УДК 547.796.1 + 547.791.9

СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ РЯДА ТИАЗОЛОПИРИМИДИНА

© 2020 г. Н. О. Василькова*, А. В. Никулин, А. П. Кривенько

ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского» (СГУ), Институт химии, 410012, Россия, г. Саратов, ул. Астраханская 83, корп. 1
**e-mail: vasilkovano@mail.ru*

Поступила в редакцию 14 января 2020 г.
После доработки 24 марта 2020 г.
Принята к публикации 24 марта 2020 г.

При трехкомпонентной конденсации ароматических альдегидов с этилацетоацетатом и 1,3-тиазол-2-амином, в зависимости от природы и положения заместителей в бензольном кольце альдегидной компоненты, реакции протекают как азоциклизация с образованием тиазолопиримидинкарбоксилатов, гидроксиитиазолопиримидинкарбоксилатов, либо как О-гетероциклизация с образованием хроменкарбоксилата. Реакции осуществляли при ультразвуковой активации в растворе *i*-PrOH при 20°C. Строение синтезированных соединений установлено с привлечением методов одномерной и двумерной спектроскопии ЯМР, ИК спектров. Представлены вероятные схемы образования продуктов реакций.

Ключевые слова: трехкомпонентная конденсация, ультразвуковая активация, тиазолопиримидины, этилацетоацетат, ароматические альдегиды, 1,3-тиазол-2-амин, ЯМР, ИК спектры.

DOI: 10.31857/S051474922006004X

Тиазолопиримидины являются гетероциклическими аналогами пуриновых оснований и обладают широким спектром фармакологической активности [1–6], что предопределяет постановку исследований по синтезу новых соединений этого ряда, в том числе и потенциально биологически активных.

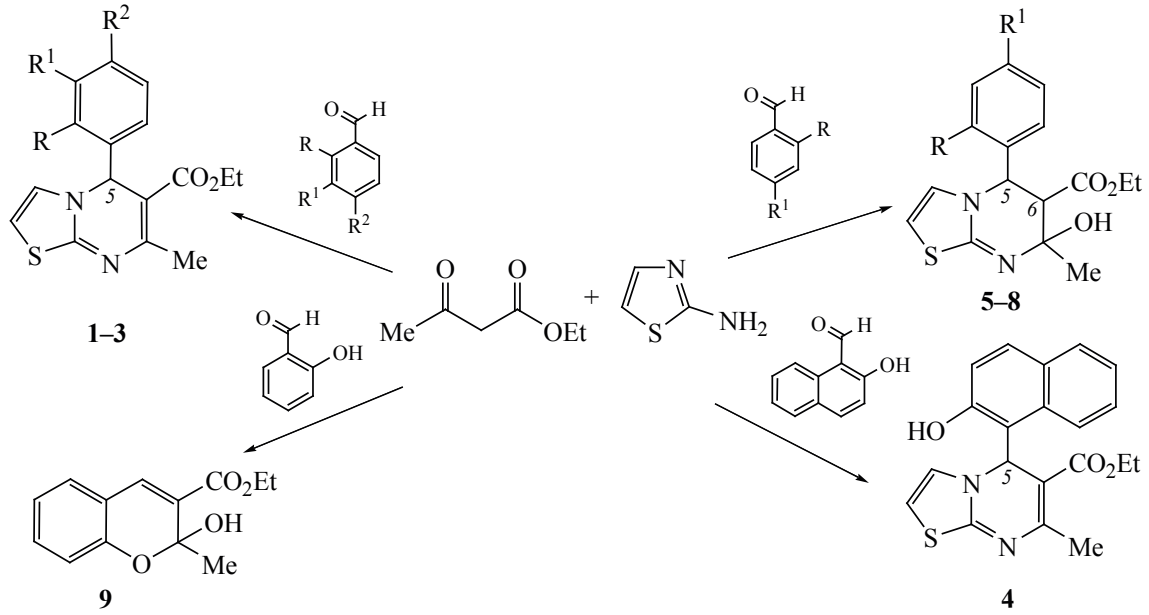
Одним из современных подходов к получению тиазолопиримидинов являются мультикомпонентные сонохимические реакции, удовлетворяющие принципам «зеленой химии» (экологичность, экономичность, эффективность). Представлены данные по трехкомпонентному синтезу арилзамещенных тиазолопиримидинкарбоксилатов [7–9], в том числе в условиях УЗ-активации. Однако закономерности этих реакций, обусловленных различными по природе и положению заместителями в бензольном кольце альдегидной компоненты, не приводятся.

Нами изучена трехкомпонентная конденсация ароматических альдегидов, этилацетоацетата, 1,3-тиазол-2-амина. В качестве альдегидной компоненты выбраны бензальдегид и его замещенные (2-метил-, 2-нитро-, 2-гидрокси-, 2-хлор-, 4-хлор-, 4-бром-, 3-метокси-4-гидроксибензальдегиды, 2-гидроксинафталинкарбальдегид). Реакции осуществляли при УЗ-активации в растворе изопропилового спирта при 20°C и эквимольном соотношении реагентов.

Положение заместителя в бензальдегиде оказывает определяющее влияние на направление реакций, которые привели при использовании бензальдегида, 2-хлор-, 3-метокси-4-гидроксибензальдегида, 2-гидроксинафталинкарбальдегида к образованию тиазолопиримидинкарбоксилатов **1–4** и гидроксизамещенных систем **5–8** (в случае 2-нитро-, 2-метил-, 4-хлор-, 4-бромбензальдегидов), либо хроменкарбоксилатов **9** (схема 1).

Состав и строение полученных соединений (соединения **1**, **2**, **9** описаны ранее [7–10]) установлены на основе элементного анализа и подтверж-

Схема 1.



R = R¹ = R² = H (**1**); R= Cl, R¹ = R² = H (**2**); R = H, R¹ = OCH_3, R² = OH (**3**); R = NO_2, R¹ = H (**5**); R = CH_3, R¹ = H (**6**); R = H, R¹ = Cl (**7**); R = H, R¹ = Br (**8**).

дены методиками одномерной и двумерной спектроскопии ЯМР, данными ИК спектров.

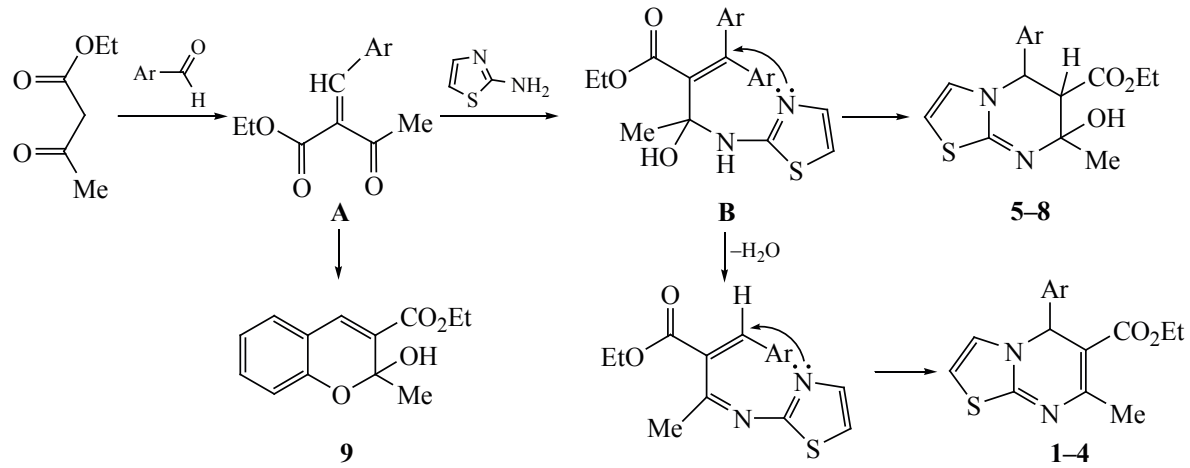
В спектре ЯМР ^{1}H тиазолопиримидинкарбоксилатов **1–4** присутствуют сигналы протонов H^5 с (6.13–6.15 м.д.), групп $C\underline{H}_2CH_3$ м (3.60–4.17 м.д.), $CH_2C\underline{H}_3$ т (1.11–1.30 м.д.), CH_3 с (1.75–2.28 м.д.). ИК спектры характеризуются полосами валентных колебаний связей C=C (1650–1723 см$^{-1}$), C=N (1500–1646 см$^{-1}$), метильной (2869–2951 см$^{-1}$), карбонильной (1700–1790 см$^{-1}$) групп.

В спектре ЯМР ^{1}H гидрокситиазолопиримидинкарбоксилатов **5–8** ключевыми являются сигналы протонов: H^5 д (4.04–6.41 м.д.), H^6 д (2.47–4.49 м.д.), и групп: OH с (1.16–2.15 м.д.), $C\underline{H}_2CH_3$ м (3.82–4.18 м.д.), $CH_2C\underline{H}_3$ т (0.90–1.13 м.д.). Особенностью гидрокситиазолопиримидинкарбоксилатов **5**, **8** является удвоение сигналов протонов H^5 (д, 5.41–6.27 м.д.; д, 5.56–6.41 м.д.), H^6 (д, 3.94–4.35 м.д.; д, 4.04–4.49 м.д.), гидроксильной (с, 1.16–1.67 м.д.; с, 2.15–2.30 м.д.), $C\underline{H}_2CH_3$ (м, 4.02–4.08 м.д.; м, 4.07–4.20 м.д.) групп, что свидетельствует о их существовании в форме 2 диастереомеров. В молекулах имеются по 3 асимметрических центра (C^5, C^6, C^7), что предопределяет возможность существования 8 оптически активных форм и 3 рацематов. Кросс-пики в спектре HSQC ^{1}H/^{13}C соединения **5** позволили однозначно отнести атомы водорода к sp^3- и sp^2-гибридным атомам углерода.

При введении в реакцию салицилового альдегида выделен безазотистый продукт этил-2-гидрокси-2-метил-2*H*-хромен-3-карбоксилат (**9**) [10].

Вероятный путь формирования продуктов реакций (схема 2) можно представить через первоначальную конденсацию альдегида и этилацетоацетата с образованием α,β-непредельного кетона **A**, его дальнейшее взаимодействие с 1,3-тиазол-2-амином с возникновением гемаминола типа **B**. Внутримолекулярная азоциклизация последнего приводит к гидроксизамещенным системам **5–8**, чему способствуют наличие электроноакцепторных групп в альдегиде и пространственный эффект метильного заместителя. Образование соединений **1–4** предполагает конкурирующую дегидратацию интермедиата **B** с последующей азоциклизацией. В случае салицилового альдегида из-за пространственной близости гидроксильной группы в *орто*-положении бензольного кольца и карбонильной группы ацетильного фрагмента в интермедиате **A** протекает *O*-гетероциклизация.

Схема 2.



Ar = C_6H_5 (**1**), (2-Cl)C_6H_4 (**2**), (4-OH, 3-OCH_3)C_6H_3 (**3**), (2-OH)$C_{10}H_6$ (**4**), (2-NO_2)C_6H_4 (**5**), (2-CH_3)C_6H_4 (**6**), (4-Cl)C_6H_4 (**7**), (4-Br)C_6H_4 (**8**), (4-OH)C_6H_4(2-OH) (**9**).

Меньшая нуклеофильность гидрокильной группы 2-гидроксинафталинкарбальдегида (в отличие от салицилового альдегида) вследствие увеличения цепи сопряжения способствует азоциклизации.

Таким образом, получены новые соединения ряда тиазолопиримидинкарбоксилатов и данные о влиянии строения карбонильной компоненты на направление трехкомпонентной конденсации ароматический альдегид – этилацетоацетат – 1,3-тиазоло-2-амин.

Среди полученных веществ выделены соединения с выраженной цитотоксической активностью в отношении клеточной культуры HeLa, перспективные для дальнейших исследований [11].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на Фурье-спектрометре ФСМ 1201 (Россия) в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^{1}H, HSQC ^{1}H/^{13}C записаны на спектрометре Varian (США) 400 МГц (400 МГц – ^{1}H) в $CDCl_3$, ацетоне-d_6, ДМСО-d_6, внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе VarioMICROcube (Германия). Температуру плавления определяли в открытом капилляре. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ; пластины Silufol UV-254, проявляли в УФ-свете и парах йода; элюент – гексан–этилацетат–хлороформ, 2:2:1. Реакцию проводили в УЗ-ванне УЗВ-2.8 (Россия) с ультразвуковой мощностью 230 Вт, мощностью нагрева 130 Вт, частотой ультразвукового сигнала 35 кГц.

Используемые реактивы:

1,3-Тиазол-2-амин. Товарный продукт квалификации «ХЧ».

Этилацетоацетат. Товарный продукт квалификации «Ч».

Бензальдегид. Товарный продукт квалификации «Ч».

2-Метилбензальдегид. Товарный продукт квалификации «ХЧ».

2-Нитробензальдегид. Товарный продукт квалификации «ХЧ».

2-Гидроксибензальдегид. Товарный продукт квалификации «ХЧ».

2-Хлорбензальдегид. Товарный продукт квалификации «ХЧ».

4-Хлорбензальдегид. Товарный продукт квалификации «ХЧ».

4-Бромбензальдегид. Товарный продукт квалификации «ХЧ».

3-Метокси-4-гидроксибензальдегид. Товарный продукт квалификации «ХЧ».

2-Гидроксинафталинкарбальдегид. Товарный продукт квалификации «ХЧ».

Изопропанол. Товарный продукт квалификации «Ч».

Соединения 1–9 (*общая методика*). Эквимольное количество этилацетоацетата (3 ммоль), ароматического альдегида (3 ммоль) и 1,3-тиазол-2-амина (3 ммоль) растворяли в 3 мл изопропилового спирта и выдерживали 120–180 мин в ультразвуковой ванне при 20°C. Выпавшие кристаллы промывали 3 порциями изопропилового спирта по 20 мл, сушили на воздухе.

Этил-7-метил-5-фенил-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат (1). Выход 0.15 г (34%). Кристаллы бежевого цвета, т.пл. 98–100°C, $C_{16}H_{16}N_2O_2S$, описано ранее [7–9].

Этил-7-метил-5-(2-хлорфенил)-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат (2). Выход 0.42 г (42%). Кристаллы желтого цвета, т.пл. 105–107°C, $C_{16}H_{15}ClN_2O_2S$, описано ранее [8, 9].

Этил-5-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-7-метил-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат (3). Выход 0.49 г (48%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 177–179°C. ИК спектр (KBr), ν, см$^{-1}$: 3204 (OH), 2899 (CH_3), 2820 (OCH_3), 1700 (C=O), 1654 (C=C), 1500 (C=N), 1594–1606 (C_6H_3). Спектр ЯМР ^{1}H (ацетон-d_6), δ, м.д.: 1.14 т (3H, $C\underline{H}_3CH_2$, *J* 12.0 Гц), 2.28 с (3H, CH_3), 2.49 с (3H, OCH_3), 3.91–4.03 м (2H, $CH_3C\underline{H}_2$), 6.13 с (1H, H^5), 6.59–6.70 м (3H$_{аром}$), 6.69 д (1H, H^2, *J* 4.0 Гц), 7.18 д (1H, H^3, *J* 4.0 Гц), 9.04 с (1H, OH). Найдено, %: C 58.90; H 5.61; N 8.39. $C_{17}H_{18}N_2O_4S$. Вычислено, %: C 58.96; H 5.20; N 8.09.

Этил-5-(2-гидроксинафтил)-7-метил-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат (4). Выход 0.52 г (47%), Кристаллы коричневого цвета, т.пл. 123–126°C. ИК спектр (KBr), ν, см$^{-1}$: 3210 (OH), 2899 (CH_3), 1704 (C=O), 1650 (C=C), 1501 (C=N), 1595–1610 ($C_{10}H_6$). Спектр ЯМР ^{1}H (ацетон-d_6), δ, м.д.: 1.30 т (3H, $C\underline{H}_3CH_2$, *J* 12.0 Гц), 1.75 с (3H, CH_3), 3.60–3.79 м (2H, $C\underline{H}_2CH_3$), 6.15 с (1H, H^5), 6.49 д (1H, H^2, *J* 4.0 Гц), 7.10 д (1H, H^3, *J* 4.0 Гц), 6.58–7.19 м (3H$_{аром}$), 8.00 с (1H, OH). Найдено, %: C 65.75; H 4.65; N 7.17. $C_{20}H_{18}N_2O_3S$. Вычислено, %: C 65.57; H 4.92; N 7.65.

Этил-5-(2-нитрофенил)-7-гидрокси-7-метил-5*H*-6*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат (5). Выход 0.28 г (26%). Кристаллы желтого цвета, т.пл. 127–128°C. ИК спектр (KBr), ν, см$^{-1}$: 3100 (OH), 2900 (CH_3), 1700 (C=O), 1600 (C=C), 1590–1608 (C_6H_4), 1550–1575 $\nu_{as}(NO_2)$; 1230–1290 $\nu_s(NO_2)$. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.03, 1.13 т (3H, $CH_2C\underline{H}_3$, *J* 12.0 Гц), 1.16, 2.15 с (1H, OH), 2.44 с (3H, CH_3), 4.02–4.08, 4.10–4.20 м (2H, $C\underline{H}_2CH_3$), 4.26, 4.45 д (1H, H^6, *J* 8.0 Гц), 6.05, 6.33 д (1H, H^5, *J* 8.0 Гц), 6.45–8.08 м (6H, H^2, H^3, H$_{аром}$). Спектр ЯМР HSQC ^{1}H/^{13}C, м.д./м.д.: 1.03/13.54, 1.13/13.56 ($CH_2C\underline{H}_3/CH_2\underline{C}H_3$), 2.44/27.94 ($C\underline{H}_3/\underline{C}H_3$), 4.01/61.58, 4.18/62.19 ($C\underline{H}_2CH_3/\underline{C}H_2CH_3$), 4.26/62.32, 4.45/60.29 (H^6/C^6), 6.05/55.32, 6.33/53.35 (H^5/C^5). Найдено, %: C 52.71; H 4.92; N 11.77. $C_{16}H_{17}N_3O_5S$. Вычислено, %: C 52.89; H 4.68; N 11.57.

Этил-5-(2-метилфенил)-7-метил-7-гидрокси-5*H*-6*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат (6). Выход 0.35 г (35%). Кристаллы бежевого цвета, т.пл. 131–132°C. ИК спектр (KBr), ν, см$^{-1}$: 3099 (OH), 2880 (CH_3), 1700 (C=O), 1606 (C=C), 1600–1615 (C_6H_4), 1500 (C=N). Спектр ЯМР ^{1}H (ацетон-d_6), δ, м.д.: 0.90 т (3H, $C\underline{H}_3CH_2$, *J* 20.0 Гц), 1.98 с (1H, OH), 2.25 с (3H, CH_3), 2.47 д (1H, H^6, *J* 8.0 Гц), 3.68 с (3H, CH_3–C_6H_4), 4.04 д (1H, H^5, *J* 8.0 Гц), 3.82–3.88 м (2H, $C\underline{H}_2CH_3$), 6.57–7.30 м (4H$_{аром}$), 6.59 д (1H, H^2, *J* 4.0 Гц), 6.96 д (1H, H^3, *J* 4.0 Гц). Спектр ЯМР HSQC ^{1}H/^{13}C, м.д./м.д.: 0.90/13.80 ($CH_2C\underline{H}_3/CH_2\underline{C}H_3$), 2.25/29.74 ($C\underline{H}_3/\underline{C}H_3$), 2.47/39.90 (H^6/C^6), 3.68/55.34 ($C\underline{H}_3$–$C_6H_4/\underline{C}H_3$–C_6H_4), 3.85/61.25 ($C\underline{H}_2CH_3/\underline{C}H_2CH_3$), 4.04/65.61 (H^5/C^5). Найдено, %: C 61.54; H 6.10; N 8.32. $C_{17}H_{20}N_2O_3S$. Вычислено, %: C 61.44; H 6.02; N 8.78.

Этил-5-(4-хлорфенил)-7-гидрокси-7-метил-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат (7). Выход 0.38 г (41%). Кристаллы желтого цвета, т.пл. 117–119°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2970 (CH_3), 1700 (C=O), 1609 (C=C), 1599-1615 (C_6H_4), 1510 (C=N). Спектр ЯМР ^{1}H (ацетон-d_6), δ, м.д. Фурье-спектрометре ФСМ 1201: 1.12 т (3H, $CH_2C\underline{H}_3$, *J* 12.0 Гц), 1.64 с (1H, OH), 2.39 с (3H, CH_3), 4.01–4.13 м (2H, $C\underline{H}_2CH_3$), 4.17 д (1H, H^6, *J* 4.0 Гц), 5.95 д (1H, H^5, *J* 4.0 Гц), 6.45 д (1H, H^2, *J* 4.0 Гц), 7.05 д (1H, H^3, *J* 4.0 Гц), 7.19–7.40 м (4H$_{аром}$). Спектр ЯМР HSQC ^{1}H/^{13}C, м.д./м.д.: 1.12/13.39 ($C\underline{H}_3CH_2/\underline{C}H_3CH_2$), 2.39/24.41 ($C\underline{H}_3/\underline{C}H_3$), 4.07/61.45 ($C\underline{H}_2CH_3/\underline{C}H_2CH_3$), 4.17/61.53 (H^6/C^6), 5.95/54.78

(H^5/C^5). Найдено, %: C 54.39; H 4.48; N 8.37. $C_{16}H_{17}ClN_2O_3S$. Вычислено, %: C 54.47; H 4.82; N 7.94.

Этил-5-(4-бромфенил)-7-гидрокси-7-метил-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат (8). Выход 0.37 г (43%). Кристаллы коричневого цвета, т.пл. 125–127°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2935 (CH_3), 1712 (C=O), 1622 (C=C), 1589–1604 (C_6H_4), 1499 (C=N). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.13 т (3H, $CH_2C\underline{H}_3$, *J* 12.0 Гц), 1.67, 2.30 с (1H, OH), 2.18 с (3H, CH_3), 3.94, 4.04 д (1H, H^6, *J* 8.0 Гц), 4.02–4.07, 4.09–4.14 м (2H, $C\underline{H}_2CH_3$), 5.41, 5.56 д (1H, H^5, *J* 12.0 Гц), 6.48 д (1H, H^2), 6.79–7.44 м ($4H_{аром}$), 7.07 д (1H, H^3, *J* 4.0 Гц). Найдено, %: C 48.65; H 3.95; N 7.38; $C_{16}H_{17}BrN_2O_3S$. Вычислено, %: C 48.36; H 4.28; N 7.05.

Этил-2-гидрокси-2-метил-2*H*-хромен-3-карбоксилат (9). Выход 0.08 г (22%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 111–113°C, $C_{13}H_{14}O_4$, описано ранее [10].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфикта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hawas U.W., Al-Omar M.A., Amr A.G.E., Hammam A.El-F.G. *Arab. J. Chem*. **2012**, *5*, 509–551. doi 10.1016/j.arabjc.2010.09.019
2. Duval R., Kolb S., Braud E., Genest C. *J. Comb. Chem*. **2009**, *11*, 947–950. doi 10.1021/cc900140f
3. Moty S.G.A., Hussein M.A., Aziz S.A.A., Abou-Salim M.A. *Saudi Pharm. J*. **2016**, *24*, 119–132. doi 10.1016/j.jsps.2013.12.016
4. Youssef M.M., Amin M.A. *Molecules*. **2012**, *17*, 9652–9667. doi 10.3390/molecules17089652
5. Hassan G.S., El-Messery S.M., Abbas A. *Bioorg. Chem*. **2017**, *74*, 41–52. doi 10.1016/j.bioorg.2017.07.008
6. Khalilpour A., Asghari S., Pourshab M. *Chem. Biodivers*. **2019**, *16*, 5, e1800563. doi 10.1002/cbdv.201800563
7. Batool I., Saeed A., Qureshi I., Kalsoom S., Razzaq A. *Res. Chem. Intermed*. **2016**, *42*, 1139–1163. doi 10.1007/s11164-015-2078-2
8. Tan S.H., Chuah T.S., Chia P.W. *J. Korean Chem. Soc*. **2016**, *60*, 245–250. doi 10.5012/jkcs.2016.60.4.245
9. Meshram H.M., Sanjeeva Kumar A., Santosh Kumar G., Swetha A., Chennakesava Reddy B., Ramesh P. *Der Pharma Chem*. **2012**, *4*, 956–960.
10. Dai L.Z., Shi Y. L., Zhao G.L., Shi M. *Chem. Eur. J*. **2007**, *13*, 3701–3706. doi 10.1002/chem.200601033
11. Васильева Е.С., Бурыгин Г.Л., Кривенько А.П. *Материалы III Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений»*. Уфа. **2018**, 25–27.

Synthesis and Structure of Compounds of Thiazolopyrimidine Series

N. O. Vasilkova*, A. V. Nikulin, and A. P. Krivenko

Saratov National Research State University named after N.G. Chernyshevsky, Institute of Chemistry, 410012, Russia, Saratov, ul. Astrakhanskaya 83, korp. 1
**e-mail: vasilkovano@mail.ru*

Received January 14, 2020; revised March 24, 2020; accepted March 24, 2020

During the three-component condensation of aromatic aldehydes with ethyl acetoacetate and 1,3-thiazole-2-amine, depending on the nature and position of the substituents in the benzene ring of the aldehyde component, the reactions proceed as azocyclization with the formation of thiazolopyrimidine carboxylates, hydroxyisolopyrimidine carboxylates, or as c-chromate. Reactions were carried out upon ultrasonic activation in *i*-PrOH solution, at 20°C. The structure of the synthesized compounds was established using the methods of one-dimensional and two-dimensional NMR spectroscopy, IR spectra. Probable schemes for the formation of reaction products are presented.

Keywords: three-component condensation, ultrasonic activation, thiazolopyrimidines, ethyl acetoacetate, aromatic aldehydes, 1,3-thiazole-2-amine, NMR, IR spectra