

## Перегруппировка Димрота в синтезе замещенных циклопента- и циклогекса[4,5]тиено[2',3':4,5]пиримидо[1,6-*b*][1,2,4]триазинов

Дмитрий О. Коломейцев<sup>1</sup>, Виктор И. Марков<sup>1</sup>, Светлана А. Варениченко<sup>1\*</sup>, Валерия О. Астахина<sup>1</sup>, Сергей И. Коваленко<sup>2</sup>, Александр В. Харченко<sup>1</sup>, Александр В. Мазепа<sup>3</sup>

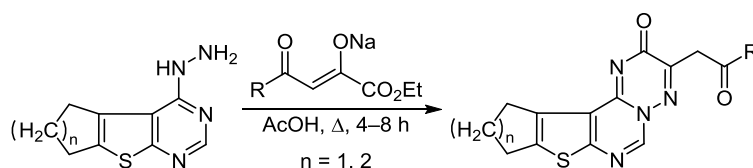
<sup>1</sup> Украинский государственный химико-технологический университет,  
пр. Гагарина, 8, Днепрпетровск 49005, Украина; e-mail: varenich2@mail.ru

<sup>2</sup> Запорожский государственный медицинский университет,  
пр. Маяковского, 26, Запорожье 69035, Украина; e-mail: kovalenkosergiy@gmail.com

<sup>3</sup> Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины,  
Лютдорфская дорога, 86, Одесса 65080, Украина; e-mail: almazep@rambler.ru

Поступило 26.05.2016

Принято 30.06.2016



Разработан простой и эффективный одностадийный метод синтеза ранее неизвестных циклопента- и циклогекса[4,5]тиено[2',3':4,5]пиримидо[1,6-*b*][1,2,4]триазинов взаимодействием 4-гидразиноциклопента- и 4-гидразиноциклогекса[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидинов с метил-4-арил(гетерил)-2,4-диоксобутаноатами натрия. Показано, что определяющая роль в образовании тетрациклических продуктов принадлежит внутримолекулярной рециклизационной изомеризации по механизму, аналогичному механизму перегруппировки Димрота.

**Ключевые слова:** 2,4-дикетоэфиры, тиено[2,3-*d*]пиримидины, тиено[2',3':4,5]пиримидо[1,6-*b*][1,2,4]триазины, гетероциклизация, механизм реакции Димрота.

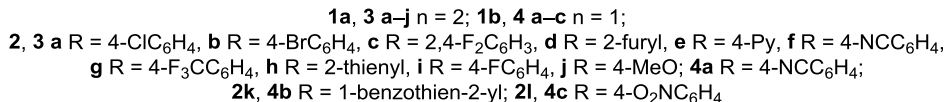
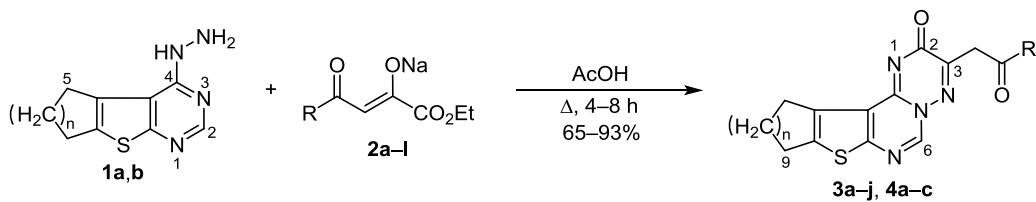
Среди большого количества гетероциклических систем тиенопиримидины вызывают наибольший интерес исследователей, поскольку каждый из гетероциклических фрагментов этой системы способен к химической модификации, приводящей к образованию новых поликонденсированных гетероциклических систем.<sup>1</sup> Тем более что соединения данного ряда обладают широким спектром биологического действия, а именно противораковой,<sup>2a-g</sup> противовирусной,<sup>2g</sup> противовоспалительной и анальгетической,<sup>2h</sup> антибактериальной активностью.<sup>2i</sup> Ранее нами также показано, что серия новых производных тиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-тио(селено)нов проявляет высокую антимикробную активность.<sup>3</sup> Таким образом, значительный фармакологический потенциал малоизученных тиенопиримидинов и довольно оригинальные подходы аннелирования их с другими гетероциклами представляют весьма перспективное направление органической химии.

Для дальнейшей работы в качестве исходных субстратов использованы 4-гидразиноциклопента(гекса)-[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидины **1a,b**, полученные по

известной методике.<sup>4,5</sup> Соединения **1a,b** представляют собой уникальные системы для синтеза различных полифункциональных гетероциклов благодаря реакциям внутримолекулярного нуклеофильного присоединения.<sup>6</sup> Как метод аннелирования триазинового цикла с тиено[2,3-*d*]пиримидинами наше внимание привлекла известная циклоконденсация  $\alpha$ -гидразиноазинов с 2,4-дикетопроизводными.<sup>7-10</sup> Важно, что направление протекания данной реакции определяется как природой  $\alpha$ -гидразиноазинов, так и строением циклизующих агентов.<sup>6,11</sup>

Нами найдены условия селективной гетероциклизации 4-гидразиноциклопента(гекса)[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидинов **1a,b** с такими электрофильными агентами, как метил-4-арил(гетерил)-2,4-диоксобутаноатами натрия **2a-l**. Кипячение исходных компонентов в уксусной кислоте приводит к образованию соединений **3a-j** и **4a-c** с высокими выходами (схема 1). Благодаря данному взаимодействию синтезированы потенциально практически полезные гетероциклические системы, которые соединяют в структуре триазиновый цикл с тиено-

Схема 1



пиримидиновым, кроме того, также показаны новые возможности по применению в органическом синтезе этиловых эфиров ацилпировиноградной кислоты.<sup>12</sup>

Нами предложена схема механизма этой реакции (схема 2). Возможны два пути реализации данного процесса: согласно первому пути, результатом реакции исходных соединений является образование соответствующего гидразона **A**, который, благодаря таутомерии, переходит в более стабильный энгидразинный таутомер **C**. Именно наличие таумера **C** объясняет, почему не происходит присоединения по второй кетогруппе боковой цепи с образованием пиразолов **4**. Образование структуры **5** исключает дальнейшую рециклизацию в кислой среде.<sup>13</sup> Далее следует присоединение уксусной кислоты к таумеру **C**, которое вызывает перегруппировку по механизму, аналогичному механизму перегруппировки Димрота: раскрытие пиримидинового цикла по связи C(2)–N(3) аддукта **D**

с последующим разворотом и циклизацией гидразинного фрагмента промежуточного интермедиата **E** пиримидинового цикла и элиминированием уксусной кислоты (интермедиат **F**). Присоединение иминогруппы по карбоксиэтильной группе приводит к образованию тетрациклических продуктов **3a–j** и **4a–c**. Согласно второму пути вначале, благодаря таутомерии исходных 4-гидразиноклопента(гекса)[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидинов **1a,b**, образуется интермедиат **B**, который и взаимодействует с метил-4-арил(гетерил)-2,4-диоксобутаноатами натрия **2a–l** с образованием гидразона **C**.

В пользу образования продуктов **3a–j** и **4a–c** указывает ранее проведенный РСА подобных структур.<sup>5</sup> Тем более, что, согласно спектрам ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C соединений **3a–j** и **4a–c**, резонансные сигналы характеристических протонов и углерода проявляются в области, типичной для гетероцикла<sup>5</sup> и группы CH<sub>2</sub>CO. Так, синглетный сигнал 6-CH резонирует в интервале

Схема 2

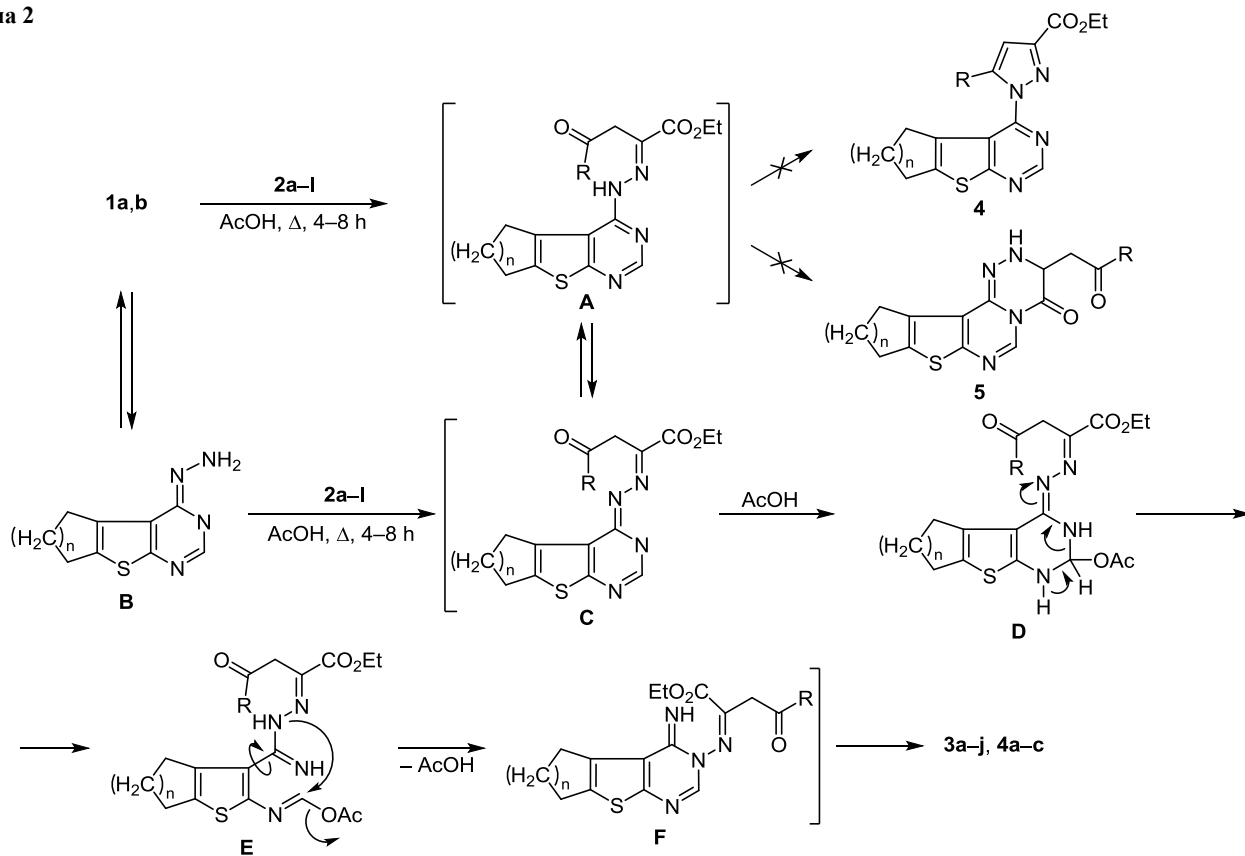
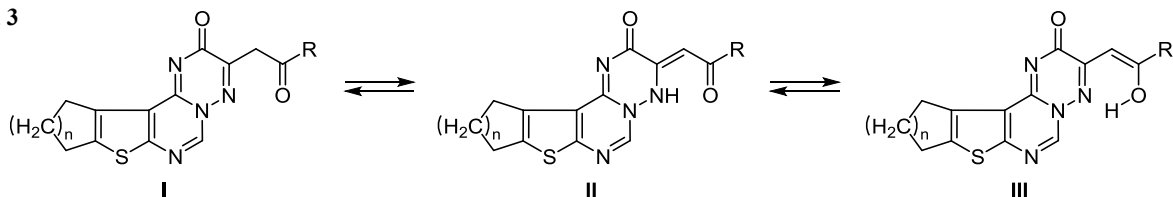


Схема 3



8.97–9.34 м. д., а синглетные протоны группы  $\text{CH}_2\text{CO}$  – при 4.53–5.02 м. д. Кроме того, два характеристических сигнала углерода соединений **3** и **4**, находящиеся в слабополярной части спектра ЯМР  $^{13}\text{C}$  принадлежат ацилметильной группе и группе  $\text{C}=\text{O}$  гетероцикла и резонируют в интервалах 199.2–173.7 и 175.0–158.0 м. д. соответственно.

Интересным аспектом строения соединений **3a–j** и **4a–c** является вероятность существования их в нескольких таутомерных формах: кетоиминной (**I**), енаминовой (**II**) и енольной (**III**) (схема 3). Важно, что из-за плохой растворимости продуктов спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **3d–f, h–j** и **4a–c** записывали в растворе  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ , вследствие чего сигнал протонов группы  $\text{CH}_2$  кетоиминной формы (**I**) в спектрах соединений **3d–f, h–i** и **4a–c** не наблюдался или его интенсивность была уменьшена из-за таутомерии и дейтерообмена с молекулами растворителя.

Согласно данным спектров ЯМР  $^1\text{H}$ , кетоиминная форма **I** является предпочтительной в растворе  $\text{DMCO-}d_6\text{-CCl}_4$ , хотя удвоение сигналов протонов и появление характеристических сигналов протонов групп  $\text{OH}$ ,  $\text{NH}$  или  $\text{CH}$  указывают на наличие незначительных количеств и других таутомерных форм. Сигналы протонов групп  $\text{NH}$  и  $\text{CHC}=\text{O}$  при 7.9 и 6.3–6.6 м. д. соответственно в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **3a, b**, свидетельствуют о присутствии таутомеров енаминовой формы **II**, которая, согласно интегральным кривым, составляет ~2.5%. В спектре соединения **3c** сигналы протонов групп  $\text{OH}$  (9.19 м. д.) и  $\text{CH}$  (6.24 м. д.) указывают на присутствие енольной формы **III** (содержание ~5%). Низкая интенсивность или отсутствие сигнала группы  $\text{CH}_2$  (около 40 м. д.) в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **3e, f, h, i** и **4a–c** свидетельствует о преобладании формы **II** или **III**. Присутствие интенсивного сигнала при 39.5–39.6 м. д. в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **3d, j** указывает, что в растворе  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$  эти соединения представлены преимущественно в кетоиминной форме (**I**).

Таким образом, на основе легкодоступных и реакционноспособных реагентов нами разработан эффективный одностадийный метод синтеза перспективных производных 1,2,4-триазинов. Ключевой стадией процесса является раскрытие пиримидинового цикла вследствие присоединения электрофильного реагента с последующей изомеризацией и образованием продуктов перегруппировки Димрота. На основании спектральных данных установлено, что полученные соединения, в зависимости от природы заместителя, представлены в кетоиминной, енаминовой или енольной форме.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на приборе Bruker Avance II 400 (400 и 100 МГц соответственно), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры с ионизацией быстрыми атомами зарегистрированы на спектрометре VG7070. Десорбция ионов из раствора в метанитробензиловом спирте осуществлена пучком атомов аргона с энергией 8 кэВ. Элементный анализ выполнен на приборе LECO CHNS-900. Температуры плавления определены на приборе Тиле. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silicagel 60 F<sub>254</sub> (Merck) в системе элюентов  $\text{CHCl}_3\text{-}2\text{-PrOH}$ , 10:1. Соединения **1a, b** получены по методикам.<sup>4,14</sup>

**4-Гидразино-6,7-дигидро-5H-циклопента[4,5]гиено-[2,3-d]пиримидин (1b)**. Выход 11.0 г (89%). Светло-коричневые кристаллы. Т. пл. 235–237 °С (EtOH) (т. пл. 230–232 °С<sup>14</sup>). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 8.29 (1H, с, 2-CH); 8.10 (1H, уш. с, NH); 4.82 (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 3.03–3.01 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 2.90–2.89 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 2.37–2.35 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ),  $\delta$ , м. д.: 161.4; 156.9; 150.5; 147.9; 138.8 (2C); 31.5; 30.7; 30.3. Найдено, %: С 52.35; Н 4.91; N 27.25.  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 52.41; Н 4.89; N 27.16.

**Получение соединений 3a–j и 4a–c** (общая методика). К раствору 10 ммоль соединения **1a, b** в 30 мл уксусной кислоты добавляют 11 ммоль метил-4-арил(гетерил)-2,4-диоксобутаноата натрия **2a–l**. Реакционную смесь кипятят в течение 4–8 ч, охлаждают до комнатной температуры, добавляют немного воды и оставляют кристаллизоваться на 12 ч. Выпавший осадок отфильтровывают.

**3-[2-(4-Хлорфенил)-2-оксоэтил]-9,10,11,12-тетрагидро-2H-[1]бензотиено[2',3':4,5]пиримидо[1,6-b][1,2,4]-триазин-2-он (3a)**. Время реакции – 4 ч. Выход 3.6 г (89%). Желто-оранжевые кристаллы. Т. пл. 312–315 °С (ДМФА). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-}d_6\text{-CCl}_4$ , 10:1),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 8.98 (1H, с, 6-CH); 7.99 (2H, д,  $J=8.3$ , H-3,5 Ar); 7.78 (2H, д,  $J=8.3$ , H-2,6 Ar); 4.53 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 3.07–3.05 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 2.89–2.87 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 1.83–1.81 (4H, м, 2 $\text{CH}_2$ ); Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-}d_6\text{-CCl}_4$ , 10:1),  $\delta$ , м. д.: 193.7; 161.9; 158.8; 157.8; 154.7; 149.1; 143.2; 137.7; 134.8; 131.6; 130.1; 127.7; 120.6; 41.3, 26.2; 25.0, 22.1; 21.6. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 411 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> (100), 413 (35). Найдено, %: С 58.57; Н 3.73; N 13.69.  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 58.46; Н 3.68; N 13.64.

**3-[2-(4-Бромфенил)-2-оксоэтил]-9,10,11,12-тетрагидро-2H-[1]бензотиено[2',3':4,5]пиримидо[1,6-b][1,2,4]-триазин-2-он (3b)**. Время реакции – 4 ч. Выход 3.8 г (85%). Красно-оранжевые кристаллы. Т. пл. 334–336 °С (ДМФА). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-}d_6\text{-CCl}_4$ , 10:1),  $\delta$ , м. д.

(*J*, Гц): 8.96 (1H, с, 6-CH); 8.07 (2H, д, *J* = 8.3, H-3,5 Ar); 7.64 (2H, д, *J* = 7.8, H-2,6 Ar); 4.52 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 3.06–3.04 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2.88–2.85 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 1.82–1.79 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>); Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>-CCl<sub>4</sub>, 10:1), δ, м. д.: 193.4; 158.8; 157.7; 154.7; 149.1; 143.1; 138.6; 137.6; 134.8; 131.2; 130.0; 128.6; 127.7; 120.6; 41.2; 26.1; 25.0; 22.1; 21.6. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 455 [M+H]<sup>+</sup> (95), 457 (100). Найдено, %: С 52.76; Н 3.36; N 12.35. C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 52.76; Н 3.32; N 12.30.

**3-[2-(2,4-Дифторфенил)-2-оксоэтил]-9,10,11,12-тетрагидро-2H-[1]бензотиено[2',3':4,5]пиримидо[1,6-*b*]-[1,2,4]триазин-2-он (3с).** Время реакции – 4 ч. Выход 3.7 г (91%). Светло-серые кристаллы. Т. пл. 298–300 °С (ДМФА). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>-CCl<sub>4</sub>, 10:1), δ, м. д.: 8.93 (1H, с, 6-CH); 8.01–7.99 (1H, м, H-6 Ar); 7.44–7.41 (1H, м, H-3 Ar); 7.26–7.24 (1H, м, H-5 Ar); 4.40 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 3.02–3.00 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2.88–2.85 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 1.82–1.77 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>); Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>-CCl<sub>4</sub>, 10:1), δ, м. д.: 190.8; 162.0; 158.9; 157.8; 154.3; 149.2; 143.4; 137.8; 132.7; 131.2; 121.1; 120.7; 112.9; 112.5; 105.2; 44.9; 26.2; 25.0; 22.1; 21.6. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 413 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 58.19; Н 3.46; N 13.53. C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 58.25; Н 3.42; N 13.58.

**3-[2-(2-Фурил)-2-оксоэтил]-9,10,11,12-тетрагидро-2H-[1]бензотиено[2',3':4,5]пиримидо[1,6-*b*][1,2,4]триазин-2-он (3d).** Время реакции – 6 ч. Выход 3.1 г (86%). Бежевые кристаллы. Т. пл. 300–303 °С (DMCO). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D), δ, м. д.: 9.50 (1H, с, 6-CH); 8.15–8.13 (1H, м, СН фурил); 7.98–7.96 (1H, м, СН фурил); 7.06–7.04 (1H, м, СН фурил); 5.08 (1H, с, CH<sub>2</sub>, частичный дейтерообмен); 3.52–3.50 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 3.38–3.36 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2.37–2.35 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D), δ, м. д.: 187.2; 169.6; 159.2; 154.4; 153.4; 153.2; 150.3; 146.8; 144.6 (2С); 132.3; 126.1; 120.4; 39.5; 28.3; 28.0; 24.0; 23.7. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 367 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 59.08; Н 3.90; N 15.24. C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 59.01; Н 3.85; N 15.29.

**3-(2-Пиридин-4-илоксоэтил)-9,10,11,12-тетрагидро-2H-[1]бензотиено[2',3':4,5]пиримидо[1,6-*b*][1,2,4]триазин-2-он (3е).** Время реакции – 4 ч. Выход 3.1 г (83%). Оранжевые кристаллы. Т. пл. 309–311 °С (DMCO). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D), δ, м. д.: 9.25 (1H, с, 6-CH); 8.77–8.75 (2H, м, H-3,5 Ar); 8.42–8.40 (2H, м, H-2,6 Ar); 3.02–3.01 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2.87–2.85 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 1.86–1.85 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D), δ, м. д.: 193.6; 169.0; 157.6; 154.4; 150.8; 146.7; 145.3; 144.5; 132.7; 129.4; 127.7; 42.8; 37.2; 28.8; 28.5; 24.5; 24.2. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 378 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 60.51; Н 4.02; N 18.50. C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 60.47; Н 4.01; N 18.56.

**4-[2-Оксо-9,10,11,12-тетрагидро-2H-[1]бензотиено[2',3':4,5]пиримидо[1,6-*b*][1,2,4]триазин-3-ил]ацетил-бензонитрил (3f).** Время реакции – 4 ч. Выход 3.1 г (78 %). Желтые кристаллы. Т. пл. 315–317 °С (DMCO). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D), δ, м. д.: 9.35 (1H, с, 6-CH); 8.41–8.39 (2H, м, H-3,5 Ar); 8.14–8.12 (2H, м, H-2,6 Ar); 3.40–3.38 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 3.25–3.23 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2.24–

2.21 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D), δ, м. д.: 197.8; 169.2; 159.2; 154.1; 150.0; 144.2; 140.7; 135.5; 131.4; 129.9; 119.1; 41.9; 27.9; 27.6; 23.6; 23.3 (2С). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 402 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 62.80; Н 3.82; N 17.54. C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 62.83; Н 3.77; N 17.45.

**3-{2-Оксо-2-[4-(трифторметил)фенил]этил}-9,10,11,12-тетрагидро-2H-[1]бензотиено[2',3':4,5]пиримидо[1,6-*b*][1,2,4]триазин-2-он (3g).** Время реакции – 4 ч. Выход 3.1 г (70%). Коричневые кристаллы. Т. пл. 323–326 °С (DMCO). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>-CCl<sub>4</sub>, 10:1), δ, м. д.: 8.91 (1H, с, 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, с, CH<sub>2</sub>); 3.01–2.98 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2.84–2.81 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 1.80–1.79 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D), δ, м. д.: 199.1; 169.8; 160.1; 154.9; 150.5; 146.8; 145.0; 140.8; 132.7; 132.1; 130.5; 129.2; 127.7; 125.0; 42.6; 28.6; 28.3; 24.3; 24.0. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 445 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 56.70; Н 3.35; N 12.68. C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 56.75; Н 3.40; N 12.61.

**3-[2-Оксо-2-(2-тиенил)этил]-9,10,11,12-тетрагидро-2H-[1]бензотиено[2',3':4,5]пиримидо[1,6-*b*][1,2,4]триазин-2-он (3h).** Время реакции – 6 ч. 3.5 г (93%). Светло-желтые кристаллы. Т. пл. > 350 °С (DMCO). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D), δ, м. д.: 9.56 (1H, с, 6-CH); 8.51–8.43 (1H, м, СН тиенил), 8.38–8.30 (1H, м, СН тиенил); 7.71–7.62 (1H, м, СН тиенил); 3.59–3.56 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 3.45–3.44 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2.44–2.41 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D), δ, м. д.: 191.7; 169.4; 159.2; 154.0; 150.1; 146.0; 144.3; 141.1; 139.1; 132.1; 131.7; 28.0; 27.7; 23.7; 23.4. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 383 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 56.47; Н 3.74; N 14.60. C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 56.53; Н 3.69; N 14.65.

**3-[2-(4-Фторфенил)-2-оксоэтил]-9,10,11,12-тетрагидро-2H-[1]бензотиено[2',3':4,5]пиримидо[1,6-*b*][1,2,4]триазин-2-он (3i).** Время реакции – 4 ч. Выход 3.0 г (76%). Желтые кристаллы. Т. пл. 289–290 °С (DMCO). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D), δ, м. д.: 9.46 (1H, с, 6-CH); 8.40–8.38 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.51–7.48 (2H, м, H-2,6 Ar); 3.50–3.49 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 3.22–3.20 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2.32–2.30 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D), δ, м. д.: 199.3; 172.3; 170.0; 160.5; 155.0; 150.7; 146.9; 145.1; 135.1; 134.0; 132.8; 39.9; 28.7; 28.4; 24.5; 24.2. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 395 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 60.96; Н 3.85; N 14.17. C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 60.90; Н 3.83; N 14.20.

**Метил-(2-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-2H-[1]бензотиено[2',3':4,5]пиримидо[1,6-*b*][1,2,4]триазин-3-ил)-ацетат (3j).** Время реакции – 4 ч. Выход 2.6 г (80 %). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 281–283 °С (ДМФА). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D), δ, м. д.: 9.47 (1H, с, 6-CH); 4.53 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 4.23 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.52–3.50 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 3.38–3.37 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2.37–2.35 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D), δ, м. д.: 173.7; 169.8; 158.2; 155.1; 150.6; 146.9; 145.0; 132.8; 120.5; 56.8; 39.6; 28.6; 28.4; 24.4; 24.1. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 331 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 54.54; Н 4.22; N 16.97. C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 54.54; Н 4.27; N 16.96.

**4-[(2-Оксо-10,11-дигидро-2H,9H-циклопента[4',5']-тиено[2',3':4,5]пиримидо[1,6-b][1,2,4]триазин-3-ил)-ацетил]бензонитрил (4a).** Время реакции – 4 ч. Выход 3.6 г (67%). Бордовые кристаллы. Т. пл. 234–236 °С (ДМСО). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D), δ, м. д.: 9.41 (1H, с, 6-CH); 8.52–8.50 (2H, м, H-3,5 Ar); 8.25–8.23 (2H, м, H-2,6 Ar); 3.66–3.64 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 3.54–3.52 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2.30–2.28 (2H, м, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D), δ, м. д.: 198.6; 175.4, 161.7; 157.1, 154.2, 146.4, 144.8, 141.1; 140.8; 136.7; 132.6; 131.2; 40.4; 33.1 (2 C); 31.8; 31.3. Масс-спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 388 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 61.59; H 3.38; N 18.07. C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: C 62.01; H 3.38; N 18.08.

**3-[2-(1-Бензотиен-2-ил)-2-оксоэтил]-10,11-дигидро-2H,9H-циклопента[4',5']тиено[2',3':4,5]пиримидо[1,6-b]-[1,2,4]триазин-2-он (4b).** Время реакции – 8 ч. Выход 3.9 г (94%). Красные кристаллы. Т. пл. 278–280 °С (ДМСО). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D), δ, м. д.: 9.87 (1H, с, 6-CH); 8.66 (1H, с, CH бензотиенил); 8.32–8.19 (2H, м, H Ar); 7.89–7.83 (2H, м, H Ar); 3.74–3.72 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 3.63–3.61 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 3.12–3.10 (2H, м, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D), δ, м. д.: 194.1; 175.3; 161.5; 157.1; 154.4; 147.4; 145.8; 144.7; 142.3; 141.4; 137.8; 136.9; 130.2; 129.8; 126.0; 40.3; 33.0 (2C); 31.7; 31.2. Масс-спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 419 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 60.30; H 3.34; N 13.44. C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 60.27; H 3.37; N 13.39.

**3-[2-(4-Нитрофенил)-2-оксоэтил]-10,11-дигидро-2H,9H-циклопента[4',5']тиено[2',3':4,5]пиримидо[1,6-b]-[1,2,4]триазин-2-он (4c).** Время реакции – 4 ч. Выход 3.8 г (65%). Желто-коричневые кристаллы. Т. пл. 267–269 °С (ДМСО). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D), δ, м. д.: 9.41 (1H, с, 6-CH); 8.72–8.70 (2H, м, H-3,5 Ar); 8.56–8.54 (2H, м, H-2,6 Ar); 3.66–3.64 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 3.54–3.52 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 3.02–3.00 (2H, м, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D), δ, м. д.: 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; 39.7; 32.5 (2C); 31.1; 30.6. Масс-спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 408 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 56.05; H 3.27; N 17.21. C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: C 56.02; H 3.22; N 17.19.

Файл сопроводительной информации, содержащий спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C и масс-спектры синтезированных соединений, доступен на сайте <http://hgs.osi.lv>.

Работа осуществлялась при финансовой поддержке Министерства образования и науки Украины в рамках государственной темы № 0115U003159 "Новые синтетические методы дизайна азот- и серосодержащих биологически активных соединений".

### Список литературы

- (a) Хрипак, С. М.; Сливка, М. В.; Лендел, В. Г. Синтез та властивості тієно[2,3-d]пиримідинів; ВАН Патент: Ужгород, 2009. (b) Abdelhamid, A. O.; El-Idreesy, T. T.; Abdelriheem, N. A.; Dawoud, H. R. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, *53*, 710. (c) Kassab, A. E.; Gedawy, E. M.; El-Malah, A. A.; Abdelghany, T. M.; Abdel-Bakky, M. S. *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, *64*, 490. (d) Paronikyan, E. G.;

Dashyan, S. S.; Minasyan, N. S.; Stepanyan, G. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 576. [Журн. орган. химии **2016**, *52*, 589.] (e) Sirakanayan, S. N.; Spinelli, D.; Geronikaki, A.; Panosyan, H. A.; Hovakimyan, A. A. *Curr. Org. Chem.* **2016**, *20*, 1350. (f) Paronikyan, E. G.; Dashyan, Sh. Sh.; Noravyan, A. S.; Minasyan, N. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 1188. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 1286.] (g) Voskressensky, L. G.; Kovaleva, S. A.; Borisova, T. N.; Titov, A. A.; Toze, F.; Listratova, A. V.; Khrustalev, V. N.; Varlamov, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 17. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, *51*, 17.] (h) Paronikyan, E. G.; Dashyan, Sh. Sh.; Minasyan, N. S.; Stepanyan, G. M.; Babaev, E. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 337. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, *52*, 337.]

- (a) Abdel Aziz, Y. M.; Said, M. M.; El Shihawy, H. A.; Abouzid, K. A. M. *Bioorg. Chem.* **2015**, *60*, 1. (b) Gryshchenko, A. A.; Bdzholo, V. G.; Balanda, A. O.; Briukhovetska, N. V.; Kotey, I. M.; Golub, A. G.; Yarmoluk, S. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*(9), 2287. (c) Kim, H.; Lee, C.; Yang, J. S.; Choi, S.; Park, C.; Kang, J. S.; Han, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *120*, 74. (d) Al-Taisan K. M., Al-Hazimi, H. M. A.; Al-Shihry, S. S. *Molecules* **2010**, *15*, 3932. (e) Yong, J.; Lu, C.; Wu, X. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2015**, *15*, 1148. (f) Yu, M.; Li, P.; Basnet, S. K. C.; Kumarasiri, M.; Diab, S.; Teo, T.; Albrecht, H.; Wang, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *95*, 116. (g) Petrie, C. R.; Cottam, H. B.; McKernan, P. A.; Robins, R. K.; Revankar, G. R. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1010. (h) Alagarsamy, V.; Vijayakumar, S.; Raja Solomon, V. *Biomed. Pharmacother.* **2007**, *61*, 285. (i) Bhuiyan, M. H.; Rahman, K. M.; Hossain, K.; Rahim, A.; Hossain, M. I.; Naser, M. A. *Acta Pharm.* **2006**, *56*, 441.
- Kolomeitsev, D. O.; Markov, V. I.; Astakhina, V. O.; Kovalenko, S. I.; Varenichenko, S. A.; Kharchenko, O. V. *Журн. орган. фарм. хімії* **2015**, *13*(4), 32.
- Robba, M.; Touzot, P.; Riquelme, R. M. *C. R. Seances Acad. Sci., Ser. C* **1973**, *276*, 93.
- Gajda, K.; Astakhina, V.; Ejsmont, K.; Kolomeitsev, D.; Kovalenko, S.; Zarychta, B. *J. Mol. Struct.* **2015**, *1083*, 137.
- Vishnu Ji Ram *Arch Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1979**, *312*, 19.
- Karpenko, O. V.; Kovalenko, S. I.; Chekotylo, O. O.; Shishkina, S. V. *Heterocycles* **2007**, *71*, 619.
- Karpenko, A. V.; Kovalenko, S. I.; Shishkin, O. V. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5964.
- Bakharev, V. V.; Parfenov, V. E.; Ul'yankina, I. V.; Zavadskaya, A. V.; Gidaspov, A. A.; Slepukhin, P. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 1014. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, *51*, 1014.]
- (a) Amer, A.; Zimmer, H. *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 1231. (b) Amer, A.; Weisz, K.; Zimmer, H. *Heterocycles* **1987**, *26*, 1853. (c) Rashed, N.; El Massry, A. M.; El Ashry, E. S. H.; Amer, A.; Zimmer, H. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 691.
- Kolomeitsev, D. O.; Markov, V. I.; Astakhina, V. O.; Kovalenko, S. I.; Varenichenko, S. A.; Kharchenko, O. V. *Вопр. химии и хим. технол.* **2016**, (2), 32.
- (a) Dawood, K. M.; Abdel-Gawad, H.; Mohamed, H. A.; Abdel-Wahab, B. F. *Heterocycles* **2010**, *81*, 1. (b) Eftekhari-Sis, B.; Zirak, M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 151. (c) Nolsøe, J. M. J.; Weigelt, D. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 1.
- Kovalenko, S. I.; Karpenko, A. V.; Krivoshey, O. V.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 3719.
- Abu-zied, Kh. M.; Hussein, H. A. R.; Abu-Hashem, A. A. *Org. Chem.: Indian J.* **2012**, *8*(6), 211.