

Bức xạ siêu âm hỗ trợ tổng hợp không dung môi hợp chất ethyl 7-methyl-5-phenyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxylate qua phản ứng Biginelli sử dụng xúc tác Amberlyst-15

Dương Công Thắng, Lưu Thị Xuân Thi*



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, 227 Nguyễn Văn Cừ, Quận 5, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Liên hệ

Lưu Thị Xuân Thi, Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, 227 Nguyễn Văn Cừ, Quận 5, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Email: ltxthi@hcmus.edu.vn

Lịch sử

- Ngày nhận: 31-12-2019
- Ngày chấp nhận: 19-8-2020
- Ngày đăng: 24-8-2020

DOI: 10.32508/stdjns.v4i3.868



Bản quyền

© ĐHQG Tp.HCM. Đây là bài báo công bố mở được phát hành theo các điều khoản của the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



TÓM TẮT

Phản ứng đa thành phần đóng vai trò quan trọng trong việc tạo ra những hợp chất phức tạp thông qua tổng hợp một bước. Trong số các phản ứng đa thành phần đã được công bố, phản ứng đa thành phần Biginelli là một trong những phản ứng phổ biến và được ứng dụng rất nhiều trong tổng hợp hữu cơ để tạo nên các hợp chất có khung pyrimidine. Vì vậy, phản ứng Biginelli không dung môi giữa 2-aminothiazole, benzaldehyde và ethyl acetoacetate với xúc tác acid Brønsted rắn Amberlyst-15 được quan tâm và nghiên cứu để tạo ra sản phẩm có khung thiazolo[3,2-a]pyrimidine, một trong những khung có mặt trong một số hợp chất có hoạt tính sinh học. Amberlyst-15 (A-15) là một xúc tác rắn xanh, có sẵn trong thương mại, không mắc tiền, có khả năng tái sử dụng cao và lần đầu tiên được sử dụng làm xúc tác cho phản ứng Biginelli không dung môi dưới sự chiếu xạ siêu âm để tạo ra khung thiazolo[3,2-a]pyrimidine. Các yếu tố ảnh hưởng đến phản ứng như tỷ lệ mol của 2-aminothiazole, benzaldehyde và ethyl acetoacetate, lượng xúc tác A-15, và thời gian siêu âm đều được nghiên cứu. Kết quả cho thấy hiệu suất tạo sản phẩm chính, ethyl 7-methyl-5-phenyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxylate phụ thuộc vào lượng xúc tác acid rắn và hai lượng chất phản ứng 2-aminothiazole và ethyl acetoacetate. Hiệu suất đạt cao nhất là 76% khi thực hiện phản ứng dưới sự chiếu xạ siêu âm trong 6 giờ ở 80°C với tỷ lệ mol 2-aminothiazole : benzaldehyde : ethyl acetoacetate (1,4:1,0:1,4) và lượng xúc tác A-15 là 50 mg. Kết quả nghiên cứu cho thấy Amberlyst-15 có khả năng thu hồi và tái sử dụng cao vì hiệu suất sản phẩm chính thay đổi không đáng kể sau 2 lần thu hồi và tái sử dụng.

Từ khóa: không dung môi, Amberlyst-15, chiếu xạ siêu âm, phản ứng Biginelli, thiazolo[3,2-a]pyrimidine

MỞ ĐẦU

Hợp chất pyrimidine là một trong những hợp chất có hoạt tính sinh học được quan tâm rất nhiều, đặc biệt là hợp chất pyrimidine có chứa thiazol trong đó thiazolo[3,2-a]pyrimidine đóng vai trò quan trọng trong ức chế nhận serotonin 5-HT₂¹, tính kháng oxy hóa², kháng u^{2,3}, và kháng ung thư^{4,5}. Chính vì thế, các phương pháp tổng hợp các dẫn xuất thiazolo[3,2-a]pyrimidine đã được phát triển như từ phản ứng ba thành phần của glycine, acetic anhydride và thiazole base Schiff⁶, từ phản ứng của 2-aminothiazole và dẫn xuất của nó với 2,6-dibenzylidencyclohexanone trong acetic acid³, hoặc với α,β -bất bão hòa ketone trong sodium ethoxide⁴, hoặc với α -acetyl- γ -butyrolactone⁷, và từ phản ứng Biginelli giữa 2-aminothiazole, benzaldehyde và ethyl acetoacetate được xúc tác bởi acetic acid⁸, và nano-Fe₃O₄@silica sulfuric acid⁹.

Để tiếp tục nghiên cứu các phản ứng không dung môi theo các tiêu chí của hóa học “xanh”, chúng tôi nghiên

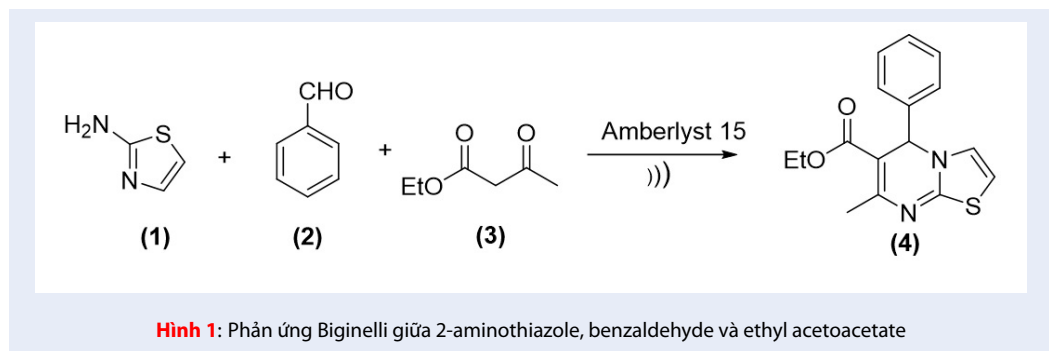
cứ sự hình thành ethyl 7-methyl-5-phenyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxylate qua phản ứng Biginelli không dung môi giữa 2-aminothiazole, benzaldehyde và ethyl acetoacetate được xúc tác bằng Amberlyst-15 với mong muốn tái sử dụng xúc tác. Hơn nữa, bức xạ siêu âm cũng đã được áp dụng như nguồn cung cấp năng lượng “xanh” cho sự kích hoạt phản ứng (Hình 1).

VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

Thiết bị và hóa chất

Sự chiếu xạ siêu âm được thực hiện trong bồn siêu âm Elma S30H (tần số 37 kHz). Kiểm soát quá trình phản ứng bằng máy sắc ký khí GC/FID Scion SQ 456-GC, cột Rxi-5ms RESTEK. Khối phổ phân giải cao được đo bằng máy LC/MS microTOF-QII (Bruker) với đầu dò UV/Vis và ESI (electrospray ionization), nhiệt độ mao quản để bắt ion là 350°C, cột pha đảo ACE 3C18 (5 mm x 4,6 x 150 mm). Phổ cộng hưởng từ hạt nhân được ghi trên máy Bruker 500 NMR và tần số cộng

Trích dẫn bài báo này: Thắng D C, Thi L T X. **Bức xạ siêu âm hỗ trợ tổng hợp không dung môi hợp chất ethyl 7-methyl-5-phenyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxylate qua phản ứng Biginelli sử dụng xúc tác Amberlyst-15.** *Sci. Tech. Dev. J. - Nat. Sci.*; 4(3):652-659.



hưởng ở 500 MHz (^1H) và 125 MHz (^{13}C).

Tất cả hóa chất được mua từ Sigma Aldrich và được phân tích bởi GC/FID hoặc GC/MS để kiểm tra lại độ tinh khiết (~ 100%).

Tiến trình phản ứng Biginelli với xúc tác Amberlyst-15 dưới sự chiếu xạ siêu âm

Cho một lượng thích hợp xúc tác Amberlyst-15, ethyl acetoacetate, benzaldehyde, 2-aminothiazole được thêm vào ống nghiệm (d = 10 mm, h = 100 mm) theo thứ tự như trên, sau đó đặt ống nghiệm vào bồn siêu âm Elma. Các thông số thời gian chiếu xạ được thiết lập để kích hoạt phản ứng tốt nhất ở nhiệt độ 80°C. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp sản phẩm được trích với acetone (4 x 20 mL) và lọc qua phễu Buchner để thu hồi amberlyst 15. Gộp các phần dung dịch qua lọc và thu hồi dung môi dưới áp suất thấp. Sản phẩm thô được phân tích thành phần bằng máy sắc ký khí GC/FID. Sản phẩm mong muốn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (8-10 g, silica gel, Himedia, India, 850-75 mm) với hệ rửa giải hexane và ethyl acetate (6 : 4 v/v) và sau đó được xác định cấu trúc bằng phổ cộng hưởng từ hạt nhân ($^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$) và khối phổ phân giải cao (HRMS).

KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Khảo sát phản ứng ba thành phần giữa 2-aminothiazole, benzaldehyde và ethyl acetoacetate

Amberlyst-15 là xúc tác acid Brønsted rắn với cấu trúc gồm những hạt polystyrene được biến tính gắn nhóm sulfonic đã được chọn làm xúc tác cho phản ứng Biginelli (Hình 1) do những ưu điểm như an toàn khi sử dụng, dễ thu hồi xúc tác và dễ lưu trữ. Lượng Amberlyst-15 (70,0 mg) và thời gian khảo sát (4 h, 6 h) được chọn một cách ngẫu nhiên nhằm khảo sát tỷ lệ mol giữa 2-aminothiazole, benzaldehyde và ethyl acetoacetate (Bảng 1). Hiệu suất phản ứng thu được 36% ứng với tỷ lệ mol giữa

2-aminothiazole, benzaldehyde và ethyl acetoacetate (1,0:1,0:1,0) dựa trên tỷ lệ mol của phương trình phản ứng trong Hình 1. Khi thay đổi tỷ lệ 2-aminothiazole và ethyl acetoacetate từ 1,0-1,2 mmol thì hiệu suất sản phẩm ethyl 7-methyl-5-phenyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-6-carboxylate bị ảnh hưởng đáng kể. Với kết quả cuối cùng, hiệu suất sản phẩm đạt được cao nhất là 67% (GC: 78%) sau 6 giờ chiếu xạ siêu âm ứng với tỷ lệ mol (1):(2):(3) là 1,4:1,0:1,4 khi sử dụng 70 mg A-15.

Trong các thí nghiệm kế tiếp, lượng xúc tác được khảo sát từ 30-70 mg với điều kiện tỷ lệ mol cho kết quả hiệu suất cao nhất ở Bảng 1 với thời gian chiếu xạ siêu âm là 6 h. Khi sử dụng ít lượng xúc tác, tâm xúc tác không đủ để xúc tiến phản ứng; trong khi đó, với một lượng xúc tác dư sẽ cản trở sự tương tác giữa các tác chất và chất nền, cũng như gây ra sự hấp phụ sản phẩm lên bề mặt Amberlyst-15 dẫn đến sự sụt giảm hiệu suất. Các kết quả được mô tả chi tiết ở Hình 2 cho thấy lượng Amberlyst-15 thích hợp cho phản ứng là 50 mg.

Bước kế tiếp, các thí nghiệm về sự ảnh hưởng của thời gian phản ứng cũng được nghiên cứu chi tiết bằng cách giảm dần hay tăng dần thời gian quanh mốc 6 giờ với các tỉ lệ mol (1):(2):(3) là 1,4:1,0:1,4 và lượng xúc tác thích hợp là 50 mg. Các kết quả cho thấy hiệu suất sản phẩm (4) tạo thành được minh họa ở Hình 3 tăng dần khi tăng thời gian phản ứng lên đến 6 giờ và giảm dần sau đó. Hiệu suất đạt cực đại 76% sau 6 giờ chiếu xạ siêu âm.

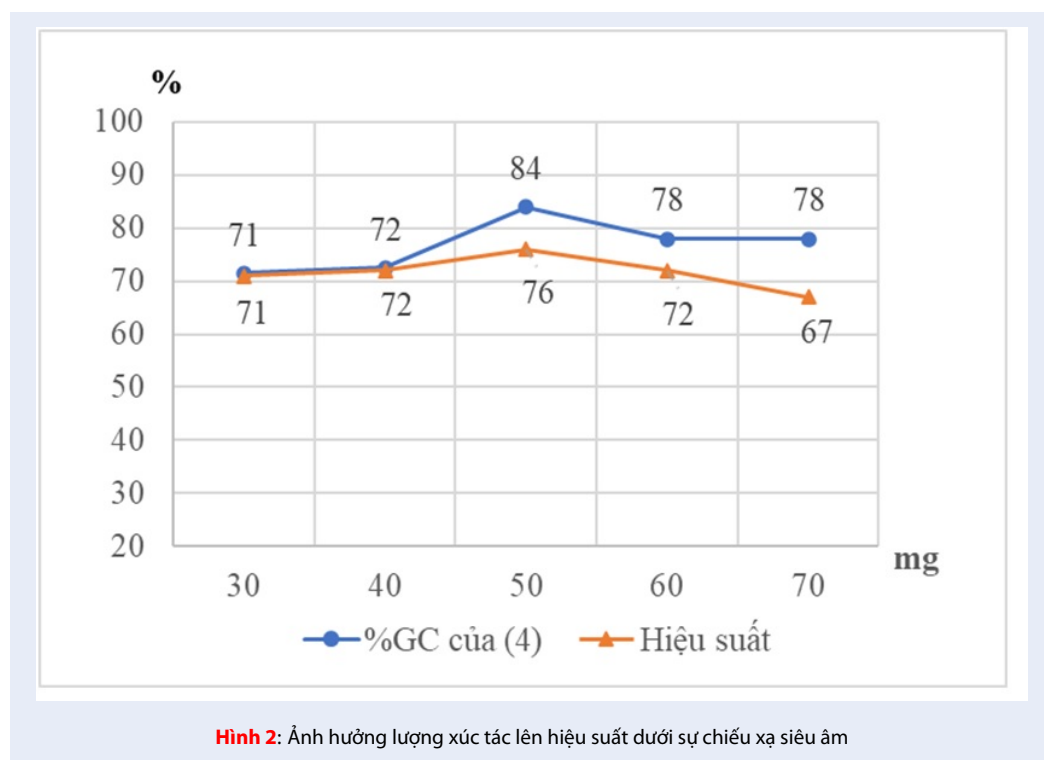
Với những ưu điểm về khả năng xúc tác, điều kiện phản ứng êm dịu, và dễ cô lập sản phẩm, việc tái sử dụng xúc tác Amberlyst-15 được quan tâm đáng kể. A-15 được thu hồi sau phản ứng, rửa với methanol (3 x 5 mL) và sau đó ngâm trong dung dịch HCl 0,1% trong 2 giờ. Tiếp theo đó, Amberlyst-15 được lọc, rửa với methanol (3 x 5 mL), sấy khô ở 100°C trong 3 giờ và được lưu trữ trong bình hút ẩm. Hiệu suất thu hồi của Amberlyst-15 đạt trung bình khoảng 96%. Xúc tác A-15 sau khi thu hồi và tái chế (50 mg) tiếp tục được sử dụng cho phản ứng không dung môi Biginelli

Bảng 1: Sự ảnh hưởng tỷ lệ mol lên hiệu suất phản ứng dưới sự chiếu xạ siêu âm ^a

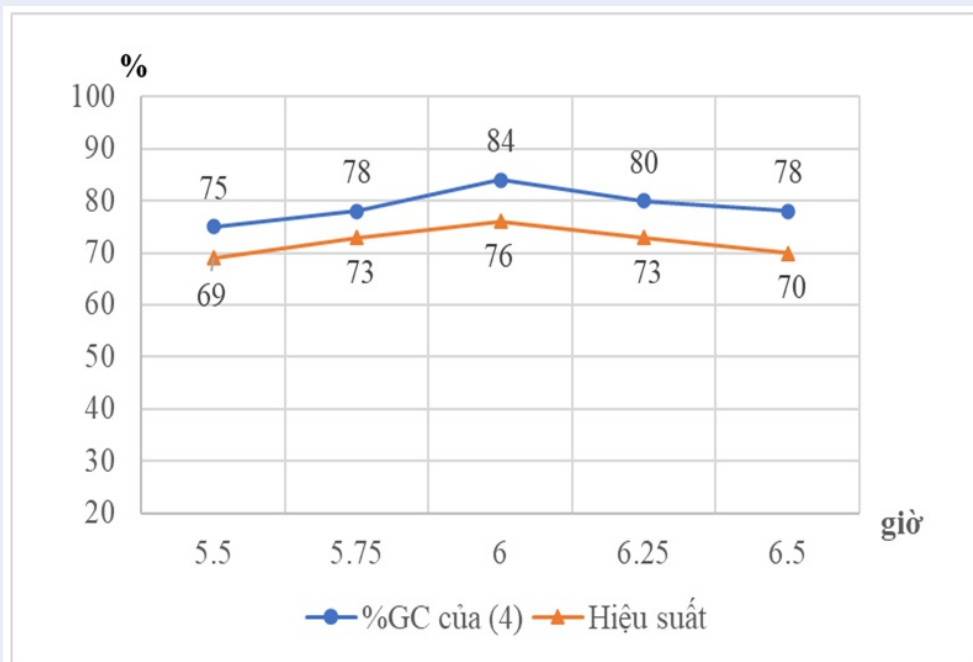
Stt	Thazole (mmol)	PhCHO (mmol)	EAA (mmol)	Thời gian (h)	GC (%) (4)	Hiệu suất ^b (%)
1	1,0	1,0	1,0	4	55,61	36
2	1,2	1,0	1,0	4	60,72	54
3	1,0	1,2	1,0	4	37,01	33
4	1,0	1,0	1,2	4	62,20	47
5	1,4	1,0	1,0	4	61,71	55
6	1,4	1,0	1,2	4	64,52	57
7	1,4	1,0	1,2	6	70,64	58
8	1,4	1,0	1,3	6	71,13	60
9	1,4	1,0	1,4	6	77,90	67
10	1,4	1,0	1,5	6	73,17	63

^a Điều kiện phản ứng: cố định xúc tác A-15 (70 mg) và chiếu xạ siêu âm ở 80 °C.

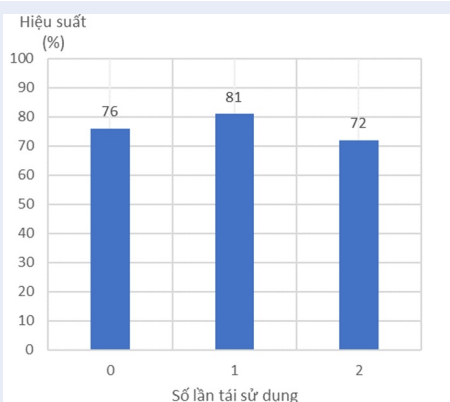
^b Hiệu suất được tính theo lượng sản phẩm thô thu được và %GC/FID.



Hình 2: Ảnh hưởng lượng xúc tác lên hiệu suất dưới sự chiếu xạ siêu âm



Hình 3: Ảnh hưởng thời gian phản ứng lên hiệu suất dưới sự chiếu xạ siêu âm



Hình 4: Khả năng tái sử dụng Amberlyst-15 (50 mg)

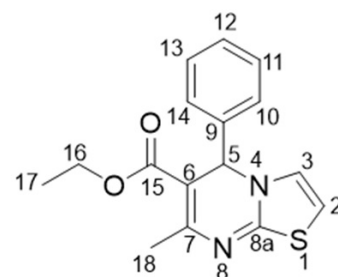
giữa 2-aminothiazole (1,4 mmol), benzaldehyde (1,0 mmol) và ethyl acetoacetate (1,4 mmol) dưới sự chiếu xạ siêu âm ở 80°C trong 6 giờ. Qua 2 lần thu hồi và tái sử dụng, Amberlyst-15 vẫn xúc tác tốt cho phản ứng với hiệu suất của sản phẩm thay đổi không đáng kể (Hình 4).

Biện luận cấu trúc

Sản phẩm chính là ethyl 7-methyl-5-phenyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxylate (4) là chất rắn màu vàng óng, nhiệt độ nóng chảy 239,8 - 240,4°C

(nhiệt độ nóng chảy tham khảo 240,4 -240,8°C)⁸, tan được trong chloroform và được quy kết cấu trúc dựa vào các tín hiệu của phổ ¹H (500 MHz), ¹³C-NMR (125 MHz) và HRMS (Hình 5).

HRMS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ tính toán cho C₁₆H₁₇N₂O₂S⁺ là 301,1005; đo được là 301,1063.



Hình 5: Công thức cấu tạo của sản phẩm (4)

Phổ ¹H-NMR, ở vùng từ trường thấp xuất hiện tín hiệu cộng hưởng của 5 proton vòng benzene [δ_H 7,36-7,26 (m; 5H; H-10, H-11, H-12, H-13, H-14)], chứng minh rằng trong cấu trúc có một vòng thơm 1 nhóm thế. Ngoài ra, ở vùng từ trường thấp cũng cho thấy có 2 tín hiệu mũi đôi của 2 proton ghép cặp với

nhau với hằng số ghép J là 4,5 Hz [δ_H 6,55 (d, $J = 4,5$ Hz, H-3), 6,26 (d, $J = 4,5$ Hz, H-2)], tương ứng với 2 proton của vòng thiazole. Proton H-5 cho tín hiệu cộng hưởng khá cao là mũi đơn ở 6,17 ppm, điều này cho thấy proton này nằm gần nhóm rút mạnh như vòng phenyl, nối đôi C=C, dị nguyên tố N. Ở vùng từ trường cao, 3 proton methyl độc lập cộng hưởng ở 2,44 (s, H-18). Bên cạnh đó, 2 proton methylene gắn với dị nguyên tố O cho tín hiệu cộng hưởng 4,08-4,02 (m, H-16); 3 proton methyl cộng hưởng ở δ_H 1,16 (t, $J = 7,0$ Hz, H-17) (Bảng 2).

Phổ ^{13}C -NMR cho thấy có 14 tín hiệu cộng hưởng. Trong đó có 1 carbon carbonyl của nhóm ester (δ_C 166,3; C-15); 1 carbon olefin gắn vào bởi các dị nguyên tố N, S [δ_C 164,9 (C-8a)]; 2 carbon olefin từ cặp [δ_C 155,9 (C-7); 99,4 (C-6)]; 5 carbon vòng benzene [δ_C 142,8 (C-9); 128,5 (2C, C-11 & C-13); 128,2 (C-12); 126,6 (2C, C-10 & C-14)]; 2 carbon vòng thiazole [δ_C 126,4 (C-3); 105,1 (C-2)]; 1 carbon no bị các nhóm phenyl, dị nguyên tố N, nối đôi C=C rút mạnh (δ_C 60,4; C-5); 1 carbon methylene (δ_C 59,4; C-16); 2 carbon methyl [δ_C 23,5 (C-18); 14,0 (C-17)] (Bảng 2). Dựa vào những dữ liệu của phổ ^1H và ^{13}C trên cho thấy hợp chất (4) có cấu trúc của khung thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine, có 3 nhóm thế gắn trên khung gồm 1 nhóm phenyl, 1 nhóm ester (-COOC₂H₅) và 1 nhóm methyl. So sánh dữ liệu NMR hợp chất (4) đo được với dữ liệu phổ có trong tài liệu tham khảo thấy có sự tương hợp⁸. Như vậy, hợp chất (4) là ethyl 7-methyl-5-phenyl-5*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine-6-carboxylate.

KẾT LUẬN

Qua những nghiên cứu chi tiết cho thấy Amberlyst-15 có khả năng xúc tác êm dịu, dễ thu hồi và khả năng tái sử dụng cao cho phản ứng không dung môi Biginelli giữa 2-aminothiazole, benzaldehyde với ethyl acetoacetate tạo ra sản phẩm ethyl 7-methyl-5-phenyl-5*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine-6-carboxylate. Xúc tác Amberlyst 15 có khả năng tái sử dụng đến lần 2 mà hiệu suất thay đổi không đáng kể. Bên cạnh đó, bức xạ siêu âm lần đầu áp dụng thành công trong sự kích hoạt phản ứng không dung môi tạo ra sản phẩm chính ethyl 7-methyl-5-phenyl-5*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine-6-carboxylate đạt hiệu suất cao nhất 76% sau 6 giờ chiếu xạ siêu âm với điều kiện phản ứng ở 80°C, tỷ lệ mol 2-aminothiazole : benzaldehyde : ethyl acetoacetate (1,4:1,0:1,4) và lượng xúc tác A-15 là 50 mg. Ngoài ra, cấu trúc sản phẩm chính cũng được giải đoán đầy đủ dựa vào các dữ liệu phổ NMR và HRMS.

DANH MỤC VIẾT TẮT

A-15: Amberlyst 15

ACE 3C18: cột ACE sắc ký lỏng pha đảo có độ phân giải cao được phủ bởi silica/C18 (HPLC column ACE for separation in *Reversed*-Phase with Silica/C18)

^{13}C -NMR: Phổ cộng hưởng từ hạt nhân đồng vị carbon 13 (Carbon 13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy)

EAA: Ethyl Acetoacetate

ESI: Ion hóa bằng cách phun ion (Electrospray Ionization)

GC/FID: Sắc ký khí đầu dò nguyên tử hóa ngọn lửa (Gas Chromatography/Flame Ionization Detector)

GC/MS: Sắc ký khí đầu dò khối phổ (Gas Chromatography/Mass Spectrometry)

HRMS: Khối phổ phân giải cao (High Resolution Mass Spectrometry)

5-HT₂: là phân nhóm của 5-HT (5-Hydroxytryptamine), bao gồm 3 chất nhận protein ghép cặp G (The 5-HT₂ subfamily consists of three G protein-coupled receptors).

^1H -NMR: Phổ cộng hưởng từ hạt nhân của proton (Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy)

LC/MS: Sắc ký lỏng đầu dò khối phổ (Liquid Chromatography/Mass Spectrometry)

MS: Khối phổ (Mass Spectrometry)

microTOF-QII: tên thương mại của máy sắc ký lỏng đầu dò khối phổ cho phép đo khối phổ chính xác rất cao.

NMR: Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy)

UV/Vis: Tia tử ngoại/Khả kiến (Ultraviolet/Visible)

XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Các tác giả tuyên bố rằng họ không có xung đột lợi ích.

ĐÓNG GÓP CỦA CÁC TÁC GIẢ

Dương Công Thắng tiến hành làm tất cả các thí nghiệm, phân tích mẫu hỗn hợp sản phẩm, cô lập và tinh chế sản phẩm, xác định cấu trúc sản phẩm dưới sự hướng dẫn, thiết kế phản ứng và tài trợ hóa chất của Lưu Th Xuân Th. Ngoài ra, các tác giả còn chung sức trong việc đăng báo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Studzinska R, Wróblewski M, Karczmarzka-Wódzka A, Kolodziejka R. A facile synthesis of the novel thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin derivatives. *Tetrahedron Letters*. 2014;55(7):1384–1386. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.01.033>.
2. Abu-Hashem AA, Youssef MM, Hussein HAR. Synthesis, antioxidant, antitumor activities of some new thiazolopyrimidins, pyrrolothiazolopyrimidins and triazolopyrrolothiazolopyrimidins derivatives. *Journal of the Chinese Chemical Society*. 2011;58(1):41–48. Available from: <https://doi.org/10.1002/jccs.201190056>.

Bảng 2: Dữ liệu phổ NMR của hợp chất (4) trong dung môi CDCl₃

Vị trí	Phổ so sánh ⁸			
	Hợp chất (4)	¹ H-NMR (500 MHz) δ _H ppm	¹³ C-NMR (125 MHz) δ _C ppm	¹ H-NMR (400 MHz) δ _H ppm
2				¹³ C-NMR (100 MHz) δ _C ppm
2		¹ H-NMR (500 MHz) δ _H ppm	¹³ C-NMR (125 MHz) δ _C ppm	¹³ C-NMR (100 MHz) δ _C ppm
2		6,26 (d, J = 4,5 Hz, 1H)	105,1	110,5
3		6,55 (d, J = 4,5 Hz, 1H)	126,4	127,5
5		6,17 (s, 1H)	60,4	61,5
6			99,4	100,5
7			155,9	158,3
8a			164,9	166,9
9			142,8	135,3
10;14		7,36-7,26 (m, 5H)	126,6	127,5
11;13			128,5	129,1
12			128,2	129,1
15			166,3	166,9
16		4,08-4,02 (m, 2H)	59,4	58,7
17		1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3H)	14,0	14,7
18		2,44 (s, 3H)	23,5	23,3
				7,40-7,32 (m, 5H)
				4,08-4,19 (m, 2H)
				1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H)
				2,67 (s, 3H)

- Al-Omary FAM, Hassan GS, El-Messery SM, El-Subbagh HI. Synthesis and antitumor activity of novel thiazolo[2,3-b]quinazoline and pyrido[4,3-d]thiazolo[3,2-a]pyrimidin analogues. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2012;47:65–72. PMID: 22056277. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.10.023>.
- Hassan GS, El-Messery SM, Abbas A. Synthesis and anticancer activity of new thiazolo[3,2-a]pyrimidins: DNA binding and molecular modeling study. *Bioorganic Chemistry*. 2017;74:41–52. PMID: 28750204. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.07.008>.
- Selvam TP, Karthick V, Kumar PV, Ali MA. Substituted thiazoles V. Synthesis and structure-activity relationship study of 2-(substituted benzylidene)-7-(4-fluorophenyl)-5-(furan-2-yl)-2H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3(7H)-one derivatives as anticancer agents. *Drug Discoveries & Therapeutics*. 2012;6(4):198–204. Available from: <https://doi.org/10.5582/ddt.2012.v6.4.198>.
- Yadav LDS, Dubey S, Yadav BS. Solvent-free one-pot reactions for annulating a pyrimidin ring on thiazoles under microwave irradiation. *Tetrahedron*. 2003;;59(29):5411–5415. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(03\)00854-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(03)00854-8).
- Ali AR, El-Bendary ER, Ghally MA, Shehata IA. 6-(2-Morpholinoethyl)-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one: A novel scaffold for the synthesis of potential PI3k inhibitors. *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences*. 2019;5(2):183–189. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejbas.2018.02.001>.
- Zhao B, Jiang LL, Liu Z, Deng QG, Wang LY, Song B, Gao Y. A microwave assisted synthesis of highly substituted 7-methyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-6-carboxylate derivatives via one-pot reaction of aminothiazole, aldehyde and ethyl acetoacetate. *Heterocycles*. 2013;87(10):2093–2102. Available from: <https://doi.org/10.3987/COM-13-12797>.
- Dam B, Pal AK, Gupta A. Nano Fe₃O₄@silica sulfuric acid as a reusable and magnetically separable potent solid acid catalyst in Biginelli-type reaction for the one-pot multicomponent synthesis of fused dihydropyrimidin derivatives: A greener NOSE and SFRC approach. *Synthetic Communications*. 2016;46(3):275–286. Available from: <https://doi.org/10.1080/00397911.2015.1135955>.

Ultrasound accelerated solvent-free synthesis of ethyl 7-methyl-5-phenyl-5*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine-6-carboxylate through Biginelli reaction catalyzed by Amberlyst-15

Cong-Thang Duong, Thi Xuan Thi Luu*



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

Faculty of Chemistry, University of Science, Vietnam National University, Ho Chi Minh city, 227 Nguyen Van Cu, District 5, HCMC, Vietnam

Correspondence

Thi Xuan Thi Luu, Faculty of Chemistry, University of Science, Vietnam National University, Ho Chi Minh city, 227 Nguyen Van Cu, District 5, HCMC, Vietnam

Email: ltxthi@hcmus.edu.vn

History

- Received: 31-12-2019
- Accepted: 19-8-2020
- Published: 24-8-2020

DOI : 10.32508/stdjns.v4i3.868



Copyright

© VNU-HCM Press. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



ABSTRACT

Multi-component reactions (MCRs) played an important role to produce complex molecular structures in a one-step process. Among all MCRs reported, Biginelli reaction was one of the most well-known and used in organic synthesis to constitute pyrimidine scaffold. Therefore, a solvent-free Biginelli reaction of 2-aminothiazole, benzaldehyde and ethyl acetoacetate catalyzed by Amberlyst-15 (A-15) had attracted us to pay attention and to do research in order to highly obtain a desired product, a frame of thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine being present in many active biological compounds. Amberlyst-15, polystyrene resin regarded as a green acidic solid, available commercial, inexpensive and reusable catalyst had been firstly and successfully developed for solvent-free Biginelli reaction under ultrasound irradiation to form thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine. Most factors which had influenced on the reaction conversion and yield such as the molar ratios between 2-aminothiazole, benzaldehyde and ethyl acetoacetate, the amounts of catalyst A-15, and reaction time had been investigated. Consequently, the yield of ethyl 7-methyl-5-phenyl-5*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine-6-carboxylate had been also found to depend on the amount of the acidic solid catalyst and little excess amounts of the two reactants, e.g. 2-aminothiazole and ethyl acetoacetate. The maximum yield has been obtained 76% after six-hour ultrasound irradiation at 80°C with the molar ratio of 2-aminothiazole : benzaldehyde : ethyl acetoacetate (1.4:1.0:1.4) and 50 mg of catalyst A-15. The results showed that Amberlyst-15 had high capability of recovery and recycling owing to the inconsiderably changes of product yield after two recycle runs.

Keywords: solvent-free, Amberlyst-15, ultrasound irradiation, Biginelli reaction, thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine

Cite this article: Duong C, Luu T X T. Ultrasound accelerated solvent-free synthesis of ethyl 7-methyl-5-phenyl-5*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine-6-carboxylate through Biginelli reaction catalyzed by Amberlyst-15. *Sci. Tech. Dev. J. - Nat. Sci.*; 4(3):652-659.