

УДК 547.371+547.732.1+547.853.3+547.854.1

¹Календіна С.В., студ., ¹Бринзей М.М., студ., ¹Кут М.М., к.х.н., доц., ¹Сухарев С.М., д.х.н., проф., ²Остапчук Є.М., к.х.н., наук., спів., ¹Онисько М.Ю., д.х.н., доц.**РЕГІОСЕЛЕКТИВНІСТЬ АЛКІЛУВАННЯ 2-(ТІОФЕН-2-ІЛ)ТІЕНО[2,3-*d*]ПРИМИДИН-4(3*H*)-ОНУ**¹ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м.Ужгород, вул.Підгірна,46;
²Enamine Ltd, 02094, м.Київ, вул. Вінстона Черчіля,78
e-mail: kutmykola@ukr.net

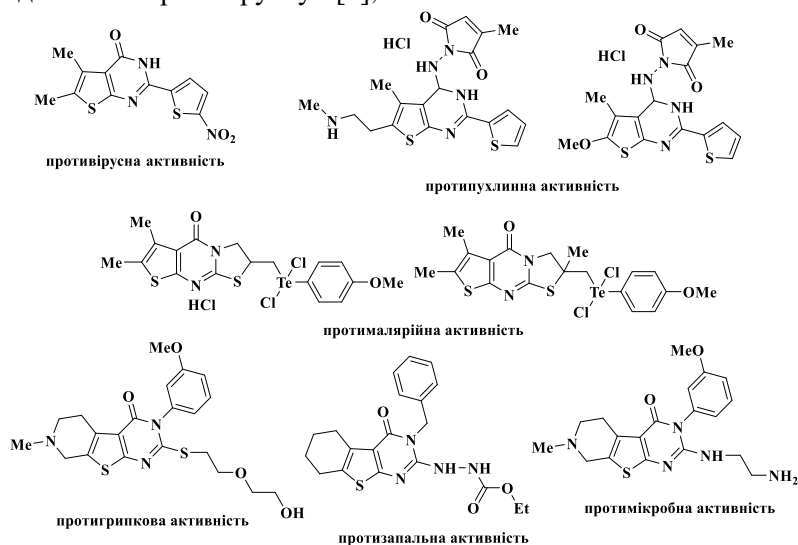
Тієнопіримідинони є важливим класом гетероциклічних сполук, які володіють широким спектром біологічної активності. Найбільший інтерес для науковців представляє система тієно[2,3-*d*]піримидин-4-ону, яка є однією з великої кількості можливих похідних тієнопіримідинів. Наявність амідного фрагмента в даних молекулах дозволяє вводити різноманітні замісники шляхом реакцій алкілування. З іншого боку, наявність N- та O-нуклеофільних центрів створює можливість утворення різних типів продуктів алкілування.

В даній роботі досліджено реакцію алкілування 5,6-диметил-2-(тієфен-2-іл)тієно[2,3-*d*]піримидин-4(3*H*)-ону, який містить N(3)-та O-нуклеофільні центри для атаки алкілюючих реагентів. В якості алкілюючого реагенту використали аліл бромистий. Встановлено, що в результаті алкілування бромистим алілом 5,6-диметил-2-(тієфен-2-іл)тієно[2,3-*d*]піримидин-4(3*H*)-ону в ДМФА регіоселективно одержано 4-(алілокси)-5,6-диметил-2-(тієфен-2-іл)тієно[2,3-*d*]піримидин, який в перспективі може бути використаним для досліджень процесу електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації. Збільшення часу реагування вихідних реагентів приводить до збільшення виходу цільового етеру.

Ключові слова: 5,6-диметил-2-(тієфен-2-іл)тієно[2,3-*d*]піримидин-4(3*H*)-он; алкілування; регіоселективність; етер; 4-алілокситієнопіримидин.

Тієно[2,3-*d*]піримидинони є важливими гетероциклічними сполуками які володіють цілим рядом фармакологічних та фармацевтичних властивостей. Зокрема, в ряді робіт доведено їх противірусну [1],

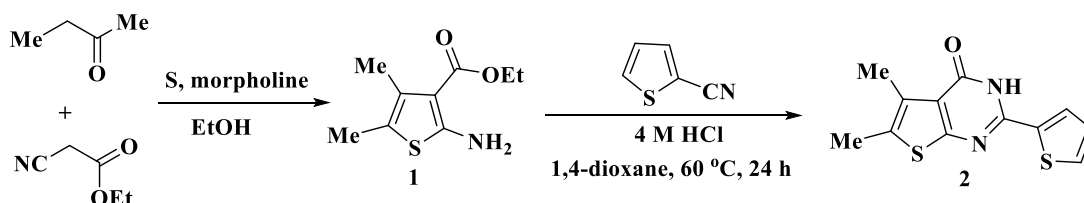
протираковинну [2-4], протималярійну [5-7], протимікробну [8], протигрибкову [8], протизапальну [9] та протитуберкульозну активності [10].



Найбільший інтерес для науковців представляє система тієно[2,3-*d*]піримідин-4-ону, яка є однією з великої кількості можливих похідних тієнопіримідинів. Наявність амідного фрагмента в даних молекулах дозволяє вводити різноманітні замісники шляхом реакцій алкілювання [11-17]. З іншого боку, наявність N- та O-нуклеофільних центрів створює можливість утворення різних типів продуктів алкілювання. Зокрема, продукти N-алкілювання утворюються при використанні наступних умов проведення реакції: ТГФ-NaHCO₃ [11], ДМФА або етанол-KOH [16, 17], ДМФА-K₂CO₃ [15], а також без розчинника [13]. Натомість використання в реакції гідроксиду натрію та етанолу в якості розчинника дозволяє регіоселективно отримувати пропаргільні етери тієнопіримідину [14]. В роботі [12] описано одержання як продуктів N- так і O-алкілювання. На думку авторів, регіоселективність реакції залежить від природи алкілюючого реагенту, а саме: використання в якості алкілюючого реагенту аліл бромистого в ДМФА-K₂CO₃ дозволяє регіоселективно отримувати продукти N-

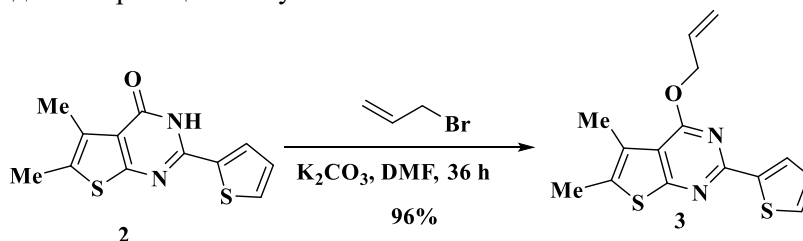
алкілювання, натомість введення в реакцію бромозаміщених естерів карбонових кислот при тих же умовах змінює напрямок реакції і приводить до утворення продуктів O-алкілювання. Натомість спектральні характеристики продуктів алкілювання є достатньо суперечливими. Хімічний зсув сигналу протонів OCH₂ групи в більш сильному полі спектру ЯМР ¹H, ніж у протонів NCH₂ групи, що доволі сумнівно. Тому метою нашої роботи є дослідження регіоселективності алкілювання 2-(тієфен-2-іл)тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-ону таким алкілюючим реагентом як алілбромід.

Синтез вихідного тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-ону **2** проводили в декілька стадій. На першій стадії реакції було одержано 2-аміно-3-карбетокситієфен **1** з відповідного кетону, етилціаноацетату, сірки та морфоліну в якості основи за допомогою реакції Гевальда [18]. Тієфен **1** використали в реакції з нітрилом тієфен-2-карбонової кислоти в присутності 4М розчину хлоридної кислоти. Реакційну суміш перемішували 24 години при 60 °C в результаті чого одержали цільовий 5,6-диметил-2-(тієфен-2-іл)тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-он **2** [2].



5,6-Диметил-2-(тієфен-2-іл)тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-он **2** містить два нуклеофільні центри для атаки алкілюючого реагенту, а саме N(3)-атом піримідину та екзоциклічний атом оксигену. Реакцію алкілювання проводили в середовищі ДМФА в присутності карбонату калію. Контроль проходження реакції алкілювання

проводили спектрами ЯМР ¹H. Згідно спектральних даних утворюються продукти O- та N-алкілювання у співвідношенні 95:5. З реакційної суміші виділили тільки мажорний продукт 4-(алілокси)-5,6-диметил-2-(тієфен-2-іл)тієно[2,3-*d*]піримідин **3**, вихід якого складає 96%.



Будову одержаного етеру **2** доведено спектральними дослідженнями. Так, в спектрі ^1H ЯМР слід відмітити наявність алільного замісника у вигляді сигналу метінового протону при 6.16 м.ч., та пари дублетних сигналів протонів $=\text{CH}_2$ групи при 5.50 м.ч. 5.32 м.ч. Сигнали протонів OCH_2 групи проявляються в спектрі у вигляді дублетного сигналу при 5.08 м.ч. Про утворення продукту саме О-алкілювання слугують і літературні дані спектральних характеристик О-алкенільних похідних піримідину [19], які корелюють із спектральними даними етеру **2**. У випадку О-алкенільних похідних піримідину хімічний зсув протонів OCH_2 групи коливається в межах 4.80-5.04 м.ч., а у випадку NCH_2 групи — 4.47-4.60 м.ч [19].

Додатковим підтвердженням утворення алільного етеру **3** слугують дані спектрів ЯМР ^{13}C в якому сигнал OCH_2 групи знаходиться при 66.7 м.ч. Для порівняння сигнал NCH_2 групи знаходиться в більш сильному полі спектру 50.0-53.0 м.ч. [16, 17].

Висновки

Таким чином, в результаті проведеного дослідження проведено реакцію алкілювання 5,6-диметил-2-(тіофен-2-іл)тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-ону бромистим алілом. В результаті реакції з майже кількісним виходом одержано 4-(алілокси)-5,6-диметил-2-(тіофен-2-іл)тієно[2,3-*d*]піримідин, який в перспективі може бути використаний в реакціях електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР виміряно на спектрометрі Mercury-400 з робочою частотою для ^1H 400 МГц та ^{13}C 126 МГц. Точки топлення вимірювали на приладі Stuart Melting Point 30.

Етил 2-аміно-4,5-диметилтіофен-3-карбоксилат **1** одержали за методикою [18]. Синтез 5,6-диметил-2-(тіофен-2-іл)тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-ону **2** проводили згідно описаної методики [2].

Методика одержання 4-(алілокси)-5,6-диметил-2-(тіофен-2-іл)тієно[2,3-*d*]піримідину **3**.

До розчину вихідного тієнопіримідин-4-ону (5 ммоль) розчиненого в 15 мл диметилформаміду додають порціями карбонату калію (6 ммоль). Одержану суспензію перемішують протягом 2 годин за кімнатної температури, після чого до реакційної суміші прикачують алілбромід (6 ммоль) і продовжують перемішування ще 34 години при кімнатній температурі. Отриману суспензію виливають у 200 мл води і екстрагують етилацетатом (3 по 100 мл). Органічний шар сушать над натрій сульфатом. Розчинник випарюють на роторному випарювачі досуха. Осад, що випав висушують на повітрі.

Вихід (96%) $T_{\text{пл.}}$ 104-106 °C. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.92 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.21 – 7.16 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.16 (m, 1H), 5.50 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 166.5 (s), 162.3 (s), 154.4 (s), 142.5 (s), 132.8 (s), 131.3 (s), 130.2 (s), 128.5 (s), 128.3 (s), 125.0 (s), 118.0 (s), 117.1 (s), 66.7 (s), 13.3 (s), 13.1 (s). Вираховано, % для $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 59.58; H, 4.67; N, 9.26; S, 12.20. Знайдено, %: C, 59.51; H, 4.58; N, 9.19; S, 12.14.

Список використаної літератури

1. Tocco G., Canton S., Laus A., Caboni P., Le Grice S. F. J., Tramontano E., Esposito F. Dihydroxyphenyl- and Heteroaromatic-Based Thienopyrimidinones to Tackle HIV-1 LEDGF/p75-Dependent IN Activity. *Molecules*. 2023, 28, 6700. Doi: 10.3390/molecules28186700.
2. Kim H., Lee C., Yang J.S., Choi S., Park C.-H., Kang J.S., Oh S.J., Yun J., Kim M.-H., Han G. Structural modifications at the 6-position of thieno[2,3-*d*]pyrimidines and their effects on potency at FLT3 for treatment of acute myeloid leukemia. *Eur. J. Med.* 2016, 120, 74–85. Doi: 10.1016/j.ejmech.2016.05.022.
3. Yang J.S., Park C.-H., Lee C., Kim H., Oh C., Kang J.S., Yun J., Jeong J.-H., Kim M.-H., Han G. Synthesis and biological evaluation of novel thieno[2,3-*d*]pyrimidinebased FLT3 inhibitors as anti-leukemic agents. *Eur. J. Med.* 2014, 85, 399–407. Doi: 10.1016/j.ejmech.2014.08.001.

4. Han Q., Yin, Z., Sui J., Wang Q., Sun Y. A Microwave-Enhanced Synthesis and Biological Evaluation of N-Aryl-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-amines. *J. Braz. Chem. Soc.* 2019, 30(7), 1483–1497. Doi: 10.21577/0103-5053.20190044.
5. Mustière R., Lagardère P., Hutter S., Deraeve C., Schwalen F., Amrane D., Masurier N., Azas N., Lisowski V., Verhaeghe P., Mazier D., Vanelle P., Primas N. Pd-catalyzed C-C and C-N cross-coupling reactions in 2-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-one series for antiplasmodial pharmacomodulation. *RSC Adv.* 2022, 12, 20004–20021. Doi: 10.1039/D2RA01687G.
6. Bosson-Vanga H., Primas N., Franetich J.F., Lavazec C., Gomez L., Ashraf K., Tefit M., Soulard V., Dereuddre-Bosquet N., Le Grand R., Donnette M., Mustière R., Amanzougaghene N., Tajeri S., Suzanne P., Malzert-Fréon A., Rault S., Vanelle P., Hutter S., Cohen A., Snounou G., Roques P., Azas N., Lagardère P., Lisowski V., Masurier N., Nguyen M., Paloque L., Benoit-Vical F., Verhaeghe P., Mazier D. A New Thienopyrimidinone Chemotype Shows Multistage Activity against *Plasmodium falciparum*, Including Artemisinin-Resistant Parasites. *Microbiol. Spectr.* 2021, 9, e0027421. Doi: 10.1128/Spectrum.00274-21.
7. Cipriano S.S., Maluf S.E.C., Kut M., Ferrara T. F., Azevedo M.F., Carmona A.K., Onysko M., Cunha R.L.O.R. Characterization of novel tellurium-functionalized fused heterocyclic systems with antimalarial activity in vitro. *Drug Discovery for Neglected Diseases International Congress. Buenos Aires, Argentina.* 2018, P. 195.
8. Magoulas G.E., Kalopetridou L., Cirić A., Kritsi E., Kouka P., Zoumpoulakis P., Chondrogianni N., Soković M., Prousis K.C., Calogeropoulou T. Synthesis, biological evaluation and QSAR studies of new thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one derivatives as antimicrobial and antifungal agents. *Bioorg. Chem.* 2021, 106, 104509. Doi: 10.1016/j.bioorg.2020.104509.
9. Bekhit A.A., Farghaly A.M., Shafik R.M., Elsemary M.M.A., Bekhit A.E.A., Guemei A.A., El-Shoukrofy M.S., Ibrahim T.M. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling of novel thienopyrimidinone and triazolothienopyrimidinone derivatives as dual anti-inflammatory antimicrobial agents. *Bioorg. Chem.* 2018, 77, 38–46. Doi: 10.1016/j.bioorg.2017.12.028.
10. Pisal M.M., Nawale L.U., Patil M.D., Bhansali S.G., Gajbhiye J.M., Sarkar D., Chavan S., Borate H.B. Hybrids of thienopyrimidinones and thiouracils as anti-tubercular agents: SAR and docking studies. *Eur. J. Med. Chem.* 2017, 127, 459–469. Doi: 10.1016/j.ejmech.2017.01.009.
11. 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(9), 1786–1793. Doi: 10.1021/jm00117a019.
12. Haggam R.A., Moustafa A.H. Synthesis and antimicrobial activity of a novel series of condensed thienopyrimidines. *Afinidad.* 2014, 71, 68–73.
13. Vlasov S.V., Osolodchenko T.P., Kovalenko S.M., Chernykh V.P. Synthesis and the antimicrobial activity of 5-methyl-6-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-3-phenylthieno[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-diones. *News of Pharmacy.* 2014, 4(80), 3–7. Doi: 10.24959/nphj.14.1995.
14. Slivka M., 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. *Heterocycl. Commun.* 2013, 19, 189–193. Doi: 10.1515/hc-2013-0036.
15. 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, 1(13), 20–24.
16. 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. *J. Mol. Struct.* 2019, 1198, 126858. Doi: 10.1016/j.molstruc.2019.07.105.
17. Slivka Mar., Slivka Mikh., Onysko M., Korol N., Fizer M., Lendel V. Regioselectivity of alkylation reaction of 2-oxo-(thio)-3-phenylthienO[2,3-d]pyrimidinones. *Sci. Bull. Uzhh. Univ. Ser. Chem.* 2020, 2(44), 69–76. Doi: 10.24144/2414-0260.2020.2.69-76.
18. Gewald K., Schinke E., Böttcher H. Heterocyclen aus CH-aciden Nitrilen, VIII. 2-Amino-thiophene aus methylenaktiven Nitrilen, Carbonylverbindungen und Schwefel. *Chem. Ber.* 1966, 99(1), 94–100. Doi: 10.1002/cber.19660990116.
19. Falck-Pedersen M.L., Benneche T., Undheim K. Palladium catalysis in allylic alkylations and rearrangements in pyrimidines. *Acta Chem. Scand.* 1989, 43(3), 251–258. Doi: 10.3891/acta.chem.scand.43-0251.

Стаття надійшла до редакції: 31.10.2023.

REGIOSELECTIVITY OF ALKYLATION OF 2-(THIOPHENE-2- IL)THIENO[2,3-*d*]PYRIMIDINE-4(3*H*)-ONE

¹Kaliendina S., ¹Brynzei M., ¹Kut M., ¹Sukharev S.M., ²Ostapchuk E., ¹Onysko M.

¹Uzhhorod National University, Pidhirna St., 46, 88000 Uzhhorod, Ukraine

²Enamine Ltd, Winston Churchill St., 78, 02094 Kyiv, Ukraine

e-mail: kutmykola@ukr.net

Thieno[2,3-*d*]pyrimidines are an important class of heterocyclic compounds with a wide range of biological activities. The thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-one system is of the greatest interest to scientists, as it is one of a large number of possible thienopyrimidine derivatives. The presence of an amide fragment in these molecules allows for the introduction of various substituents via alkylation reactions. On the other hand, the presence of N- and O-nucleophilic centres makes it possible to form different types of alkylation products.

In the present work, the alkylation reaction of 5,6-dimethyl-2-(thiophen-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one, which contains N(3)- and O-nucleophilic centres for attacking alkylating reagents, was investigated. Allyl bromide was used as an alkylating reagent. It was found that the alkylation of 5,6-dimethyl-2-(thiophen-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one with allyl bromide in DMF resulted in the regioselective preparation of 4-(allyloxy)-5,6-dimethyl-2-(thiophen-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidine, which can be used in the future to study the process of electrophilic intramolecular cyclisation. An increase in the reaction time of the starting reagents leads to an increase in the yield of the target ester.

Keywords: 5,6-dimethyl-2-(thiophen-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one; alkylation; regioselectivity; ether; 4-allyloxy pyrimidine.

References

1. Tocco G., Canton S., Laus A., Caboni P., Le Grice S. F. J., Tramontano E., Esposito F. Dihydroxyphenyl- and Heteroaromatic-Based Thienopyrimidinones to Tackle HIV-1 LEDGF/p75-Dependent IN Activity. *Molecules*. 2023, 28, 6700. Doi: 10.3390/molecules28186700.
2. Kim H., Lee C., Yang J.S., Choi S., Park C.-H., Kang J.S., Oh S.J., Yun J., Kim M.-H., Han G. Structural modifications at the 6-position of thieno[2,3-*d*]pyrimidines and their effects on potency at FLT3 for treatment of acute myeloid leukemia. *Eur. J. Med.* 2016, 120, 74–85. Doi: 10.1016/j.ejmech.2016.05.022.
3. Yang J.S., Park C.-H., Lee C., Kim H., Oh C., Kang J.S., Yun J., Jeong J.-H., Kim M.-H., Han G. Synthesis and biological evaluation of novel thieno[2,3-*d*]pyrimidinebased FLT3 inhibitors as anti-leukemic agents. *Eur. J. Med.* 2014, 85, 399–407. Doi: 10.1016/j.ejmech.2014.08.001.
4. Han Q., Yin, Z., Sui J., Wang Q., Sun Y. A Microwave-Enhanced Synthesis and Biological Evaluation of N-Aryl-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-amines. *J. Braz. Chem. Soc.* 2019, 30(7), 1483–1497. Doi: 10.21577/0103-5053.20190044.
5. Mustière R., Lagardère P., Hutter S., Deraeve C., Schwalen F., Amrane D., Masurier N., Azas N., Lisowski V., Verhaeghe P., Mazier D., Vanelle P., Primas N. Pd-catalyzed C-C and C-N cross-coupling reactions in 2-aminothieno[3,2-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one series for antiplasmodial pharmacomodulation. *RSC Adv.* 2022, 12, 20004–20021. Doi: 10.1039/D2RA01687G.
6. Bosson-Vanga H., Primas N., Franetich J.F., Lavazec C., Gomez L., Ashraf K., Tefit M., Soulard V., Dereuddre-Bosquet N., Le Grand R., Donnette M., Mustière R., Amanzougaghene N., Tajeri S., Suzanne P., Malzert-Fréon A., Rault S., Vanelle P., Hutter S., Cohen A., Snounou G., Roques P., Azas N., Lagardère P., Lisowski V., Masurier N., Nguyen M., Paloque L., Benoit-Vical F., Verhaeghe P., Mazier D. A New Thienopyrimidinone Chemotype Shows Multistage Activity against Plasmodium falciparum, Including Artemisinin-Resistant Parasites. *Microbiol. Spectr.* 2021, 9, e0027421. Doi: 10.1128/Spectrum.00274-21.

7. Cipriano S.S., Maluf S.E.C., Kut M., Ferrara T. F., Azevedo M.F., Carmona A.K., Onysko M., Cunha R.L.O.R. Characterization of novel tellurium-functionalized fused heterocyclic systems with antimalarial activity in vitro. *Drug Discovery for Neglected Diseases International Congress. Buenos Aires, Argentina*. 2018, P. 195.
8. Magoulas G.E., Kalopetridou L., Ciri'c A., Kritsi E., Kouka P., Zoumpoulakis P., Chondrogianni N., Sokovi'c M., Prousis K.C., Calogeropoulou T. Synthesis, biological evaluation and QSAR studies of new thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one derivatives as antimicrobial and antifungal agents. *Bioorg. Chem.* 2021, 106, 104509. Doi: 10.1016/j.bioorg.2020.104509.
9. Bekhit A.A., Farghaly A.M., Shafik R.M., Elsemary M.M.A., Bekhit A.E.A., Guemei A.A., El-Shoukrofy M.S., Ibrahim T.M. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling of novel thienopyrimidinone and triazolothienopyrimidinone derivatives as dual anti-inflammatory antimicrobial agents. *Bioorg. Chem.* 2018, 77, 38–46. Doi: 10.1016/j.bioorg.2017.12.028.
10. Pisal M.M., Nawale L.U., Patil M.D., Bhansali S.G., Gajbhiye J.M., Sarkar D., Chavan S., Borate H.B. Hybrids of thienopyrimidinones and thiouracils as anti-tubercular agents: SAR and docking studies. *Eur. J. Med. Chem.* 2017, 127, 459–469. Doi: 10.1016/j.ejmech.2017.01.009.
11. 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. Thienopyrimidinone derivatives as potential antihypertensive agents. *J. Med. Chem.* 1988, 31(9), 1786–1793. Doi:10.1021/jm00117a019.
12. Haggam R.A., Moustafa A.H. Synthesis and antimicrobial activity of a novel series of condensed thienopyrimidines. *Afinidad.* 2014, 71, 68–73.
13. Vlasov S.V., Osolodchenko T.P., Kovalenko S.M., Chernykh V.P. Synthesis and the antimicrobial activity of 5-methyl-6-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-3-phenylthieno[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-diones. *News of Pharmacy.* 2014, 4(80), 3–7. Doi: 10.24959/nphj.14.1995.
14. Slivka M., 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. *Heterocycl. Commun.* 2013, 19, 189–193. Doi: 10.1515/hc-2013-0036.
15. 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, 1(13), 20–24.
16. 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. *J. Mol. Struct.* 2019, 1198, 126858. Doi: 10.1016/j.molstruc.2019.07.105.
17. Slivka Mar., Slivka Mikh., Onysko M., Korol N., Fizer M., Lendel V. Regioselectivity of alkylation reaction of 2-oxo-(thio)-3-phenyl-thienO[2,3-d]pyrimidinones. *Sci. Bull. Uzhh. Univ. Ser. Chem.* 2020, 2(44), 69–76. Doi: 10.24144/2414-0260.2020.2.69-76 [in Ukr.].
18. Gewald K., Schinke E., Böttcher H. Heterocyclen aus CH-aciden Nitrilen, VIII. 2-Amino-thiophene aus methylenaktiven Nitrilen, Carbonylverbindungen und Schwefel. *Chem. Ber.* 1966, 99(1), 94–100. Doi: 10.1002/cber.19660990116.
19. Falck-Pedersen M.L., Benneche T., Undheim K. Palladium catalysis in allylic alkylations and rearrangements in pyrimidines. *Acta Chem. Scand.* 1989, 43(3), 251–258. Doi: 10.3891/acta.chem.scand.43-0251.