7; 23.5; 25.8 (2C); 30.7; 36.3; 44.4; 50.3; 52.4; 54.8 (2C); 55.9; 95.7; 107.5; 123.4; 145.2; 152.5; 155.9; 158.9; 165.9; 166.8. Масс-спектр,  $m/z$ : 431  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: C 61.44; H 6.93; N 13.05.  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: C 61.37; H 7.02; N 13.01.

**Соединение 16b.** Выход 79 мг (47%). Желтые кристаллы. Т. пл. 162–165 °С (EtOAc–гексан).  $R_f$  0.20 (EtOAc). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1596 (C=O), 1643 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.21 (6H, д, д,  $J = 4.4$ ,  $J = 6.4$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.65–1.66 (1H, м) и 3.11 (1H, т,  $J = 4.6$ , 5- $\text{CH}_2$ ); 2.03–2.04 (1H, м) и 3.20 (1H, д, д,  $J = 2.7$ ,  $J = 5.5$ , 6- $\text{CH}_2$ ); 2.49 (4H, т,  $J = 4.6$ ,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ ); 3.38–3.39 (1H, м) и 3.80–3.81 (1H, м, 2'- $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3.41 (3H, с,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 3.61 (4H, т,  $J = 4.6$ ,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ ); 3.69–3.70 (1H, м,  $\text{CHMe}_2$ ); 5.00 (1H, с) и 5.29 (1H, с,  $=\text{CH}_2$ ); 7.65 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 20.6; 20.7; 30.3; 36.2; 43.3; 50.3; 52.4; 53.5 (2C); 55.7; 66.6 (2C); 95.6; 107.8; 123.6; 145.1; 152.2; 156.1; 157.9; 166.0; 166.7. Масс-спектр,  $m/z$ : 433  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: C 58.41; H 6.54; N 13.00.  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: C 58.31; H 6.52; N 12.95.

**Рентгеноструктурное исследование соединения 14.** Кристаллы соединения **14** ( $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ ,  $M$  474.53) моноклинные, пространственная группа  $C2/c$ , при 100.0(2) К:

$a$  17.326(3),  $b$  18.040(3),  $c$  14.477(3) Å;  $\beta$  92.829(4)°;  $V$  4519.3(14) Å<sup>3</sup>;  $Z$  8;  $d_{\text{выч}}$  1.395 г/см<sup>3</sup>;  $F(000)$  2000;  $\mu$  0.190 мм<sup>-1</sup>. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 21615 отражений (4621 независимое отражение,  $R_{\text{int}}$  0.074) измерены на автоматическом трех-крупном дифрактометре Bruker SMART APEX-II CCD ( $\lambda$  MoK $\alpha$ -излучение, графитовый монохроматор,  $\phi$ - и  $\omega$ -сканирование,  $2\theta$  52.8°). Структура определена прямыми методами и уточнена полноматричным МНК по  $F^2$  в анизотропном приближении для неводородных атомов. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и включены в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель "наездник") и изотропными параметрами смещения ( $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{eq}}(\text{C})$  для метильной группы и  $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$  для остальных групп). Окончательные факторы расходимости:  $R_1$  0.046 для 3170 независимых отражений с  $I \geq 2\sigma(I)$  и  $wR_2$  0.106 для всех независимых отражений,  $GOF$  1.001. Максимальное и минимальное значения пиков остаточной электронной плотности равны 0.429 и  $-0.430$   $\text{e}/\text{Å}^3$  соответственно. Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELXTL.<sup>10</sup> Таблицы координат атомов, длин связей, валентных и торсионных углов и анизотропных температурных параметров для соединения **14** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1033537).

Файл сопроводительной информации, содержащий рисунок кристаллической структуры соединения **14**, доступен на сайте <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 14-03-00311а).

### Список литературы

- Steiner, G.; Schellhaas, K.; Lubisch, W.; Holzenkamp, U.; Starck, D.; Knopp, M.; Szabo, L.; Emling, F.; Garcia-Ladona, F. J.; Hofmann, H.-P.; Unger, L. DE Patent 19900545.
- Abbott GmbH & Co. KG DE Patent 10259382.
- Ouf, N. H.; Amr, A. E. *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 579.
- Eichenberger, K.; Schmidt, P.; Schweizer, E. DE Patent 1937459.
- Steiner, G.; Lubisch, W.; Bach, A.; Emling, F.; Wicke, K.; Teschendorf, H.-J.; Behl, B.; Kerrigan, F.; Cheetham, S. DE Patent 19636769.
- Voskressensky, L. G.; Borisova, T. N.; Kovaleva, S. A.; Listratova, A. V.; Kulikova, L. N.; Khrustalev, V. N.; Ovcharov, M. V.; Varlamov, A. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2012**, *61*, 370. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2012**, 368.]
- Voskressensky, L. G.; Borisova, T. N.; Ovcharov, M. V.; Kulikova, L. N.; Sorokina, E. A.; Borisov, R. S.; Varlamov, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, *44*, 1510. [*Химия гетероцикл. соединений* **2008**, 1861.]
- Bogolubsky, A. V.; Ryabukhin, S. V.; Stetsenko, S. V.; Chupryna, A. A.; Volochnyuk, D. M.; Tolmachev, A. A. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 661.
- Ковалева, С. А. Дис. канд. хим. наук, Москва, 2011.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112.