Journal of Chemistry of Goods and Traditional Medicine

J Chem Good Trad Med, Volume 1, Issue 5, 2022 Chemistry of Goods

XINAZOLIN ALKALOIDLARINING TIOFENLI ANALOGLARI: 2-*N*(ALKIL, ARIL)-TIENO[2,3-*D*]PIRIMIDINONLARNING SINTEZI VA MODIFIKASIYASI

ТИОФЕНОВЫЕ АНАЛОГИ ХИНАЗОЛИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ: СИНТЕЗ И МОДИФИКАЦИЯ 2-*N*-(АЛКИЛ,АРИЛ)-ТИЕНО[2,3-*D*]ПИРИМИДИНОНОВ

THIOPHENE ANALOGS OF QUINAZOLINE ALKALOIDS: SYNTHESIS AND MODIFICATION OF 2-*N*-(ALKYL,ARYL)-THIENO[2,3-*D*]PYRIMIDINONS

Ibrohimjon Rahmonovich Asqarov, *Andijon davlat universiteti*
Kimyo kafedrasi professori, kimyo fanlari doktori, O‘zbekistonda xizmat ko‘rsatgan ixtirochi, O‘zbekiston TABOBAT Akademiyasi raisi
Haji Akber Aisa, *Xitoy Fanlar Akademiyasi Sinszyan Texnika Fizika-Kimyo instituti Qurg'oqchil zonaning o'simlik resurslari va kimyosi asosiy laboratoriyasi va Shinjonning mahalliy dorivor o'simliklari resurslaridan foydalanishning davlat asosiy laboratoriyasi professori*
Xurshed Abdulloyevich Bozorov, *Samarqand davlat universiteti*
Organik sintez va bioorganik kimyo kafedrasi professori, kimyo fanlari doktori
Jiangyu Zhao, *Xitoy Fanlar Akademiyasi Sinszyan Texnika Fizika-Kimyo instituti Professor*
Azizbek Ozodovich Nasrullayev, *Samarqand davlat universiteti*
Organik sintez va bioorganik kimyo kafedrasi dotsenti
Zarifa Isakulovna Murtazayeva, *Samarqand davlat universiteti*
Organik sintez va bioorganik kimyo kafedrasi tayanch doktaranti

DOI: https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol1.iss5.2022.105

Annotatsiya. *Xinazolin alkaloidlari xalq tabobatida qo’llaniladigan o’simliklar tarkibida keng uchraydi. So’nggi yillarda, farmakologiyada xinazolin alkaloidlarining tiofenli analoglari istiqbolli sinf birikmalari sifatida e’tirof etilmoqda. Mazkur sharhli maqola xinazolin alkaloidlarining tiofenli analoglari, jumladan 2-alkil- va aril tiyeno[2,3-d]pirimidinonlar sintezi va ularning transformasiyasiga bag’ishlangan.*

Аннотация. *В растениях используемых в народной медицине содержатся несколько видов хиназолиновых алкалоидов. В последние годы тиофеновые аналоги хиназолиновых алкалоидов признаны перспективным классом соединений в фармакологии. Данная обзорная статья посвящена синтезу и трансформации тиофеновых аналогов хиназолиновых алкалоидов, в том числе 2-алкил- и арилтиено[2,3-d]пиримидинонов.*

Annotation. *Plants used in the traditional medicine contain several species of quinazoline alkaloids. In recent years, thiophene analogs of quinazoline alkaloids have been recognized as a promising class of compounds in pharmacology. This review article is devoted to the synthesis and transformation of thiophene analogs of quinazoline alkaloids, including 2-alkyl- and arylthieno[2,3-d]pyrimidinones.*

Kalit so’zlar*: xinazolin, alkaloid, xalq tabobati o’simliklari, tiofen, sintez*

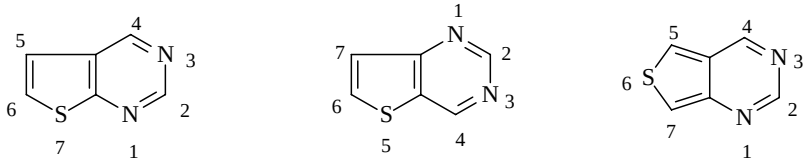
Ключевые слова*: хиназолин, алкалоид, растения народной медицины, тиофен, синтез*

Keywords*: quinazoline, alkaloid, traditional medicine plants, thiophene, synthesis*

Kirish. Xinazolin alkaloidlari xalq tabobatida qo’llaniladigan o’simliklar [1,2] tarkibida keng uchraydi [3-8]. So’nggi yillarda, farmakologiyada xinazolin alkaloidlarining tiofenli

analoglari [9,10] istiqbolli sinf birikmalari sifatida e'tirof etilmoqda. Kondensirlangan pirimidinlarning kimyosi va amaliy ahamiyati, jumladan keng ko‘lamli biologik faolligi turli davlatlarning olimlari e'tiborini tortib kelmoqda [11]. So‘nggi yillarda pirimidin xalqasining turli geteroxalqalar bilan kondensirlangan hosilalari [12], masalan: purinlar, pteridinlar, xinazolinlar, piridopirimidinlar, pirimidoazepinlar, furo- va pirrolopirimidinlar, tiyenopirimidinlar, ularning sintezi va kimyoviy o’zgarishlari haqida keng ko’lamda chop etilayotgan ma'lumotlar ham bu sinf birikmalarining muhimligini tasdiqlaydi [13-16,3,17-22].

Tiyenopirimidinlar tiofen va pirimidin xalqalarini kondensirlanishiga qarab uch xil tuzilishga ega bo‘lgan izomer ko‘rinishida bo‘ladi [23-25]. Bular: tiyeno[2,3-*d*]pirimidinlar (**1**), tiyeno[3,2-*d*]pirimidinlar (**2**), tiyeno[3,4-*d*]pirimidinlar (**3**) bo’lib, ular quyidagi tuzilishga egadirlar:

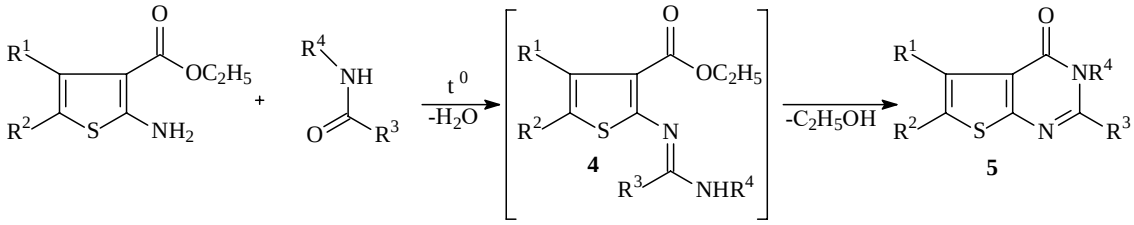


1 **2** **3**

Ular orasida tiyeno[2,3-*d*]pirimidinlar alohida ahamiyatga ega [26,27]. Chunki ularni sintez qilish uchun kerakli xomashyo 2-aminotiofen-3-karbon kislotasi hosilalari nisbatan oson olinadi. Shu bilan birga ular orasida ko‘plab biologik faol birikmalar topilgan. Mazkur sharhli maqola xinazolin alkaloidlarining tiofenli analoglari, jumladan 2-alkil- va aril tiyeno[2,3-d]pirimidinonlar sintezi va ularning transformasiyasiga bag’ishlangan.

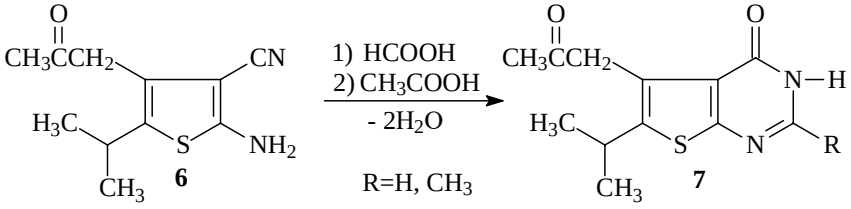
2-*N*(Alkil, aril)-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-onlarning sintezi va reaksiyalari

2-Aminotiofen-3-karbon kislotasi etil efirlarining amidlar bilan reaksiyasi natijasida olingan etoksikarboniltiyenilamidinlarning (**4**) ichki molekulyar xalqalanishidan mos tiyenopirimidin-4-onlar (**5**) sintez qilingan [28]. Xalqalanish bosqichi shunchalik tez amalga oshadiki, oraliq moddalar sifatida hosil bo’layotgan amidinlarni (**4**) ajratib olib bo‘lmaydi. Bu reaksiyadagi birlamchi amidlar o’rniga ikkilamchi va siklik amidlar olinganda ham reaksiya xuddi shunday amalga oshadi:

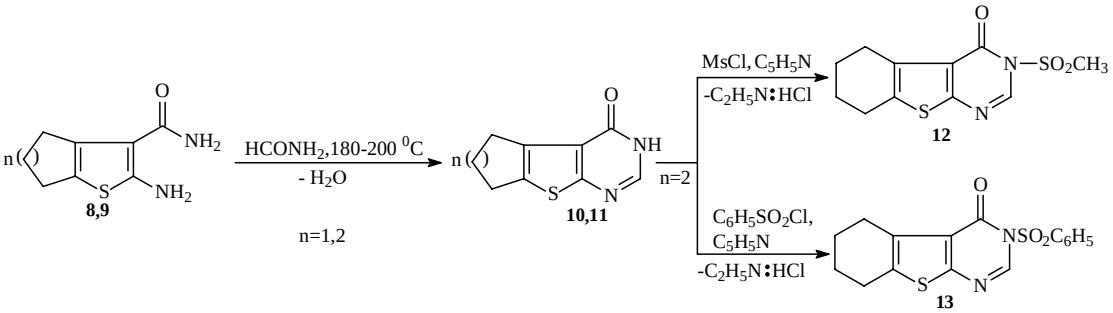


$R^1=R^2=CH_3$; $R^3=CH_3$, C_2H_5; R^4=H, C_6H_5

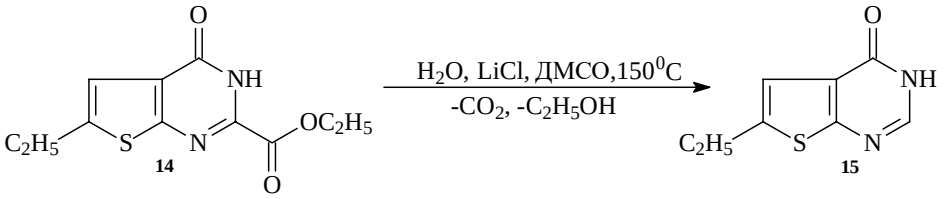
2-Amino-4-asetonil-5-izopropiltiofen-3-karbon kislotasi nitrilini (**6**) chumoli yoki sirka kislotada 6 soat qizdirilganda tegishli 2-*N*(metil)-tiyeno[2,3-*d*]pirimidin-4-onlar (**7**) hosil bo’ladi [29]:



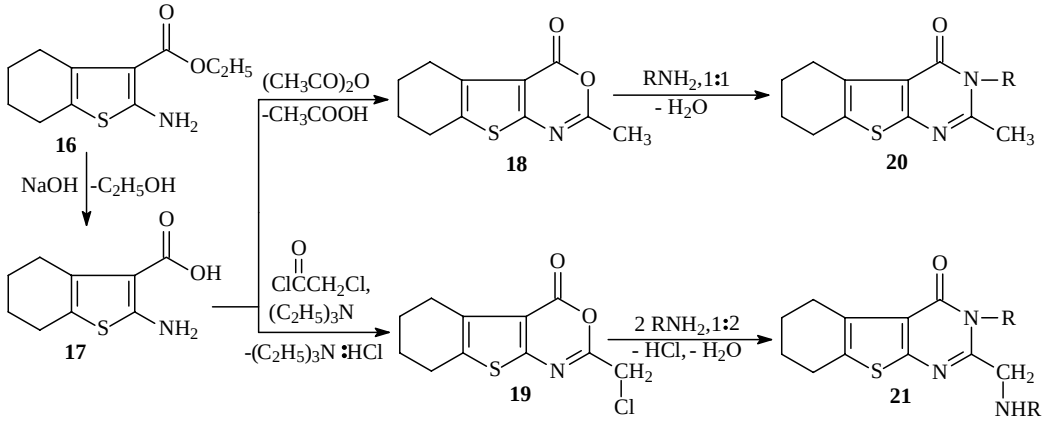
2-Aminotiofen-3-karbon kislota amidlari (**8,9**) formamid bilan kondensasiyalanganda 70% unum bilan tegishli tiyeno[2,3-*d*]pirimidin-4-onlar (**10,11**) hosil bo’lgan. Olingan mahsulotlar (**10,11**) metansulfonilxlorid (MsCl) yoki benzolsulfonilxloridlar bilan piridinda o’zaro ta’sirlashganda tegishli metil- (**12**) yoki fenilsulfonatlar (**13**) olingan [30]:



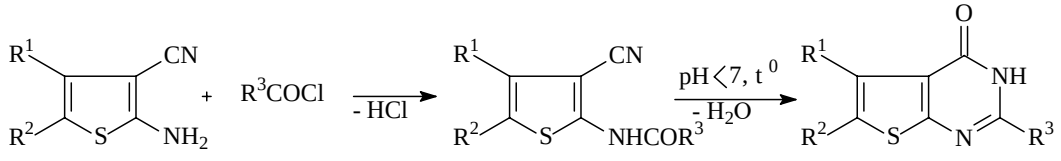
Bisiklik tiyeno[2,3-*d*]pirimidin-4-onlarning (**14**) dekarboksillash reaksiyalari keng o'rganilgan. Yumshoq katalizator litiy xloridda dimetilsulfoksid ishtirokida qizdirilganda 6-etil-2-etoksikarboniltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ondagi (**14**) murakkab efir qoldig'ining gidrolizi tegishli dekarboksillanish mahsulotiga (**15**) olib keladi [31]:



Adabiyotlarda [32] 2-alkil(almashgan alkil)-3-ariltiyeno[2,3-*d*]pirimidin-4-onlarning (**20,21**) uch bosqichli sintezi amalga oshirilgan. Buning uchun 2-amino-3-etoksikarbonil-4,5-tetrametilentiofenni (**16**) ishqoriy gidroliz qilib mos *o*-aminokarbon kislotaga (**17**) aylantirilgan. Uning sirka angidridi bilan ta'siridan tegishli 3,1-oksazin-4-on (**18**), xlorasetil xlorid bilan trietilamin ishtirokidagi reaksiyasidan esa 2-xlormetilhosila (**19**) olingan. Hosil bo'lgan 3,1-oksazin-4-onlar (**18,19**) *p*-anizidin bilan 1:1 va 1:2 nisbatlarda ta'sirlashib kutilgan 2- va 3-holatlarida alkil va aril guruhlar saqlagan tiyeno[2,3-*d*]pirimidin-4-onlarga (**20,21**) aylangan:

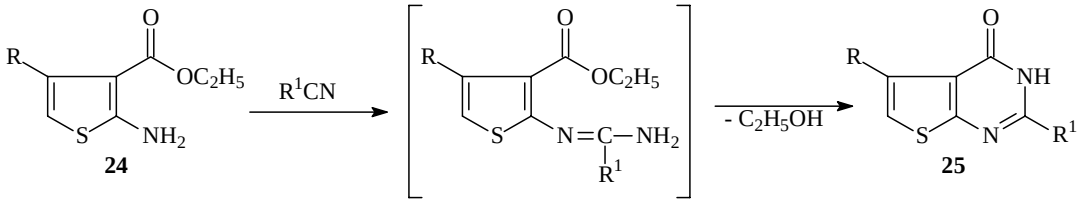


4,5-Holatlarida har xil o'rinbosarlar saqlovchi 2-aminotiofen-3-karbon kislotasi nitrillaridagi (**22**) aminoguruh asillanib, kislotali muhitda qizdirilganda tegishli tiyenopirimidin-4-onlar (**23**) olingan [33]. Reaksiya jarayonida oraliq modda sifatida hosil bo'lgan 4-iminotiyeno[2,3-*d*]-3,1-oksazinlar qayta xalqalanib tiyenopirimidin-4-onlarga (**23**) o'tadi. Qayta xalqalanishning tez-tez uchrab turishi uning tienopirimidin-4-onlar sintezidagi asosiy usullardan biri ekanligini ko'rsatadi:



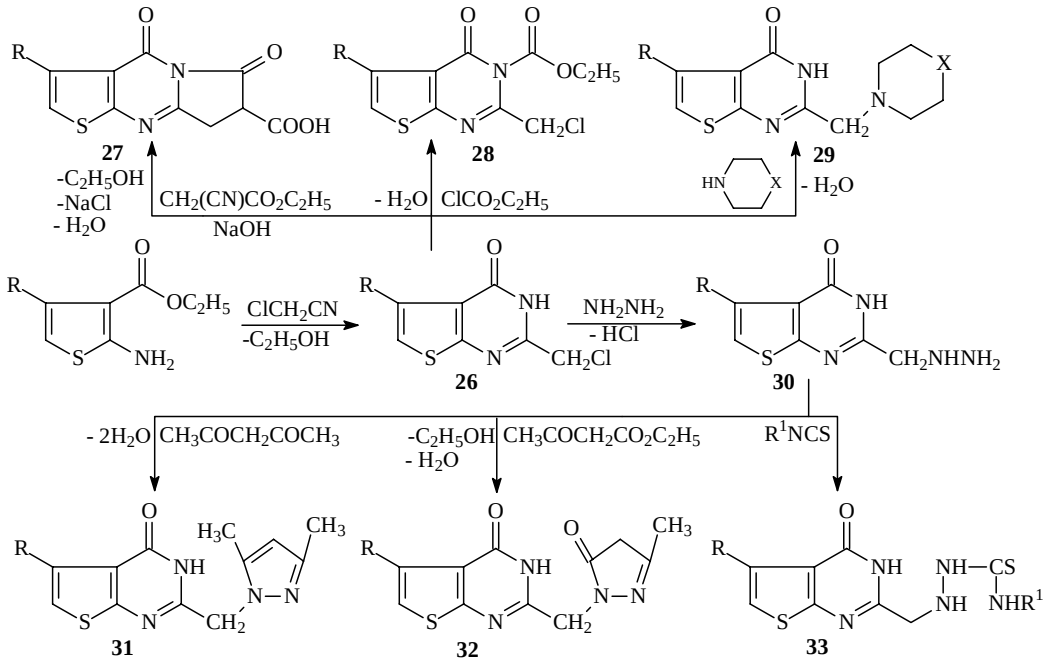
R^1=R^2=$(CH_3CH_2)_2CO$, CH_3; R^3=CH_3, C_2H_5, C_6H_5

2,5-Dialmashgantiyeno[2,3-*d*]pirimidin-4-onlar (**25**) 4-almashgan-2-aminotiofen-3-karbon kislotalarining etil efirlarini (**24**) asetonitril, malononitril, benzilsianid va siansirka efiri bilan vodorod xlorid (HCl) ishtirokida ta’sirlashishi orqali sintez qilingan [34]:



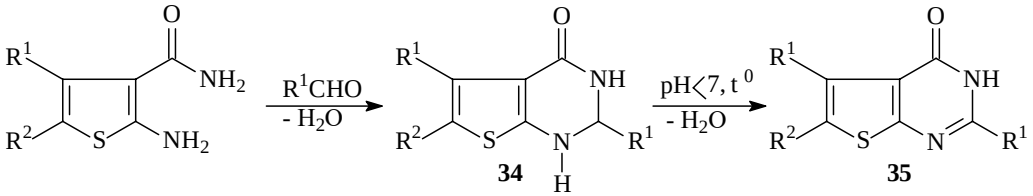
R=C4H3S; R1=CH3, CH2C6H5, CH2CN, CH2CO2C2H5

Adabiyotlarda [35] 4-almashgan-2-aminotiofen-3-karbon kislotasi efirlari asosida olingan 2-xlormetil-5-(2-tiyenil)tiyeno[2,3-*d*]pirimidin-4-onga (**26**) siansirka efiri va xloretilformiat ta’sir ettirib kondensasiya mahsuloti (**27**) hamda 3-etoksikarboniltiyeno[2,3-*d*]pirimidin-4-on (**28**), siklik aminlar va gidrazin gidrat ishtirokida 2-almashganmetiltiyeno[2,3-*d*]pirimidin-4-onlar (**29,30**) sintez qilingan. Olingan 2-gidrazinometil tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-on (**30**) asetilaseton, asetosirka efiri va izotiosianatlar bilan reaksiyaga kirishib, tiyenopirimidin-4-onlarning tegishli 2-pirazolometil- (**31**), 2-pirazolonometil- (**32**) hamda tiosemikarbazidli hosilalariga (**33**) aylangan:

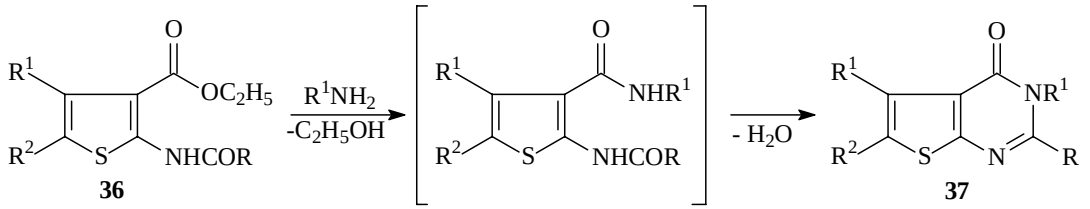


R=C4H3S ; R1=CH3, C2H5, C4H9; X=O, CH2

4,5-Dialmashgan-2-aminotiofen-3-karbon kislotasi amidlari aromatik va geterosiklik al’degidlar bilan ta’sirlashganda 1,2-digidrotiyenopirimidin-4-onlar (**34**) hosil bo’ladi [36]. Reaksiya kislotali muhitda qizdirib olib borilganda ular oksidlanib tegishli tiyenopirimidin-4-onlarga (**35**) aylanadi:

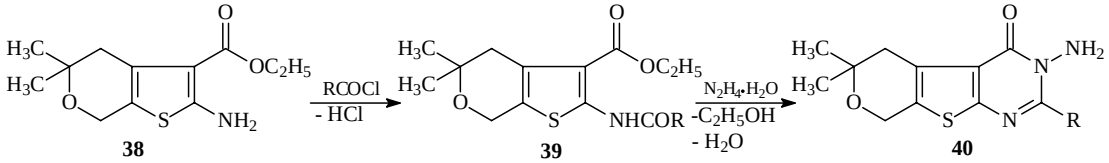


2-Almashgan aminotiofen-3-karbon kislotasi etil efirlari (**36**) aminlar bilan reaksiyaga kirishganda ham tegishli tiyenopirimidin-4-onlar (**37**) sintez qilingan [37]. Bu reaksiyada oraliq modda sifatida diamidlar hosil bo’lishini ta’kidlash lozim:



36 **37**

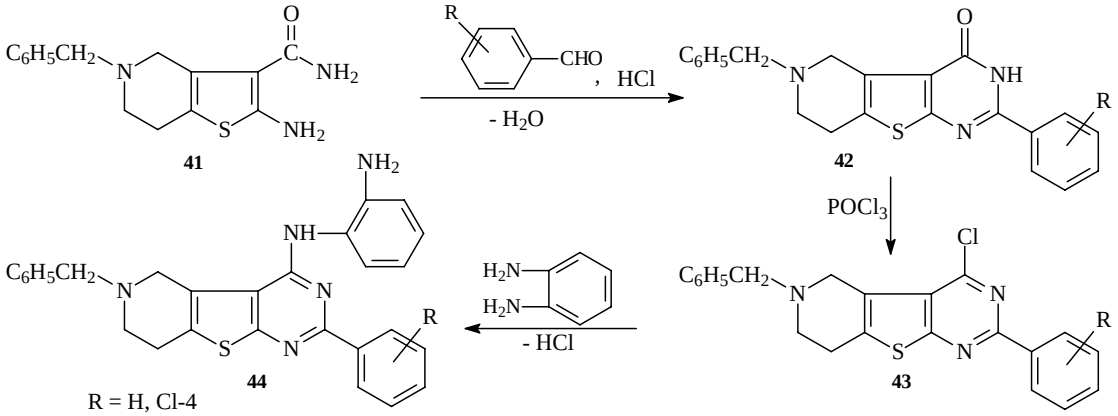
2-Almashgan 3-aminotiyeno[2,3-*d*]pirimidin-4-onlar (**40**) 2-almashgan aminotiofen-3-karbon kislota etil efirlari (**39**) orqali sintez qilingan. Ushbu 2-asetilaminotiofenlar (**39**) tegishli 2-aminotiofen-3-karbon kislotasi etil efirlarining (**38**) kislota xlorangidridlari bilan asillash reaksiyasi mahsuloti hisoblanadi. Reaksiya *n*-butanolda 15-20 soat qizdirilganda amalga oshadi. Hosil bo'lgan murakkab efir (**39**) gidrazin gidrat yordamida ishlanganda tegishli tiyeno[2,3-*d*]pirimidin-4-onlar (**40**) olingan [38]. Xalqalanish jarayonining oson yoki murakkab ketishi 2-holatdagi o'rinbosar (R) ning tabiatiga bevosita bog'liqligi aniqlangan:



38 **39** **40**

R=$(CH_2)_6CH_3$, $(CH_2)_7CH_3$, C_6H_5, $C_6H_5CH_2$, $C_6H_4OCH_3$-4, C_6H_4OBr-4, C_6H_4OCl-2

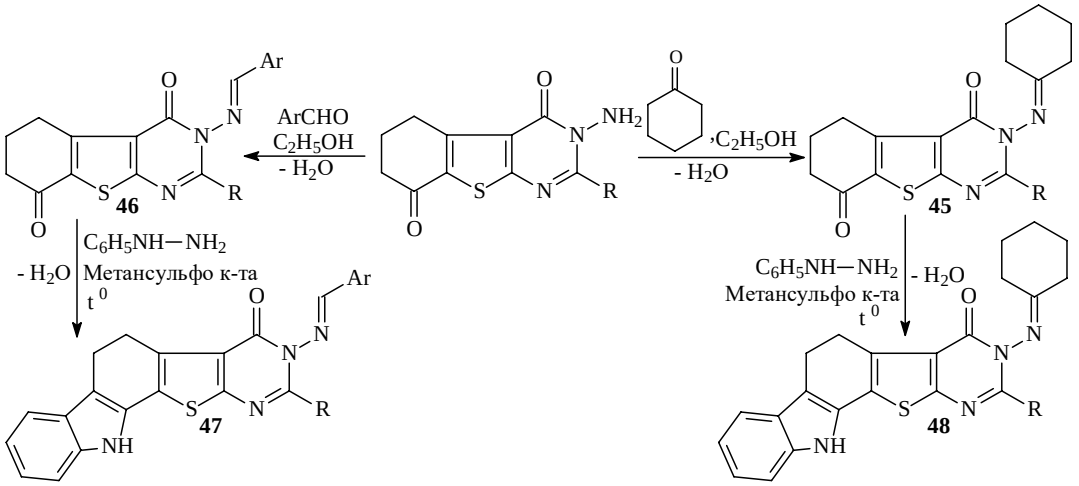
2-Amino-5-benzil-4,5-tetrametilentiofenkarbon kislota amidi (**41**) aromatik aldegidlar bilan etanolda 1-2 tomchi NSl qo'shib 4 soat qizdirilganda pirimidin xalqasining tutashishi orqali tiyeno[2,3-*d*]pirimidin-4-onlar (**42**) olingan. Mualliflar [39] tadqiqotlarni davom ettirib olingan mahsulotlarning (**42**) 4-holatini fosfor oksixlorid yordamida xlorlab 4-xlorhosila (**43**), so'ngra *o*-fenilendiamin ta'sirida 24 soat piridinda qizdirilganda esa tegishli 6-benzil-2,4-almashgan-5,6-tetrametilentiyeno[2,3-*d*]pirimidin-4-onlarning (**44**) sintezini amalga oshirganlar:



41 **42** **43** **44**

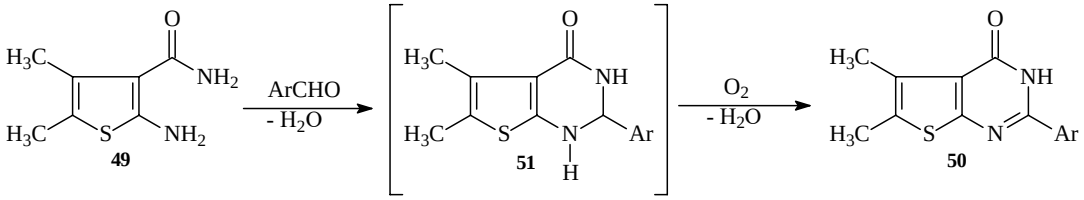
R = H, Cl-4

3-Amino-4,8-dioksotiyeno[2,3-*d*]pirimidin-4-onga siklogeksanon va turli xil (elektronodonor, elektronoakseptor) o'rinbosarlar saqlagan aromatik aldegidlar ta'sir ettirib tegishli (3-siklogeksiliden)amino-4,8-diokso-3,4,5,6,7,8-geksagidrobenzotiyeno[2,3-*d*]pirimidin-4-onlar (**45**) yoki (3-ariliden) imino-4,8-diokso-3,4,5,6,7,8-geksagidrobenzotiyeno[2,3-*d*]pirimidin-4-onlar (**46**) sintez qilingan [40]. Olingan pirimidin hosilalarini fenilgidrazin va metansulfokislota ishtirokidagi reaksiyasidan esa muhim sintonlar: karbazol xalqasi tutgan hosilalari (**47,48**) olingan:



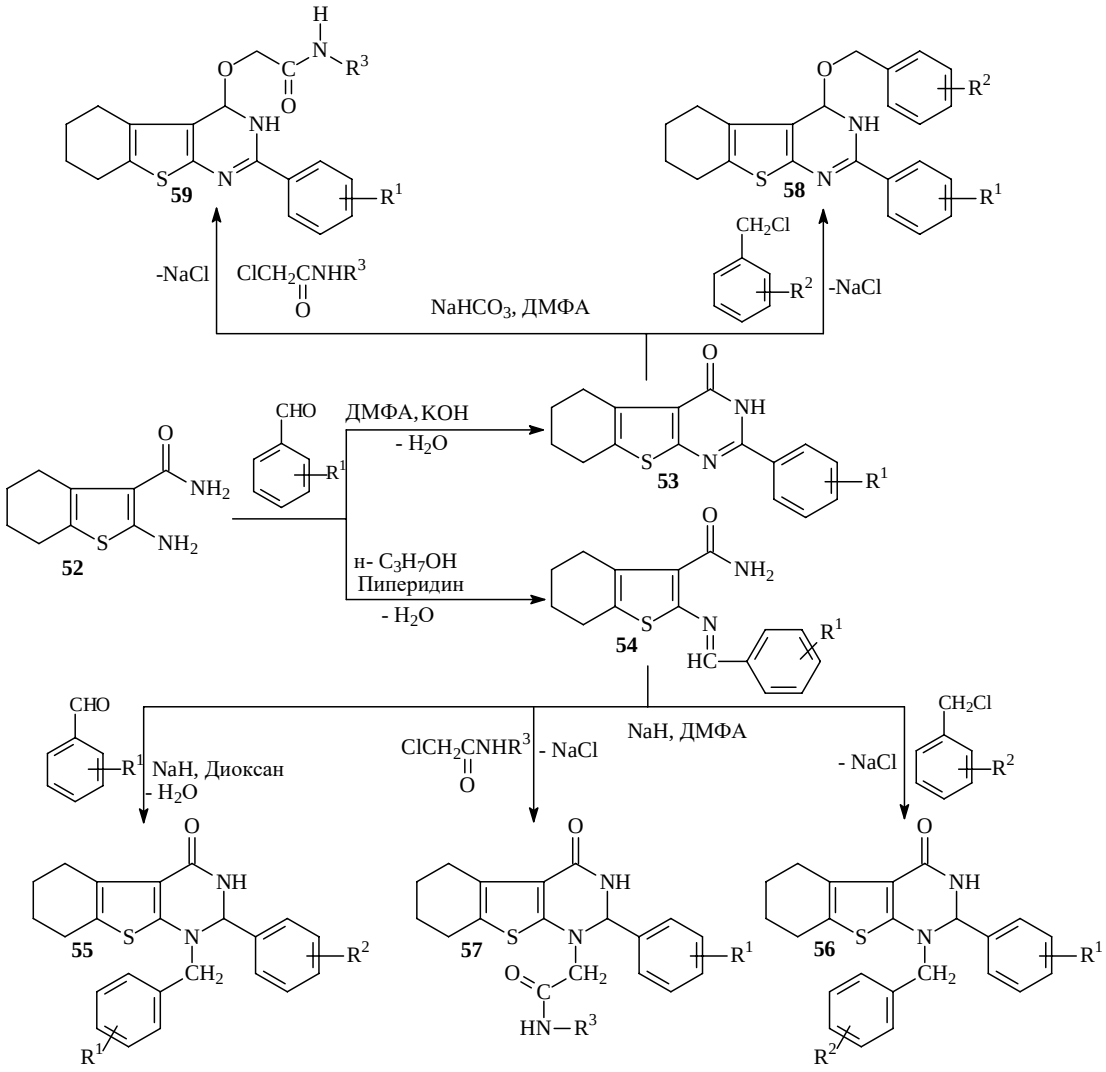
R=H, C_6H_5NH;
Ar=C_6H_5, C_6H_4Cl - 4, C_6H_4Br - 4, $C_6H_4CH_3$ - 4, $C_6H_4NO_2$ - 3, C_6H_4OH - 2, $C_6H_4OCH_3$ - 4, C_6H_4OH -4

2-Amino-4,5-dimetil-3-karbon kislota amidi (**49**) aromatik aldegidlar bilan sirka kislotasida havo kislorodi ishtirokida qizdirilganda tegishli 2-arilтiyeno[2,3-*d*]pirimidin-4-onlarga (**50**) aylanadi. Ushbu reaksiya xona haroratida yoki azot atmosferasi ostida olib borilganda, dastlab oraliq mahsulotlar 2-aril-2,3-digidrotiyeno[2,3-*d*]pirimidin-4-onlar (**51**) hosil bo'lishi aniqlangan [41]:



Ar=$C_6H_4CH_3$ - 4, C_6H_4Cl - 4, C_6H_4Br - 4, C_6H_4OH - 4

Xuddi shu usuldagi xalqalanish 2-amino-4,5-tetrametilentiofenkarbon kislotasi amidi (Gevald amidi) (**52**) bilan ham sodir bo'ladi [42]. U DMFA da KON ishtirokida mikroto'lqin nurlanish yordamida aromatik aldegidlar bilan qizdirilganda yoki qaynatilganda tegishli 2-aril-5,6-tetrametilentiyeno[2,3-*d*]pirimidin-4-onga (**53**) aylanadi. Ammo bu reaksiyani *n*-propil spirtida olib borilganda xalqalanish kuzatilmaydi va tegishli Shiff asosi (**54**) hosil bo'ladi. Ushbu modda aromatik aldegidlar bilan NaH ishtirokida dioksanda xalqalanishga uchrab kerakli 1,2-digidrotiyeno[2,3-*d*]pirimidin-4-onlarga (**55**) o'tadi. Uni benzilxloridlar yoki xlorasetamidlar bilan reaksiyasi NaH ishtirokida DMFAda olib borilganda xalqalanish mahsulotlari (**56,57**) olinadi. Yuqorida olingan 2-aril-5,6-tetrametilentiyeno[2,3-*d*]pirimidin-4-onlar (**53**) benzilxloridlar yoki xlorasetamidlar bilan alkillanganda reaksiya "qattiq" markaz – kislorod atomiga ketadi va 2-aril-4-benziloksi- va (N-almashgan aminokarbonilmetil)-5,6-tetrametiltiyeno[2,3-*d*]pirimidinlar (**58,59**) hosil bo'lishiga olib keladi:

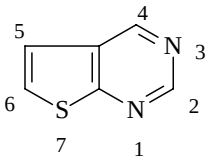


R^1=H, CH_3, OCH_3 - 4, $N(CH_3)_2$ - 4, NO_2 - 4, Br - 4, F - 4, Cl - 4; R^2=H, CH_3, OCH_3 - 4, F - 4, OCH_3 - 3, R^3=$C_6H_4OCH_3$ - 4, $CH_2C_6H_4OCH_3$ - 4, $C_6H_3(OCH_3)_2$ - 3,5

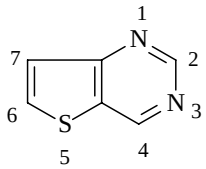
Yuqoridagi reaksiyada alkillashning N-3 atomiga borishi mualliflar tomonidan kuzatilmagan, vaholangki 5,6-dialmashgan tiyeno[2,3-*d*]pirimidin-4-onlar alkillanganda 3-holatdagi azot atomi qatnashishi ko'p misollarda ko'rsatilgan.

Введение. Хиназолиновые алкалоиды широко распространены в растениях [1,2], используемых в народной медицине [3-8]. В последние годы в фармакологии перспективным классом соединений признаны тиофеновые аналоги хиназолиновых алкалоидов [9,10]. Химия и практическое значение конденсированных пиримидинов, в том числе их широкомасштабная биологическая активность, привлекли внимание ученых разных стран [11]. В последние годы опубликовано большое количество информации о производных пиримидина, конденсированных с различными гетероциклами [12], таких как: пурины, птеридины, хиназолины, пиридопиримидины, пиримидоазепины, фуро- и пирролопиримидины, тиенопиримидины, их синтезе и химических превращениях. также подтверждают важность этих комбинаций классов [13-16,3,17-22].

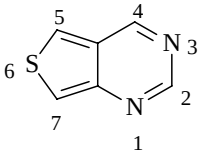
Тиенопиримидины представляют собой изомеры с тремя различными структурами в зависимости от конденсации тиофенового и пиримидинового колец [23-25]. Это: тиено[2,3-d]пиримидины (**1**), тиено[3,2-d]пиримидины (**2**), тиено[3,4-d]пиримидины (**3**), которые имеют следующую структуру:



1



2

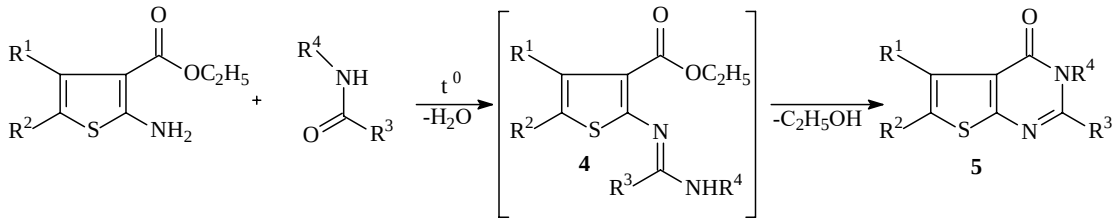


3

Среди них особое значение имеют тиено[2,3-d]пиримидины [26,27]. Поскольку необходимое сырье для их синтеза, производные 2-аминотиофен-3-карбоновой кислоты получить относительно легко. В то же время среди них обнаружено много биологически активных соединений. Данная обзорная статья посвящена синтезу и трансформации тиофеновых аналогов хиназолиновых алкалоидов, в том числе 2-алкил- и арилтиено[2,3-d]пиримидинонов.

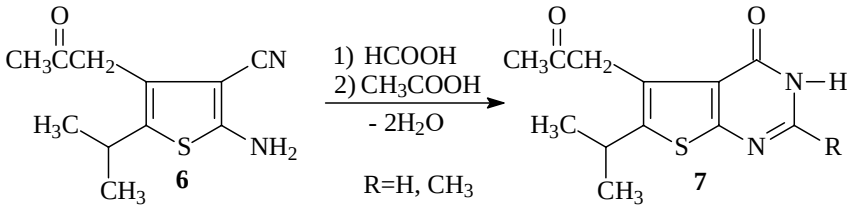
Синтез и реакции 2-*N*(Алкил,арил)-тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-онов

Соответствующие тиенопиримидин-4-оны (**5**) были синтезированы в результате внутримолекулярного алкилирования этоксикарбонилтиенилимидинов (**4**), полученных взаимодействием этиловых эфиров 2-аминотиофен-3-карбоновой кислоты с амидами [28]. Стадия циклизации протекает настолько быстро, что амидины (**4**), образующиеся в качестве промежуточных продуктов, не могут быть выделены. Аналогично протекает реакция при замещении первичных амидов вторичными и циклическими амидами в этой реакции:

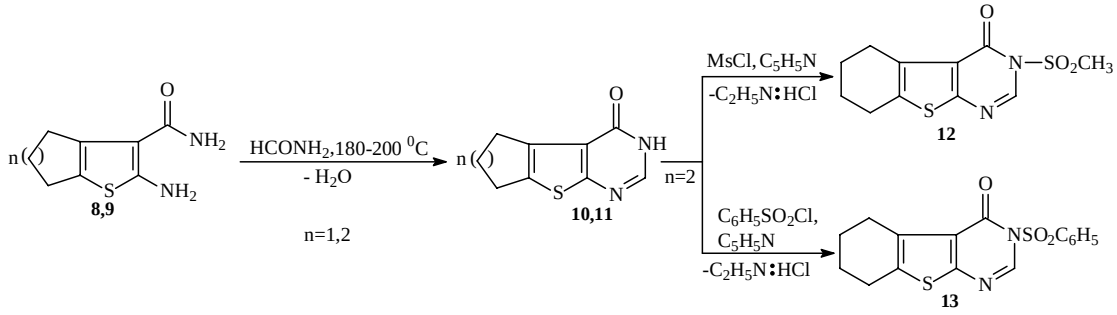


$R^1=R^2=CH_3$; $R^3=CH_3, C_2H_5$; $R^4=H, C_6H_5$

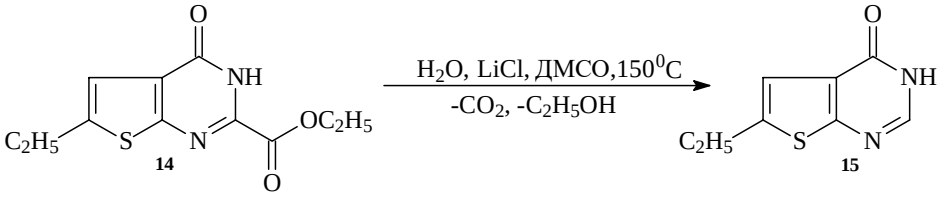
Нитрил 2-амино-4-ацетонил-5-изопропилтиофен-3-карбоновой кислоты (**6**) нагревали в муравьиной или уксусной кислоте в течение 6 часов с получением соответствующего 2N(метил)-тиено[2,3-d]пиримидина-4. -единицы (7) будут [29]:



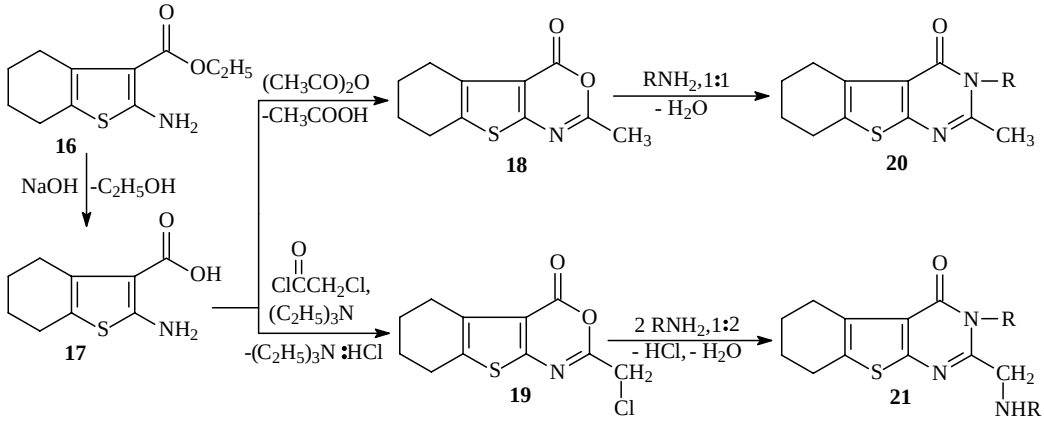
Амиды 2-аминотиофен-3-карбоновой кислоты (**8,9**) конденсировали с формамидом (180-200°C, 3 часа) с получением соответствующих тиено[2,3-d]пиримидин-4-онов (**10,11**) в 70 % выход. При взаимодействии полученных продуктов (**10,11**) с метансульфонилхлоридом (MsCl) или бензолсульфонилхлоридами в пиридине были получены соответствующие метил-(**12**) или фенилсульфонаты (**13**) [30]:



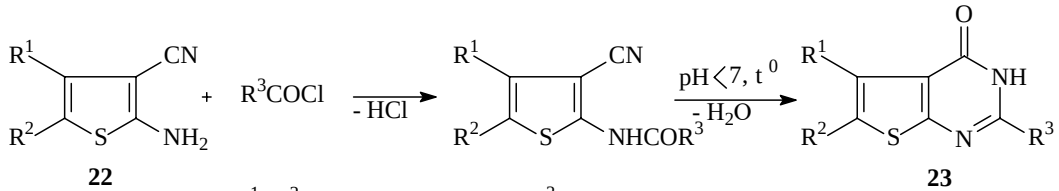
Реакции декарбоксилирования бициклических тиено[2,3-d]пиримидин-4-онов (**14**) широко изучены. Гидролиз остатка сложного эфира в 6-этил-2-этоксикарбонилтиено[2,3-d]пиримидин-4-оне (**14**) при нагревании в присутствии мягкого катализатора - хлорида лития и диметилсульфоксида при 150 ^{0}C приводит к соответствующим продукт декарбоксилирования (**15**) [31]:



В литературе [32] проведен трехстадийный синтез 2-алкил(замещенных алкил)-3-арилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онов (**20,21**). Для этого 2-амино-3-этоксикарбонил-4,5-тетраметилентиофен (**16**) путем щелочного гидролиза превращали в соответствующую о-аминокарбоновую кислоту (**17**). Соответствующий 3,1-оксазин-4-он (**18**) был получен его взаимодействием с уксусным ангидридом, а 2-хлорметилпроизводное (**19**) – его взаимодействием с хлорацетилхлоридом в присутствии триэтиламина. Образовавшиеся 3,1-оксазин-4-оны (**18,19**) реагируют с п-анизидином в соотношениях 1:1 и 1:2 с образованием тиено[2,3-d]пиримидина (**20,21**), содержащего алкильные и арильные группы в ожидаемых 2 - и 3-х позициях:

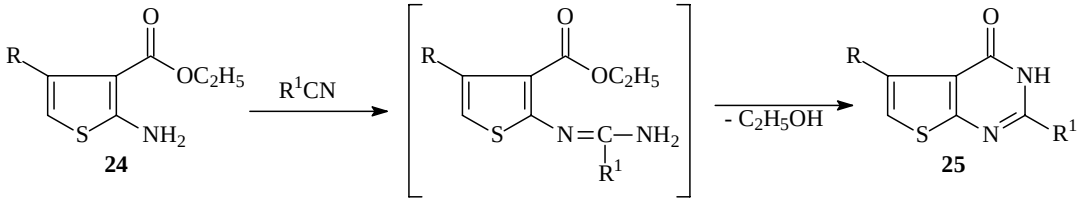


Соответствующие тиенопиримидин-4-оны (**23**) были получены при ацилировании и нагревании в кислой среде аминогруппы в нитрилах 2-аминотиофен-3-карбоновой кислоты (**22**), содержащих различные заместители в 4,5-состоянии [33]. 4-Иминотиено[2,3-d]-3,1-оксазины, образующиеся в качестве интермедиата в ходе реакции, перераспределяются в тиенопиримидин-4-оны (**23**). Частое возникновение рекомбинации свидетельствует о том, что она является одним из основных способов синтеза тиенопиримидин-4-онов:



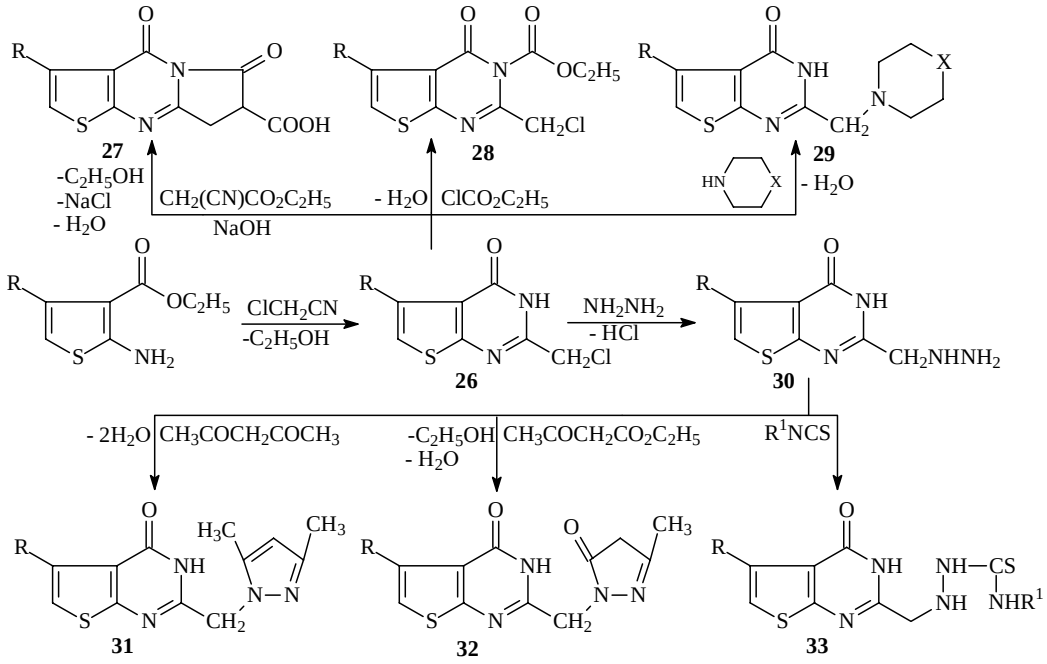
R^1=R^2=$(CH_3CH_2)_2CO$, CH_3; R^3=CH_3, C_2H_5, C_6H_5

2,5-Дизамещенные тиено[2,3-d]пиримидин-4-оны (**25**) и этиловые эфиры 4-дизамещенных-2-аминотиофен-3-карбоновых кислот (**24**) обрабатывали ацетонитрилом, малононитрилом, бензилцианидом и цианоуксусная кислота в хлороводороде (HCl), синтезированная по реакции с присутствием [34]:



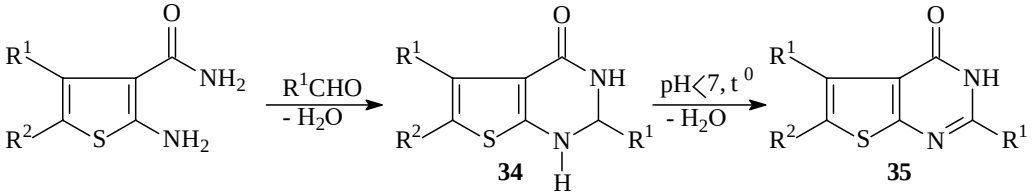
R=C_4H_3S; R^1=CH_3, $CH_2C_6H_5$, CH_2CN, $CH_2CO_2C_2H_5$

В литературе [35] 2-хлорметил-5-(2-тиенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-он (**26**), полученный на основе 4-замещенной-2-аминотиофен-3-карбоновой кислоты сложных эфиров, цианоуксусного эфира и продукта конденсации хлорэтилформиата (**27**) и 3-этоксикарбонилтиено[2,3-d]пиримидин-4-она (**28**), 2-замещенных метилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онов (**29**) в присутствии циклических аминов и гидразингидрата 30). Образовавшийся 2-гидразинометилтиено[2,3-d]пиримидин-4-он (**30**) реагирует с ацетилацетоном, ацетоуксусным эфиром и изотиоцианатами с образованием соответствующих тиенопиримидин-4-онов 2-пиразолометил-(**31**), 2-пиразолонометил- (**32**) и производные тиосемикарбазида (**33**):

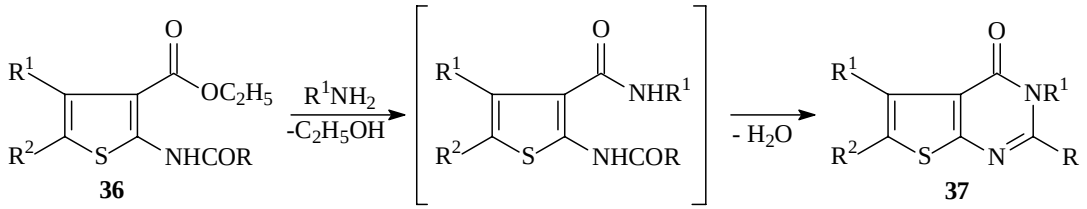


R=C_4H_3S ; R^1=CH_3, C_2H_5, C_4H_9; X=O, CH_2

Амиды 4,5-дизамещенных-2-аминотиофен-3-карбоновых кислот реагируют с ароматическими и гетероциклическими альдегидами с образованием 1,2-дигидротиенопиримидин-4-онов (**34**) [36]. При нагревании реакции в кислой среде они окисляются до соответствующих тиенопиримидин-4-онов (**35**):

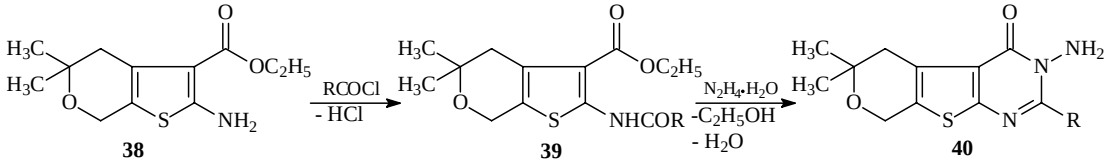


Соответствующие тиенопиримидин-4-оны (**37**) были также синтезированы при взаимодействии этиловых эфиров 2-замещенных аминотиофен-3-карбоновых кислот (**36**) с аминами [**37**]. Следует отметить, что в качестве промежуточного продукта в этой реакции образуются диамиды.:



36 **37**

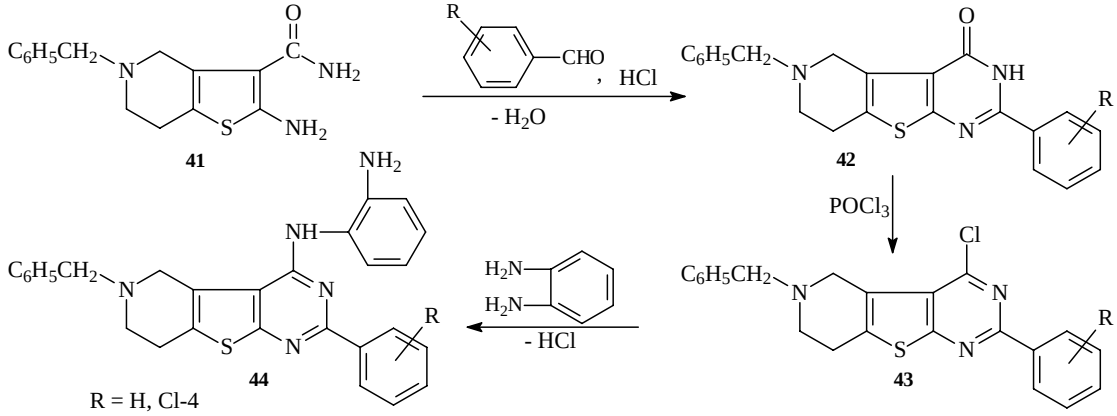
2-Дизамещенные 3-аминотиено[2,3-d]пиримидин-4-оны (**40**) были синтезированы из этиловых эфиров 2-дизамещенных аминотиофен-3-карбоновых кислот (**39**). Эти 2-ацетиламинотиофены (**39**) являются продуктами реакции ацилирования соответствующих этиловых эфиров 2-аминотиофен-3-карбоновой кислоты (**38**) хлорангидридами. Реакция протекает при нагревании в н-бутаноле в течение 15-20 часов. Обработкой полученного сложного эфира (**39**) гидразингидратом были получены соответствующие тиено[2,3-d]пиримидин-4-оны (**40**) [38]. Установлено, что легкий или сложный характер процесса циклизации напрямую зависит от природы заместителя (R) во 2-м положении.:



38 **39** **40**

R=$(CH_2)_6CH_3$, $(CH_2)_7CH_3$, C_6H_5, $C_6H_5CH_2$, $C_6H_4OCH_3$-4, C_6H_4OBr-4, C_6H_4OCl-2

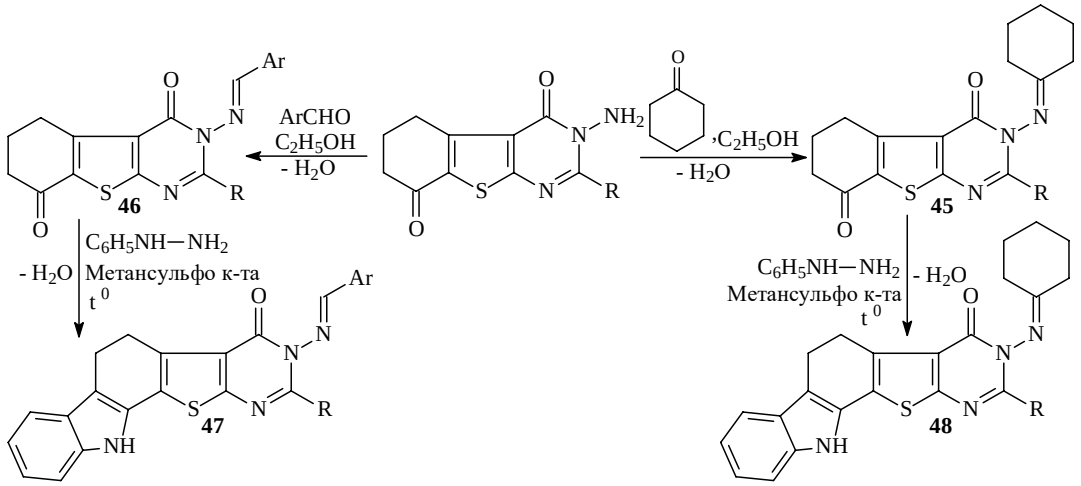
Амид 2-амино-5-бензил-4,5-тетраметилентиофенкарбоновой кислоты (**41**) нагревали с ароматическими альдегидами в этаноле в течение 4 часов с добавлением 1-2 капель NSl к тиено[2,3-d]пиримидин-4- (**42**). Авторы [39], продолжая свои исследования, хлорировали 4-состояние полученных продуктов (**42**) оксихлоридом фосфора с образованием 4-хлорпроизводного (**43**), затем нагревали в пиридине под действием о-фенилендиамина в течение 24 ч., а соответствующий 6-бензил-2,4-замещенный-5 осуществил синтез ,6-тетраметилентиено[2,3-d]пиримидин-4-онов (**44**):



41 **42** **43** **44**

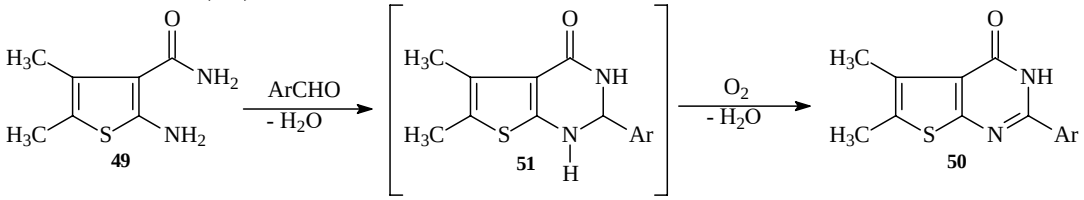
R = H, Cl-4

(3-Циклогексилиден)амино-4,8-диоксо-3,4,5,6,7,8-гексагидробензотиено[2,3-d]пиримидин-4-оны (**45**) или (3-арилиден)имино-4,8-диоксо-3,4,5,6,7,8-гексагидробензотиено[2,3-d]пиримидин-4-оны (**46**) [40] синтезированы в результате реакции полученных производных пиримидина с фенилгидразином и метансульфоновой кислотой были получены важные синтоны: производные карбазола (**47,48**):



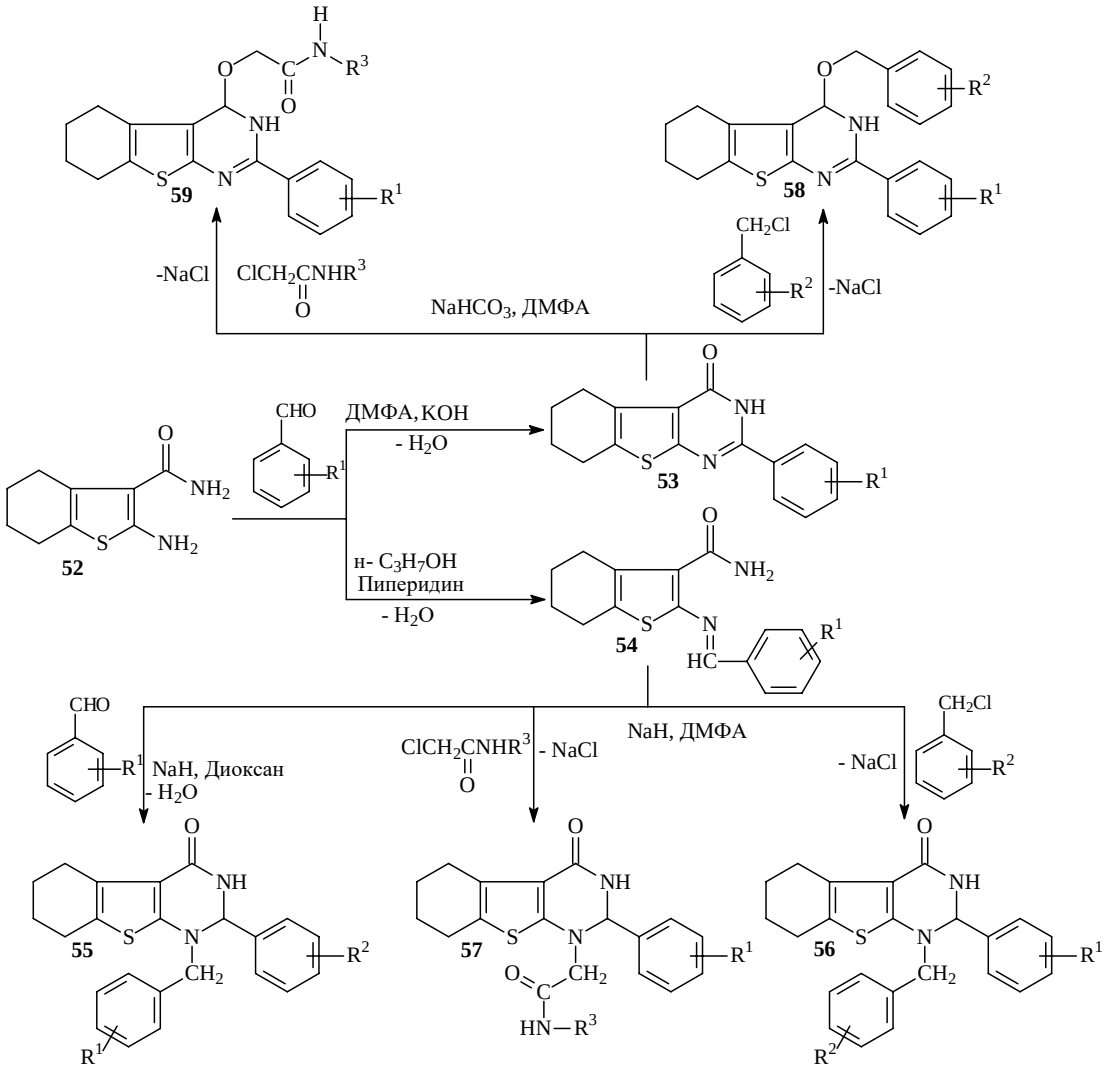
R=H, C_6H_5NH;
Ar=C_6H_5, C_6H_4Cl - 4, C_6H_4Br - 4, $C_6H_4CH_3$ - 4, $C_6H_4NO_2$ - 3, C_6H_4OH - 2, $C_6H_4OCH_3$ - 4, C_6H_4OH -4

Амид 2-амино-4,5-диметил-3-карбоновой кислоты (**49**) превращают в соответствующие 2-арилтиено[2,3-d]пиримидин-4-оны (**50**) при нагревании с ароматическими альдегидами в уксусной кислоте в наличие кислорода воздуха. При проведении этой реакции при комнатной температуре или в атмосфере азота было обнаружено, что образуются исходные интермедиаты 2-арил-2,3-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-4-оны (**51**) [41]:



Ar=$C_6H_4CH_3$ - 4, C_6H_4Cl - 4, C_6H_4Br - 4, C_6H_4OH - 4

Такой же метод обобщения происходит с амидом 2-амино-4,5-тетраметилентиофенкарбоновой кислоты (амид Гевальда) (**52**) [42]. Он превращается в соответствующий 2-арил-5,6-тетраметилентиено[2,3-d]пиримидин-4-он (**53**) при нагревании или кипячении с ароматическими альдегидами в условиях микроволнового излучения в присутствии КОН в ДМФА. Однако при проведении этой реакции в н-пропиловом спирте генерализации не наблюдается и образуется соответствующее основание Шиффа (**54**). Это вещество превращают в желаемые 1,2-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-4-оны (**55**) полимеризацией в диоксане с ароматическими альдегидами в присутствии NaH. При взаимодействии с бензилхлоридами или хлорацетамидами в ДМФА в присутствии NaH получают продукты аналирования (**56, 57**). При алкилировании полученных выше (**53**) 2-арил-5,6-тетраметилентиено[2,3-d]пиримидин-4-онов бензилхлоридами или хлорацетамидами реакция протекает по «жесткому» центру - атому кислорода, и 2-арил-4-бензилокси- и (N-замещенный аминокарбонилметил)-5,6-тетраметилтиено[2,3-d]пиримидины (**58, 59**):

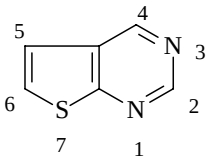


R^1=H, CH_3, OCH_3 - 4, $N(CH_3)_2$ - 4, NO_2 - 4, Br - 4, F - 4, Cl - 4; R^2=H, CH_3, OCH_3 - 4, F - 4, OCH_3 - 3, R^3=$C_6H_4OCH_3$ - 4, $CH_2C_6H_4OCH_3$ - 4, $C_6H_3(OCH_3)_2$ - 3,5

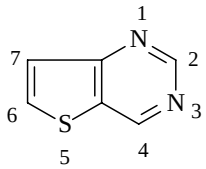
Алкилирования по атому N-3 в приведенной выше реакции авторы не наблюдали, хотя на многих примерах показано, что атом азота в положении 3 участвует в алкилировании 5,6-дизамещенных тиено[2, 3-d]пиримидин-4-оны.

Introduction. Quinazoline alkaloids are widely distributed in plants [1,2] used in the traditional medicine [3-8]. In recent years, thiophene analogs of quinazoline alkaloids have been recognized as a promising class of compounds in pharmacology [9,10]. The chemistry and practical importance of condensed pyrimidines, including their large-scale biological activity, have attracted the attention of scientists from different countries [11]. In recent years, much information has been published about pyrimidine derivatives condensed with various heterocycles [12], such as: purines, pteridines, quinazolines, pyridopyrimidines, pyrimidoazepines, furo- and pyrrolopyrimidines, thienopyrimidines, their synthesis and chemical transformations. also confirm the importance of these class combinations [13-16,3,17-22].

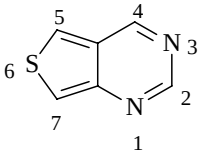
Thienopyrimidines are isomers with three different structures depending on the condensation of the thiophene and pyrimidine rings [23-25]. These are: thieno[2,3-d]pyrimidines (**1**), thieno[3,2-d]pyrimidines (**2**), thieno[3,4-d]pyrimidines (**3**), which have the following structure:



1



2

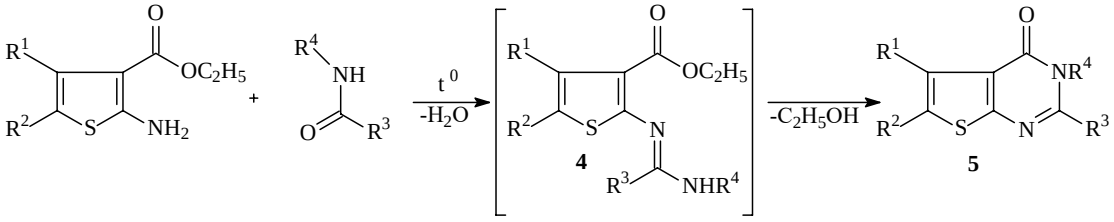


3

Thieno[2,3-d]pyrimidines are of particular importance among them [26,27]. Since the necessary raw materials for their synthesis, 2-aminothiophene-3-carboxylic acid derivatives are relatively easy to obtain. At the same time, many biologically active compounds have been found among them. This review article is devoted to the synthesis and transformation of thiophene analogs of quinazoline alkaloids, including 2-alkyl- and arylthieno[2,3-d]pyrimidinones.

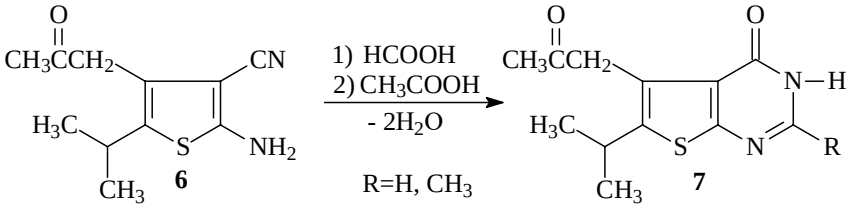
Synthesis and reactions of 2-*N*(Alkyl,aryl)-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones

The corresponding thienopyrimidin-4-ones (**5**) were synthesized by the intramolecular alkylation of ethoxycarbonylthienylimidines (**4**) obtained by the interaction of ethyl esters of 2-aminothiophen-3-carboxylic acid with amides [28]. The cyclization stage proceeds so rapidly that the amidines (**4**) formed as intermediates could not be isolated. Similarly, the reaction proceeds when the primary amides are replaced by secondary and cyclic amides in this reaction:

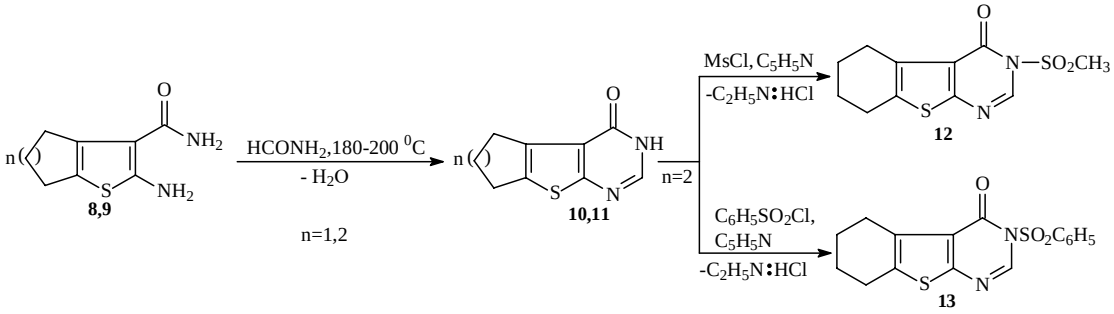


R^1=R^2=CH_3; R^3=CH_3, C_2H_5; R^4=H, C_6H_5

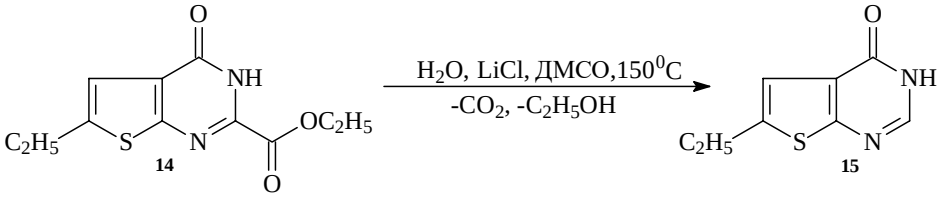
Nitrile of 2-amino-4-acetonyl-5-isopropylthiophen-3-carboxylic acid (**6**) was heated in formic or acetic acid for 6 hours to give the corresponding 2-N(methyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-4 (**7**) [29]:



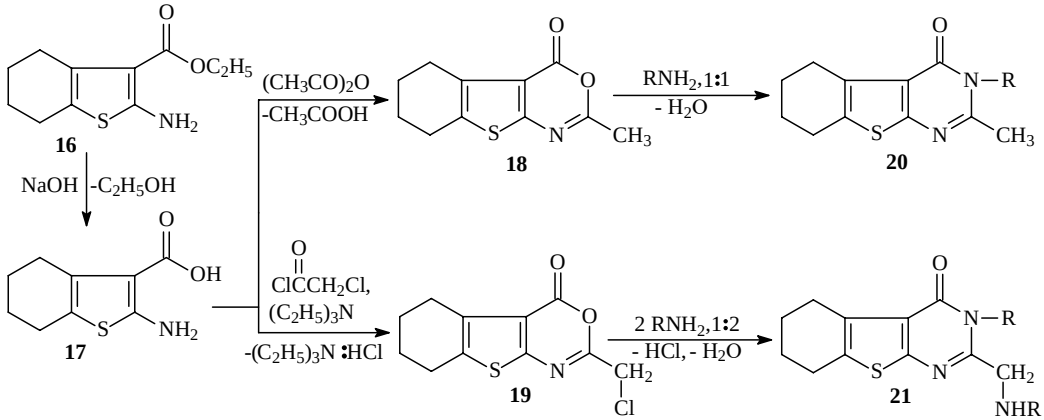
The amides of 2-aminothiophene-3-carboxylic acid (**8,9**) were condensed with formamide (180-200 °C, 3 h) to give the corresponding thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones (**10,11**) in 70% yield. Interaction of the products obtained (**10,11**) with methanesulfonyl chloride (MsCl) or benzene sulfonyl chlorides in pyridine yielded the corresponding methyl-(**12**) or phenylsulfonates (**13**) [30]:



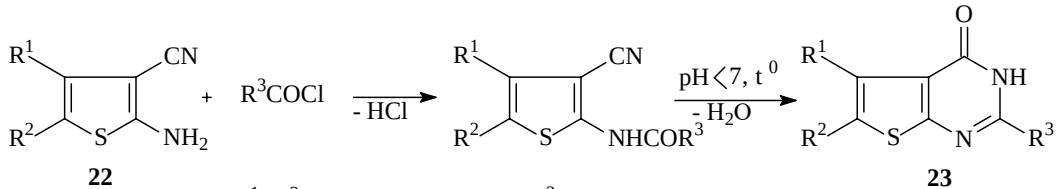
The decarboxylation reactions of bicyclic thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones (**14**) have been widely studied. Hydrolysis of the ester residue in 6-ethyl-2-ethoxycarbonylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-one (**14**) when heated in the presence of a mild catalyst - lithium chloride and dimethyl sulfoxide at 150 ^{0}C leads to the corresponding decarboxylation product (**15**) [31]:



A three-step synthesis of 2-alkyl(substituted alkyl)-3-arylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones (**20,21**) was performed in the literature [32]. For this purpose, 2-amino-3-ethoxycarbonyl-4,5-tetramethylantiophene (**16**) was converted to the corresponding o-amino carboxylic acid (**17**) by alkaline hydrolysis. The corresponding 3,1-oxazine-4-one (**18**) was obtained by its interaction with acetic anhydride and the 2-chloromethyl derivative (**19**) by its interaction with chloroacetyl chloride in the presence of triethylamine. The resulting 3,1-oxazine-4-ones (**18,19**) react with p-anisidine in a 1:1 and 1:2 ratio to give thieno[2,3-d]pyrimidine (**20,21**) containing alkyl and aryl groups in the expected 2 - and 3-positions:

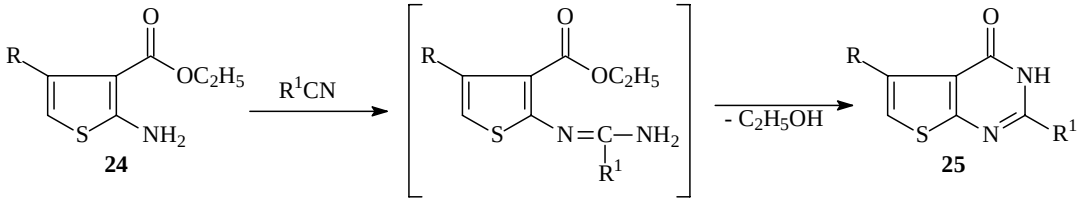


The corresponding thienopyrimidin-4-ones (**23**) were obtained by acylation and heating in acidic medium of the amino group in nitriles of 2-aminothiophene-3-carboxylic acid (**22**) containing various substituents in the 4,5-state [33]. 4-Iminothieno[2,3-d]-3,1-oxazines formed as intermediates in the reaction are redistributed into thienopyrimidine-4-ones (**23**). The frequent occurrence of recombination indicates that it is one of the main routes for the synthesis of thienopyrimidin-4-ones:



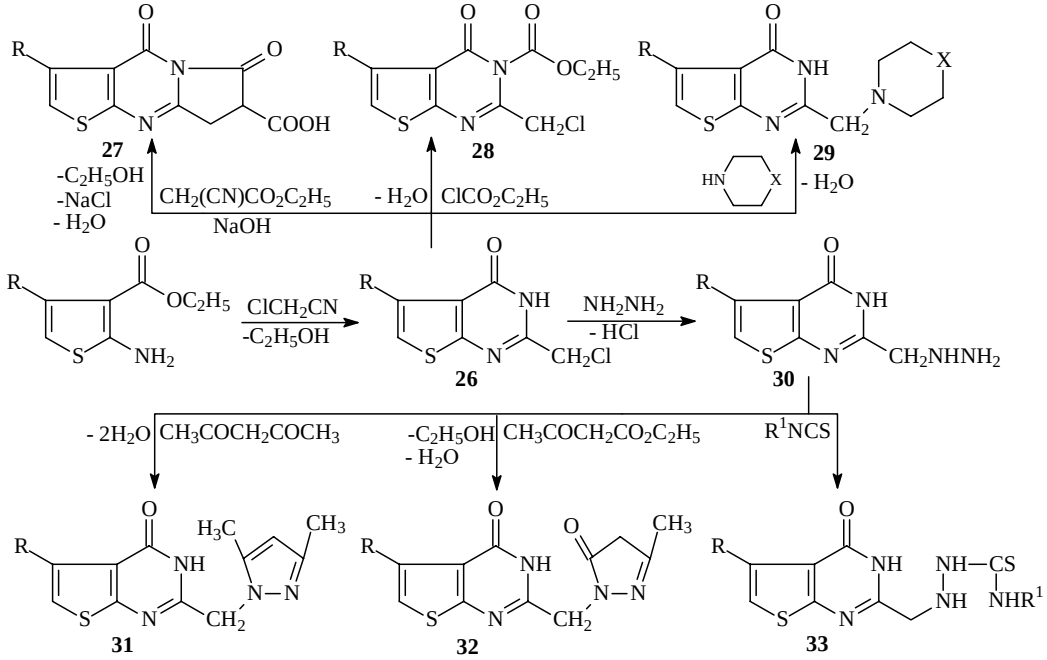
R^1=R^2=$(CH_3CH_2)_2CO$, CH_3; R^3=CH_3, C_2H_5, C_6H_5

2,5-Disubstituted thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones (**25**) and ethyl esters of 4-disubstituted 2-aminothiophen-3-carboxylic acids (**24**) were treated with acetonitrile, malononitrile, benzyl cyanide and cyanoacetic acid in hydrogen chloride (HCl), synthesized by reaction with the presence of [34]:



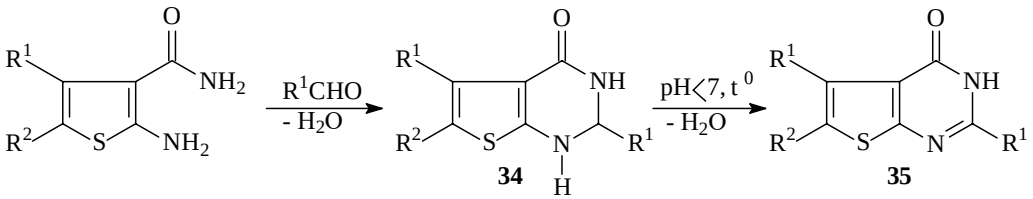
R=C4H3S; R1=CH3, CH2C6H5, CH2CN, CH2CO2C2H5

In the literature [35] 2-chloromethyl-5-(2-thienyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-one (**26**) derived from 4-substituted 2-aminothiophen-3-carboxylic acid esters, cyanoacetic ester and the condensation product of chloroethyl formate (**27**) and 3-ethoxycarbonylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-one (**28**), 2-substituted methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones (**29**) in the presence of cyclic amines and hydrazine hydrate (**30**). The resulting 2-hydrazinomethylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-one (**30**) reacts with acetylacetone, acetoacetic ester and isothiocyanates to form the corresponding thienopyrimidin-4-ones 2-pyrazolomethyl-(**31**), 2-pyrazolonomethyl- (**32**) and thiosemicarbazide derivatives (33):

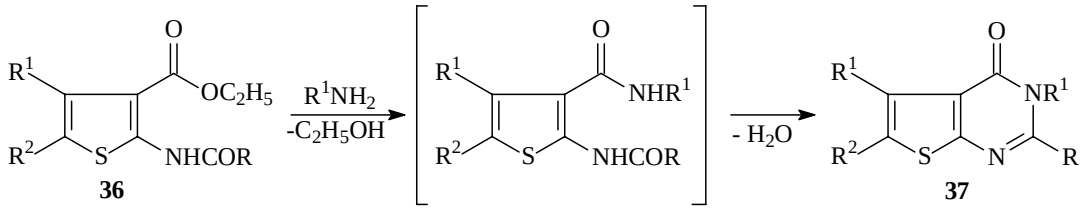


R=C4H3S ; R1=CH3, C2H5, C4H9; X=O, CH2

The amides of 4,5-disubstituted 2-aminothiophene-3-carboxylic acids react with aromatic and heterocyclic aldehydes to form 1,2-dihydrothienopyrimidin-4-ones (**34**) [36]. When the reaction is heated in an acidic medium, they oxidize to the corresponding thienopyrimidin-4-ones (**35**):

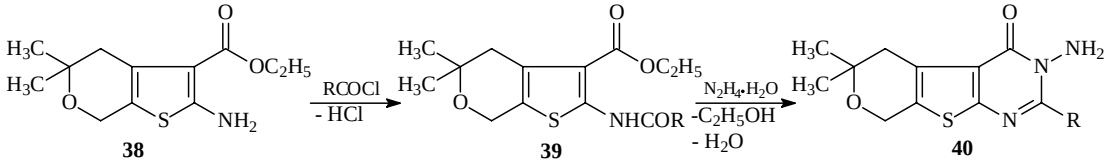


The corresponding thienopyrimidin-4-ones (**37**) were also synthesized by the interaction of ethyl esters of 2-substituted aminothiophene-3-carboxylic acids (**36**) with amines [**37**]. It should be noted that diamides are formed as an intermediate in this reaction:



36 **37**

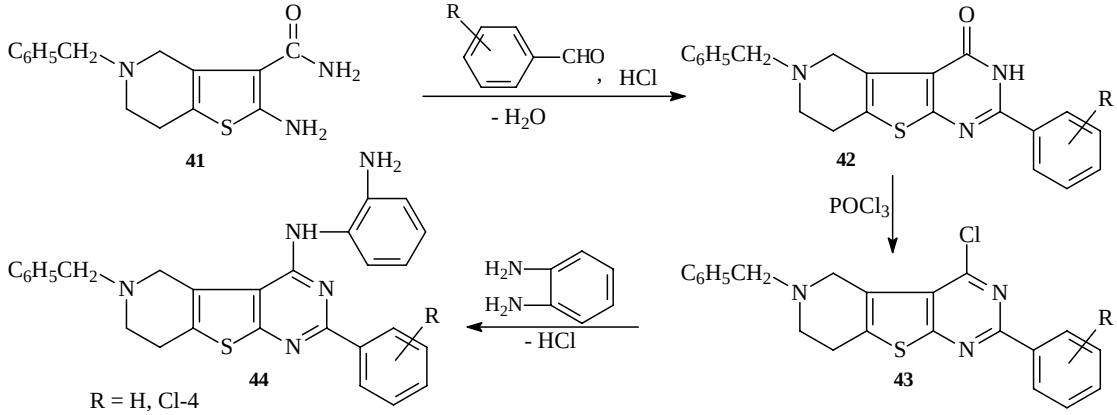
2-Disubstituted 3-aminothieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones (**40**) were synthesized from the ethyl esters of 2-disubstituted aminothiophene-3-carboxylic acids (**39**). These 2-acetylaminothiophenes (**39**) are the products of the acylation reaction of the corresponding ethyl esters of 2-aminothiophen-3-carboxylic acid (**38**) with chlorohydrides. The reaction proceeds by heating in n-butanol for 15-20 hours. The corresponding thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones (**40**) were obtained by treatment of the resulting ester (**39**) with hydrazine hydrate [38]. It was found that the light or complicated nature of the cyclization process directly depends on the nature of the substituent (R) in the 2nd position:



38 **39** **40**

R=$(CH_2)_6CH_3$, $(CH_2)_7CH_3$, C_6H_5, $C_6H_5CH_2$, $C_6H_4OCH_3$-4, C_6H_4OBr-4, C_6H_4OCl-2

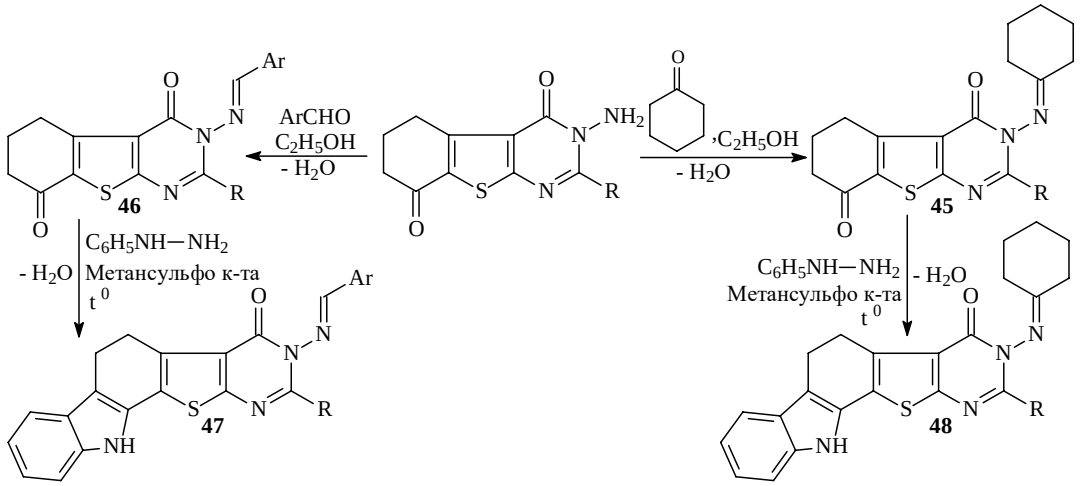
The amide of 2-amino-5-benzyl-4,5-tetramethylanthiophencarboxylic acid (**41**) was heated with aromatic aldehydes in ethanol for 4 h with the addition of 1-2 drops of NSl to thieno[2,3-d]pyrimidin-4 (**42**). The authors [39], continuing their studies, chlorinated the 4-state products (**42**) with phosphorus oxychloride to form 4-chloro derivatives (**43**), then they heated them in pyridine under the action of o-phenylenediamine for 24 h. The corresponding 6-benzyl-2,4-substituted-5 synthesis was performed with the synthesis of 6-tetramethyleno[2,3-d]pyrimidine-4-ones (**44**):



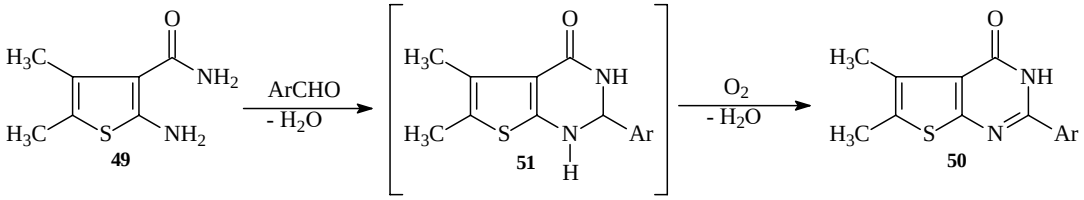
41 **42** **43** **44**

R = H, Cl-4

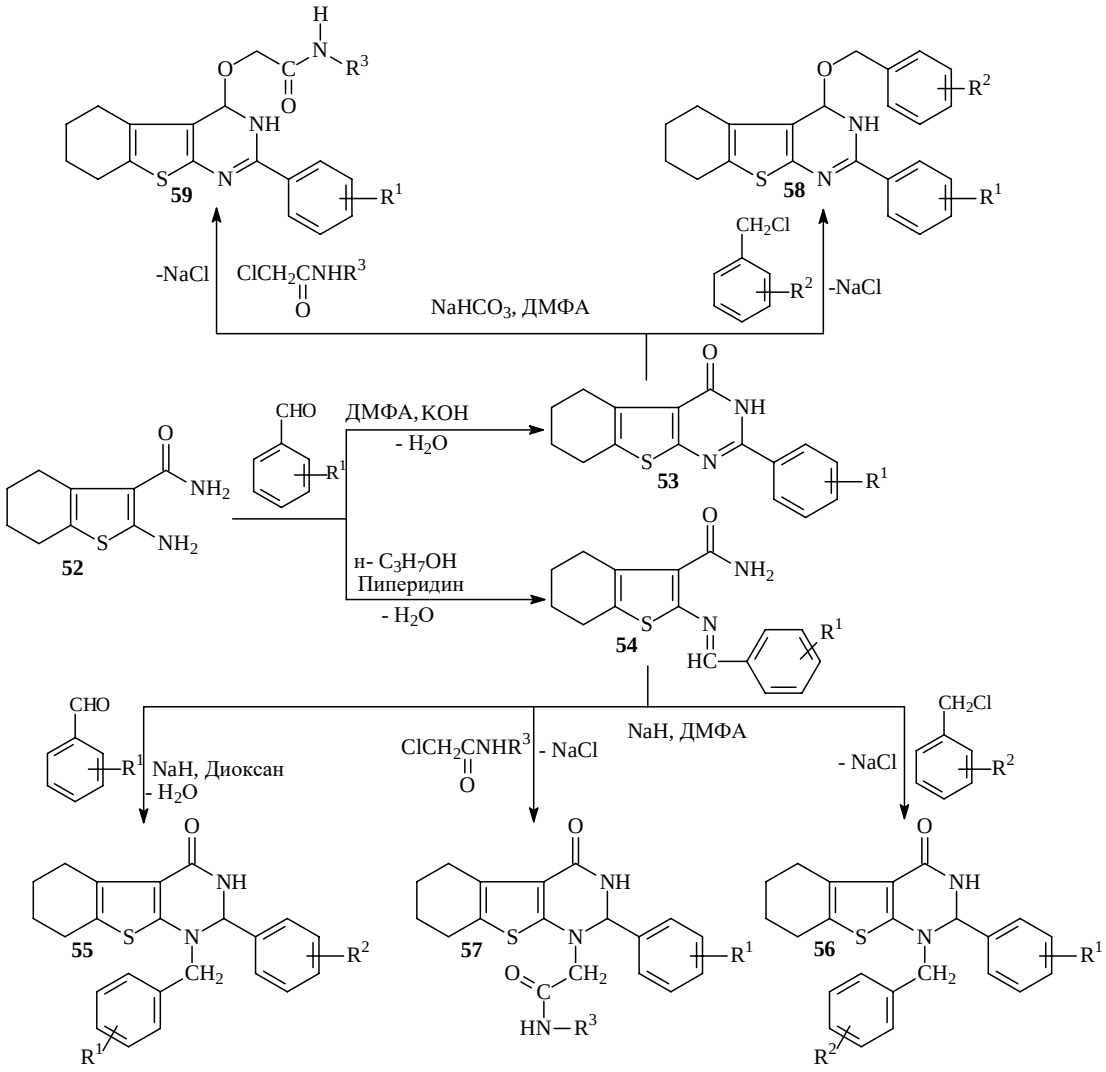
(3-Cyclohexylidene)amino-4,8-dioxo-3,4,5,6,7,8-hexahydrobenzothieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones (**45**) or (3-arylidene)imino-4,8-dioxo-3,4,5,6,7,8-hexahydrobenzothieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones (**46**) synthesized [40] by the following reaction and obtained pyrimidine derivatives with phenylhydrazine and methanesulfonic acid yielded important synthons: carbazole derivatives (**47,48**):



The amide of 2-amino-4,5-dimethyl-3-carboxylic acid (**49**) was converted into the corresponding 2-arylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones (**50**) by heating with aromatic aldehydes in acetic acid in the presence of air oxygen. When this reaction was carried out at room temperature or in a nitrogen atmosphere, it was found that the initial intermediates 2-aryl-2,3-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones (**51**) were formed [41]:



The same method of generalization occurs with the amide of 2-amino-4,5-tetramethylenethiophencarboxylic acid (Gewald amide) (**52**) [42]. It is converted into the corresponding 2-aryl-5,6-tetramethyleno[2,3-d]pyrimidin-4-one (**53**) when heated or boiled with aromatic aldehydes under microwave conditions in the presence of KOH in DMF. However, when this reaction is carried out in n-propyl alcohol no generalization is observed and the corresponding Schiff base (**54**) is formed. This substance is transformed into the desired 1,2-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones (**55**) by polymerization in dioxane with aromatic aldehydes in the presence of NaH. When interacting with benzyl chlorides or chloroacetamides in DMF in the presence of NaH the analyzed products are obtained (**56, 57**). At alkylation of 2-aryl-5,6-tetramethyleno[2,3-d]pyrimidin-4-ones obtained above (**53**) with benzyl chlorides or chloroacetamides the reaction proceeds along the "hard" center - oxygen atom and 2-aryl-4-benzyloxy- and (N-substituted aminocarbonylmethyl)-5,6-tetramethyleno[2,3-d]pyrimidines (**58, 59**):



R^1=H, CH_3, OCH_3 - 4, $N(CH_3)_2$ - 4, NO_2 - 4, Br - 4, F - 4, Cl - 4; R^2=H, CH_3, OCH_3 - 4, F - 4, OCH_3 - 3, R^3=$C_6H_4OCH_3$ - 4, $CH_2C_6H_4OCH_3$ - 4, $C_6H_3(OCH_3)_2$ - 3,5

The authors did not observe alkylation at the N-3 atom in the above reaction, although many examples show that the nitrogen atom at position 3 is involved in the alkylation of 5,6-disubstituted thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones.

References

1. Numonov S, Edirs S, Bobakulov K, Qureshi MN, Bozorov K, Sharopov F, Setzer WN, Zhao H, Habasi M, Sharofova M, Aisa HA (2017) Evaluation of the Antidiabetic Activity and Chemical Composition of Geranium collinum Root Extracts—Computational and Experimental Investigations. Molecules 22 (6):983

2. Rustamova N, Bozorov K, Efferth T, Yili A (2020) Novel secondary metabolites from endophytic fungi: synthesis and biological properties. Phytochemistry Reviews 19 (2):425-448. doi:10.1007/s11101-020-09672-x

3. Nasrullaev A, Bozorov K, Bobakulov K, Zhao J, Nie LF, Turgunov KK, Elmuradov B, Aisa HA (2019) Synthesis, characterization, and antimicrobial activity of novel hydrazone-bearing tricyclic quinazolines. Res Chem Intermed 45 (4):2287-2300. doi:10.1007/s11164-018-03731-x

4. Bozorov K, Zhao JY, Aisa HA (2016) Recent advances in ipso-nitration reactions. Arkivoc 2017 (1):41-66. doi:10.3998/ark.5550190.p009.852

5. Bozorov K, Zhao J-Y, Elmuradov B, Pataer A, Aisa HA (2015) 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. Eur J Med Chem 102:552-573. doi:https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.08.018

6. Liu F, Hou X, Nie LF, Bozorov K, Decker M, Huang G (2018) A Convenient One-pot Synthesis of 2,3-Disubstituted Thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-ones from 2H-Thieno[2,3-d][1,3]oxazine-2,4(1H)-diones, Aromatic Aldehydes and Amines. SynOpen 02 (02):0207-0212

7. Ruzi Z, Bozorov K, Nie L, Zhao J, Aisa HA (2022) Novel pyrazolo[3,4-d]pyrimidines as potential anticancer agents: Synthesis, VEGFR-2 inhibition, and mechanisms of action. Biomed Pharmacother 156:113948. doi:https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113948

8. Zeng Y, Nie L, Bozorov K, Ruzi Z, Song B, Zhao J, Aisa HA (2022) 2-substituted tricyclic oxazolo[5,4-d]pyrimidine library: Design, synthesis, and cytotoxicity activity. J Heterocycl Chem 59 (3):555-568. doi:10.1002/jhet.4401

9. Bozorov K, Nie LF, Zhao J, Aisa HA (2017) 2-Aminothiophene scaffolds: Diverse biological and pharmacological attributes in medicinal chemistry. Eur J Med Chem 140:465-493. doi:https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.09.039

10. Bozorov K, Zhao Jy, Nie LF, Ma H-R, Bobakulov K, Hu R, Rustamova N, Huang G, Efferth T, Aisa HA (2017) Synthesis and in vitro biological evaluation of novel diaminothiophene scaffolds as antitumor and anti-influenza virus agents. Part 2. RSC Advances 7 (50):31417-31427. doi:10.1039/C7RA04808D

11. Chen L, Obul M, Bozorov K, Zhao J (2021) Synthesis and Antiviral Activity of New Derivatives of Rupestonic Acid. Chem Nat Compd 57 (5):854-860. doi:10.1007/s10600-021-03497-6

12. Bozorov K, Zhao J, Aisa HA (2019) 1,2,3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview. Bioorg Med Chem 27 (16):3511-3531. doi:https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.07.005

13. Bozorov KA, Mamadalieva NZ, Elmuradov BZ, Triggiani D, Egamberdieva D, Tiezzi A, Aisa HA, Shakhidoyatov KM (2013) Synthesis of Substituted Thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones and Their Testing for Evaluation of Cytotoxic Activity on Mammalian Cell Models. J Chem 2013:1-6. doi:https://doi.org/10.1155/2013/976715

14. Elmuradov BZ, Bozorov KA, Shakhidoyatov KM (2011) 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]pyriminidin-4(6H)-ones with aromatic aldehydes and furfural. Chem Heterocycl Compd 46 (11):1393-1399. doi:10.1007/s10593-011-0677-4

15. Guo H, Nie L, Bozorov K, Aisa HA, Zhao J (2022) Synthesis and Antitumor Activity of Novel Linear Tricyclic Compounds Derived from Purine. Heterocycles 104 (6):1085-1097. doi:10.3987/COM-22-14652

16. Lin K, Zhang X, Dai X, Ma L, Bozorov K, Guo H, Huang G, Cao J (2021) Synthesis and Anticancer Activity of Podophyllotoxin Derivatives. Chem Nat Compd 57 (6):1010-1018. doi:10.1007/s10600-021-03539-z

17. Nie LF, Bozorov K, Huang G, Zhao J, Niu C, Aisa HA (2018) Design, synthesis, and toward a side-ring optimization of tricyclic thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-ones and their effect on melanin synthesis in murine B16 cells. Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem 193 (10):656-667. doi:10.1080/10426507.2018.1487968

18. Nie LF, Huang G, Bozorov K, Zhao J, Niu C, Sagdullaev SS, Aisa HA (2018) 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. Heterocycl Commun 24 (1):43-50. doi:10.1515/hc-2017-0256

19. Ruzi Z, Nie L, Bozorov K, Zhao J, Aisa HA (2021) Synthesis and anticancer activity of ethyl 5-amino-1-N-substituted-imidazole-4-carboxylate building blocks. Arch Pharm 354 (9):2000470. doi:https://doi.org/10.1002/ardp.202000470

20. Song B, Nie L, Bozorov K, Kuryazov R, Zhao J, Aisa HA (2022) Design, combinatorial synthesis and cytotoxic activity of 2-substituted furo[2,3-d]pyrimidinone and pyrrolo[2,3-d]pyrimidinone library. Mol Divers. doi:https://doi.org/10.1007/s11030-022-10529-y

21. Zeng Y, Nie L, Liu L, Niu C, Li Y, Bozorov K, Zhao J, Shen J, Aisa HA (2022) Design, synthesis, in vitro evaluation of a new pyrrolo[1,2-a]thiazolo[5,4-d]pyrimidinone derivatives as cholinesterase inhibitors against Alzheimer's disease. J Heterocycl Chem 59 (6):1086-1101. doi:10.1002/jhet.4452

22. Zeng Y, Nie L, Niu C, Mamatjan A, Bozorov K, Zhao J, Aisa HA (2022) Synthesis and Biological Activities of Dihydrooxazolo[5,4-d]-pyrrolo[1,2-a]pyrimidinones. Chin J Org Chem 42 (2):543-556. doi:10.6023/cjoc202107002

23. Bozorov KA, Elmuradov BZ, Okmanov RY, Tashkhodjaev B, Shakhidoyatov KM (2010) 9-Furfurylidene-2,3-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-thieno[2',3':4,5]pyrimidino[1,2-a]pyridin-4-one. Acta Crystallographica Section E 66 (3):o552-o553. doi:doi:10.1107/S1600536810004101

24. Bozorov K, Elmuradov B, Shakhidoyatov K, Aisa HA, Tashkhodjaev B (2013) 2,3-Trimethylene-7,8-dihydropyrrolo[1,2-a]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(6H)-one. Acta Crystallographica Section E 69 (8):o1224. doi:doi:10.1107/S1600536813017935

25. Elmuradov BZ, Bozorov KA, Okmanov RY, Tashkhodjaev B, Shakhidoyatov KM (2011) 2-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydrothieno[2',3':4,5]pyrimidino[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid. Acta Crystallographica Section E 67 (4):o824. doi:doi:10.1107/S1600536811007902

26. Nie LF, Bozorov K, Niu C, Huang G, Aisa HA (2017) Synthesis and biological evaluation of novel sulfonamide derivatives of tricyclic thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-ones on melanin synthesis in murine B16 cells. Res Chem Intermed 43 (12):6835-6843. doi:10.1007/s11164-017-3023-3

27. Bozorov K, Ma H-R, Zhao J-Y, Zhao H-Q, Chen H, Bobakulov K, Xin X-L, Elmuradov B, Shakhidoyatov K, Aisa HA (2014) Discovery of diethyl 2,5-diaminothiophene-3,4-dicarboxylate derivatives as potent anticancer and antimicrobial agents and screening of anti-diabetic activity: Synthesis and in vitro biological evaluation. Part 1. Eur J Med Chem 84:739-745. doi:https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.07.065

28. Baumgartner A, Pech R, Boehm R (1993) Synthesis of 4-amino-substituted thieno [2, 3-d] pyrimidine-6-carboxylic acid derivatives, Part 14: New thieno compounds. PHARMAZIE 48:192-192

29. El-Gazzar A-R, Hussein H, Hafez H Synthesis and biological evaluation of thieno [2, 3-] pyrimidine derivatives for anti-inflammatory, analgesic and ulcerogenic activity. Acta Pharmaceutica 57 (4):395-411

30. ABD EL-AAL EL-GABY M, Abdel-Hamide S, Ghorab M, El-Sayed S (1999) Synthesis and anticancer activity in vitro of some new pyrimidines. Acta pharmaceutica (Zagreb) 49 (3):149-158

31. Stewart AO, Bhatia PA, McCarty CM, Patel MV, Staeger MA, Arendsen DL, Gunawardana IW, Melcher LM, Zhu G-D, Boyd SA (2001) Discovery of inhibitors of cell adhesion molecule expression in human endothelial cells. 1. Selective inhibition of ICAM-1 and E-selectin expression. J Med Chem 44 (6):988-1002

32. Kanwar S, Sharma S (2005) Thienopyrimidines as hetryl moiety in 2-azetidinones: Synthesis of 4-hetryl-2-azetidinones.

33. Maruoka H, Yamagata K, Yamazaki M (1994) Synthesis of 3-Acyl-5, 6-dihydro-2-phenylthieno (-furo-)[2, 3-d] pyrimidin-4 (3H)-ones. Liebigs Annalen der Chemie 1994 (10):993-997

34. Hosni HM, Basyouni WM, El-Bnyouki K (1999) Thienopyrimidines II: Syntesis of newer thieno [2.3-d]-pirimidines and their quatenized derivatives with molluscicidal activity. Acta Poloniae Pharmaceutica 56:49-56

35. Alizadeh A, Roosta A (2018) Synthesis of a new series of aryl (thieno [2, 3-b] quinolin-2-yl) methanone and 2-(2-aroyl-2, 3-dihydrothieno [2, 3-b] quinolin-3-yl)-1-arylethanone derivatives via sequential multi-component reaction. Chemical Papers 72 (10):2467-2478

36. Fouad MM, El-Bendary ER, Shehata IA, El-Kerdawy MM (2018) Synthesis and in vitro antitumor evaluation of some new thiophenes and thieno [2, 3-d] pyrimidine derivatives. Bioorg Chem 81:587-598

37. Abdelrazek FM, Mohamed AM, ElSayed AN (2008) Synthesis of some new thieno [2, 3-d] pyrimidine derivatives. Afinidad 65:322-326

38. Mkrtchyan A, Noravyan A, Petrosyan V (2002) Derivatives of Condensed Thieno [2, 3-d] pyrimidines. 15. Synthesis of 2-Substituted 3-Amino-6, 6-dimethyl-5, 6-dihydro-8H-pyrano [4'3': 4, 5] thieno [2, 3-d] pyrimidin-4-ones. Chem Heterocycl Compd 38 (2):238-241

39. Baraldi PG, Pavani MG, del Carmen Nunez M, Brigidi P, Vitali B, Gambari R, Romagnoli R (2002) Antimicrobial and antitumor activity of N-heteroimmine-1, 2, 3-dithiazoles and their transformation in triazolo-, imidazo-, and pyrazolopirimidines. Bioorg Med Chem 10 (2):449-456

40. Imelouane B, El Bachiri A, Wathelet J-P, Dubois J, Amhamdi H (2010) World Journal of Chemistry.

41. Davoodnia A, Bakavoli M, Soleimany M, Tavakoli-Hoseini N (2009) New route to 2-arylthieno [2, 3-d] pyrimidin-4 (3H)-ones and isolation of the unoxidized intermediates. Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly 140 (3):355-358

42. Dzhavakhishvili SG, Gorobets NY, Shishkina SV, Shishkin OV, Desenko SM, Groth UM (2009) Diversification of a thieno [2, 3-d] pyrimidin-4-one scaffold via regioselective alkylation reactions. Journal of Combinatorial Chemistry 11 (3):508-514

Author Biographies

Ibragim R. Askarov, *Andijan State University*

Professor of the Department of Chemistry, Doctor of Chemistry, Honored Inventor of Uzbekistan, Chairman of the TABOBAT Academy of Uzbekistan

Haji Akber Aisa, *Xinjiang Physical and Chemical Technical Institute of the Chinese Academy of Sciences*

Professor of The Key Laboratory of Plant Resources and Chemistry of Arid Zone and State Key Laboratory Basis of Xinjiang Indigenous Medicinal Plants Resource Utilization

Khurshed A. Bozorov, *Samarkand State University*

Professor of the Department of Organic Synthesis and Bioorganic Chemistry, Doctor of Chemical Sciences

Jiangyu Zhao, *Xinjiang Technical Institute of Physics and Chemistry, Chinese Academy of Sciences*

Professor

Azizbek O. Nasrullaev, *Samarkand State University*

Associate Professor of the Department of Organic Synthesis and Bioorganic Chemistry

Zarifa I. Murtazaeva*, Samarkand State University*

Basic doctoral student of the Department of Organic Synthesis and Bioorganic Chemistry