

УДК 547.732;547.859

СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ 2-АМИНО-3-КАРБЭТОКСИ-6-ФЕНИЛ- 6-ЦИАНО-4,5,6,7-ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[*b*]ТИОФЕНОВ И 3-АМИНО-4-ОКСО-7-ФЕНИЛ-3,4,5,6,7,8- ГЕКСАГИДРОБЕНЗО[4,5]ТИЕНО[2,3-*d*]ПИРИМИДИН- 7-КАРБОНИТРИЛОВ

© 2020 г. А. А. Агемян*, Г. Г. Мкрян, Г. А. Паносян, Ж. М. Буниатян, Р. Е. Мурадян

*Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения,
0014, Республика Армения, г. Ереван, пр. Азатутян 26*

**e-mail: aaghekyan@mail.ru*

Поступила в редакцию 30 октября 2019 г.

После доработки 20 января 2020 г.

Принята к публикации 20 января 2020 г.

Взаимодействием 4-оксо-1-фенилциклогексанкарбонитрила с циануксусным эфиром и серой в присутствии диэтиламина реакцией Гевальда синтезирован этиловый эфир 2-амино-6-циано-6-фенил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты. Конденсацией последнего с хлорангидридами разнообразных кислот получен ряд амидоэфирных производных, которые послужили основой для синтеза новых конденсированных тиенопиримидинов. Изучена антиоксидантная активность синтезированных соединений.

Ключевые слова: 4-оксо-1-фенилциклогексанкарбонитрил, циануксусный эфир, сера, реакция Гевальда, гидразин гидрат, тиенопиримидины.

DOI: 10.31857/S0514749220030131

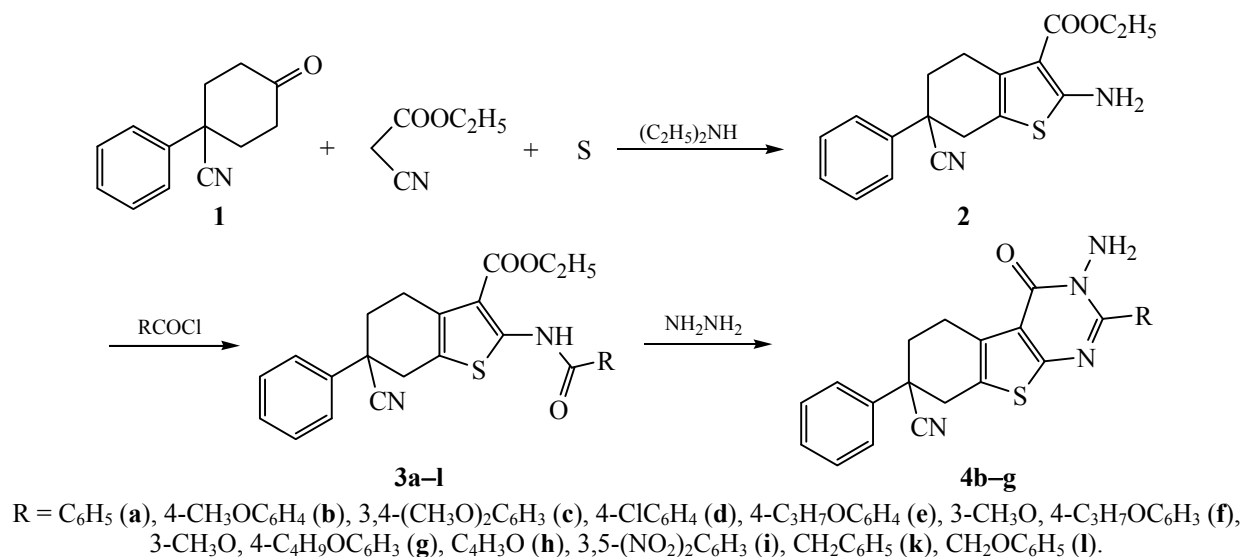
Известно, что производные тиофена и тиен-содержащих аннелированных гетероциклических систем обладают широким спектром биологического действия. Например, производными тиофена являются местный анестетик артикаин, антигипертензивное средство эпросартан, противокашлевое средство типепидин. Среди производных тиофена и тиенопиримидинов обнаружены соединения, обладающие антидепрессантными, противовоспалительными, анальгезирующими, антиоксидантными, противоопухолевыми, противовирусными и другими свойствами [1–6]. Поэтому исследования в области синтеза тиофена и его конденсированных производных продолжают оставаться актуальными [7].

Одним из наиболее перспективных препаративных методов построения 2-амино-3-карбэтокситиофенов является реакция Гевальда,

которая положена нами в основу получения ключевой структуры тиофенового интермедиата.

В качестве исходного кетона использован нитрил фенилциклогексанонкарбоновой кислоты (1), полученный реакцией циклизации по Дикману из диметилового эфира 4-циан-4-фенилгептандикарбоновой кислоты [8]. Взаимодействием кетона 1 с циануксусным эфиром и серой в присутствии диэтиламина в условиях реакции Гевальда получен этиловый эфир 2-амино-6-циано-6-фенил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (2). Наличие в молекуле последнего 2 функциональных групп позволило нам провести дальнейшие превращения. В частности, реакцией с хлорангидридами бензойной и моно- и дизамещенных бензойных кислот, а также фенил- и феноксиуксусной и фуранкарбоновой кислот в сухом диоксане в присутствии пиридина с высо-

Схема 1.



кими выходами синтезированы соответствующие амиды **3a-l**. В ИК спектрах последних, наряду с поглощениями карбонила сложноэфирной группы в области $1660-1672\text{ см}^{-1}$ и CN-группы – $2232-2240\text{ см}^{-1}$, присутствует поглощение карбонила амидной группы в области $1644-1664\text{ см}^{-1}$ и NH-группы – в области $3160-3260\text{ см}^{-1}$, а в спектрах ЯМР 1H всех амидов **3** присутствует сигнал, соответствующий водороду амидной NH-группы (11.07–12.33 м.д.).

Нами была проведена циклизация амидов **3** гидразин гидратом в среде этилового спирта по известной методике [9], однако в этих условиях исходный амидоэфир выделялся в неизменном виде. Замещенные гексагидробензотиенопиримидины **4b-g** нами получены с высокими выходами при использовании в качестве растворителя *n*-бутилового спирта (схема 1).

В спектрах ЯМР 1H тиенопиримидинов присутствует синглетный сигнал, соответствующий водороду N–NH₂-группы в области 5.60–5.69 м.д.

Все синтезированные соединения представляют собой кристаллические вещества, строение и чистота которых подтверждены физико-химическими методами и тонкослойной хроматографией.

Изучение антиоксидантной активности синтезированных соединений проводили в гомогенатах мозговой ткани крыс в опытах *in vitro* [10]. Определение уровня липидных перекисей оценивали по выходу одного из конечных продуктов – малонового диальдегида (МДА), что определялось

отношением показателя плотности исследуемых веществ к контролю, выраженным в процентах [11]. В качестве контроля использована проба с индуцированным перекисным окислением липидов (ПОЛ), в которую вместо соединений вносили растворитель.

Наиболее выраженное антиоксидантное действие в концентрации 10^{-3} М выявлено у соединения **2**. Степень воздействия последнего приводит к ингибированию процесса окисления липидов в виде снижения МДА на 39.5% по сравнению с контролем. Относительно слабое действие (27%) наблюдается у соединения **4e**. В ряду амидов **3** (для соединений **3b**, **c** и **f**) эта величина составляет 13, 26 и 15% соответственно. Остальные соединения проявляют незначительное или сравнимое с контролем антиоксидантное действие.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре Nicolet Avatar 330 FT-IR (США) в вазелиновом масле, спектры ЯМР 1H и ^{13}C – на спектрометре Varian Mercury-300 (США) в ДМСО-*d*₆, рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике «Воëtius» (Германия). ТСХ проведена на пластинках Silufol UV-254, подвижная фаза – бензол–ацетон: для амидов **3a-l** – 10:1, для тиенопиримидинов **4b-g** – 5:1, проявитель – пары йода. Все использованные реактивы соответствуют стандарту «хч».

4-Оксо-1-фенилциклогексанкарбонитрил (1) получен по методике [8].

Этил-2-амино-6-циано-6-фенил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат (2). К 29.9 г (0.15 моль) 4-оксо-1-фенилциклогексанкарбонитрила (1) прибавляли 4.8 г (0.15 г-ат.) серы и 17.0 г (0.15 моль) этилового эфира циануксусной кислоты, нагревали при перемешивании до 50–53°C и прикапывали 5.7 г (0.08 моль) диэтиламина в 10 мл этанола. Перемешивали реакционную смесь при этой температуре до полного растворения серы (около 30–40 мин). После охлаждения подкисляли 10%-ным раствором соляной кислоты до pH 3–4, образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Выход 34.3 г (70%), т.пл. 192–193°C, R_f 0.37. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3426, 3326 (NH₂), 2239 (CN), 1669 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.35 т (3H, CH₃, J 7.1 Гц), 2.24–2.30 м (2H, CH₂), 2.86–3.02 м (2H, CH₂), 3.05 т (2H, CH₂, J 1.8 Гц), 4.22 к (2H, OCH₂, J 7.1 Гц), 7.23 уш.с (2H, NH₂), 7.29–7.35 м (1H, *n*-C₆H₅), 7.37–7.44 м (2H, *m*-C₆H₅), 7.50–7.55 м (2H, *o*-C₆H₅). Найдено, %: С 66.37; Н 5.71; N 8.35. C₁₈H₁₈N₂O₂S. Вычислено, %: С 66.23; Н 5.56; N 8.58.

N-Замещенные амиды 3а–1 (общая методика). К раствору 1.5 г (0.005 моль) амина 2 и 0.4 г (0.005 моль) пиридина в 50 мл абсолютного диоксана прибавляли 0.005 моль хлорангидрида соответствующей кислоты в 10 мл абсолютного диоксана и кипятили 6–8 ч. Выливали реакционную смесь в 200 мл холодной воды, образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из этанола.

Этил-2-бензамидо-6-фенил-6-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат (3а). Выход 1.4 г (71%), т.пл. 254–256°C, R_f 0.52. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3169 (NH), 2237 (CN), 1668 (OC=O, эф.), 1645 (NC=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.45 т (3H, CH₃, J 7.1 Гц), 2.34–2.40 м (2H, CH₂), 3.00–3.19 м (2H, CH₂), 3.27 уш.д (1H, J 16.5 Гц) и 3.33 д (1H, CH₂, J 16.5 Гц), 4.41 к (2H, OCH₂, J 7.1 Гц), 7.32–7.38 м (1H), 7.40–7.47 м (2H), 7.54–7.66 м (5H) и 7.94–7.99 м (2H_{аром}), 12.27 с (1H, NH). Найдено, %: С 69.51; Н 5.28; N 6.65. C₂₅H₂₂N₂O₃S. Вычислено, %: С 69.75; Н 5.15; N 6.51.

Этил-2-(4-метоксибензамидо)-6-фенил-6-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат (3б). Выход 1.44 г (68%), т.пл. 201–202°C, R_f 0.54. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3249 (NH), 2234 (CN), 1660 (OC=O), 1651 (NC=O). Спектр ЯМР ¹H,

δ , м.д.: 1.45 т (3H, CH₃, J 7.1 Гц), 2.28–2.40 м (2H, CH₂), 2.99–3.15 м (2H, CH₂), 3.24 уш.д (1H, J 16.5 Гц) и 3.31 д (1H, CH₂, J 16.5 Гц), 3.89 с (3H, OCH₃), 4.39 к (2H, OCH₂, J 7.1 Гц), 7.03–7.08 м (2H, C₆H₄), 7.31–7.37 м (1H, *n*-C₆H₅), 7.39–7.46 м (2H, *m*-C₆H₅), 7.54–7.58 м (2H, *o*-C₆H₅), 7.87–7.92 м (2H, C₆H₄), 12.16 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 13.9 (CH₃), 24.0 (CH₂), 32.4 (CH₂), 35.4 (CH₂), 41.0 (CCN), 54.9 (OCH₃), 60.1 (OCH₂), 110.2, 113.8 (2CH), 120.9, 121.9, 123.8, 125.2 (2CH), 127.6 (CH), 128.4 (2CH), 128.7 (2CH), 129.1, 139.2, 148.8, 161.6, 162.5, 165.6. Найдено, %: С 67.62; Н 5.38; N 6.20. C₂₆H₂₄N₂O₄S. Вычислено, %: С 67.81; Н 5.25; N 6.08.

Этил-2-(3,4-диметоксибензамидо)-6-фенил-6-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат (3с). Выход 1.6 г (72%), т.пл. 184–185°C, R_f 0.50. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3251 (NH), 2237 (CN), 1663 (OC=O), 1644 (NC=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.45 т (3H, CH₃, J 7.1 Гц), 2.33–2.40 м (2H, CH₂), 3.00–3.16 м (2H, CH₂), 3.25 д.т (1H, CH₂, J 16.3, 2.2 Гц), 3.32 д (1H, CH₂, J 16.3 Гц), 3.91 с (3H, OCH₃), 3.92 с (3H, OCH₃), 4.40 к (2H, OCH₂, J 7.1 Гц), 7.05 д (1H, C₆H₃, J 8.1 Гц), 7.32–7.38 м (1H, *n*-C₆H₅), 7.40–7.52 м (4H_{аром}), 7.54–7.59 м (2H, *o*-C₆H₅), 12.16 с (1H, NH). Найдено, %: С 66.32; Н 5.19; N 5.56. C₂₇H₂₆N₂O₅S. Вычислено, %: С 66.10; Н 5.34; N 5.71.

Этил-6-фенил-2-(4-хлорбензамидо)-6-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат (3д). Выход 1.45 г (68%), т.пл. 212–213°C, R_f 0.54. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3248 (NH), 2233 (CN), 1665 (OC=O), 1655 (NC=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.45 т (3H, CH₃, J 7.1 Гц), 2.33–2.40 м (2H, CH₂), 3.00–3.17 м (2H, CH₂), 3.27 д.т (1H, CH₂, J 16.3, 2.0 Гц), 3.33 д (1H, CH₂, J 16.3 Гц), 4.41 к (2H, OCH₂, J 7.1 Гц), 7.26–7.38 м (3H_{аром}), 7.40–7.46 м (2H_{аром}), 7.54–7.59 м (2H, *o*-C₆H₅), 7.98–8.05 м (2H, C₆H₄Cl), 12.24 с (1H, NH). Найдено, %: С 64.35; Н 4.71; N 6.18. C₂₅H₂₁ClN₂O₃S. Вычислено, %: С 64.58; Н 4.55; N 6.02.

Этил-2-(4-пропоксибензамидо)-6-фенил-6-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат (3е). Выход 1.5 г (67%), т.пл. 199–200°C, R_f 0.53. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3249 (NH), 2232 (CN), 1664 (OC=O), 1652 (NC=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.08 т (3H, CH₃, J 7.4 Гц), 1.45 т (3H, CH₃, J 7.1 Гц), 1.78–1.90 м (2H, CH₂), 2.32–2.40 м (2H, CH₂), 2.98–3.17 м (2H, CH₂), 3.25 уш.д (1H, CH₂, J 16.5 Гц), 3.32 д (1H, CH₂, J 16.5 Гц), 4.03 т (2H,

OCH₂, *J* 6.5 Гц), 4.40 к (2H, OCH₂, *J* 7.1 Гц), 7.01–7.06 м (2H, C₆H₄), 7.32–7.38 м (1H, *n*-C₆H₅), 7.40–7.46 м (2H, *m*-C₆H₅), 7.54–7.59 м (2H, *o*-C₆H₅), 7.86–7.91 м (2H, C₆H₄), 12.15 с (1H, NH). Найдено, %: С 68.62; Н 5.91; N 5.86. C₂₈H₂₈N₂O₄S. Вычислено, %: С 68.83; Н 5.78; N 5.73.

Этил-2-(3-метокси-4-пропоксибензамидо)-6-фенил-6-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат (3f). Выход 1.6 г (68%), т.пл. 168–169°C, *R*_f 0.55. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3251 (NH), 2237 (CN), 1663 (OC=O), 1644 (NC=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.09 т (3H, CH₃, *J* 7.4 Гц), 1.45 т (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.87 кт (2H, CH₂, *J* 7.4, 6.5 Гц), 2.30–2.40 м (2H, CH₂), 2.99–3.16 м (2H, CH₂), 3.25 уш.д (1H, CH₂, *J* 16.4 Гц), 3.32 д (1H, CH₂, *J* 16.4 Гц), 3.92 с (3H, OCH₃), 4.02 т (2H, OCH₂, *J* 6.5 Гц), 4.40 к (2H, OCH₂, *J* 7.1 Гц), 7.05 д (1H, C₆H₃, *J* 8.9 Гц), 7.32–7.37 м (1H, *n*-C₆H₅), 7.40–7.46 м (2H, *m*-C₆H₅), 7.46–7.49 м (2H, C₆H₃), 7.54–7.58 м (2H, *o*-C₆H₅), 12.15 с (1H, NH). Найдено, %: С 67.39; Н 5.67; N 5.29. C₂₉H₃₀N₂O₅S. Вычислено, %: С 67.16; Н 5.83; N 5.40.

Этил-2-(4-бутокси-3-метоксибензамидо)-6-фенил-6-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат (3g). Выход 1.57 г (64%), т.пл. 153–154°C, *R*_f 0.45. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3251 (NH), 2237 (CN), 1663 (OC=O), 1644 (NC=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.02 т (3H, CH₃, *J* 7.4 Гц), 1.45 т (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.48–1.61 м (2H, CH₂), 1.78–1.87 м (2H, CH₂), 2.30–2.40 м (2H, CH₂), 3.00–3.16 м (2H, CH₂), 3.25 д.т (1H, CH₂, *J* 16.4, 1.8 Гц), 3.32 д (1H, CH₂, *J* 16.4 Гц), 3.92 с (3H, OCH₃), 4.05 т (2H, OCH₂, *J* 6.4 Гц), 4.40 к (2H, OCH₂, *J* 7.1 Гц), 7.01 д (1H, C₆H₃, *J* 8.9 Гц), 7.32–7.49 м (5H_{аром}), 7.54–7.59 м (2H, *o*-C₆H₅), 12.15 с (1H, NH). Найдено, %: С 67.37; Н 6.23; N 5.31. C₃₀H₃₂N₂O₅S. Вычислено, %: С 67.65; Н 6.06; N 5.26.

Этил-2-(3,5-динитробензамидо)-6-фенил-6-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат (3h). Выход 1.7 г (71%), т.пл. 214–215°C, *R*_f 0.45. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3160 (NH), 2240 (CN), 1672 (OC=O), 1661 (NC=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.48 т (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 2.35–2.42 м (2H, CH₂), 3.02–3.22 м (2H, CH₂), 3.28 уш.д (1H, CH₂, *J* 16.5, Гц), 3.36 д (1H, CH₂, *J* 16.5 Гц), 4.46 к (2H, OCH₂, *J* 7.1 Гц), 7.33–7.39 м (1H, *n*-C₆H₅), 7.41–7.48 м (2H, *m*-C₆H₅), 7.55–7.60 м (2H, *o*-C₆H₅), 9.04 д (2H, 2,2'Н-C₆H₃, *J* 2.0 Гц), 9.11 т (1H, H⁴C₆H₃, *J* 2.0 Гц), 12.33 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 13.8 (CH₃), 24.0 (CH₂), 32.4 (CH₂), 35.5 (CH₂), 41.0

(CCN), 60.6 (OCH₂), 112.6, 120.8, 121.2, 123.6, 125.2 (2C), 127.1, 127.6, 128.5 (2C), 129.9, 135.0, 139.1, 146.5, 148.2, 158.7, 165.0. Найдено, %: С 57.47; Н 3.71; N 10.58. C₂₅H₂₀N₄O₇S. Вычислено, %: С 57.69; Н 3.87; N 10.76.

Этил-6-фенил-2-(фуран-2-карбоксамидо)-6-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат (3i). Выход 1.33 г (69%), т.пл. 265–267°C, *R*_f 0.52. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3260 (NH), 2238 (CN), 1668 (OC=O), 1650 (NC=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.43 т (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 2.33–2.39 м (2H, CH₂), 2.96–3.18 м (2H, CH₂), 3.26 уш.д (1H, CH₂, *J* 16.5 Гц), 3.33 д (1H, CH₂, *J* 16.5 Гц), 4.39 к (2H, OCH₂, *J* 7.1 Гц), 6.71 д.д (1H, H⁴_{фу}, *J* 3.5, 1.8 Гц), 7.31 д.д (1H, H³_{фу}, *J* 3.5, 0.7 Гц), 7.33–7.39 м (1H, *n*-C₆H₅), 7.41–7.47 м (2H, *m*-C₆H₅), 7.55–7.60 м (2H, *o*-C₆H₅), 7.92 д.д (1H, H⁵_{фу}, *J* 1.8, 0.7 Гц), 12.03 с (1H, NH). Найдено, %: С 65.41; Н 4.92; N 6.81. C₂₃H₂₀N₂O₄S. Вычислено, %: С 65.70; Н 4.79; N 6.66.

Этил-6-фенил-2-(2-фенилацетиамидо)-6-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат (3k). Выход 1.4 г (68%), т.пл. 149–150°C, *R*_f 0.54. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3236 (NH), 2233 (CN), 1672 (OC=O), 1664 (NC=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.35 т (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 2.24–2.36 м (2H, CH₂), 2.95–3.09 м (2H, CH₂), 3.19 д (1H) и 3.25 д (1H, CH₂, *J* 16.1 Гц), 3.83 с (2H, CH₂Ph), 4.26 к (2H, OCH₂, *J* 7.1 Гц), 7.25–7.36 м (6H), 7.38–7.44 м (2H) и 7.51–7.55 м (2H, Ar), 11.07 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 13.8 (CH₃), 24.0 (CH₂), 32.4 (CH₂), 35.4 (CH₂), 40.9 (CCN), 42.8 (CH₂), 59.8 (OCH₂), 110.4, 120.9, 121.8, 125.2 (2C), 126.7, 127.5, 128.2 (2C), 128.4 (2C), 129.0 (2C), 129.1, 133.5, 139.2, 147.5, 164.4, 167.1. Найдено, %: С 70.49; Н 5.31; N 6.18. C₂₆H₂₄N₂O₃S. Вычислено, %: С 70.25; Н 5.44; N 6.30.

Этил-6-фенил-2-(2-феноксиацетиамидо)-6-циан-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат (3l). Выход 1.55 г (73%), т.пл. 155–156°C, *R*_f 0.52. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3211 (NH), 2234 (CN), 1696 (OC=O), 1671 (NC=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.42 т (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 2.27–2.39 м (2H, CH₂), 2.98–3.17 м (2H, CH₂), 3.24 уш.д (1H, *J* 16.5 Гц) и 3.30 д (1H, CH₂, *J* 16.5 Гц), 4.39 к (2H, OCH₂, *J* 7.1 Гц), 4.76 с (2H, OCH₂CO), 6.97–7.03 м (1H_{аром}), 7.04–7.09 м (2H_{аром}), 7.28–7.37 м (3H_{аром}), 7.39–7.46 м (2H_{аром}), 7.53–7.58 м (2H_{аром}), 12.02 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 13.9 (CH₃), 24.0 (CH₂), 32.4 (CH₂), 35.4 (CH₂), 40.9 (CCN), 60.0

(OCH₂), 66.4 (OCH₂), 111.3, 114.5 (2CH), 120.9, 121.5 (CH), 122.3, 125.2 (2CH), 127.6 (CH), 128.5 (2CH), 129.1 (2CH), 129.3, 139.1, 146.4, 156.7, 164.5, 164.8. Найдено, %: С 67.52; Н 5.41; N 6.21. C₂₆H₂₄N₂O₄S. Вычислено, %: С 67.81; Н 5.25; N 6.08.

Тиенопиримидины 4b–g (общая методика). Смесь 2 ммоль амидоэфира **3b–g** и 2 мл гидразин гидрата в 5 мл *n*-бутанола кипятили 8 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

3-Амино-2-(4-метоксифенил)-4-оксо-7-фенил-3,4,5,6,7,8-гексагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-7-карбонитрил (4b). Выход 0.5 г (65%), т.пл. 200–202°C, *R*_f 0.46. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3288, 3211 (NH₂), 2237 (CN), 1675 (NC=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.40–2.46 м (2H, CH₂), 3.15–3.28 м (1H) и 3.32–3.44 м (1H, CH₂), 3.40 м (2H, CH₂), 3.87 с (3H, OCH₃), 5.63 с (2H, NH₂), 6.90–6.95 м (2H, C₆H₄), 7.31–7.37 м (1H, *n*-C₆H₅), 7.41–7.48 м (2H, *m*-C₆H₅), 7.56–7.61 м (2H, *o*-C₆H₅), 7.85–7.90 м (2H, C₆H₄). Найдено, %: С 67.06; Н 4.84; N 13.21. C₂₄H₂₀N₄O₂S. Вычислено, %: С 67.27; Н 4.70; N 13.07.

3-Амино-2-(3,4-диметоксифенил)-4-оксо-7-фенил-3,4,5,6,7,8-гексагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-7-карбонитрил (4c). Выход 0.55 г (67%), т.пл. 243–245°C, *R*_f 0.53. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3289, 3158 (NH₂), 2231 (CN), 1658 (NC=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.40–2.50 м (2H, CH₂), 3.13–3.25 м (1H) и 3.30–3.40 м (1H, CH₂), 3.41 м (2H, CH₂), 3.85 с (3H, OCH₃), 3.87 с (3H, OCH₃), 5.69 с (2H, NH₂), 6.98 д (1H, H⁵C₆H₃, *J* 8.3 Гц), 7.34–7.40 м (1H, *n*-C₆H₅), 7.42–7.49 м (4H_{аром}), 7.58–7.63 м (2H, *o*-C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 23.4 (CH₂), 31.9 (CH₂), 36.0 (CH₂), 41.2 (CCN), 55.3 (OCH₃), 55.4 (OCH₃), 110.2, 113.7, 118.6, 121.2, 123.0, 125.4 (2C), 126.1, 127.8, 128.3, 128.6 (2C), 129.2, 139.1, 147.5, 150.3, 154.0, 157.3, 161.2. Найдено, %: С 65.69; Н 4.73; N 12.35. C₂₅H₂₂N₄O₃S. Вычислено, %: С 65.48; Н 4.84; N 12.22.

3-Амино-4-оксо-7-фенил-2-(4-хлорфенил)-3,4,5,6,7,8-гексагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-7-карбонитрил (4d). Выход 0.52 г (65%), т.пл. 204–206°C, *R*_f 0.49. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3271, 3145 (NH₂), 2235 (CN), 1673 (NC=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.41–2.47 м (2H, CH₂), 3.16–3.30 м (1H) и 3.33–3.45 м (1H, CH₂), 3.40 м (2H, CH₂), 5.60 с (2H, NH₂), 7.33–7.47 м (5H_{аром}), 7.57–7.62 м (2H_{аром}),

7.85–7.90 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 23.3 (CH₂), 32.0 (CH₂), 36.2 (CH₂), 41.2 (CCN), 119.2, 120.8, 125.3 (2C), 127.0 (2C), 127.7, 128.5 (2C), 128.7, 129.3, 131.2 (2C), 132.4, 134.8, 139.0, 153.3, 157.1, 161.1. Найдено, %: С 64.05; Н 3.82; N 12.79. C₂₃H₁₇ClN₄OS. Вычислено, %: С 63.81; Н 3.96; N 12.94.

3-Амино-4-оксо-2-(4-пропоксифенил)-7-фенил-3,4,5,6,7,8-гексагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-7-карбонитрил (4e). Выход 0.64 г (70%), т.пл. 213–214°C, *R*_f 0.51. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3294, 3201 (NH₂), 2237 (CN), 1679 (NC=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.08 т (3H, CH₃, *J* 7.4 Гц), 1.84 к (2H, CH₂CH₃, *J* 7.4, 6.5 Гц), 2.39–2.47 м (2H, CH₂), 3.15–3.28 м (1H) и 3.32–3.44 м (1H, CH₂), 3.39 м (2H, CH₂), 4.00 т (2H, OCH₂, *J* 6.5 Гц), 5.61 с (2H, NH₂), 6.90–6.95 м (2H, C₆H₄), 7.32–7.38 м (1H, *n*-C₆H₅), 7.40–7.47 м (2H, *m*-C₆H₅), 7.57–7.61 м (2H, *o*-C₆H₅), 7.84–7.89 м (2H, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 10.1 (CH₃), 21.9 (CH₂), 23.3 (CH₂), 32.0 (CH₂), 36.2 (CH₂), 41.2 (CCN), 68.7 (OCH₂), 112.8 (2C), 118.5, 120.8, 125.3 (2C), 125.7, 127.6, 127.9, 128.5 (2C), 129.2, 131.3 (2C), 139.1, 153.7, 157.2, 159.8, 161.4. Найдено, %: С 68.21; Н 5.45; N 12.39. C₂₆H₂₄N₄O₂S. Вычислено, %: С 68.40; Н 5.30; N 12.27.

3-Амино-2-(3-метокси-4-пропоксифенил)-4-оксо-7-фенил-3,4,5,6,7,8-гексагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-7-карбонитрил (4f). Выход 0.66 г (68%), т.пл. 150–151°C, *R*_f 0.53. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3292, 3152 (NH₂), 2235 (CN), 1663 (NC=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.09 т (3H, CH₃, *J* 7.4 Гц), 1.80–1.92 м (2H, CH₂), 2.35–2.50 м (2H, CH₂), 3.16–3.45 м (2H, CH₂), 3.39 с (2H, CH₂), 3.87 с (3H, OCH₃), 4.00 т (2H, OCH₂, *J* 6.5 Гц), 5.66 с (2H, NH₂), 6.92 уш.д (1H, H⁵C₆H₃, *J* 9.0 Гц), 7.32–7.50 м (5H_{аром}), 7.57–7.62 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 10.2 (CH₃), 22.0 (CH₂), 23.0 (CH₂), 32.0 (CH₂), 36.2 (CH₂), 41.2 (CCN), 55.4 (OCH₃), 69.5 (OCH₂), 111.2, 114.0, 118.6, 120.9, 123.0, 125.3 (2C), 125.9, 127.7, 128.0, 128.5 (2C), 129.2, 139.1, 147.8, 149.8, 153.7, 157.1, 161.3. Найдено, %: С 66.89; Н 5.27; N 11.38. C₂₇H₂₆N₄O₃S. Вычислено, %: С 66.65; Н 5.39; N 11.51.

3-Амино-2-(3-метокси-4-бутоксифенил)-4-оксо-7-фенил-3,4,5,6,7,8-гексагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-7-карбонитрил (4g). Выход 0.67 г (67%), т.пл. 154–156°C, *R*_f 0.50. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3288, 3150 (NH₂), 2218 (CN), 1659 (NC=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.02 т (3H, CH₃, *J* 7.3 Гц),

1.48–1.61 м (2H, CH₂CH₃), 1.76–1.86 м (2H, CH₂C₂H₅), 2.40–2.47 м (2H, CH₂), 3.15–3.28 м (1H) и 3.32–3.37 м (1H, CH₂), 3.39 с (2H, CH₂), 3.87 с (3H, OCH₃), 4.03 т (2H, OCH₂, *J* 6.4 Гц), 5.65 с (2H, NH₂), 6.91 д (1H, H⁵C₆H₃, *J* 9.0 Гц), 7.32–7.38 м (1H, *n*-C₆H₅), 7.41–7.49 м (4H_{аром}), 7.57–7.62 м (2H, *o*-C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.4 (CH₃), 18.7 (CH₂), 23.3 (CH₂), 30.7 (CH₂), 32.0 (CH₂), 36.2 (CH₂), 41.2 (CCN), 55.4 (OCH₃), 67.7 (OCH₂), 111.1, 114.0, 118.5, 120.8, 122.9, 125.3 (2C), 125.8, 127.6, 128.0, 128.5 (2C), 129.2, 139.1, 147.8, 149.8, 153.7 157.1, 161.3. Найдено, %: С 67.42; Н 5.48; N 11.07. C₂₈H₂₈N₄O₃S. Вычислено, %: С 67.18; Н 5.64; N 11.19.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Molvi K.I., Vasu K.K., Yerande S.G., Sudarsanam V., Haque N. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 1049–1058. doi 10.1016/j.ejmech.2007.01.007
- Giri R.S., Thaker H.M., Giordano T., Williams J., Rogers D., Vasu K.K., Sudarsanam V. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2796–2808. doi 10.1016/j.bmc.2010.01.007
- Tang J., Huber A.D., Pineda D.L., Boschert K.N., Wolf J.J., Kankanala J., Xie J., Sarafianos S.G., Wang Zh. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *164*, 179–192. doi 10.1016/j.ejmech.2018.12.047
- Jin X., Merrett J., Tong Sh., Flower B., Xie J., Yu R., Tian Sh., Gao L., Zhao J., Wang X., Jiang T., Proud Ch.G. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *162*, 735–751. doi 10.1016/j.ejmech.2018.10.070
- Saddik A.A., El-Dean A.M.K., El-Said W.A., Hassan K.M., Abbady M.S. *J. Het. Chem.* **2018**, *55*, 2111–2122. doi 10.1002/jhet.3256
- Saito K., Nakao A., Shinozuka T., Shimada K., Matsui S., Oizumi K., Yano K., Ohata K., Nakai D., Nagai Y., Naito S. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 1628–1642. doi 10.1016/j.bmc.2013.01.071
- Дабеева В.В., Багдасарян М.Р., Пароникян Е.Г., Дашян Ш.Ш. *ЖОХ.* **2019**, *89*, 643–648. [Dabaeva V.V., Bagdasaryan M.R., Paronikyan E.G., Dashyan Sh.Sh. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, *89*, 847–851.] doi 10.1134/S1070363219040340
- Horning E.C., Horning M.G., Fish M.S., Rutenberg M.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 773–775. doi 10.1021/ja01123a056
- Шведов В.И., Сычева Т.П., Сакович Т.В. *ХГС.* **1979**, *10*, 1336–1340. [Shvedoe V.I., Sycheva T.P., Sakovich T.V. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1979**, *10*, 1070–1074.] doi 10.1007/BF00471900
- Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. *Перекисное окисление в биологических мембранах.* М.: Наука, **1972**, 38–50.
- Владимиров Ю.А., Азизова А.И., Даев А.И., Козлов А.Б. *Свободные радикалы в живых системах.* М.: Институт науки и техники ВИНТИ, **1991**, *29*, 126.

Synthesis and Antioxidant Activity of the Substituted Ethyl 2-Amino-6-cyano-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]thiophene-3-carboxylates and 3-Amino-4-oxo-7-phenyl-3,4,5,6,7,8-hexahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidine-7-carbonitriles

A. A. Aghekyan*, G. G. Mkryan, H. A. Panosyan, G. M. Buniatyan, and R. E. Muradyan

*The Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA,
0014, Republic of Armenia, Yerevan, ul. Azatutyana 26
e-mail: aaghekyan@mail.ru

Received October 30, 2019; revised January 20, 2020; accepted January 20, 2020

By interaction of 4-oxo-1-phenylcyclohexanecarbonitrile with ethyl 2-cyanoacetate and sulphur in the presence of diethylamine on Gevalde reaction the ethyl 2-amino-6-cyano-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]thiophene-3-carboxylate have been synthesized. The latter on action of different chlorides of mono- and disubstituted benzoic acids, also phenyl- and phenoxyacetic and furancarboxylic acids was transformed to the corresponding amidoetherderivatives. By condensation above mentioned compounds with hydrazine hydrate the new condensed thienopyrimidines have been synthesized. The antioxidant properties of synthesized substances was investigated.

Keywords: 4-oxo-1-phenylcyclohexanecarbonitrile, ethyl 2-cyanoacetate, sulphur, Gevalde reaction, hydrazine hydrate, thienopyrimidine