

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.
ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

Кафедра органической и биоорганической химии

**Синтез, строение и возможные пути образования замещенных
тиазолопиримидинов**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки 2 курса 251 группы

направления 04.04.01 – «Химия»

Института химии

Васильевой Екатерины Сергеевны

Научный руководитель

профессор, д.х.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

А.П.Кривенько

инициалы, фамилия

Зав. кафедрой

профессор, д.х.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

О.В.Федотова

инициалы, фамилия

Саратов 2019

Введение

Актуальность работы: В последнее время внимание ученых все больше привлекают конденсированные гетероциклические системы, обладающие широким спектром биологической активности. К таким соединениям, в частности, относятся тиазолопиримидины, среди которых найдены лекарственные препараты с анальгетическим, сосудорасширяющим, противоопухолевым, бактерицидным, антимикробным, успокаивающим действием.

В синтезе азолопиримидинов широко используется трехкомпонентная конденсация аминоказолов с карбонильными соединениями. В качестве аминокомпоненты применялись главным образом аминотри(тетр)азолы и значительно реже 1,3-тиазол-2-амин.

Цель работы: синтез тиазолопиримидинов на основе 1,3-тиазол-2-амина, ацетоуксусного эфира и ароматических альдегидов, изучение их строения, путей образования и биологической активности.

Основное содержание работы

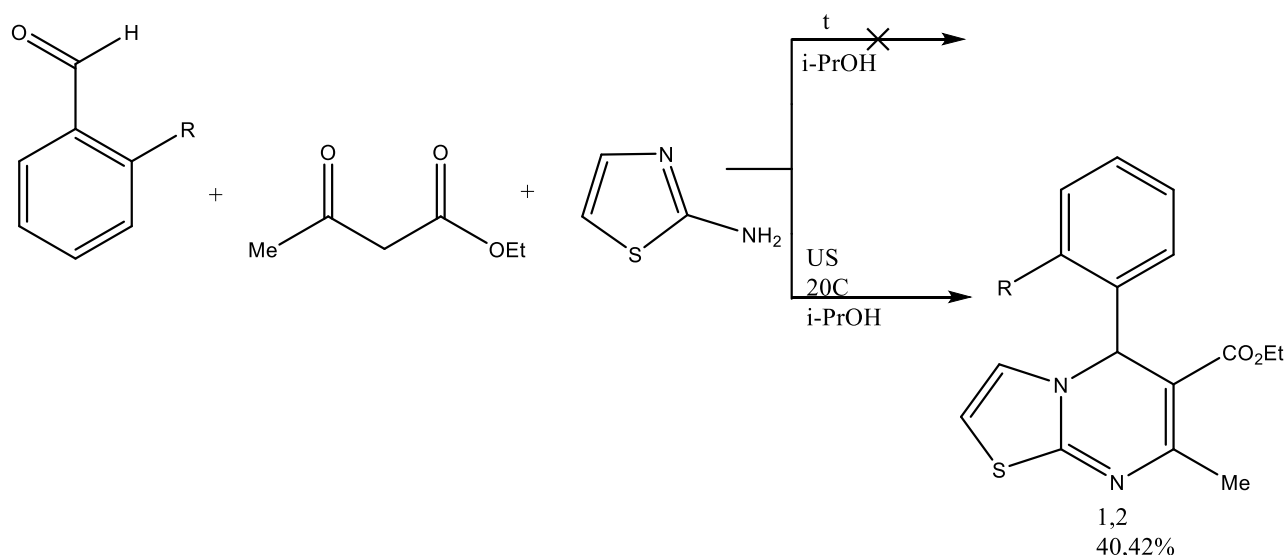
Целью работы явился синтез ранее неизвестных тиазолопиримидинкарбоксилатов на основе 1,3-тиазол-2-амин, ацетоуксусного эфира и ароматических альдегидов, изучение их строения, путей образования и биологической активности.

При этом ставились следующие задачи:

- синтез тиазолопиримидинов посредством трехкомпонентной конденсации ароматический альдегид-ацетоуксусный эфир-1,3-тиазол-2-амин;
- выявление влияния строения альдегидной компоненты на направление трехкомпонентной конденсации (гетеро)ароматический альдегид – ацетоуксусный эфир - 1,3-тиазол-2-амин;
- установление строения полученных веществ спектральными методами;
- изучение цитотоксической активности тиазолопиримидинкарбоксилатов.

1.1. Синтез тиазолопиримидинкарбоксилатов.

Авторами работы /9/ установлено, что при кипячении эквимольных количеств реагентов 1,3-тиазол-2-амин-ацетоуксусного эфира – бензальдегида (2-хлорбензальдегида) в растворе изопропилового спирта происходит сильное осмоление и только ультразвуковая активация способствовала успешному протеканию реакций. Ультразвуковая активация в мягких условиях (20 °C, i-PrOH) позволила получить тиазолопиримидины- этил 5-фенил-7-метил-5Н-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилат **(1)** и этил 5-(2-хлорфенил)-7-метил-5Н-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилат **(2)** с выходами 40 и 42% соответственно /9/.



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

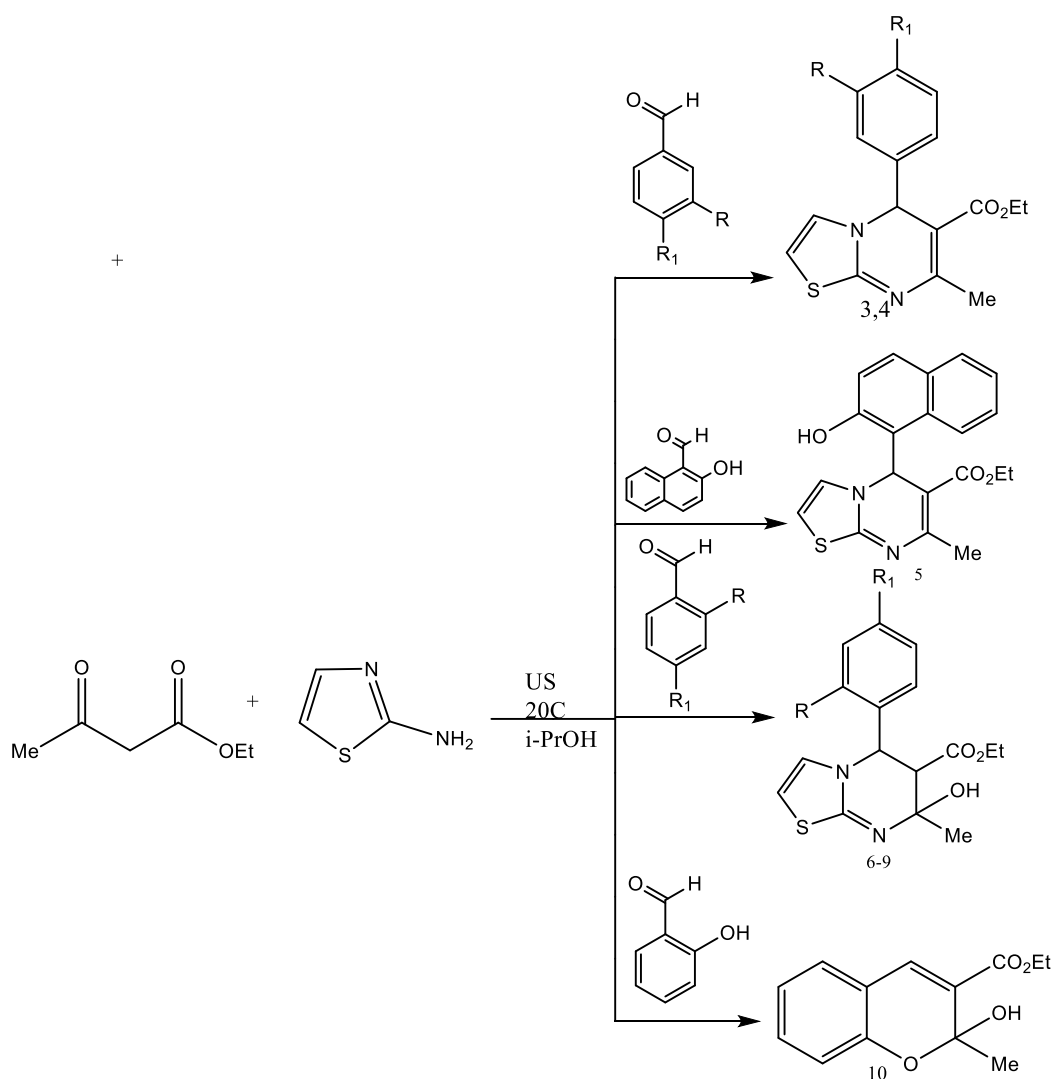
В ИК-спектрах соединений **1,2** присутствуют полосы валентных колебаний связи C=C (1600-1615 см⁻¹), C=N (1510-1530 см⁻¹), метильной (2800-2830 см⁻¹), карбонильной (1700-1715 см⁻¹) групп, ароматического кольца (1590-1615 см⁻¹). В ЯМР ¹H спектре соединений **1,2** присутствуют сигналы протонов Н-5 (с, 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.), ароматического кольца (м, 7.26-7.34; 7.27-7.35). В спектре ЯМР ¹³C соединения **1** выделены 4 сигнала sp³ гибридных атомов углерода С-5 (64.73 м.д.), метильной (30.96 м.д.), этильной (62.12 м.д.) групп и сигналы sp² гибридных атомов углерода С-6 (118.3 м.д.), С-7 (165.0 м.д.), тиазольного (106.5-165.9 м.д.) и бензольного (129.2-128.0 м.д.) колец /9/.

С целью синтеза новых представителей ряда тиазолопиримидинкарбоксилатов и выявления влияния строения альдегидной компоненты осуществлена трехкомпонентная конденсация альдегид - ацетоуксусный эфир - 1,3-тиазол-2-амин с использованием ароматических альдегидов, отличающиеся природой и положением замещающих групп (2-метил, 2-нитро, 2-гидрокси, 4-хлор, 4-бром, 3-метокси-4-гидрокси-, 3,4-диметоксибензальдегиды, 2-гидроксинафталнкарбальдегид), и гетероароматических альдегидов (5-нитротиофенкарбальдегид).

Реакции успешно протекают в описанных ранее условиях в растворе изопропилового спирта (20°C) в ультразвуковой ванне УЗВ-2.8, с ультразвуковой мощностью 230 Вт, мощностью нагрева 130 Вт, частотой ультразвукового сигнала 35 кГц.

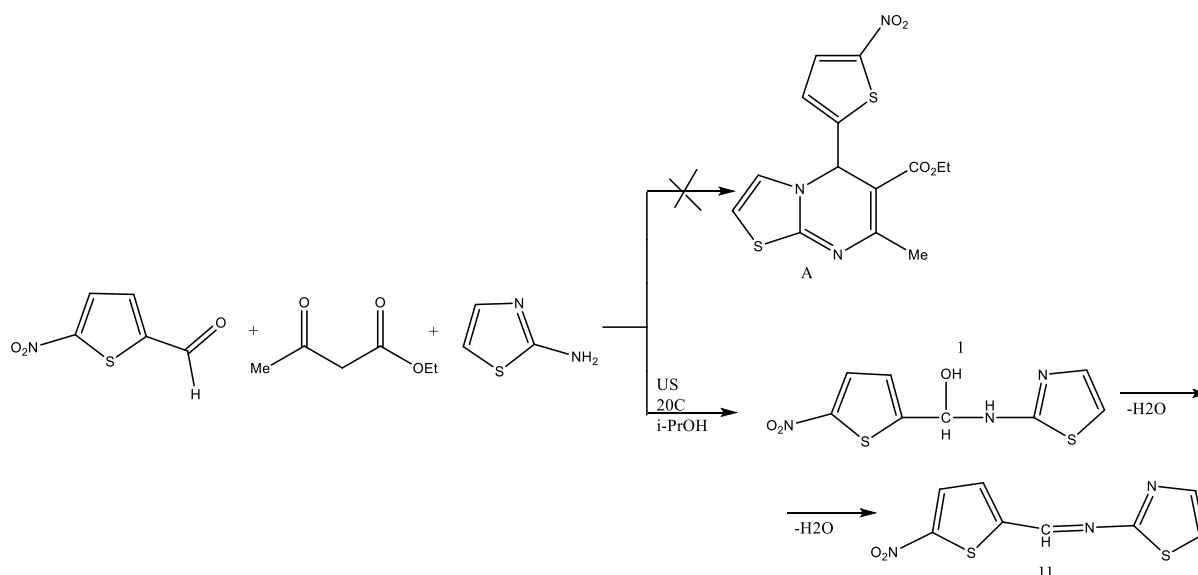
Так, при использовании 3-метокси-4-гидроксibenзальдегида, 3,4-диметоксибензальдегида, 2-гидроксинафталинкарбальдегида были получены ожидаемые этил 5-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-7-метил-5Н-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилат **(3)**, этил 5-(3,4-диметоксифенил)-7-метил-5Н-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилат **(4)**, этил 5-(о-гидроксинафтил)-7-метил-5Н-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилат **(5)** с выходами 41-48%.

Особенностью использования 2-нитро-, 2-метил-, 4-хлор-, 4-бромбензальдегидов является образование гидроксильированных систем - этил 5-(2-нитрофенил)-7-метил-7-гидрокси-5Н-6Н-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилата **(6)**, этил 5-(2-метилфенил)-7-метил-7-гидрокси-5Н-6Н-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилата **(7)**, этил 5-(4-хлорфенил)-7-метил-7-гидрокси-5Н-6Н-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилата **(8)**, этил 5-(4-бромфенил)-7-метил-7-гидрокси-5Н-6Н-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилата **(9)**. При замене альдегидной компоненты на салициловый альдегид происходит О-циклизация с образованием безазотистого соединения - этил 2-гидрокси-2-метил-2Н-хромен-3-карбоксилата **(10)**.



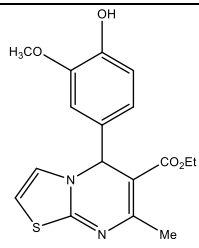
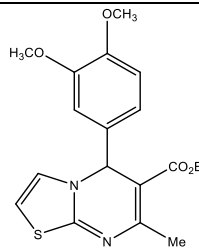
R=OCH₃, R₁=OH (3); R=R₁=OCH₃ (4); R=NO₂, R₁=H (6), R=CH₃, R₁=H (7); R=H, R₁=Cl (8), R=H, R₁=Br (9);

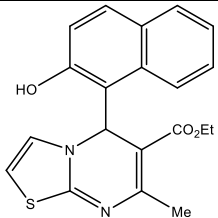
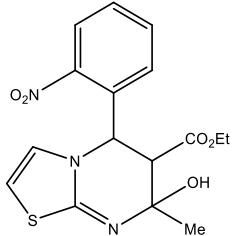
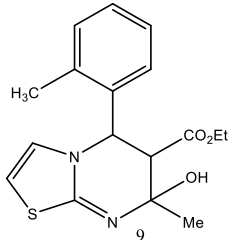
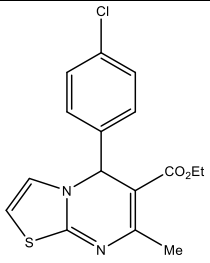
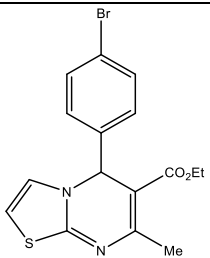
При использовании в качестве альдегидной компонентны 5-нитротиофенкарбальдегида в условиях УЗ активации (20°C, i-PrOH) вместо ожидаемого продукта **A** реакция остановилась на стадии образования азометина **11**- продукта конденсации 1,3-тиазол-2-аминa и 5-нитротиофенкарбальдегида.

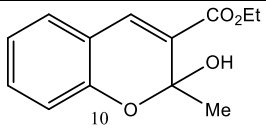
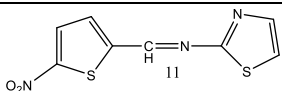


Состав и строение полученных соединений установлены с помощью элементного анализа, ИК- и ЯМР-спектроскопии (табл.2.1.1., 2.1.2.)

Таблица 2.1.1. Характеристика соединений **3-11**

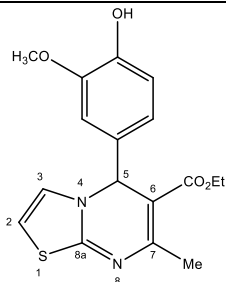
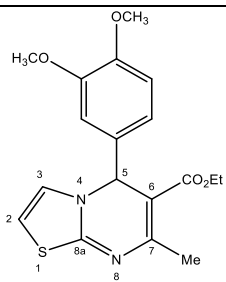
Соединение, №	Т.п л, °С	Rf*	Вы ход, %	Брутто- формула	Найд./Выч.%			
					C	H	N	S
 3	177 - 179	0.77	48	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ S O ₄	58.90 /58.7 7	5.21 /5.6 7	8.39/8.7 9	
 4	125 - 127	0.72	41	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ S O ₄	57.78 /57.5 6	5.45 /5.2 7	8.36/8.8 9	9.69/9.0 2

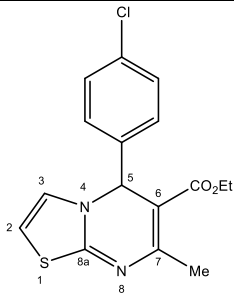
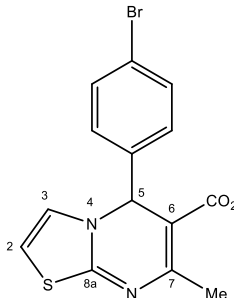
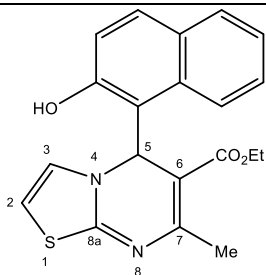
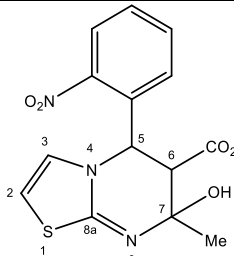
 5	123 - 126	0.80	474 1	C ₂₀ H ₁₇ N ₂ S O ₃	60.75 /61.0 8	4.65 /4.5 6	7.67/7.1 6	7.49/7.8 7
 6	127 - 128	0.74	26	C ₁₆ H ₁₈ N ₃ S O ₂	60.75 /61.1 3	5.69 /5.1 2	11.53/1 1.77	
 7	131 - 132	0.77	35	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ S O ₃	53.54 /53.2 1	4.10 /3.8 7	18.31/1 8.78	20.93/2 0.42
 8	117 - 119	0.70	41	C ₁₆ H ₁₅ N ₂ S O ₂ Cl	57.39 /56.4 3	4.48 /4.0 3	8.36/8.4 8	9.46/8.7 8
 9	125 - 127	0.73	43	C ₁₆ H ₁₅ N ₂ S O ₂ Br	50.65 /50.9 3	3.95 /4.0 1	7.38/7.9 7	8.44/8.9 3

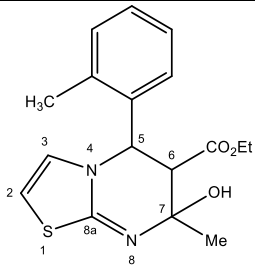
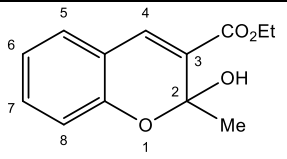
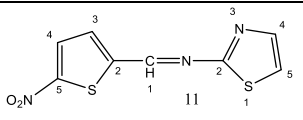
	123 - 125	0.67	32	$C_{13}H_{14}O_4$	66.66 /67.1 5	6.02 /6.0 7		
	125 - 128	0.66	22	$C_8H_5N_3S_2$ O_4	33.34 /34.0 1	1.74 /1.8 7	14.64/1 4.09	22.30/2 3.13

*гексан:этилацетат:хлороформ-2:2:1

Таблица 2.1.2. Спектральные характеристики соединений **3-11**

Соединение, №	ИК-спектр, cm^{-1}	ЯМР 1H спектр, δ м.д.
 3	C=C (1654), C=N (1500), C ₆ H ₃ (1594-1606), C=O (1700), CH ₃ (2899), OH (3204), OCH ₃ (2820)	H-5 (с, 6.22), H-2 (д, 6.80), H-3 (д, 7.10), C ₆ H ₃ (м, 6.59-6.70), OH (с, 9.03), OCH ₃ (с, 2.49), <u>CH</u> ₂ CH ₃ (м, 3.98-4.03), CH ₂ <u>CH</u> ₃ (т, 1.14), CH ₃ (с, 2.35)
 4	C=C (1615), C=N (1530), C=O (1709), CH ₃ (2930), C ₆ H ₃ (1590-1610), OCH ₃ (2800)	

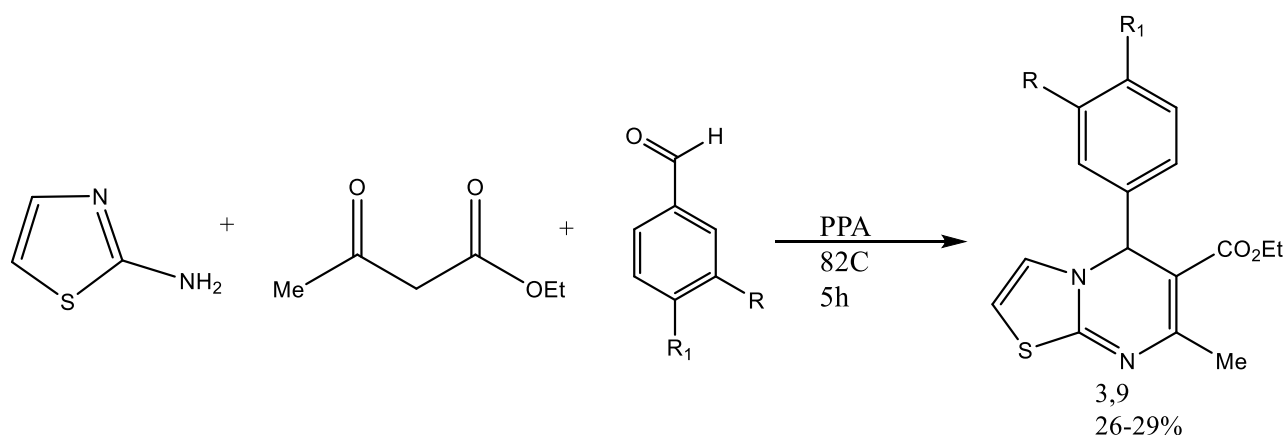
 5	C=C (1609), C=N (1510), C=O (1700), CH₃ (2970), C₆H₄ (1599-1615)	H-2 (д, 6.45), H-3 (д, 7.05), H-5 (д, 5.95), H-6 (д., 4.17), C₆H₄ (м, 7.19-7.40), OH (с, 1.64), CH₃ (с, 2.39), <u>CH</u>₂CH₃ (м, 4.01-4.13), CH₂<u>CH</u>₃ (т, 1.12)
 6	C=C (1622), C=N (1499), C=O (1712), CH₃ (2935), C₆H₄ (1589-1604)	H-2 (д, 6.48), H-3 (д, 7.07), H-5 (д, 5.41, д, 5.56), H-6 (д, 3.94, д., 4.04), OH (с, 1.67), CH₃ (с, 2.18), <u>CH</u>₂CH₃ (м, 4.07-4.16), CH₂<u>CH</u>₃ (т, 1.13), C₆H₄ (м, 6.79-7.44)
 7		H-2 (д, 6.49), H-3 (д, 7.10), H-5 (с, 6.15), 8.00 (с, OH), 3.60-3.79 (м, <u>CH</u>₂CH₃), 1.30 (т, <u>CH</u>₃CH₂), 1.75 (CH₃, с)
 8	C=C (1600), C=N (1515), C=O (1700), CH₃ (2900), C₆H₄ (1590-1608), NO₂as (1550-1575), NO₂s (1230-1290), OH (3100)	H-5 (д, 6.27; д, 6.41), H-6 (д, 4.36; д, 4.49), OH (с, 2.15; с, 2.83), <u>CH</u>₂CH₃ (м, 3.95-4.06; м, 4.08-4.18), CH₂<u>CH</u>₃ (т, 1.03; т, 1.13), CH₃ (с, 2.27) H-2 (д, 6.57), H-3 (д, 7.90), C₆H₄ (м, 7.10-7.65)

 9	C=C (1606), C=N (1500), C=O (1700), CH ₃ (2880), C ₆ H ₄ (1600-1615), OH (3099)	H-5 (д, 4.04) и H-6 (д, 2.47), OH (с, 1.98), <u>CH</u> ₂ CH ₃ (м, 3.82-3.88), CH ₂ <u>CH</u> ₃ (т, 0.90), CH ₃ (с, 2.25) и CH ₃ -C ₆ H ₄ (с, 3.68), H-2 (д, 6.57), H-3 (д, 8.00), C ₆ H ₄ (м, 7.10-7.65)
 10	C=C (1613), C=O (1715), C-O-C-O (1148), CH ₃ (2289), OH (3443)	
 11	C=C (1600), C=N (1310), NO ₂ as (1550-1575), NO ₂ s (1230-1290), тиоф.фр (3050-3125)	

В ИК-спектрах соединений **3-11** присутствуют полосы валентных колебаний связей C=C (1600-1654 см⁻¹), C=N (1499-1530 см⁻¹), метильной (2880-2930 см⁻¹), карбонильной (1700-1715 см⁻¹), гидроксильной (3099-3200 см⁻¹) групп, ароматического кольца (1590-1615 см⁻¹), тиофенового фрагмента (3050-3125 см⁻¹) (для соедин.11). В ЯМР ¹H спектре присутствуют ключевые сигналы протонов H-5 (с, 6.22 м.д.), H-2 (д, 6.80), H-3 (д, 7.10), CH₂CH₃ (м, 3.98-4.03 м.д.), CH₂CH₃ (м, 1.11 м.д.), метильной группы (с, 2.17 м.д.), бензольного цикла (м, 7.27-7.35 м.д.). В спектре ЯМР ¹³C соединения **3** выделены 4 сигнала sp³ гибридных атомов углерода C-5 (62.3 м.д.), метильной (28.2 м.д.), этильной (57.6) м.д.) групп и сигналы sp² гибридных атомов углерода C-6 (117.4 м.д.), C-7 (95.6 м.д.).

Для предотвращения осмоления реакционной среды, нами проведена конденсация 1,3-тазол-2-амин, ацетоуксусного эфира и 3-метокси-4-гидроксibenзальдегида(4-бромбензальдегида) в растворе изопропилового

спирта с использованием катализатора полифосфорной кислоты, не проявляющей окислительного действия. При этом получены ожидаемые тиазолопиримидинкарбоксилаты **3,9** с выходом 26 и 29 % соответственно.



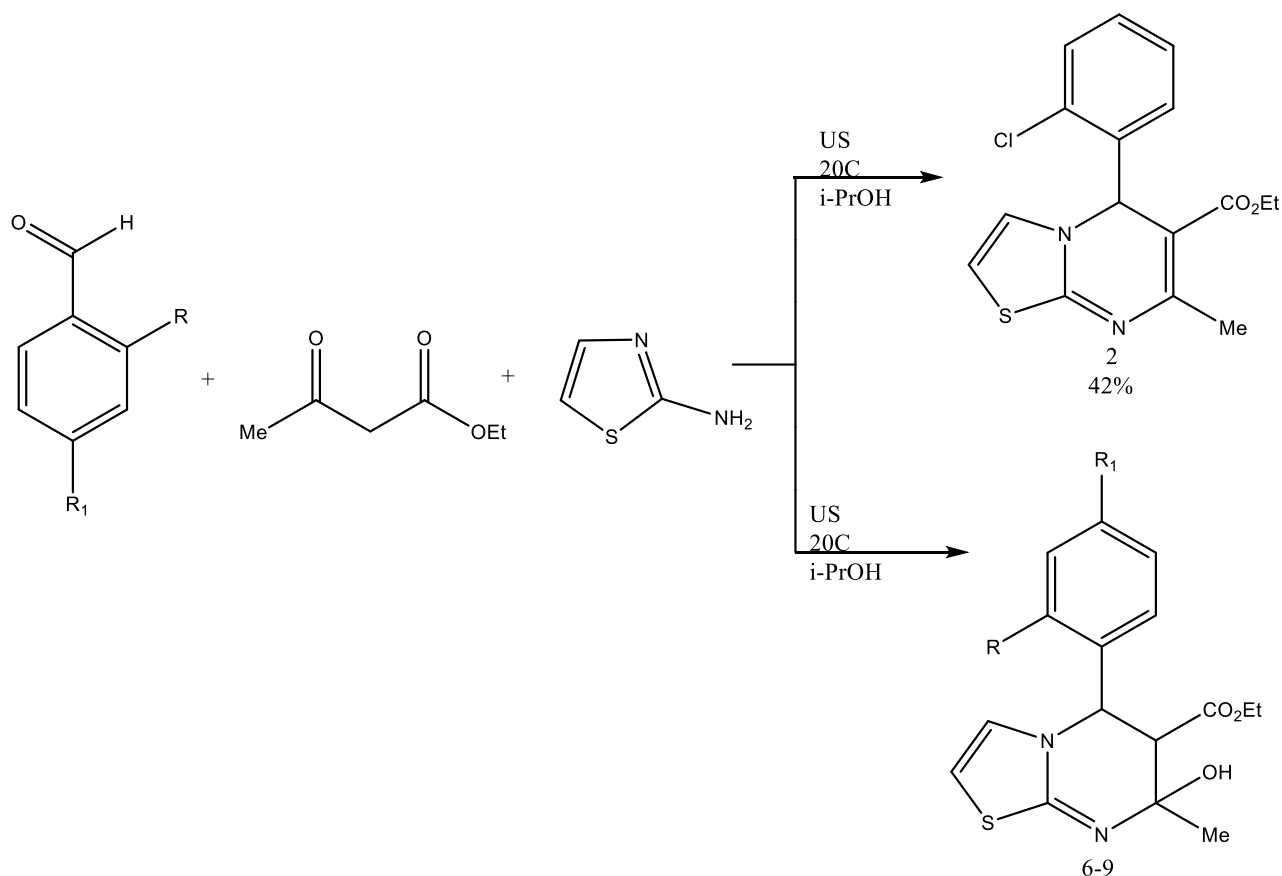
R=OMe, R₁=OH (3); R=H, R₁=Br (9)

Соединение, №	Условия реакции	Время реакции, ч	Выход, %
3	i-PrOH, 81°C	1	-
	PPA, i-PrOH, 81°C	6	26
	US, i-PrOH, 20°C	2	41
9	i-PrOH, 81°C	1	-
	PPA, i-PrOH, 81°C	5	29
	US, i-PrOH, 20°C	1.5	43

Таким образом, полифосфорная кислота, исключая окисление реакционной смеси позволяет получать ожидаемые продукты, а УЗ-активация позволяет проводить реакции в более мягких условиях и способствует увеличению выходов продуктов реакции.

1.1.1. Влияние природы и положения заместителя в бензальдегиде на направление реакции с ацетоуксусным эфиром и 1,3-тиазол-2-амином

При конденсации 2-хлорбензальдегида, ацетоуксусного эфира, 1,3-тиазол-2-амин реакция протекает в ожидаемом направлении с образованием этил 5-(2-хлорфенил)-7-метил-5Н-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилата (**2**) /9/, а при использовании о-нитробензальдегида, о-толуилового альдегида, п-хлорбензальдегида, п-бромбензальдегида получены гидроксированные тиазолопиримидинкарбоксилаты - с выходами 26-43%.

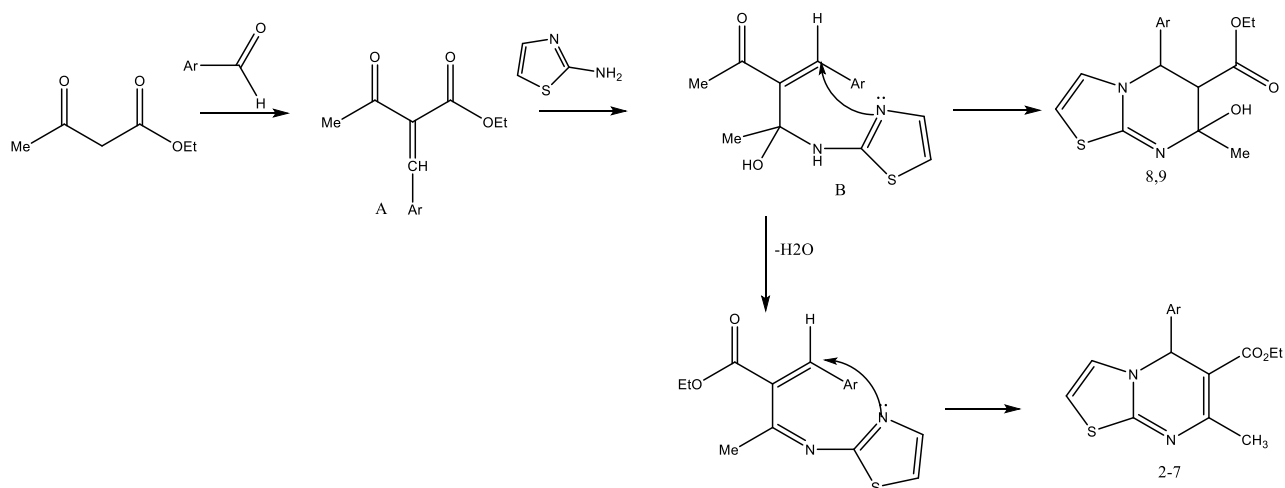


R=NO₂, R₁=H (**6**), R=CH₃, R₁=H (**7**). R=H, R₁=Cl (**8**); R=H, R₁=Br (**9**);

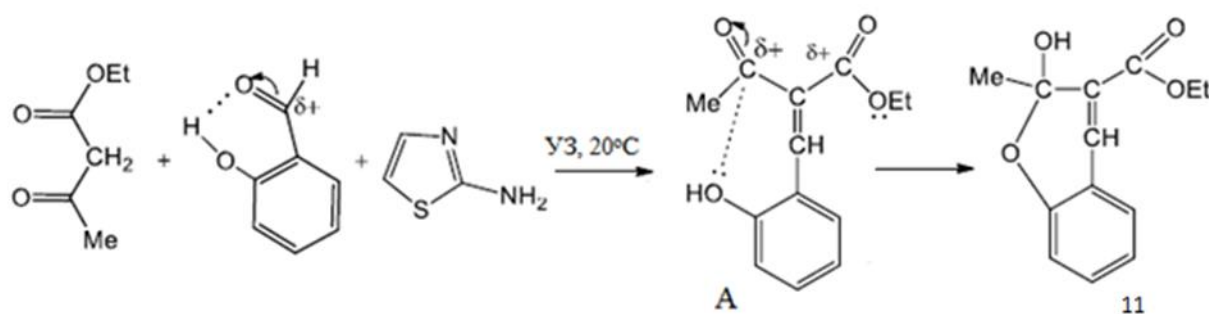
В ЯМР ^1H спектре гидрокситиазолопиримидинкарбоксилата **6,8,9** наблюдается удвоение сигналов протонов Н-5 (д, 6.27 м.д.; д, 6.41 м.д.) и Н-6 (д, 4.35 м.д.; д, 4.49 м.д.), гидроксильной (с, 2.15 м.д.; с, 2.83 м.д.), CH_2CH_3 (м, 3.95-4.06; м, 4.08-4.18 м.д.), CH_2CH_3 (т, 1.03 м.д.; т, 1.13 м.д.), метильной (с, 2.27 м.д.) групп, тиазольного и бензольного (м, 6.57-8.05 м.д.) колец. В ЯМР ^{13}C спектре присутствуют два сигнала карбонильного атома углерода (199 м.д., 205 м.д.), что свидетельствует о существовании соединения **6-9** в форме диастереомеров. В молекуле имеется три асимметрических центра (С-5, С-6, С-7), что предопределяет возможность существования 8 оптически активных форм и 3-х рацематов. Кросс-пики в HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ спектре позволили однозначно отнести атомы водорода к sp^3 гибридным атомам углерода: $\text{CH}_2\text{CH}_3/\text{CH}_2\text{CH}_3$ (0.90 м.д./13.80 м.д.), $\text{CH}_2\text{CH}_3/\text{CH}_2\text{CH}_3$ (3.85 м.д./ 61.25 м.д.), CH_3/CH_3 (2.25 м.д./29.74 м.д.), $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4/\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$ (3.68 м.д./ 55.34 м.д.), Н-6/С-6 (2.47 м.д./39.93 м.д.), Н-5/С-5 (4.04 м.д./65.61 м.д.).

1.1.1.1. Пути образования замещенных тиазолопиримидинов

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**. Последний претерпевает внутримолекулярную азоциклизацию (соед. **6-9**) чему способствует повышение положительного заряда на атоме углерода бензилиденового фрагмента за счет влияния акцепторных групп в 4-хор- и 4-бромбензальдегиде, орто-эффекта – эффекта поля со стороны нитрогруппы и пространственного эффекта метильного заместителя. Образование соединения **3-5** предполагает первоначальную дегидратацию интермедиата **B** с последующей азоциклизацией.

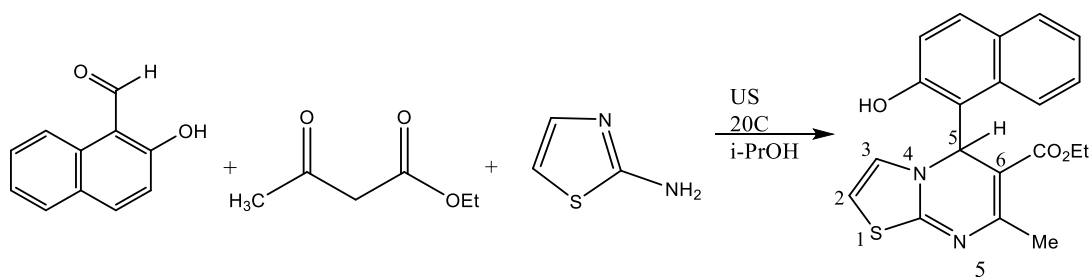


При введении в реакцию салицилового альдегида выделено безазотистое соединение - этил 2-гидрокси-2-метил-2Н-хромен-3-карбоксилат (**10**) с выходом 32%. Вероятно, из-за пространственной близости гидроксильной группы в орто-положении бензольного кольца и карбонильной группы ацетильного фрагмента в кетоне **A** протекает О-гетероциклизация.



В ИК-спектре соединения **10** отмечены полосы валентных колебаний связи C=C (1613 см⁻¹), C-O-C-O (1148 см⁻¹), C=O (1715 см⁻¹), OH (3443 см⁻¹), CH₃ (2289 см⁻¹) групп.

В отличие от салицилового альдегида, при введении в реакцию 2-гидрокси-нафталинкарбальдегида происходит образование азотистого продукта - этил-5-(о-гидрокси-нафтил)-7-метил-5Н-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилата (**5**).



Вероятно меньшая нуклеофильность гидрокильной группы альдегидной компоненты вследствие увеличения цепи сопряжения (из-за наличия второго бензольного кольца, в отличие от салицилового альдегида) способствует взаимодействию промежуточно образующегося α , β -непредельного кетона **A** и 1,3-тиазол-2-амин, дальнейшей дегидратации и азоциклизации.

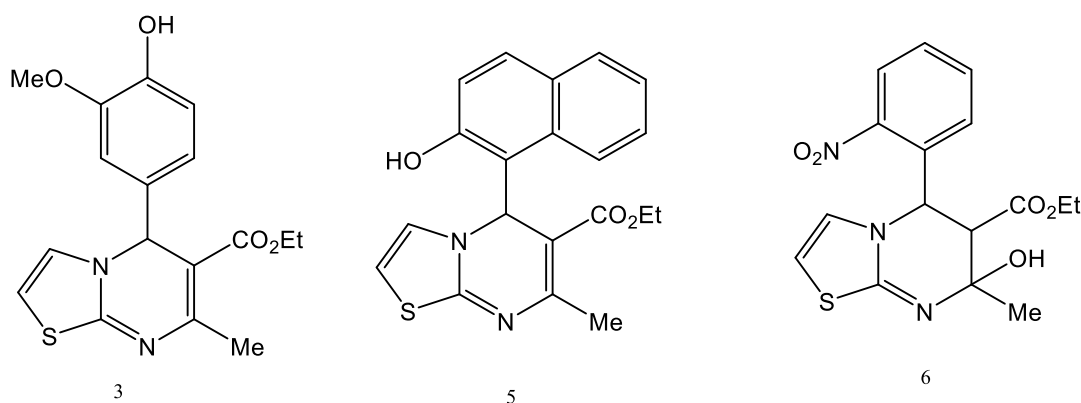
В ЯМР ^1H спектре этил-5-(о-гидрокинафтил)-7-метил-5Н-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилата (**5**) присутствуют сигналы протона Н-5 (с, 6.15 м.д.), тиазольного фрагмента Н-2 (д, 6.49 м.д) Н-3 (д, 7.10 м.д.), , CH₂CH₃ (м, 3.60-3.79 м.д.) и CH₂CH₃ (т, 1.30 м.д.), ОН (с, 8.00 м.д.) и CH₃ (с, 1.75 м.д.) групп.

Таким образом, получены новые данные о влиянии строения ароматического альдегида на направление трехкомпонентной конденсации ароматический альдегид - ацетоуксусный эфир- 2-амино-1,3-тиазол. В зависимости от природы и положения заместителей в альдегиде реакции протекают как азоциклизация с образованием тиазолопиримидинкарбоксилатов (соед. 3-5), гидроксизамещенных тиазолопиримидинкарбоксилатов (соед. 6-9), как О-гетероциклизация с образованием безазотистого продукта (соед. 10).

1.2. Цитотоксическая активность замещенных тиазолопиримидинкарбоксилатов

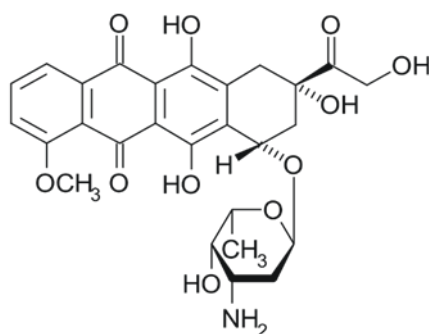
Соединения, содержащие тиазольный и пиримидиновый фрагменты, обладают обширным спектром биологической активности (антиоксидантной, анальгетической, противовоспалительной, противогрибковой, антибактериальной, противовирусной, противоопухолевой). Разработка новых лекарственных средств, способных подавлять развитие злокачественных опухолей, является одним из главных направлений в области онкологии и биомедицинской химии. Поэтому поиск новых представителей ряда тиазолопиримидинов, являющихся потенциальными противоопухолевыми препаратами, является активно развивающимся направлением в химии гетероциклических соединений /14/.

В ИБФРМ РАН были проведены эксперименты по изучению цитотоксической активности полученных нами тиазолопиримидинкарбоксилатов, различающихся природой и положением замещающих групп.



Исследования цитотоксической активности полученных соединений проводились на культуре раковой клеточной линии HeLa. В качестве контрольной культуры использовалась линия Vero (здоровые эпителиальные клетки почки африканской зеленой мартышки). Жизнеспособность клеток проверялась с помощью флуоресцентного красителя Alamar Blue. Клетки культивировались в 96-луночной планшете в питательной среде DMEM до

образования 70% заполненности монослоя и затем инкубировались с соединениями 1-3 24 часа. После чего в лунки вносили краситель и через 2 часа проводили измерение оптической плотности при 600 нм на флуоресцентном спектрофотометре CaryEclipse (AgilentTechnologies), используя длину волны 530 нм для возбуждения флуоресценции. По значениям оптической плотности рассчитывали дыхательную активность клеток. Дыхательная активность, % = $[A_k - A_0/A_k] \cdot 100$, где A_k - оптическая плотность контроля, A_0 – оптическая плотность изучаемого вещества. Измерения выполнялись в двух повторностях в трёх независимых экспериментах. Для проведения статистического анализа использовалась программа Microsoft Excel. В качестве препарата сравнения выбран коммерческий препарат «Доксорубицин», подавляющий дыхательную активность 90% раковых клеток при концентрации 9 мкг/мл.



«Доксорубицин»

Для соединения, содержащего нитрофенильный заместитель, максимальное снижение дыхательной активности клеток линии HeLa (97%) наблюдалось при концентрации 100 мкг/мл. Активность этого соединения характеризовалась показателями $IC_{50} = 20$ мкг/мл и $IC_{90} = 70$ мкг/мл. Максимальное снижение дыхательной активности клеток для соединения **5** (95%) наблюдалось при концентрации 172 мкг/мл ($IC_{50} = 55$ мкг/мл и $IC_{90} = 160$ мкг/мл).

По отношению к здоровым клеткам линии Vero для соединения **9** IC_{50} составил 50 мкг/мл, а полного ингибирования дыхательной активности в

исследованном диапазоне концентраций (0,4-200 мкг/мл) не было выявлено.⁹ Для соединения **5** показатели цитотоксичности по отношению к клеткам линии Vero составили $IC_{50} = 100$ мкг/мл и $IC_{90} = 180$ мкг/мл. Для соединения **3** цитотоксическое действие на раковую и здоровую клеточные линии в диапазоне исследуемых концентраций отсутствует. Данные по цитотоксической активности соединений **3,5,6** приведены в таблице 2.4.1.

Таблица 2.4.1. Цитотоксическая активность соединений **3,5,6** по отношению к клеточным линиям HeLa и Vero

№ соединения	Линия HeLa		Линия Vero	
	IC_{50} , мкг/мл	IC_{90} , мкг/мл	IC_{50} , мкг/мл	IC_{90} , мкг/мл
3	-	-	-	-
5	20	70	50	-
6	55	160	100	180
«Доксорубин»	35	9		

Таким образом, полученные нами соединения по сравнению с выбранным коммерческим препаратом обладают умеренной цитотоксической активностью.

Публикации автора

Василькова Н.О., Васильева Е.С., Кривенько А.П. // Влияние природы и положения заместителей в бензальдегидах на направление их реакций с 2-амино-1,3-тиазолом и ацетоуксусным эфиром: Межвуз. сборник научных трудов XI Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием. Саратов: Изд-во: "Саратовский источник". 2016. С.12-14.

2. Васильева Е.С., Василькова Н.О., Кривенько А.П. // О-Гидроксизамещенные ароматические альдегиды в реакции с ацетоуксусным эфиром и 2-амино-1,3-тиазолом: II Всероссийская молодежная конференция. Уфа. 2017. С.34-36.

3. Васильева Е.С., Дубинина К.А., Василькова Н.О., Кривенько А.П. //2-Амино-1,3-тиазол в синтезе замещенных тиазолохиназолинов, -пиримидинов: Межвуз. сборник научных трудов XII Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием. Саратов: Изд-во: "Саратовский источник". 2017. С.41-43.
4. Васильева Е.С., Василькова Н.О., Бойко В.С., Кривенько А.П. // Синтез и альгицидная активность тиазолопиримидинкарбоксилатов: IV Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки». Уфа.2018. С. 24-26.
5. Васильева Е.С., Василькова Н.О., Кривенько А.П. // Цитотоксическая активность замещенных тиазолопиримидинкарбоксилатов: III Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений». Уфа. 2018. С.42-43.
6. Васильева Е.С., Никулин А.В., Василькова Н.О., Кривенько А.П. // Однореакторные синтезы, строение и пути образования замещенных азолоазинов. XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Санкт-Петербург, 2019. (направлено в печать)
7. Васильева Е.С., Василькова Н.О., Кривенько А.П. // О-Р-Бензальдегиды в сонохимических реакциях с ацетоуксусным эфиром и 1,3-тиазл-2-амином. II Всероссийская конференция "Химия биологически активных веществ« с международным участием (ХимБиоАктив-2019). Саратов. 2019. (направлено в печать)