

О'ЗБЕКИСТОН RESPUBLIKASI FANLAR АКАДЕМИЯСИ
АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN

**О'ЗБЕКИСТОН
КИМУО
ЖУРНАЛИ**

**УЗБЕКСКИЙ
ХИМИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**UZBEK
CHEMICAL
JOURNAL**

Издается с января 1957 г. по 6 номеров в год

4 / 2022

ТАШКЕНТ – 2022

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.735'854.218.07:542.924

А. У. БЕРДИЕВ, И. С. ОРТИКОВ, Б. Ж. ЭЛМУРАДОВ

РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ 4-ХЛОРО-5,6,7-ТРИГИДРОЦИКЛОПЕНТА[4,5] ТИЕНО[2,3-*d*]ПИРИМИДИНА С НЕКОТОРЫМИ ВТОРИЧНЫМИ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМИ АМИНАМИ

Институт химии растительных веществ АН РУз, E-mail: 4bdugani@gmail.com

Дата поступления 29.06.2022

Реферат. *Предпосылки проблемы.* В последние годы идентифицированы новые лекарственные вещества, в том числе производные конденсированного тиено[2,3-*d*]пиримидина. Важно получить новые их производные с помощью органического синтеза, определить их биологическую активность для создания лекарственных средств.

Цель. Синтез 4-хлоро-5,6,7-тригидроциклопента[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидина и на его основе - реакция нуклеофильного обмена с вторичными аминами, определить факторы, влияющие на реакцию и оптимальные условия реакции.

Методология. Использованы методы органического синтеза для создания новых производных 4-хлоро-5,6,7-тригидроциклопента[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидина. Строение синтезированных веществ подтверждено методами ИК-, ¹H ЯМР-спектроскопии.

Научная новизна. На основе 4-хлоро-5,6,7-тригидроциклопента[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидина были синтезированы 4-пиперидино-5,6,7-тригидроциклопента[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин, 3-(5,6,7-тригидроциклопента-[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8Н-1,5-метанопиридо-[1,2-*a*][1,5]ди-азоцин-8-он, 4-морфолино-5,6,7-тригидроциклопента[4,5]тиено [2,3-*d*]пиримидины.

Полученные данные. Были синтезированы 4-хлоро-5,6,7-тригидроциклопента [4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин и новые вещества на его основе с высоким выходом. Проанализированы их ИК-, ¹H и ¹³C ЯМР-спектры, доказано их соответствие предложенной структуре.

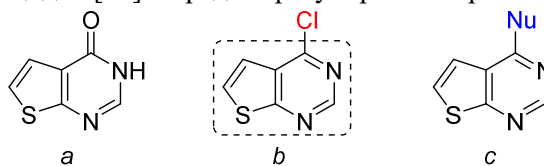
Ключевые слова: тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-он, 3,5,6,7-тетрагидро-4Н-циклопента[4,5] тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-он, 4-хлоро-5,6,7-тригидроциклопента[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин, фосфор оксихлорид, триэтиламин, цитизин, пиперидин, морфолин, ¹H ЯМР - спектроскопия.

Особенности:

- эфир 2-амино-5,6-дизамещенной тиофен карбоновой кислоты,
- реакцией Гевальда синтезирован 5,6-дизамещенный тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-он.
- проведен синтез 4-хлоро-5,6,7-тригидроциклопента[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидина.
- реакции нуклеофильного замещения с различными вторичными аминами
- определены факторы, влияющие на реакцию и оптимальные условия реакции.
- строение подтверждено методами ИК-, ¹H ЯМР-спектроскопии.

Введение. Хорошо известно, что соединения, содержащие в составе тиофеновый цикл, обладают биологической активностью. Особое значение имеет высокая фармакологическая и биологическая активность производных тиено[2,3-*d*]пиримидина, полученных на основе конденсации тиофенового кольца с пиримидиновым кольцом. В последние годы было обнаружено, что многие тиенопиримидины проявляют различную активность. Это можно узнать из публикуемых статей. Многие из их производных являются потенциально биологически активными веществами, проявляющие терапевтическую активность, как обезболевающую [1], противомикробную [2,3] и противовирусную [4], противовоспалительную [5], противодиабетическую [7]. Они также синтезируются в качестве анти-

оксиданта [8], средства против злокачественных опухолей (рака) [2,9-10], антидепрессантов, антигипертензивных средств [11], гербицидов [12] и средств регулирования роста растений [13].



Наличие в молекуле тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-она атомов азота в N-1 и N-3 положениях, а в C-4 нескольких активных реакционных центров, таких как карбонильная группа, способствует проявлению двух или нескольких реакционных способностей с точки зрения реакций нуклеофильного и электрофильного замещения. Особенно соединения, содержащие в молекуле атомы галогенов, в частности соединения ряда тиено[2,3-*d*]пиримидина, содержащие хлор в 4-положении, обладают активной реакционной способностью (building blocks) (*b*), и на их основе реакцией нуклеофильного замещения можно синтезировать множество новых веществ.

Методы и материалы. Растворители: хлороформ, гексан, циклогексан, бензол, этиловый спирт, метиловый спирт были высушены и очищены согласно литературе [14]. ИК-спектры соединений были получены с помощью спектрометра ИК-Фурье система 2000 фирмы Перкина-Эльмера, на таблетках KBr, ^1H ЯМР-спектры были получены при рабочей частоте 400 МГц на UNITY – 400⁺ (внутренний стандарт ГМДС, шкала- δ) в растворах дейтерохлороформа (CDCl_3), диметилсульфоксида ($\text{DMSO-}D_6$), пиридин- D_5 ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$), тонкослойную хроматографию проводили на пластинках «Sorbfil» (Россия) и «Whatman® UV-254» (Германия), в качестве элюентов использовали бензол:метанол – 5:1, бензол:ацетон – 3:1. Температура плавления синтезированных веществ определена на приборах «Voetius» (Германия) и «MEL-TEMP» (США).

*2-Амино-4,5,6-тригидроциклопента[*b*]тиофен-3-этилкарбоксилат (1).*

В круглодонную колбу, емкостью 100 мл налили 3.55 мл (3.36 г, $\rho=0.95$ г/мл, 0.04 моль) циклопентанона, 4.25 мл (4.52 г, $\rho=1.06$ г/мл, 0.04 моль) цианоуксусного эфира, 1.408 г (0.044 моль) серы, 12 мл этилового спирта и перемешивали на магнитной мешалке. Затем по каплям добавили 4.0 мл (3.2 г, 0.044 моль) диэтиламина и реакционную смесь нагревали в водяной бане при температуре 45-50°C в течение 7 часов. Смесь оставили на сутки в холодильнике, затем разбавили 100 мл дистиллированной воды и перемешивали с помощью механической мешалки в течение 3 часов. Полученный осадок отфильтровали, промыли водой и высушили. В итоге получили 7.1 г вещества 1 (85%). Температура плавления $T_{\text{плав}}=88-90^\circ\text{C}$ (циклогексан), $R_f=0.70$ (система бензол:метанол – 5:1).

*3,5,6,7-Тетрагидро-4Н-циклопента[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-он (2).*

В круглодонную колбу, емкостью 100 мл налили 4.22 г (20 ммоль) 2-амино-4,5,6-тригидроциклопента[*b*]тиофен-3-этилкарбоксилата (1) и 10 мл (11.3 г, $\rho=1.13$ г/мл, 0.24 моль) формамида. К колбе подсоединили обратный холодильник и нагревали в масляной бане при температуре 130-140°C в течение 4 часов. Смесь охладил до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровали, промыли водой, высушили. Полученный продукт перекристаллизовали в этаноле и получили 3.27 г (85%) вещества 2. Температура плавления $T_{\text{плав}}=216-218^\circ\text{C}$ (этанол), $R_f=0.36$ (система бензол:метанол – 5:1).

*4-Хлоро-5,6,7-тригидроциклопента[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин (3).*

В одногорловую круглодонную колбу емкостью 100 мл налили 0.96 г (5 ммоль) 3,5,6,7-тетрагидро-4Н-циклопента[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-она (2), 7 мл оксихлорида фосфора (POCl_3), 1 мл триэтиламина. Реакционную смесь нагревали в масляной бане с обратным холодильником, при температуре 105-110°C в течение 4 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Обратный холодильник поменяли на прямой холодильник, непрореагировавший POCl_3 из реакционной смеси перегнали. Оставшийся твердый осадок растворяли в 40 мл бензола. Раствор промывали 15%-ным (50мл) раствором аммиака, затем чистой водой. В промытую и отделенную бензолом часть раствора добавили сульфат натрия (Na_2SO_4) и оставили на ночь. Na_2SO_4 отфильтровали, бензол перегнали. В результате получили белое кристаллическое вещество (3) 0.9 г. Температура плавления $T_{\text{плав}}=103-104^\circ\text{C}$ (этанол). $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2\text{S}$, $R_f=0.89$ (система бензол:ацетон – 3:1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3.19 – 3.13 (м, 2H, $J=3.16$), 3.09 – 3.04 (м, 2H, $J=3.06$), δ 2.57 – 2.49 (м, 2H, $J=2.54$), δ 8.70 (с, 1H).

*4-Пиперидино-5,6,7-тригидроциклопента[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин (4).*

В 50 мл круглодонную колбу налили 0.22 г (0.001 моль) 4-хлоро-5,6,7-тригидроциклопента[4,5]-тиено[2,3-*d*]пиримидина (3), 0.3 мл (0.255 г, 0.003 моль, $\rho=0.862$ г/мл) пиперидина, 0.5 мл триэтиламина и 10 мл этанола. Колбу, подсоединенную к обратному холодильнику,

нагревали в водяной бане в течение 6 часов. Реакционную смесь охладили, выпавший осадок промыли, высушили при комнатной температуре и получили 0.22 г (86%) продукта (4). $T_{\text{плавл}}=113-114^{\circ}\text{C}$ (этанол). $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}$, $R_f=0.77$ (система бензол:метанол – 5:1). ^1H ЯМР (400 МГц, Пиридин- D_5): 1.41-1.54 (6H, м, 3CH_2 – 3',4',5', кольцо пиперидина), 2.10-2.17 (2H, м, 6- CH_2), 2.72-2.78 (4H, т-т, 5,7- CH_2), 3.38-3.41 (4H, т, $J=3,4$, 2 CH_2 – кольцо пиперидина в положении 2 и 6, кольцо пиперидина), 8.66 (1H, с, 2-Н). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3690 (C–H арил), 2944, 2844 (для CH_2 групп), 1543 (4-C=N), 1522 (2-C=N), 1255 (C–N), 1274 (C–N, пиридин), 1268 (C–N, пиперидин), 788 (C–S–C).

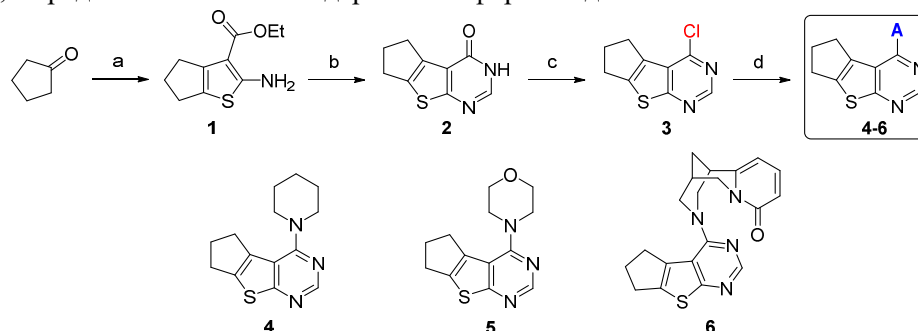
4-Морфолино-5,6,7-тригидроциклопента[4,5]тиено[2,3-d]пиридин (5).

В круглодонную колбу емкостью 50 мл налили 0.22 г (0.001 моль) 4-хлоро-5,6,7-тригидроциклопента[4,5] тиено[2,3-d] пиридина (3), 0.3 мл (0.303 г, 0.003 моль, $\rho=1.01$ г/мл) пиперидина, 0.5 мл триэтиламина и 10 мл этанола. Колбу с обратным холодильником нагревали в водяной бане в течение 6 часов. Реакционную смесь охладили, выпавший осадок отфильтровали, промыли водой, высушили при комнатной температуре и получили 0.22 г (88%) продукта (6). $T_{\text{плавл}}=90-92^{\circ}\text{C}$ (этанол). $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}$, $R_f=0.73$ (система бензол:метанол – 5:1). ^1H ЯМР (400 МГц, Пиридин- D_5): 2.11-2.18 (2H, м, 6- CH_2 , кольцо циклопентана), 2.73-2.76 (4H, т, $J=2.74$, 5,7- CH_2 , кольцо циклопентана), 3.49-3.52 (4H, т, $J=3.50$, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$, кольцо морфолина), 3.76-3.78 (4H, т, $J=3.77$, $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$ кольцо морфолина), 8.66 (1H, с, 2-C–H). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 2954, 2851 (для CH_2 групп), 1544 (4-C=N), 1527 (2-C=N), 1263 (C-N), 1352 (C–N, пиридин), 1115 (C–N–C), 981 (C–O–C), 790 (C–S–C).

3-(5,6,7-тригидроциклопента[4,5]тиено[2,3-d]пиридин-4-ил)-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8Н-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]ди-азоцин-8-он (6).

В круглодонную колбу емкостью 50 мл налили 0.44 г (0,002 мол) 2Н-4-хлоро-5,6,7-тригидроциклопента[4,5] тиено[2,3-d]пиридина (3), 0.6 г (0.0031 моль) цитизина, 0.4 мл триэтиламина, 10 мл бензола, подсоединили обратный холодильник и нагревали в водяной бане в течение 6 часов. Оставили на ночь при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровали. Осадок промывали вначале 5%ным раствором NaOH, затем водой 3 раза, высушили при комнатной температуре, получили 0.53 г (73%) вещества (5). $T_{\text{плавл}}=238-240^{\circ}\text{C}$ (этанол). $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}$, $R_f=0.42$ (система бензол:метанол – 5:1). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3466 (C–H арил), 2979-2947 (для CH_2 групп), 1644 (C=O), 1533 (C=C), 1480 (4-C=N), 1443, (2-C=N), 1311 (C–N), 791 (C–S–C).

Результаты и обсуждение. Трициклические тиено[2,3-d]пиридин-4-оны имеют и теоретическое и практическое значение. Среди них найдено множество биологически активных соединений, которые широко используются в медицине. В частности, определение структуры продуктов реакции 5,6-полиметилентиено[2,3-d]пиридин-4-онов и их хлор - замещенных производных в 4-положении с нуклеофильными реагентами, целенаправленный синтез перспективных веществ, создание на их основе биологически активных препаратов имеет особое значение. В рамках данной исследовательской работы и с помощью оптимизированных методов предлагаем синтез и некоторые химические превращения 4-хлоро-5,6,7-тригидро- циклопента[4,5]тиено[2,3-d]пиридина (3) в несколько этапов. Вначале реакцией Гевальда получили 2-Амино-4,5,6-тригидроциклопента[b]тиофен-3-этилкарбоксилат (1). Эта реакция считается методом мультикомпонентного синтеза 2-аминотиофеновых эфиров, при этом в присутствии природной серы (S_8) и катализатора (вторичный амин), между альфа-метиленовой группой этилового эфира цианоуксусной кислоты и карбонильной группой, в мягких условиях, при нагревании происходит реакция циклизации. В результате проведенных реакций был получен сложный эфир (1) (85%) с количественным выходом. 5,6-Дизамещенные тиено[2,3-d]пиридин-4-оны (2) получили реакцией циклизации синтезированных сложных эфиров с формамидом. Этот процесс проводят в масляной бане, при температуре 120-130 $^{\circ}\text{C}$, в течение 4 часов, в среде с избыточным содержанием формамида.



Реагенты и условия реакции: (а) этиловый эфир цианоуксусной кислоты, S_8 , диэтиламин,

этанол, 40-45^oC, 10 часов. (b) формаид, 140^oC, 4 часа; (c) оксихлорид фосфора (POCl₃), триэтиламин (ТЭА), 130^oC, 4 часа; (d) пиперидин, морфолин и цитизин, ТЭА, этанол, бензол, 80^oC, 6 часов.

Замена функциональных групп с относительно низкой реакционной активностью на группы с гораздо более высокой активностью является одним из методов, широко используемых в синтетическом органическом синтезе. Замена карбонильной группы бициклических тиено[2,3-d]пиримидин-4-онов атомом хлора позволяет проводить важные реакции синтеза, которые имеют не только фундаментальное, но и практическое значение. Более того, их (3) склонность к реакциям нуклеофильного обмена свидетельствует о том, что они являются одним из важных синтонов для современного органического синтеза. В наших последующих экспериментах в результате реакции полученных тиено[2,3-d]пиримидин-4-онов с участием третичных аминов (ТЭА) с оксихлоридом фосфора кислород карбонильной группы в 4-м состоянии был заменен атомом хлора. В этом процессе триэтиламин выполняет роль акцептора кислоты (HCl), выделяющейся в ходе реакции. Для проведения процесса в смесь вещества 2 и фосфороксихлорида (POCl₃), взятого в избыточном количестве, добавили в 1.5 эквивалентном количестве (по отношению к тиено[2,3-d]пиримидин-4-ону) триэтиламин и нагревали в течение 3 часов при температуре 105-110^oC в масляной бане. В конце реакции избыток фосфороксихлорида был полностью разделен перегонкой. Полученный твердый осадок растворили в хлороформе, его вначале обработали 15 %- ным раствором аммиака, затем дистиллированной водой. В результате проведенных процессов был синтезирован 4-хлоро-5,6,7-тригидроциклопента[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин (3) с высоким выходом (86%). Синтезированный продукт (3), как отмечалось выше, благодаря наличию атома хлора с высокой реакционной активностью в 4-положении пиримидинового кольца, позволяет проводить ему реакции с различными нуклеофильными реагентами. Тот факт, что стабильность 3-соединения в ходе наших исследований, позволяет удобно проводить с ним различные модификации. Поэтому была проведена реакция 3 со вторичными гетероциклическими аминами – пиперидином, цитизином и морфолином. Эти реакции проводили кипячением смесей: 3:пиперидин в соотношении 1:3, в 1.5 эквивалентном количестве триэтиламина, в растворе этанола в течение 5 часов; 3:цитизин в соотношении 1:1.5 в присутствии триэтиламина (1.5 экв) в растворе бензола в течение 6 часов, смесь 3:морфолин в соотношении 1:3 в присутствии триэтиламина (1.5 экв) в растворе этанола в течение 5 часов. Ход реакции проверяли методом тонкослойной хроматографии. В качестве элюэнта использовали систему бензол:метанол 5:1. В результате были получены с высоким выходом: 4-пиперидино-5,6,7-тригидроциклопента[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин (4)-86%, 4-морфолино-5,6,7-тригидроциклопента[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин (5) -88%, 3-(5,6,7-тригидроциклопента[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8Н-1,5-метанопиридо[1,2-а][1,5]ди-азоцин-8-он (6)-73% .

Таблица 1. Некоторые физико-химические константы синтезированных веществ 1-6

№	Брутто формула	*R _f	T _{плавл} , °C	Выход, %
1	C ₁₀ H ₁₃ NO ₂ S	0.70	88-90	85
2	C ₉ H ₈ N ₂ OS	0.36	216-218	85
3	C ₉ H ₇ ClN ₂ S	0.74	103-104	86
4	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ S	0.77	114-115	86
5	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ OS	0.73	90-92	88
6	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ OS	0.42	238-240	73

*Система: Бензол : метанол – 5 : 1

Строение всех полученных веществ были подтверждены полностью с помощью результатов ИК- и ¹H ЯМР-спектроскопии. В частности, в их ИК-спектрах наблюдается частота поглощения группы (N–H) в области 3328 см⁻¹ (2), две полосы поглощения двойной связи (4C=N и 2C=N) (3 и 5 соответственно) в области 1494-1552 см⁻¹ и 1480-1443 см⁻¹. Также были подтверждены частоты поглощения связи C–S–C в составе вещества (4-6) в области 788-791 см⁻¹, связи C–Cl (3) в области 827 см⁻¹.

В ¹H ЯМР-спектрах соединений (4-6) наблюдаются химические сдвиги ароматического протона (C–H) пиримидинового кольца во 2-положении однопротонного синглета в области 8.66 м.д., в области 2.10-2.18 м.д. в виде двухпротонного мультиплета (2H, м), группы (6-CH₂, кольцо циклопентана), в области 2.72–2.78 м.д. четырех протонного триплета 5- и 7- метиленовых групп (CH₂, кольцо циклопентана) в виде (4H, т, J=2.74). Кроме того, проявление сигналов в соответствующих сферах, присущих протонам пиперидина, цитизина и морфолинов, полностью доказывает структуру

синтезированных соединений.

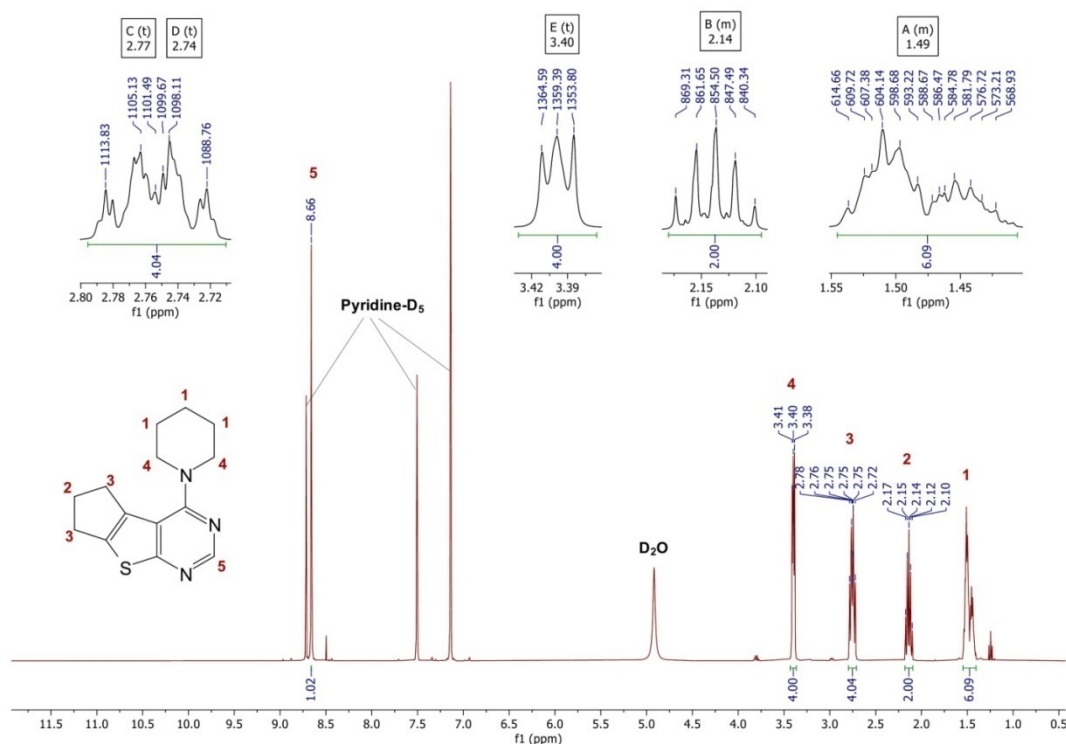


Рис. 1. ¹H ЯМР- спектр 4-вещества

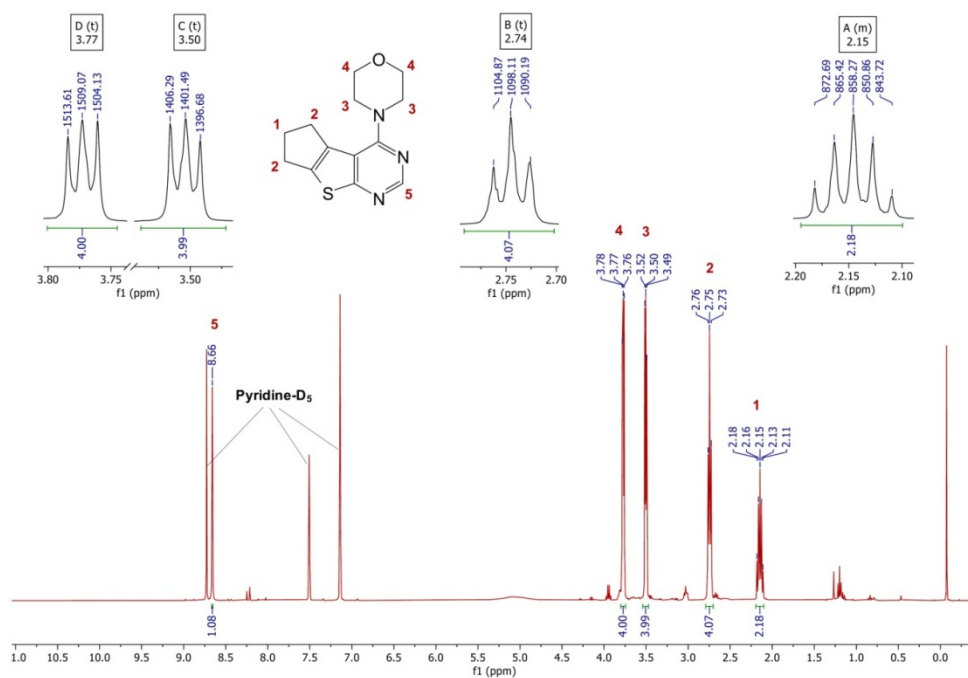


Рис. 2. ¹H ЯМР- спектр 5-вещества

Заключение. Таким образом, в результате проведенных исследований были синтезированы вещества (4-6), поддерживающие новую связь C (sp²) – N в молекуле, и которые очень важны для синтетической органической химии. Эти вещества являются важными синтонами при проведении целенаправленных синтезов. Структура синтезированных соединений была доказана с использованием современных методов физического исследования: ИК- и ¹H ЯМР - спектроскопии. Проведенные исследования являются важными научно-практическими исследованиями, направленными на определение возможности альтернативного синтеза их новых производных, определение структуры и реакционной способности, а также на создание новых биологически активных веществ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Virupakshi Prabhakar, Kondra Sudhakar Babu, LK Ravindranath and VM Dayalan. Design, synthesis of novel thieno[2,3-d] derivatives and their anti-microbial studies, *Organic & Medicinal Chem IJ* 3(4): OMCIJ.MS.ID.555618 (2017), DOI: 10.19080/OMCIJ.2017.03.555618.
2. Khurshed Bozorov, Jiang-Yu Zhao, Burkhon Elmurodov, Apar Pataer, Haji A. Aisa. Recent developments regarding the use of thieno[2,3-d]pyrimidin-4-one derivatives in medicinal chemistry, with a focus on their synthesis and anticancer properties, // *European Journal of Medicinal Chemistry* (2015), DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.08.018.
3. Elmahdy KM, Elkazak AM, Abdel Megid M, M Seada, Osama F Mohamed. Synthesis, characterization and biological evaluation of some new thieno[2,3-d]pyrimidine derivatives. *Advances in Chem* (2013), 5: 581-591.
4. Rashad AE, Ali MA Synthesis and antiviral screening of some thieno[2,3-d] pyrimidine nucleosides. *Nucleotides* (2006) 25: 17-28.
5. El-Gazzar ABA, Hussein HAR, Hafez HN Synthesis and biological evaluation of Thieno[2,3-d] pyrimidine derivatives for antiinflammatory, analgesic and ulcerogenic activity. *Acta Pharm* (2007), 57(4): 395-411.
6. Deng JF, Peng L, Zhang GC, Lan XB, Li CF, et al. The highly potent and selective dipeptidyl peptidase IV inhibitors bearing a thienopyrimidine scaffold effectively treat type 2 diabetes. *H Eur J Med Chem* (2011) 46(1): 71-76.
7. Nagaraju K, Harikrishna N, Vasu K, Rao CV Synthesis and biological activity of novel bis and mono heterocycles of thienopyrimidine derivatives. *Indo Am J Pharm Res* (2015), 5(4): 1604-1612.
8. Guo Y, Li J, Ma J, L Yu Z, Wang H, et al. Synthesis and anti-tumor activity of α aminophosphonate derivatives containing thieno[2,3-d]pyrimidines. *Chin Chem Lett* (2015), 26: 755.
9. Zhu W, Chen C, Sun C, Xu S, Wu C, et al. Design, synthesis and docking studies of novel thieno pyrimidine derivatives bearing chromone moiety as mTOR/PI3Ka inhibitors. *Eur JMed Chem* (2015), 93: 64-74.
10. Kim Y, Kim M, Park M, Tae J, Baek D, et al. Synthesis of novel dihydropyridothienopyrimidin-4,9-dione derivatives. *Molecules* (2015), 20(3): 5074-5084.
11. Liu H, Wang HQ, Liu ZJ Synthesis and herbicidal activity of novel pyrazolo [3,4-d]pyrimidin-4-one derivatives containing aryloxy phenoxy propionate moieties. *Bioorg Med Chem Lett* (2007), 17(8): 2203-2209.
12. Wang JM, Asami T, Yoshida S, Murofushi N Synthesis and biological evaluation of 5-substituted pyrimidines as potential plant growth regulators that inhibit brassinosteroids biosynthesis. *Biosci Biotechnol Biochem* (2001), 65: 817.
13. Гордон А., Форд Р. Спутник химика. Физико-химические свойства, методики. –Москва: Мир, 1976.- 541 с.
14. Erno Pretsch, Philippe Buhlmann, Martin Badertscher. *Structure Determination of Organic Compounds: Tables of Spectral Data* 4th ed. Springer Berlin Heidelberg; 4th ed. 2009 edition (March 19, 2009), 452 p.

А. У. Бердиев, И. С. Ортиков, Б. Ж. Элмуродов

4-ХЛОРО-5,6,7-ТРИГИДРОЦИКЛОПЕНТА[4,5]ТИЕНО[2,3-*d*] ПИРИМИДИННИНГ БАЪЗИ ИККИЛАМЧИ ГЕТЕРОЦИКЛИК АМИНЛАР БИЛАН НУКЛЕОФИЛ АЛМАШИНИШ РЕАКЦИЯЛАРИ

Реферат. *Муаммонинг келиб чиқиши.* Охирги йилларда кўплаб янги доривор синтетик моддалар аниқланмоқда, жумладан конденсирланган тиено[2,3-*d*]пиримидин ҳосилалари. Доривор воситалар яратиш учун замонавий органик синтез усуллари ёрдамида янги ҳосилаларни олиш, уларнинг биологик фаолликларини аниқлаш муҳимдир.

Ишининг мақсади. 4-Хлоро-5,6,7-тригидроциклопента[4,5]тиено[2,3-*d*] пиримидин синтези ва унинг асосида иккиламчи аминлар билан нуклеофил алмашилиш реакциялари, реакцияга таъсир этувчи омилларни ва реакциянинг оптимал шароитини аниқлаш.

Методология. 4-Хлоро-5,6,7-тригидроциклопента[4,5]тиено[2,3-*d*] пиримидин янги ҳосилаларини яратиш учун органик синтез усуллари қўлланилди. Синтез қилинган моддаларнинг тузилиши – ИҚ ва ^1H ЯМР-спектроскопия таҳлиллари орқали исботланди.

Илмий янгилиги. 4-Хлоро-5,6,7-тригидроциклопента[4,5]тиено[2,3-*d*] пиримидин асосида 4-пиперидино-5,6,7-тригидроциклопента[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин, 3-(5,6,7-тригидроциклопента[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8Н-1,5-метанопиридо-[1,2-*a*][1,5]ди-азоцин-8-он, 4-морфолино-5,6,7-тригидроциклопента[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидинлар синтез қилинди.

Олинган натижалар. 4-хлоро-5,6,7-тригидроциклопента [4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин ва улар асосида юкори унум билан янги моддалар синтез қилинди. Уларнинг ИҚ-, ¹Н ва ¹³С ЯМР-спектрлари таҳлил қилинди ва уларнинг таклиф этилган тузилишга мос экани исботланди.

Калит сўзлар: тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-он, 3,5,6,7-Тетрагидро-4Н-циклопента[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-он, 4-хлоро-5,6,7-тригидроциклопента[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин, фосфор оксихлорид, триэтиламин, цитизин, пиперидин, морфолин, ¹Н ЯМР-спектроскопия.

Хусусиятлари:

- 2-амино-5,6-диалмашинган тиофен карбон кислота эфири;
- Гевальд реакцияси орқали 5,6-диалмашинган тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-он синтез қилинган;
- 4-хлоро-5,6,7-тригидроциклопента[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин синтези амалга оширилган;
- турли хил иккиламчи аминлар билан нуклеофил алмашиниш реакциялари;
- реакцияга таъсир этувчи омиллар ва реакциянинг оптимал шароитлари аниқланган;
- тузилишлар ИҚ ва ¹Н ЯМР-спектроскопия таҳлиллари орқали исботланган.

A. U. Berdiev, I. S. Ortikov, B. Zh. Elmuradov

NUCLEOPHILIC SUBSTITUTION REACTIONS OF 4-CHLORO-5,6,7-TRIHYDROCYCLOPENT[4,5]THIENO[2,3-D]PYRIMIDINE WITH SOME SECONDARY HETEROCYCLIC AMINES

Abstract. Background. In recent years, new medicinal substances have been identified, including derivatives of condensed thieno[2,3-*d*]pyrimidine. It is important to obtain their new derivatives using organic synthesis, to determine their biological activity for the creation of medicines.

Purpose: synthesis of 4-chloro-5,6,7-trihydrocyclopenta[4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidine and based on it - the reaction of nucleophilic exchange with secondary amines, to determine the factors affecting the reaction and the optimal reaction conditions.

Methodology. Methods of organic synthesis were used to create new derivatives of 4-chloro-5,6,7-trihydrocyclopenta[4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidine. The structure of the synthesized substances was confirmed by IR and ¹H NMR spectroscopy.

Originality. Based on 4-chloro-5,6,7-trihydrocyclopenta[4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidine, 4-piperidino-5,6,7-trihydrocyclopenta[4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidine, 3-(5,6,7-trihydrocyclopenta-[4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8H-1,5-methanopyrido-[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-one, 4-morpholino-5,6,7-trihydrocyclopenta[4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidines.

Findings. 4-Chloro-5,6,7-trihydrocyclopenta [4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidine and new compounds based on it were synthesized in high yield. Their IR, ¹H, and ¹³C NMR spectra were analyzed and their compliance with the proposed structure was proved.

Key words: thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-one, 3,5,6,7-tetrahydro-4H-cyclopenta[4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-one, 4-chloro-5,6,7-trihydrocyclopenta[4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidine, phosphorus oxychloride, triethylamine, cytosine, piperidine, morpholine, ¹H NMR spectroscopy.

Highlights:

- ester of 2-amino-5,6-disubstituted thiophene carboxylic acid,
- 5,6-disubstituted thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-one was synthesized by the Gewald reaction.
- the synthesis of 4-chloro-5,6,7-trihydrocyclopenta[4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidine was carried out.
- nucleophilic substitution reactions with various secondary amines
- the factors influencing the reaction and the optimal reaction conditions are determined.
- structure confirmed by IR, ¹H NMR spectroscopy.

Содержание

Физическая химия

- С. Н. Расулова, У. Н. Рузиев, В. П. Гуро, Х. Т. Шарипов, З. А. Набиева, Е. Т. Сафаров. Сравнение процессов содового и аммиачного выщелачивания огарка промышленного продукта молибденового. Часть 2 3
- И. А. Бахромов, Н. Т. Каттаев, Х. И. Акбаров, О. Н. Рузимурадов. Синтез нового графитового нитрида углерода и фотокаталитические свойства 9

Неорганическая химия

- Г. А. Сайдуллаева, М. К. Аскарова, Б. С. Закиров, Б. Х. Кучаров, М. Б. Эшпулатова. Исследование взаимного влияния компонентов в водной системе, включающей нитрат кальция и ацетат моноэтаноламиний 15
- Э. С. Хусанов, Ж. С. Шукуров, О. Ж. Хамидов, А. С. Тогашаров. Растворимость компонентов в системе ацетат карбамид-моноэтаноламин-вода 20
- М. Х. Фазилова, Ш. Б. Хасанов, У. К. Алимов, Д. У. Ибрагимов, С. Р. Садуллаев. Реологические свойства расплава микроэлементсодержащего азотного удобрения 26
- Ф. М. Юсупов, В. П. Гуро, Ш. Дж. Шамсиев, С. К. Юсупов, Ж. Х. Курбанов, А. А. Кучаров. Извлечение метилдиэтаноламина из флегмы Мубарекского газоперерабатывающего завода 34
- М. Н. Казакова, З. Р. Кадырова. Арватенские магматические породы - перспективное сырьё для получения базальтового волокна 39
- А. А. Ахмаджонов, З. Р. Кадырова. Перспективные кварцевые пески новых месторождений Узбекистана для получения стекломатериалов 43
- Н. А. Улашева, Б. Х. Кучаров, А. У. Эркаев, Б. С. Закиров, Р. Н. Ким. Изучение сокристаллизации йодида калия в кристаллах поваренной соли с применением физико-химических методов анализа 48
- Д. О. Обиджонов, Н. Р. Зокирова, Ф. Б. Хайриев, М. В. Йулбарсова, А. У. Эркаев, Б. Х. Кучаров, Б. С. Закиров. Исследование процесса получения жидких удобрений 54

Органическая химия

- А. У. Бердиев, И. С. Ортиков, Б. Ж. Элмурадов. Реакции нуклеофильного замещения 4-хлоро-5,6,7-тригидроциклопента[4,5] тиено[2,3-d]пиримидина с некоторыми вторичными гетероциклическими аминами 59
- А. Ж. Джураев., А. Д. Матчанов, И. Н. Чулиев, Р. С. Эсанов, М. И. Асраров. Синтез некоторых производных 3-ацетоксиглицирретовой кислоты и их влияние на перекисное окисление липидов 66
- Ж. А. Абдурахманов, Ш. А. Шомуротов, О. Р. Ахмедов, Ж. А. Хабибуллаев, А. С. Тураев. Изучение особенности перманганатного окисления декстрана 73

Юбилей

- Посвящается к 80-летию Тухтаева Сайдирахла Тухтаевича 79