

СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ ТИЕНОПИРИМИДИН-4-ОНОВ, ПОЛУЧЕННЫХ БАРБОТИРОВАНИЕМ ХЛОРИСОВОДОРОДНЫМ ГАЗОМ ЦИКЛОАЛКАН[*b*]-2-(*N*-АЦИЛАМИНО)- 3-ЦИАНОТИОФЕНОВ

© 2023 г. А. У. Исаханян*, Н. З. Акопян, Г. А. Паносян, А. А. Арутюнян

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Национальной академии наук Республики Армения Армения, 0014 Ереван, просп. Азатутян, 26
*e-mail: anush.isakhanyan.51@mail.ru

Поступила в редакцию 04.07.2022 г.

После доработки 11.07.2022 г.

Принята к публикации 12.07.2022 г.

Реакцией ацилирования некоторых 2-амино-3-цианоциклоалкан[*b*]тиофенов хлорангидридами различных карбоновых кислот синтезированы соответствующие циклоалкан[*b*]-2-(*N*-ациламино)-3-цианотиофены, спиртовые растворы которых барботировали хлористоводородным газом с получением циклических 2-замещенных тиенопиримидин-4-онов. Изучение антибактериальной активности в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов показало, что большинство синтезированных соединений проявляют слабое антибактериальное действие в отношении стафилококков.

Ключевые слова: амидонитрилы, 2-амино-3-цианоциклоалкан[*b*]тиофены, ацилирование, антибактериальная активность, барботирование, циклические 2-замещенные тиенопиримидин-4-оны

DOI: 10.31857/S0514749223090057, **EDN:** XUEYVX

ВВЕДЕНИЕ

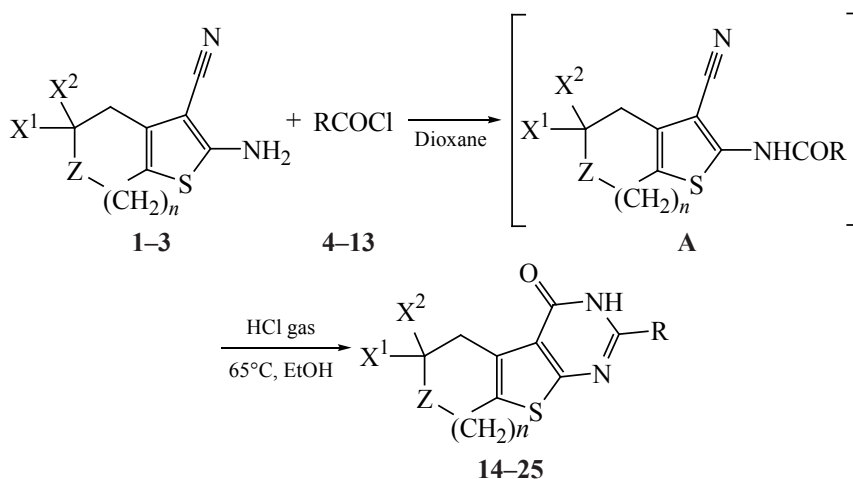
Тиенопиримидины являются структурными аналогами пуринов и их можно рассматривать как потенциальные биологически активные вещества. Согласно литературным данным, производные конденсированных тиено[2,3-*d*]- и тиено[2,3-*b*]-пиримидинов обладают противоопухолевой, противовирусной, противомикробной и антибактериальной активностью [1–6]. Наличие в молекуле как π -дефицитного пиримидинового, так и π -избыточного тиофенового колец дает возможность получить различные функционально замещенные производные. Исходя из вышеизложенного, с целью поиска среди тиенопиримидинов соединений, обладающих антибактериальной активностью,

нами осуществлен синтез циклических 2-замещенных тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-онов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Циклические 2-замещенные тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-оны **14–25** синтезированы на основании 2-амино-3-цианоциклоалкан[*b*]тиофенов **1–3**, полученных конденсацией соответствующего циклического кетона с малонитрилом, элементной серой в присутствии морфолина или триэтиламина согласно методу Гевальда [7, 8]. Далее ацилированием соединений **1–3** с хлорангидридами карбоновых кислот **4–13** с последующим барботированием хлористоводородным газом спиртовых растворов полученных циклоалкан[*b*]-2-(*N*-ациламино)-3-цианотиофенов соответствующих кис-

Схема 1



$\text{X}^1 = \text{X}^2 = \text{Me}$, $\text{Z} = \text{O}$, $n = 1$ (**1**); $\text{X}^1 = \text{X}^2 = \text{H}$, $\text{Z} = \text{CH}_2$, $n = 1$ (**2**); $\text{X}^1 = \text{X}^2 = \text{H}$, $\text{Z} = \text{CH}_2$, $n = 2$ (**3**);
 $\text{R} = \text{C}_4\text{H}_9$ (**4**), $i\text{-C}_5\text{H}_{11}$ (**5**), $\text{R} = 4\text{-(}i\text{-C}_4\text{H}_9\text{O)C}_6\text{H}_4$ (**6**), $\text{R} = 4\text{-(}i\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{O)C}_6\text{H}_4$ (**7**), $(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)_2\text{CH}$ (**8**),
 C_9H_{19} (**9**), $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-4}$ (**10**), C_6H_{11} (**11**), $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH}$ (**12**), фуран-2-ил (**13**); $\text{X}^1 = \text{X}^2 = \text{Me}$, $\text{Z} = \text{O}$, $n = 1$:
 $\text{R} = \text{C}_4\text{H}_9$ (**14**), $i\text{-C}_5\text{H}_{11}$ (**15**); $\text{X}^1 = \text{X}^2 = \text{H}$, $\text{Z} = \text{CH}_2$, $n = 1$: $\text{R} = 4\text{-(}i\text{-C}_4\text{H}_9\text{O)C}_6\text{H}_4$ (**16**), $4\text{-(}i\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{O)C}_6\text{H}_4$ (**17**),
 $(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)_2\text{CH}$ (**18**); $\text{X}^1 = \text{X}^2 = \text{H}$, $\text{Z} = \text{CH}_2$, $n = 2$: $\text{R} = \text{C}_4\text{H}_9$ (**19**), C_9H_{19} (**20**), $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-4}$ (**21**), C_6H_{11} (**22**),
 $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH}$ (**23**), $(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)_2\text{CH}$ (**24**), фуран-2-ил (**25**).

лот **A** из реакционной среды выделены и идентифицированы циклические 2-замещенные тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-оны **14–25** (схема 1).

Доказательством структуры соединений в первую очередь послужили данные ИК спектров, в которых отсутствуют сигналы в области 2200 см^{-1} , соответствующие валентным колебаниям $\text{C}\equiv\text{N}$ групп, присутствуют интенсивные полосы поглощения при $1669\text{--}1650\text{ см}^{-1}$, характерные для валентных колебаний CONH групп. Строение полученных соединений подтверждено данными ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК спектроскопии.

Изучено антибактериальное действие соединений в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Установлено, что большинство из них проявляют слабое антибактериальное действие в отношении стафилококков. Исследования показали, что полученные соединения в основном проявляют слабую антибактериальную активность, подавляя рост микроорганизмов в зоне диаметром 10–14 мм. Только вещества **3**, **4** и **12** оказывают умеренное действие ($d = 15\text{--}18$ мм) в отношении более чувствительного штамма *Bac. Subtilis*. При этом синтезированные соединения по действию на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы не отличаются

между собой, но существенно уступают препарату сравнения фуразолидону ($d = 23\text{--}25$ мм).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Растворители перед использованием очищали перегонкой, кристаллические исходные соединения – перекристаллизацией из подходящего растворителя. ИК спектры сняты на спектрометре NICOLET AVATAR 330 FT-IR (корпорация «Thermo», США) в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Mercury VX-300 с резонансной частотой 300.08 и 75.46 МГц, в растворе в $\text{DMSO-}d_6\text{--CCl}_4$ (1:3); внутренний стандарт – ТМС. Температуру плавления полученных веществ определяли на приборе «Voetius 72/2064» (ГДР). Элементный анализ осуществлен на автоматическом элементном анализаторе (Euro EA 3000 (Eurovetktor, Италия). Контроль индивидуальности веществ проводили с помощью ТСХ на пластинках «Silufol-254» в системе бутанол–этанол–уксусная кислота–вода (8:2:1:3), проявитель – пары йода.

2-Амино-3-цианоциклоалкан[b]тиофены и их превращение в циклические 2-замещенные тиенопиримидин-4-оны 14–25 (общая методика). Смесь 0.01 моль 2-амино-3-цианоциклоалкан[b]тиофена **1–3** и 0.01 моль хлорангидрида

4–13 в 20 мл диоксана помещали в круглодонную колбу и перемешивали при комнатной температуре 12 ч. Далее к смеси прибавляли 20 мл этанола и при перемешивании и нагревании на песочной бане пропускали ток хлористоводородного газа, поддерживая температуру реакционной смеси в пределах 60–70°C. Перемешивание и нагревание продолжали в течение 5–6 ч при той же температуре. После охлаждения смесь оставляли на ночь при комнатной температуре. Затем прибавляли 50 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из ДМФА.

2-Бутил-6,6-диметил-3,5,6,8-тетрагидро-4H-пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он (14). Получен взаимодействием 2.1 г амина **1** с 1.2 г хлорангидрида **4**, выход 1.98 г (68%), т.пл. 169–170°C, R_f 0.52. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1669 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.95 т (3H, CH₃, J 7.3 Гц), 1.29 с (6H, 2CH₃), 1.33–1.45 м (2H, CH₂CH₃), 1.66–1.76 м (2H, CH₂C₂H₅), 2.57 т (2H, CH₂C₃H₇, J 7.6 Гц), 2.86 т (2H, CH₂, J 1.9 Гц), 4.68 т (2H, OCH₂, J 1.9 Гц), 12.13 уш.с (1H, NH). Спектр ¹³C, δ , м.д.: 13.3 (CH₃), 21.5 (CH₂), 25.8 (2CH₃), 28.8 (CH₂), 33.4 (CH₂), 36.6 (CH₂), 59.2 (OCH₂), 69.7 (CMe₂), 120.1, 126.6, 127.6, 157.0, 158.3, 164.1. Найдено, %: C 61.75; H 6.82; N 9.63. C₁₅H₂₀N₂O₂S. Вычислено, %: 61.61; H 6.89; N 9.58.

6,6-Диметил-2-(3-метилбутил)-3,5,6,8-тетрагидро-4H-пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он (15). Получен взаимодействием 2.1 г амина **1** с 1.3 г хлорангидрида **5**, выход 2.1 г (69%), т.пл. 220–223°C. R_f 0.67. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1665 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.97 д (6H, CH₃_{бут}, J 6.6 Гц), 1.29 с [6H, C(CH₃)₂], 2.13–2.24 м (1H, CH), 2.44 д (2H, CH₂_{бут}, J 7.2 Гц), 2.86 т (2H, OCH₂, J 1.8 Гц), 4.69 т (2H, OCH₂, J 1.8 Гц), 12.14 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 22.3 (2CH₃), 23.5 (CH), 26.1 (2CH₃), 32.3 (CH₂), 35.7 (CH₂), 35.8 (CH₂), 63.7 (CH₂), 71.4, 124.0, 129.4, 133.9, 155.5, 160.0, 163.8. Найдено, %: C 62.70; H 7.14; N 9.12. C₁₆H₂₂N₂O₂S. Вычислено, %: C 62.71; H 7.24; N 9.14.

2-(4-Изобутоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он (16). Получен взаимодействием 1.8 г амина **2** с 2.1 г хлорангидрида **6**, выход 2.4 г (68%), т.пл. 225–226°C.

R_f 0.58. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1650 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.99 д (6H, CH₃, J 6.6 Гц), 1.69 к (2H, CH₂CH, J 6.6 Гц), 1.86 д (1H, CH, J 6.6 Гц), 1.81–1.90 м (2H, CH₂), 2.77–2.81 м (2H, CH₂), 4.05 т (2H, OCH₂, J 6.6 Гц), 6.90–6.96 м (2H) и 8.12–8.18 м (2H, C₆H₄), 12.10 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 19.2 (2CH₃), 21.5 (CH₂), 22.9 (CH₂), 25.5 (CH₂), 26.7 (CH₂), 28.6 (CH), 75.6 (OCH₂), 115.7 (2CH), 118.3, 126.1, 127.7 (2CH), 128.2, 130.0, 155.6, 160.7, 160.9, 161.0. Найдено, %: C 67.84; H 6.19; N 7.95. C₂₀H₂₂N₂O₂S. Вычислено, %: C 67.77; H 6.26; N 7.90.

2-[4-(3-Метилбутоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4-он (17). Получен взаимодействием 1.8 г амина **2** с 2.3 г хлорангидрида **7**, выход 2.7 г (73%), т.пл. 225–226°C. R_f 0.58. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1650 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.99 д (6H, CH₃, J 6.6 Гц), 1.69 к (2H, CH₂CH, J 6.6 Гц), 1.78–1.82 м (1H, CH), 1.81–1.89 м [4H, (CH₂)₂], 2.72–2.81 м (2H, CH₂), 2.96 т (2H, CH₂), 4.05 т (2H, OCH₂, J 6.6 Гц), 6.87–6.97 м (2H) и 8.12–8.19 м (2H, C₆H₄), 12.10 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.2 (CH₂), 22.7 (2CH₃), 22.9 (CH₂), 25.5 (CH₂), 25.6 (CH), 26.7 (CH₂), 39.1 (CH₂), 66.0 (OCH₂), 114.9 (CH), 118.3, 126.8, 127.1 (2CH), 128.1, 130.0, 155.7, 160.6, 161.0, 161.7. Найдено, %: C 68.51; H 6.47; N 7.55. C₂₁H₂₄N₂O₂S. Вычислено, %: C 68.45; H 6.56; N 7.60.

2-(1-Бензил-2-фенилэтил)-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4H-циклопента[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он (18). Получен взаимодействием 1.8 г амина **2** с 2.6 г хлорангидрида **8**, выход 2.5 г (63%), т.пл. 270–273°C. R_f 0.60. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1655 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.60–1.77 м (4H, 2CH₂), 1.85–1.94 м (2H, CH₂), 2.76–2.84 м (4H, 2CH₂), 3.12 д.д (2H, CH₂, J 13.5, 8.5 Гц), 3.18–3.24 м (2H, CH₂), 3.25–3.36 м (1H, CH), 7.01–7.26 м (10H, 2C₆H₅), 11.89 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 26.7, 27.2, 27.3, 29.2, 32.1, 38.7 (2C), 47.1, 121.0, 125.5 (2C), 127.6 (4C), 128.5 (4C), 134.5, 135.9, 139.0, 157.9, 158.7, 161.4. Найдено, %: C 75.26; H 6.36; N 6.71. C₂₆H₂₆N₂O₂S. Вычислено, %: C 75.33; H 6.32; N 6.76.

2-Бутил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4H-циклопента[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он (19). Получен взаимодействием 1.9 г амина **3** с 1.2 г хлорангидрида **4**, выход 2.0 г (73%), т.пл. 298–300°C.

R_f 0.61. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1657 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.94 т (3H, CH_3 , J 7.3 Гц), 1.32–1.44 м (2H, CH_2CH_3), 1.60–1.74 м (6H, 3CH_2), 1.84–1.93 м (2H, CH_2), 2.54 т (2H, $\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_7$, J 7.5 Гц), 2.76–2.82 м (2H, CH_2), 3.21–3.27 м (2H, CH_2), 11.97 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.4, 21.5, 26.8, 27.1, 27.4, 28.9, 29.1, 32.1, 33.3, 120.9, 134.3, 135.8, 156.2, 159.0, 161.6. Найдено, %: C 65.11; H 7.34; N 10.10. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 65.18; H 7.29; N 10.14.

2-Нонил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4H-циклогепта[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он (20). Получен взаимодействием 1.9 г амина **3** с 1.9 г хлорангидрида **9**, выход 2.0 г (58%), т.пл. 325–328°C. R_f 0.59. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1654 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.80–0.96 м (3H, CH_3), 1.22–1.37 м (12H, 6CH_2), 1.60–1.77 м (6H, 3CH_2), 1.85–1.94 м (2H, CH_2), 2.53 т (2H, $\text{CH}_2\text{C}_8\text{H}_{17}$, J 7.5 Гц), 2.77–2.82 м (2H, CH_2), 3.22–3.27 м (2H, CH_2), 11.96 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.6, 22.0, 26.7, 27.1, 27.3, 28.4, 28.6, 28.7, 28.8, 29.0, 29.1, 31.2, 32.1, 33.6, 120.9, 134.3, 135.8, 156.2, 158.9, 161.6. Найдено, %: C 69.41; H 8.68; N 8.01. $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 69.32; H 8.73; N 8.08.

2-(4-Нитрофенил)-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4H-циклогепта[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он (21). Получен взаимодействием 1.9 г амина **3** с 1.8 г хлорангидрида **10**, выход 2.0 г (58%), т.пл. 322–324°C. R_f 0.59. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1653 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.66–1.77 м (4H, 2CH_2), 1.86–1.95 м (2H, CH_2), 2.73–2.80 м (4H, 2CH_2), 8.18–8.23 м (2H, C_6H_4), 8.30–8.35 м (2H, C_6H_4), 11.78 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 26.7, 27.5, 28.3, 28.5, 31.5, 97.9, 114.1, 122.6 (2C), 129.5 (2C), 131.8, 135.8, 137.9, 143.6, 149.2, 162.7. Найдено, %: C 59.73; H 4.51; N 12.35. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 59.81; H 4.43; N 12.31.

2-Циклогексил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4H-циклогепта[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он (22). Получен взаимодействием 1.9 г амина **3** с 1.5 г хлорангидрида **11**, выход 1.6 г (53%), т.пл. 288–290°C. R_f 0.60. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1653 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.21–1.42 м (3H), 1.51–1.74 м (7H), 1.71–1.93 м (6H, 8CH_2), 2.53 т.т (1H, CH, J 11.7, 3.2 Гц), 2.75–2.82 м (2H, CH_2), 3.21–3.28 м (2H, CH_2), 11.89 уш.с (1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.2, 25.4 (2C), 26.8, 27.1, 27.4, 29.1, 30.1 (2C), 32.2, 42.2, 121.1, 134.4, 135.8, 159.1, 159.6 161.8. Найдено, %: C 67.59; H 7.40; N 9.21. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 67.51; H 7.33; N 9.26.

2-(Дифенилметил)-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4H-циклогепта[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он (23). Получен взаимодействием 1.9 г амина **3** с 2.3 г хлорангидрида **12**, выход 2.2 г (57%), т.пл. 220–223°C. R_f 0.62. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1662 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.61–1.71 м (4H, 2CH_2), 1.82–1.91 м (2H, CH_2), 2.66–2.73 м (4H, 2CH_2), 5.56 с (1H, CH), 7.17–7.34 м (10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$), 11.56 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 26.8, 27.6, 28.2, 28.3, 31.5, 55.0, 95.0, 114.3, 126.3 (2C), 127.7 (4C), 128.2 (4C), 130.2, 135.0, 139.2, 144.3, 168.9. Найдено, %: C 74.47; H 5.83; N 7.29. $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 74.58; H 5.74; N 7.25.

2-(1-Бензил-2-фенилэтил)-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4H-циклогепта[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он (24). Получен взаимодействием 1.9 г амина **3** с 2.6 г хлорангидрида **8**, выход 2.3 г (56%), т.пл. 261–263°C. R_f 0.60. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1660 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.60–1.77 м (4H, 2CH_2), 1.85–1.94 м (2H, CH_2), 2.76–2.84 м (4H, 2CH_2), 3.12 д.д (2H, CH_2 , J 13.5, 8.5 Гц), 3.18–3.24 м (2H, CH_2), 3.25–3.36 м (1H, CH), 7.01–7.26 м (10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$), 11.89 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 26.7, 27.2, 27.3, 29.2, 32.1, 38.7 (2C), 47.1, 121.0, 125.5 (2C), 127.6 (4C), 128.5 (4C), 134.5, 135.9, 139.0, 157.9, 158.7, 161.4. Найдено, %: C 75.26; H 6.36; N 6.71. $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 75.33; H 6.32; N 6.76.

2-(Фуран-2-ил)-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4H-циклогепта[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он (25). Получен взаимодействием 1.9 г амина **3** с 1.3 г хлорангидрида **13**, выход 1.8 г (63%), т.пл. 197–200°C. R_f 0.59. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1655 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.64–1.78 м (4H), 1.88–1.96 м (2H), 2.80–2.88 м (2H) и 3.24–3.35 м (2H, C_7H_{10}), 6.57 д.д (1H, $\text{H}_{\text{фур}}^4$, J 3.6, 1.8 Гц), 7.49 д.д (1H, $\text{H}_{\text{фур}}^3$, J 3.6, 0.7 Гц), 7.71 д.д (1H, $\text{H}_{\text{фур}}^5$, J 1.8, 0.7 Гц), 12.16 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 23.2 (CH_2), 26.1 (CH_2), 27.9 (CH_2), 31.4 (CH_2), 31.7 (CH_2), 108.8 (CH), 115.3 (CH), 123.5, 129.1, 134.3, 141.5, 144.3 (CH), 148.3, 162.9, 167.3. Вычислено, %: C 62.92; H 4.93; N 9.78. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Найдено, %: C 62.90; H 4.91; N 9.76.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучены условия реакции ацилирования 2-амино-3-цианоциклоалкан[*b*]тиофенов в сухом диоксане при комнатной температуре с использованием хлорангидридов ароматических и алифатических карбоновых кислот. Разработаны оптимальные условия циклизации 2-амино-3-цианоциклоалкан[*b*]тиофенов (температура, время барботирования хлористоводородным газом) с хорошими выходами. Исследования биологической активности будут продолжены и по другим направлениям.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Исаханян Ануш Усиковна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1713-4908>

Акопян Наира Завеновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3095-5938>

Арутюнян Артур Арменович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0641-5453>

Паносян Генрик Агавардович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8311-6276>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Binsaleh N.K., Wigley C.A., Whitehead K.A., van Rensburg M., Reynisson J., Pilkington L.I., Barker D., Jones S., Dempsey-Hibbert N.C. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 143, 1997–2004. doi 10.1016/j.ejmech.2017.11.014
2. Abdelaziz M.E., El-Miligy M.M.M., Fahmy S.M., Mahran M.A., Hazzaa A.A. *Bioorg. Chem.* **2018**, 80, 674–692. doi 10.1016/j.bioorg.2018.07.024
3. Бурый Д.С., Доценко В.В., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Кривоколыско С.Г., Дядюченко Л.В. *ЖОХ.* **2019**, 89, 1182–1194. [Buryi D.S., Dotsenko V.V., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Krivokolysko S.G., Dyadyuchenko L.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, 89, 1575–1585.] doi 10.1134/S1070363219080061
4. Пароникян Е.Г., Оганисян А.В., Пароникян Р.Г., Джагацпаян И.А., Назарян И.М., Акопян А.Г., Минасян Н.С. *Хим.-фарм. ж.* **2018**, 52, 22–27. [Paronikyan E.G., Ogannisyan A.V., Paronikyan R.G., Dzhagatspanyan I.A., Nazaryan I.M., Akopyan A.G., Minasyan N.S. *Pharm. Chem. J.* **2019**, 52, 839–843.] doi 10.1007/s11094-019-1911-0
5. Пароникян Е.Г., Арутюнян, А.С., Пароникян Р.Г. *ЖОрХ.* **2020**, 56, 414–421. [Paronikyan E.G., Harutyunyan A.S., Paronikyan R.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 422–428.] doi 10.1134/S1070428020030094
6. Шахидоятов Х.М., Ходжаниязов Х.У. *Функционально-замещенные пиримидины*. Ташкент: ФАН. **2010**, 13.
7. Gewald K., Schinke E., Böttcher H. *Chem. Ber.* **1966**, 99, 94–100. doi 10.1002/cber.19660990116
8. Mayer R., Gewald K. *Angew. Chem.* **1967**, 79, 298.

Synthesis and Antibacterial Activity of the Cyclic 2-Substituted Thienopyrimidin-4-Ones by Bubbling with Hydrochloric Gas of Cycloalkane[*b*]-2-(*N*-Acylamino)-3-Cyanothiophenes

A. U. Isakhanyan*, N. Z. Hakobyan, G. A. Panosyan, and A. A. Harutyunyan

*The Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA,
ul. Azatutyana, 26, Yerevan, 0014 Armenia
e-mail: anush.isakhanyan.51@mail.ru

Received July 4, 2022; revised July 11, 2022; accepted July 12, 2022

The reaction of acylation of some 2-amino-3-cyanocycloalkane[*b*]thiophenes with chlorides of various carboxylic acids gave the corresponding cycloalkane[*b*]-2-(*N*-acylamino)-3-cyanothiophenes, bubbling with hydrochloric gas from an alcoholic solution of amidonitriles to obtain cyclic 2-substituted thienopyrimidin-4-ones. The study of the antibacterial activity of the compounds against gram-positive and gram-negative microorganisms showed that most of them exhibit a weak antibacterial effect against staphylococci.

Keywords: acylation, amidonitriles, 2-amino-3-cyanocycloalkane[*b*]thiophenes, antibacterial activity, bubbling, cyclic 2-substituted thienopyrimidin-4-ones