

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра органической и
биоорганической химии

**«Синтез функционально замещенных тиазолопиримидинов и
тиадиазолохиназололинов»**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ
РАБОТЫ

студента 4 курса 412 группы
направления 04.03.01 "Химия"

Института Химии

Шокина Алексея Александровича

Научный руководитель

к.х.н., доцент

Н.О. Василькова

Зав. кафедрой органической и биоорганической химии

д.х.н., профессор

О.В. Федотова

Саратов 2021 год

Введение

Конденсированные гетероциклические системы постоянно привлекают внимание химиков и фармакологов. В последние годы среди конденсированных пиримидинов и его производных выявлена разнообразная биологическую активность. Так, тиазолопиримидины и тиadiaзолопиримидины могут быть использованы в качестве сильнодействующего и селективного противоопухолевого агента, противовоспалительного, антигипертензивного, антимикробного, противовирусного, антиоксидантного, анальгетического средства, ингибитора цитомегаловируса человека, ингибитора TRPV1, анти-HSV-1 и другие виды активности [1-3].

В настоящее время для построения тиазоло(тиadiaзоло)пиримидинового и хинозалинового фрагмента широко используются двух- и трехкомпонентной конденсации в различных условиях. В качестве исходных веществ при этом используются карбонильные компоненты (халконы, ароматические альдегиды, кетоны), аминоказолы (замещенные аминотиазолы, аминотиадиазолы), пиримидинтионы и тд.

Поэтому целью настоящей работы является синтез функционально замещенных тиазоло- и тиadiaзолопиримидинов(хинозалинов), установление строения полученных соединений и прогнозирование возможной биологической активности синтезированных соединений.

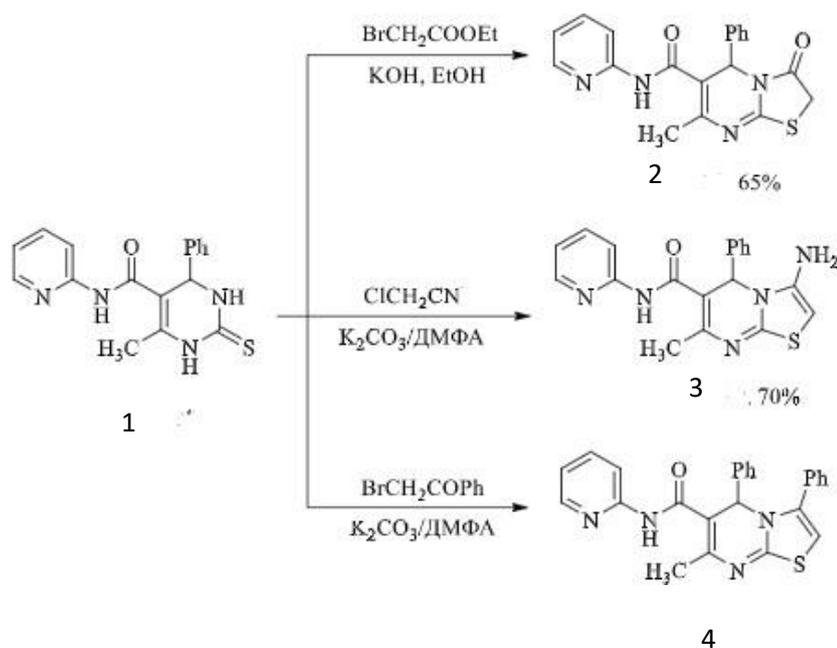
Литературный обзор

1.1 Синтез тиазолопиримидинов

В органической химии производные тиазолопиримидина и его синтезированных аналогов постоянно находятся в поле зрения исследователей, что обусловлено их огромной широкой практической полезностью, а прежде всего разнообразными видами биологической активности.

Основными способами синтеза тиазолопиримидинов являются двух- и трехкомпонентная конденсация, при этом используются различные карбонильные соединения, аминирующие агенты и условия (например, нагревание в присутствии катализатора/ растворителя, микроволновая или ультразвуковая активация).

В зависимости от используемого реагента получают разные тиазолопиримидины, которые отличаются заместителями в 3-ем положении тиазолидинового цикла:



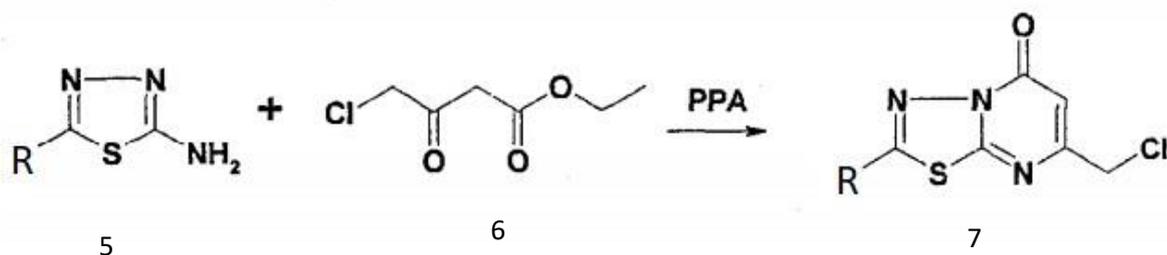
Синтез тиадiazолопиримидинов

Существуют два общепринятых классических метода синтеза замещенных тиадиазоло[3,2-*b*]хиназолинов. Первый способ включает построение хиназолинового цикла с использованием аминотиадиазола в качестве исходного соединения.

Второй метод синтеза включает построение тиадиазольного кольца с использованием хиназолинового кольца в качестве исходного соединения.

В большинстве случаев в органическом синтезе галогенсодержащие соединения представляют собой ключевые препараты в синтезе различных классов новых веществ.

Реакция 2-амино-5-*R*-1,3,4-тиадиазола (5) с 4-хлороацетоуксусным эфиром (6) при температуре 40-50 °С в ПФК (так как аминотиадиазол хорошо растворяется в ПФК) привела к получению 2-бром-7-хлорметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин (7) с хорошим выходом (55,7%).



Строение (7) было подтверждено ИК-, Масс-, ЯМР-спектроскопией и элементным анализом. В ИК-спектре присутствует полоса поглощения при 1719 см⁻¹ обусловленная валентными колебаниями С=О, что свидетельствует о наличии карбоксильной группы.

Обсуждение результатов

Целью настоящей работы явился синтез функционально замещенных тиазоло- и тиадиазолопиримидинов(хинозалинов), установление строения полученных соединений и прогнозирование возможной биологической активности синтезированных соединений.

При этом ставились следующие задачи:

- Синтез функционально замещенных тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилатов и 1,3,4-тиадиазоло[2,3-б]хиназолинкарбоксилатов.
- Установление строения полученных соединений спектральными методами (ИК-спектроскопия, ЯМР – спектроскопия).
- Предложить возможную схему протекания реакции.
- Прогноз возможной биоактивности синтезированного соединений

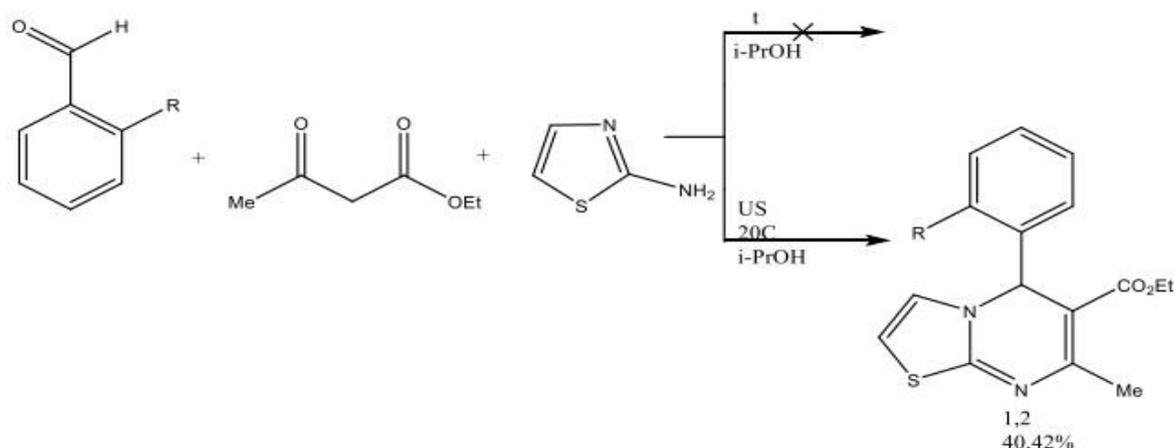
2.1. Трехкомпонентная конденсация о-хлорбензальдегида, ацетоуксусного эфира и 2-аминотиазола

В органической химии производные тиазолопиримидина, аннелированных систем и их функционально замещенные аналоги постоянно находятся в поле зрения исследователей, что обусловлено их широкой практической полезностью, а также возможностями в плане их модификации.

Так ранее на кафедре была проведена реакция 2-аминотиазола, бензальдегида и ацетоуксусного эфира в условиях УЗ-активации (при этом был получен фенилтиазолопиримидинкарбоксилат **1**). В нашей работе в качестве альдегидной компоненты был выбран 2-хлорбензальдегид.

При кипячении эквимольных количеств реагентов 1,3-тиазол-2-амин - ацетоуксусного эфира – 2-хлорбензальдегида в растворе изопропилового спирта происходило сильное осмоление, только ультразвуковая активация способствовала успешному протеканию реакций. Реакция проводилась в

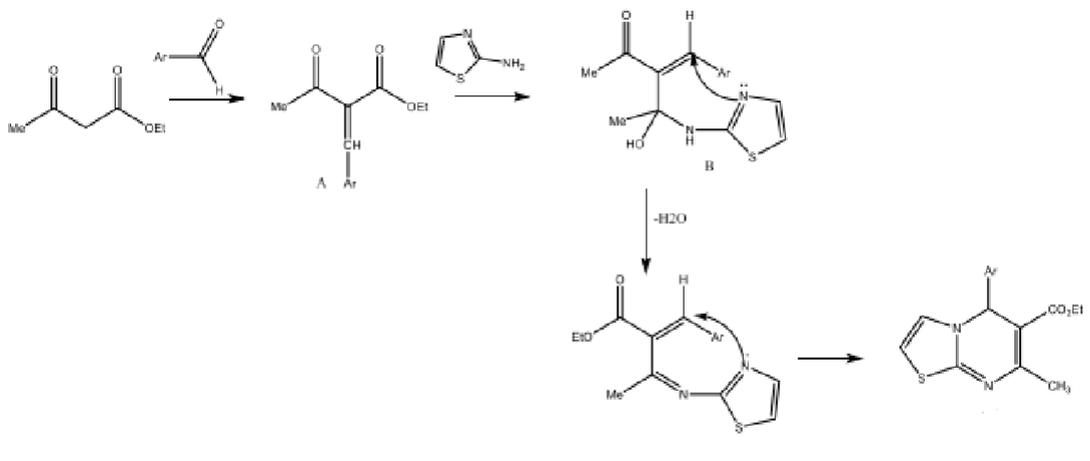
мягких условиях (20 °С, i-PrOH) и при этом получен этил 5-(2-хлорфенил)-7-метил-5Н-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилат **2** с выходом 42% .



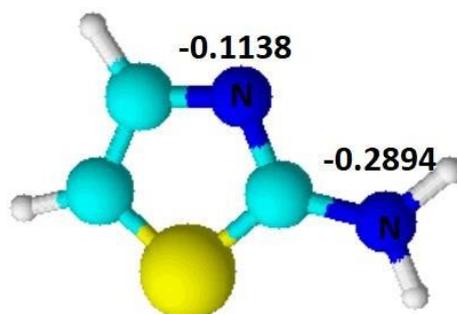
R = H (**1**); 2-Cl (**2**)

В ИК-спектрах соединения присутствуют полосы валентных колебаний связи C=C (1600-1615 см⁻¹), C=N (1510-1530 см⁻¹), метильной (2800-2830 см⁻¹), карбонильной (1700-1715 см⁻¹) групп, ароматического кольца (1590-1615 см⁻¹). В ЯМР ¹H спектре соединений **1,2** присутствуют сигналы протонов Н-5 (с, 6.45; 5.20 м.д.), Н-2 (д, 7.08; 6.78 м.д.), Н-3 (д, 7.38 м.д.), метильной (с, 2.17; 2.92 м.д.), CH₂CH₃ (м, 4.07-4.17; 3.80-4.10 м.д.), CH₂CH₃ (т, 1.11; 1.20 м.д.).

Вероятную схему образования продуктов реакции 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 образованием гемаминола типа **B**.



Расчет нуклеофильности экзо- и эндоциклического атома N позволил подтвердить выбранный нами путь нашей реакции:

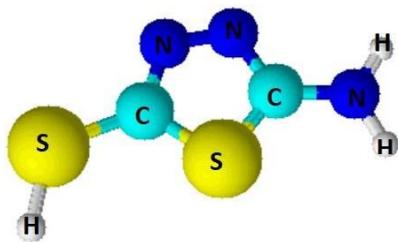


Квантово-химические расчеты в программе HyperChem полуэмпирическим методом pm3. Оптимизация геометрии 2-амино-1,3-тиазола показала, что более нуклеофильным центром является экзоциклический атом азота NH-группы, где величина отрицательного заряда выше, чем у эндоциклического атома азота.

2.2. Синтез тиадиазолохиназолинкарбоксилатов

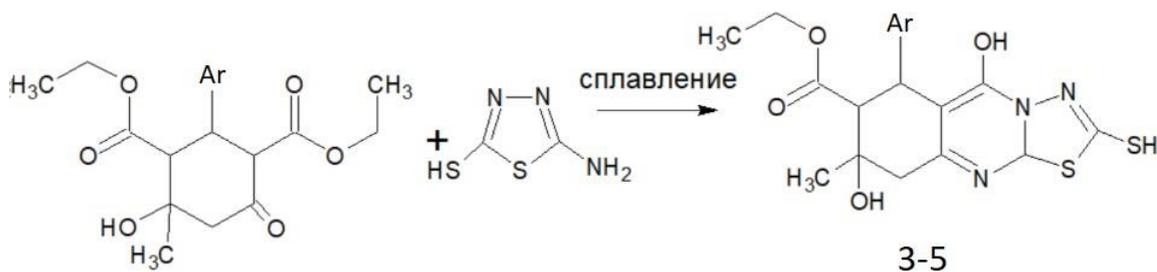
Для перехода к трициклическим системам нами получены тиадиазолохиназолинкарбоксилаты, которые можно например, получать на основе двухкомпонентной конденсации β -циклокетолов (которые легко получают из доступных исходных реагентов (ацетоуксусный эфир и ароматический альдегид) и 5-меркапто-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

Синтез тиадиазолохиназолинов является актуальным направлением в химии гетероциклических соединений, так как в литературе описано мало примеров использования 5-меркапто-1,3,4-тиадиазол-2-амин в реакциях конденсации и полученные на их основе гетероциклы содержат фармакоформные фрагменты и функциональные группы, которые помогут в дальнейшем позволять модифицировать тиадиазолохиназолиновый цикл. Особенностью выбранного аминирующего агента является наличие двух экзоциклических нуклеофильных центра (N- и S-нуклеофил), что позволит получать различные продукты конденсации.



Ранее в подобной двухкомпонентная конденсация проводилась при использовании 2-аминотиазола, однако реакция протекала 20 ч в среде этанола и низким выходом (~ 15%) [30].

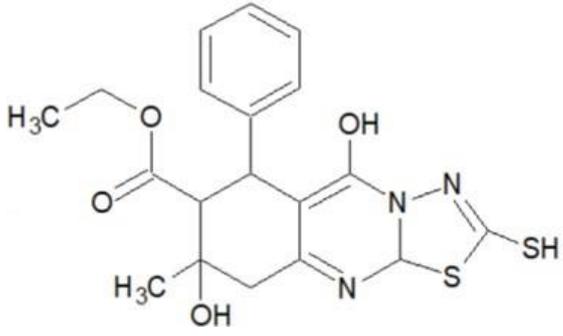
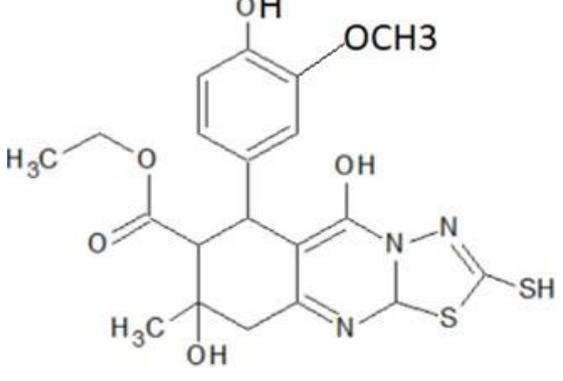
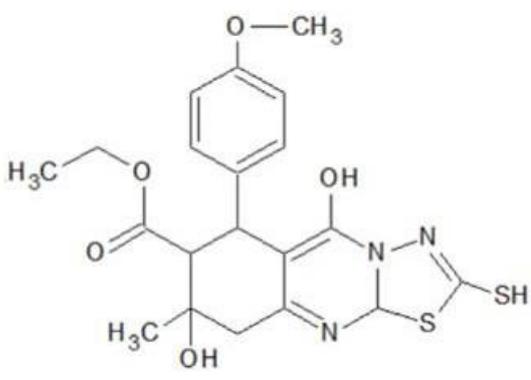
Замена аминирующего реагента на 5-меркапто-1,3,4-тиадиазол-2-амин позволила провести реакцию даже без использования УЗ-активации и провести реакцию при сплавлении реагирующих веществ.



Реакцию проводили при сплавлении эквимольного соотношения реагентов при температуре 160-170°C, средний выход составил 30 %

Состав полученного соединения установлен с помощью элементного анализа, а строение с помощью ИК-спектроскопии.

Данные элементного анализа и выходы представлены в таблице 1.

Вещество	Элементный анализ	Rf	Выход, %
	<p>Найдено, %:</p> <p>C 54.37, H 5,08, N 10,02, S 15,27</p> <p>$C_{19}H_{21}O_4N_3S_2$</p> <p>Вычислено, %:</p> <p>C 54.40, H 5,05, N 10,06, S 15.28</p>	0,712	38,2
	<p>Найдено, %: C 51.58, H 4,96, N 10,02, S 13,68</p> <p>$C_{20}H_{23}O_6N_3S_2$</p> <p>Вычислено, %:</p> <p>C 51.60 H 4,98 N 9,03 S 13,77</p>	0,697	27,4
	<p>Найдено, %: C 53.38, H 5,12, N 9,32, S 14,29</p> <p>$C_{20}H_{23}O_5N_3S_2$</p> <p>Вычислено, %:</p> <p>C 53.44 H 5,16 N 9,35 S 14,26</p>	0,723	21,1

В ИК-спектре полученных соединений 3-5 присутствуют полосы валентных колебаний групп: 1555 см^{-1} (C=N), 1612 см^{-1} (C=O), 2767 см^{-1} (SH),

2891-2939 cm^{-1} (CH_3CH_2), 3131 cm^{-1} ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 3346 cm^{-1} ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-OH}$), что подтверждает строение полученного продукта.

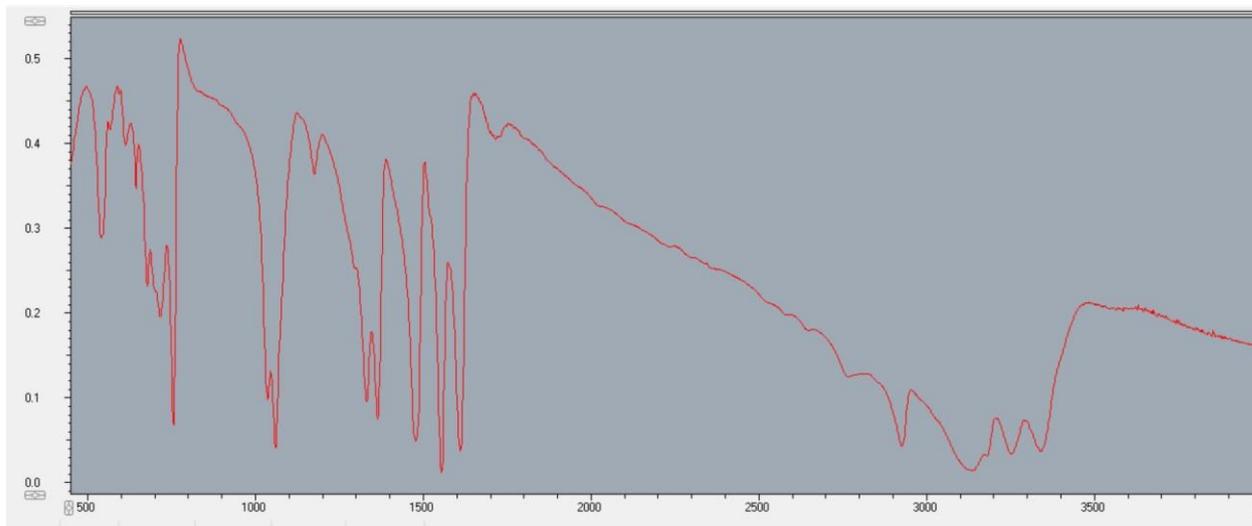
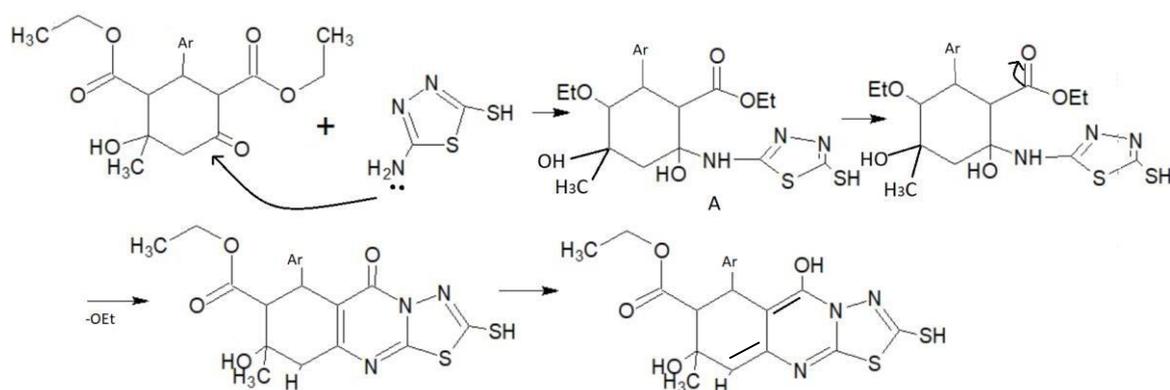


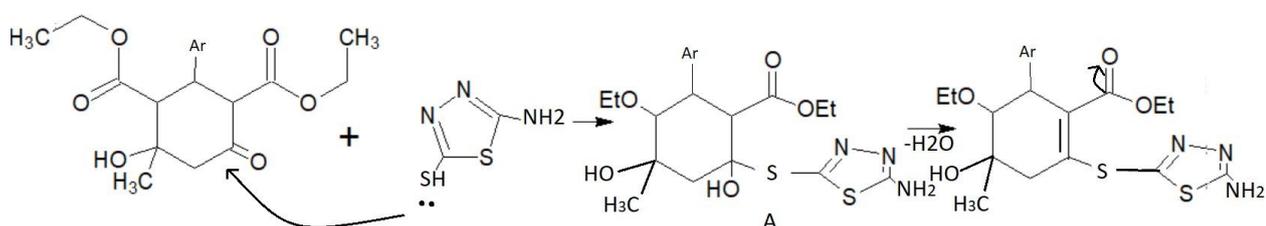
Рис. ИК-спектр этил-5,8-дигидрокси-8-метил-6-фенил -2-меркапто-[1,3,4]тиадиазоло [2,3-*b*]-хиназолинкарбоксилата (3).

Схему реакции можно представить как первоначальное нуклеофильное замещение аминогруппы меркаптотиадиазоламина с образованием аминола **A**, нуклеофильную атаку эндоциклического азота гетероцикла по карбонильному атому углерода сложноэфирной группы, дальнейшую циклизацию и енолизацию.

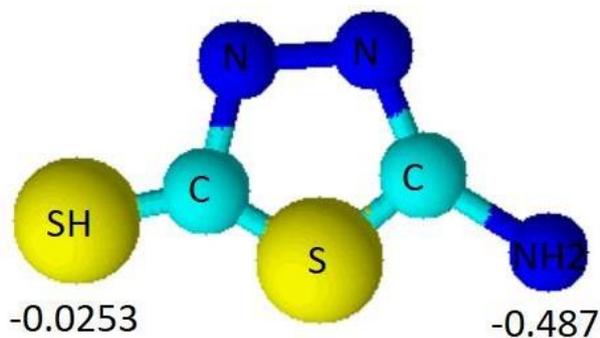


5-Меркапто-1,3,4-тиадиазол-2-амин имеет два экзоциклических нуклеофильных центра, а именно, может в реакциях нуклеофильного замещения выступать в качестве N- и S-нуклеофила.

Исходя из полученных продуктов, можно исключить S-нуклеофильное замещения, так как при этом реакция должна была привести к продукту другого строения.



Расчет нуклеофильности эндоциклического атома N и атома S тиольной группы, позволил подтвердить выбранный нами путь нашей реакции:



Выводы

1. Синтезированы трехкомпонентной конденсацией тиазолопиримидинкарбоксилаты и двухкомпонентной конденсацией ранее не известные этил-5,8-дигидрокси-8-метил-6-арил-2-меркапто-[1,3,4] тиadiaзол [2,3-b]-хиназолин-карбоксилаты.
2. Состав и строение полученных веществ установлены с помощью элементного анализа, ЯМР ^1H и ИК-спектроскопии.
3. В программе HYPERCHEM проведен квантово-химический расчёт остаточных зарядов на молекуле 2-амино-1,3-тиазола и 5-меркапто-1,3,4-тиadiaзол-2-аминa для предсказания реакционного центра в молекуле.
4. На основе строения полученных тиadiaзолохиназолинкарбоксилатов и квантово-механических расчетов сделан вывод о предпочтительном реакционном нуклеофильном центре (N- нуклеофил) в молекуле 5-меркапто-1,3,4-тиadiaзол-2-аминa.
5. Предложена возможная схема протекания реакций.
6. Предсказана биологическая активность синтезированных соединений с помощью интернет-ресурса PASSonline.