

УДК 547.853.4:543.429.3

DOI <https://doi.org/10.32782/pcsd-2025-4-6>

Галина РІЗАК

кандидат фармацевтичних наук, радник директора Фонду на громадських засадах, Благодійний фонд підтримки освіти, науки, науково-технічної та інноваційної діяльності, м. Ужгород, Україна

ORCID: 0000-0002-0230-2366

Бібліографічний опис статті: Різак, Г. (2025). Використання ЯМР-спектроскопії для дослідження 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів. *Проблеми хімії та сталого розвитку*, 4, 42–50, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2025-4-6>

ВИКОРИСТАННЯ ЯМР-СПЕКТРОСКОПІЇ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ 2,4-ДІОКСО- ТА 4-ІМІНО-2-ОКСО-3-ФЕНІЛ-5-*R*-6-*R'*-ТІЄНО[2,3-*d*]ПІРИМІДИНІВ

Похідні тієно[2,3-*d*]піримідину є перспективним класом гетероциклічних сполук із широким спектром біологічної активності, що зумовлює необхідність розроблення надійних методів їх структурної ідентифікації. Найбільш інформативним інструментом для встановлення побудови цих сполук є ЯМР-спектроскопія, однак систематизація спектральних даних для 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-похідних залишається недостатньою.

Мета роботи полягає в систематизації та критичному аналізі сучасних досягнень у застосуванні методів ядерного магнітного резонансу для встановлення структури 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів, виявленні закономірностей між хімічними зсувами сигналів та структурними особливостями досліджуваних сполук.

Методи дослідження включають аналіз наукових публікацій, присвячених використанню одно- та двовимірної ¹H та ¹³C ЯМР-спектроскопії для ідентифікації та структурної характеристики похідних тієно[2,3-*d*]піримідину, систематизацію спектральних даних залежно від природи замісників у положеннях 2, 3, 4, 5 та 6 піримідинового і тієнового циклів, узагальнення інформації щодо кореляцій між спектральними параметрами та просторовою будовою молекул.

Наукова новизна роботи полягає в комплексному підході до узагальнення спектральних характеристик широкого ряду 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-похідних тієно[2,3-*d*]піримідину, виявлення специфічних особливостей ЯМР-спектрів залежно від електронних ефектів замісників, встановлення діагностичних критеріїв для однозначної ідентифікації структури та конфігурації досліджуваних гетероциклічних систем.

Висновки. Проведений аналіз наукових даних свідчить, що ЯМР-спектроскопія є найбільш інформативним методом встановлення структури 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-*R*-6-*R'*-тієно[2,3-*d*]піримідинів, що дозволяє точно визначити положення замісників, підтвердити будову гетероциклічної системи та встановити просторову конфігурацію молекул. Систематизація спектральних характеристик створює основу для прогнозування хімічних зсувів нових похідних та оптимізації методів їх синтезу й ідентифікації.

Ключові слова: спектральний аналіз, хімічні зсуви, структурна ідентифікація, гетероциклічні сполуки, двовимірні методи.

Galina RIZAK

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Adviser to the Director of the Foundation (pro bono), Charitable Fund for the Support of Education, Science, Scientific, and Innovative Activities, Uzhhorod, Ukraine

ORCID: 0000-0002-0230-2366

To cite this article: Rizak, G. (2025). Vykorystannia YaMR-spektroskopii dlia doslidzhennia 2,4-diokso- ta 4-imino-2-okso-3-fenil-5-*R*-6-*R'*-tiieno[2,3-*d*]pirymidyniv [Use of NMR spectroscopy for the study 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*, 4, 42–50, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2025-4-6>

USE OF NMR SPECTROSCOPY FOR THE STUDY OF 2,4-DIOXO- AND 4-IMINO-2-OXO-3-PHENYL-5-R-6-R'-THIENO[2,3-d]PYRIMIDINES

Thieno[2,3-d]pyrimidine derivatives represent a promising class of heterocyclic compounds with a broad spectrum of biological activity, which necessitates the development of reliable methods for their structural identification. Nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy remains the most informative tool for elucidating the structure of such compounds; however, the systematization of spectral data for 2,4-dioxo- and 4-imino-2-oxo- derivatives is still insufficiently developed.

The aim of this study is to systematize and critically analyze current advances in the application of nuclear magnetic resonance methods for determining the structures of 2,4-dioxo- and 4-imino-2-oxo-3-phenyl-5-R-6-R'-thieno[2,3-d]pyrimidines and to identify correlations between the chemical shifts of signals and the structural features of the investigated compounds.

The research methods include the analysis of scientific publications devoted to the use of one- and two-dimensional ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy for the identification and structural characterization of thieno[2,3-d]pyrimidine derivatives, the systematization of spectral data depending on the nature of substituents at positions 2, 3, 4, 5, and 6 of the pyrimidine and thieno rings, and the generalization of information concerning correlations between spectral parameters and the spatial structures of the molecules.

The scientific novelty of this study lies in the comprehensive generalization of the spectral characteristics of a wide range of 2,4-dioxo- and 4-imino-2-oxo-thieno[2,3-d]pyrimidine derivatives, the identification of specific features of their NMR spectra depending on the electronic effects of substituents, and the establishment of diagnostic criteria for the unambiguous identification of the structure and configuration of the studied heterocyclic systems.

Conclusions. *The analysis of the available scientific data indicates that NMR spectroscopy is the most informative method for determining the structure of 2,4-dioxo- and 4-imino-2-oxo-3-phenyl-5-R-6-R'-thieno[2,3-d]pyrimidines. It allows for precise identification of substituent positions, confirmation of the heterocyclic system's framework, and determination of the spatial configuration of the molecules. The systematization of spectral characteristics provides a foundation for predicting the chemical shifts of new derivatives and for optimizing the methods of their synthesis and identification.*

Keywords: *spectral analysis, chemical shifts, structural identification, heterocyclic compounds, two-dimensional methods.*

Актуальність проблеми. Сучасна органічна хімія потребує інноваційних методів структурної ідентифікації нових похідних тієно[2,3-d]піримідину. ЯМР-спектроскопія визначена як найбільш інформативний метод щодо встановлення побудови органічних сполук, проте різні її варіанти (^1H , ^{13}C , ^{15}N , двовимірні експерименти) характеризуються різними можливостями структурної ідентифікації (Стрижак, 2022, с. 55).

Розроблення нових похідних тієно[2,3-d]піримідину з досконалими біологічними властивостями (протипухлинною, противірусною та протизапальною активністю) потребує швидкої та надійної структурної характеристики синтезованих сполук (Nadar et al., 2025). Для підтвердження структури таких сполук переважно використовується ^1H і ^{13}C ЯМР-спектроскопія, однак спостерігається недостатня систематизація спектральних даних (Frag et al., 2024, с. e2400125).

Важливим є встановлення кореляції між структурою та спектральними параметрами, що визначає подальші напрями досліджень: прогнозування спектральних характеристик нових похідних, оптимізацію методів синтезу та скорочення часу на структурну ідентифікацію.

Систематизація спектральних даних для різних типів замісників у молекулі тієнопіримідину дозволяє створити банк даних характерних хімічних зсувів (Різак, 2016, с. 45–67).

Оптимізації використання ЯМР-спектроскопії для дослідження 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів приділяється недостатньо уваги, що пов'язане з переважною характеристикою лише окремих синтезованих сполук без узагальнення спектральних даних (Rizak, 2023, 2025). Аналіз спектральних параметрів, заснований на виявленні закономірностей впливу структурних факторів на хімічні зсуви сигналів, є ефективним підходом до створення надійних методів ідентифікації нових похідних тієнопіримідину.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Фундаментальні роботи, присвячені синтезу та властивостям 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів, узагальнено Різак (2016, с. 78–89), яка визначила ЯМР-спектроскопію як найбільш надійний метод підтвердження структури синтезованих сполук та встановлення реакційної здатності різних положень гетероциклічної системи.

Дослідження Ahmed et al. (2022, с. 3082) присвячено вивченню антимикробної активності нових похідних тієно[2,3-d]піримідину. Автори встановили характерні спектральні параметри для різних типів замісників у положеннях 5 і 6 тієнового кільця, показавши, що введення електронодонорних груп призводить до зміщення сигналів протонів у сильне поле.

У роботі Vlasova et al. (2025) досліджено синтез нових 2,4-діоксо-тієно[2,3-d]піримідинів з антиоксидантними властивостями. Авторами визначено важливість двовимірних експериментів HSQC та HMBC для встановлення зв'язності атомів у складних гетероциклічних системах (Vlasova et al., 2025, с. 48). Спектральні дані для різних типів конденсованих піримідинів систематизували Rashad et al. (2025), визначивши, що використання розчинників різної полярності суттєво впливає на значення хімічних зсувів. Manna et al. (2025) установили діагностичні сигнали для імінної групи (δ 8,5–9,2 м.ч.) та визначили, що сигнал протону іміногрупи зміщується в слабке поле в разі введення електроноакцепторних замісників.

Своєю чергою Alsouk et al. (2025) використали квантово-хімічні розрахунки методом DFT і встановили суттєву кореляцію між розрахунковими та експериментальними значеннями хімічних зсувів, що дозволяє прогнозувати спектральні характеристики нових похідних до їх синтезу. Проведений аналіз літератури виявив інтенсивний розвиток методів вивчення тієнопіримідинів, проте систематизація спектральних даних саме для 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів залишається недостатньою.

Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми. Науковий аналіз показав, що у фаховій літературі бракує системного підходу до узагальнення спектральних характеристик 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів. Переважна більшість досліджень зосереджується на описі спектральних даних окремих синтезованих сполук без глибокого аналізу впливу замісників на параметри ЯМР-спектрів. У наявних публікаціях відсутні узагальнені таблиці характерних хімічних зсувів і констант спінової взаємодії для різних типів замісників, що ускладнює проведення порівняльних досліджень і систематизацію отриманих даних.

Недостатньо вивчені також аспекти використання двовимірної ЯМР-спектроскопії для встановлення просторової побудови 3-феніл-похідних тієно[2,3-d]піримідину. Фактично відсутні дані щодо NOE-ефектів між протонами фенільного замісника та протонами тієнового циклу.

Не досить дослідженим залишається питання впливу розчинників на спектральні характеристики 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-похідних. Систематичний порівняльний аналіз спектрів однакових сполук у різних розчинниках не проводився. Неповною мірою висвітлено аспект використання ^{15}N ЯМР-спектроскопії для вивчення таутомерних рівноваг і протонування атомів нітрогену в піримідиновому циклі. Також замало використовуються можливості квантово-хімічних розрахунків для прогнозування ЯМР-спектрів.

Актуальними є комплексні дослідження, спрямовані на систематизацію наявних спектральних даних, виявлення загальних закономірностей впливу структурних факторів на параметри ЯМР-спектрів та розроблення практичних рекомендацій щодо ідентифікації 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів.

Формулювання цілей статті (постановка завдання). Метою дослідження є систематизація та критичний аналіз застосування методів ЯМР-спектроскопії для встановлення структури 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів і виявлення закономірностей між хімічними зсувами сигналів і структурними особливостями досліджуваних сполук.

Для досягнення поставленої мети визначено такі завдання:

1) проаналізувати сучасні літературні дані щодо використання одновимірних (^1H , ^{13}C , ^{15}N) та двовимірних (COSY, HSQC, HMBC, NOESY) методів ЯМР-спектроскопії для дослідження похідних тієно[2,3-d]піримідину;

2) систематизувати спектральні характеристики (хімічні зсуви, константи спінової взаємодії, мультиплетність сигналів) 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-похідних залежно від природи замісників R та R' у положеннях 5 та 6 тієнового циклу; виявити вплив електронних ефектів фенільного замісника при атомі N-3 на параметри ЯМР-спектрів;

3) узагальнити інформацію щодо впливу розчинників на спектральні характеристики досліджуваних сполук; проаналізувати можливість використання двовимірних методів ЯМР-спектроскопії для встановлення просторової будови та конформаційних переваг молекул;

4) розробити діагностичні критерії для однозначної ідентифікації структури 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів на основі даних ЯМР-спектроскопії.

Виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням здобутих наукових результатів. ЯМР є потужним методом дослідження структури органічних сполук у розчині, який базується на здатності ядер деяких атомів поглинати електромагнітне випромінювання радіочастотного діапазону в разі розміщення зразка в сильному магнітному полі. Частота резонансного поглинання залежить від електронного оточення ядра, що дозволяє отримувати інформацію про хімічну побудову молекули.

Для гетероциклічних сполук найбільш інформативними є ^1H та ^{13}C ЯМР-спектри. Протонний магнітний резонанс дозволяє встановити кількість і типи протонів у молекулі, їх взаємне розташування та електронне оточення. Вуглецева ЯМР-спектроскопія надає інформацію про скелет молекули, положення функціональних груп та характер гібридизації атомів карбону.

Основними параметрами ЯМР-спектрів є хімічні зсуви (δ), константи спин-спінової взаємодії (J) та інтегральна інтенсивність сигналів. Хімічний зсув вимірюється в мільйонних частках відносно стандартної речовини (тетраметилсилан) та характеризує електронне оточення ядра. Константи спин-спінової взаємодії відображають взаємний вплив магнітних ядер через хімічні зв'язки.

У ^1H ЯМР-спектрах 2,4-діоксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів найбільш характерними є сигнали протонів ароматичного фенільного замісника при атомі N-3 та протонів замісників R і R' у положеннях 5 та 6 тієнового циклу. Протони фенільної групи зазвичай резонують у діапазоні δ 7,2–7,8 м.ч., формуючи мультиплети характерної форми залежно від типу заміщення бензенового кільця (Різак, 2016, с. 52).

За наявності алкільних замісників у положеннях 5 та 6 тієнового циклу спостерігаються характерні сигнали метильних (δ 1,8–2,5 м.ч.),

метиленових (δ 2,5–3,2 м.ч.) або метинових (δ 3,5–4,2 м.ч.) протонів. Хімічні зсуви цих сигналів залежать від електронних ефектів сусідніх груп і стеричних факторів.

Важливою діагностичною ознакою є відсутність сигналів протонів NH-груп у спектрах, зареєстрованих у DMSO- d_6 , через швидкий обмін з дейтерієм розчинника. Під час реєстрації спектрів у CDCl_3 сигнал NH-протону за N-1 зазвичай спостерігається у вигляді розширеного синглету в діапазоні δ 11,5–12,5 м.ч.

Для 3-феніл-5,6-діметил-тієно[2,3-d]піримідин-2,4-діонів характерні два синглети метильних груп у діапазоні δ 2,1–2,4 м.ч. Різниця хімічних зсувів між цими сигналами становить 0,1–0,3 м.ч. і зумовлена різним електронним оточенням метильних груп у положеннях 5 та 6.

Головною відмінністю ^1H ЯМР-спектрів 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів від спектрів відповідних 2,4-діоксо-похідних є наявність характерного сигналу протону іміногрупи, який зазвичай резонує у вигляді розширеного синглету в діапазоні δ 8,5–9,5 м.ч. (Різак, 2024).

Хімічний зсув сигналу протону C=NH групи суттєво залежить від електронних ефектів замісників у фенільному кільці при атомі N-3. Електроноакцепторні замісники призводять до зміщення сигналу в слабе поле (δ 9,0–9,5 м.ч.), тоді як електронодонорні групи спричиняють зміщення в сильне поле (δ 8,5–8,8 м.ч.).

У спектрах, зареєстрованих у DMSO- d_6 , сигнал NH-протону при N-1 спостерігається у вигляді розширеного синглету в діапазоні δ 11,0–12,0 м.ч. У разі додавання D_2O до розчину зразка сигнали обох NH-протонів зникають унаслідок швидкого водневого обміну.

Таблиця 1

Характерні діапазони хімічних зсувів у ^1H ЯМР-спектрах похідних тієно[2,3-d]піримідину

Структурний фрагмент	2,4-діоксо-похідні (δ , м.ч.)	4-іміно-2-оксо-похідні (δ , м.ч.)
NH (N-1) у DMSO- d_6	Обмін з розчинником	11,0–12,0
NH (N-1) у CDCl_3	11,5–12,5	11,5–12,5
C=NH	–	8,5–9,5
Феніл (N-3)	7,2–7,8	7,2–7,8
CH_3 (C-5, C-6)	1,8–2,5	1,8–2,5
CH_2 (C-5, C-6)	2,5–3,2	2,5–3,2

^{13}C ЯМР-спектроскопія надає цінну інформацію про структуру вуглецевого скелету молекул тієнопіримідинів. У ^{13}C ЯМР-спектрах 2,4-діоксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів найбільш характерними є сигнали атомів карбону карбонільних груп у положеннях 2 та 4.

Сигнал атома карбону C-4 зазвичай резонує в діапазоні δ 160–165 м.ч., тоді як сигнал C-2 спостерігається за дещо менших значень хімічного зсуву (δ 150–155 м.ч.). Така різниця зумовлена різним електронним оточенням цих атомів карбону: C-4 знаходиться в α -положенні до атома сірки тієнового циклу.

Атоми карбону тієнового циклу (C-5, C-6, C-3a, C-7a) резонують у діапазоні δ 110–140 м.ч. Найбільш сильнопольним є сигнал атома C-5 (δ 110–120 м.ч.), який знаходиться в α -положенні до атома сірки та несе алкільний або ариловий замісник R (García-Báez et al., 2022).

Для 4-іміно-2-оксо-похідних характерна наявність сигналу атома карбону іміногрупи C-4 у діапазоні δ 155–160 м.ч., що є проміжним значенням між хімічними зсувами карбонільних груп та ароматичних атомів карбону. Важливою методикою інтерпретації є використання техніки DEPT, яка дозволяє визначити кратність атомів карбону (CH_3 , CH_2 , CH , C).

Двовимірні методи ЯМР-спектроскопії є потужним інструментом для встановлення структури складних органічних молекул. Для дослідження 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів найбільш корисними є експерименти COSY, HSQC, HMBC та NOESY.

COSY (Correlation Spectroscopy) виявляє зв'язки між протонами через 2–4 хімічні зв'язки і дозволяє встановити, які протони в молекулі є сусідніми. Для тієнопіримідинів COSY-спектри особливо важливі для встановлення типу заміщення фенільного кільця.

HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence) встановлює зв'язки між протонами та безпосередньо приєднаними до них атомами ^{13}C і дозволяє однозначно віднести кожен сигнал у протонному спектрі до відповідного атома карбону.

HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) є ключовим для встановлення структурної зв'язності фрагментів молекули через декілька зв'язків (зазвичай 2–4). HMBC-експерименти підтверджують положення

замісників та структуру конденсованої системи.

NOESY (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy) виявляє просторові взаємодії між протонами, що знаходяться на відстані до 5 Å один від одного. Для 3-феніл-похідних тієно[2,3-d]піримідину NOESY-спектри дозволяють установити взаємну орієнтацію фенільного замісника та тієнового циклу.

Вибір розчинника для реєстрації ЯМР-спектрів суттєво впливає на значення хімічних зсувів та форму сигналів. Для тієнопіримідинів найчастіше використовуються DMSO- d_6 , CDCl_3 , CD_3OD та ацетон- d_6 .

DMSO- d_6 є найбільш універсальним розчинником для полярних гетероциклічних сполук, має високу розчинну здатність і дозволяє реєструвати спектри в широкому діапазоні температур. Однак DMSO- d_6 є активним акцептором водневих зв'язків, що призводить до швидкого обміну NH-протонів.

CDCl_3 є менш полярним розчинником, який не викликає обміну NH-протонів. У спектрах, зареєстрованих у CDCl_3 , зазвичай добре спостерігаються сигнали всіх протонів, однак розчинність деяких полярних тієнопіримідинів може бути недостатньою.

Порівняння спектрів однакових сполук у різних розчинниках свідчить, що хімічні зсуви протонів ароматичних систем змінюються незначно (0,05–0,15 м.ч.), тоді як сигнали протонів, здатних до утворення водневих зв'язків (NH, OH), можуть зміщуватися на 0,5–2,0 м.ч.

Сучасні методи комп'ютерної хімії дозволяють проводити теоретичні розрахунки параметрів ЯМР-спектрів із високою точністю. Найбільш поширеним підходом є використання методів теорії функціоналу густини (DFT) з базисними наборами середнього та великого розміру.

Для розрахунку хімічних зсувів найчастіше використовується функціонал B3LYP у поєднанні з базисними наборами 6-311G(d,p), 6-311++G(d,p) або більшими. Для врахування ефектів розчинника використовуються континуальні моделі розчинника, як-от PCM (Polarizable Continuum Model).

Порівняння розрахункових та експериментальних хімічних зсувів свідчить про високу кореляцію ($R^2 > 0,95$) для протонних спектрів та задовільну кореляцію ($R^2 > 0,90$) для вуглецевих

спектрів. Середня абсолютна похибка розрахунків зазвичай становить 0,2–0,4 м.ч. для ^1H ЯМР та 2–5 м.ч. для ^{13}C ЯМР (Alsfook et al., 2025, p. 1418).

Особливо корисними є розрахунки для встановлення структури ізомерів і стереоізомерів, коли експериментальні спектри є складними для інтерпретації. Порівняння експериментальних спектрів з розрахованими для різних можливих структур дозволяє однозначно встановити правильну будову молекули.

На основі проведеного аналізу можна сформулювати практичні рекомендації для дослідників (рис. 1).

Для первинної характеристики синтезованих сполук досить реєстрації одновимірних ^1H та ^{13}C ЯМР-спектрів у DMSO-d_6 . Цей розчинник забезпечує хорошу розчинність

більшості похідних та дозволяє отримати якісні спектри.

Для однозначного встановлення структури складних похідних рекомендується використовувати принаймні один двовимірний експеримент – HSQC або HMBC. Ці методи дозволяють установити зв'язність атомів у молекулі та підтвердити положення замісників. Під час інтерпретації спектрів необхідно враховувати можливість швидкого обміну NH-протонів у полярних розчинниках. Для підтвердження присутності NH-груп рекомендовано провести експеримент із додаванням D_2O до розчину зразка в DMSO-d_6 та порівняти спектри до та після додавання.

Для встановлення просторової будови молекул доцільною є реєстрація NOESY-спектрів. Особливо корисна інформація про NOE-ефекти

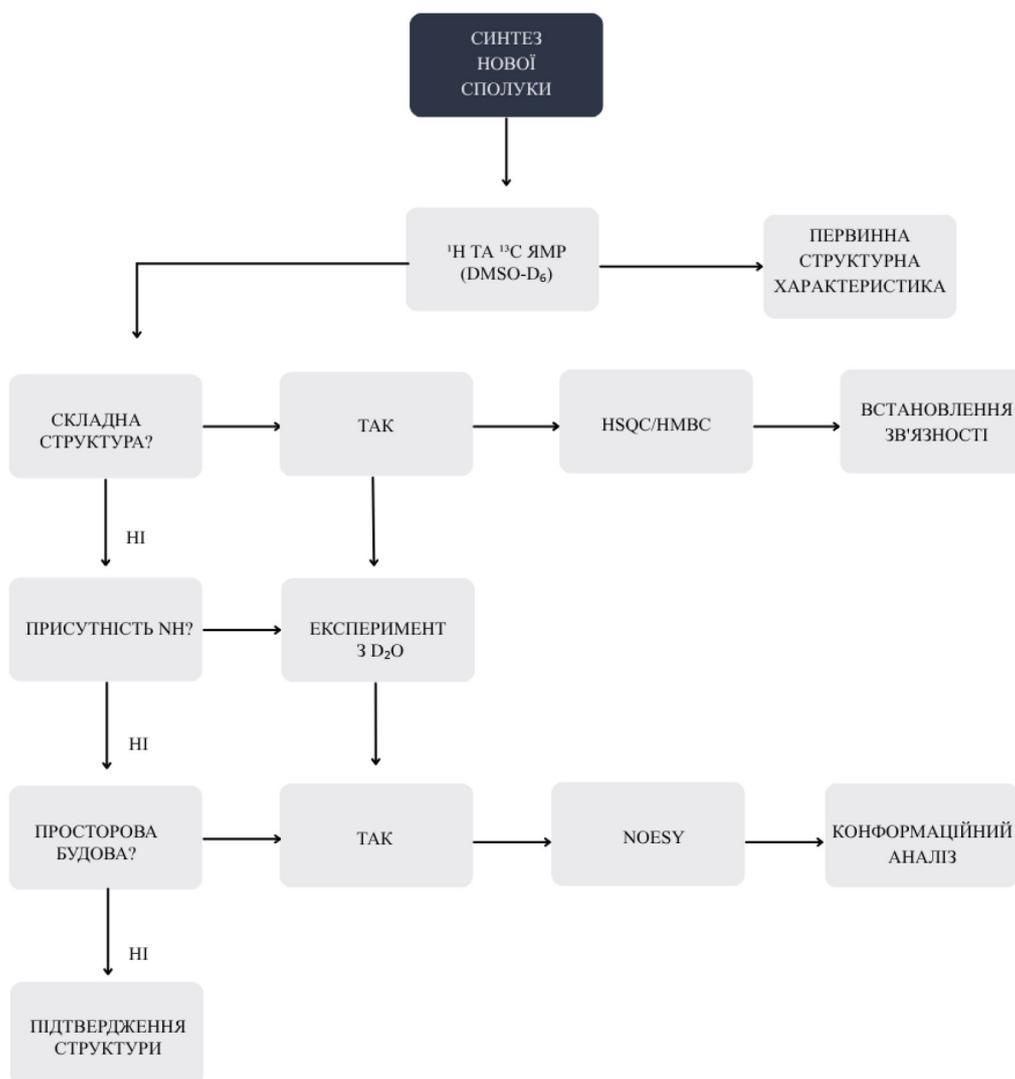


Рис. 1. Схема стратегії використання різних методів ЯМР-спектроскопії для структурної ідентифікації похідних тієно[2,3-d]піримідину

між протонами фенільного замісника та протонами тієнового циклу дозволяє встановити конформаційні переваги молекул.

Порівнюючи спектральні дані з літературними джерелами, необхідно враховувати можливі відмінності в хімічних зсувах, зумовлені використанням різних розчинників, температури реєстрації спектрів та робочої частоти спектрометра. Константи спин-спинової взаємодії є менш чутливими до цих факторів і можуть використовуватися як надійніший критерій порівняння.

Висновки. ЯМР-спектроскопія є найбільш інформативним та надійним методом встановлення структури похідних тієно[2,3-d]піримідину, що дозволяє точно визначити положення замісників, підтвердити будову гетероциклічної системи та встановити просторову конфігурацію молекул. Комбіноване використання одновимірних та двовимірних методів забезпечує повну структурну характеристику синтезованих сполук.

Встановлено характерні діапазони хімічних зсувів для ключових структурних фрагментів досліджуваних сполук. Для 2,4-діоксо-похідних характерні сигнали карбонільних атомів карбону в області δ 150–165 м.ч., протонів фенільного замісника за δ 7,2–7,8 м.ч., метильних груп за δ 1.8–2,5 м.ч. Для 4-іміно-2-оксо-похідних діагностичною ознакою є сигнал протону іміногрупи за δ 8,5–9,5 м.ч.

Виявлено закономірності впливу електронних ефектів замісників на параметри ЯМР-спектрів. Електронодонорні групи викликають зміщення сигналів протонів у сильне поле, тоді як електроноакцепторні замісники призводять до зміщення в слабке поле. Ці ефекти можуть використовуватися для прогнозування спектральних характеристик нових похідних.

Показано важливість вибору розчинника для реєстрації ЯМР-спектрів. DMSO- d_6 є найбільш універсальним розчинником для полярних

тієнопіримідинів, однак він викликає швидкий обмін NH-протонів. $CDCl_3$ дозволяє спостерігати сигнали всіх протонів, але має обмежену розчинну здатність для деяких похідних.

Двовимірні методи ЯМР-спектроскопії (COSY, HSQC, HMBC, NOESY) є необхідними для однозначного віднесення сигналів у складних спектрах і встановлення просторової будови молекул. HMBC-експерименти особливо корисні для підтвердження структури конденсованої гетероциклічної системи, тоді як NOESY-спектри дозволяють установити конформаційні переваги.

Квантово-хімічні розрахунки параметрів ЯМР-спектрів методами DFT дозволяють прогнозувати спектральні характеристики нових похідних із високою точністю та можуть використовуватися для підтвердження структури синтезованих сполук.

Систематизація спектральних характеристик 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів створює надійну основу для ідентифікації нових похідних та оптимізації методів їх синтезу. Розроблені діагностичні критерії дозволяють швидко та однозначно встановлювати структуру синтезованих сполук на основі комплексного аналізу ЯМР-спектральних даних.

Перспективи подальших досліджень включають розширення бази даних спектральних характеристик для похідних з новими типами замісників, детальне вивчення таутомерних рівноваг методом ^{15}N ЯМР-спектроскопії, розроблення методів автоматизованої інтерпретації спектрів із використанням машинного навчання та створення онлайн-баз даних спектральної інформації для тієнопіримідинів.

Подяка. Авторка висловлює особливу подяку академіку НАН України, д. фарм. н., д. хім. н., проф. В. П. Черних, д. хім. н., проф. Л. А. Шемчуку, д. хім. н., проф. С. М. Хрипаку за багаторічні наукові консультації.

ЛІТЕРАТУРА:

- Різак Г. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів: монографія. Київ : Наукова думка, 2016. 112 с. URL: <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/52778> (дата звернення: 17.10.2025).
- Стрижак Д. О. ЯМР-спектроскопія як метод дослідження будови органічних сполук. *XV Менделєєвські читання: збірник наукових праць Всеукраїнської науково-практичної конференції* (Полтава, 2 берез. 2022 р.). Полтава: Редакційно-видавничий відділ ПНПУ ім. В. Г. Короленка, 2022. С. 55–56. URL: <http://dspace.pnpu.edu.ua/handle/123456789/18860> (дата звернення: 17.10.2025).

3. Nadar S. S., Gawas P. P., Kumbhar N. M., Salunke-Gawali S. Thienopyrimidine: Unveiling the versatile potential of a promising heterocyclic scaffold in drug discovery. *Chemical Biology & Drug Design*. 2025. Vol. 105, No. 6. P. e70146. URL: <https://doi.org/10.1111/cbdd.70146> (date of access: 17.10.2025).
4. Rizak G. Use of NMR Spectroscopy for Studying 2,4-Dioxo- and 4-Imino-2-oxo-3-phenyl-5-R-6-R'-thieno[2,3-d]pyrimidines. *Futurity Proceedings*. 2025. Vol. 2. URL: <https://doi.org/10.5281/zenodo.15207569> (date of access: 17.10.2025).
5. Farag M. A., Kandeel M. M., Kassab A. E., Faggal S. I. Medicinal attributes of thienopyrimidine scaffolds incorporating the aryl urea motif as potential anticancer candidates via VEGFR inhibition. *Archiv der Pharmazie*. 2024. Vol. 357, No. 8. P. e2400125. URL: <https://doi.org/10.1002/ardp.202400125> (date of access: 17.10.2025).
6. Різак Г. В. Вивчення процесів ацилювання 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів. *Український журнал природничих наук*. 2024. № 9. С. 133–139. URL: <https://doi.org/10.32782/naturaljournal.9.2024.13> (дата звернення: 17.10.2025).
7. Alsouk A. A., Othman I. M., Anwar M. M., Saleh A., Nossier E. S. Design, synthesis, and in silico studies of new quinazolinones tagged thiophene, thienopyrimidine, and thienopyridine scaffolds as antiproliferative agents with potential p38 α MAPK kinase inhibitory effects. *RSC Advances*. 2025. Vol. 15, No. 2. P. 1407–1424. URL: <https://doi.org/10.1039/D4RA06744D> (date of access: 17.10.2025).
8. 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. 2023. URL: <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/52847> (date of access: 17.10.2025).
9. Ahmed M., Sayed M., Saber A. F., Hassanien R., Kamal El-Dean A. M., Tolba M. S. Synthesis, characterization, and antimicrobial activity of new thienopyrimidine derivatives. *Polycyclic Aromatic Compounds*. 2022. Vol. 42, No. 6. P. 3079–3088. URL: <https://doi.org/10.1080/10406638.2020.1852587> (date of access: 17.10.2025).
10. Vlasova O., Vlasov S., Severina H., Borysov O., Yakovenko G., Khairulin A., Shynkarenko P., Rudenko R., Bozhanov V., Smielova N., Filimonova N., Georgiyants V. Bioisosteric replacement in the search for antimicrobial agents: design, synthesis and activity of novel 6-(1H-benzimidazol-2-yl)-1-alkyl-3,5-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione derivatives. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2025. № 4 (56). С. 43–55. URL: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.334881> (дата звернення: 17.10.2025).
11. Rashad A. E., Abdel-Megeid F. M., Abdel-Megid M., El Malah T., Shamroukh A. H. A Review of the Dimroth Rearrangement in Fused 1,2,4-Triazolo[4,3-c]pyrimidines. *Current Organic Chemistry*. 2025. URL: <https://doi.org/10.2174/0113852728385677250513065230> (date of access: 17.10.2025).
12. Manna T., Maji S., Maity M., Debnath B., Panda S., Khan S. A., Akhtar M. J. Anticancer potential and structure activity studies of purine and pyrimidine derivatives: an updated review. *Molecular Diversity*. 2025. Vol. 29, No. 1. P. 817–848. URL: <https://doi.org/10.1007/s11030-024-10870-4> (date of access: 17.10.2025).
13. García-Báez E. V., Padilla-Martínez I. I., Cruz A., Rosales-Hernández M. C. ¹³C-NMR chemical shifts in 1,3-benzazoles as a tautomeric ratio criterion. *Molecules*. 2022. Vol. 27, No. 19. P. 6268. URL: <https://doi.org/10.3390/molecules27196268> (date of access: 17.10.2025).
14. Claridge T. D. High-resolution NMR techniques in organic chemistry. Vol. 27. Elsevier, 2016. URL: <https://www.sciencedirect.com/book/9780080999869/high-resolution-nmr-techniques-in-organic-chemistry> (date of access: 17.10.2025).
15. Reif B., Ashbrook S. E., Emsley L., Hong M. Solid-state NMR spectroscopy. *Nature Reviews Methods Primers*. 2021. Vol. 1. Article 2. URL: <https://doi.org/10.1038/s43586-020-00002-1> (date of access: 17.10.2025).

REFERENCES:

1. Rizak, H. V. (2016). *Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvoli 2,4-diokso- ta 4-imino-2-okso-3-fenil-5-R-6-R'-tieno[2,3-d]pirymidyniv: monohrafiia* [Synthesis, physicochemical and biological properties of 2,4-dioxo- and 4-imino-2-oxo-3-phenyl-5-R-6-R'-thieno[2,3-d]pyrimidines: Monograph]. Kyiv: Naukova Dumka. Retrieved from: <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/52778> [in Ukrainian].
2. Stryzhak, D. O. (2022). *YaMR-spektroskopiiia yak metod doslidzhennia budovy orhanichnykh spoluk* [NMR spectroscopy as a method for studying the structure of organic compounds]. *KhV Mendeleievski chytannia: Zbirnyk naukovykh prats Vseukrainskoi naukovo-praktychnoi konferentsii (Poltava, 2 ber. 2022 r.) – XV Mendeleev Readings: Collection of Scientific Works of the All-Ukrainian Scientific and Practical Conference (Poltava, March 2, 2022)*. Poltava: Redaktsiino-vydavnychiy viddil PNPu im. V. H. Korolenka, p. 55–56. Retrieved from: <http://dspace.pnpu.edu.ua/handle/123456789/18860> [in Ukrainian].
3. Nadar, S. S., Gawas, P. P., Kumbhar, N. M., & Salunke-Gawali, S. (2025). Thienopyrimidine: Unveiling the versatile potential of a promising heterocyclic scaffold in drug discovery. *Chemical Biology & Drug Design*, 105(6), e70146. <https://doi.org/10.1111/cbdd.70146>

4. Rizak, G. (2025). Use of NMR Spectroscopy for Studying 2,4-Dioxo- and 4-Imino-2-oxo-3-phenyl-5-R-6-R'-thieno[2,3-d]pyrimidines. *Futurity Proceedings*, 2. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15207569>
5. Farag, M. A., Kandeel, M. M., Kassab, A. E., & Faggal, S. I. (2024). Medicinal attributes of thienopyrimidine scaffolds incorporating the aryl urea motif as potential anticancer candidates via VEGFR inhibition. *Archiv der Pharmazie*, 357(8), e2400125. <https://doi.org/10.1002/ardp.202400125>
6. Rizak, H. V. (2024). *Vyvchennia protsesiv atsylivannia 2,4-diokso- ta 4-imino-2-okso-3-fenil-5-R-6-R'-tieno[2,3-d]pirmidyniv* [Study of acylation processes of 2,4-dioxo- and 4-imino-2-oxo-3-phenyl-5-R-6-R'-thieno[2,3-d] pyrimidines]. *Ukrainskyi zhurnal pryrodnychych nauk – Ukrainian Journal of Natural Sciences*, 9, 133–139. <https://doi.org/10.32782/naturaljournal.9.2024.13>
7. Alsouk, A. A., Othman, I. M., Anwar, M. M., Saleh, A., & Nossier, E. S. (2025). Design, synthesis, and *in silico* studies of new quinazolinones tagged thiophene, thienopyrimidine, and thienopyridine scaffolds as antiproliferative agents with potential p38 α MAPK kinase inhibitory effects. *RSC Advances*, 15(2), 1407–1424. <https://doi.org/10.1039/D4RA06744D>
8. Rizak, H. 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. <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/52847> (date of access: 17.10.2025).
9. Ahmed, M., Sayed, M., Saber, A. F., Hassanien, R., Kamal El-Dean, A. M., & Tolba, M. S. (2022). Synthesis, characterization, and antimicrobial activity of new thienopyrimidine derivatives. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 42(6), 3079–3088. <https://doi.org/10.1080/10406638.2020.1852587>
10. Vlasova, O., Vlasov, S., Severina, H., Borysov, O., Yakovenko, G., Khairulin, A., Shynkarenko, P., Rudenko, R., Bozhanov, V., Smielova, N., Filimonova, N., & Georgiyants, V. (2025). Bioisosteric replacement in the search for antimicrobial agents: Design, synthesis and activity of novel 6-(1H-benzimidazol-2-yl)-1-alkyl-3,5-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione derivatives. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 4(56), 43–55. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.334881> [in Ukrainian].
11. Rashad, A. E., Abdel-Megeid, F. M., Abdel-Megid, M., El Malah, T., & Shamroukh, A. H. (2025). A review of the Dimroth rearrangement in fused 1,2,4-triazolo[4,3-c]pyrimidines. *Current Organic Chemistry*. URL: <https://doi.org/10.2174/0113852728385677250513065230>
12. Manna, T., Maji, S., Maity, M., Debnath, B., Panda, S., Khan, S. A., & Akhtar, M. J. (2025). Anticancer potential and structure-activity studies of purine and pyrimidine derivatives: An updated review. *Molecular Diversity*, 29(1), 817–848. <https://doi.org/10.1007/s11030-024-10870-4>
13. García-Báez, E. V., Padilla-Martínez, I. I., Cruz, A., & Rosales-Hernández, M. C. (2022). ¹³C-NMR chemical shifts in 1,3-benzazoles as a tautomeric ratio criterion. *Molecules*, 27(19), 6268. <https://doi.org/10.3390/molecules27196268>
14. Claridge, T. D. (2016). High-resolution NMR techniques in organic chemistry (Vol. 27). Elsevier. <https://www.sciencedirect.com/book/9780080999869/high-resolution-nmr-techniques-in-organic-chemistry>
15. Reif, B., Ashbrook, S. E., Emsley, L., & Hong, M. (2021). Solid-state NMR spectroscopy. *Nature Reviews Methods Primers*, 1, Article 2. <https://doi.org/10.1038/s43586-020-00002-1>

Стаття надійшла: 22.10.2025

Прийнято: 14.11.2025

Опубліковано: 30.12.2025