

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI FANLAR AKADEMIYASI
АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN

**O'ZBEKISTON
KIMYO
JURNALI**

**УЗБЕКСКИЙ
ХИМИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**UZBEK
CHEMICAL
JOURNAL**

Издается с января 1957 г. по 6 номеров в год

3 / 2023

ТАШКЕНТ – 2023

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.735; 547.791.8

¹А. У. БЕРДИЕВ, ¹М. М. МИРСОДИКОВ, ²И. С. ОРТИКОВ, ¹Б. Ж. ЭЛМУРАДОВ СИНТЕЗ НОВЫХ ГИБРИДНЫХ МОЛЕКУЛ ТИЕНОПИРИМИДИН- БЕНЗОТРИАЗОЛА

¹Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз, ул. Мирзо Улугбека – 77, Ташкент, 100170, Узбекистан, E-mail: 4bdugani@gmail.com, ²Андижанский государственный педагогический институт

Дата поступления 05.07.2023

Реферат. *Предпосылки проблемы.* В производстве гибридных лекарственных средств используется принцип гибридных блоков молекул. Интерес представляют процессы соединения фрагментов с биологической активностью – тиенопиримидина и бензотриазола, синтез и изучение их структуры.

Цель работы. Реакция нуклеофильного замещения 5,6-дизамещенного 4-хлортиено[2,3-d]пиримидина с 1H-1,2,3-бензотриазолом в присутствии третичных аминов и синтез новых типов гибридных молекул.

Методология. Производные целевого продукта изучены методом ИК-, ¹H-, ¹³C ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Научная новизна. Проведен синтез производных замещенных-4-хлортиено[2,3-d]пиримидина в различных условиях, синтезирован новый тип гибридных молекул тиенопиримидин – бензотриазола и определены их физико-химические свойства.

Полученные данные. Получены гибридные молекулы с чередованием фрагментов разной активности и вещества, в молекулах которых имелась связь C(sp²) – N. Изучена структура.

Ключевые слова: тиено[2,3-d]пиримидины, бензотриазол, гибридные молекулы, 4-хлортиено[2,3-d]пиримидин, реакции нуклеофильного замещения, новая C(sp²) – N гибридная связь.

Особенности:

- синтез производных замещенного 4-хлортиено[2,3-d]пиримидина;
- в присутствии третичных аминов реакции галогеновых производных с 1H-1,2,3-бензотриазолом;
- синтезирован новый тип гибридных молекул тиенопиримидин – бензотриазола.
- продукты синтеза проанализированы, подтверждены их структуры.

Введение. На сегодняшний день гетероциклические соединения играют решающую роль в области открытия и производства лекарственных средств [1]. В частности, высокий спрос на лекарственные средства с различной фармакологической активностью на основе многих конденсированных производных пиримидина представляет интерес для проведения новых типов химических модификаций этих соединений [2].

С момента открытия пуриновых и пиримидиновых оснований в двухцепочечных нуклеиновых кислотах пиримидин, а также многие специфичные для лекарственных средств соединения, которые содержат пуриновые кольца, использовались в качестве терапевтических средств в прикладных исследованиях. Птеридиновые, пуриновые и пиримидиновые кольца являются гетероциклическими соединениями с высокой биологической активностью, среди которых особое значение имеют производные тиено[2,3-d] пиримидина (ТП), которые считаются продуктом конденсации пиримидинового основания с тиофеновым кольцом [3]. Среди конденсированных производных ТП бициклические ТП, показанные на рисунке 1, являются соединениями с высокой биологической активностью,

которые одновременно применяются на практике или которые могут быть применены. Получение производных ТП достигается с помощью процессов синтеза, состоящих из нескольких стадий, с использованием альтернативных методов. Разнообразие синтетических путей служит важным и многогранным фактором в открытии новых лекарственных средств, имеющих фармакологическое значение, включая такие свойства, как противораковые [4,5,6], ингибиторы киназ [7], антиоксидантные [8], противовоспалительные [9], антимикробные [10], противовирусные [11], противотуберкулезные [12] и защита центральной нервной системы [13].

ТП являются одним из наиболее широко используемым и изучаемым важным разделом синтетической органической химии, демонстрирующим активность против различных типов раковых опухолей путем ингибирования протеинкиназ. Биологические исследования этих соединений показали, что свойство ингибировать протеинкиназы возникает за счет введения и замены различных функциональных групп в структуре фрагмента ТП. Это приводит к возникновению противораковой активности. Ниже представлена структура различных ингибиторов протеинкиназы (ПК), которые получены на основе исследований и содержат основание ТП с высоким свойством ингибирования.

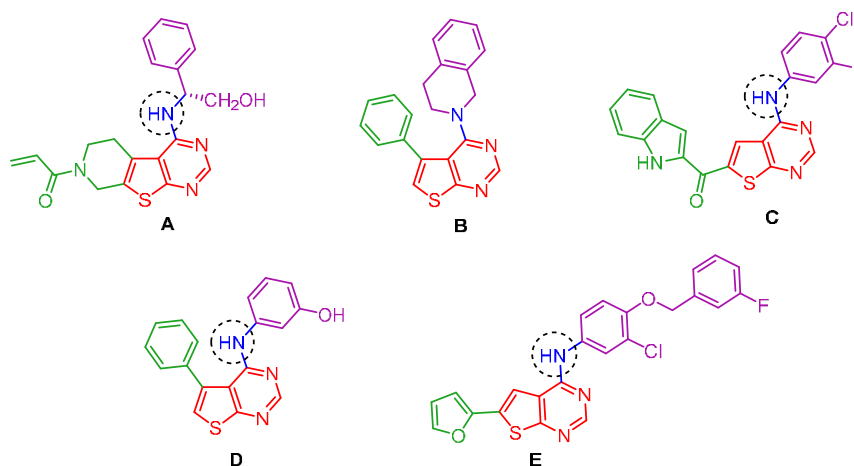


Рис. 1. Структура ингибиторов ПК, обладающих некоторыми сильными эффектами

Тот факт, что молекула ТП содержит несколько активных реакционных центров, таких как атомы азота в N-1 и N-3 положениях, карбонильную группу в C-4, способствует проявлению их всесторонним реакционным способностям. В частности, соединения, молекулы которых содержат атомы галогенов, в частности соединения ряда ТП, которые хранят атом хлора в положении 4, являются веществами с высокой реакционной активностью, на основе которых существует возможность синтеза многих новых веществ посредством реакций нуклеофильного замещения.

Особое значение имеют пятичленные гетероциклические соединения с 3 атомами азота в составе – 1,2,3-триазолов, которые стали основой синтетических лекарственных средств, с широким спектром применения и имеющих важное значение. Важным аспектом этих соединений является то, что большинство из них биологически активны и менее токсичны [14]. 1,2,3-триазолы используются в фармацевтике в качестве противовоспалительных, противогрибковых, противомикробных, противодиабетических средств [15], гербицидов в сельском хозяйстве [16], фунгицидов и биостимуляторов [17].

Кроме того, 1,2,3-триазолы легко вступают в реакции нуклеофильного обмена с различными алкил-, арил- и гетерилгалогенидами за счет имеющегося водорода у атома азота. Из научных публикаций, выходящих в последние годы по всему миру, мы можем узнать, что изучение синтеза и биологической активности производных 1,2,3-триазола постепенно расширяется [18-19]. Поэтому важно синтезировать новые гибридные производные ТП и 1,2,3-триазолов, определить их структуру и идентифицировать на их основе вещества с различной активностью.

Методы и материалы. Растворители: хлороформ, гексан, циклогексан, бензол, тетрахлорметан, этиловый спирт, метиловый спирт. ИК-спектры соединений получали на спектрометре FTIR System 2000 фирмы Perkin Elmer (США), в таблетках KBr, спектры ^1H и ^{13}C ЯМР получали на приборах JNM-ECZ400R и JNM-ECZ600R (Jeol, Япония) с рабочими частотами 400 и 600 МГц, с ТМС в качестве внутреннего стандарта (0 м.д.) и получены с использованием растворителей дейтерохлороформа (CDCl_3), диметилсульфоксида (DMSO-d_6), пиридина- d_5 ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$). Результаты масс-

спектрометрии были получены на оборудовании CAMAG TLC-MS, оснащенным детектором ACQUITY Qda. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) исследовали на пластинках Sigma-Aldrich, Silufol L/W 20sm × 20sm UV-254 и Whatman® UV-254 (Германия), в качестве элюентов использовали системы бензол:метанол – 5:1, гексан:этилацетат – 5:1. Температуры плавления синтезированных соединений определяли в приборах BIOBASE BMP-M70 (Китай) и MEL-TEMP (США).

2-Амино-5,6-дизамещенные тиофен-3-этилкарбоксилаты (1а-е) (общая методика)

В круглодонную двухгорлую колбу объемом 100 мл наливали 5.168 мл (4.90 г, $\rho=0.948$ г/мл, 0.05 моль) циклогексанона, 5.33 мл (5.65 г, $\rho=1.06$ г/мл, 0.05 моль) этилового эфира циануксусной кислоты, 1.76 г (0.055 моль) серы, 14 мл абсолютного этилового спирта и перемешивали с помощью магнитной мешалки. Затем по порциям добавляли 4.74 мл (4.78 г, 0.055 моль) морфолина, и реакционную смесь нагревали на водяной бане при температуре 45-50°C в течение 24 часов. Смесь оставили на ночь в холодильнике, разбавили 100 мл дистиллированной водой и перемешивали в течение 3 часов с помощью механической мешалки. Полученный осадок отфильтровали, промывали водой и высушили. В результате было получено 9.88 г (88%) соединения 1b с температурой плавления 115-116°C (циклогексан). $C_{11}H_{15}NO_2S$, $R_f = 0.47$ (система – гексан:этилацетат – 5:1).

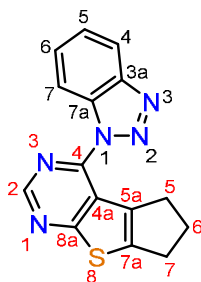
5,6-Дизамещенные тиено[2,3-d]пиримидин-4-оны (2а-е) (общая методика)

В круглодонную колбу емкостью 100 мл налили 4.50 г (0.02 моль) 2-амино-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-этилкарбоксилата (1b) и 10 мл (11.3 г, $\rho=1.13$ г/мл, 0.24 моль) формамида. С помощью обратного холодильника нагревали на масляной бане в течение 8 часов при температуре 150°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Продукт перекристаллизовывали из этанола и получили 3.54 г (86%) вещества 2b с температурой плавления 257-25°C (этанол). $C_{10}H_{10}N_2OS$, $R_f=0.36$ (система – бензол:метанол – 5:1).

4-Хлор-5,6-дизамещенные тиено[2,3-d]пиримидины (3а-е) (общая методика)

В круглодонную одногорлую колбу на 100 мл налили 1.03 г (0.005 мол) 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3*H*)-она (2b), 2 мл оксихлорид фосфора ($POCl_3$), 5 мл CCl_4 и 1 мл триэтиламина. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при температуре 78°C в течение 6 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученный продукт растворяли в 15 мл хлороформа. Раствор нейтрализовали 15% -ным раствором $NaHCO_3$, затем промывали несколько раз дистиллированной водой. В экстрагированную и промытую хлороформную часть добавили осушитель (Na_2SO_4) и оставили на 4 часа. Na_2SO_4 отфильтровали, и хлороформ перегнали. В итоге был получен белый кристалл 1.09 г (97%) (3b), температура плавления 111-112°C (этанол). $C_{10}H_9ClN_2S$, $R_f=0.77$ (система – гексан:этилацетат – 5:1). 1H ЯМР-спектр (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 1.89-1.92 (м, 4H), 2.86-2.88 (м, 2H), 3.06-3.09 (м, 2H), 8.69 (с, 1H). ^{13}C ЯМР-спектр (100 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 169.00 (C-2), 153.28 (C-4), 128.96 (C-4a), 26.15 (C-5), 127.28 (C-5a), 22.30 (C-6), 22.53 (C-7), 26.39 (C-8), 139.72 (C-8a), 151.68 (C-9a).

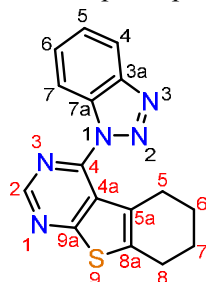
*4-(1*H*-Бензо[*d*][1,2,3]-триазолил-1)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[4,5]-тиено[2,3-d]пиримидин (4а)*



В круглодонную колбу емкостью 50 мл налили 0.421 г (0.002 моль) 4-хлор-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[4,5]тиено[2,3-d]пиримидина (3a), 0.357 г (0.003 моль) 1*H*-1,2,3-бензотриазола, 1.0 мл триэтиламина, 10 мл этанола, подсоединили обратный холодильник и кипятили в водяной бане в течение 6 часов. Смесь оставили на ночь при комнатной температуре и выпавший осадок отфильтровали. Осадок промывали 5% -ным раствором $NaOH$, затем несколько раз водой, высушили при комнатной температуре и получили 0.425 г (73%) продукта (4a), температура плавления 149-151°C (этанол). $C_{15}H_{11}N_5S$, $R_f = 0.49$ (система – гексан:этилацетат-5:1). ИК-спектр (KBr , ν , cm^{-1}): 2935-2863 (для CH_2 групп), 1644 (C=O), 1559 (C=C), 1496-1486 (4-C=N), 1462, (2-C=N), 1372 (C-N), 1036 (N=N), 739 (C-S-C). 1H ЯМР спектр (400 МГц, пиридин-*d*₅, δ , м.д., J/Гц): 2.08-2.16 (п, 2H), 2.78-2.81 (т, 2H, J=7.54), 3.04-3.07 (т, 2H, J=6.37), 7.43-7.47 (т, 1H, J=8.17), 7.59-7.63 (т, 1H, J=8.28), 8.22-8.25 (дд, 1H, J=8.32,

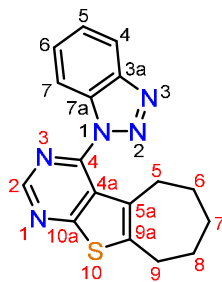
3.90), 8.51-8.53 (дд, 1H, J=7.86, 3.18), 9.12 (с, 1H). ^{13}C ЯМР спектр (100 МГц, пиридин- d_5 , δ , м.д.): (тиенопиримидиновое ядро) 151.05 (C-2), 176.69 (C-4), 129.31 (C-4a, C-5a), 30.20 (C-5), 27.21 (C-6), 32.61 (C-7), 145.31 (C-7a), 146.62 (C-8a), (бензотриазольное ядро) 132.32 (C-3a), 120.05 (C-4), 125.79 (C-5, C-6), 115.05 (C-7), 137.00 (C-7a). Масс-спектр m/z 316.0279 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

4-(1H-Бензо[d][1,2,3]триазолил-1)-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]-тиено[2,3-d]пиримидин (4b)



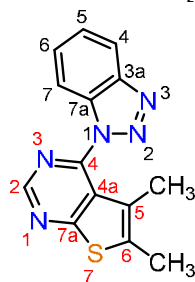
Вышеприведенным методом получили соединение 0.45 г (0.002 моль) (3b), 0.357 г (0.003 моль) 1H-1,2,3-бензотриазол, 1.0 мл триэтиламин, 10 мл этанола получили 0.475 г (78%) (4b) с температурой плавления 157-158°C (этанол). $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{S}$, $R_f=0.39$ (система: гексан:этилацетат-5:1). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 2935, 2904, 1611, 1564, 1543, 1500, 1486, 1456, 1436, 1370, 1317, 1285, 1054, 816, 741. ^1H ЯМР спектр (400 МГц, пиридин- d_5 , δ , м.д., J/Гц): 1.32-1.38 (м, 2H), 1.51-1.57 (м, 2H), 2.30-2.33 (т, 2H, J=6.17), 2.62-2.65 (т, 2H, J=6.30), 7.44-7.48 (ддд, 1H, J=8.19, 7.02, 1.04), 7.60-7.64 (ддд, 1H, J=8.19, 6.95, 1.04), 8.17-8.20 (дт, 1H, J=8.32, 0.97), 8.26-8.29 (дт, 1H, J=8.45, 0.97), 9.19 (с, 1H). ^{13}C ЯМР спектр (100 МГц, пиридин- d_5 , δ , м.д.): (тиенопиримидиновое ядро) 151.79 (C-2), 171.92 (C-4), 127.03 (C-4a), 124.52 (C-5a), 25.99 (C-5), 22.13 (C-6), 22.29 (C-7), 26.27 (C-8), 146.45 (C-8a), 149.16 (C-9a), (бензотриазольное ядро) 133.5 (C-3a), 120.11 (C-4), 129.22 (C-5), 125.52 (C-6), 113.20 (C-7), 140.51 (C-7a). Масс-спектр m/z 330.2589 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

4-(1H-Бензо[d][1,2,3]триазолил-1)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта-[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин (4c)



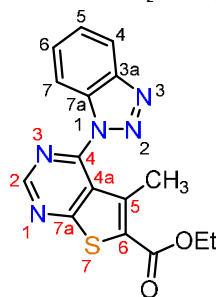
Аналогично вышеописанному способу синтезировали соединение 0.477 г (0.002 моль) (3c), 0.357 г (0.003 моль) 1H-1,2,3-бензотриазол, 1.0 мл триэтиламин, 10 мл этанолом получили 0.46 г (72%) (4c) с температурой плавления 159-161°C (этанол). $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{S}$, $R_f=0.41$ (система-гексан:этилацетат-5:1). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 2923, 2849, 1612, 1561, 1541, 1502, 1460, 1440, 1375, 1326, 1287, 1232, 1045, 822, 745. ^1H ЯМР-спектр (400 МГц, пиридин- d_5 , δ , м.д., J/Гц): 1.42-1.60 (м, 6H), 2.27-2.30 (т, 2H, J=4.94), 2.72-2.75 (т, 2H, J=5.64), 7.42-7.46 (ддд, 1H, J=8.19, 6.95, 1.04), 7.59-7.63 (ддд, 1H, J=8.32, 7.02, 1.04), 8.15-8.17 (т, 1H, J=8.45, 0.97), 8.24-8.27 (т, 1H, J=8.45, 1.04), 9.18 (с, 1H). ^{13}C ЯМР-спектр (100 МГц, пиридин- d_5 , δ , м.д.): (тиенопиримидиновое ядро) 31.50 (C-5), 29.01 (C-6), 26.32 (C-7), 26.93 (C-8), 29.84 (C-9), 170.56 (C-4), 151.52 (C-2), 146.52 (C-10a), 133.38 (C-9a), 125.53 (C-4a), 125.09 (C-5a), (бензотриазольное ядро) 144.58 (C-3a), 120.14 (C-4), 110.01 (C-5), 113.09 (C-6), 129.31 (C-7), 132.10 (C-7a). Масс-спектр m/z 344.0557 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

4-(1H-Бензо[d][1,2,3]триазолил-1)-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин (4d)



Вышеприведенным методом синтезировали соединение 0.40 г (0.002 моль) - соединение (3d), 0.357 г (0.003 моль) 1*H*-1,2,3-бензотриазол, 1.0 мл триэтиламин, 10 мл этанолом получили соединение 0.425 г (76%) (4d), температура плавления 138-139°C (этанол). C₁₄H₁₁N₅S, R_f=0.27 (система-гексан:этилацетат-5:1). ИК-спектр (KBr, ν, см⁻¹): 3068, 2922, 1592, 1541, 1500, 1486, 1459, 1441, 1358, 1293, 1230, 1022, 924, 826, 741. ¹H ЯМР-спектр (400 МГц, пиридин-*d*₅, δ, м.д., J/Гц): 1.83 (с, 3H), 2.23 (с, 3H), 7.42-7.47 (ддд, 1H, J=8.19, 7.02, 1.04), 7.59-7.63 (ддд, 1H, J=8.32, 6.95, 1.04), 8.09-8.11 (дт, 1H, J=8.45, 0.97), 8.25-8.27 (дт, 1H, J=8.45, 1.04), 9.18 (с, 1H). ¹³C ЯМР-спектр (100 МГц, пиридин-*d*₅, δ, м.д.): (тиенопиримидиновое ядро) 151.77 (C-2), 171.20 (C-4), 125.47 (C-4a), 125.55 (C-5), 13.69 (C-5 -CH₃), 137.69 (C-6), 13.55 (C-6 -CH₃), 149.19 (C-7a), (бензотриазольное ядро) 146.39 (C-3a), 120.13 (C-4), 124.79 (C-5), 112.92 (C-6), 129.27 (C-7), 133.57 (C-7a). Масс-спектр *m/z* 304.0281 [M+Na]⁺.

4-(1*H*-Бензо[*d*][1,2,3]триазолил-1)-5-метилтиено[2,3-*d*]пиримидин-6-этил карбоксилат (4e)



Вышеприведенным методом синтезировали соединение 0.515 г (0.002 моль) соединение (3e), 0.357 г (0.003 моль) 1*H*-1,2,3-бензотриазол, 1.0 мл триэтиламин, 10 мл этанолом получили соединение 0.52 г (77%) (4e) с температурой плавления 127-129°C (этанол). C₁₆H₁₃N₅O₂S, R_f =0.35 (система: гексан:этилацетат-5:1). ИК-спектр (KBr, ν, см⁻¹): 2992, 2909, 1698, 1531, 1498, 1491, 1459, 1374, 1300, 1285, 1239, 1058, 1020, 820, 748. ¹H ЯМР - спектр (400 МГц, пиридин-*d*₅, δ, м.д., J/Гц): 1.15-1.18 (т, 3H, J=7.08), 2.53 (с, 3H), 4.22-4.27 (к, 2H, J=7.08), 7.45-7.48 (ддд, 1H, J=8.19, 7.02, 1.04), 7.62-7.66 (ддд, 1H, J=8.19, 7.02, 1.04), 8.19-8.21 (дт, 1H, J=8.32, 1.04), 8.26-8.29 (дт, 1H, J=8.45, 1.04), 9.33 (с, 1H). ¹³C ЯМР- спектр (100 МГц, пиридин-*d*₅, δ, м.д.): (тиенопиримидиновое ядро) 154.74 (C-2), 162.01 (C-4), 16.14 125.84 (C-4a), 124.62 (C-5), (C-5 -CH₃), 138.61 (C-6), 13.97 (C-6 -COOCH₂CH₃), 62.12 (C-6 -COOCH₂CH₃), 171.47 (C-6 -COOCH₂CH₃), 152.61 (C-7a), (бензотриазольное ядро) 146.58 (C-3a), 120.29 (C-4), 113.37 (C-6), 129.65 (C-7), 133.14 (C-7a). Масс-спектр *m/z* 362.2674 [M+Na]⁺.

Результаты и обсуждение. Основываясь на исследовании доступных ингибиторов киназы на основе ТП, можно сделать вывод, что в случае наличия -NH(R)- моста в положении 4 существующие производные ТП проявляют высокую активность. Поэтому в данном исследовании особое внимание было обращено синтезу новых гибридных молекул, которые связаны через C(sp²)-NH(R) связи.

Первоначально этиловый эфир цианоксусной кислоты, сера и некоторые кетоны в присутствии органических оснований (вторичных аминов) подвергаются реакциям циклизации (реакция Гевальда). В этом случае первоначально кетоны посредством конденсации Кновенагеля, в присутствии органических оснований вступают в реакцию с этиловым эфиром цианоксусной кислоты, содержащим активную метиленовую группу, а на следующей стадии проводят реакцию циклизации с помощью S₈. В результате образуются соответствующие замещенные эфиры 2-аминотиофена (1a-e).

Продукты, полученные на следующем этапе в присутствии формамида, образуют циклические замещенные ТП-4-оны (2a-e). Реакционная активность образующихся ТП-4-нов достигается путем замены существующего кислорода C=O в 4-положении на атом галогена. Этот процесс проводили в растворе CCl₄ в присутствии триэтиламина (ТЭА) с помощью POCl₃. На основе этой реакции были синтезированы производные 4-хлора ТП с высокими выходами (3a-e). Большинство соединений, в которых содержится атом галогена, являются важными промежуточными продуктами органического синтеза, действующими в качестве необходимого связующего каркаса. На следующем этапе с помощью реакции нуклеофильного замещения осуществляли прямую конъюгацию 1*H*-1,2,3-бензотриазола с замещенными ТП. Этот процесс осуществляли нагреванием смеси 1*H*-1,2,3-бензотриазола и 3a-e в соотношении 1.5:1 в присутствии 1.5 эквивалентных количеств ТЭА в растворе этанола в течение 6 часов. Ход реакций наблюдали с помощью метода тонкослойной хроматографии. В качестве системы использовали смесь гексан: этилацетат в соотношении 5:1. В результате были синтезированы продукты 4a-e с хорошими выходами:

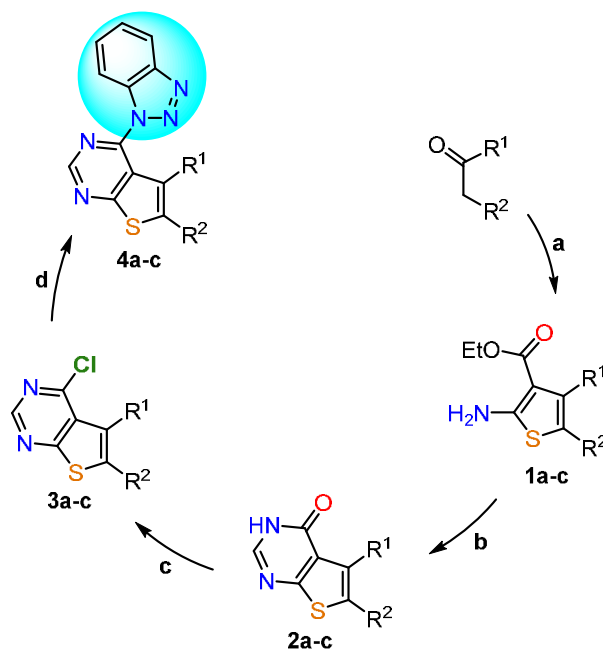


Схема 1. Общая схема реакции

Реагенты и условия реакции: (а) этиловый эфир циануксусной кислоты, S_8 , диэтиламин, этанол, 40-45°C, 24 часа. (б) формамид, 150°C, 8 часов, (с) фосфор оксихлорид ($POCl_3$), CCl_4 , триэтиламин (ТЭА), 78°C, 6 часов, (д) 1H-1,2,3-бензотриазол, ТЭА, этанол, 80°C, 6 часов.

Таблица 1. Некоторые физические параметры веществ 4a-e

Соединение	R ¹	R ²	Брутто формула	Время, ч	Выход, %
4a	-(CH ₂) ₃ -		C ₁₅ H ₁₁ N ₅ S		73
4b	-(CH ₂) ₄ -		C ₁₆ H ₁₃ N ₅ S		78
4c	-(CH ₂) ₅ -		C ₁₇ H ₁₅ N ₅ S	6	72
4d	-CH ₃	-CH ₃	C ₁₄ H ₁₁ N ₅ S		76
4e	-CH ₃	-CO ₂ Et	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O ₂ S		77

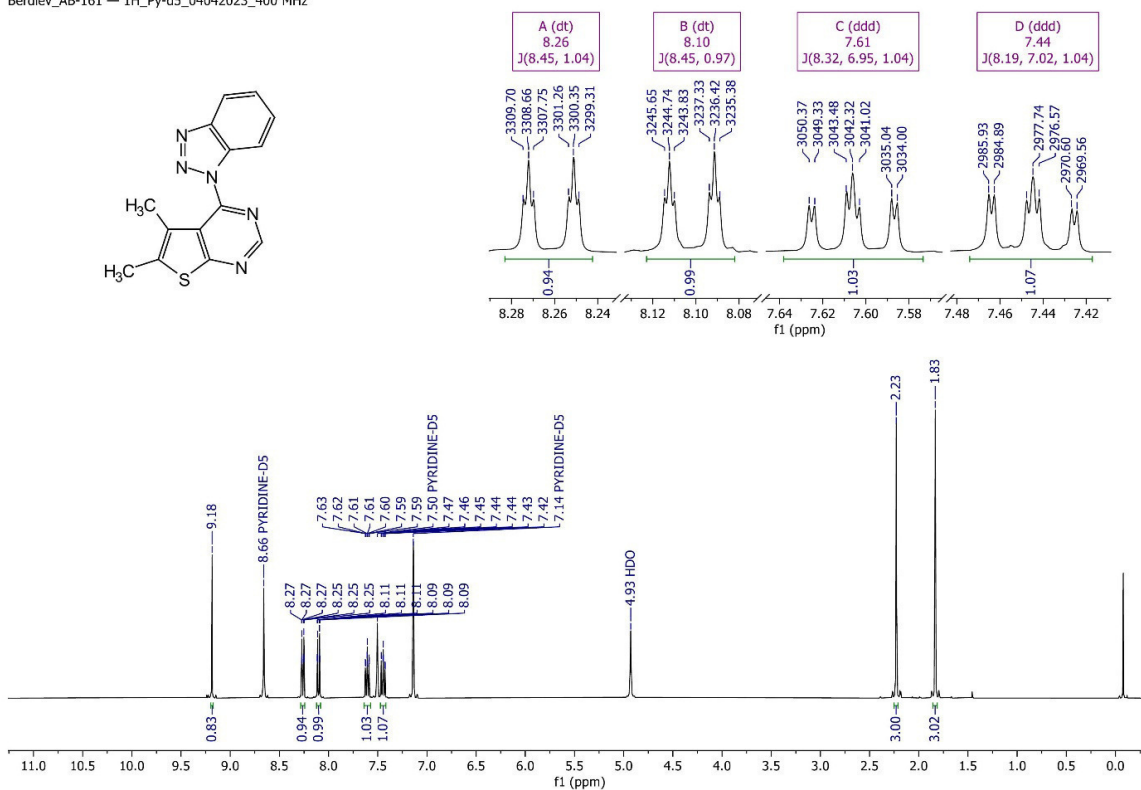
Структура синтезированных соединений была полностью доказана с помощью методов ИК-, ¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии (TLC-MS). В частности, в их ИК-спектре (см⁻¹) наблюдаются максимумы поглощений: в области 2950-2850 для групп CH₂, принадлежащих фрагменту ТП, в области 1560-1510 для связи C=C в ароматическом кольце, в области 1490-1460 для связи азометина (C=N) и в области 1370-1360 для связи C-N, а также в области 1050-1010, которые относятся к бензотриазольному кольцу. Кроме того, характерные максимумы поглощения для C-S-C связи в области поглощения 750-730 указывают на индивидуальность веществ.

В ¹H ЯМР-спектрах полученных веществ (м.д.) в областях 7.42-7.47 и 7.59-7.63 наблюдаются сигналы в виде ддд, т.е. сигналы, принадлежащие 1-протоновому бензотриазольному ароматическому кольцу в виде дублет-дублетов, в областях 8.09-8.11 и 8.25-8.27 наблюдаются химические сдвиги в виде триплет-дублета, принадлежащие этому ароматическому кольцу, а также, наличие однопротонных синглетных сигналов в области 9.18, которые специфичны для протона, расположенного в положении 2 ТП-основания во всех веществах, и наличие сигналов, принадлежащих атомам С во всех случаях спектров ¹³C ЯМР, указывает на то, что структура всех исследованных соединений соответствует найденным.

Кроме того, методом масс-спектрометрии TLC-MS исследованы структуры всех синтезированных соединений и проявление молекулярных ионов (m/z $[M+Na]^+$): 4a 316.0279, 4b 330.2589, 4c 344.0557, 4d 304.0281, 4e 362.2674 подтверждает структуру полученных веществ.

Данная исследовательская работа была выполнена при финансовой поддержке Министерства высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан (грант Ф-ФА-2021-408).

Berdiev_AB-161 — 1H_Py-d5_04042023_400 MHz

Рис. 2. ^1H ЯМР-спектр вещества 4с

Заключение. Таким образом, в результате проведенных исследований гибридные молекулы, состоящие из двух разных гетероциклов, были ковалентно сопряжены, и вещества, которые очень важны для синтетической органической химии, содержащие новую связь $\text{C}(sp^2)\text{-N}$ в своей молекуле, были синтезированы с хорошим выходом (4а-е). Это станет стимулом для совершенствования исследований по созданию и производству эффективных лекарственных препаратов, обладающих новыми свойствами.

Объединение химически различных фармакофоров в форме одной молекулы приводит, по меньшей мере, к двум или множественным проявлениям потенциала гибридных молекул. В связи с этим в этой статье освещен процесс синтеза новых гибридных молекул, полученных взаимосвязанных биологически активных фрагментов – тиенопиримидина и бензотриазола, и приведены результаты исследования структуры полученных веществ современными методами анализа (ИК-и ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Eslam M.H. Ali, Mohammed S. Abdel-Maksoud, Chang-Hyun Oha. Thieno[2,3-d]pyrimidine as a promising scaffold in medicinal chemistry: Recent advances. //Bioorg. Med. Chem. 27.-2019. - 1159-1194.
2. Dinakaran V.S, Bomma B, Srinivasan K.K. Fused pyrimidines: The heterocycle of diverse biological and pharmacological significance.//Der. Pharma. Chem.-2012.-4.-255-265.
3. Litvinov V. The chemistry of thienopyrimidines. //Adv. Heterocycl. Chem.-2006.-92.-83-143.
4. Bozorov K, Zhao J-Y, Elmuradov B, Pataer A, Aisa HA. 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.// Eur. J. Med. Chem.-2015.-102.-552-573.
5. Wilding B, Klempier N. Newest Developments in the Preparation of Thieno[2,3-d]pyrimidines.// Org. Prep. Proced. Int.-2017.-49.-183-215.
6. Mavrova A.T, Dimov S, Yancheva D, Rangelov M, Wesselinova D, Tsenov J.A. Synthesis, anticancer activity and photostability of novel 3-ethyl-2-mercapto-thieno[2,3-d] pyrimidin-4 (3H)-ones.// Eur. J. Med. Chem.-2016.-123.-69-79.

- Bugge S, Buene A.F, Jurisch-Yaksi N, et al. Extended structure-activity study of thienopyrimidine-based EGFR inhibitors with evaluation of drug-like properties.//Eur. J. Med. Chem.-2016.-107.-255-274.
- Kotaiah Y, Harikrishna N, Nagaraju K, Rao C.V. Synthesis and antioxidant activity of 1,3,4-oxadiazole tagged thieno[2,3-*d*]pyrimidine derivatives.// Eur. J. Med. Chem.-2012.-58.-340-345.
- Rizk OH, Shaaban OG, El-Ashmawy IM. Design, synthesis and biological evaluation of some novel thienopyrimidines and fused thienopyrimidines as anti-inflammatory agents.//Eur. J. Med. Chem.-2012.-55.-85-93.
- El-Sayed WA, Ali OM, Zyada R, Mohamed AA, Abdel-Rahman A. Synthesis and antimicrobial activity of new substituted thienopyrimidines, their tetrazolyl and sugar derivatives.//Acta. Pol. Pharm.-2012.-69.-439-447.
- Bassetto M, Leyssen P, Neyts J, Yerukhimovich M.M, Frick D.N, Brancale A. Computer-aided identification, synthesis and evaluation of substituted thienopyrimidines as novel inhibitors of HCV replication.// Eur. J. Med. Chem.-2016.-123.-31-47.
- Li S-G, Vilcheze C, Chakraborty S, et al. Evolution of a thienopyrimidine antitubercular relying on medicinal chemistry and metabolomics insights. Tetrahedron Lett.-2015.-56.-3246-3250.
- Miwa K, Hitaka T, Imada T, et al. Discovery of 1-{4-[1-(2,6-Difluorobenzyl)-5-[(dimethylamino)methyl]-3-(6-methoxy-pyridazin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl]phenyl}-3-methoxyurea (TAK-385) as a Potent, Orally Active, non-peptide antagonist of the human gonadotropin-releasing hormone receptor.//J. Med. Chem.-2011.-54.-4998-5012.
- Bakr Abdel-Wahab F., Hanan Mohamed A. and Ghada Awad E.A. Synthesis and biological activity of some new 1,2,3-triazole hydrazone derivatives. //Eur. Chem. Bull.-2015.-4(2).-106-109.
- Ramesh Babu H., Ravinder M., Sirassu Narsimha. Synthesis and Biological Evaluation of New 1,2,3-Triazole Based 2-Sulfonylbenzoxazoles as Potent Anti-inflammatory and Antibacterial Agents.//Indian J. Heterocycl. Chem.-29(4).-2019.-389-395.
- Junbo He, Lingling Feng, Jing Li, Ruijuan Tao, Fang Wang, Xun Liao, Qiushuang Sun, Qingwu Long, Yanliang Ren, Jian Wan, Hongwu He. Design, synthesis and biological evaluation of novel 2-methylpyrimidine-4-ylamine derivatives as inhibitors of Escherichia coli pyruvate dehydrogenase complex E1.// Bioorg. Med. Chem.-2012.-20(5).-65-70.
- Попков С.В., Коваленко Л.В. Разработка научных основ технологии синтеза и модификации. 22. № 2434001. РХТУ. 1980. 34.
- Fernando de Carvalho da Silva, Mariana Filomena do Carmo Cardoso, Patricia Garcia Ferreira, and Vitor F. Ferreira. Biological Properties of 1*H*-1,2,3- and 2*H*-1,2,3-Triazoles.//Top Heterocycl. Chem.-2014.-124 p.
- Khurshed Bozorov, Jiangyu Zhao, Haji A. Aisa 1,2,3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview.//Bioorg. Med. Chem.-27.-2019.-3511-3531.

А. У. Бердиев, М. М. Мирсодиқов, И. С. Ортиқов, Б. Ж. Элмуратов

ЯНГИ ТИЕНОПИРИМИДИН-БЕНЗОТРИЗОЛ ГИБРИД МОЛЕКУЛАЛАРИ СИНТЕЗИ

Реферат. *Муаммонинг келиб чиқиши.* Гибрид дори воситаларини ишлаб чиқаришда гибрид молекулалар блоклари принципи қўлланилади. Биологик фаол фрагментлар – тиенопиримидин ва бензотриазолларни бирлаштириш жараёнлари, синтез қилиш ва уларнинг тузилишини ўрганиш қизиқиш уйғотади.

Ишининг мақсади. 5,6-диалмашинган-4-хлортиено[2,3-*d*]пиримидинларни учламчи аминлар иштирокида 1*H*-1,2,3-бензотриазол билан узаро нуклеофил алмашиниш реакцияларини амалга ошириш ва янги турдаги гибрид молекулалар синтез қилиш.

Методология. Мақсадли моддалар ҳосилалари ИҚ, ¹H, ¹³C ЯМР ва масс-спектрометрия услублари орқали ўрганилди.

Илмий янгилиги. Турли шароитларда алмашинган-4-хлортиено[2,3-*d*]пиримидин ҳосилалари синтези амалга оширилди, янги турдаги тиенопиримидин – бензотриазол гибрид молекулалари синтез қилинди ва уларнинг физик-кимёвий хусусиятлари аниқланди.

Олинган натижалар. Турли хил фаолликларга эга фрагментлар ўзаро мужассамлашган ва молекуласида C(sp²)-N боғи сақлаган янги гибрид молекулалар олинди. Тузилиши ўрганилди.

Калит сўзлар: тиено[2,3-*d*]пиримидинлар, бензотриазол, гибрид молекулалар, 4-хлортиено[2,3-*d*]пиримидин, нуклефил алмашилиш реакциялари, янги C(sp²) – N гибрид боғи.

Хусусиятлари:

- алмашинган 4-хлортиено[2,3-*d*]пиримидин ҳосилалари синтези;
- галогенли ҳосилаларнинг учламчи аминлар иштирокида 1*H*-1,2,3-бензотриазол билан ўзаро реакциялари;
- янги турдаги тиенопиримидин – бензотриазол гибрид молекулалари синтез қилинди.
- синтез маҳсулотлари таҳлил қилиниб, тузилиши исботланди.

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

SYNTHESIS OF THE NEW THIENOPYRIMIDINE-BENZOTRIAZOLE HYBRID MOLECULES

Abstract. Background. In the production of hybrid medicines, the principle of hybrid blocks of molecules is used. Of interest are the processes of combining fragments with biological activity - thienopyrimidine and benzotriazole, synthesis and study of their structure.

Purpose Reaction of nucleophilic substitution of 5,6-disubstituted 4-chlorothieno[2,3-*d*]pyrimidine with 1*H*-1,2,3-benzotriazole in the presence of tertiary amines and synthesis of new types of hybrid molecules.

Methodology. Derivatives of the target product were studied by IR, ¹H, ¹³C NMR spectroscopy and mass spectrometry.

Originality. Synthesis of substituted-4-chlorothieno[2,3-*d*]pyrimidine derivatives under various conditions was carried out, a new type of thienopyrimidine-benzotriazole hybrid molecules was synthesized, and their physicochemical properties were determined.

Findings. Hybrid molecules with alternating fragments of different activity, and substances in the molecules of which there was a C (sp²) - N bond were obtained. The structure was studied.

Key words: thieno[2,3-*d*]pyrimidines, benzotriazole, hybrid molecules, 4-chlorothieno[2,3-*d*]pyrimidine, nucleophilic substitution reactions, new C(sp²)–N hybrid bond.

Highlights:

- synthesis of derivatives of substituted 4-chlorothieno[2,3-*d*]pyrimidine;
- in the presence of tertiary amines, the reactions of halogen derivatives with 1*H*-1,2,3-benzotriazole;
- a new type of hybrid molecules thienopyrimidine - benzotriazole was synthesized.
- synthesis products are analyzed, their structures are confirmed.

УДК 547.821.3

М. М. ХИКМАТОВА

СИНТЕЗ С-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИПИРИДИЛА

Национальный университет Узбекистана им. М.Улугбека, E-mail: malika-mm03@mail.ru

Дата поступления 09.06.2023

Реферат. Предпосылки проблемы. Создание высокоэффективных малотоксичных и безопасных для окружающей среды биологически активных отечественных препаратов актуально, в том числе, на основе азотсодержащих гетероциклических соединений. Перспективен синтез производных дипиридилов, получаемых димеризацией в присутствии металлических катализаторов.

Цель. Разработка высокоэффективных методов синтеза изомерных дипиридилов и их С-замещенных аналогов.

Методология. Реакция димеризации 2-, 3- и 4-замещенных производных пиридина в присутствии диспергированного металлического натрия и активированного катализатора Ni-Ренея.

Научная новизна. Изучена реакция димеризации 2-, 3- и 4-замещенных производных пиридина в присутствии диспергированного натрия и катализатора Ni-Ренея. Доказано образование новых производных дипиридила. Найденны физико-химические константы новых соединений.

Полученные данные. Приведены результаты реакции димеризации 2-, 3- и 4-замещенных производных пиридина в присутствии диспергированного натрия и катализатора Ni-Ренея. Выход со-

Содержание**Физическая химия**

- С. Н. Расулова, В. П. Гуро, У. Р. Эрназаров, Е. Т. Сафаров, Г. М. Парманов, З. Рахимжонов. Кинетика реактентного окисления пиритового концентрата в растворах гипохлорита натрия 3
- С. Е. Калбаев, М. К. Рахимбердиева, Ж. К. Маматов, Н. Т. Каттаев, Х. И. Акбаров, В. Г. Колядин. Сорбция растворителей электропроводящими композитами на основе полипиррола 14

Неорганическая химия

- Ф. Ф. Файзуллаева, Б. Й. Рузиева, Ш. Ш. Даминова. Синтез и исследование смешаннолигандных комплексных соединений La(III) и Ce(III) с 2-аминобензимидазолом и салициловой кислотой 21
- М. И. Хушвактов, А. С. Тоғашаров. Исследование получения комплексных соединений с физиологической активностью на основе салициловой кислоты и доломита 30
- Ф. Р. Саидкулов, Р. Р. Махкамов, М. Л. Нурманова, Ш. К. Самандаров. Синтез и коллоидно-химические свойства поверхностно-активных производных фенола 36
- Ж. Х. Курбанов, О. Т. Пардаев, В. П. Гуро, М. А. Ибрагимова, Х. Ф. Адинаев, З. А. Набиева. Глинозем из необогащенных каолинов в технологии низкотемпературного сульфатизирующего обжига 42
- О. Ю. Исмаилов, А. М. Хурмаматов, А. А. Худайбердиев, Р. А. Юсупов, М. Ж. Балтабаева, Ж. А. Муминов. Повышение эффективности процесса конденсации углеводородных паров 46
- Ж. Б. Нажимов, Х. Л. Усманов, З. Р. Кадырова. Возможности использования отсева диабаз-порфириновой породы приаральского региона в качестве минеральной добавки к цементу 52
- Б. Ш. Хурсандов, Ф. М. Юсупов, А. А. Кучаров. Приготовление экологически чистой серобетонной смеси на основе полимерной серы 59
- Ал. А. Эминов, Б. Т. Сабиров. Высокотемпературные твердофазовые процессы тройной системы на основе каолина, доломита и глиноземсодержащего компонента 64
- А. Б. Анваров, З. Р. Кадырова, А. А. Ахмаджонов. Обогащение Ойнакумского кварцевого песка и определение пригодности в производстве стекол 70

Органическая химия

- А. У. Бердиев, М. М. Мирсодиков, И. С. Ортиков, Б. Ж. Элмуродов. Синтез новых гибридных молекул тиенопиримидин-бензотриазола 76
- М. М. Хикматова. Синтез с-замещенных производных дипиридила 84