

Органічна хімія

УДК 547.859

СИНТЕЗ ТІЄНО[2,3-*d*][1,3]ОКСАЗИНІВ ЯК ПРЕКУРСОРІВ 3-*N*-АЛКІЛ ТІЄНО[2,3-*d*]ПІРИМІДИНІВ ЗІ СТЕРИЧНО УТРУДНЕНИМ АТОМОМ НІТРОГЕНУ

О. Шийка, Н. Походило, М. Обушак

*Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна,
e-mail: shiyka.olya@gmail.com*

Одержано ряд заміщених тієнооксазинів, які досліджено в реакціях циклотрансформацій (рециклізацій) для конструювання 3-*N*-алкіл тієнопіримідинів зі стерично утрудненим атомом нітрогену.

Ключові слова: 2-амінотієфени, реакція Гевальда, тієно[2,3-*d*][1,3]оксазин, тієно[2,3-*d*]піримідин.

Піримідини з анельованими п'ятичленими циклами є біоістерними попередниками пуринових основ, природних гетероциклічних сполук, які беруть участь у важливих фізіологічних процесах. Практично всі агоністи їхніх рецепторів, що синтезовані дотепер, структурно пов'язані з пуриновими основами. Можливість поєднання тієфенового та піримідинового фрагментів в одній конденсованій гетеросистемі спонукала до інтенсивних досліджень цього класу сполук [1, 2]. Зокрема, тієнопіримідини виявляють різноманітну біологічну дію: протизапальну [3], протимікробну [4], є антагоністами $\alpha 1$ -адренорецепторів [5], антагоністами CD40 і протипухлинними агентами [6], інгібіторами TGase 2 (тканинна трансглутаміназа) [7], цитотоксичними агентами, селективними для p21-дефіцитних клітин [8], високоефективними 5-НТ1А і 5-НТ1В антагоністами [9], інгібіторами некроптозису [10], інгібіторами реплікації ВІЛ [11], анальгетиками [12], запобігають руйнуванню хрящів у разі захворювань суглобів [13] та в інших терапевтичних цілях [14].

Деякі похідні тієнопіримідинів використовують у техніці як нові іонофори в полівінілової сенсорній мембрані для ураніл-іонів, а також як флуоресцентні барвники для визначення біомолекул. Нещодавно досліджено можливість використання тієнопіримідинів як освіжувальних і охолоджувальних агентів [15].

Зазначимо, що похідні тієнопіримідинів є привабливими об'єктами дослідження, оскільки існують різні підходи до конструювання піримідинового циклу взаємними трансформаціями аміно- та карбонільної груп у тієфенах [1, 2]. Це робить їх доступним класом сполук для вивчення властивостей.

Відомо також, що тієнооксазини виявляють протипухлинну, протимікробну, радіозахисну активності [16].

Вихідним реагентом у синтезі заміщених тієнопіримідинів став 2-амінотіофен **3**, одержаний за допомогою мультикомпонентної реакції Гевальда [18] фенолоцтового альдегіду **2** з етиловим естером ціаноцтової кислоти **1** (схема 1):

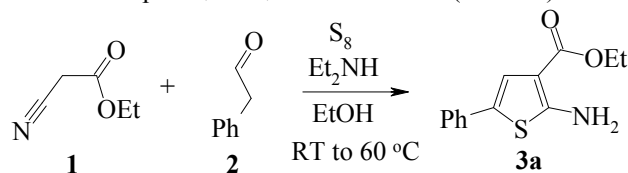
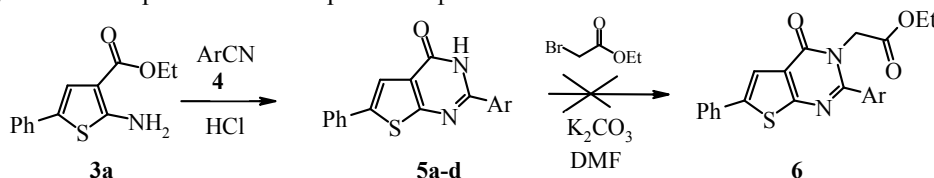


Схема 1. Синтез 2-амінотіофену реакцією Гевальда

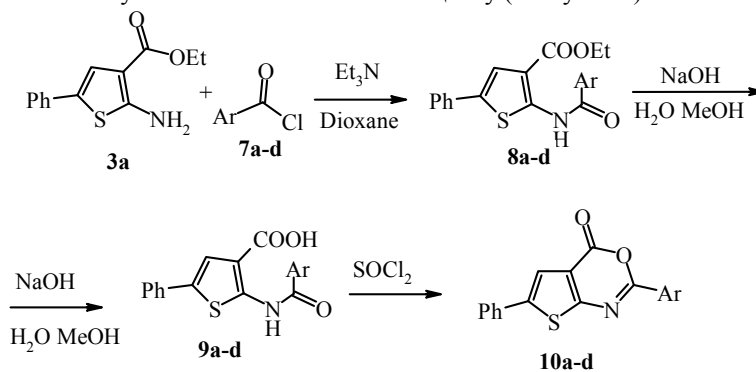
З використанням відомого синтетичного підходу, що передбачає приєднання аміно групи в тіофені **3** до нітрильної в **4** з подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією [1], одержано арилзаміщені тієнопіримідини **5** з високими виходами (схема 2). Однак провести реакцію алкілювання такого субстрату етиловим естером бромцтової кислоти з утворенням похідних **6** не вдалось, що, швидше за все, зумовлене стеричним та електронним ефектами.



Ar = Ph (a), 2-MeC₆H₄ (b), 3-MeC₆H₄ (c), 4-MeC₆H₄ (d)

Схема 2. Одержання арилзаміщених тієнопіримідинів

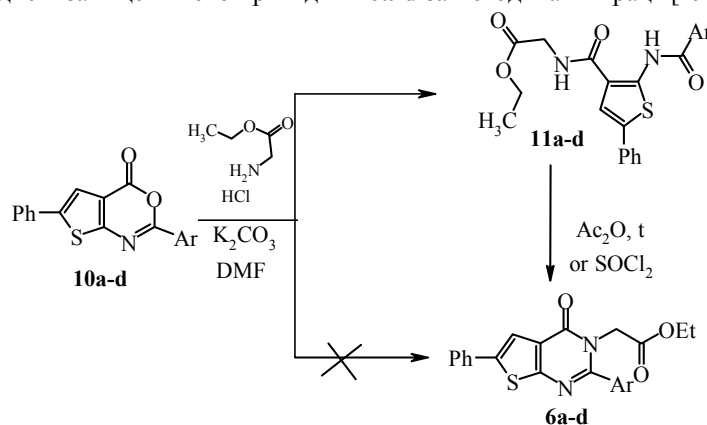
Ми спробували синтезувати цільові тієнопіримідини **6** альтернативним способом з використанням оксазинових похідних. Для цього взаємодією амінотіофену з відповідними хлорангідрідами бензойних кислот **7** в умовах реакції ацилювання одержано аміди **8** (схема 3). Після гідролізу естерної групи в цих сполуках отримали кислоти, які під дією тіонілхлориду кількісно перетворюються в тієнооксазинів системи з арильним замісником у положенні 2 оксазинового циклу (сполуки **10**).



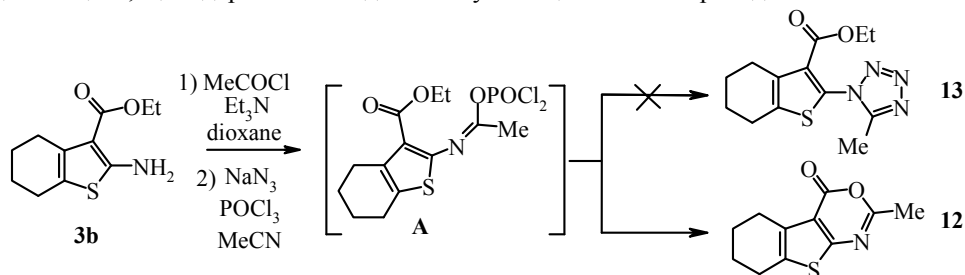
Ar = Ph (a), 2-MeC₆H₄ (b), 3-MeC₆H₄ (c), 4-MeC₆H₄ (d)

Схема 3. Одержання тієнооксазинів **10a-c**

Спроба синтезу цільового тієнопіримідину **6** дією гідрохлориду естеру гліцину на оксазини **10** призводила до розкриття циклу та утворення нециклічного діаміду **11** (схема 4). Проте нециклічні похідні **11a-d** можна легко перетворити у відповідні стерично утруднені заміщені тієнопіримідини **6a-d** за методиками праць [19, 20].

Схема 4. Синтез тієнопіримідинів **6**

Крім того, неочікуваним було утворення тієнооксазину **12** (схема 5) в разі спробі одержати 1,5-дизаміщений тетразол **13** (як прекурсор заміщених тієнопіримідинів) реакцією ацилювання амініотієну **3b** хлорангідридом з подальшою взаємодією з POCl_3 і натрій азидом в ацетонітрилі. У цьому випадку відбувалась конкурентна внутрішньомолекулярна циклізація інтермедиату **A**, результатом чого було утворення оксазину **12**. Проте в реакційному середовищі утворювались смолисті речовини, що утруднило виділення продукту **12**. Одержаний оксазин **12** можна перетворити в тієнопіримідин взаємодією з амінами та подальшою циклізацією, що відкриває шлях до синтезу заміщених тієнопіримідинів.

Схема 5. Конкурентна реакція утворення оксазину **12**

Отже, з'ясовано, що метод синтезу тієнопіримідинів через оксазинові похідні дає змогу одержувати їхні стерично утруднені похідні з високими виходами та відкриває нові можливості для молекулярного дизайну тієнооксазинів та тієнопіримідинів.

Експериментальна частина. Спектри ЯМР ^1H записували на приладі Bruker з робочою частотою 400 МГц, розчинник DMSO-d_6 . Хімічні зміщення (δ , м.ч.) наведено стосовно сигналу ТМС. Для всіх сполук отримано задовільні значення елементного аналізу (С,Н,Н).

Етиловий естер 2-аміно-5-феніл-тіофен-3-карбонової кислоти 3a. До розчину 57 мл (0,5 моль) ціанооцтового естеру в 200 мл етанолу додають 16,0 г (0,5 моль) сірки, 16,0 г (0,5 моль) фенілоцтового альдегіду і докrapують 52 мл (0,5 моль) діетиламіну так, щоб температурна реакційної суміші не перевищувала 40°C . Після завершення докrapування суміш перемішують за кімнатної температури 2–3 год та залишають на ніч. Реакційну суміш охолоджують, утворений осад відфільтровують промивають етанолом і висушують. Вихід продукту **3a** становить 74 %. Спектр ^1H ЯМР: δ 7,42–7,33 (м, 4Н, Ph+4-Н_{тіофен}), 7,29 (т, $J = 7,7$ Гц, 2Н, Ph), 7,09–7,18 (м, 2Н, NH_2), 4,22 (к, $J = 7,1$ Гц, 2Н, CH_2), 1,34 (т, $J = 7,1$ Гц, 3Н, CH_3). MS, m/z: 248 ($\text{M}^+ + 1$). $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$, обчислено/знайдено: С 63,14/63,19; Н 5,30/5,37; N 5,66/5,71. Константи узгоджуються з літературними даними [18].

Загальна методика одержання заміщених 3H-тієно[2,3-d]піримідин-4-он 5a-d.

До розчину аміну **3a** (0,005 моль) в 25 мл діоксану, насиченого HCl, додають нітрил **4** (0,005 моль) та кип'ятять протягом дня. Суміш охолоджують, упарюють у вакуумі надлишок розчинника та розводять водою. Одержаний розчин підлужнюють до нейтрального рН, утворений осад відфільтровують, промивають етанолом і висушують.

2,6-дифеніл-3H-тієно[2,3-d]піримідин-4-он 5a. Вихід 82 %; Спектр ^1H ЯМР: δ 12,79 (с, 1Н, NH), 8,16 (д, $J = 7,3$ Гц, 2Н, Ph), 7,86 (с, 1Н, 4-Н_{тіофен}), 7,79 (д, $J = 7,4$ Гц, 2Н, Ph), 7,64 – 7,52 (м, 3Н, Ph), 7,47 (т, $J = 7,6$ Гц, 2Н, Ph), 7,40 (т, $J = 7,2$ Гц, 1Н, Ph). MS, m/z: 305 ($\text{M}^+ + 1$). $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$, обчислено/знайдено: С 71,03/71,14; Н 3,97/4,03; N 5,26/5,32. Константи узгоджуються з літературними даними [21, 22].

6-феніл-2-п-толіл-3H-тієно[2,3-d]піримідин-4-он 5d. Вихід 85 %; Спектр ^1H ЯМР: δ 12,70 (с, 1Н, NH), 8,07 (д, $J = 6,9$ Гц, 2Н, Ar), 7,83 (с, 1Н, 4-Н_{тіофен}), 7,78 (д, $J = 7,1$ Гц, 2Н, Ph), 7,47 (т, 2Н, Ph), 7,41–7,32 (м, 3Н, Ph+Ar), 2,39 (с, 3Н, CH_3). MS, m/z: 319 ($\text{M}^+ + 1$). $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$, обчислено/знайдено: С 71,67/71,78; Н 4,43/4,51; N 8,80/8,91. Константи узгоджуються з літературними даними [22].

Виходи сполук **5b**, **5c** становлять 80 та 83 %, відповідно.

Загальна методика одержання етилових естерів 2-(R-бензоїламіно)-5-феніл-тіофен-3-карбонових кислот 8a-d.

Амін **3a** 1,25 г (5 ммоль) розчиняють у 10 мл діоксану, додають 0,7 мл Et_3N і 0,05 моль відповідного хлорангідриду **7** за кімнатної температури. Нагрівають суміш до кипіння і витримують 1 год, охолоджують, розводять 50 мл води. Осад кристалізують з ізопропілового спирту та отримують чистий амід **8**.

Етиловий естер 2-(2-метил-бензоїламіно)-5-феніл-тіофен-3-карбонової кислоти 8b. Вихід 89 %. Спектр ^1H ЯМР: δ 11,46 (с, 1Н, NH), 7,66 (д, $J = 7,5$ Гц, 1Н, Ar), 7,61 (д, $J = 7,5$ Гц, 2Н, Ph), 7,49 – 7,44 (м, 2Н, 4-Н_{тіофен}+Ar), 7,39–7,32 (м, 4Н, Ph+Ar), 7,27 (т, $J = 7,3$ Гц, 1Н, Ph), 4,35 (к, $J = 6,8$ Гц, 2Н, CH_2), 2,57 (с, 3Н, CH_3), 1,40 (т, $J = 6,9$ Гц, 3Н, CH_3). MS, m/z: 366 ($\text{M}^+ + 1$). $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$, обчислено/знайдено: С 69,02/69,12; Н 5,24/5,35; N 3,83/3,91.

Етиловий естер 2-(3-метил-бензоїламіно)-5-феніл-тіофен-3-карбонової кислоти 8c. Вихід 92 %. Спектр ^1H ЯМР: δ 11,88 (с, 1H, NH), 7,75–7,71 (м, 2H, 4- $\text{H}_{\text{тіофен}} + \text{Ar}$), 7,59 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H, Ph), 7,50 – 7,42 (м, 3H, Ar), 7,38 (т, $J = 7,4$ Гц, 2H, Ph), 7,26 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H, Ph), 4,39 (к, $J = 6,9$ Гц, 2H, CH_2), 2,48 (с, 3H, CH_3), 1,43 (т, $J = 7,0$ Гц, 3H, CH_3). MS, m/z: 366 ($\text{M}^+ + 1$). $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$, обчислено/знайдено: C 69,02/69,10; H 5,24/5,31; N 3,83/3,88.

Етиловий естер 2-(4-метил-бензоїламіно)-5-феніл-тіофен-3-карбонової кислоти 8d. Вихід 90 %. Спектр ^1H ЯМР: δ 11,80 (с, 1H, NH), 7,85 (д, $J = 7,7$ Гц, 2H, Ar), 7,59 (д, $J = 7,4$ Гц, 2H, Ph), 7,44 (с, 1H, 4- $\text{H}_{\text{тіофен}}$), 7,40 – 7,35 (м, 4H, Ar+Ph), 7,27 (т, $J = 7,3$ Гц, 1H, Ph), 4,41 (к, $J = 6,9$ Гц, 2H, CH_2), 2,45 (с, 3H, CH_3), 1,43 (т, $J = 7,0$ Гц, 3H, CH_3). MS m/z: 366 ($\text{M}^+ + 1$). $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$, обчислено/знайдено: C 69,02/69,11; H 5,24/5,28; N 3,83/3,89.

Вихід сполуки **8a** становить 92 %.

Загальна методика одержання 2-(R-бензоїламіно)-5-феніл-тіофен-3-карбонових кислот 9a-d.

До розчину 3,7 г (0,1 моль) естеру **8** в 50 мл EtOH доливають розчин 0,4 г NaOH в 18 мл H_2O та залишають на ніч. Кип'ятять 12 год, упарюють у вакуумі етанол та промивають розчин солі дихлорметаном. Підкислюють розчин хлоридною кислотою, осад кислоти **9** відфільтровують, за потреби кристалізують з ізопропілового спирту. Одержують кислоти **9a-d** з виходами 83–87 %.

2-(2-Метил-бензоїламіно)-5-феніл-тіофен-3-карбонова кислота 9b. Вихід 87 %. Спектр ^1H ЯМР: δ 13,27–12,65 (ш.с., 1H, COOH), 11,66 (с, 1H, NH), 7,66 (с, 1H, 4- $\text{H}_{\text{тіофен}}$), 7,65 – 7,58 (м, 2H, Ph), 7,49–7,43 (м, 2H, Ar), 7,44 (д, $J = 7,3$ Гц, 2H, Ph), 7,41–7,31 (м, 2H, Ar), 7,26 (т, $J = 7,3$ Гц, 1H, Ph), 2,57 (с, 3H, CH_3). MS, m/z: 338 ($\text{M}^+ + 1$). $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$, обчислено/знайдено: C 67,64/67,71; H 4,48/4,56; N 4,15/4,19.

2-(3-Метил-бензоїламіно)-5-феніл-тіофен-3-карбонова кислота 9c. Вихід 88 %. Спектр ^1H ЯМР: δ 13,37–12,68 (ш.с., 1H, COOH), 12,15 (с, 1H, NH), 7,77 (с, 1H, 4- $\text{H}_{\text{тіофен}}$), 7,73 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H, Ar), 7,61 (д, $J = 7,4$ Гц, 2H, Ph), 7,48–7,42 (м, 3H, Ar), 7,38 (т, $J = 7,5$ Гц, 2H, Ph), 7,25 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H, Ph), 2,54 (с, 3H, CH_3). MS, m/z: 338 ($\text{M}^+ + 1$). $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$, обчислено/знайдено: C 67,64/67,72; H 4,48/4,55; N 4,15/4,20.

2-(4-Метил-бензоїламіно)-5-феніл-тіофен-3-карбонова кислота 9d. Вихід 87 %. Спектр ^1H ЯМР: δ 13,95–12,66 (ш.с., 1H, COOH), 12,11 (с, 1H, NH), 7,84 (д, $J = 7,5$ Гц, 2H, Ar), 7,61 (д, $J = 7,8$ Гц, 2H, Ph), 7,48 (с, 1H, 4- $\text{H}_{\text{тіофен}}$), 7,41–7,35 (м, 4H, Ar+Ph), 7,27 (т, $J = 6,8$ Гц, 1H, Ph), 2,45 (с, 3H, CH_3). MS, m/z: 338 ($\text{M}^+ + 1$). $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$, обчислено/знайдено: C 67,64/67,69; H 4,48/4,50; N 4,15/4,21.

Вихід сполуки **9a** становить 86 %.

Загальна методика одержання 2-(R-феніл)-6-феніл-тієно[2,3-d][1,3]оксазин-4-онів 10a-d.

До 2,5 г кислоти **9** додають 5 мл тіоніл хлориду та нагрівають під час кипіння 3–5 год. Упарюють залишок тіоніл хлориду та одержують оксазин **10** кількісно.

2,6-Дифеніл-тієно[2,3-d][1,3]оксазин-4-он 10a. Вихід 97 %. Спектр ^1H ЯМР: δ 8,16 (д, $J = 7,4$ Гц, 2H, Ph), 7,94 (с, 1H, 4- $\text{H}_{\text{тіофен}}$), 7,80 (д, $J = 7,4$ Гц, 2H, Ph), 7,73–7,64 (м, 2H, Ph), 7,63–7,55 (м, 1H, Ph), 7,47 (т, $J = 7,4$ Гц, 2H, Ph), 7,41 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H, Ph). MS, m/z: 306 ($\text{M}^+ + 1$). $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$, обчислено/знайдено: C 70,80/70,87; H 3,63/3,69; N 4,59/4,63.

6-Феніл-2-о-толїл-тієно[2,3-*d*][1,3]оксазин-4-он 10b. Вихід 98 %. Спектр ^1H ЯМР: δ 8,01 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H, Ar), 7,77 (с, 1H, 4-Н_{тієфен}), 7,69 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H, Ph), 7,46–7,41 (м, 3H, Ar+Ph), 7,38–7,31 (м, 3H, Ar+Ph), 2,70 (с, 3H, Me). MS, m/z: 320 ($\text{M}^+ + 1$). $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$, обчислено/знайдено: C 71,45/71,52; H 4,10/4,16; N 4,39/4,43.

6-Феніл-2-м-толїл-тієно[2,3-*d*][1,3]оксазин-4-он 10c. Вихід 97 %. Спектр ^1H ЯМР: δ 8,03–7,89 (м, 2H, Ar), 7,76 (с, 1H, 4-Н_{тієфен}), 7,69 (д, $J = 7,4$ Гц, 2H, Ph), 7,45–7,34 (м, 5H, Ph+Ar), 2,45 (с, 3H, Me). MS, m/z: 320 ($\text{M}^+ + 1$). $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$, обчислено/знайдено: C 71,45/71,49; H 4,10/4,15; N 4,39/4,44.

6-Феніл-2-п-толїл-тієно[2,3-*d*][1,3]оксазин-4-он 10d. Вихід 98 %. Спектр ^1H ЯМР: δ 8,11 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H, Ar), 7,77 (с, 1H, 4-Н_{тієфен}), 7,71 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H, Ph), 7,44 (т, $J = 7,5$ Гц, 2H, Ph), 7,37–7,33 (м, 3H, Ph+Ar), 2,45 (с, 3H, Me). MS, m/z: 320 ($\text{M}^+ + 1$). $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$, обчислено/знайдено: C 71,45/71,54; H 4,10/4,15; N 4,39/4,47.

Загальна методика одержання етилових естерів {2-(*R*-бензоїламіно)-5-феніл-тієфен-3-карбоніл]-аміно} оцтової кислоти 11a-d.

До суспензії 0,34 г K_2CO_3 та 0,15 г (2 ммоль) етилового естеру гідрохлориду гліцину **9** в 5 мл дихлорметану, охолодженої до 0 °С, додають під час інтенсивного перемішування 0,32 г (1 ммоль) оксазину **8** та залишають за умов перемішування на ніч. Кип'ять 5 год, розчиняють у воді та підкисляють хлоридною кислотою. Осад промивають водою та одержують чистий продукт з виходом 80–85 %.

Етиловий естер [2-(бензоїламіно)-5-феніл-тієфен-3-карбоніл]-аміно] оцтової кислоти 11a. Вихід 81 %. Спектр ^1H ЯМР: δ 13,18 (с, 1H, NH), 8,90 (с, 1H, NH), 7,98 (д, $J = 6,7$ Гц, 2H, Ph), 7,90 (с, 1H, 4-Н_{тієфен}), 7,65–7,55 (м, 5H, Ph), 7,40 (т, $J = 7,5$ Гц, 2H, Ph), 7,26 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H, Ph), 4,20 (к, $J = 6,9$ Гц, 2H, OCH_2), 4,05 (д, $J = 4,9$ Гц, 2H, CH_2), 1,31 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H, CH_3). MS, m/z: 409 ($\text{M}^+ + 1$). $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, обчислено/знайдено: C 64,69/64,75; H 4,94/4,99; N 6,86/6,91.

Виходи сполук **11b-d** становлять 80, 81, 79 %, відповідно.

2-Метил-5,6,7,8-тетрагідро-4*H*-бензо[4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]оксазин-4-он 12.

Амін **3b** 1,13 г (5 ммоль) розчиняють у 10 мл діоксану, за охолодження додають 0,7 мл Et_3N і докрапають 0,05 моль ацилхлориду. Суміш витримують 1 год, охолоджують, розводять 20 мл води. Осад відфільтровують та кристалізують зі спирту. Одержаний осад розчиняють у 15 мл ацетонітрилу та докапають 2,5 мл POCl_3 . Суміш кип'ять 10 год. Ацетонітрил та надлишок POCl_3 упарюють під вакуумом, залишок нейтралізують насиченим розчином NaHCO_3 . Осад відфільтровують та кристалізують зі спирту. Вихід 41 %. Спектр ^1H ЯМР: δ 2,84–2,86 (м, 2H, CH_2), 2,77–2,79 (м, 2H, CH_2), 2,42 (с, 3H, CH_3), 1,84–1,87 (м, 4H, CH_2). MS, m/z: 222 ($\text{M}^+ + 1$). $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$, обчислено/знайдено: C 59,71/59,85; H 5,01/5,07; N 6,33/6,36. Константи узгоджуються з літературними даними [23].

1. Litvinov V. P. The chemistry of thienopyrimidines // Adv. Heterocycl. Chem. 2006. Vol. 92. P. 83–143.
2. Huang Y., Doemling A. The Gewald multicomponent reaction // Mol. div. 2011. Vol. 15. P. 3–33.
3. Alagarsamy V., Vijayakumar S., Raja Solomon V. Synthesis of 2-mercapto-3-substituted-5,6-dimethylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones as new analgesic, anti-inflammatory agents // Biomed. Pharmacother. 2007. Vol. 61. N 5. P. 285–291.

4. Pat. US 2009/0274655 A1; United States; 2-Carboxy thiophene derivates as antiviral agents / R. M. Grimes (US), C. D. Hartley (US), J. E. Mordaunt (US), P. Shah (US), M. J. Slater (US), G. V. White (US); Cor. Address Glaxosmithkline corporate intellectual property, Pub.Date Nov.5, 2009; Date: May 14, 2009.
5. Meyer M. D., Altenbach R. J., Basha F. Z. et al. Structure-activity studies for a novel series of tricyclic substituted hexahydrobenz[e]isoindole α 1A adrenoceptor antagonists as potential agents for the symptomatic treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH) // J. Med. Chem. 2000. Vol. 43. N 8. P. 1586–1603.
6. Pat. US 7,618,633 B2; United States; Antibodies that bind CD40 and methods of treating cancer and enhancing immune responses / V. Bedian, R. P. Gladue, J. Corvalan, X.-J. Jia, X. Feng; Assignees: Amgen Fremont Inc., Fremont, CA (US); Pfizer Inc.; Patent Date: Nov. 17, 2009.
7. Carroll W. A., Sippy K. B., Esbenshade T. A. et al. Two Novel and Potent 3-[(o-Methoxyphenyl)piperazinylethyl]-5-phenylthieno[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-diones Selective for the α 1D Receptor // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001. Vol. 11. N 9. P. 1119–1121.
8. Jennings L. D., Kincaid S. L., Wang Y. D. et al. Parallel synthesis and biological evaluation of 5,6,7,8-tetrahydrobenzothieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3H)-one cytotoxic agents selective for p21-deficient cells // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005. Vol. 15. N 21. P. 4731–4735.
9. Kling A., Lange U. E. W., Mack H. et al. Synthesis and SAR of highly potent dual 5-HT1A and 5-HT1B antagonists as potential antidepressant drugs // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005. Vol. 15. N 24. P. 5567–5573.
10. Wang K., Li J., Degterev A., Hsu E. et al. Structure–activity relationship analysis of a novel necroptosis inhibitor, Necrostatin-5 // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007. Vol. 17. N 5. P. 1455–1465.
11. Pat. US 2009/0281124 A1; United States; 4-Cyanophenylamino-substituted bicyclic heterocyclic compounds as HIV inhibitors / J.-L. Girardet, Z. Hong, S. Shaw, Y.-H. Koh; Assignee: Ardea Biosciences, Costa Mesa, CA (US); Filed: Jul. 16, 2009; Pub. Date: Nov. 12, 2009.
12. Santagati N.A., Caruso A., Cutuli V. M. et al. Synthesis and phamacological evaluation of thieno[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dione and 5H-pyrimido[5,4-*b*]indol-2,4-dione derivatives // Farmaco. 1995. Vol. 50. N 10. P. 689–695.
13. Panico A., Cardile V., Santagati A. et al. Thienopyrimidine derivatives prevent cartilage destruction in articular disease // Farmaco. 2001. Vol. 56. N 12. P. 959–964.
14. El-Baih F. E. M., Al-Blowy H.A.S., Al-Hazimi H.M. Synthesis of Some Thienopyrimidine Derivatives // Molecules. 2006. Vol. 11. P. 498–513.
15. Pat. US 7,615,560 B2, Date of patent: Nov. 10,2009; Thienopyrimidine as cooling agents / A. J. Foster, C.P.E. van der Logt, A. Lourbakos, E. W. Tareilus; Assignee: Conopco, Inc., Englewood Cliffs, NJ (US); Appl. N.: 11/791,268; PCT Filed: Nov. 7, 2005, Prior Publication Data US 2008/0170999 A1 Jul. 17, 2008.
16. Pat. RF 1282510; Замещенные 1,2-дигидро-5-морфолино-4H-пирано 4,3 пиридо[2,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиримидин-8(9H)-он или [9,11]оксазин-8-он, обладающие антибактериальным действием / Оганян Ш.Г., Тер-Захарян Ю.З., Вартанян С.А., Мирзоян Г.В., Норавян А.С., Пароникян Е.Г., 1995, N 26, 290 (in Russian); Chem. Abstr. 1996. Vol. 125, 86672.

17. *Ghorab M. M., Nassar O. M., Hassan A. Y.* Synthesis of Some Sulfur Containing Tetrahydrobenzo[*b*]Thieno(Pyridines, Quinolines, Oxazines and Pyrimidines) as Possible Radioprotective and Antineoplastic Agents // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* 1998. Vol. 134. P. 57.
18. *Gewald K., Schinke E., Bottcher H.* 2-Amino-thiophene aus methylenaktiven nitrilen, carbnylverbindungen und schwefel // *Chem. Ber.* 1966. Vol. 99. P. 94–100.
19. *Shemchuk L. A., Levashov D.V., Al-Asri Jamil M.* et al. Studying the Grignard reaction of quinazolinone derivatives containing an ester group // *Журн. орган. та фарм. хімії.* 2011. Т. 9. Вип. 3. С. 36–39.
20. *Amr A. E-G. E., Sherif M.H., Assy M.G.* et al. Antiarrhythmic, serotonin antagonist and antianxiety activities of novel substituted thiophene derivatives synthesized from 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-Nphenylbenzo[*b*]thiophene-3-carboxamide // *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45. N 12. P. 5935–5942.
21. *Bogolubsky A.V., Ryabukhin S.V., Plaskon A. S.* et al. Dry HCl in Parallel Synthesis of Fused Pyrimidin-4-ones // *J. Comb. Chem.* 2008. Vol. 10. P. 858–862.
22. *Ried W., Gieße R.* Neue 4-Hydroxy-thieno[2,3-*d*]-und -thieno[3,2-*d*]pyrimidine // *Liebigs Ann. Chem.* 1968. Vol. 713. P. 143–148.
23. *Player M., Sowell W.* Preparation of fused 1,3-oxazine-2,4-diones as potential antitumor agents // *J. Het. Chem.* 1995. Vol. 32. P. 1537–1540.

**SYNTHESIS OF THIENO[2,3-*d*][1,3]OXAZINES
AS 3-*N*-ALKYL THIENO[2,3-*d*]PYRIMIDINES PRECURSORS WITH
STERICALLY HINDERED NITROGEN ATOM**

O. Shyyka, N. Pokhodylo, M. Obushak

*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla & Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine,
e-mail: shyyka.olya@gmail.com*

A number of substituted thienooxazines were obtained in quantitative yields and tested in cyclotransformation (re-cyclization) reactions to form 3-*N*-alkyl thieno[2,3-*d*]pyrimidines with sterically hindered Nitrogen atom. Gewald 2-aminothiophenes were used as starting material for thienooxazine preparation. It was found that *N*-alkyl thienopyrimidines with aryl substituent couldn't be obtained *via* an alkylation reaction with bromoacetic acid ethyl ester. Moreover, instead of such thienopyrimidines with sterically hindered Nitrogen atom, non-cyclic diamides were isolated after the treatment of thienooxazines with amino-acetic acid ethyl ester. This study provides not only a new approach to the construction of substituted thieno[2,3-*d*]pyrimidines and thieno[2,3-*d*][1,3]oxazines, but also allows to use data in medical chemistry for drug discovery.

Key words: 2-aminothiophene, Gewald reaction, thieno[2,3-*d*][1,3]oxazine, thieno[2,3-*d*]pyrimidine.

**СИНТЕЗ ТИЕНО[2,3-*d*][1,3]ОКСАЗИНОВ КАК ПРЕКУРСОРОВ 3-*N*-АЛКИЛ
ТИЕНО[2,3-*d*]ПИРИМИДИНОВ СО СТЕРИЧЕСКИ ЗАТРУДНЕННЫМ
АТОМОМ АЗОТА**

О. Шийка, Н. Походило, Н. Обушак

*Львовский национальный университет имени Ивана Франко,
ул. Кирилла и Мефодия, 6, 79005 Львов, Украина,
e-mail: shiyka.olya@gmail.com*

Получено ряд замещенных тиенооксазинов, которые исследованы в реакциях циклотрансформаций (рециклизаций) для конструирования 3-*N*-алкил тиено[2,3-*d*]пиримидинов со стерически затрудненным атомом азота.

Ключевые слова: 2-аминотиофен, реакция Гевальда, тиено[2,3-*d*][1,3]оксазин, тиено[2,3-*d*]пиримидин.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2013

Прийнята до друку 19.12.2013