

# СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 4-ОКСО-7-ФЕНИЛ-3,4,5,6,7,8-ГЕКСАГИДРОБЕНЗО[4,5]ТИЕНО[2,3-*d*]ПИРИМИДИН-7-КАРБОНИТРИЛА

© 2021 г. А. А. Агекян\*, Г. Г. Мкрян, Г. А. Паносян, А. С. Григорян, Г. В. Гаспарян

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения, Армения, 0014 Ереван, просп. Азатутян, 26

\*e-mail: aaghekyan@mail.ru

Поступила в редакцию 29.04.2021 г.

После доработки 12.05.2021 г.

Принята к публикации 16.05.2021 г.

Конденсацией этилового эфира 2-амино-6-фенил-6-циан-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты с формамидом получен 4-оксо-7-фенил-3,4,5,6,7,8-гексагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-7-карбонитрил, переведенный действием хлорокиси фосфора в 4-хлорпроизводное. Реакцией последнего со вторичными аминами синтезирован ряд 4-аминозамещенных тиенопиримидинов, а взаимодействием с гидразингидратом и последующей циклизацией выделено бензотиенотриазолопиримидиновое производное.

**Ключевые слова:** 2-амино-6-фенил-6-циан-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновая кислота, гексагидробензотиенопиримидин, бензотиенотриазолопиримидин, перегруппировка Димрота

DOI: 10.31857/S0514749221100116

## ВВЕДЕНИЕ

Среди известных гетероциклических систем тиенопиримидины вызывают больший интерес, так как они обладают широким спектром биологического действия, а именно противоопухолевыми, противовирусными, противовоспалительными, анальгетическими, антибактериальными и другими свойствами [1–6].

Поэтому исследования в области синтеза конденсированных производных тиофена, а именно тиенопиримидинов, продолжают оставаться актуальными [7, 8].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

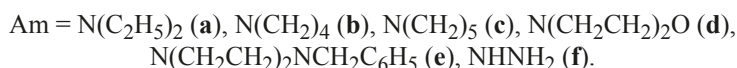
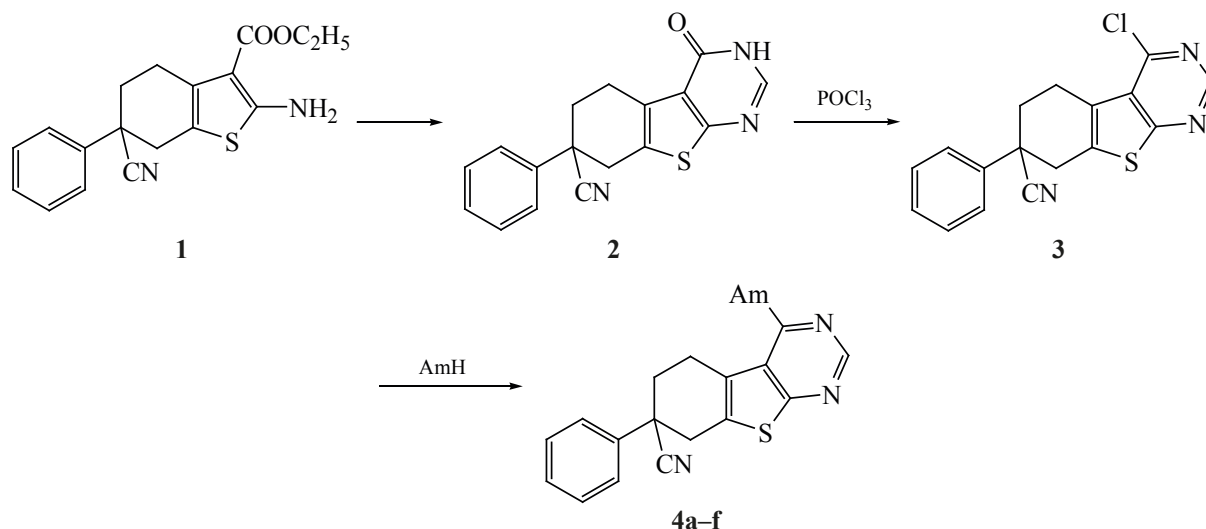
В настоящей работе в качестве исходного субстрата использован синтезированный ранее этил-2-амино-6-циан-6-фенил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат (**1**) [9]. Конденсацией последнего с формамидом получен 4-оксогексагидротииенопиримидин **2**, который дей-

ствием хлорокиси фосфора переведен в 4-хлорпроизводное **3**. В ИК спектре соединения **2** установлено поглощение С=О амидной группы в области 1655 см<sup>-1</sup>, которое исчезает при переходе к соединению **3**. Взаимодействием хлорида **3** с аминами (диэтиламином, пирролидином, пиперидином, морфолином, бензилпиперазином, гидразином) синтезирован ряд 4-аминотетрагидробензотиенопиримидинов **4a–f** (схема 1).

Полученное реакцией соединения **3** с гидразингидратом гидразинильное производное **4f** под действием муравьиной кислоты в результате перегруппировки Димрота переведено в тетрациклическое аннелированное производное гексагидробензотиенотриазолопиримидина **5** (схема 2).

На основании исходного аминоэфира **1** реакцией с бензоилизотиоцианатом синтезировано дизамещенное производное тиомочевины **6**, которое под действием КОН в водно-спиртовой среде подвергается внутримолекулярной цикли-

Схема 1



зации с образованием 4-оксо-7-фенил-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*]-пиримидин-7-карбонитрила (7) (схема 3). В ИК спектре соединения присутствуют сигналы поглощения NH (3505 см<sup>-1</sup>), C=O (1670 см<sup>-1</sup>) и C=S (1260 см<sup>-1</sup>) групп, а в спектре ЯМР <sup>1</sup>H проявляются сигналы протонов NH-групп при 9.94 и 12.74 м.д.

Строение и чистота всех синтезированных соединений подтверждены физико-химическими методами и ТСХ.

Изучено влияние синтезированных соединений на активность моноаминоксидазы (МАО) мозга крыс в опытах *in vitro* по методике [10]. Опыты проводили в концентрациях 0.5, 1 и 5 мкмоль/мл при температуре 20°C. В качестве контроля использован известный ингибитор МАО – индопан, который достоверно ингибирует деаминацию

серотонина (5-окситриптамина) [11]. Полученные результаты обработаны статистически по методу Стьюдента-Фишера [12].

Исследования показали, что в концентрации 1 мкмоль/мл соединения **1**, **2**, **4c**, **6** и **7** проявили слабую антимоноаминоксидазную активность (22–44%), а соединения **4a**, **4d**, **4e** и **5** – умеренную (51–58%). В случае же соединений **4b** и **4f** наблюдалось существенное угнетение деаминации серотонина в концентрациях 1 и 5 мкмоль/мл, что составляет 77.84 и 82.91% соответственно. Таким образом, соединения **4b** и **4f** могут рассматриваться как потенциальные антидепрессанты, ингибирующие МАО-активность в мозговой ткани организма.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре Nicolet Avatar 330 FT-IR (США) в вазелиновом масле,

Схема 2

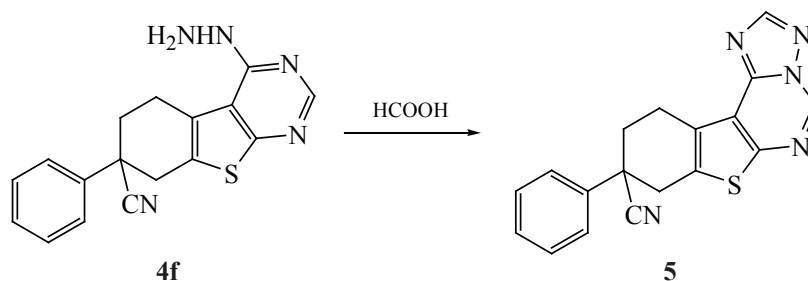
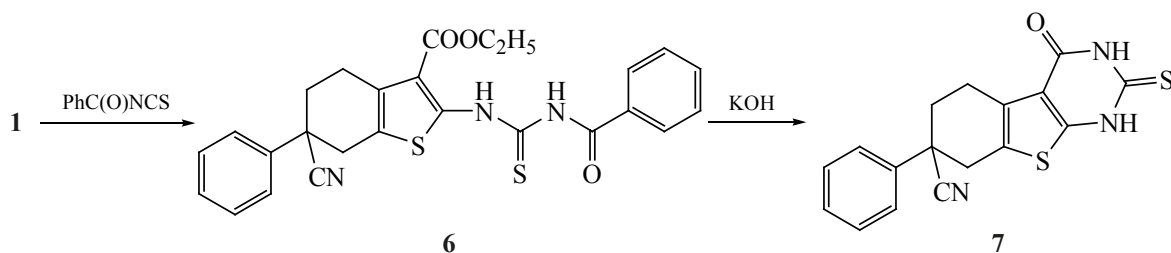


Схема 3



спектры ЯМР  $^1\text{H}$  – на Varian Mercury-300 (США) в  $\text{DMSO-}d_6$ , рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике Voëtius (Германия). ТСХ проведена на пластинах Silufol UV-254, подвижная фаза для соединений **4a–f** – бензол–ацетон, 3:1, проявитель – пары иода.

Этил-2-амино-6-циан-6-фенил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат (**1**) получен по методике [9].

**4-Оксо-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-7-карбонитрил (2).** Смесь 9.8 г (0.03 моль) соединения **1** и 90 мл формамида кипятили с обратным холодильником 6 ч. После охлаждения образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, этанолом и перекристаллизовывали из ДМФА. Выход 7.7 г (83%), т.пл. 178–180°C,  $R_f$  0.45 (бензол–ацетон, 4:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3250 (NH), 2232 (CN), 1664 (CO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.34–2.46 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.10–3.44 м [4H,  $(\text{CH}_2)_2$ ], 7.31–7.37 м (1H, *n*-Ph), 7.39–7.46 м (2H, *m*-Ph), 7.55–7.60 м (2H, *o*-Ph), 7.86 с (1H, N=CH), 12.22 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 23.4 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 36.0 ( $\text{CH}_2$ ), 41.1 ( $\underline{\text{CN}}$ ), 120.9, 122.3, 125.3 (2C, *o*-Ph), 127.5, 127.6 (*n*-Ph), 128.5 (2C, *m*-Ph), 129.6, 139.1, 144.4 (=CH), 157.4, 163.1. Найдено, %: С 66.23; Н 4.37; N 13.79.  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$ . Вычислено, %: С 66.43; Н 4.26; N 13.67.

**7-Фенил-4-хлор-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-7-карбонитрил (3).** Смесь 9.2 г (0.03 моль) соединения **2**, 120 мл хлорокси фосфора и 1.5 мл пиридина кипятили с обратным холодильником 2 ч. Избыток хлорокси фосфора отгоняли, к остатку прибавляли 100 мл ледяной воды и нейтрализовали водным раствором аммиака. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали

из этанола. Выход 8.8 г (90%), т.пл. 202–203°C,  $R_f$  0.50 (бензол–ацетон, 1:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2236 (CN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.47–2.53 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.27–3.64 м [4H,  $(\text{CH}_2)_2$ ], 7.34–7.40 м (1H, *n*-Ph), 7.42–7.49 м (2H, *m*-Ph), 7.59–7.63 м (2H, *o*-Ph), 8.73 с (1H, N=CH). Найдено, %: С 62.89; Н 3.58; N 12.78.  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 62.67; Н 3.71; N 12.90.

**Амины 4a–f (общая методика).** К раствору 1.6 г (0.005 моль) соединения **3** в 20 мл смеси спирт–диоксан (10:1) прибавляли 0.01 моль амина (диэтиламин, пирролидин, пиперидин, морфолин, бензилпиперазин, гидразин гидрат) и смесь кипятили с обратным холодильником 3 ч. Отгоняли до суха растворители, прибавляли воду, экстрагировали толуолом (3×20 мл), сушили, отгоняли толуол и остаток перекристаллизовывали.

**4-(Диэтиламино)-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-7-карбонитрил (4a).** Получен из 0.75 г диэтиламина. Выход 1.5 г (83%), т.пл. 115–116°C (гексан),  $R_f$  0.56. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2234 (CN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.16 т (6H, 2 $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.0 Гц), 2.30–2.46 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.19–3.27 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.38 д.к (2H,  $\text{NCH}_2$ ,  $J$  13.6, 7.0 Гц), 3.43 д.т (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  17.5, 2.0 Гц), 3.52 д.т (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  17.5, 2.0 Гц), 3.56 д.к (2H,  $\text{NCH}_2$ ,  $J$  13.6, 7.0 Гц), 7.33–7.39 м (1H, *n*-Ph), 7.41–7.48 м (2H, *m*-Ph), 7.57–7.61 м (2H, *o*-Ph), 8.40 с (1H, N=CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 12.0 (2 $\text{CH}_3$ ), 23.7 ( $\text{CH}_2$ ), 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 37.1 ( $\text{CH}_2$ ), 41.0 ( $\underline{\text{CN}}$ ), 44.5 [ $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ], 120.6, 120.8, 125.2 (2C, *o*-Ph), 125.7, 127.7 (*n*-Ph), 128.6 (2C, *m*-Ph), 129.7, 139.0, 151.0 (N=C), 161.6, 167.8. Найдено, %: С 69.23; Н 6.28; N 15.59.  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 69.58; Н 6.12; N 15.46.

**4-(Пирролидин-1-ил)-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-7-карбонитрил (4b).** Получен из 0.72 г пирролидина.

Выход 1.3 г (73%), т.пл. 207–208°C (гексан),  $R_f$  0.52. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2235 (CN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.78–1.94 м (2H) и 1.97–2.10 м (2H,  $\beta$ - $\text{CH}_2$ ), 2.26–2.44 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.07 уш.д.т (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  16.4, 3.7 Гц), 3.26–3.48 м (3H), 3.52–3.61 м (2H) и 3.79–3.90 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.33–7.39 м (1H,  $n$ -Ph), 7.41–7.47 м (2H,  $m$ -Ph), 7.57–7.62 м (2H,  $o$ -Ph), 8.20 с (1H, N=CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 24.9 (2 $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 32.5 ( $\text{CH}_2$ ), 37.3 ( $\text{CH}_2$ ), 41.0 ( $\text{CCN}$ ), 50.4 (2C,  $\text{NCH}_2$ ), 116.4, 121.0, 125.2 (2C,  $o$ -Ph), 125.7, 127.5, 127.7 ( $n$ -Ph), 128.5 (2C,  $m$ -Ph), 139.0, 150.6 (N=C), 158.2, 167.4. Найдено, %: C 69.68; H 5.71; N 15.69.  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}$ . Вычислено, %: C 69.97; H 5.59; N 15.54.

**4-(Пиперидин-1-ил)-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-7-карбонитрил (4c).** Получен из 0.85 г пиперидина. Выход 1.5 г (81%), т.пл. 175–177°C (бензол),  $R_f$  0.56. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2234 (CN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.64–1.89 м (6H,  $\beta,\gamma$ - $\text{CH}_2$ ), 2.39–2.47 м (2H) и 3.20–3.56 м (8H,  $\text{CH}_2$ ), 7.34–7.40 м (1H,  $n$ -Ph), 7.41–7.48 м (2H,  $m$ -Ph), 7.57–7.62 м (2H,  $o$ -Ph), 8.41 с (1H, N=CH). Найдено, %: C 70.77; H 5.74; N 14.81.  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{S}$ . Вычислено, %: C 70.56; H 5.92; N 14.96.

**4-Морфолино-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-7-карбонитрил (4d).** Получен из 0.87 г морфолина. Выход 1.4 г (76%), т.пл. 205–207°C (толуол),  $R_f$  0.6. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2236 (CN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.31–2.48 м (2H), 3.12–3.34 м (4H), 3.41–3.58 м (4H), 3.74–3.81 м (2H) и 3.83–3.90 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.34–7.40 м (1H,  $n$ -Ph), 7.42–7.48 м (2H,  $m$ -Ph), 7.58–7.62 м (2H,  $o$ -Ph), 8.46 с (1H, N=CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 23.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 37.0 ( $\text{CH}_2$ ), 41.0 ( $\text{CCN}$ ), 50.7 (2C,  $\text{NCH}_2$ ), 65.5 (2C,  $\text{OCH}_2$ ), 120.0, 120.8, 125.2 (2C,  $o$ -Ph), 125.3, 127.8 ( $n$ -Ph), 128.6 (2C,  $m$ -Ph), 130.7, 138.9, 151.3 (N=C), 161.8, 167.9. Найдено, %: C 67.28; H 5.22; N 14.73.  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}$ . Вычислено, %: C 67.00; H 5.35; N 14.88.

**4-(4-Бензилпиперазин-1-ил)-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-7-карбонитрил (4e).** Получен из 1.76 г бензилпиперазина. Выход 1.4 г (61%), т.пл. 156–158°C (этанол),  $R_f$  0.45. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2234 (CN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.35–2.43 м (2H) и 2.52–2.70 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.17–3.40 м (8H,  $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}$ ), 3.44 с

(1H) и 3.48 с (1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.20–7.34 м (5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.40–7.46 м (1H,  $n$ -Ph), 7.48–7.65 м (2H,  $m$ -Ph), 7.58–7.62 м (2H,  $o$ -Ph), 8.41 с (1H, N=CH). Найдено, %: C 72.18; H 5.69; N 15.24.  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{S}$ . Вычислено, %: C 72.33; H 5.84; N 15.04.

**4-Гидразинил-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-7-карбонитрил (4f).** Получен из 5 мл 25% гидразингидрата. Выход 1.2 г (76%), т.пл. 275–277°C (этанол),  $R_f$  0.48 (бензол–ацетон, 2:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3240, 3352 (NH,  $\text{NH}_2$ ), 2234 (CN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.37–2.50 м (2H), 3.21–3.47 м (2H) и 3.40 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.38 уш.с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.20 уш.с (1H, NH), 7.32–7.38 м (1H,  $n$ -Ph), 7.39–7.47 м (2H,  $m$ -Ph), 7.56–7.62 м (2H,  $o$ -Ph), 8.30 с (1H, N=CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 23.7 ( $\text{CH}_2$ ), 32.2 ( $\text{CH}_2$ ), 36.5 ( $\text{CH}_2$ ), 40.9 ( $\text{CCN}$ ), 114.4, 120.8, 125.3 (2C,  $o$ -Ph), 125.7, 127.2, 127.7 ( $n$ -Ph), 128.5 (2C,  $m$ -Ph), 139.0, 152.2 (N=C), 157.9, 164.7. Найдено, %: C 63.79; H 4.57; N 21.61.  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{S}$ . Вычислено, %: C 63.53; H 4.70; N 21.79.

**9-Фенил-8,9,10,11,11-тетрагидробензо[4,5]тиено[3,2-*e*]1,2,4-триазоло[1,5-*c*]пиримидин-9-карбонитрил (5).** Смесь 1.0 г (0.003 моль) соединения **4f** и 5 мл муравьиной кислоты кипятили с обратным холодильником 5 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали спиртом, водой, сушили и перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Выход 0.7 г (67%), т.пл. 217–219°C (изопропиловый спирт),  $R_f$  0.55. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1620, 1580, 1570 ( $\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$ ,  $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}=\text{N}$ ), 2236 (CN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.51–2.59 м (2H), 3.33–3.55 м (2H) и 3.53–3.65 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.34–7.40 м (1H,  $n$ -Ph), 7.42–7.49 м (2H,  $m$ -Ph), 7.60–7.65 м (2H,  $o$ -Ph), 8.41 с (1H, N=CH), 9.44 с (1H, N=CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 23.0 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 36.3 ( $\text{CH}_2$ ), 41.2 ( $\text{CCN}$ ), 119.4, 120.7, 125.3 (2C,  $o$ -Ph), 127.2, 127.7 ( $n$ -Ph), 128.6 (2C,  $m$ -Ph), 133.9, 136.5 (N=C), 138.8, 147.8, 153.1, 154.0 (N=C). Найдено, %: C 64.59; H 4.68; N 21.17.  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{S}$ . Вычислено, %: C 64.84; H 4.53; N 21.01.

**Этил-2-(3-бензоилтиоуреидо)-6-фенил-6-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат (6).** Смесь 1.6 г (0.005 моль) соединения **1** и 1.0 г (0.006 моль) бензоилизотиоцианата в 30 мл диоксана кипятили с обратным холодильником 3 ч. После охлаждения добавляли воду,



образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, диэтиловым эфиром и перекристаллизовывали из этанола. Выход 2.1 г (86%), т.пл. 212–214°C,  $R_f$  0.41 (метанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3445, 3300 (NH), 2238 (CN), 1712 (COO), 1676 (CO), 1250 (C=S). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.45 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1 Гц), 2.27–2.42 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.03–3.21 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.24 д.т (1H,  $J$  16.4, 1.7 Гц), и 3.32 д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  16.4 Гц), 4.48 к (2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J$  7.1 Гц), 7.31–7.37 м (1H,  $n$ -Ph), 7.39–7.58 м (6H), 7.58–7.63 м (1H) и 8.05–8.10 м (2H, Ar), 11.53 с (1H, NH), 14.82 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 23.9 ( $\text{CH}_2$ ), 32.5 ( $\text{CH}_2$ ), 35.4 ( $\text{CH}_2$ ), 40.9 ( $\text{CCN}$ ), 60.0 ( $\text{OCH}_2$ ), 115.0, 121.0, 122.8, 125.3 (4C,  $o$ -Ph), 127.6, 127.7 (2C,  $n$ -Ph), 128.5 (4C,  $m$ -Ph), 130.2, 131.6, 132.3, 139.3, 146.8, 162.8, 166.2, 174.6. Найдено, %: С 63.59; Н 4.87; N 8.71.  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$ . Вычислено, %: С 63.78; Н 4.73; N 8.58.

**4-Оксо-7-фенил-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидробензо[4,5]тиено[2,3- $d$ ]пиримидин-7-карбонитрил (7).** Смесь 1.0 г (0.002 моль) соединения **6** и 0.03 г (0.0005 моль) КОН в 20 мл 80% этанола кипятили 10 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из воды. Выход 0.5 г (72%), т.пл. 368–370°C,  $R_f$  0.39 (метанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3226, 3108 (NH), 2237 (CN), 1655 (C=O), 1212 (C=S). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.28–2.45 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.97–3.09 м (1H) и 3.14–3.24 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.27 уш.с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.30–7.36 м (1H,  $n$ -Ph), 7.38–7.45 м (2H,  $m$ -Ph), 7.54–7.59 м (2H,  $o$ -Ph), 12.04 с (1H, NH), 13.19 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 23.0 ( $\text{CH}_2$ ), 31.8 ( $\text{CH}_2$ ), 35.4 ( $\text{CH}_2$ ), 41.2 ( $\text{CCN}$ ), 115.9, 120.8, 123.5, 125.4 (2C,  $o$ -Ph), 127.6 ( $n$ -Ph), 128.5 (2C,  $m$ -Ph), 129.8, 139.0, 150.5, 156.4, 173.1. Найдено, %: С 60.34; Н 3.73, N 12.26.  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}_2$ . Вычислено, %: С 60.15; Н 3.86; N 12.38.

#### ВЫВОДЫ

Разработаны оптимальные условия перехода от этилового эфира 2-амино-6-фенил-6-циан-4,5,6,7-тетрагидробензо[ $b$ ]тиофен-3-карбоновой кислоты к 4-оксо-7-фенил-3,4,5,6,7,8-гексагидробензо[4,5]тиено[2,3- $d$ ]пиримидин-7-карбонитрилу, на базе которого синтезированы разнообразные 4-аминозамещенные тиенопиримидины. Использование реакции Димрота позволило из 4-гидразинилзамещенного тиенопиримидина по-

лучить тетрациклическое аннелированное бензотиенотриазолопиримидиновое производное.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Агемян Ася Агековна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6151-4951>

Мкрян Геворг Гургенович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9879-9524>

Паносян Генрих Агавардович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8311-6276>

Григорян Анаит Суреновна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3834-3338>

Гаспарян Грачик Ваграмович, ORCID: <http://orcid.org/0000-00002-8555-3733>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shah R., Verma P.K. *Chem. Cent. J.* **2018**, *12*, 137. doi 10.1186/s13065-018-0511-5
2. 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
3. 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
4. Giri 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
5. Amawi H., Karthikeyan C., Pathak R., Hussein N., Christman R., Robey R., Ashby Jr. C.R., Trivedi P., Malhotra A., Tiwari A.K. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *138*, 1053–1065. doi 10.1016/j.ejmech.2017.07.028
6. 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
7. Jang H.-J., Kim S.M., Rho M.-C., Lee S.W., Song Y.-H. *J. Microbiol. Biotechnol.* **2019**, *29*, 856–862. doi 10.4014/jmb.1811.11046
8. Кут М.М., Онисько М.Ю., Суйков С.Ю., Лендел В.Г. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1527–1533. [Kut M.M., Onysko M.Y., Suikov S.Y., Lendel V.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1711–1715.] doi 10.1134/s1070428020100061
9. Агемян А.А., Мкрян Г.Г., Паносян Г.А., Буниатян Ж.М., Мурадян Р.Е. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 435–441.

- [Aghekyan A.A., Mkryan G.G., Panosyan H.A., Buniatyan G.M., Muradyan R.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 440–445.] doi 10.1134/S1070428020030124
10. Горкин В.З. *Методы, основанные на измерении освобожденного аммиака*. М.: Медицина. **1981**.
11. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая волна. **2010**.
12. Бельский М.Л. *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*. Л.: Гос. Изд. Мед. Литературы. **1963**.

## Synthesis of the 4-Oxo-7-phenyl-3,4,5,6,7,8-hexahydrobenzo-[4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidine-7-carbonitrile and Some of its Transformations

A. A. Aghekyan\*, G. G. Mkryan, H. A. Panosyan, A. S. Grigoryan, and H. V. Gasparyan

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

Received April 29, 2021; revised May 12, 2021; accepted May 16, 2021

By interaction of ethyl 2-amino-6-cyano-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]thiophene-3-carboxylate with formamide 4-oxo-7-phenyl-3,4,5,6,7,8-hexahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidine-7-carbonitrile was obtained, which by the action of phosphoryl chloride was transformed to 4-chloro-7-phenyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidine-7-carbonitrile. Further replacement of the chlorine atom by secondary amines the series of 4-aminosubstituted thienopyrimidines have been synthesized. By interaction above mentioned chlorine with hydrazine hydrate hydrazinyl derivative was obtained, which by the cyclisation and Dimrot rearrangement was converted to 9-phenyl-3,8,9,10,11,11c-hexahydrobenzo[4,5]thieno[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidine-9-carbonitrile.

**Keywords:** 2-amino-6-cyano-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]thiophene-3-carboxylic acid, hexahydrobenzothienopyrimidine, benzothienotriazolopyrimidine, Dimrot rearrangement