

УДК 547.83

UDC 547.83

02.00.00 Химические науки

Chemistry

**О ВЗАИМОДЕЙСТВИИ 3-АМИНОТИЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИН-2-КАРБОКСАМИДОВ С АРОМАТИЧЕСКИМИ АЛЬДЕГИДАМИ В УСЛОВИЯХ КИСЛОТНОГО КАТАЛИЗА**

**ABOUT AN INTERACTION OF 3-AMINO-THIENO[2,3-*b*]PYRIDINE-2-CARBOX-AMIDES WITH AROMATIC ALDEHYDES UNDER CONDITIONS OF ACID CATALYSIS**

Костенко Екатерина Сергеевна  
к.х.н., доцент  
РИНЦ SPIN-код автора: 2191-6503

Kostenko Ekaterina Sergeevna  
Cand. Chem. Sci., associate professor  
RINC SPIN-code: 2191-6503

Минаев Николай Сергеевич  
студент

Minaev Nikolai Sergeevich  
student

Кайгородова Елена Алексеевна  
д.х.н., профессор  
РИНЦ SPIN-код автора: 2178-2519

Kaygorodova Elena Alekseevna  
Dr. Chem. Sci., professor  
RINC SPIN-code: 2178-2519

*Кубанский государственный аграрный университет, Краснодар, Россия*

*Kuban State Agrarian University, Krasnodar, Russia*

Васецкая Евгения Петровна  
студентка

Vaseckaya Evgeniya Petrovna  
student

Пушкарёва Кира Степановна  
к.х.н., доцент  
*Кубанский государственный университет, Краснодар, Россия*

Pushkareva Kira Stepanovna  
Cand. Chem. Sci., associate professor  
*Kuban State University, Krasnodar, Russia*

Конюшкин Леонид Дмитриевич  
к.х.н., старший научный сотрудник  
*Институт органической химии им. Н.Д. Зеленского России*

Konyushkin Leonid Dmitrievich  
Cand. Chem. Sci., senior research associate  
*Institute of organic chemistry of N. D. Zelensky of Russian Academy of Science, Moscow, Russia*

Настоящая статья относится к области органической химии, а именно, к химии гетероциклических соединений. С целью оптимизации метода синтеза трициклических гетероароматических систем, содержащих в одной молекуле пиридиновое, тиофеновое и пиримидиновое кольцо, - тетрагидропиридотиенопиримидинонов и дигидропиридотиенопиримидинонов – изучена реакция 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидов с ароматическими альдегидами, некоторые из которых содержат фармакофорные группировки. Реакция проводилась в условиях кислотного катализа – использована *p*-TsOH. Изучено влияние природы растворителя (толуол, этанол, смесь этанол-диметилформамид (1:1)) на ход и направление реакции. Установлено, что проведение реакции в толуоле приводит к дигидропиримидинонам, содержащим в положении 2 фенильные, 4-бромфенильные заместители. При наличии в молекуле исходного альдегида

The present article belongs to the area of organic chemistry, namely, to chemistry of heterocyclic compounds. For the purpose of optimization of a method of synthesis the threecyclic heteroaromatic systems containing a pyridine, thiophen and pyrimidine ring in one molecule, - tetrahydropyridothienopyrimidinon and dihydropyridothienopyrimidinon – reaction 3-aminothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamides with aromatic aldehydes is studied, some of which contain pharmacological groups. Reaction was carried out in the conditions of an acid catalysis – is used *p*-TsOH. Influence of the nature of solvent (toluene, ethanol, mix ethanol-dimethylformamide (1:1)) on the course and the direction of reaction are studied. It is established that carrying out reaction in toluene leads to the dihydropyrimidine containing in situation 2 phenyl, 4-bromphenyl deputies. In the presence in a molecule of initial aldehyde of the deputy in *orto*-situation tetrahydropyrimidine are formed. Use of ethanol

заместителя в *орто*-положении образуются тетрагидропиримидиноны. Применение этанола преимущественно приводит к формированию тетрагидро-пимимидинового кольца. Кипячение исходных веществ в смеси этанол-DMFA дает результаты, аналогичные применению толуола, но при этом время реакции сокращается в 2 раза. Найден путь получения дигидропроизводных кратковременным кипячением тетрагидропиримидинонов в смеси изопропанол-DMFA (объемное соотношение растворителей 1:3). Индивидуальность полученных веществ доказана методом тонкослойной хроматографии. Состав синтезированных соединений подтвержден элементным анализом. Структура тетрагидропиримидинонов и дигидропиримидинонов доказана с использованием данных ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  спектрального анализа

mainly leads to formation of a tetrahydro-pyrimidine ring. Boiling of initial substances in mix ethanol-DMF yields the results similar to use of toluene, but time of reaction is reduced twice. The way of receiving the dihydroderivatives short-term boiling of tetrahydro-pyrimidine is found in mix isopropanol-DMF (a volume ratio of solvents 1:3). Identity of the received substances is proved by method of a thin layer chroma-tography. The structure of the synthesized connections is confirmed with the element analysis. The structure of tertagidropirimidinon and digidropirimidinon is proved with use of data of IK and NMR  $^1\text{H}$  of the spectral analysis

Ключевые слова: НАПРАВЛЕННЫЙ ОРГАНИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ, 3-АМИНОТИЕНО[2,3-*b*]-ПИРИДИН-2-КАРБОКСАМИД, АРОМАТИЧЕСКИЕ АЛЬДЕГИДЫ, ТЕТРАГИДРОПИРИДО-ТИЕНОПИРИМИДИНОН, ДИГИДРОПИРИДО-ТИЕНОПИРИМИДИН-4-ОН, КИСЛОТНЫЙ КАТАЛИЗ, *n*-ТОЛУОЛСУЛЬФОКИСЛОТА

Keywords: DIRECTED ORGANIC SYNTHESIS, 3-AMINOTHIENO[2,3-*b*]-PYRIDINE-2-CARBOXAMIDE, AROMATIC ALDEHYDES, TETRAHYDROPYRIDOTHIENOPYRIMIDINONE, DIHYDROPYRIDOTHIENOPYRIMIDINONE, ACID CATALYSIS, *p*-TOLUENESULFONIC ACID

Исследование влияния различных факторов – природа растворителя, температура, время – на ход реакции является фундаментальной задачей для развития теоретической органической химии. Реакция 3-аминотиено[2,3-*b*]-пиридин-2-карбоксамидов с альдегидами, позволяющая получать 1,2,3,4-тетрагидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-оны и 3,4-дигидропиридо-[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-оны является технически легко выполнимой [1-6]. Традиционно синтез 1,2,3,4-тетрагидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-онов осуществляют кипячением 3-аминотиено[2,3-*b*]-пиридин-2-карбоксамидов с альдегидами в толуоле с азеотропной отгонкой воды в присутствии *n*-толуолсульфокислоты [1, 2] или кипячением в этаноле с использованием в качестве кислотного катализатора соляную [3-5] или уксусную кислоту [6]. Полученные таким образом тетрагидропиримидиноны могут быть переведены в

дигидропроизводные путем окисления 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинолином [1, 2].

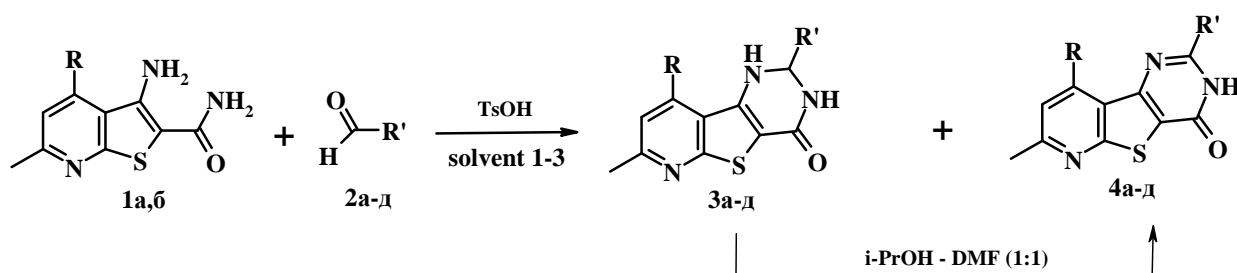
Помимо расширения теоретических знаний оптимизация методов синтеза позволяет с наилучшими выходами получать потенциально биологически активные вещества. Это особенно актуально в связи с тем, что в ряду ди- и тетрагидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-онов обнаружены соединения, обладающие антимикробной [3], антиаллергической [7], антибактериальной [8, 9], противовоспалительной [10], антидотной [11] и рострегулирующей [12] активностью.

С целью изучения влияния природы растворителя на ход и направление реакции 3-аминотиено[2,3-*b*]-пиридин-2-карбоксамидов с альдегидами синтез проведен в трех различных растворителях – толуоле, абсолютном этаноле и смеси этанол – ДМФА (объемное соотношение 1:1). В качестве кислотного катализатора использована *n*-толуолсульфо кислота.

Первоначально взаимодействие 3-аминотиено[2,3-*b*]-пиридин-2-карбоксамидов **1а,б**, полученных ранее [13], с ароматическими альдегидами **2а-д**, имеющими различные заместители, исследовали в толуоле при азеотропной отгонке воды. Установлено, что реакция с незамещенным бензальдегидом **2а** и 4-бромбензальдегидом **2б** сопровождается не только замыканием пиримидинового цикла, но и его окислением, приводящем к 3,4-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-онам **4а-в** (табл. 1). Введение в реакцию ароматических альдегидов **2г-д**, имеющих заместитель в *орто*-положении, в тех же условиях останавливается на стадии образования тетрагидропиримидиноновой структуры **3д-ж**. Кипячение 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидов **1а** с *орто*-нитробензальдегидом **2в** в течение 25 часов приводит к смеси продуктов **3г** и **4г** в соотношении 7:1.

Время реакции составляет 25 – 32 ч, при этом выход тетрагидро-пиримидинонов **3** равен 49-53%, дигидропроизводных **4** – 44-58%.

Замена неполярного толуола на абсолютный этанол приводит к смеси тетрагидро- (соединения **3а-г**) и дигидро- (соединения **4а-г**) пиримидинонов с преобладанием последних (табл.1). Отмечено, что единственный продукт образуется при введении во взаимодействие с аминокотидами **1** альдегидов **2г,д**, имеющих в *орто*-положении OCH<sub>3</sub>-заместитель. Время кипячения реакционной смеси сопоставимо со временем в случае использования толуола. Реакцию завершают в момент прекращения видимых изменений, контролируемыми методом ТСХ (элюент – толуол-этанол, 2:1). Общий выход продуктов реакции при этом выше, чем при использовании толуола в качестве растворителя, однако, образование смесей тетра- и дигидро-пиримидинонов осложняют дальнейшую работу, так как требуют разделения.



**1а, 3а,в-д,ж, 4 а,в-д,ж** R=CH<sub>3</sub> **1б, 3б,е, 4б,е** R=CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, **2а, 3а,б, 4а,б** R'=фенил,

**2б, 3в, 4в** R'=4-бромфенил, **2в, 3г, 4г** R'=2-нитрофенил,

**2г, 3д,е, 4д,е** R'=2,3,4-триметокфенил, **2д, 3ж, 4ж** R'=4,7-диметоксибензо[1,3]диоксол-5-

ил

**solvent 1** – C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>, **solvent 2** – EtOH, **solvent 3** – EtOH:DMF (1:1)

Таблица 1 – Соотношение тетрагидро- и дигидропиримидинонов **3 : 4**, общий выход, время синтеза

Соединение	solvent 1 – C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>			solvent 2 – EtOH <sub>abs</sub>			solvent 3 – EtOH:DMF (1:1)		
	соотношение 3 : 4	выход, %	время, час	соотношение 3 : 4	выход, %	время, час	соотношение 3 : 4	выход, %	время, час
<b>3а : 4а</b>	0 : 1	4а – 58	27	5 : 1	3а – 68 4а – 14	32	0 : 1	4а – 45	18
<b>3б : 4б</b>	0 : 1	4б – 47	26	6 : 1	3б – 67 4б – 11	30	0 : 1	4б – 51	14
<b>3в : 4в</b>	0 : 1	4в – 44	31	10 : 1	3в – 76 4в – 8	25	0 : 1	4в – 54	12
<b>3г : 4г</b>	7 : 1	3г – 49 4г – 7	25	5 : 1	3г – 74 4г – 14	27	4,5 : 5,5	3г – 36 4г – 43	16
<b>3д : 4д</b>	1 : 0	3д – 52	32	1 : 0	3д – 68	29	1 : 0	3д – 73	15
<b>3е : 4е</b>	1 : 0	3е – 49	30	1 : 0	3е – 70	30	1 : 0	3е – 75	12
<b>3ж : 4ж</b>	1 : 0	3ж – 53	28	1 : 0	3ж – 72	28	1 : 0	3ж – 74	14

С целью повышения температуры при проведении реакции нами использована смесь этанол – ДМФА (объемное соотношение 1:1), при этом температура реакционной смеси составила около 100 °С. Применение данной смеси растворителей позволило сократить время синтеза вдвое и выделить в численном виде 3,4-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-оны **4а-в** (табл. 1) и 1,2,3,4-тетрагидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-оны **3д-ж**. Преимуществом применения данных условий – селективность протекания реакции, сокращение времени реакции и повышение выхода тетрагидропиримидинонов **3д-ж** (табл. 1). Вместе с тем отмечено, что в случае введения в реакцию 2-нитробензальдегида **2в**, как и во всех предыдущих случаях, образуется смеси продуктов **3г** и **4г**.

Индивидуальные дигидропиримидиноны **4д-ж** получены нами окислением соответствующих тетрагидропроизводных **3д-ж** путем кратковременного кипячения в смеси изопропанол – ДМФА при объемном соотношении растворителей 1:3. Выход дигидропиримидинонов, полученных данным методом, 36 – 40 % (экспериментальная часть).

Синтезированные ди- и тетрагидропиридотиенопиримидиноны **3**, **4** – аморфные порошки бледно-желтого цвета с высокими температурами плавления (табл. 2).

Таблица 2 - Данные элементного анализа, температуры плавления и выходы соединений **3а-д**, **4а-д**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %			Т <sub>пл</sub> , °С
		Вычислено, %			
		С	Н	N	
<b>3а</b>	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> OS	<u>65,79</u>	<u>5,01</u>	<u>13,41</u>	232-234
		66,00	4,89	13,58	
<b>3б</b>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	<u>64,00</u>	<u>5,03</u>	<u>12,26</u>	214-216
		63,70	5,05	12,38	
<b>3в</b>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>3</sub> OS	<u>52,87</u>	<u>3,07</u>	<u>11,20</u>	206-208
		52,59	3,63	11,82	
<b>3г</b>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	<u>56,04</u>	<u>4,12</u>	<u>15,70</u>	210-212
		57,62	3,98	15,81	
<b>3д</b>	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	<u>61,02</u>	<u>4,81</u>	<u>10,86</u>	233-235
		60,14	5,30	10,52	
<b>3е</b>	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	<u>58,84</u>	<u>5,36</u>	<u>9,83</u>	218-220
		58,73	5,40	9,78	
<b>3ж</b>	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	<u>58,15</u>	<u>4,61</u>	<u>10,10</u>	259-261
		58,10	4,63	10,16	
<b>4а</b>	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS	<u>66,82</u>	<u>4,11</u>	<u>13,05</u>	>300
		66,43	4,26	13,67	
<b>4б</b>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	<u>63,84</u>	<u>4,92</u>	<u>11,98</u>	>300
		64,08	4,48	12,45	
<b>4в</b>	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>3</sub> OS	<u>53,04</u>	<u>3,09</u>	<u>10,24</u>	>300
		52,86	3,13	10,88	
<b>4г</b>	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	<u>58,28</u>	<u>3,75</u>	<u>15,27</u>	>300
		57,95	3,43	15,90	
<b>4д</b>	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	<u>60,87</u>	<u>5,11</u>	<u>11,01</u>	>300
		60,44	4,82	10,57	
<b>4е</b>	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	<u>58,21</u>	<u>4,90</u>	<u>10,12</u>	>300
		59,00	4,95	9,83	
<b>4ж</b>	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	<u>58,84</u>	<u>4,03</u>	<u>10,29</u>	>300
		58,39	4,16	10,21	

Структура синтезированных соединений доказана на основании данных ИК и ЯМР <sup>1</sup>H спектров (табл. 3). Замыкание 1,2,3,4-тетрагидропиримидинового цикла сопровождается следующими изменениями в ЯМР <sup>1</sup>H спектрах исходных аминоксидов **1**: уширенные синглеты, относящиеся к пикам протонов NH<sub>2</sub>-групп, превращаются в два дублета интенсивностью по 1H, при этом сигнал протона NHCO-фрагмента

пиримидинона смещается в слабopольную область спектра на 0,79 – 1,22 м.д. Сигналы протонов ароматических заместителей, в положении 2 пиримидинового цикла, регистрируются в характерной для них области спектра – 6,75-7,87 м.д.

Информативными для подтверждения структуры тетрагидропиримидинонов **3а-ж** являются данные их инфракрасных спектров. Так, вместо содержат четырёх полос валентных колебаний двух групп NH<sub>2</sub> (аминной и амидной) исходных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиримидин-2-карбоксамидов **1а,б** [13], в ИК спектрах соединений **3** имеются только две полосы в областях 3430-3290 см<sup>-1</sup> и 3240-3160 см<sup>-1</sup>, принадлежащие NH-группировкам пиримидинона (табл. 3).

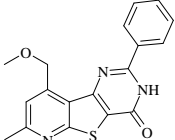
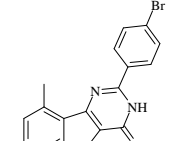
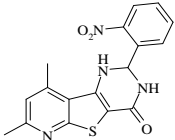
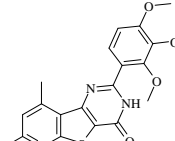
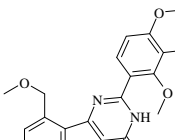
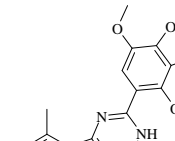
Окисление пиримидинового цикла первоначально образующихся 1,2,3,4-тетрагидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-онов **3** и образование дигидропроизводных **4** существенно изменяет вид ЯМР <sup>1</sup>H спектров. Во-первых, для всех пиков протонов дигидропиримидинонов **4а-ж** наблюдается слабopольный сдвиг относительно соответствующих пиков в спектрах тетрагидропроизводных **3** (табл. 3). Во вторых, исчезают сигналы протонов NH- и CH-фрагментов пиримидинона, а сигнал протона NHCO-группировки меняет вид с дублета на уширенный синглет и смещается слабopольную область спектра на 4,51-5,09 м.д. Еще одной особенностью спектров дигидропиридитиенопиримидинонов **4б,д** является синглетный характер протонов OCH<sub>2</sub>-группы заместителя в пиримидиновом кольце, в отличие от квартета, характерного для тетрагидропиримидинонов **3в,д**, в молекулах которых имеет место спин-спиновое взаимодействие OCH<sub>2</sub> и NH протонов.

Характерной особенностью ИК спектров дигидропиримидинонов **4а-ж** является наличие только одной полосы валентных колебаний NH-фрагмента (3190-3070 см<sup>-1</sup>).

Таблица 3 - ИК и ЯМР <sup>1</sup>H спектры соединений **3а-д**, **4а-д**

Соединение	Структура	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ ( $\delta$ , м. д. и КССВ, J, Гц)
3а		3320 (N-H); 3210 (N-H); 1660 (C=O)	2,52 (с, 3H, 6-CH <sub>3</sub> Py); 3,01 (с, 3H, 4-CH <sub>3</sub> Py); 5,97 (д, 1H, J=6,2, NHCH); 6,79 (д, 1H, J=4,6, NHCH); 7,15 (с, 1H, CH <sub>Py</sub> ); 7,29 (дд, 2H, J <sub>1</sub> =7,3, J <sub>2</sub> =1,4, 3-H <sub>Ar</sub> , 5-H <sub>Ar</sub> ); 7,35 (м, 1H, 4-H <sub>Ar</sub> ); 7,54 (д, 2H, J=7,3, 2-H <sub>Ar</sub> , 6-H <sub>Ar</sub> ); 8,10 (д, 1H, J=2,1, CONH)
3б		3290 (N-H); 3180 (N-H); 1650 (C=O)	2,59 (с, 3H, 6-CH <sub>3</sub> Py); 3,01 (с, 3H, CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ); 4,84 (дд, 2H, J <sub>1</sub> =13,6, J <sub>2</sub> =20,5, CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ); 5,90 (д, 1H, J=6,0, NHCH); 6,79 (д, 1H, J=4,6, NHCH); 7,16 (с, 1H, CH <sub>Py</sub> ); 7,29 (дд, 2H, J <sub>1</sub> =7,3, J <sub>2</sub> =1,4, 3-H <sub>Ar</sub> , 5-H <sub>Ar</sub> ); 7,35 (м, 1H, 4-H <sub>Ar</sub> ); 7,54 (д, 2H, J=7,3, 2-H <sub>Ar</sub> , 6-H <sub>Ar</sub> ); 8,12 (д, 1H, J=2,1, CONH)
3в		3260 (N-H); 3160 (N-H); 1650 (C=O)	2,51 (с, 3H, 6-CH <sub>3</sub> Py); 2,72 (с, 3H, 4-CH <sub>3</sub> Py); 5,85 (дд, 1H, J <sub>1</sub> =3,6, J <sub>2</sub> =5,3 NHCH); 7,08 (с, 1H, CH <sub>Py</sub> ); 7,15 (д, 1H, J=5,3, NHCH); 7,48 (д, 2H, J=8,5, 3-H <sub>Ar</sub> , 5-H <sub>Ar</sub> ); 7,56 (д, 2H, J=8,5, 2-H <sub>Ar</sub> , 6-H <sub>Ar</sub> ); 8,39 (д, 1H, J=3,6, CONH)
3г		3430 (N-H); 3400 (N-H); 1660 (C=O)	2,48 (с, 3H, 6-CH <sub>3</sub> Py); 2,55 (с, 3H, 4-CH <sub>3</sub> Py); 6,43 (дд, 1H, J <sub>1</sub> =4,2, J <sub>2</sub> =6,9, NHCH); 7,04 (с, 1H, CH <sub>Py</sub> ); 7,22 (д, 1H, J=6,9, NHCH); 7,55 (дд, 1H, J <sub>1</sub> =7,7, J <sub>2</sub> =1,5, 4-H <sub>Ar</sub> ); 7,67 (д, 1H, J=7,7, 6-H <sub>Ar</sub> ); 7,71 (дд, 1H, J <sub>1</sub> =7,7, J <sub>2</sub> =1,5, 5-H <sub>Ar</sub> ); 7,87 (д, 1H, J=7,7, 3-H <sub>Ar</sub> ); 8,44 (д, 1H, J=4,2, CONH)
3д		3360 (N-H); 3180 (N-H); 1660 (C=O)	2,63 (с, 3H, 6-CH <sub>3</sub> Py); 3,33 (с, 3H, 4-CH <sub>3</sub> Py); 3,75, 3,77, 3,92 (три с, по 3H, Ph(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ); 6,02 (дд, 1H, J <sub>1</sub> =2,6, J <sub>2</sub> =5,9, NHCH); 6,71 (д, 1H, J=6,0, NHCH); 6,78, 7,12 (оба д, по 1H, J=8,7, 5-CH <sub>Ar</sub> , 6-CH <sub>Ar</sub> ); 7,06 (с, 1H, CH <sub>Py</sub> ); 7,89 (д, 1H, J=4,0, CONH)
3е		3290 (N-H); 3180 (N-H); 1650 (C=O)	2,56 (с, 3H, 6-CH <sub>3</sub> Py); 3,33 (с, 3H, CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ); 3,75, 3,77, 3,91 (три с, по 3H, Ph(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ); 4,76 (дд, 2H, J <sub>1</sub> =13,6, J <sub>2</sub> =13,0, CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ); 6,05 (дд, 1H, J <sub>1</sub> =2,8, J <sub>2</sub> =4,0, NHCH); 6,81, 7,11 (оба д, по 1H, J=8,7, 5-CH <sub>Ar</sub> , 6-CH <sub>Ar</sub> ); 6,93 (д, 1H, J=4,1, NHCH); 7,25 (с, 1H, H <sub>Py</sub> ); 7,99 (д, 1H, J=2,5, CONH)
3ж		3360 (N-H); 3240 (N-H); 1650 (C=O)	2,52 (с, 3H, 6-CH <sub>3</sub> Py); 2,64 (с, 3H, 4-CH <sub>3</sub> Py); 3,75, 3,90 (оба с, по 3H, Ph(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 6,01 (дд, 1H, J <sub>1</sub> =2,1, J <sub>2</sub> =6,1, NHCH); 6,03, 6,05 (два с, по 1H, OCH <sub>2</sub> O); 6,59 (д, 1H, J=6,1, NHCH); 6,75 (с, 1H, 6-CH <sub>Ar</sub> ); 7,08 (с, 1H, H <sub>Py</sub> ); 7,98 (д, 1H, J=2,1, CONH)
4а		3190 (N-H); 1660 (C=O)	2,56 (с, 3H, 6-CH <sub>3</sub> Py); 2,93 (с, 3H, 4-CH <sub>3</sub> Py); 7,21 (с, 1H, CH <sub>Py</sub> ); 7,57 (дд, 2H, J <sub>1</sub> =7,3, J <sub>2</sub> =1,4, 3-H <sub>Ar</sub> , 5-H <sub>Ar</sub> ); 7,61 (м, 1H, 4-H <sub>Ar</sub> ); 8,21 (д, 1H, J=7,3, 2-H <sub>Ar</sub> , 6-H <sub>Ar</sub> ); 12,98 (с, 1H, CONH)



4б		3130 (N-H); 1650 (C=O)	2,63 (с, 3H, 6-CH <sub>3</sub> Py); 3,52 (с, 3H, CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ); 5,30 (с, 2H, CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ); 7,47 (с, 1H, CH <sub>Py</sub> ); 7,60 (м, 3H, 3-H <sub>Ar</sub> , 4-H <sub>Ar</sub> , 5-H <sub>Ar</sub> ); 8,22 (д, 2H, J=7,1, 2-H <sub>Ar</sub> , 6-H <sub>Ar</sub> ); 13,03 (с, 1H, CONH)
4в		3070 (N-H); 1660 (C=O)	2,61 (с, 3H, 6-CH <sub>3</sub> Py); 2,74 (с, 3H, 4-CH <sub>3</sub> Py); 7,30 (с, 1H, H <sub>Py</sub> ); 7,79 (д, 2H, J=8,5, 3-CH <sub>Ar</sub> , 5-CH <sub>Ar</sub> ); 8,18 (д, 2H, J=8,5, 2-CH <sub>Ar</sub> , 6-CH <sub>Ar</sub> ); 13,04 (уш. с, 1H, CONH)
4г		3170 (N-H); 1680 (C=O)	2,61 (с, 3H, 6-CH <sub>3</sub> Py); 2,75 (с, 3H, 4-CH <sub>3</sub> Py); 7,30 (с, 1H, H <sub>Py</sub> ); 7,85 (дд, 1H, J <sub>1</sub> =7,7, J <sub>2</sub> =1,5, 4-H <sub>Ar</sub> ); 7,92 (д, 1H, J=7,7, 6-H <sub>Ar</sub> ); 7,97 (дд, 1H, J <sub>1</sub> =7,7, J <sub>2</sub> =1,5, 5-H <sub>Ar</sub> ); 8,17 (д, 1H, J=7,7, 3-H <sub>Ar</sub> ); 13,53 (уш. с, 1H, CONH)
4д		3180 (N-H); 1660 (C=O)	2,61 (с, 3H, 6-CH <sub>3</sub> Py); 2,92 (с, 3H, 4-CH <sub>3</sub> Py); 3,83, 3,87, 3,89 (три с, по 3H, Ph(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ); 7,01, 7,58 (оба д, по 1H, J=8,8, 5-CH <sub>Ar</sub> , 6-CH <sub>Ar</sub> ); 7,30 (с, 1H, H <sub>Py</sub> ); 12,45 (уш. с, 1H, CONH)
4е		3130 (N-H); 1650 (C=O)	2,62 (с, 3H, 6-CH <sub>3</sub> Py); 3,50 (с, 3H, CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ); 3,83, 3,87, 3,89 (три с, по 3H, Ph(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ); 5,31 (с, 2H, CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ); 7,00, 7,58 (оба д, по 1H, J=8,7, 5-CH <sub>Ar</sub> , 6-CH <sub>Ar</sub> ); 7,30 (с, 1H, H <sub>Py</sub> ); 12,40 (уш. с, 1H, CONH)
4ж		3170 (N-H); 1680 (C=O)	2,60 (с, 3H, 6-CH <sub>3</sub> Py); 2,90 (с, 3H, 4-CH <sub>3</sub> Py); 3,78 (с, 3H, Ph-OCH <sub>3</sub> -2); 4,01 (с, 3H, Ph-OCH <sub>3</sub> -5); 6,01 (с, 2H, OCH <sub>2</sub> O); 7,08 (с, 1H, Ph-CH-6); 7,29 (с, 1H, CH <sub>Py</sub> ); 12,40 (уш. с, 1H, NH)

### Экспериментальная часть

ИК спектры получены на приборе Specord IR-75 при комнатной температуре в вазелиновом масле. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H регистрировали на спектрометре Bruker DRX-500 с рабочей частотой 500,13 МГц в DMSO-D<sub>6</sub>, внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ выполнен на С,Н,N-анализаторе Carlo-Erba (модель 1106). Хроматографирование проводилось на пластинах Silufol UV-254. Температуры плавления измерялись в стеклянных капиллярах на приборе ПТП и не корректировались.

**2-(2,3,4-Триметоксифенил)-7-метил-9-метоксиметил-1,2,3,4-тетра-гидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-4-он 3е.**

Пример 1. 2,3,4-Триметоксибензальдегид **2г** массой 0,82 г (4,18 ммоль) при нагревании растворяют в 35 мл толуола, вносят несколько кристалликов *n*-толуолсульфокислоты и 1 г (3,98 ммоль) 3-амино-6-метил-4-метоксиметил-тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамида **1б**. Раствор кипятят 30 ч с насадкой Дина-Старка (контроль методом ТСХ, элюент толуол-этанол, 2:1). Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают толуолом и сушат на воздухе. Продукт перекристаллизовывают из смеси EtOH-DMF при соотношении растворителей 1:1. Выход 0,83 г (49%).

Пример 2. Реакция проводится аналогично примеру 1 с той лишь разницей, что в качестве растворителя использован абсолютный этанол. Объем этанола – 50 мл. Реакцию ведут до тех пор, пока по ТСХ не прекращаются видимые изменения. Выход соединения **3е**, полученного в данных условиях, - 1,19 г (70 %).

Пример 3. Реакция проводится аналогично примеру 1 с той лишь разницей, что в качестве растворителя использована смесь этанол-ДМФА при объемном соотношении растворителей 1:1. Объем растворителя – 25 мл. Реакцию ведут до тех пор, пока по ТСХ не прекращаются видимые изменения. Выход соединения **3е**, полученного в данных условиях, - 1,28 г (75 %).

1,2,3,4-Тетрагидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-оны **3д,ж**, 3,4-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-оны **4а-в** и смесь соединений **3г** и **4г** получают аналогично.

**2-(4,7-диметоксибензо[1,3]диоксол-5-ил)-7,9-диметил-3,4-дигидро-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-он 4ж**. Раствор 0,5 г (1,21 ммоль) 2-(4,7-диметоксибензо[1,3]диоксол-5-ил)-7,9-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-он **3ж**, синтезированного по методике, описанной в примере 3, кипятят в течение 15 минут в смеси растворителей *i*-PrOH-DMF (объемное соотношение 1:3).

Реакционную массу охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом и сушат на воздухе. Выход – 0,18 г (36%).

3,4-Дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-оны **4д,е**  
 полученные из соответствующих 1,2,3,4-  
 тетрагидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]-пиримидин-4-онов **3д,е**  
 аналогично. Выход соединения **4д**, синтезированного по данной методике, составляет 39%, а дигидропиримидинона **4е** – 40%.

### Литература

1. Peinador C. A Convenient synthesis of some new pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]-pyrimidine derivatives with potential biological activity / Peinador C., Ojea V., Quintela J.M. // *J. Heterocyclic Chem.* – 1992. – V. 29. – P. 1693-1702.
2. Quintela J.M. Synthesis and antiallergic activity of pyridothienopyrimidines / Quintela J.M., Peinador C., Veiga C., Gonzalez L., Botana L.M., Alfonso A., Riguera R. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* – 1998. – N. 6. – P. 1911-2925.
3. Bakhite E. A. Synthesis and antimicrobial activity of some new pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidine derivatives / Bakhite E.A., Abdel-Rahman A.E., Al-Taifi E.A. // *Phosphour, Sulfur, and Silicon.* – 2004. – V. 179. – P. 513-520.
4. Bakhite E. A. Synthesis of novel pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidines, pyrido[3'',2'':4',5']thieno[3',2':4,5]pyrimido[1,6-*a*]benzimidazoles and related fused systems / E.A. Bakhite, A.G. Al-Sehemi, Y. Yamada // *J. Heterocyclic Chem.* – 2005. – V. 42. – P. 1069-1077.
5. Mohamed O.S. Studies on the synthesis of some new cyanopyridine-thione and thieno-[2,3-*b*]pyridine derivatives / Mohamed O.S., Al-Taifi E.A., El-Emary T.I., Bakhite E. A. // *Phosphour, Sulfur, and Silicon.* – 2007. – V. 182. – P. 1061-1082.
6. Al-Sehemi A. G. Synthesis and Reactions of some new heterocyclic compounds containing cycloalka[e]thieno[2,3-*b*]pyridine moiety / Al-Sehemi A.G., Bakhite E.A. // *Journal of the Chinese Chemical Society.* – 2005. – V. 52. – P. 975-985.
7. Bousquet E. Sintesis ed attivita analgesia di derivati pirido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]-pyrimidin-4(3H)-oni 3-sostituiti / Bousquet E., Romeo G., Guerrera F., Caruso A., Amico-Roxas M. // *Farmaco.* – 1985. – V. 40. – N. 11. – P. 869-874.
8. Костенко Е.С. Синтез и антибактериальная активность 3,4-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-онов / Костенко Е.С., Кайгородова Е.А., Сердюченко И.В., Терехов В.И., Конюшкин Л. Д. // *Хим-фарм. журн.* – 2008. – Том 42. – № 9. – С. 37-39.
9. Костенко Е.С. Синтез и антибактериальная активность 2-гетарилтетрагидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-онов / Костенко Е.С., Евсин М.И., Терехов В.И., Кайгородова Е.А., Васецкая Е.П. // *Труды КубГАУ* – 2014. — № 9 (49). – С. 45-48.
10. Dave C.G. Synthesis and biological activity of pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidines / Dave C.G., Shah P.R., Shah A.B. // *J. Indian Chem. Soc.* – 1989. – V. 66. – P. 48-50.
11. Патент 2241002 РФ. 2004. МПК 7 C07D495/12. 1,2,3,4-Тетрагидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-оны – антитоксические гербициды гормонального действия 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты / Василенко В.К., Осипова А.А., Кайгородова Е.А., Ненько Н.И., Крапивин Г.Д., Исакова Л.И., Стрелков В.Д.

12. Костенко Е.С. Рострегулирующая активность 3-амино-3,4-дигидропиридо-[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-онов / Костенко Е.С., Леошко И.Е., Макарова Н.А., Барчукова А.Я., Кайгородова Е.А. // Химия биологически активных веществ. – Саратов: Изд-во «КУБиК», 2012.

13. Кайгородова, Е.А. Синтез замещенных 2-алкил(арил)тио-3-цианопиридинов и 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов / Кайгородова Е.А., Конюшкин Л.Д., Михайличенко С.Н., Василин В.К., Кульневич В.Г. // Химия гетероциклических соединений. – 1996. – № 10. – С. 1432-1437.

### References

1. Peinador C. A Sonvenient synthesis of some new pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidine derivatives with potential biological activity / Peinador C., Ojea V., Quintela J.M. //

J. Heterocyclic Chem. – 1992. – V. 29. – P. 1693-1702.

2. Quintela J.M. Synthesis and antiallergic activity of pyridothienopyrimidines / Quintela J.M., Peinador C., Veiga C., Gonzalez L., Botana L.M., Alfonso A., Riguera R. // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 1998. – N. 6. – P. 1911-2925.

3. Bakhite E. A. Synthesis and antimicrobial activity of some new pyrido-[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidine derivatives / Bakhite E.A., Abdel-Rahman A.E., Al-Taifi E.A. // Phosphour, Sulfur, and Silicon. – 2004. – V. 179. – P. 513-520.

4. Bakhite E. A. Synthesis of novel pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidines, pyrido-[3',2':4,5]thieno[3',2':4,5]pyrimido[1,6-*a*]benzimidazoles and related fused systems / E.A. Bakhite, A.G. Al-Sehemi, Y. Yamada // J. Heterocyclic Chem. – 2005. – V. 42. – P. 1069-1077.

5. Mohamed O.S. Studies on the synthesis of some new cyanopyridine-thione and thieno-[2,3-*b*]pyridine derivatives / Mohamed O.S., Al-Taifi E.A., El-Emary T.I., Bakhite E. A. // Phosphour, Sulfur, and Silicon. – 2007. – V. 182. – P. 1061-1082.

6. Al-Sehemi A. G. Synthesis and Reactions of some new heterocyclic compounds containing cycloalka[e]thieno[2,3-*b*]pyridine moiety / Al-Sehemi A.G., Bakhite E.A. // Journal of the Chinese Chemical Society. – 2005. – V. 52. – P. 975-985.

7. Bousquet E. Sintesis ed attivita analgesia di derivati pirido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4(3H)-oni 3-sostituiti / Bousquet E., Romeo G., Guerrera F., Caruso A., Amico-Roxas M. //Farmaco. – 1985. – V. 40. – N. 11. – P. 869-874.

8. Kostenko E.S. Sintez i antibakterial'naja aktivnost' 3,4-digidropirido-[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-онов / Kostenko E.S., Kajgorodova E.A., Serdjuchenko I.V., Terehov V.I., Konjushkin L. D. // Him-farm. zhurn. – 2008. – Tom 42. – № 9. – S. 37-39.

9. Kostenko E.S. Sintez i antibakterial'naja aktivnost' 2-getariltetragidropirido[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-онов / Kostenko E.S., Evsin M.I., Terehov V.I., Kajgorodova E.A., Vaseckaja E.P. // Trudy KubGAU – 2014. — № 9 (49). – S. 45-48.

10. Dave C.G. Synthesis and biological activity of pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidines / Dave C.G., Shah P.R., Shah A.B. // J. Indian Chem. Soc. –1989. – V. 66. – P. 48-50.

11. Patent 2241002 RF. 2004. MPK 7 S07D495/12. 1,2,3,4-Tetragidropirido[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-оны – antidoty gerbicida gormonal'nogo dejstvija 2,4-

dihlorfenoksiuksusnoj kisloty / Vasilin V.K., Osipova A.A., Kajgorodova E.A., Nen'ko N.I., Krapivin G.D., Isakova L.I., Strelkov V.D.

12. Kostenko E.S. Rostregulirujushhaja aktivnost' 3-amino-3,4-digidropirido-[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4-onov/ Kostenko E.S., Leoshko I.E., Makarova N.A., Barchukova A.Ja., Kajgorodova E.A. // Himija biologicheski aktivnyh veshhestv. – Saratov: Izd-vo «KUBiK», 2012.

13. Kajgorodova, E.A. Sintez zameshennyh 2-alkil(aril)tio-3-cianopiridinov i 3-aminotieno[2,3-b]piridinov / Kajgorodova E.A., Konjushkin L.D., Mihajlichenko S.N., Vasilin V.K., Kul'nevich V.G. // Himija geterociklicheskih soedinenij. – 1996. – № 10. – S. 1432-1437.