

УДК 547.7:547.923.2:547.234

DOI <https://doi.org/10.32782/pcsd-2024-1-3>**Галина РІЗАК**

кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри органічної хімії, Навчально-науковий інститут хімії та екології, Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна, 88000

ORCID: 0000-0002-0230-2366

Бібліографічний опис статті: Різак, Г. (2024). Синтез уреїдних похідних 2-аміно-3-карбетокси(ціано)тіофенів і вивчення їх циклізації. *Проблеми хімії та сталого розвитку*, 1, 18–25, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2024-1-3>

СИНТЕЗ УРЕЇДНИХ ПОХІДНИХ 2-АМІНО-3-КАРБЕТОКСИ(ЦІАНО)ТІОФЕНІВ І ВИВЧЕННЯ ЇХ ЦИКЛІЗАЦІЇ

Робота присвячена вивченню особливостей синтезу уреїдних похідних 2-аміно-3-карбетокси(ціано)тіофенів та їх циклізації для створення на їхній основі нових ефективних лікарських засобів, що є одним з актуальних завдань органічної хімії та фармацевтики. **Метою роботи** був синтез уреїдних похідних 2-аміно-3-карбетокси(ціано)тіофенів і вивчення їх циклізації. **Методологія.** Для синтезу вихідних уреїдів нами досліджено взаємодію 2-аміно-3-карбетокси(ціано)тіофенів з фенілізоціанатом, з реакційного середовища були виділені вихідні тіофени (2.1a-d), розроблено методику синтезу уреїдних похідних (3.1a-c), що містять у положенні 3 естерну групу, яка передбачає використання неполярного розчинника – бензену, з оптимальний часом проведення синтезу орієнтовно 3 години. Одержані сполуки охарактеризовано спектроскопічними методами, зокрема УФ, ІЧ та ЯМР ІН-спектроскопії. Встановлено, що реакцію можна проводити шляхом кип'ятіння в бензені, що потребує збільшення часу проведення синтезу, окремі уреїди (3.1e,f) були отримані з виходом 75% при кип'ятінні протягом 3,5 годин. Утворення уреїдних похідних в умовах описаного в літературі синтезу аналогічних тіоуреїдів не відбувався. Запропоновано альтернативну методику синтезу уреїдних похідних, що містять у положенні 3 естерну групу, яка передбачає використання неполярного розчинника – бензену. Знайдено оптимальні умови синтезу уреїдних похідних з ціаногрупою у положенні 3, а саме: нагрівання 2-аміно-3-ціанотіофенів з фенілізоціанатом протягом 3 годин у середовищі толуєну або суміші ізомерів ксилєну. **Висновки.** Розроблено методики синтезу уреїдних похідних 2-аміно-3-карбетокси(ціано)тіофенів, натрієвих солей 2-окси-4-оксо(іміно)-3-феніл-5-R-6-R`-тієно[2,3-d]піримідинів, 2,4-діоксо- та 2-оксо-4-іміно-3-феніл-5-R-6-R`-тієно[2,3-d]піримідинів та вивчено їх циклізацію.

Ключові слова: тієно[2,3-d]піримідини, уреїдні похідні 2-аміно-3-карбетокси(ціано)тіофенів, синтез, циклізація.

Galina RIZAK

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Adviser to the Director of the Foundation on Public Grounds, Charitable Fund for the Support of Education, Science, Scientific and Technical, Uzhhorod, Ukraine, 88000

ORCID: 0000-0002-0230-2366

To cite this article: Rizak, G. V. (2024). Syntez ureidnykh pokhidnykh 2-amino-3-karbetoksy(tsiano) tiofeniv i vyvchennia yikh tsyklizatsii [Synthesis of ureide derivatives of 2-amino-3-carbetoxy(cyano) thiophenes and study of their cyclization]. *Problems of Chemistry and Sustainable Development*, 1, 18–25, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2024-1-3>

SYNTHESIS OF UREIDE DERIVATIVES OF 2-AMINO-3-CARBETOXY(CYANO) THIOPHENES AND STUDY OF THEIR CYCLIZATION

This work is devoted to the study of the synthesis of ureide derivatives of 2-amino-3-carbetoxy(thio)thiophenes and their cyclization to create new effective drugs based on them, which is one of the most urgent tasks of organic chemistry and pharmaceutical science. **The aim** of this work was to synthesize ureide derivatives of 2-amino-3-carbetoxy(cyano) thiophenes and study their cyclization. **Methodology.** For the synthesis of the initial ureides, we studied the interaction of 2-amino-3-carbetoxy(cyano)thiophenes with phenylisocyanate, isolated the initial thiophenes (2.1a-d) from the reaction medium, and developed a method for the synthesis of ureide derivatives (3.1a-c) containing an ester group at position 3, which involves the use of a nonpolar solvent, benzene, with an optimal synthesis time of approximately

3 hours. The obtained compounds were characterized by spectroscopic methods, including UV, IR and ¹H NMR spectroscopy. It was found that the reaction can be carried out by boiling in benzene, which requires an increase in the synthesis time; individual ureides (3.1e,f) were obtained in 75% yield when boiled for 3.5 hours. It was found that the formation of ureide derivatives did not occur under the conditions of the synthesis of similar thiourea derivatives described in the literature. An alternative method for the synthesis of ureide derivatives containing an ester group at position 3, which involves the use of a nonpolar solvent, benzene, has been proposed. The optimum conditions for the synthesis of ureide derivatives with a cyanogen group in position 3 were found, namely, heating 2-amino-3-cyanothiophenes with phenylisocyanate for 3 hours in the medium of toluene or a mixture of xylene isomers. **Conclusions.** Methods for the synthesis of ureide derivatives of 2-amino-3-carboxy(thio)thiophenes, sodium salts of 2-oxo-4-oxo(imino)-3-phenyl-5-R-6-R'-thieno[2,3-d]pyrimidines, 2,4-dioxo- and 2-oxo-4-imino-3-phenyl-5-R-6-R'-thieno[2,3-d]pyrimidines were developed and their cyclization was studied.

Key words: thieno[2,3-d]pyrimidines, ureide derivatives of 2-amino-3-carboxy(cyano)thiophenes, synthesis, cyclization.

Актуальність проблеми й аналіз останніх досліджень і публікацій. Нині у світі однією з найпоширеніших причин смерті є онкологічні захворювання, докладаються великі зусилля для пошуку нових біологічно активних речовин для відкриття на їхній основі нових протипухлинних засобів. Наявні на сьогоднішній день протипухлинні препарати мають токсичність, ефект лікарської взаємодії та резистентність, через що активно ведеться пошук нових протипухлинних препаратів (El-Metwally, 2021; Dastyafteh, 2023).

У статті «Synthesis and molecular modeling of novel bio-functional moieties derived from 2-cyanoacetamide-3,4,5-substituted thiophene as human carcinoma growth inhibitors» (Khalifa, 2020) обговорюється синтез нових біофункціональних заміщених тіофенових скафолдів за допомогою тандемних нуклеофільних реакцій та реакцій циклізації. Сполуки були досліджені на людських клітинних лініях первинного раку печінки та карциноми молочної залози, демонструючи різний ступінь пригнічення росту пухлин, що робить їх потенційними біологічно активними хімічними сполуками для синтезу антиканцерогенних препаратів. В актуальному дослідженні He et al. (2020) було детально описано синтез несиметричних похідних сечовини за допомогою послідовної трикомпонентної реакції в одному посуді за участю циклічних 2-діазо-1,3-дикетонів, карбодіімідів та 1,2-діглостанів.

У роботі Monika Wałęsa-Chorab і Skene (2020) було використано реакцію Гевальда для отримання 2,5-діамінотіофену, який функціоналізували двома мономерами стиролу, його конденсували з 2,5-тіофендикарбоксальдегідом, щоб отримати сполучену азометинову тріаду. Рентгенівська кристалографічна структура азометину червоного кольору підтвердила

антипаралельне розташування та майже компланарність трьох тіофенів. Було також виявлено, що кінцеві аміни зазнають як внутрішньо-, так і міжмолекулярних водневих зв'язків зі своїм ефірним карбонілом. Ці сполуки можуть бути гідролізовані як до своїх відповідних амінних, так і до альдегідних конституційних компонентів, одночасно зазнаючи компонентного обміну з аніліном. Перспективним класом для цього є похідні тієно[2,3-d]піримідинів. Серед анельованих похідних тіофену та піримідину останнім часом поширення набули тієно[2,3-d]піримідини. Це зумовлено різноманітністю методів одержання відповідних прекурсорів, наприклад, відомі й поширені реакції Торпа-Циглера та Гевальда, що дають змогу синтезувати функціоналізований тіофеновий цикл, зокрема похідні 2- і 3-амінотіофену.

У дослідженні Dastyafteh et al. (2023) було представлено дизайн і синтез нових похідних тіоксотіазолідинілацетамідів як потужних інгібіторів уреаз. Враховуючи високу ефективність цих похідних як антиуреазних агентів, було розроблено та синтезовано нові кандидати, що містять тіоксотіазолідиніл, проте ще необхідно вивчити їхню біологічну активність.

Особливий інтерес становлять реакції заміщених тієно[2,3-d]піримідинів, які відкривають шлях до різних гетероциклічних систем – продуктів і напівпродуктів тонкого органічного синтезу й інших речовин з цінними властивостями (Rizak, 2023). У зв'язку з цим розробка методів синтезу нових заміщених тієно[2,3-d]піримідинів і вивчення їхніх фізико-хімічних, біологічних властивостей та проведення фармакологічного скринінгу синтезованих сполук є актуальним завданням. Похідні піримідину (піримідин-2,4-діон (урацил), його 5-метилзаміщене (тимін), 4-амінопіримідин-2-он (цитозин)) входять до складу нуклеїнових кислот

(Власова, 2020). Важливе місце серед біологічно активних гетероциклів природного і синтетичного походження посідають конденсовані піримідини. Зокрема відомо, що похідні тієнопіримідинів володіють широким спектром біологічної активності, тому синтез нових конденсованих систем на основі тіофену і піримідину становить інтерес як з погляду хімії, так і вивчення їхніх фармакологічних властивостей (Ау, 2023; Monier, 2020).

Таким чином активно триває синтез уреїдних похідних 2-аміно-3-карбетокси(ціано)тіофенів з метою відбору найбільш перспективних сполук для створення лікувальних протипухлинних препаратів. Модифікація синтезу цих сполук надає можливість отримувати нові похідні з метою покращення фармакологічних показників при біологічній апробації цих хімічних речовин.

Мета дослідження. Метою роботи був синтез уреїдних похідних 2-аміно-3-карбетокси(ціано)тіофенів та вивчення їх циклізації.

Експериментальна частина. Загальний план синтезу наведено на рис. 1.

Для модифікації синтезу уреїдних похідних 2-аміно-3-карбетокси(ціано)тіофенів було застосовано загальні методи синтезу хімічних сполук (таблиця 1).

Результати та їх обговорення. Встановлено, що утворення уреїдних похідних (3.1a-d) в умовах описаного синтезу аналогічних тіоуреїдів не відбувається (кип'ятіння 2–3 год

в 1,4-діоксані). З реакційного середовища були виділені вихідні тіофени (2.1a-d). Ми розробили методику синтезу уреїдних похідних (3.1a-c), що містять у положенні 3 естерну групу, яка передбачає використання неполярного розчинника – бензену, оптимальний час проведення синтезу – 3 год. (рис. 2).

Оптимальними розчинниками для синтезу уреїдних похідних з ціаногрупою у положенні 3 виявились толуен або суміш ізомерів ксилену, оптимальний час проведення синтезу – 3 год. (рис. 3). У подальшому було встановлено, що реакцію можна проводити і за умов нижчої температури (наприклад, кип'ятіння в бензені), але це потребує збільшення часу проведення синтезу.

Збільшення тривалості реакції до 4–5 год. супроводжується процесами часткового осмолення вихідних як 2-аміно-3-карбетокси-, так і 2-аміно-3-ціанотіофенів (2.1a-g) та цільових продуктів 3.1a-c,e,f, що спричиняє зниження виходу уреїдних похідних (3.1a-c,e,f).

У випадку використання для реакції тіофенів 2.1d і 2.1g ($R = \text{Me}$, $R' = \text{CO}_2\text{Et}$) за умов реакції було виділено вихідні сполуки, що, ймовірно, можна пояснити зниженням нуклеофільних властивостей аміногрупи у положенні 2 тіофенового ядра за рахунок електроноакцепторного впливу другої естерної групи в положенні 5. Було визначено виходи та температури плавлення синтезованих сполук 3.1, які представлені у таблиці 2.

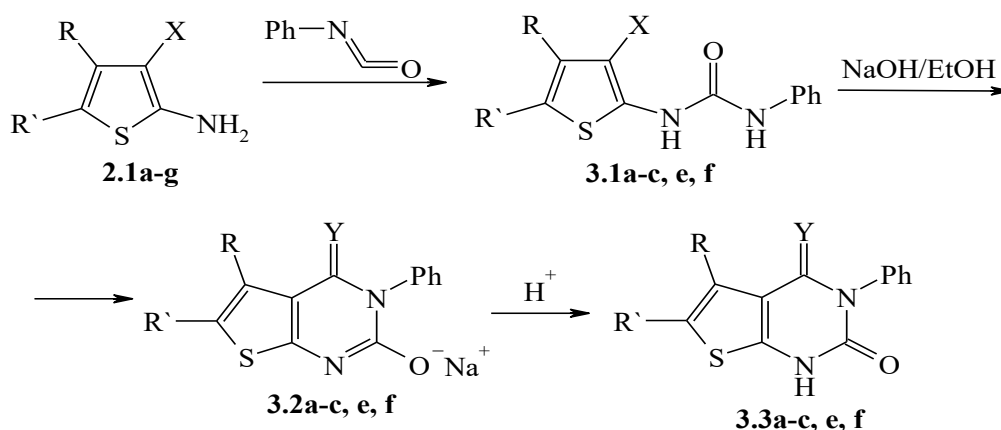


Рис. 1. Схема синтезу уреїдних похідних 2-аміно-3-карбетокси(ціано)тіофенів

2.1a, 3.1a $R = R' = \text{Me}$, $X = \text{CO}_2\text{Et}$; 2.1b, 3.1b $R + R' = (\text{CH}_2)_3$, $X = \text{CO}_2\text{Et}$; 2.1c, 3.1c $R + R' = (\text{CH}_2)_4$, $X = \text{CO}_2\text{Et}$; 2.1d $R = \text{Me}$, $R' = X = \text{CO}_2\text{Et}$; 2.1e, 3.1e $R + R' = (\text{CH}_2)_3$, $X = \text{CN}$; 2.1f $R + R' = (\text{CH}_2)_4$, $X = \text{CN}$; 2.1g $R = \text{Me}$, $R' = \text{CO}_2\text{Et}$, $X = \text{CN}$; 3.2a, 3.3a $R = R' = \text{Me}$, $Y = \text{O}$; 3.2b, 3.3b $R + R' = (\text{CH}_2)_3$, $Y = \text{O}$; 3.2c, 3.3c $R + R' = (\text{CH}_2)_4$, $Y = \text{O}$; 3.2e, 3.3e $R + R' = (\text{CH}_2)_3$, $Y = \text{NH}$; 3.2f, 3.3f $R + R' = (\text{CH}_2)_4$, $Y = \text{NH}$.

Методи синтезу уреїдних похідних 2-аміно-3-карбетокси(ціано)тіофенів

Структурна формула	Назва сполуки	Умови синтезу
	2-N-(1-фенілуреїдо)-3-карбетокси-4-R-5-R'-тіофени (3.1a-c).	До 0,1 моль амініотіофену (2.1 a-c) у 50 мл сухого бензену додають 0,12 моль фенілізоціанату, кип'ять на водяній бані 2 год. Після гарячого фільтрування утвореного осаду проводять перекристалізацію цільового продукту з діоксану.
	2-N-(1-фенілуреїдо)-3-ціано-4-R-5-R'-тіофени (3.1e, f).	До 0,1 моль відповідного амініотіофену (2.1 e, f) у 100 мл толуену додають 13 мл (0,12 моль) фенілізоціанату, кип'ять на водяній бані 3 год. і залишають на 20 год. Цільовий продукт, який випадає в осад, відфільтровують, промивають на фільтрі теплим толуеном, діетиловим етером і використовують далі без попереднього очищення.
	синтезу натрієвих солей 2-окси-4-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідини (3.2a-c)	До розчину 0,05 моль відповідної сечовини (3.1a-c) у 150 мл діоксану додають 50 мл 2н розчину натрій гідроксиду і кип'ять 2-4 год. до випадання осаду, який відфільтровують і перекристалізують із етанолу.
	натрієва сіль 4-іміно-2-окси-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідини (3.2e, f)	До розчину 0,05 моль відповідної сечовини (3.1e, f) у 150 мл діоксану додають розчин 5,6 г (0,10 моль) натрій гідроксиду в 40 мл 90 % етанолу і кип'ять 2 год. Після охолодження осад відфільтровують і перекристалізують із етанолу.
	2,4-діоксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідини 3.3(a-c)	До розчину 0,01 моль відповідної солі (3.2a-c) у 100 мл води додають 20 мл 10 % розчину оцтової кислоти. Осад відфільтровують і перекристалізують із діоксану.
	4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідини (3.3e, f)	До розчину 0,05 моль відповідної солі (3.2e, f) у 100 мл води додають 15 мл 10% розчину оцтової кислоти. Осад відфільтровують і перекристалізують із диметилсульфоксиду.

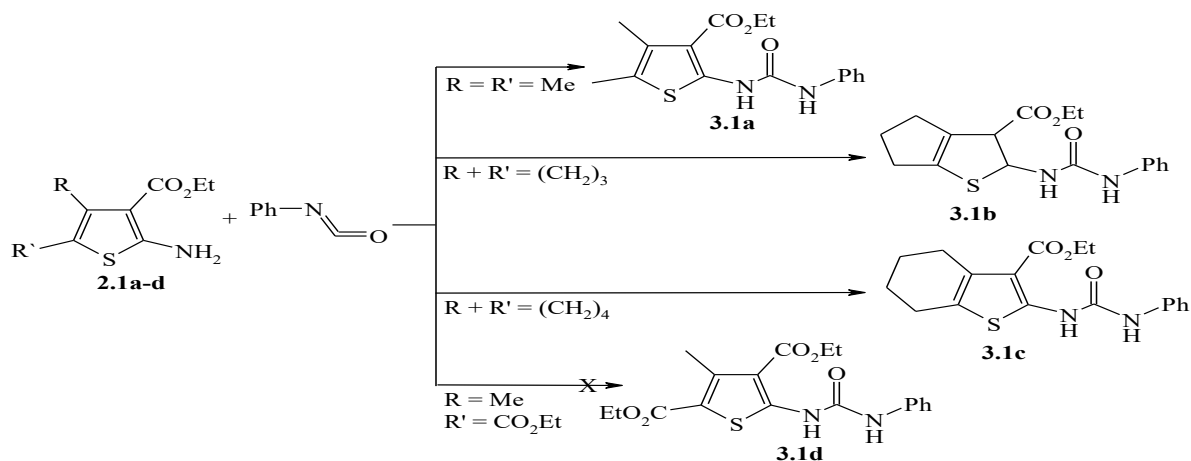


Рис. 2. Схема синтезу уреїдних похідних (3.1a-c)

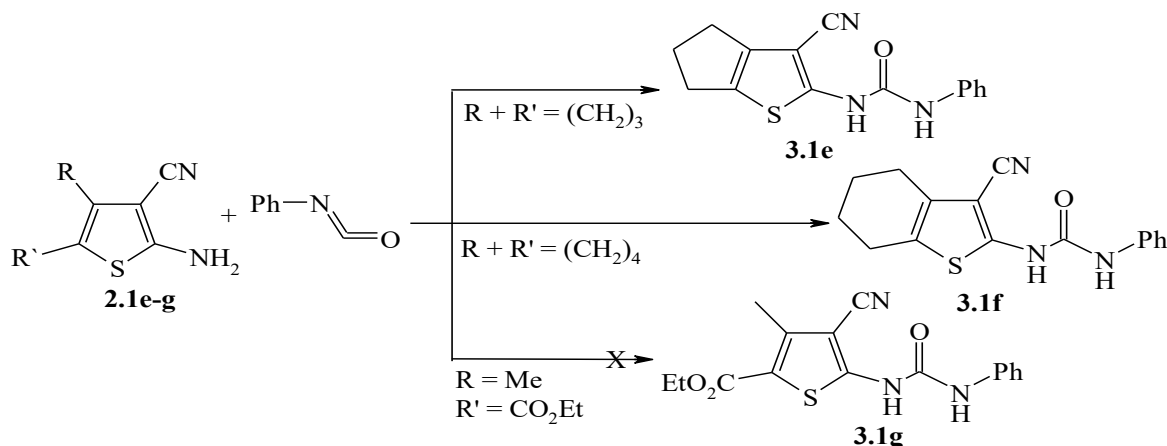


Рис. 3. Схема синтезу уреїдних похідних (3.1e-f)

Таблиця 2

Фізико-хімічні характеристики сполук 3.1a-с, e, f

Сполуки	Т пл., °С	Вихід, %
3.1a	132-133	62
3.1b	121-122	75
3.1c	153-154	78
3.1e	250-254	80
3.1f	237-240	69

Таблиця 3

Дані елементного аналізу сполук 3.1a-с, e, f

Сполука	Знайдено, %			Брутто-формула	Вирахувано, %		
	С	Н	N		С	Н	N
3.1a	60,68	5,86	8,78	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	60,36	5,70	8,80
3.1b	62,12	5,62	8,43	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	61,80	5,49	8,48
3.1c	62,50	5,77	8,20	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	62,77	5,85	8,13
3.1e	63,50	4,55	14,82	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ OS	63,58	4,62	14,83
3.1f	64,42	5,19	14,16	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ OS	64,62	5,08	14,13

Будову одержаних сполук 3.1a-с, e, f підтверджували даними елементного аналізу (табл. 3), методом ЯМР ¹H-спектроскопії та, у деяких випадках, методами УФ- та ІЧ-спектроскопії.

Спектри ЯМР ¹H уреїдних похідних (3.1) характеризуються наявністю сигналів у сильному полі 1,6-2,8 м.ч., що відповідають аліфатичним замісникам у положеннях 4 і 5 тіофенового ядра, сигналів ароматичних протонів у діапазоні 6,9-7,7 м.ч. та двох груп NH у межах 10,0-11,2 м.ч. Спектри ЯМР ¹H уреїдних похідних (3.1a-с), які містять у положенні 3 тіофенового ядра карбетоксигрупу, додатково містять сигнали етильного замісника, яких у спектрах 3-ціанопохідних (3.1e,f) не спостерігається.

В УФ-спектрі 2-N-(1-фенілуреїдо)-3-карбетокси-4,5-диметилтіофену (3.1a) спостерігаються максимуми поглинання при 231,2 нм, 265,5 нм та 300,3 нм. В ІЧ-спектрі цієї сполуки спостерігаються коливання ароматичних (3064 см⁻¹) та аліфатичних C-H зв'язків (2962 см⁻¹), C=O групи гетероциклічного кільця (1725 см⁻¹), естерної C=O групи (1658 см⁻¹) та зв'язку C-O-C (1167 см⁻¹).

В УФ-спектрі 2-N-(1-фенілуреїдо)-3-ціано-4,5-тетраметиленотіофену (3.1f) спостерігаються максимуми при 231,2 нм, 265,5 нм та 300,3 нм. В ІЧ-спектрі цієї сполуки спостерігаються коливання ароматичних (3064 см⁻¹) та аліфатичних C-H зв'язків (2962 см⁻¹), CN групи (2231 см⁻¹), естерної

C=O групи (1658 cm^{-1}) та зв'язку C–O–C (1167 cm^{-1}).

Циклізація уреїдних похідних 2-аміно-3-карбетокси(ціано)-тіофенів.

Циклізацію уреїдних похідних (3.1a-c) проводили у 90 % водному розчині етанолу при дії двократного надлишку лугу. При цьому одержали натрієві солі 2-окси-4-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів (3.2a-c), при додаванні до яких 10 % водного розчину оцтової кислоти виділено відповідні 2,4-діоксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідини (3.3a-c) (рис. 4).

В аналогічних умовах одержували натрієві солі 4-іміно-2-окси-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів (3.2e, f) та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідини (3.3e, f) (рис. 5).

Виходи і температури плавлення синтезованих сполук 3.2 і 3.3 наведено в табл. 4.

Будову одержаних сполук 3.2, 3.3 підтверджували даними елементного аналізу (табл. 5), методом ЯМР ^1H -спектроскопії та, у деяких випадках, методами УФ- та ІЧ-спектроскопії.

Спектри ЯМР ^1H 2,4-діоксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів (3.3a-c) характеризуються наявністю сигналів, що відповідають аліфатичним замісникам у положеннях 4 і 5 тіофенового ядра, сигналів ароматичних протонів у діапазоні 6,9 – 7,7 м.ч. На відміну від вихідних уреїдних похідних (3.1a-c) у спектрах відсутні сигнали груп NH уреїдного фрагмента, проте з'являється сигнал ендациклическої групи NH у слабшому полі

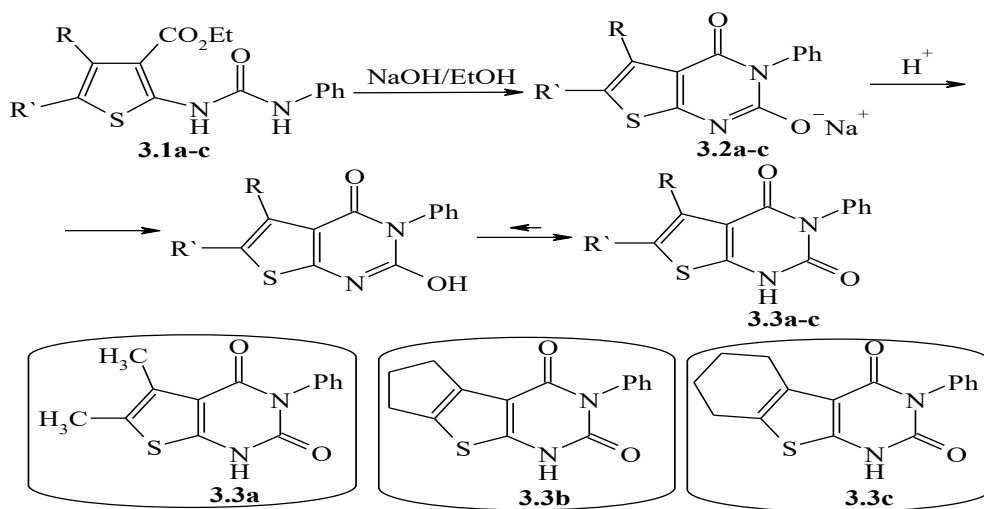


Рис. 4. Схема циклізації уреїдних похідних (3.1a-c)

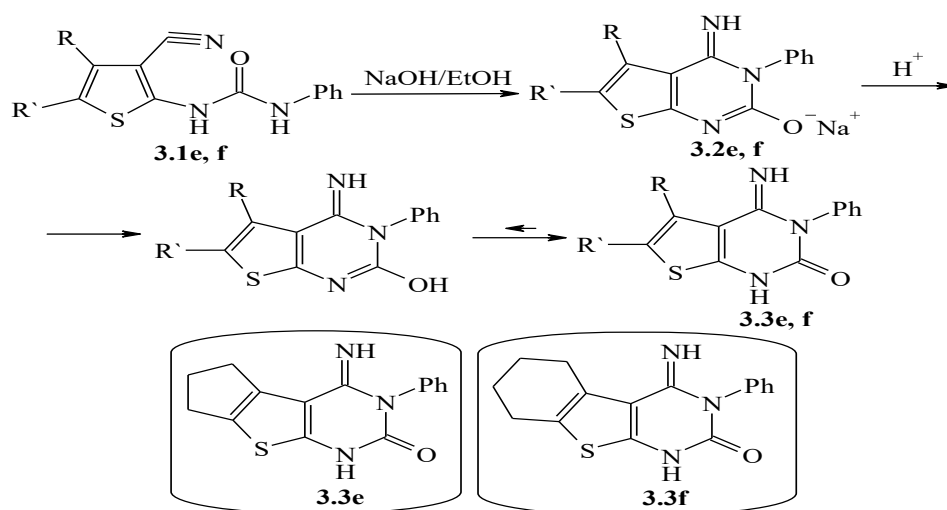


Рис. 5. Схема циклізації уреїдних похідних (3.2e, f; 3.3e, f)

Таблиця 4

Фізико-хімічні характеристики сполук 3.2 – 3.3

Сполука	Т пл., °С	Вихід, %	Сполука	Т пл., °С	Вихід, %
3.2a	300-302	78	3.3a	293-294	94
3.2b	250-255	79	3.3b	183-184	92
3.2c	320-323	81	3.3c	303-305	96
3.2e*	–	–	3.3e	250-252	40
3.2f*	–	–	3.3f	311-313	72

Примітка. * – натрієві солі 3.2e і 3.2f без виділення використовували у подальших дослідженнях.

Таблиця 5

Дані елементного аналізу сполук 3.3a-с, e, f та 3.4a-с, e, f

Сполука	Знайдено, %			Брутто-формула	Вирахувано, %		
	С	Н	N		С	Н	N
3.3a	57,46	3,93	9,50	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ NaO ₂ S	57,14	3,77	9,52
3.3b	59,14	3,75	9,10	C ₁₅ H ₁₁ N ₂ NaO ₂ S	58,82	3,62	9,15
3.3c	59,72	4,01	8,81	C ₁₆ H ₁₃ N ₂ NaO ₂ S	59,99	4,09	8,74
3.3e	58,93	3,89	13,75	C ₁₅ H ₁₂ N ₃ NaOS	59,01	3,96	13,76
3.3f	59,98	4,53	13,19	C ₁₆ H ₁₄ N ₃ NaOS	60,18	4,42	13,16
3.4a	62,07	4,60	10,27	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	61,75	4,44	10,29
3.4b	63,68	4,38	9,80	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	63,36	4,25	9,85
3.4c	64,14	4,65	9,46	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	64,41	4,73	9,39
3.4e	63,50	4,55	14,82	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ OS	63,58	4,62	14,83
3.4f	64,42	5,19	14,16	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ OS	64,62	5,08	14,13

(~ 12 м.ч.). Спектри ЯМР ¹H 2-оксо-4-іміно-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів (3.3e, f) додатково містять сигнали екзоциклічної групи NH.

В УФ-спектрі 2,4-діоксо-3-феніл-5,6-тетраметилєнотієно[2,3-d]піримідину (3.3c) спостерігаються максимуми при 217,5 нм, 252,8 нм та 301,0 нм. В ІЧ-спектрі цієї сполуки спостерігаються коливання зв'язків NH групи (3402 та 3222 см⁻¹), карбонільних груп (1614 см⁻¹), групи CONH (смуга I, 1679 см⁻¹, смуга II, 1560 см⁻¹) та C=C зв'язків ароматичного кільця (1616 см⁻¹).

В УФ-спектрі 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5,6-триметилєнотієно[2,3-d]піримідину (3.3d) спостерігаються максимуми при 223,9 нм, 254,2 нм та 304,0 нм. Тоді як, ІЧ-спектрі спостерігаються коливання зв'язків груп NH (3392 та 3201 см⁻¹), ароматичних C-H зв'язків (3057 см⁻¹), C=O групи (1653 см⁻¹), групи CONH (1649 см⁻¹, амід I та 1567 см⁻¹, амід II), C=C зв'язків ароматичного кільця (1591 – 1452 см⁻¹).

Висновки. Розроблено препаративні методи синтезу уреїдних похідних 2-аміно-3-карбетокси(ціано)тієнофенів, натрієвих солей 2-окси-4-оксо(іміно)-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів, 2,4-діоксо- та 2-оксо-4-іміно-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів. Циклізацією відповідних уреїдних похідних одержано натрієві солі 2-окси-4-оксо(іміно)-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів, при додаванні до яких 10 % водного розчину оцтової кислоти виділено відповідні 2,4-діоксо- та 2-оксо-4-іміно-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідини.

Перспективи подальших досліджень. Одержані уреїдні є перспективними для досліджень їхньої біологічної активності та доклінічних досліджень.

Подяки. Авторка дякує академіку НАН України проф. Черниху В.П., проф. Шемчуку Л.А. та проф. Хрипаку С.М. за допомогу в проведенні наукових досліджень та багаторічні наукові консультації.

ЛІТЕРАТУРА:

1. El-Metwally S. A., Abou-El-Regal M. M., Eissa I. H., et al. Discovery of thieno[2,3-d]pyrimidine-based derivatives as potent VEGFR-2 kinase inhibitors and anti-cancer agents. *Bioorganic chemistry*. 2021. No. 112. P. 104947. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104947>.

2. Dastyafteh N., Noori M., Nazari Montazer M., et al. New thioxothiazolidinyl-acetamides derivatives as potent urease inhibitors: design, synthesis, in vitro inhibition, and molecular dynamic simulation. *Scientific reports*. 2023. No. 13(1). P. 21. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-27234-3>.
3. Mohamed E. Khalifa. Synthesis and molecular modeling of novel bio-functional moieties derived from 2-cyanoacetamide-3,4,5-substituted thiophene as human carcinoma growth inhibitors. *Journal of Molecular Structure*. 2020. No. 1215. P. 128270. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128270>.
4. He X., Yang, C., Wu, Y., et al. Synthesis of unsymmetrical urea derivatives via one-pot sequential three-component reactions of cyclic 2-diazo-1,3-diketones, carbodiimides, and 1,2-dihaloethanes. *Organic & biomolecular chemistry*. 2020. No. 18(22). P. 4178–4182. DOI: <https://doi.org/10.1039/d0ob00683a>.
5. Monika Wałęsa-Chorab, Skene W. G. Engaging the Reversible Bonds of an Immobilized Styrene-Thiophene Film. *Cryst. Growth Des.* 2020. No. 20(9). P. 5688–5697. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.9b01235>.
6. Rizak G. V. Search for biologically active substances using the example of 2,4-dioxo- and 4-imino-2-oxo-3-phenyl-5-R-6-R'-thieno[2,3-d]pyrimidines, prospects for their use in pharmacy and medicine. *Azerbaijan Pharmaceutical Pharmacotherapy Journal*. 2023. No. 23(1). P. 29–46.
7. Власова О. Д., Власов С. В., Кабачний В. І., Власов В. С. Синтез, перетворення та біологічна активність похідних тієно[2,3-d]піримідину з карбоксильними замісниками в піримідиновому ядрі. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2020. № 4 (72). С. 4–17. DOI: <https://doi.org/10.24959/ophcj.20.209835>.
8. Ay E. Synthesis of new 1,2,3-triazolo-nucleoside analogues with 2-propargylamino pyrimidines via click reactions. *Nucleosides, nucleotides, nucleic acids*. 2023. No. 42(3). P. 191–205. DOI: <https://doi.org/10.1080/15257770.2022.2118317>.
9. Monier M., El-Mekabaty A., Abdel-Latif D., et al. Heterocyclic steroids: Efficient routes for annulation of pentacyclic steroidal pyrimidines. *Steroids*. 2020. No. 154. P. 108548. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2019.108548>.

REFERENCES:

1. El-Metwally, S. A., Abou-El-Regal. M. M., Eissa, I. H., Mehany, A. B. M., Mahdy, H. A., Elkady, H., Elwan, A., & Elkaeed, E. B. (2021). Discovery of thieno[2,3-d]pyrimidine-based derivatives as potent VEGFR-2 kinase inhibitors and anti-cancer agents. *Bioorganic chemistry*, 112, 104947.
2. Dastyafteh, N., Noori, M., Nazari Montazer, M., Zomorodian, K., Yazdanpanah, S., Iraj, A., Khalili Ghomi, M., Javanshir, S., Asadi, M., Dianatpour, M., Biglar, M., Larijani, B., Amanlou, M., & Mahdavi, M. (2023). New thioxothiazolidinyl-acetamides derivatives as potent urease inhibitors: design, synthesis, in vitro inhibition, and molecular dynamic simulation. *Scientific reports*, 13(1), 21.
3. Mohamed E. Khalifa. Synthesis and molecular modeling of novel bio-functional moieties derived from 2-cyanoacetamide-3,4,5-substituted thiophene as human carcinoma growth inhibitors. *Journal of Molecular Structure*, 1215, 128270.
4. He, X., Yang, C., Wu, Y., Xie, M., Li, R., Duan, J., & Shang, Y. (2020). Synthesis of unsymmetrical urea derivatives via one-pot sequential three-component reactions of cyclic 2-diazo-1,3-diketones, carbodiimides, and 1,2-dihaloethanes. *Organic & biomolecular chemistry*, 18(22), 4178–4182.
5. Monika Wałęsa-Chorab & Skene, W. G. (2020). Engaging the Reversible Bonds of an Immobilized Styrene-Thiophene Film. *Cryst. Growth Des.*, 20 (9), 5688–5697.
6. Rizak, G.V. (2023) Search for biologically active substances using the example of 2,4-dioxo- and 4-imino-2-oxo-3-phenyl-5-R-6-R'-thieno[2,3-d]pyrimidines, prospects for their use in pharmacy and medicine. *Azerbaijan Pharmaceutical & Pharmacotherapy Journal*, 23 (1), 29–46.
7. Vlasova, O. D., Vlasov, S. V., Kabachnyy, V. I., & Vlasov V. S. (2020). Syntez, peretvorennia ta biolohichna aktyvnist pokhidnykh tiieno[2,3-d]pirymidynu z karboksyl'nymy zamisnykamy v pirymidynovomu yadri [National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. The synthesis, transformations and biological activity of thieno[2,3-d]pyrimidine derivatives with the carboxylic groups as the substituents in the pyrimidine ring]. *Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevtichnoi khimii*. 4(72), 4–17. [in Ukrainian].
8. Ay, E. (2023). Synthesis of new 1,2,3-triazolo-nucleoside analogues with 2-propargylamino pyrimidines via click reactions. *Nucleosides, nucleotides & nucleic acids*, 42(3), 191–205.
9. Monier, M., El-Mekabaty, A., Abdel-Latif, D., Doğru Mert, B., & Elattar, K. M. (2020). Heterocyclic steroids: Efficient routes for annulation of pentacyclic steroidal pyrimidines. *Steroids*, 154, 108548.