

УДК 547.859 + 547.732 + 547.787

Сливка Мар.В., н.с.; Сливка Мих.В., к.х.н., доц.; Онисько М.Ю., к.х.н., доц.;
Король Н.І., к.х.н., викл.; Фізер М.М., к.х.н., доц.; Лендел В.Г., д.х.н., проф.

РЕГИОСЕЛЕКТИВНІСТЬ АЛКІЛУВАННЯ 2-ОКСО(ТІО)-3-ФЕНІЛ-ТІЄНО[2,3-*d*]ПІРИМІДИНОНІВ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м.Ужгород, вул.Підгірна, 46;
e-mail: mikhailo.slivka@uzhnu.edu.ua

Розробка простих і доступних високо селективних методів синтезу похідних тієно[2,3-*d*]піримідинів, які оперують нетоксичними реактивами та енергозберігаючими прийомами, є актуальним завданням синтетичної органічної хімії. Адже численні похідні цієї гетероциклічної системи володіють різноманітною біологічною активністю [1-14]. Серед великої кількості функціональних похідних титульного гетероциклу найбільш цікавими об'єктами для нас є 2-оксо(тіо)-3-феніл-тієно[2,3-*d*]піримідинони, які містять кілька реакційних нуклеофільних центрів (атоми нітрогену, кисню та сульфуру), що обумовлює їх амбідентність в реакціях з електрофільними реагентами [14]. Розроблено чимало підходів введення замісників та функціональних груп до системи тієно[2,3-*d*]піримідину [9-22], серед яких найбільш поширеними є реакції алкілування. В попередньому нашому дослідженні [14] ми теоретично спрогнозували реіоселективність перебігу алкілування 2-оксо(тіо)-3-феніл-тієно[2,3-*d*]піримідинонів та дослідили можливі фактори впливу.

В продовження цього дослідження, з метою надійної валідації отриманих результатів комп'ютерного моделювання нами проведено алкілування титульної гетероциклічної системи низкою алкілюючих реагентів за однакових умов синтезу, які передбачають алкілування найбільш термодинамічно вигідної аніонної форми. В якості вихідних сполук було використано 2-оксо(тіо)-3-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензо-тієно[2,3-*d*]піримідин-4-они **1, 2** [17]. Так, описаним є факт алкілування гетероциклічного атому нітрогену в азінах й діазинах при використанні сильно полярних

розчинників та сильно основних реагентів [10-13, 24-26] з одного боку, а з іншого боку – в малополярних розчинниках переважає алкілування екзоциклічного атому халькогену [14-19, 23]. Причому, слід відзначити, що теоретичне моделювання процесу алкілування також вказує на можливість утворення і продукту N-алкілування у випадку алкілування тієно[2,3-*d*]піримід-2,4-діонів **2** в етанольному середовищі [14]. Для забезпечення умов алкілування найбільш термодинамічно вигідного аніону вихідні сполуки **1, 2** нагрівали з 20% мольним надлишком гідроксиду калію в середовищі етанолу до повного розчинення. Утворений розчин відповідних калієвих солей **3, 4** охолоджували і витримували при кімнатній температурі 30 хв, після чого додавали надлишок алкілюючого реагенту і витримували при кімнатній температурі ще 2 год (див. схема 1); хід і повноту перебігу процесу алкілування контролювали методом ТШХ. Цільові продукти випадали в осад чи виділялися із реакційної суміші шляхом відгонки розчинника під вакуумом. Отримані продукти алкілування **5-22** перекристалізували із етанолу чи із суміші розчинників: етанол – ДМФ = 1:1.

Розроблена нами методика алкілування сполук **1, 2** відрізняється від описаних [14-19, 23] тим, що не передбачає кілька годинного процесу нагрівання реакційної суміші, що дозволяє віднести її до енергозберігаючих технологій. Отримані нові алкіловані похідні **5-22** були виділені з достатньо високим виходом в 73-98% (окрім сполук **10, 18**), що дозволяє віднести розроблену нами методику до препаративних.

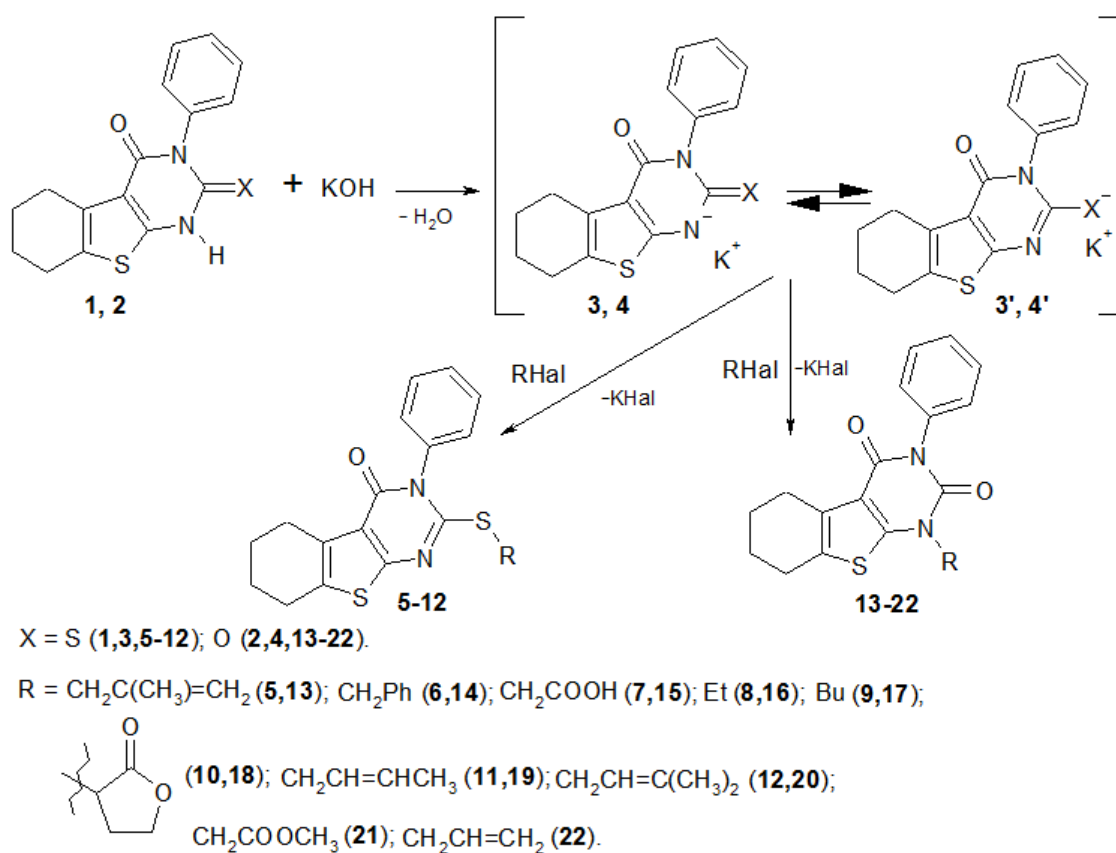
Аналіз спектральних даних синтезованих сполук **5-22** дозволяє стверджувати, що

у випадку алкілювання 2-тіо-3-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно-[2,3-d]піримідин-4-ону **1** в усіх випадках відбувається алкілювання екзоциклічного атому сульфуру. Так, сигнали протонів α -тіометиленової групи алкільного замісника в спектрах ^1H ЯМР знаходиться в межах 2.89-4.22 м.ч., що узгоджується літературними даними для алкілованих гетероциклічних систем, що містять 2-тіо-1,3-діазинний фрагмент [14, 16-19, 23]. Також сигнали карбону в ^{13}C ЯМР спектрах в другому положенні піримідинового фрагменту сполук **5,11,12** при 161.4-

161.8 м.ч. вказують на утворення саме тіольної форми (відповідний карбон тіонної форми в азинах дає сигнал в області 160-170 м.ч. [14, 18, 23]).

В цей же час спектральні дані продуктів алкілювання оксоаналогу **2** свідчать про перебіг процесу по гетероциклічному атому нітрогену в першому положенні піримідинового циклу. Також характерним є суттєвий ріст температури топлення N-заміщених 1-алкіл-похідних порівняно з ізомерними етерами для описаних азинів [24, 25].

Схема 1



Перш за все варто відзначити, що ЯМР спектри продукту **13** алкілювання металібромідом згідно описаній в роботі методиці, яка виключає процес нагрівання, є повністю ідентичні до описаного 3-металіл-2,4-діоксо-3-феніл-тієно[2,3-d]піримідину [14], отриманого раніше нами за класичною методикою при нагріванні вихідних компонентів і для якого структура була однозначно підтверджена методом РСД. В спектрах ^1H ЯМР сполук **13-22** сигнали протонів N- α -метиленової групи є в області слабшій за 4

м.ч., що узгоджується з аналогічними сигналами N-алкілованих оксо-азинів [10-12, 24-26]; також характеристичними в спектрах ^{13}C ЯМР є зміщені на 10 м.ч. сигнали атомів карбону в другому положенні піримідинового циклу при 150.55-152.05 м.ч.

Вищенаведені експериментальні дані дають підставу стверджувати, що розроблені раніше [14] нами методи комп'ютерного моделювання реакційної здатності тієно-піримідинієвого аніону в різних середовищах в реакціях алкілювання є коректними і

можуть використовуватись для прогнозування реакційної здатності подібних діазинових систем. Також в результаті апробації розробленої нами енергозберігаючої методики було синтезовано 16 нових раніше неописаних похідних тієно[2,3-d]піримідину, які є перспективними об'єктами в плані подальших хімічних перетворень та в плані дослідження їх біологічної активності.

Висновки

Розроблено препаративну методику алкілювання 2-оксо(тіо-)-3-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідин-4-онів, яка відповідає засадам зеленої хімії (оперує нетоксичними розчинниками, проста у виконанні та не потребує довготривалого нагрівання). Отримано 16 нових раніше неописаних похідних тієно[2,3-d]піримідину.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР виміряно на спектрометрі Mercury-400 з робочою частотою в DMSO-d₆ для ¹H 400 МГц та для ¹³C 125 МГц. Точки топлення вимірювали на приладі Stuart Melting Point 30. Елементний аналіз проводили на приладі Elementar Vario MICRO: дані елементного аналізу на карбон, гідроген та нітроген співпадають з розрахованими в межах відносної похибки 4%.

Як алкілюючі реагенти застосовували комерційні реагенти, які використовували без додаткової очистки.

Вихідні 2-оксо(тіо-)-3-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідин-4-они **1, 2** синтезовані згідно методики [17].

Загальна методика алкілювання

До 5 ммоль вихідного тієнопіримідину **1, 2** додають розчин 6 ммоль гідроксиду калію в 20 мл етанолу і нагрівають до гомогенізації розчину, який охолоджують і витримують 30 хв. До розчину утворених калієвих солей **3, 4** додають відповідний алкєнілгалогенід і реакційну суміш витримують протягом 2 годин при кімнатній температурі; повноту перебігу алкілювання контролювали методом ТШХ. Цільовий продукт або випадав в осад, який відфільтровують та промивають теплою водою, або виділяли із реакційної суміші

шляхом упарювання розчинника. Продукти алкілювання **5-22** перекристалізують з етанолу чи із суміші розчинників: етанол – вода = 1:1.

2-Металітїо-3-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1]-бензотієно[2,3-d]піримідин-4-он (5).

Безбарвні кристали (82%, етанол): T_{топл} 155°C (етанол) (155°C [14]). ¹H ЯМР: 7.36-7.57 (м, 5H, C₆H₅), 4.98 (с, Н, =СН_{цис}), 4.89 (с, Н, =СН_{транс}), 3.78 (с, 2H, SCH₂), 2.82, 2.75 (2м, 4H, 2CH₂), 1.77 (м, 4H, 2CH₂), 1.71 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР: 161.8 (-N=C-S-), 157.9 (C=O), 157.4, 140.0, 136.3, 131.4, 131.3, 130.2, 129.9, 129.7, 119.2, 115.3, 39.2 (SCH₂), 25.6, 24.9, 22.9, 22.3, 21.7.

2-Бензилтїо-3-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1]-бензотієно[2,3-d]піримідин-4-он (6).

Безбарвні кристали (94%, етанол): T_{топл} 183°C (етанол). ¹H ЯМР: 7.21-7.53 (м, 10H, 2C₆H₅), 4.33 (с, 2H, SCH₂), 2.82, 2.75 (2м, 4H, 2CH₂), 1.81, 1.76 (2м, 4H, 2CH₂).

2-Карбоксиметилтїо-3-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1]-бензотієно[2,3-d]піримідин-4-он (7).

Безбарвні кристали (96%, етанол : ДМФ = 1:1): T_{топл} 269-270°C (етанол : ДМФ = 1:1). ¹H ЯМР: 12.67 (шс, 1H, COOH), 7.44-7.58 (м, 5H, C₆H₅), 3.97 (с, 2H, SCH₂), 2.81, 2.69 (2м, 4H, 2CH₂), 1.76 (м, 4H, 2CH₂).

2-Етилтїо-3-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1]-бензотієно[2,3-d]піримідин-4-он (8).

Безбарвні кристали (80%, етанол): T_{топл} 166-167°C (етанол). ¹H ЯМР: 7.36-7.57 (м, 5H, C₆H₅), 3.05 (т, 2H, SCH₂, 6.8), 2.78, 2.72 (2м, 4H, 2CH₂), 1.77 (м, 4H, 2CH₂), 1.22 (к, 3H, CH₃, 6.8).

2-Бутилтїо-3-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1]-бензотієно[2,3-d]піримідин-4-он (9).

Безбарвні кристали (73%, етанол): T_{топл} 179-180°C (етанол). ¹H ЯМР: 7.38-7.55 (м, 5H, C₆H₅), 3.06 (т, 2H, SCH₂, 6.8), 2.77, 2.72 (2м, 4H, 2CH₂), 1.76 (м, 4H, 2CH₂), 1.55 (м, 2H, CH₂), 1.33 (м, 2H, CH₂), 0.86 (к, 3H, CH₃, 6.8).

2-(2-оксо-тетрагідрофуран-3-іл)тїо-3-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1]-бензотієно[2,3-d]піримідин-4-он (10).

Безбарвні кристали (54%, етанол): T_{топл} 126-128°C (етанол). ¹H ЯМР: 7.42-7.54 (м, 5H, C₆H₅), 4.04 (м, 2H, OCH₂), 3.07 (м, Н, SCH), 2.80, 2.72 (2м, 4H, 2CH₂), 2.35 (м, 2H, CH₂), 1.76 (м, 4H, 2CH₂).

2-Кротонілтїо-3-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1]-бензотієно[2,3-d]піримідин-4-он (11).

Безбарвні кристали (79%, етанол): $T_{\text{топл}}$ 167-168°C (етанол). ^1H ЯМР: 7.46-7.56 (м, 5H, C_6H_5), 5.78 (м, 1H, =CH), 5.51 (м, 1H, =CH), 3.72 (д, 2H, CH_2 , 6.0), 2.80, 2.72 (2м, 4H, 2CH_2), 1.78 (м, 4H, 2CH_2), 1.60 (д, 3H, CH_3 , 6.0). ^{13}C ЯМР: 161.6 (-N=C-S-), 158.0 (C=O), 157.5, 138.2, 136.3, 131.4, 131.3, 130.2, 129.6, 129.0, 124.8, 119.0, 30.2 (CH_2S), 25.6, 24.8, 22.8, 22.6, 18.6.

2-Пренілтіо-3-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1]-бензотієно[2,3-d]піримідин-4-он (12).

Безбарвні кристали (78%, етанол): $T_{\text{топл}}$ 146-148°C (етанол). ^1H ЯМР: 7.42-7.55 (м, 5H, C_6H_5), 5.19 (т, 1H, =CH, 6.0), 3.71 (д, 2H, CH_2 , 6.0), 2.78, 2.72 (2м, 4H, 2CH_2), 1.76 (м, 4H, 2CH_2), 1.63 (с, 6H, 2CH_3). ^{13}C ЯМР: 161.4 (-N=C-S-), 158.1 (C=O), 157.8, 138.0, 136.6, 131.0, 130.9, 130.0, 129.4, 129.1, 120.6, 118.8, 32.6 (CH_2S), 25.5, 24.8, 22.8, 22.5, 18.8, 18.7.

1-Металіл-3-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідин-2,4-діон (13).

Безбарвні кристали (80%, етанол): $T_{\text{топл}}$ 209-210°C (етанол) (208-209°C [14]). ^1H ЯМР: 7.25-7.48 (м, 5H, C_6H_5), 4.96 (с, 1H, =CH_{цис}), 4.88 (с, 1H, =CH_{транс}), 4.49 (с, 2H, CH_2), 2.68, 2.78 (2м, 4H, 2CH_2), 1.78 (м, 4H, 2CH_2), 1.74 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР: 158.2 (C=O), 151.4 (>N-C=O), 150.1, 138.1, 136.1, 132.1, 129.0, 128.9, 128.1, 126.5, 113.0, 112.6, 52.5 (NCH_2), 25.2, 23.9, 22.5, 21.6, 19.9.

1-Бензил-3-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідин-2,4-діон (14).

Безбарвні кристали (92%, етанол : ДМФ = 1:1): $T_{\text{топл}}$ 246-247°C (етанол : ДМФ = 1:1). ^1H ЯМР: 7.31-7.51 (2м, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.14 (с, 2H, NCH_2), 2.75, 2.62 (2м, 4H, 2CH_2), 1.76, 1.68 (2м, 4H, 2CH_2).

1-Карбоксиметил-3-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідин-2,4-діон (15).

Безбарвні кристали (98%, етанол : ДМФ = 1:1): $T_{\text{топл}}$ 314-315°C (етанол : ДМФ = 1:1). ^1H ЯМР: 7.30-7.58 (м, 5H, C_6H_5), 4.68 (с, 2H, NCH_2), 2.82, 2.72 (2м, 4H, 2CH_2), 1.80, 1.76 (2м, 4H, 2CH_2).

1-Етил-3-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1]-бензотієно[2,3-d]піримідин-2,4-діон (16).

Безбарвні кристали (87%, етанол): $T_{\text{топл}}$ 200-201°C (етанол). ^1H ЯМР: 7.16-7.51 (м, 5H, C_6H_5), 3.89 (т, 2H, NCH_2 , 7.2), 2.75, 2.70 (2м, 4H, 2CH_2), 1.78, 1.72 (2м, 4H, 2CH_2), 1.27 (к, 3H, CH_3 , 7.2).

1-Бутил-3-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1]-бензотієно[2,3-d]піримідин-2,4-діон (17).

Безбарвні кристали (75%, етанол): $T_{\text{топл}}$ 209-210°C (етанол). ^1H ЯМР: 7.28-7.52 (м, 5H, C_6H_5), 3.94 (т, 2H, NCH_2 , 6.8), 2.76, 2.68 (2м, 4H, 2CH_2), 1.70-1.80 (м, 6H, 3CH_2), 1.70 (м, 2H, CH_2), 1.40 (м, 2H, CH_2), 0.92 (к, 3H, CH_3 , 6.8).

1-(2-оксо-тетрагідрофуран-3-іл)-3-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідин-2,4-діон (18).

Безбарвні кристали (58%, етанол): $T_{\text{топл}}$ 209-211°C (етанол). ^1H ЯМР: 7.03-7.50 (м, 5H, C_6H_5), 3.92-4.03 (м, 3H, NCH , OCH_2), 2.66, 2.72 (2м, 4H, 2CH_2), 2.36 (м, 2H, CH_2), 1.73 (м, 4H, 2CH_2).

1-Кротоніл-3-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідин-2,4-діон (19).

Безбарвні кристали (82%, етанол): $T_{\text{топл}}$ 160-161°C (етанол). ^1H ЯМР: 7.25-7.50 (м, 5H, C_6H_5), 5.81 (м, 1H, =CH), 5.53 (м, 1H, =CH), 4.45 (д, 2H, NCH_2 , 7.2), 2.76, 2.68 (2м, 4H, 2CH_2), 1.76 (м, 4H, 2CH_2), 1.67 (д, 3H, CH_3 , 7.2). ^{13}C ЯМР: 158.83 (C=O), 151.95 (>N-C=O), 150.08, 136.79, 132.85, 131.04, 129.49, 129.17, 128.29, 126.89, 123.89, 113.78, 49.87, 25.76, 24.15, 23.22, 21.86, 17.90.

1-Преніл-3-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідин-2,4-діон (20).

Безбарвні кристали (75%, етанол): $T_{\text{топл}}$ 163-164°C (етанол). ^1H ЯМР: 7.23-7.49 (2м, 5H, C_6H_5), 5.21 (т, 1H, =CH, 6.6), 4.50 (д, 2H, NCH_2 , 6.5), 2.75, 2.68 (2м, 4H, 2CH_2), 1.71-1.79 (м, 4H, 2CH_2), 1.78, 1.72 (2с, 6H, 2CH_3). ^{13}C ЯМР: 158.50 (C=O), 152.06 (>N-C=O), 150.12, 138.29, 136.63, 132.85, 131.66, 129.53, 129.05, 128.36, 126.93, 126.01, 118.15, 113.41, 46.35, 39.99, 25.70, 24.28, 23.36, 22.40, 18.39.

1-Карбметоксиметил-3-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідин-2,4-діон (21).

Безбарвні кристали (84%, етанол): $T_{\text{топл}}$ 218-219°C (етанол). ^1H ЯМР: 7.22-7.50 (м, 5H, C_6H_5), 4.73 (с, 2H, NCH_2), 3.68 (с, 3H, CH_3), 2.58-2.79 (2м, 4H, 2CH_2), 1.76 (2м, 4H, 2CH_2).

1-Аліл-3-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідин-2,4-діон (22).

Безбарвні кристали (86%, етанол): $T_{\text{топл}}$ 180-181°C (етанол). ^1H ЯМР: 7.27-7.51 (м, 5H, C_6H_5), 5.91 (м 1H, =CH), 5.32 (д, 1H, =CH_{цис}, 12.0), 5.28 (д, 1H, =CH_{транс}, 16.4), 4.54 (д, 2H, CH_2 , 4.4), 2.70, 2.80 (2м, 4H, 2CH_2), 1.77 (м, 4H, 2CH_2). ^{13}C ЯМР: 158.2 (C=O), 156.57, 150.55 (>N-C=O), 141.76, 138.30, 136.86, 131.95, 131.24, 129.81, 128.80, 128.1, 126.6,

118.96 111.22, 53.4 (NCH₂), 25.2, 23.8, 22.4, 21.2.

Список використаних джерел

1. Devinyak O.T., Slivka Mar.V., Slivka M.V., Vais V.M., Lendel V.G., Quantitative structure-activity relationship study and directed synthesis of Thieno[2,3-d]pyrimidine-2,4-diones as monocarboxylate transporter 1 inhibitors. *Med Chem Res* 2012, 21, 2263–2272. Doi: 10.1007/s00044-011-9748-4.
2. Russell R.K., Press J.B., Rampulla R.A., McNally J.J., Falotico R., Keiser J.A., Bright D.A., Tobia A., Thiophene systems. 9. Thienopyrimidinedione derivatives as potential antihypertensive agents. *J. Med. Chem.* 1988, 31, 1786–1793. Doi: 10.1021/jm00117a019.
3. Workman P., Clarke P.A., Raynaud F.I., van Montfort R.L.M. Drugging the PI3 Kinome: From Chemical Tools to Drugs in the Clinic. *Cancer Res.* 2010, 70, 2146–2157. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4355.
5. Kozak O.M., Slivka Mar.V., Koval' G.M., Slivka M.V., Onisko M.Yu., Lendel V.G. Synthesis and biological activity of novel Te-containing derivatives of 3-allyl-2-(ethyl)thio-4-oxothieno[2,3-d]pyrimidine. *Sci. Bull. Uzhh. Univ. Ser. Chem.* 2013, 29(1), 55–60.
6. Sharga B.M., Krivovjaz A.O., Slivka M.V., Lambruch L.M., Cheypesh A.V., Lendel V.G., Nikolaychuk V.I., Markovich V.P., Synthesis and antimicrobial activity of phenylselenyl tribromide and its fused thienopyrimidine derivatives. *FARMACIA.* 2016, 64(4), 512–520.
7. Elmuradov B.Z., Bozorov K.A., Shakhidoyatov K.M. Thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones 1. Condensation of 2,3-dimethyl- and 2,3-tri-, 2,3-tetra-, and 2,3-pentamethylene-7,8-dihydro-pyrrolo[1,2-a]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(6H)-ones with aromatic aldehydes and furfural. *Chem Heterocycl Comp.* 2011, 46, 1393–1399. Doi: 10.1007/s10593-011-0677-4.
8. Bozorov K., Zhao J.-Yu, Elmuradov B., Pataer A., Aisa H.A., Recent developments regarding the use of thieno[2,3-d]pyrimidin-4-one derivatives in medicinal chemistry, with a focus on their synthesis and anticancer properties. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2015, 102, 552–573. Doi: 10.1016/j.ejmech.2015.08.018.
9. Nie L.F., Huang G., Bozorov K., Zhao J., Niu C., Sagdullaev S.S., Aisa H.A. Diversity-oriented synthesis of amide derivatives of tricyclic thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-ones and evaluation of their influence on melanin synthesis in murine B16 cells. *Heterocyclic Communications.* 2018, 24(1), 43–50. Doi: 10.1515/hc-2017-0256.
10. Vlasov S.V., Osolodchenko T.P., Kovalenko S.M., Chernykh V.P. *News of Pharmacy* 2014, 80(4), 3–7. Doi: 10.24959/nphj.14.1995.
11. Vlasov S.V., Osolodchenko T.P., Kovalenko S.M., Chernykh V.P. The study of the antimicrobial activity of the derivatives of 6-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)- and 6-(2-aminothiazol-4-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones by the double dilution method. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry.* 2019, 17(3), 26–30. Doi: 10.24959/ophcj.19.174072.
12. Vlasov S.V., Osolodchenko T.P., Kovalenko S.M., Chernykh V.P. Synthesis and the antimicrobial activity of 1-alkyl-5-methyl-3-phenyl-6-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-diones. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry.* 2015, 13(1), 20–24. Doi: 10.24959/ophcj.15.816.
13. Tkachenko O.V., Vlasov S.V., Kovalenko S.M., Zhuravel' I.O., Chernykh V.P. Synthesis and the antimicrobial activity 1-n-alkylated derivatives of 3-n-substituted 1H-thieno[3,2-d]pyrimidine-2,4-diones. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry.* 2013, 11(4), 15–21. Doi: 10.24959/zofh.17.910.
14. Fizer M., Slivka M., Baumer V., Slivka M., Fizer O. Alkylation of 2-oxo(thioxo)-thieno[2,3-d]pyrimidine-4-ones: Experimental and theoretical study. *Journal of Molecular Structure.* 2019, 1198, 126858. Doi: 10.1016/j.molstruc.2019.07.105.
15. Khripak S.M., Plesha M.V., Slivka M.V., Yakubets V.I., Krivovyaz A.A. Synthesis and Reactivity of 1-Bromomethyl-5-oxo-4-phenyl-1,2,4,5,6,7,8,9-octahydro[1]benzothieno-[3,2-e][1,3]-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-11-ium Bromides. *Russ. J. Org. Chem.* 2004, 40(11), 1705–706. Doi: 10.1007/s11178-005-0086-1.
16. Khripak S.M., Yakubets V.I., Migalina Y.V., Koz'min A.S., Zefirov N.S. Thiazolo(oxazolo)thieno[b]pyrimidines. Preparation from 2-allylthio(oxy)thieno[2,3-d]pyrimidines and hydrolysis. *Chem Heterocycl Compd.* 1989, 25, 347–352. Doi: 10.1007/BF00472400.
17. Хрипак С.М. Синтезы и реакции в ряду тиено[2,3-d]пиримидина: дис. ... д-ра хим. наук: 02.00.03. Киев, 1991. С. 336.
18. Kut M.M., Onysko M.Y., Lendel V.G. Tellurocyclisation of condensed n-alkenyl derivative 4-oxopyrimidine-2-tion. *Sci. Bull. Uzhh. Univ. Ser. Chem.* 2018, 40(2), 46–48. Doi: 10.24144/2414-0260.2018.2.46-48.
19. Slivka Mar., Krivovjaz A., Slivka M., Lendel V. Stereoselective synthesis of (E)-halomethylidene[1,3]thiazolo[3,2-a]thieno[3,2-e]pyrimidinium and analogous [1,3]oxazolo[3,2-a]thieno[3,2-e]pyrimidinium halides starting from 3-N-substituted 2-propargylthio(oxy)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones. *Heterocyclic Communications.* 2013, 19(3), 189–193. Doi: 10.1515/hc-2013-0036.

20. Pokhodylo N.T., Matiychuk V.S., Obushak M.D. New convenient synthesis of 2,3-diaminothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one derivatives from substituted alkyl 2-(1H-tetrazol-1-yl)thiophene-3-carboxylates. *Tetrahedron*. 2008, 64(7), 1430–1434. Doi: 10.1016/j.tet.2007.11.045.
21. Shyyka O.Y., Pokhodylo N.T., Palchykov V.A., Finiuk N.S., Stoika R.S., Obushak M.D. Cage-Like Amines in the Green Protocol of Transannular Thieno[2,3-d]Pyrimidinone Formation as Promising Anticancer Agents. *Chem Heterocycl Comp*. 2020, 56, 793–799. Doi: 10.1007/s10593-020-02732-2.
22. Kim D.G., Gavrilova L.V. Synthesis and properties of the S-, O-, and N-allyl derivatives of aromatic azines (review). *Chem Heterocycl Compd*. 1997, 33, 1382–1392. Doi: 10.1007/BF02291638.
23. Kim D.G., Oshenko K.Y., Frolova T.V. Halocyclization of 2-allyl(propargyl)sulfanyl-6-aminopyrimidin-4(3H)-ones. *Russ J Org Chem*. 2017, 53, 1899–1902. Doi: 10.1134/S1070428017120235.
24. Kim D.G., Kalita E.V., Sharutin V.V., Ovchinnikova I.G., Ezhikova M.A., Kodess M.I., Slepukhin P.A., Vasilenko A.V. Synthesis and halocyclization of 3-cyano-4,6-dimethyl-2-pyridone allyl derivatives. *Chem Heterocycl Comp*. 2019, 55, 566–572. Doi: 10.1007/s10593-019-02497-3.
25. Kim D.G., Vershinina E.A., Ovchinnikova I.G., Slepukhin P.A., Ezhikova M.A., Kodess M.I. Synthesis and halocyclization of 4-methylquinolin-2(1H)-one N- and O-methyl derivatives. *Chem Heterocycl Comp*. 2018, 54, 977–980. Doi: 10.1007/s10593-018-2374-z.
26. Slyvka N., Gevaza Yu., Saliyeva L. Electrophilic intramolecular cyclization of 1-(n-alkenyl)-6-methylpyrimidine-2,4-diones. *Chemistry & chemical technology*. 2018, 12(3), 285–289. Doi: 10.23939/chct12.03.285.

Стаття надійшла до редакції: 04.11.2020.

REGIOSELECTIVITY OF ALKYLATION REACTION OF 2-OXO-(THIO)-3-PHENYL-THIENO[2,3-d]PYRIMIDINONES

Slivka Mar., Slivka Mikh., Onysko M., Korol N., Fizer M., Lendel V.

*Uzhhorod National University, Pidhirna Str., 46, 88000 Uzhhorod, Ukraine
e-mail: mikhailo.slivka@uzhnu.edu.ua*

The elaboration of easy and affordable highly selective methods for the synthesis of thieno[2,3-d]pyrimidine derivatives, which operate on none toxic reagents and energy-saving techniques, is an urgent task of organic chemistry. Among the large number of functional derivatives of the title heterocycle, the most interesting objects for our research group are 2-oxo-(thio)-3-phenyl-thieno[2,3-d]pyrimidinones, which contain several reactive nucleophilic centers (nitrogen, oxygen and sulfur atoms), which determines their ambidentities in reactions with electrophilic reagents. Many approaches to the introduction of substituents and functional groups into the thieno[2,3-d]pyrimidine system have been developed, among which the alkylation reactions are the most common. In our previous study, we theoretically predicted the regioselectivity of the alkylation of 2-oxo(thioxo)-3-phenyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones and investigated possible influencing factors.

In continuation of this study, in order to reliably validate the results of previous computer simulations, we alkylated the title heterocyclic system with a number of alkylating reagents under the same synthetic conditions, which involve the alkylation of the most thermodynamically advantageous anionic form. 2-Oxo-(thio)-3-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidinones were used as starting compounds. To provide alkylation conditions for the most thermodynamically advantageous anion, the starting compounds were heated with excess of potassium hydroxide in ethanol until completely dissolving. The resulting solution of the corresponding potassium salts was cooled and kept at

room temperature, after which an excess of alkylating reagent was added and kept at room temperature an additional time.

As a result of research, a preparative method of alkylation of 2-oxo-(thio)-3-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno [2,3-d] pyrimidinones was developed, which corresponds to the principles of green chemistry (operates with none toxic solvents, easy to perform and does not require long-term heating). The sixteen new previously undescribed thieno[2,3-d]pyrimidine derivatives were obtained.

Keywords: 2-oxo-(thio)-3-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidinones; alkylation; regioselectivity; thermodynamically advantageous anion; energy saving approaches.

References

1. Devinyak O.T., Slivka Mar.V., Slivka M.V., Vais V.M., Lendel V.G., Quantitative structure-activity relationship study and directed synthesis of Thieno[2,3-d]pyrimidine-2,4-diones as mono-carboxylate transporter 1 inhibitors. *Med Chem Res* 2012, 21, 2263–2272. Doi: 10.1007/s00044-011-9748-4.
2. Russell R.K., Press J.B., Rampulla R.A., McNally J.J., Falotico R., Keiser J.A., Bright D.A., Tobia A., Thiophene systems. 9. Thienopyrimidinedione derivatives as potential antihypertensive agents. *J. Med. Chem.* 1988, 31, 1786–1793. Doi: 10.1021/jm00117a019.
3. Workman P., Clarke P.A., Raynaud F.I., van Montfort R.L.M. Drugging the PI3 Kinome: From Chemical Tools to Drugs in the Clinic. *Cancer Res.* 2010, 70, 2146–2157. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4355.
5. Kozak O.M., Slivka Mar.V., Koval' G.M., Slivka M.V., Onisko M.Yu., Lendel V.G. Synthesis and biological activity of novel Te-containing derivatives of 3-allyl-2-(ethyl)thio-4-oxothieno[2,3-d]pyrimidine. *Sci. Bull. Uzhh. Univ. Ser. Chem.* 2013, 29(1), 55–60.
6. Sharga B.M., Krivovjaz A.O., Slivka M.V., Lambruch L.M., Cheypesh A.V., Lendel V.G., Nikolaychuk V.I., Markovich V.P., Synthesis and antimicrobial activity of phenylselenyl tribromide and its fused thienopyrimidine derivatives. *FARMACIA.* 2016, 64(4), 512–520.
7. Elmuradov B.Z., Bozorov K.A., Shakhidoyatov K.M. Thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones 1. Condensation of 2,3-dimethyl- and 2,3-tri-, 2,3-tetra-, and 2,3-pentamethylene-7,8-dihydro-pyrrolo[1,2-a]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(6H)-ones with aromatic aldehydes and furfural. *Chem Heterocycl Comp.* 2011, 46, 1393–1399. Doi: 10.1007/s10593-011-0677-4.
8. Bozorov K., Zhao J.-Yu, Elmuradov B., Pataer A., Aisa H.A., Recent developments regarding the use of thieno[2,3-d]pyrimidin-4-one derivatives in medicinal chemistry, with a focus on their synthesis and anticancer properties. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2015, 102, 552–573. Doi: 10.1016/j.ejmech.2015.08.018.
9. Nie L.F., Huang G., Bozorov K., Zhao J., Niu C., Sagdullaev S.S., Aisa H.A. Diversity-oriented synthesis of amide derivatives of tricyclic thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-ones and evaluation of their influence on melanin synthesis in murine B16 cells. *Heterocyclic Communications.* 2018, 24(1), 43–50. Doi: 10.1515/hc-2017-0256.
10. Vlasov S.V., Osolodchenko T.P., Kovalenko S.M., Chernykh V.P. *News of Pharmacy* 2014, 80(4), 3–7. Doi: 10.24959/nphj.14.1995.
11. Vlasov S.V., Osolodchenko T.P., Kovalenko S.M., Chernykh V.P. The study of the antimicrobial activity of the derivatives of 6-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)- and 6-(2-aminothiazol-4-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones by the double dilution method. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry.* 2019, 17(3), 26–30. Doi: 10.24959/ophcj.19.174072.
12. Vlasov S.V., Osolodchenko T.P., Kovalenko S.M., Chernykh V.P. Synthesis and the antimicrobial activity of 1-alkyl-5-methyl-3-phenyl-6-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-diones. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry.* 2015, 13(1), 20–24. Doi: 10.24959/ophcj.15.816.
13. Tkachenko O.V., Vlasov S.V., Kovalenko S.M., Zhuravel' I.O., Chernykh V.P. Synthesis and the antimicrobial activity 1-n-alkylated derivatives of 3-n-substituted 1H-thieno[3,2-d]pyrimidine-2,4-diones. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry.* 2013, 11(4), 15–21. Doi: 10.24959/zofh.17.910.
14. Fizer M., Slivka M., Baumer V., Slivka M., Fizer O. Alkylation of 2-oxo(thio)thieno[2,3-d]pyrimidine-4-ones: Experimental and theoretical study. *Journal of Molecular Structure.* 2019, 1198, 126858. Doi: 10.1016/j.molstruc.2019.07.105.
15. Khripak S.M., Plesha M.V., Slivka M.V., Yakubets V.I., Krivovyaz A.A. Synthesis and Reactivity of 1-Bromomethyl-5-oxo-4-phenyl-1,2,4,5,6,7,8,9-octahydro[1]benzothieno-[3,2-e][1,3]-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-11-ium Bromides. *Russ. J. Org. Chem.* 2004, 40(11), 1705–706. Doi: 10.1007/s11178-005-0086-1.
16. Khripak S.M., Yakubets V.I., Migalina Y.V., Koz'min A.S., Zefirov N.S. Thiazolo(oxazo)thieno[b]pyrimidines. Preparation from 2-allylthio(oxy)thieno[2,3-d]pyrimidines and hydrolysis. *Chem Heterocycl Compd.* 1989, 25, 347–352. Doi: 10.1007/BF00472400.

17. Khripar S.M. Synthesis and reactions of thieno[2,3-d]pyrimidines: thesis. ... Doctor of Chemical Sciences: 02.00.03. Kiiiv, 1991. P. 336. (in Russ.).
18. Kut M.M., Onysko M.Y., Lendel V.G. Tellurocyclisation of condensed n-alkenyl derivative 4-oxopyrimidine-2-tion. *Sci. Bull. Uzhh. Univ. Ser. Chem.* 2018, 40(2), 46–48. Doi: 10.24144/2414-0260.2018.2.46-48.
19. Slivka Mar., Krivovjaz A., Slivka M., Lendel V. Stereoselective synthesis of (E)-halomethylidene[1,3]thiazolo[3,2-a]thieno[3,2-e]pyrimidinium and analogous [1,3]oxazolo[3,2-a]thieno[3,2-e]pyrimidinium halides starting from 3-N-substituted 2-propargylthio(oxy)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones. *Heterocyclic Communications*. 2013, 19(3), 189–193. Doi: 10.1515/hc-2013-0036.
20. Pokhodylo N.T., Matiychuk V.S., Obushak M.D. New convenient synthesis of 2,3-diaminothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one derivates from substituted alkyl 2-(1H-tetrazol-1-yl)thiophene-3-carboxylates. *Tetrahedron*. 2008, 64(7), 1430–1434. Doi: 10.1016/j.tet.2007.11.045.
21. Shyyka O.Y., Pokhodylo N.T., Palchykov V.A., Finiuk N.S., Stoika R.S., Obushak M.D. Cage-Like Amines in the Green Protocol of Transannular Thieno[2,3-d]Pyrimidinone Formation as Promising Anticancer Agents. *Chem Heterocycl Comp.* 2020, 56, 793–799. Doi: 10.1007/s10593-020-02732-2.
22. Kim D.G., Gavrilova L.V. Synthesis and properties of the S-, O-, and N-allyl derivatives of aromatic azines (review). *Chem Heterocycl Compd.* 1997, 33, 1382–1392. Doi: 10.1007/BF02291638.
23. Kim D.G., Osheko K.Y., Frolova T.V. Halocyclization of 2-allyl(propargyl)sulfanyl-6-aminopyrimidin-4(3H)-ones. *Russ J Org Chem.* 2017, 53, 1899–1902. Doi: 10.1134/S1070428017120235.
24. Kim D.G., Kalita E.V., Sharutin V.V., Ovchinnikova I.G., Ezhikova M.A., Kodess M.I., Slepukhin P.A., Vasilenko A.V. Synthesis and halocyclization of 3-cyano-4,6-dimethyl-2-pyridone allyl derivatives. *Chem Heterocycl Comp.* 2019, 55, 566–572. Doi: 10.1007/s10593-019-02497-3.
25. Kim D.G., Vershinina E.A., Ovchinnikova I.G., Slepukhin P.A., Ezhikova M.A., Kodess M.I. Synthesis and halocyclization of 4-methylquinolin-2(1H)-one N- and O-methyl derivatives. *Chem Heterocycl Comp.* 2018, 54, 977–980. Doi: 10.1007/s10593-018-2374-z.
26. Slyvka N., Gevaza Yu., Saliyeva L. Electrophilic intramolecular cyclization of 1-(n-alkenyl)-6-methylpyrimidine-2,4-diones. *Chemistry & chemical technology.* 2018, 12(3), 285–289. Doi: 10.23939/chcht12.03.285.