

Министерство образования и науки Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра органической и биорганической химии

«Синтез, строение и пути образования замещенных тиазолопиримидинов»

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки IV курса 412 группы

направления 04.03.01 – «Химия»

Института химии

Васильевой Екатерины Сергеевны

Научный руководитель

д. х. н., профессор

А. П. Кривенько

Зав. кафедрой

д. х. н., профессор

О.В. Федотова

Саратов 2017

Введение

Актуальность работы. Одной из важных задач органической химии является синтез новых гетероциклических соединений с возможной биологической активностью. В настоящее время интенсивно развиваются исследования в области химии тиазолопиримидинов, что обусловлено перспективностью их использования в качестве лекарственных препаратов, пестицидов, антикоррозионных добавок, а также в синтезе сложнопостроенных гетероциклических систем.

Среди подходов к получению тиазолопиримидинов используют сонохимические реакции (под ультразвуковым воздействием), относящиеся к методам «зеленой химии», позволяющие проводить одnoreакторные процессы в отсутствие растворителей, катализаторов, селективно, с высокими выходами.

Цель работы: целью данной работы явился синтез тиазолопиримидинов на основе препаративно доступных веществ - замещенных бензальдегидов, аминотиазола и ацетоуксусного эфира в условиях термической и ультразвуковой активации, изучение путей их образования и строения.

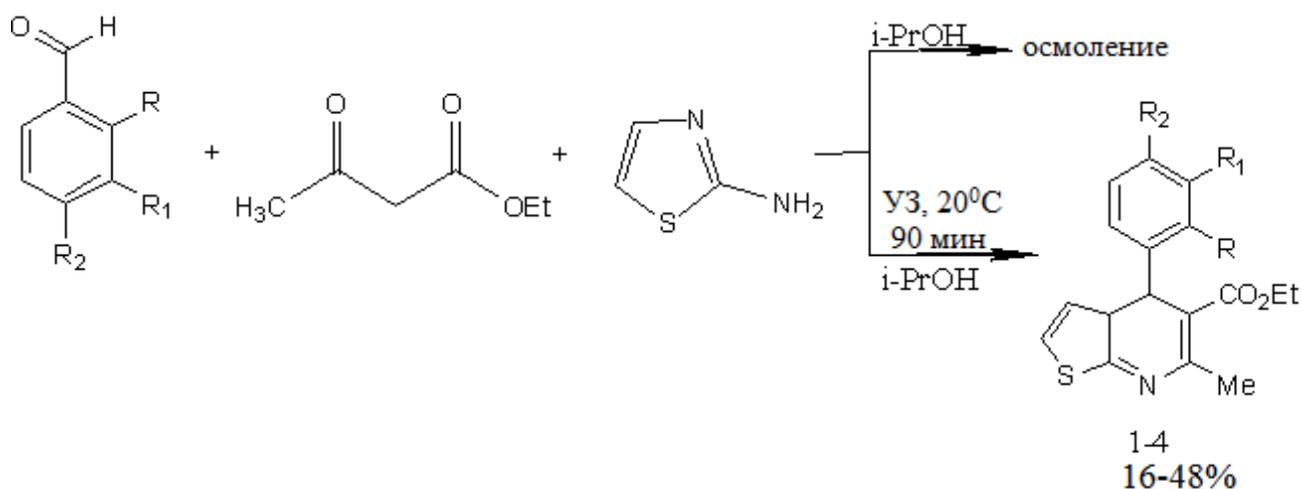
Основное содержание работы

С целью синтеза новых представителей ряда тиазолопиримидинкарбоксилатов и выявления влияния природы и положения заместителя в альдегидной компоненте на направление трехкомпонентной циклоконденсации ароматический альдегид - ацетоуксусный эфир - 2-амино-1,3-тиазол нами были использованы ароматические альдегиды - бензальдегид и его замещенные, отличающиеся природой и положением замещающих групп: (п-гидрокси-м-метоксибензальдегид, о-нитробензальдегид, о-метилбензальдегид, о-гидроксибензальдегид, п-метоксибензальдегид, о-гидроксиафталинкарбальдегид).

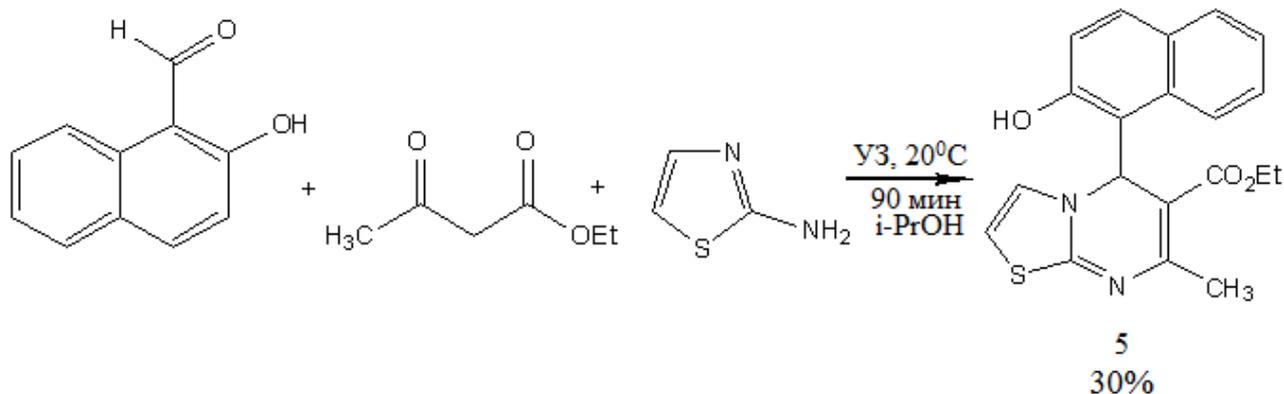
Установлено, что при кипячении эквимольных количеств реагентов в

растворе изопропилового спирта происходит сильное осмоление. По данным ТСХ реакционной смеси в выбранных условиях образуется 3 новых соединения. Однако, выделить индивидуальные соединения из смеси не удалось.

Учитывая преимущества ультразвукового воздействия в качестве источника энергии (создание, рост и распад микронных пузырьков, образующихся при распространении через жидкость волн акустического давления), нами осуществлены эти реакции в условиях ультразвуковой активации. Реакции успешно протекают в растворе изопропилового спирта в мягких условиях (20°C) в ультразвуковой ванне УЗВ-2.8, с ультразвуковой мощностью 230 Вт, мощностью нагрева 130 Вт, частотой ультразвукового сигнала (время удерживания смеси в УЗ ванне 90 минут) с образованием ожидаемых продуктов – этил 5-фенил-7-метил-5Н-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилата (1), этил 5-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-7-метил-5Н-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилата (2), этил 5-(о-нитрофенил)-7-метил-5Н-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилата (3), этил 5-(п-метоксифенил)-7-метил-5Н-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилата (4), этил 5-(о-гидроксинафтил)-7-метил-5Н-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилата (5), с выходами колеблющимися от 16 до 48%.



R =R₁=R₂ =H (1); R₂=OH, R₁=OMe, R=H (2); R=NO₂, R₁=R₂=H (3), R₂=OCH₃, R₁=R=H (4)



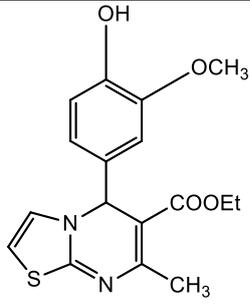
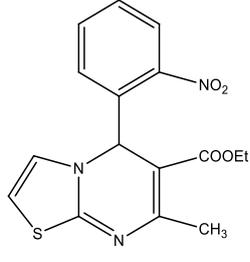
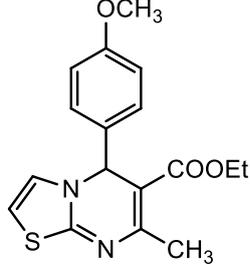
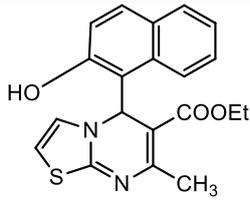
Различие выходов целевых продуктов можно объяснить их различной растворимостью в спирте при их очистке (24% для соединения **2**) и пониженной активностью в реакции исходного альдегида из-за орто-эффекта и окислительного влияния NO₂ группы альдегида в случае о-нитробензальдегида (выход соединения **3** 16%).

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 1-5

Формула	T, пл ⁰ C	Rf*	Брутто-формула	Вычислено/Найдено %	Выход, %
<p style="text-align: center;">1</p>	105-106	0.76	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	C 63.98/63.48 H 5.3/5.54 N 9.33/9.29 S 10.67/9.57	36

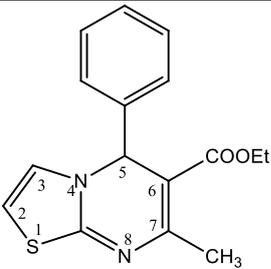
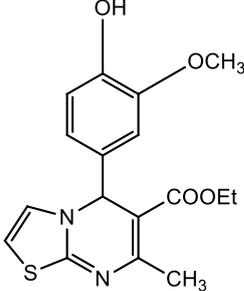
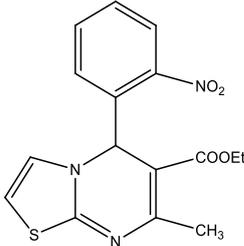
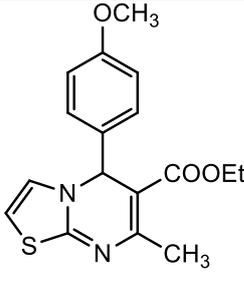
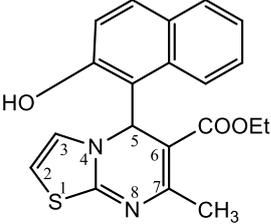
 <p>2</p>	178- 180	0.77	C ₁₇ H ₂₁ N ₂ SO ₄	C 58.90/58.47 H 5.21/5.87; N 8.39/8.79	24
 <p>3</p>	127- 128	0.78	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ SO ₄	N 19.22/19.99	16
 <p>4</p>	127- 128	0.76	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ SO ₃	C 57.78/57.54 H 5.45/5.27 N 8.36/8.46 S 9.69/9.49	48
 <p>5</p>	123- 124	0.77	C ₂₀ H ₁₇ N ₂ SO ₃	C 60.75/61.51 H 4.65/4.56 N 7.67/7.16 S 7.76/7.88	30

*- элюент: гексан-этилацетат-хлороформ-2:2:1

Таблица 2.1.2.

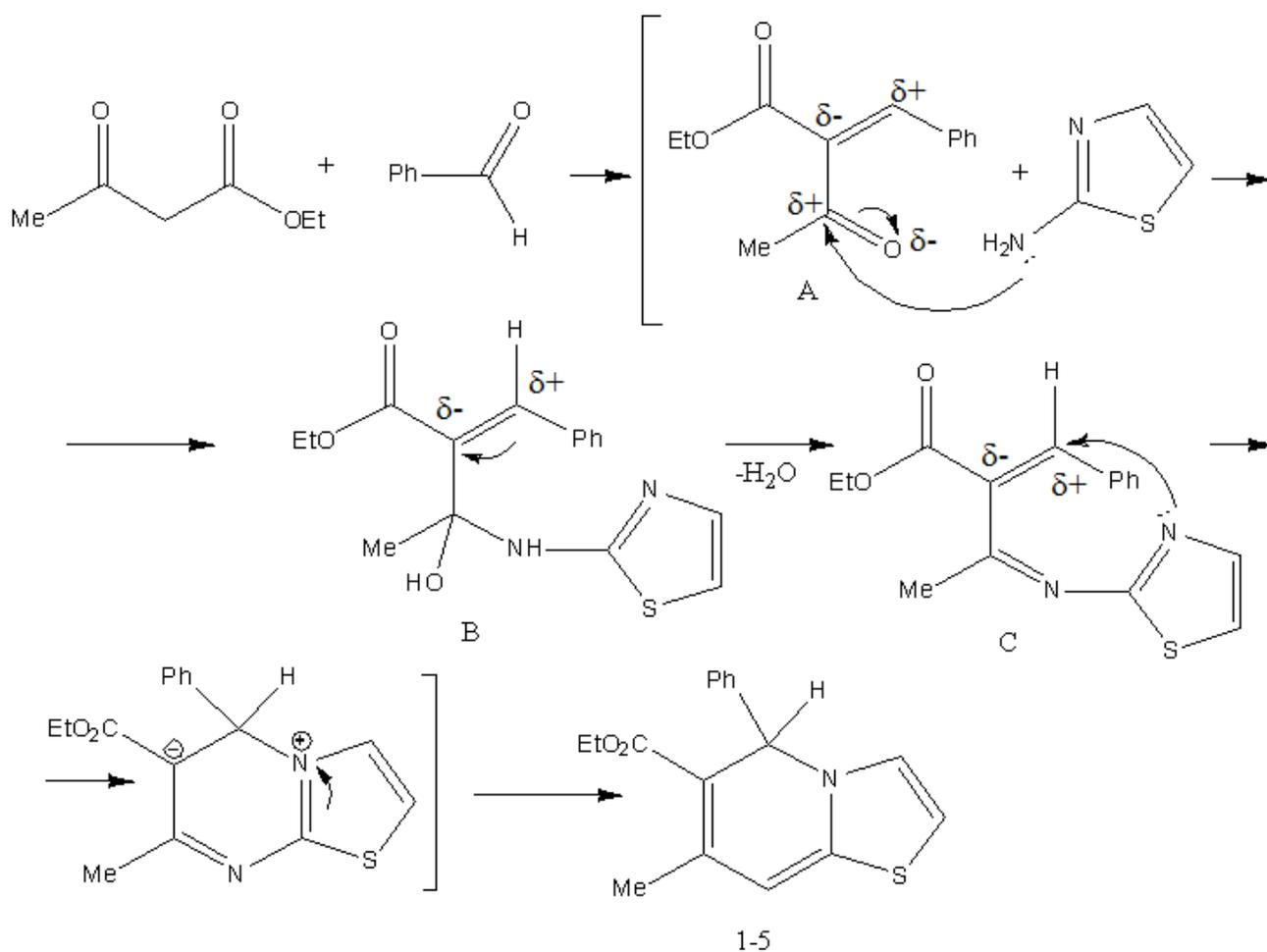
Спектральные характеристики соединений 1-5

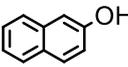
Формула	ИК-спектр, см ⁻¹	ЯМР ¹ H спектр δ, м.д.
---------	-----------------------------	-----------------------------------

 <p style="text-align: center;">1</p>	<p>(1166-1460) Ar, (1645) C=N, (1690) C=O, (609-675.43) C-S</p>	<p>7.08-7.06 (H-2,д), 7.38-7.36 (H-3,д), 6.45 (H-5,с), 7.26-7.34 (C₆H₅, м), 1.11 (CH₃CH₂O, τ), 4.07-4.17 (CH₃CH₂O, м), 2.17 (CH₃, с)</p>
 <p style="text-align: center;">2</p>	<p>(1654) C=C, (1500) C=N, (1594-1606) C=H, (1700) C=O, (3100) CH₃, (3204) OH</p>	
 <p style="text-align: center;">3</p>	<p>(1499) C=N, (1590-1604) CH, (1700) C=O, (1613) C=C, (2989) CH₃, (3100) OH, (3402) NH</p>	
 <p style="text-align: center;">4</p>	<p>(1160-1450) Ar; (1640) C=N; (1720) -C=C-COO-; (2836) Ar- OCH₃; (3416) C=O; (702) C-S</p>	
 <p style="text-align: center;">5</p>		<p>6.49 (H-2, д), 7.10 (H-3, д), H-5 (с, 6.15), 4.50 (OH, с), 3.60-3.79 (CH₂CH₃, м), 1.30 (CH₃CH₂, τ), 1.75 (CH₃, с)</p>

В ИК-спектрах соединений **1-5** присутствуют полосы валентных колебаний OH (3100 см^{-1}), NH (3402 см^{-1}), CH₃ (2989 см^{-1}) групп, связи CH ($1590\text{-}1604\text{ см}^{-1}$) и C=N ($1500\text{-}1645\text{ см}^{-1}$).

Путь образования тиазолпиримидинов можно представить через стадию конденсации альдегида и этилацетоацетата с образованием α , β -непредельного кетона **A**, его аминирование и дальнейшую азоциклизацию. При взаимодействии непредельного кетона **A** с аминотиазолом образуется гемаминол **B**, имин **C**, стабилизированный образованием квазиароматического кольца, что способствует дальнейшей азоциклизации.



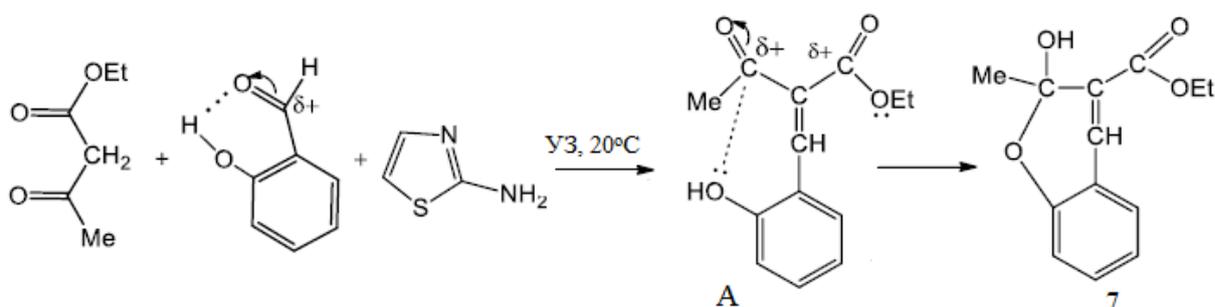
C₆H₅ (1); C₆H₄-3-OMe-4-OH (2); C₆H₅-2-NO₂ (3); C₆H₅-4-OMe (4);  (5); C₆H₅-2-CH₃ (6)

При использовании *o*-толуилового альдегида в тех же условиях реакция останавливается на промежуточной стадии образования интермедиата **B** этил (2-метилфенилметилен)-3-гидрокси-3-метил-3-(тиазолил-2-амино)бутеноата (**6**) - продукта нуклеофильного присоединения азоциклической аминогруппы аминотиазола к кетонной группе ацетоуксусного эфира.

Вероятно, электронодонорная метильная группа в бензольном кольце альдегидной компоненты уменьшает положительный заряд на этиленовом атоме углерода интермедиата **B** и из-за пространственного фактора препятствует нуклеофильной атаке циклического атома азота тиазольного цикла и в итоге азоциклизации.

В ЯМР ^1H спектре этил (2-метилфенилметилен)-3-гидрокси-3-метил-3-(тиазолил-2-амино)бутеноата **6** присутствуют ключевые сигналы протонов OH (δ , 1.10 м.д), NH (δ , 5.20 м.д) группы и винильного атома водорода (δ , 1.00 м.д).

Иное направление реакции наблюдалось при использовании салицилового альдегида. Реакция пошла по другому пути с образованием безазотистого соединения этил 2-гидрокси-2-метил-2Н-хромен-3-карбоксилата (**7**), что обусловлено *O*-циклизацией интермедиата **A** из-за пространственной сближенности гидроксильной группы в *o*-положении бензольного кольца и карбонильной группы ацетильного фрагмента.



В ИК-спектре соединения **7** присутствуют полосы валентных колебаний C=C (1613 см^{-1}), C=O (1715 см^{-1}), C-O-C-O (1148 см^{-1}) и OH (2289 см^{-1}) групп.

В таблице 2.1.3 и 2.1.4 приведены характеристики соединений **6,7**.

Таблица 2.1.3.

Характеристика соединений 6,7

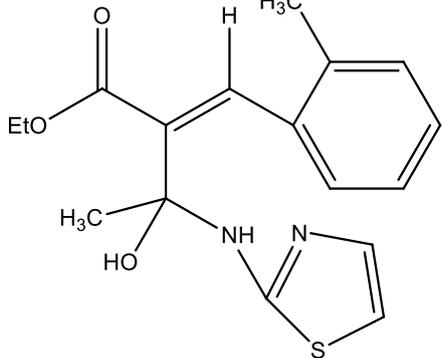
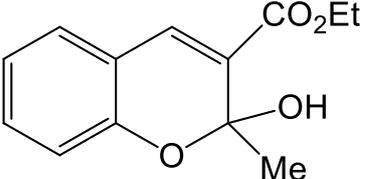
Формула	Т. пл ⁰ С	Rf*	Брутто- формула	Вычислено/ Найдено %	Выход, %
<p style="text-align: center;">6</p>	131- 132	0.78	C ₁₇ H ₂₁ NSO ₃	C 53.34/54.21, H 4.10/3.87, N 18.32/18.78, S 20.93/ 21.42	35
<p style="text-align: center;">7</p>	123- 124	0.73	C ₁₃ H ₁₄ O ₄	C 66.66/67.15; H 6.02/6.07	32

*- элюент: гексан-этилацетат-хлороформ-2:2:1

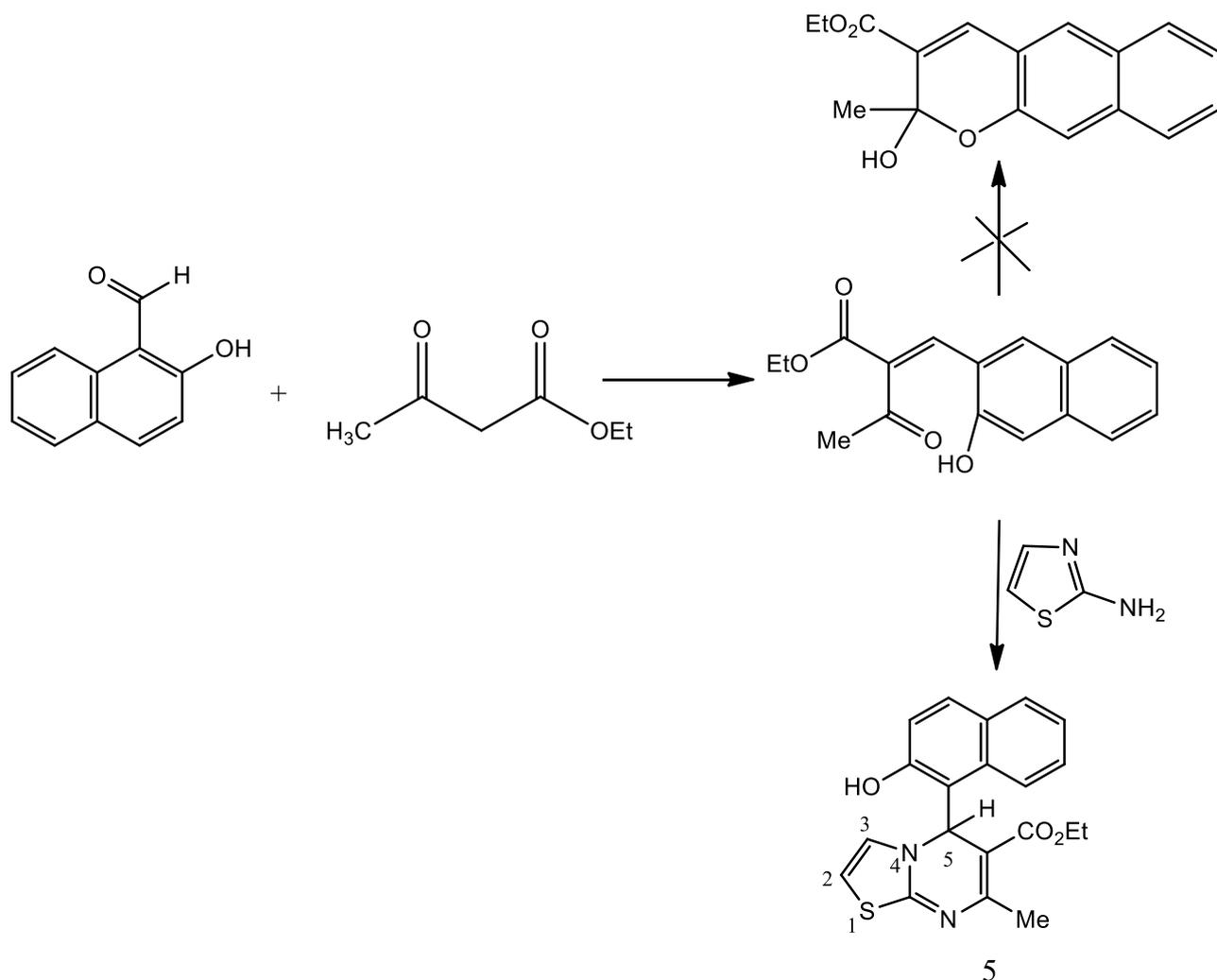
Таблица 2.1.4.

Спектральные характеристики соединений 6,7

Формула	ИК-спектр, см ⁻¹	ЯМР ¹ Н спектр δ, м.д.
---------	-----------------------------	-----------------------------------

 <p style="text-align: center;">6</p>		<p>7.72 (H-2, д), 7.20 (CH₃Ar, с), 7.64 (H-3, д), 6.63 (H-1, с), 2.6 (CH₃, с), 2.1-2.4 (CH₂CH₃, м), 2.5 (CH₃CH₂, т), 5.20 (NH, с), 1.1 (OH, с)</p>
 <p style="text-align: center;">7</p>	<p>(1613) C=C, (1715) C=O, (1148) C-O-C-O, (2289) ОН</p>	

Неожиданным явилось образование азотистого продукта при введении в реакцию 2-гидрокси-нафталинкарбальдегида. Реакция протекает по обычной схеме, как и в случае бензальдегида и его замещенных, с образованием этил 5-(о-гидрокси-нафтил)-7-метил-5Н-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилата (**5**). Вероятно из двух конкурирующих реакций взаимодействия интермедиата **A** с аминокomпонентой или его внутримолекулярная о-гетероциклизация реализуется первый путь из-за меньшей нуклеофильности (большей кислотности) гидроксильной группы 2-гидрокси-нафталинкарбальдегида вследствие увеличения цепи сопряжения за счет второго бензольного кольца (в отличии от салицилового альдегида).



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, Н-3 (д, 6.49 м.д.; д, 7.10 м.д.), протонов ОН группы (с, 4.50 м.д.), этильной связи CH_2CH_3 (м, 3.60-3.79 м.д.) и CH_2CH_3 (т, 1.30 м.д.), метильной группы (с, 1.75 м.д.).

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 реакция протекает как азоциклизация с образованием тиазолопиримидинкарбоксилатов **1-5**; как нуклеофильное присоединение по $\text{C}=\text{O}$ группе с образованием этил (2-метилфенилметилен)-3-гидрокси-3-метил-3-(тиазолил-2-амино)бутеноата (**6**)

и как о-гетероциклизация с образованием этил 2-гидрокси-2-метил-2Н-хромен-3-карбоксилата (7).

Публикации автора:

1. 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: Издательство "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 (направлено в печать): II Всероссийская молодежная конференция. Уфа. 2017.