

УДК 547.314.3:547.46:547.4.042.23

DOI <https://doi.org/10.32782/pcsd-2024-3-5>**Галина РІЗАК**

кандидат фармацевтичних наук, радник директора Фонду на громадських засадах, Благодійний Фонд підтримки освіти, науки, науково-технічної та інноваційної діяльності, вул. Капушанська, 173, м. Ужгород, Закарпатська обл., Україна, 88000

ORCID: 0000-0002-0230-2366

**Бібліографічний опис статті:** Різак, Г. В. (2024). Вивчення процесів алкілування 2,4-діоксо– та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R`-тієно[2,3-d]піримідинів. *Проблеми хімії та сталого розвитку*, 3, 34–43, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2024-3-5>

### ВИВЧЕННЯ ПРОЦЕСІВ АЛКІЛУВАННЯ 2,4-ДІОКСО– ТА 4-ІМІНО-2-ОКСО-3-ФЕНІЛ-5-R-6-R`-ТІЄНО[2,3-d]ПІРИМІДИНІВ

Процес алкілування широко використовується у промисловості з метою введення та заміщення атомів Гідрогену на вільний радикал (алкілну групу). Результатом процесу алкілування на виробництвах стають синтез ізопропілбензен, вищих алкілбензенів, поверхнево-активних речовин, а також гербіцидів. 2,4-Діоксо– та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R`-тієно[2,3-d]піримідини (3.3a-c,e,f) – зручні сполуки для хімічної модифікації, яка дозволяє одержати широкі ряди нових потенційних БАР. У роботі досліджено особливості поведінки 2,4-діоксо– та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R`-тієно[2,3-d]піримідинів (3.3a-c,e,f) у реакціях з реактивами Гріньяра, їх здатність до перегрупування Дімрота, та алкілування. Під час даного дослідження використовувались фізико-хімічні методи досліджень (за зміною температури плавлення, ІЧ-спектри та УФ-спектри, аналізатор Carlo Erba CHNS-O EA 1108), алкілування з допомогою галогенопохідних та акрилонітрилом. Віртуальний скринінг синтезованих сполук здійснювали з використанням програми PASS 1.703. Результат досліджень встановив, що у реакцію Гріньяра тієнопіримідини не вступають, навіть у надлишку на відміну від фууро– та бензопіримідинів. 2,4-діоксо-3-феніл-5-R-6-R`-тієно [2,3-d] піримідинів з акрилонітрилом відбувається N-алкілування за атомом Нітрогену в положенні 1 і утворюються нітрили 3-(2,4-діоксо-3-феніл-5-R-6-R`-тієно[2,3-d]піримідин-1-іл) пропанових кислот, гідролізом яких у кислому середовищі одержано 3-(2,4-діоксо-3-феніл-5-R-6-R`-тієно[2,3-d]піримідин-1-іл) пропанові кислоти, а взаємодією з гідроксиламіном – відповідні амідоксими. Також, виявлено, що алкілування натрієвих солей 2-окси-4-оксо(іміно)-3-феніл-5-R-6-R`-тієно[2,3-d]піримідинів алкіл– та ацилгалогенідами відбувається за екзоциклічним атомом Оксигену в положенні 2 з утворенням 2-алк(ацил)окси-4-оксо(іміно)-3-феніл-5-R-6-R`-тієно[2,3-d]піримідинів.

Новизна даного дослідження полягає у тому, що раніше реакцію Гріньяра не проводили із тієно[2,3-d]піримідинами, а отже дану взаємодію варто в подальшому проводити з урахуванням різних факторів.

**Ключові слова:** реактиви Гріньяра, перегрупування Дімрота, УФ-спектр, галогенопохідні, програма PASS 1.703.

**Galina RIZAK**

PhD in Pharmacy, Advisor to the Director at the Foundation on a voluntary basis, Charitable Foundation for Support of Education, Science, Scientific, Technical and Innovative Activities, 173 Kapushanska str., Uzhhorod, Transcarpathian region, Ukraine, 88000

ORCID: 0000-0002-0230-2366

**To cite this article:** Rizak, G. (2024). Vyvchennia protsesiv alkiluvannia 2,4-diookso– ta 4-imino-2-okso-3-fenil-5-R-6-R`-tiieno[2,3-d]pirymidyniv [Study of the alkylation processes of 2,4-dioxo- and 4-imino-2-oxo-3-phenyl-5-R-6-R`-thieno[2,3-d]pyrimidines]. *Problems of Chemistry and Sustainable Development*, 3, 34–43, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2024-3-5>

### STUDY OF THE ALKYLATION PROCESSES OF 2,4-DIOXO- AND 4-IMINO-2-OXO-3-PHENYL-5-R-6-R`-THIENO[2,3-d]PYRIMIDINES

The alkylation process is widely used in industry to introduce and replace hydrogen atoms with a free radical (alkyl group). The alkylation process results in the synthesis of isopropylbenzene, higher alkylbenzene, surfactants, and herbicides.

2,4-Dioxo- and 4-imino-2-oxo-3-phenyl-5-R-6-R'-thieno[2,3-d]pyrimidines (3.3a-c,e,f) are convenient compounds for chemical modification, which allows to obtain a wide range of new potential biological agents. In this work, the behaviour of 2,4-dioxo- and 4-imino-2-oxo-3-phenyl-5-R-6-R'-thieno[2,3-d]pyrimidines (3.3a-c,e,f) in reactions with Grignard reagents, their ability to undergo Dimroth rearrangement and alkylation were investigated. In this study, physicochemical methods of research (melting point changes, IR and UV spectra, Carlo Erba CHNS-O EA 1108 analyser), alkylation with halogenated derivatives and acrylonitrile were used. Virtual screening of the synthesised compounds was performed using the PASS 1.703 software. The results of the study showed that thienopyrimidines do not react in the Grignard reaction, even in excess, unlike furo- and benzopyrimidines. 2,4-Dioxo-3-phenyl-5-R-6-R'-thieno[2,3-d]pyrimidines with acrylonitrile undergo N-alkylation at the nitrogen atom in position 1 to give nitriles 3-(2,4-dioxo-3-phenyl-5-R-6-R'-thieno[2,3-d]pyrimidin-1-yl) propanoic acids, which were hydrolysed in an acidic environment to give 3-(2,4-dioxo-3-phenyl-5-R-6-R'-thieno[2,3-d]pyrimidin-1-yl) propanoic acids, and the corresponding amide oximes were obtained by interaction with hydroxylamine. It was also found that the alkylation of sodium salts of 2-oxo-4-oxo(imino)-3-phenyl-5-R-6-R'-thieno[2,3-d]pyrimidines with alkyl and acyl halides occurs at the exocyclic oxygen atom in position 2 to form 2-alk(acyl)oxy-4-oxo(imino)-3-phenyl-5-R-6-R'-thieno[2,3-d]pyrimidines.

The novelty of this study lies in the fact that the Grignard reaction has not been previously carried out with thieno[2,3-d]pyrimidines, and therefore this interaction should be further investigated taking into account various factors.

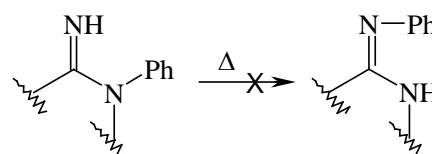
**Key words:** Grignard reagents, Dimroth rearrangement, UV-vis spectrum, halogen derivatives, PASS 1.703 software.

**Вступ.** У фармацевтичній галузі важливе значення належить пошуку та синтезу нових біологічно активних речовин з високоефективних лікарських засобів. Багато речовин створених на основі похідних піримідинів чи тіофенів володіють великою кількістю біологічних дій, таких як: протизапальну, протиопухлинну, антибактеріальну, імуностимулюючу тощо. Тому, особливості синтезу похідних [2,3-d]піримідинів мають важливе значення та потребують оновлення методики їх отримання.

Одним із методів, який дає можливість значно модифікувати хімічну структуру, є реакція Грін'єра. Інтерес до цих досліджень зумовлений ще й тим, що раніше такі дослідження у ряду тієно[2,3-d]піримідинів не проводились, а дані літератури щодо взаємодії структурно споріднених бензопіримідинів нечисленні, і напрямок реакції залежить від багатьох факторів. Проведені нами дослідження показали, що 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно-[2,3-d]піримідини (3.3a-c,e,f) з арилмагнійгалогенідами не взаємодіють. У класичному для цієї реакції розчиннику – діетиловому етері – вихідні тієнопіримідини (3.3a-c,e,f) не-розчинні, тому реакцію проводили у тетрагідрофурані. Використання навіть значного надлишку реагенту (1:7) не дало позитивного

результату – з реакційного середовища було виділено вихідні сполуки (Різак, 2023a, 2023b).

З даних літератури відомо, що відповідні аналоги – 4-іміно-2-оксо-3-фенілбензо- та 4-іміно-2-оксо-3-фенілфуро[2,3-d]піримідини – при високих температурах, зокрема при кип'ятінні у ДМФА, зазнають перегрупування Дімрота: відбувається міграція фенільного замісника у положенні 3 до іміногрупи в положенні 4 конденсованої системи. Нами встановлено, що за зазначених умов для 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів (3.3e,f) це структурне перегрупування не є характерним – з реакційного середовища виділені вихідні тієнопіримідини (3.3e, f) (рисунок 1.1):



**Рис. 1.1.** Вихідні тієнопіримідини (3.3e, f)

Серед інших методів, які широко використовують для синтезу нових рядів сполук, є алкілування та ацилювання. Загальний план досліджень наведено на рисунок 1.2.

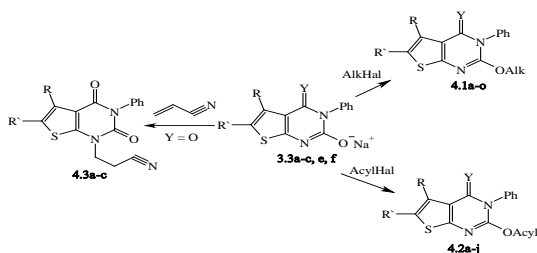


Рис. 1.2. План процесів алкілювання та ацилювання

**3.3a**  $R = R' = \text{Me}$ ,  $Y = \text{O}$ ; **3.3b**  $R + R' = (\text{CH}_2)_3$ ,  $Y = \text{O}$ ; **3.3c**  $R + R' = (\text{CH}_2)_4$ ,  $Y = \text{O}$ ; **3.3d**  $R + R' = (\text{CH}_2)_3$ ,  $Y = \text{NH}$ ; **3.3e**  $R + R' = (\text{CH}_2)_4$ ,  $Y = \text{NH}$ .

**4.1a**  $R = R' = \text{Alk} = \text{Me}$ ,  $Y = \text{O}$ ; **4.1b**  $R + R' = (\text{CH}_2)_3$ ,  $\text{Alk} = \text{Me}$ ,  $Y = \text{O}$ ; **4.1c**  $R + R' = (\text{CH}_2)_4$ ,  $\text{Alk} = \text{Me}$ ,  $Y = \text{O}$ ; **4.1d**  $R = R' = \text{Me}$ ,  $\text{Alk} = \text{Et}$ ,  $Y = \text{O}$ ; **4.1e**  $R + R' = (\text{CH}_2)_3$ ,  $\text{Alk} = \text{Et}$ ,  $Y = \text{O}$ ; **4.1f**  $R + R' = (\text{CH}_2)_4$ ,  $\text{Alk} = \text{Et}$ ,  $Y = \text{O}$ ; **4.1g**  $R + R' = (\text{CH}_2)_4$ ,  $\text{Alk} = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $Y = \text{O}$ ; **4.1h**  $R + R' = (\text{CH}_2)_4$ ,  $\text{Alk} = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $Y = \text{O}$ ; **4.1i**  $R + R' = (\text{CH}_2)_4$ ,  $\text{Alk} = \text{Alyl}$ ,  $Y = \text{O}$ ; **4.1j**  $R + R' = (\text{CH}_2)_4$ ,  $\text{Alk} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $Y = \text{O}$ ; **4.1k**  $R + R' = (\text{CH}_2)_3$ ,  $\text{Alk} = \text{Me}$ ,  $Y = \text{NH}$ ; **4.1l**  $R + R' = (\text{CH}_2)_4$ ,  $\text{Alk} = \text{Me}$ ,  $Y = \text{NH}$ ; **4.1m**  $R + R' = (\text{CH}_2)_4$ ,  $\text{Alk} = \text{Et}$ ,  $Y = \text{NH}$ ; **4.1n**  $R + R' = (\text{CH}_2)_4$ ,  $\text{Alk} = \text{Alyl}$ ,  $Y = \text{NH}$ ; **4.1o**  $R + R' = (\text{CH}_2)_4$ ,  $\text{Alk} = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $Y = \text{NH}$ .

**4.2a**  $R = R' = \text{Me}$ ,  $\text{Acyl} = \text{Ac}$ ,  $Y = \text{O}$ ; **4.2b**  $R + R' = (\text{CH}_2)_3$ ,  $\text{Acyl} = \text{Ac}$ ,  $Y = \text{O}$ ; **4.2c**  $R + R' = (\text{CH}_2)_4$ ,  $\text{Acyl} = \text{Ac}$ ,  $Y = \text{O}$ ; **4.2d**  $R = R' = \text{Me}$ ,  $\text{Acyl} = \text{Bz}$ ,  $Y = \text{O}$ ; **4.2e**  $R + R' = (\text{CH}_2)_3$ ,  $\text{Acyl} = \text{Bz}$ ,  $Y = \text{O}$ ; **4.2f**  $R + R' = (\text{CH}_2)_4$ ,  $\text{Acyl} = \text{Bz}$ ,  $Y = \text{O}$ ; **4.2g**  $R + R' = (\text{CH}_2)_3$ ,  $\text{Acyl} = \text{Ac}$ ,  $Y = \text{NH}$ ; **4.2h**  $R + R' = (\text{CH}_2)_4$ ,  $\text{Acyl} = \text{Ac}$ ,  $Y = \text{NH}$ ; **4.2i**  $R + R' = (\text{CH}_2)_3$ ,  $\text{Acyl} = \text{Bz}$ ,  $Y = \text{NH}$ ; **4.2j**  $R + R' = (\text{CH}_2)_4$ ,  $\text{Acyl} = \text{Bz}$ ,  $Y = \text{NH}$ .

**4.3a**  $R = R' = \text{Me}$ ; **4.3b**  $R + R' = (\text{CH}_2)_3$ ; **4.3c**  $R + R' = (\text{CH}_2)_4$ .

Серед основних завдань поставлених даним дослідженням було здійснення скринінгу утворених речовин з врахуванням їх біологічної активності; за допомогою програми PASS 1.703 провести скринінг синтезуючих речовин; виявити особливості будови за допомогою УФ- та ІЧ-випромінювання, довести чи спростувати можливість синтезу похідних піримідинів за допомогою реактивів Грін'єра та зміни структури за високих температур, зокрема чи відбувається перегрупування Дімрота. На основі сформованих завдань основною метою дослідження було розробити нові методи синтезу

2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів (Левашов, 2010).

**Матеріали та методи досліджень.** Алкілювання 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів проводили різноманітними галогенопохідними (алкіл- або ацилгалогенідами) та акрилонітрилом; кетони, метиленактивні компоненти (етилціанацетат та малонодинітрил), фенілізоціанат, галогенопохідні та акрилонітрил використовували лише промислового виробництва. Такі розчинники як бензен, 1,4-діоксан, ДМФА, етанол, метанол та оцтову кислоту очищали згідно з методиками промислового виробництва, а віртуальний скринінг здійснювали у відповідності з програмою PASS 1.703 (Чекман et al., 2016).

При вивченні властивостей етил 4-R-5-R'-2-амінотієно-3-карбоксилатів, нітрилів 4-R-5-R'-2-амінотієно-3-карбонових кислот, їх уреїдних похідних, 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів, їх алкільних, ацильних та ціанетильних похідних і продуктів їх хімічних перетворень використані фізико-хімічні методи, що дозволяють об'єктивно оцінити їх якість на підставі одержаних результатів. Вивчення деяких фізико-хімічних властивостей одержаних речовин проводилося за методиками, наведеними у ДФУ, вид. 1 (El-Barbary et al., 1995).

Фізичні показники вимірювали наступним чином: температури плавлення визначали за допомогою капілярного способу на приладі ПТП (М, елементний аналіз проводили на аналізаторі Carlo Erba CHNS-O EA 1108, спектри ЯМР  $^1\text{H}$  реєстрували на приладі Varian M-200 з робочою частотою 200 МГц в ДМСО- $d_6$ , внутрішній стандарт – тетраметилсилан, ІЧ-спектри вимірювали на спектрофотометрі Bruker Tensor-27 у таблетках KBr (концентрація речовини 1%), УФ-спектри виміряні на спектрофотометрі Specord 200 в етанолі (Власова, 2020). Нижче розглянуто особливості та методики синтезу різних піримідинів:

1. 2-алкокси-4-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів (4.1a-i) (рисунок 1.3).

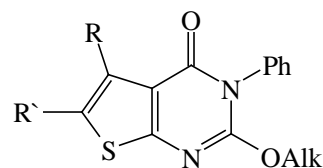
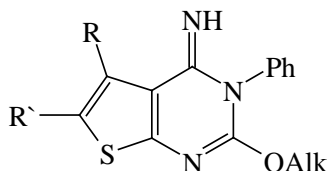


Рис. 1.3. Структурна формула 2-алкокси-4-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів (4.1a-i)

До розчину солі 3.2 (0,005 моль) в 30 мл етанолу додають розчин відповідного галогенопохідного (0,006 моль) в 5 мл етанолу. Реакційну суміш кип'яють 2 год; цільовий продукт, який випадає при охолодженні, промивають на фільтрі теплою водою.

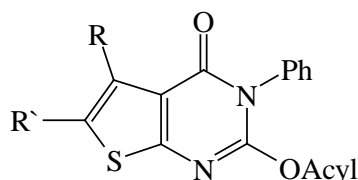
2. 2-алкокси-4-іміно-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів (4.1j-o) (рисунок 1.4).



**Рис. 1.4.** Структурна формула 2-алкокси-4-іміно-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів (4.1j-o)

До 0,01 моль тієнопіримідину 3.3 у 10 мл етанолу додають розчин 0,7 г (0,012 моль) калію гідроксиду в 30 мл 90% етанолу і нагрівають до розчинення. До утвореного розчину додають розчин відповідного галогенопохідного (0,015 моль) в 10 мл етанолу. Реакційну суміш кип'яють на водяній бані 1 год; цільовий продукт, який випадає в осад при охолодженні, фільтрують і перекристалізують із етанолу.

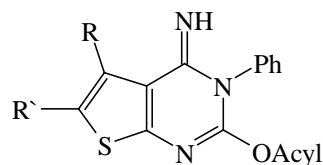
3. 2-ацилокси-4-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів (4.2a-f) (рисунок 1.5).



**Рис. 1.5.** Структурна формула 2-ацилокси-4-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів (4.2a-f)

До розчину тієнопіримідину 3.3 (0,01 моль) у 50 мл оцтової кислоти додають 0,01 моль триетиламіну та краплями відповідний хлорангідрид (0,011 моль). Реакційну суміш кип'яють 2 год; цільовий продукт, який випадає в осад при охолодженні, промивають на фільтрі теплою водою.

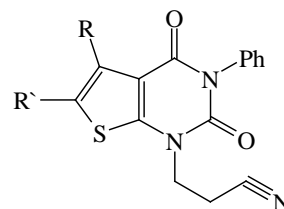
4. 2-ацилокси-4-іміно-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів (4.2g-j) (рисунок 1.6).



**Рис. 1.6.** Структурна формула 2-ацилокси-4-іміно-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів (4.2g-j)

До розчину тієнопіримідину 3.3 (0,01 моль) у 50 мл оцтової кислоти додають 0,01 моль триетиламіну та краплями відповідний хлорангідрид (0,011 моль). Реакційну суміш кип'яють 2 год; цільовий продукт, який випадає в осад при охолодженні, промивають на фільтрі теплою водою.

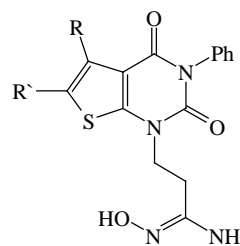
5. нітрилів 3-(2,4-діоксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідин-1-іл) пропанових кислот (4.3a-c) (рисунок 1.7).



**Рис. 1.7.** Структурна формула нітрилів 3-(2,4-діоксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідин-1-іл) пропанових кислот (4.3a-c)

До розчину тієнопіримідину 3.3 (0,005 моль) в 30 мл етанолу додають 1 мл триетиламіну, 3,3 мл (0,05 моль) акрилонітрилу. Суміш кип'яють 2 год. Цільовий продукт випадає в осад при охолодженні.

6. амідоксимів 3-(2,4-діоксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідин-1-іл) пропанових кислот (4.4a-c) (рисунок 1.8.).



**Рис. 1.8.** Структурна формула амідоксимів 3-(2,4-діоксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідин-1-іл) пропанових кислот (4.4a-c)

До розчину 14 г (0,20 моль) гідроксиламіну гідрогенхлориду в 50 мл води додають 16,8 г (0,20 моль) натрію гідрогенкарбонату та 0,10 моль відповідного нітрилу 4.3 у 100 мл етанолу та кип'яють 6 год. Реакційну суміш упарюють на 1/3 об'єму. Осад перекристалізують із етилацетату.

7. 3-(2,4-діоксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідин-1-іл) пропанових кислот (4.5a-c) (рисунок 1.9).

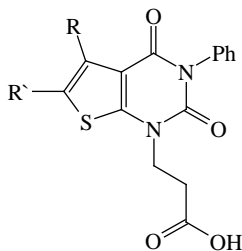


Рис. 1.9. Структурна формула 3-(2,4-діоксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідин-1-іл) пропанових кислот (4.5a-c)

0,003 моль відповідного нітрилу 4.3 кип'яють в 30 мл 10% розчину хлоридної кислоти до повного розчинення. Цільовий продукт випадає в осад при охолодженні.

8. алкільних похідних 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів.

Встановлено, що алкілування натрієвих солей 2-окси-4-оксо(іміно)-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів (3.2a-c,e,f) алкілгалогенідами (метил-йодид, етилбромід, хлороцтова кислота, метилбромацетат, алілбромід та β-бромпропіонова кислота) відбувається за екзоциклічним атомом Оксигену у положенні 2 піримідинового циклу, тобто аналогічно відповідним тіоаналогам, з утворенням 2-алкокси-4-оксо(іміно)-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів (4.1a-o), при цьому виходи становили 70–92% (рисунок 1.10).

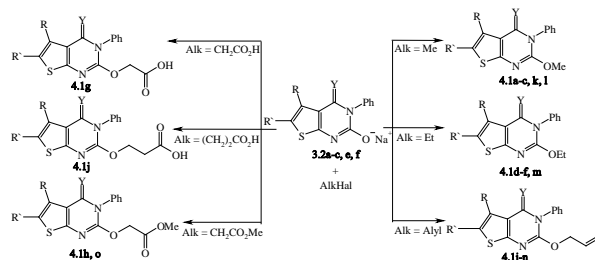


Рис. 1.10. Алкілування натрієвих солей 2-окси-4-оксо(іміно)-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів (3.2a-c,e,f) алкілгалогенідами (метил-йодид, етилбромід, хлороцтова кислота, метилбромацетат, алілбромід та β-бромпропіонова кислота) 4.1a R = R' = Me, Y = O; 4.1b R + R' = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, Y = O; 4.1c R + R' = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, Y = O; 4.1d R = R' = Me, Y = O; 4.1e R + R' = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, Y = O; 4.1f R + R' = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, Y = O; 4.1g R + R' = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, Y = O; 4.1h R + R' = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, Y = O; 4.1i R + R' = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, Y = O; 4.1j R + R' = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, Y = O; 4.1k R + R' = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, Y = NH; 4.1l R + R' = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, Y = NH; 4.1m R + R' = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, Y = NH; 4.1n R + R' = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, Y = NH; 4.1o R + R' = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, Y = NH.

**Результати.** З літературних джерел відомо, що піримідини, які містять лактамний фрагмент, алкілюються та ацилюються за атомом Оксигену або Нітрогену залежно від застосованих реагентів та умов реакції, або реакція проходить за двома реакційними центрами з утворенням суміші O- та N-продуктів. При цьому у більшості праць описано утворення N-алкільних похідних. Тому для доведення напрямку реакції для тієнопіримідинової системи нами одержано продукти O- (4.1j) та N-алкілування (4.5c), які містять однаковий замісник (карбоксіетил) – взаємодією солі 3.2c з 3-хлорпропановою кислотою та гідролізом нітрилу 3-(2,4-діоксо-3-феніл-5,6-тетраметилєно[2,3-d]піримідин-1-іл) пропанової кислоти (4.3c) відповідно. Фізико-хімічні властивості (Т. пл., дані

ЯМР <sup>1</sup>H-спектрів) продуктів 4.1j та 4.5c відрізняються (Rizak, 2023; Rizak 2023c, 2023d).

Такий результат реакції, ймовірно, можна пояснити зниженням нуклеофільних властивостей атома Нітрогену у положенні 1 піримідинового циклу внаслідок впливу тіофенового ядра. Про це свідчить і невдала спроба провести N-алкілювання 2-аміно-3-карбетокси(ціано)тіофенів (2.1a-g) етилхлоридом (кип'ятіння в етанолі або ДМФА у присутності Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) – нами були виділені вихідні тіофени (2.1a-g). Виходи і температури плавлення синтезованих сполук 4.1a-o наведено в таблиці 1 (Duval et al., 2005).

Таблиця 1  
Фізико-хімічні характеристики  
сполук 4.1a-o

Спол.	Т пл., °C	Вихід, %	Спол.	Т пл., °C	Вихід, %
4.1a	220–222	75	4.1i	140–141	80
4.1b	245–248	70	4.1j	235–236	72
4.1c	240–242	75	4.1k	241–243	75
4.1d	196–198	75	4.1l	238–240	75
4.1e	186–188	80	4.1m	201–202	84
4.1f	186–187	78	4.1n	206–208	92
4.1g	187–190	76	4.1o	192–194	72
4.1h	210–212	91			

Будову одержаних сполук 4.1a-o підтверджували даними елементного аналізу (таблиця 2), методом ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопії (таблиця 3, рисунок 1.11, 1.12) (Guo et al., 2003) та, у деяких випадках, методами УФ- та ІЧ-спектроскопії (рисунок 1.13–1.16).

Спектри ЯМР <sup>1</sup>H 2-алкокси-4-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів (4.1a-j) характеризуються наявністю сигналів, що відповідають аліфатичним замісникам у положеннях 4 і 5 тіофенового ядра, сигналів алкоксильного замісника у положенні 2 піримідинового циклу, сигналів ароматичних протонів у діапазоні 7,2–7,6 м.ч. На відміну від незаміщених за атомом Оксигену 2,4-діоксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]-піримідинів (3.3a-c) у них відсутні сигнали екзоциклічної групи NH піримідинового фрагмента. Спектри ЯМР <sup>1</sup>H 2-алкокси-4-іміно-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів (4.1k-o) додатково містять сигнали групи NH у положенні 4 піримідинового ядра у межах 5,8–7,9 м.ч. (Vlasova et al., 2020) (таблиця 3, рис. 1.11, 1.12).

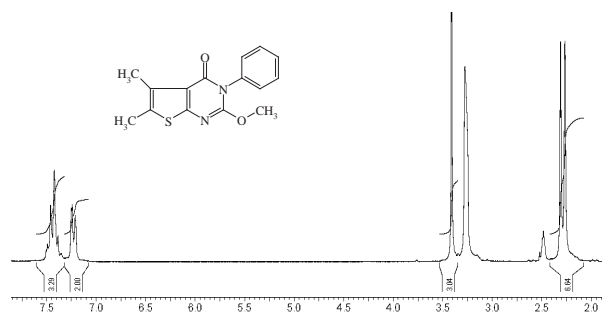


Рис. 1.11. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H 2-метокси-4-оксо-3-феніл-5,6-диметилтієно[2,3-d]-піримідину (4.1a)

Таблиця 2

Дані елементного аналізу сполук 4.1a-o

Спол.	Знайдено, %			Брутто-формула	Вирахувано, %		
	C	H	N		C	H	N
4.1a	63,24	5,09	9,76	C15H14N2O2S	62,92	4,93	9,78
4.1b	64,73	4,86	9,34	C16H14N2O2S	64,41	4,73	9,39
4.1c	65,09	5,08	9,04	C17H16N2O2S	65,36	5,16	8,97
4.1d	64,17	5,63	9,35	C16H16N2O2S	63,98	5,37	9,33
4.1e	65,28	5,09	8,96	C17H16N2O2S	65,36	5,16	8,97
4.1f	66,03	5,67	8,61	C18H18N2O2S	66,23	5,56	8,58
4.1g	60,98	4,69	7,84	C18H16N2O4S	60,66	4,53	7,86
4.1h	61,93	5,03	7,51	C19H18N2O4S	61,61	4,90	7,56
4.1i	67,16	5,28	8,35	C19H18N2O2S	67,43	5,36	8,28
4.1j	61,80	5,16	7,58	C19H18N2O4S	61,61	4,90	7,56
4.1k	64,81	5,34	14,15	C16H15N3OS	64,62	5,08	14,13
4.1l	65,49	5,43	13,48	C17H17N3OS	65,57	5,50	13,49
4.1m	66,62	6,14	12,93	C18H19N3OS	66,43	5,88	12,91
4.1n	67,55	5,61	12,44	C19H19N3OS	67,63	5,68	12,45
4.1o	61,57	5,29	11,40	C19H19N3O3S	61,77	5,18	11,37

Таблиця 3

Спектри ЯМР <sup>1</sup>H сполук 4.1а-о

Спол.	ЯМР <sup>1</sup> H σ, м.ч.
4.1a	2,40 – 2,60 м (6H, 2CH <sub>3</sub> ), 3,40 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 7,20 – 7,30 м (2H, Ph), 7,40 – 7,50 м (3H, Ph)
4.1b	1,70 – 1,80 м (2H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ), 2,40 – 2,60 м (4H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ), 3,50 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 7,20 – 7,30 м (2H, Ph), 7,40 – 7,50 м (3H, Ph)
4.1c	1,80 – 1,90 м (4H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ), 2,50 – 2,60 м (4H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ), 3,50 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 7,30 – 7,40 м (2H, Ph), 7,50 – 7,60 м (3H, Ph)
4.1d	1,30 т (3H, CH <sub>3</sub> ), 2,40 – 2,60 м (6H, 2CH <sub>3</sub> ), 4,10 к (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,30-7,50 м (Ph)
4.1e	1,30 т (3H, CH <sub>3</sub> ), 1,80-2,50 м (6H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ), 4,00 к (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,20-7,40 м (Ph)
4.1f	1,26 т (3H, CH <sub>3</sub> ), 1,74-2,71 м (8H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ), 3,90 к (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,22-7,46 м (Ph)
4.1g	1,70-2,75 м (8H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ), 3,90 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,30-7,50 м (Ph), 12,5 уш.с (1H, OH)
4.1h	1,65-2,60 м (8H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ), 3,50 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 3,85 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,35-7,65 м (Ph)
4.1i	1,74-2,71 м (8H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ), 6,42 м (2H, =CH <sub>2</sub> ), 6,56 м (1H, CH), 6,81 м (2H, -CH <sub>2</sub> -), 7,35-7,65 м (Ph)
4.1j	1,72-2,77 м (8H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ), 3,90 м (4H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ), 7,30-7,50 м (Ph), 12,8 уш.с (1H, OH)
4.1k	1,60 – 1,70 м (2H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ), 2,50 – 2,60 м (4H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ), 3,30 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 5,60 с (1H, NH), 7,00 – 7,20 м (2H, Ph), 7,30 – 7,40 м (3H, Ph)
4.1l	1,60 – 1,70 м (4H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ), 2,50 – 2,60 м (4H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ), 3,40 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 6,00 с (1H, NH), 7,30 – 7,40 м (2H, Ph), 7,50 – 7,60 м (3H, Ph)
4.1m	1,27 т (3H, CH <sub>3</sub> ), 1,74-2,71 м (8H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ), 3,85 к (2H, CH <sub>2</sub> ), 5,95 с (1H, NH), 7,24-7,48 м (Ph)
4.1n	1,79 м (4H, 2 CH <sub>2</sub> ), 2,69 м (4H, 2 CH <sub>2</sub> ), 3,03 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 4,52 (4H, 2 CH <sub>2</sub> ), 5,18 д (1H, CH <sub>2</sub> =), 5,26 д (1H, CH <sub>2</sub> =), 5,84 м (1H, CH), 7,13 т (1H, Ph), 7,36 т (2H, Ph), 7,69 д (2H, Ph), 7,87 с (1H, NH)
4.1o	1,70-2,65 м (8H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ), 3,55 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 3,90 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 5,85 с (1H, NH), 7,25-7,70 м (Ph)

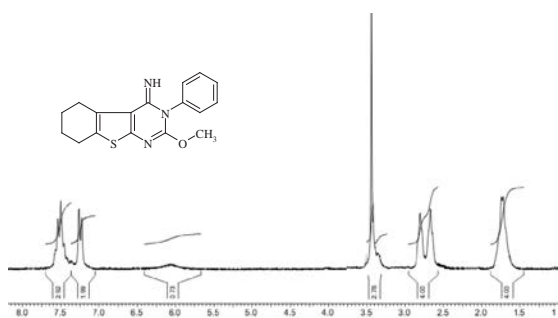


Рис. 1.12. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H 4-іміно-2-метокси-3-феніл-5,6-тетраметилено-тієно[2,3-d]піримідину (4.1l)

В УФ-спектрі 2-метокси-4-оксо-3-феніл-5,6-диметилтієно[2,3-d]піримідину (4.1a) спостерігається максимум при 302 нм (рисунок 1.13).

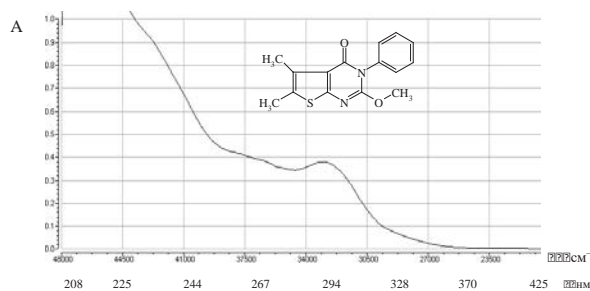


Рис. 1.13. УФ-спектр 2-метокси-4-оксо-3-феніл-5,6-диметилтієно[2,3-d]піримідину (4.1a)

В ІЧ-спектрі 2-метокси-4-оксо-3-феніл-5,6-диметилтієно[2,3-d]піримідину (4.1a) спостерігаються коливання ароматичних С-Н зв'язків та аліфатичних С-Н зв'язків, С=О груп (1670 см<sup>-1</sup>) та С=C зв'язків ароматичного кільця (1602 см<sup>-1</sup>) (Carroll et al., 2001) (рисунок 1.14).

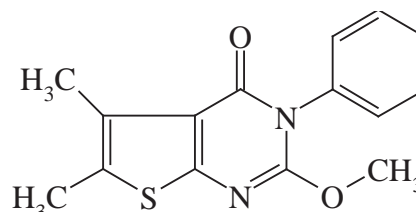


Рис. 1.14. Структурна формула 2-метокси-4-оксо-3-феніл-5,6-диметилтієно[2,3-d]піримідину (4.1a)

В УФ-спектрі 4-іміно-2-метокси-3-феніл-5,6-тетраметиленотієно[2,3-d]піримідину (4.1l) спостерігаються максимуми при 224, 264 та 302 нм (рисунок 1.15).

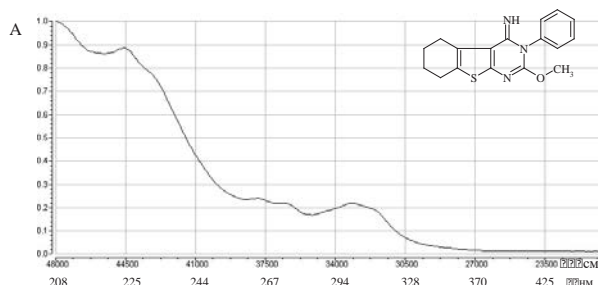
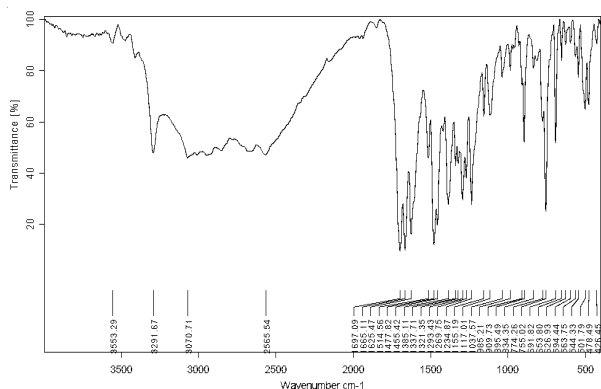


Рис. 1.15. УФ-спектр 4-іміно-2-метокси-3-феніл-5,6-тетраметиленотієно[2,3-d]піримідину (4.1l).

В ІЧ-спектрі 2-метокси-4-оксо-3-феніл-5,6-тетраметиленотієно[2,3-d]піримідину (4.1l) спостерігаються коливання NH групи (3292 см<sup>-1</sup>), ароматичних С-Н зв'язків (3071 см<sup>-1</sup>) та С=C

зв'язків ароматичного кільця ( $1625\text{ cm}^{-1}$ ) (рисунк 1.16).



**Рис. 1.16.** ІЧ-спектр 4-іміно-2-метокси-3-феніл-5,6-тетраметилентієно[2,3-d]піримідину (4.11)

**Обговорення.** Подане дослідження можна співставити із дослідженнями О.О. Скупи на визначення фізико-хімічних властивостей 2,5,6-заміщених похідних піримідин-4(3H)-ону (тіону). Зокрема, як і синтез 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-г-6-г'-тієно[2,3-d]піримідинів дані речовини мають практичне значення для науковців, адже одержані в процесі УФ- та ІЧ-випромінювання та отримання на їх основі спектрів дозволяють збагатити бібліотеку речовин органічної природи, що можуть лежати в основі синтезу аналогів речовин з протисудомної, імоностимулюючої або протизапальної дії (Скупа, 2015; Сливка et al., 2008).

Особливості процесів ацилювання тієно[2,3-d]піримідинів описано у дослідженнях Г.В. Різака, в результаті чого було встановлено що тієно[2,3-d]піримідини, які містять у своєму складі Оксиген при взаємодії з хлорангідридами утворюються відповідні О-ацильні похідні, при нагріванні яких відбувається перегрупування (Різак, 2022).

**Висновки.** Протягом дослідження встановлено, що синтезовані тієнопіримідини не вступають у перегрупування Дімрота та не взаємодіють з реагентами Грін'єра (навіть у надлишку 1:7) на відміну від фуру- та бензопіримідинів. Також, досліджено, що алкілування натрієвих солей 2-окси-4-оксо(іміно)-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів алкіл- та ацилгалогенідами відбувається за екзоциклічним атомом Оксигену в положенні 2 з утворенням 2-алк(ацил)окси-4-оксо(іміно)-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів. Внаслідок експериментального дослідження було виявлено, що при взаємодії 2,4-діоксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів з акрилонітрилом відбувається N-алкілування за атомом Нітрогену в положенні 1 і утворюються нітрили 3-(2,4-діоксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідин-1-іл) пропанових кислот, гідролізом яких у кислому середовищі одержано 3-(2,4-діоксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідин-1-іл) пропанові кислоти, а взаємодією з гідроксиламіном – відповідні амідоксими. Як наслідок та остаточною результатом дослідження було доведено напрямки перебігу реакції алкілування для тієнопіримідинової системи шляхом порівняння фізико-хімічних властивостей та спектральних даних одержаних продуктів О- та N-алкілування, які містять однаковий замісник (карбоксіетил).

#### Подяка

Авторка висловлює подяку академіку НАН України, професору, доктору хімічних наук, доктору фармацевтичних наук Черниху Валентину Петровичу, професору, професору кафедри загальної хімії НФаУ, доктору хімічних наук Шемчуку Леоніду Антоновичу, професору, доктору хімічних наук, професору кафедри органічної хімії УжНУ Хрипаку Степану Михайловичу за допомогу у проведенні наукових досліджень та багаторічне наукове консультування.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. 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. Т. 18, вип. 4. С. 4–13. DOI: <https://doi.org/10.24959/ophcj.20.209835>
2. Левашов Д. В., Лега Д. О., Ситнік К. М. та ін. Дослідження взаємодії з арилмагнійгалогенідами продуктів гетероциклізації бензіламіду N-етоксалілантранілової кислоти. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2010. Т. 8, вип. 2(30). С. 74–77. URL: <https://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/945>
3. Різак Г. В. Синтез та дослідження властивостей похідних [2,3-d]тієнопіримідинів та перспективи їх застосування в медицині. *Innovations and Prospects for the Development of Science and Technology in the 21st Century: Challenges of the Future*. Poland. 2022. С. 201–204. URL: <https://cutt.ly/zwMAJanO>



4. Різак Г. В. Використання програми PASS для прогнозування біологічної активності синтезованих сполук з метою подальшого дослідження біологічних властивостей 2,4-діоксо– та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-D]піримідинів. *Multidyscyplinarne wyzwania współczesnej nauki: innowacje i współpraca*. Futurity-Publishing, 2023. С. 355–361. URL: <https://cutt.ly/VwMAJ71S>
5. Різак Г. В. Фармацевтичний аналіз лікарських речовин органічної природи: навч. посіб. Ужгород: ФОП Сабов А. М., 2023. 104 с. URL: <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/54114>
6. Різак Г. В. Фармацевтична хімія. Окремі питання фармацевтичного аналізу: навч. посіб. для студентів мед. ф-ту спец. «Фармація». Ужгород: ФОП Сабов А. М., 2023. 205 с. URL: <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/54118>
7. Різак Г. В. Біоорганічна хімія: ел. навч.-метод. посіб. Ужгород: ФОП Сабов А. М., 2023. 736 с. URL: <https://cutt.ly/MwMALeQ9>
8. Скупа О. О. Синтез, фізико-хімічні властивості та протисудомна активність 2,5,6-заміщених похідних піримідин-4(3H)-ону (тіону): автореф. на здобуття наук. ст. к.ф.н. Харків, 2015. 24 с. URL: [http://irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis\\_nbuv/cgiirbis\\_64.exe?Z21ID=&I21DBN=EC&P21DBN=EC&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=A=&S21COLORTERMS=1&S21STR=%D0%A1%D0%BA%D1%83%D0%BF%D0%B0%20%D0%9E](http://irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?Z21ID=&I21DBN=EC&P21DBN=EC&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=A=&S21COLORTERMS=1&S21STR=%D0%A1%D0%BA%D1%83%D0%BF%D0%B0%20%D0%9E)
9. Чекман І. С., Давтян Л. Л., Малецька З. В., Коритнюк Р. С., Різак Г. В. Нанотехнології – від субстанції до лікарського засобу. *VIII Національний з'їзд фармацевтів України*. Харків: Національний фармацевтичний університет, 2016. С. 424. URL: [http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis\\_nbuv/cgiirbis\\_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP\\_meta&C21COM=S&S21P03=FILE=&S21STR=Fch\\_2009\\_1\\_3](http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&S21P03=FILE=&S21STR=Fch_2009_1_3)
10. Carroll W. A., Sippy K. B., Esbenshade T. A. et al. Two Novel and Potent 3-[(o-Methoxyphenyl)piperazinylethyl]-5-phenylthieno [2,3-d]pyrimidine-2,4-diones Selective for the  $\alpha$ 1D Receptor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2001. Vol. 11, № 9. P. 1119–1121. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0960-894x\(01\)00159-7](https://doi.org/10.1016/s0960-894x(01)00159-7)
11. Duval E., Case A., Stein R. L. et al. Structure-activity relationship study of novel tissue transglutaminase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2005. Vol. 15, № 7. P. 1885–1890. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.02.005>
12. El-Barbary A. A., El-Brollosy N. A., Nasser R. et al. Synthesis and antiviral evaluation of quinazoline, thieno[2,3-d]pyrimidine, and lumazine analogues of 3'-fluoro-3'-deoxythymidine (FLT). *Liebigs Annalen*. 1995. Vol. 1995, № 7. P. 1371–1376. DOI: <https://doi.org/10.1081/ncn-100107200>
13. Guo Z., Chen Y., Wu D. et al. Synthesis and structure–activity relationships of thieno[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione derivatives as potent GnRH receptor antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2003. Vol. 13, № 20. P. 3617–3622. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0960-894x\(03\)00746-7](https://doi.org/10.1016/s0960-894x(03)00746-7)
14. 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. Vol. 23 (1). P. 29-46. URL: <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/52847>

#### REFERENCES:

1. Vlasova, O. D., Vlasov, S. V., Kabachnyi, V. I., & Vlasov, V. S. (2020). Synthesis, peretvorennya ta biolohichna aktyvnist' pokhidnykh tiieno[2,3-d]pyrimidynu z karboksyl'nymy zamisnykamy v pyrimidynovomu iadri [Synthesis, transformations, and biological activity of thieno[2,3-d]pyrimidine derivatives with carboxyl substituents in the pyrimidine core]. *Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevychnoi khimii*, 18(4), 4–13. DOI: <https://doi.org/10.24959/ophecj.20.209835> [in Ukrainian].
2. Levashov, D. V., Leha, D. O., Sytnik, K. M., ta in. (2010). Doslidzhennia vzaiemodii z arylmahnijhalohenidamy produktiv heterotsyklichnoi benzylamidu N-etoksaliantranylovoji kysloty [Study of interaction with arylmagnesium halides of heterocyclization products of benzylamide N-ethoxyantranilic acid]. *Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevychnoi khimii*, 8(2), 74–77. Retrieved from <https://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/945> [in Ukrainian].
3. Rizak, H. V. (2022). Synthesis ta doslidzhennia vlastyvoستي pokhidnykh [2,3-d]tienopyrimidyniv ta perspektyvy yikh zastosuvannia v medytsyni [Synthesis and study of properties of [2,3-d]thienopyrimidine derivatives and prospects for their application in medicine]. *Innovations and Prospects for the Development of Science and Technology in the 21st Century: Challenges of the Future*, Poland, 201–204. Retrieved from <https://cutt.ly/zwMAJanO> [in Ukrainian].
4. Rizak, H. V. (2023). Vykorystannia prohramy PASS dlia prohnozuvannia biolohichnoi aktyvnosti syntezyovanykh spoluk z metoiu podal'shoho doslidzhennia biolohichnykh vlastyvoستي 2,4-diokso-ta 4-imino-2-okso-3-fenil-5-R-6-R-tieno[2,3-D]pyrimidyniv [Use of PASS program for predicting the biological activity of synthesized compounds to further investigate the biological properties of 2,4-dioxo– and 4-imino-2-oxo-3-phenyl-5-R-6-R-thieno[2,3-D]pyrimidines]. *Multidyscyplinarne wyzwania współczesnej nauki: innowacje i współpraca*, Futurity-Publishing, 355–361. Retrieved from <https://cutt.ly/VwMAJ71S> [in Ukrainian].

5. Rizak, H. V. (2023). Farmatsevychnyi analiz likarskykh rehovyn orhanichnoi pryrody: navch. posib [Pharmaceutical analysis of organic medicinal substances: a textbook]. Uzhhorod: FOP Sabov A. M., 104 s. Retrieved from <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/54114> [in Ukrainian].
6. Rizak, H. V. (2023). Farmatsevychna khimiia. Okremi pytannia farmatsevychnoho analizu: navch. posib. dlia studentiv med. f-tu spets. «Farmatsiia» [Pharmaceutical Chemistry. Selected Issues of Pharmaceutical Analysis: a textbook for medical students, specialty “Pharmacy”]. Uzhhorod: FOP Sabov A. M., 205 s. Retrieved from <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/54118> [in Ukrainian].
7. Rizak, H. V. (2023). Bioorganichna khimiia: el. navch.-metod. posib [Bioorganic Chemistry: Electronic educational-methodical manual]. Uzhhorod: FOP Sabov A. M., 736 s. Retrieved from <https://cutt.ly/MwMALeQ9> [in Ukrainian].
8. Skupa, O. O. (2015). Syntez, fizyko-khimichni vlastyivosti ta protisudomna aktyvnist' 2,5,6-zamishchenykh pokhidnykh pyrimidyn-4(3H)-onu (tionu) [Synthesis, physicochemical properties, and anticonvulsant activity of 2,5,6-substituted pyrimidin-4(3H)-one (thione) derivatives]. Avtoref. na zdobuttia nauk. st. k.f.n. Kharkiv, 24 s. Retrieved from [http://irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis\\_nbuv/cgiirbis\\_64.exe?Z21ID=&I21DBN=EC&P21DBN=EC&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=A=&S21COLORTERMS=1&S21STR=%D0%A1%D0%BA%D1%83%D0%BF%D0%B0%20%D0%9E](http://irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?Z21ID=&I21DBN=EC&P21DBN=EC&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=A=&S21COLORTERMS=1&S21STR=%D0%A1%D0%BA%D1%83%D0%BF%D0%B0%20%D0%9E) [in Ukrainian].
9. Chekman, I. S., Davtyan, L. L., Maletska, Z. V., Korytnyuk, R. S., & Rizak, H. V. (2016). Nanotekhnolohii – vid substansii do likars'koho zasobu [Nanotechnologies – from substance to medicinal product]. VIII National Congress of Pharmacists of Ukraine, Kharkiv: National University of Pharmacy, 424. Retrieved from [http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis\\_nbuv/cgiirbis\\_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP\\_meta&C21COM=S&S21P03=FILA=&S21STR=Fch\\_2009\\_1\\_3](http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&S21P03=FILA=&S21STR=Fch_2009_1_3) [in Ukrainian].
10. Carroll, W. A., Sippy, K. B., Esbenshade, T. A., et al. (2001). Two Novel and Potent 3-[(o-Methoxyphenyl)piperazinylethyl]-5-phenylthieno [2,3-d]pyrimidine-2,4-diones Selective for the  $\alpha 1D$  Receptor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 11(9), 1119–1121. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0960-894x\(01\)00159-7](https://doi.org/10.1016/s0960-894x(01)00159-7).
11. Duval, E., Case, A., Stein, R. L., et al. (2005). Structure-activity relationship study of novel tissue transglutaminase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15(7), 1885–1890. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.02.005>.
12. El-Barbary, A. A., El-Brollosy, N. A., Nasser, R., et al. (1995). Synthesis and antiviral evaluation of quinazoline, thieno-[2,3-d]pyrimidine, and lumazine analogues of 3'-fluoro-3'-deoxythymidine (FLT). *Liebigs Annalen*, 1995(7), 1371–1376. DOI: <https://doi.org/10.1081/ncn-100107200>.
13. Guo, Z., Chen, Y., Wu, D., et al. (2003). Synthesis and structure-activity relationships of thieno[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione derivatives as potent GnRH receptor antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13(20), 3617–3622. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0960-894x\(03\)00746-7](https://doi.org/10.1016/s0960-894x(03)00746-7).
14. 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. Retrieved from <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/52847>.