

УДК 547-326+547-312+547.363

DOI: 10.31040/2222-8349-2019-0-4-30-34

**СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ НОВЫХ
ТИАЗОЛСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ R-(–)-КАРВОНА**

© Р.Ф. Валеев, В.В. Лоза, Г.Р. Сунагатуллина, З.Р. Зилеева

В настоящее время производные тиазола приобретают все большее значение в фармацевтическом производстве. На их основе получают различные сульфамидные и противотуберкулезные препараты, кроме того, фрагмент тиазола является структурной компонентой тиамина, пенициллина и различных модифицированных полусинтетических пенициллинов. Ряд тиазолсодержащих соединений, обладающих высокой цитотоксической активностью, исследуется для применения в медицине. К ним относятся соединения семейства эпотилонов [1] и целый ряд биологически активных природных [2] и неприродных [3] соединений. Особенно перспективным направлением является синтез и исследование различных модификатов, содержащих в молекуле ключевые фармакофорные группы. Достижение их симбиоза в единой структуре *in vitro/in vivo* является сложной задачей, однако известны примеры, когда подобные сочетания приводили к новым видам высокоактивных противоопухолевых агентов [4]. В подходах к синтезу эпотилоновых структур нами были разработаны эффективные синтетические схемы получения тиазолсодержащих хиральных блок-синтонов из доступного природного терпеноида R-(–)-карвона. Известно, что карвон обладает выраженными антимикробной [5] и противогрибковой [6] активностями и любые его модификации отражаются на фармакологическом профиле молекулы. Поэтому исследование биологической активности новых тиазолсодержащих производных карвона также представляет интерес и в первую очередь их цитотоксическая активность.

Ключевые слова: карвон, тиазол, эпотилон, 1Z,5Z-диеновая система, циклооктадиен, бутиролактон, этерификация, цитотоксическая активность.

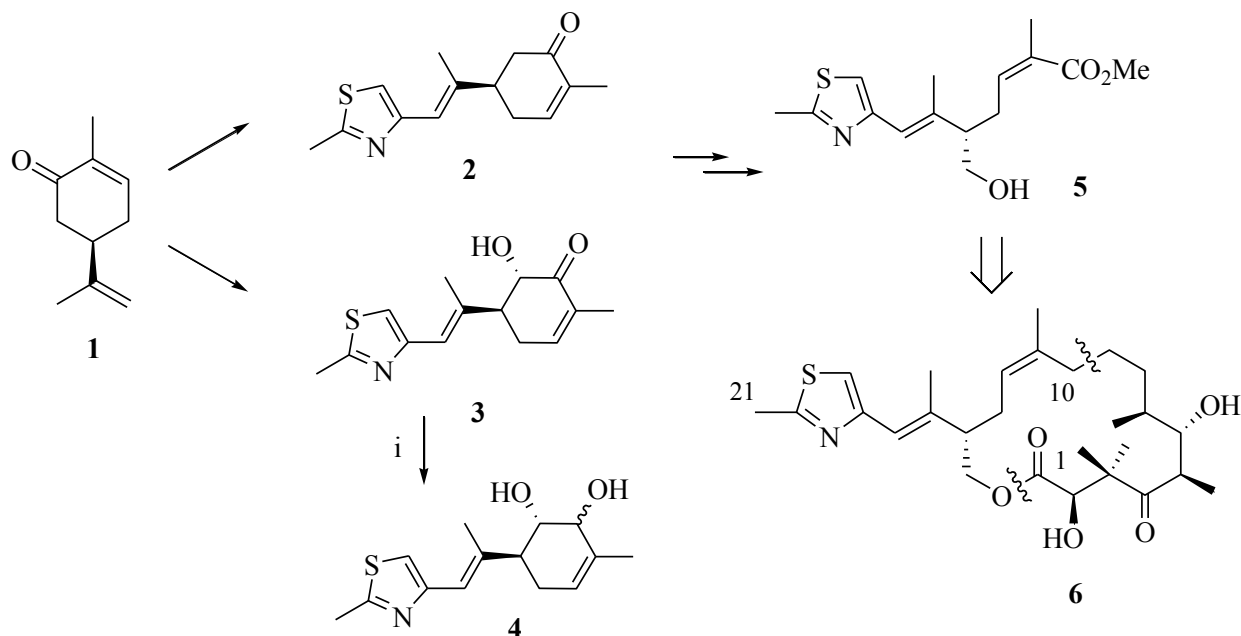
Введение. В данной работе представлены синтезы и результаты исследований цитотоксической активности новых структур, содержащих еноновую систему карвона и сопряженный тиазольный фрагмент. Установлено влияние наличия еноновой системы на исследуемую активность. С целью повышения биологической активности наиболее перспективных соединений отработаны методы введения в молекулы 1Z,5Z-диеновых систем. Известно, что ненасыщенные жирные кислоты с различным удалением карбоксильной группы от 1Z,5Z-диеновых систем обладают огромным потенциалом в разработке новых противоопухолевых агентов [7]. Ориентируясь на синтетическую доступность таких кислот, осуществлен синтез (4Z,8Z)-додека-4,8-диендиовой кислоты из циклооктадиена и бутиролактона, и ее этерификация тиазолсодержащими спиртами как в циклической, так и в ациклической формах. Для оценки перспектив дан-

ных модификаций планируется оценить цитотоксическую активность полученных продуктов.

Результаты и их обсуждение. Ранее на основе природного терпеноида R-(–)-карвона **1** нами были получены тиазолсодержащие блоки **2**, **3** и **5** [8] для синтеза эпотилоновых структур **6** (рис. 1).

Рассматривая молекулы **2** и **3** как циклизированные фармакофорные C¹⁰-C²¹-участки эпотилонов, нам интересно было исследовать противоопухолевую активность такой системы, сочетающей еноновую систему карвона и сопряженный тиазольный фрагмент. Дополнительно был синтезирован диол **4** для установления роли еноновой системы в тестируемых образцах. Восстановление кетона **3** проводили в условиях *Luche* [9] во избежание восстановления еноновой двойной связи. Исследование цитотоксической активности проводили в отношении 4-х линий раковых клеток (табл.).

ВАЛЕЕВ Руслан Фаридович – к.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН, e-mail: rusl0@yandex.ru
ЛОЗА Владимир Валерьевич – к.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН, e-mail: synthloza@mail.ru
СУНАГАТУЛЛИНА Гульназ Разилевна, Уфимский Институт химии УФИЦ РАН, e-mail: bioreg@anrb.ru
ЗИЛЕЕВА Зульфия Рустамовна, Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, e-mail: zileeva81@list.ru



Реагенты и условия : i. NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, MeOH , $0-5^\circ\text{C}$, 3 ч, 88%.

Рис. 1. Синтез эпотилоновых структур на основе тиазолсодержащих блоков

Т а б л и ц а

Цитотоксичность (*PrestoBlue*, *Invitrogen*)

Соединение	М.м., г/моль	Растворимость (100% DMSO)	IC50, мкМ			
			HEK293	A549	MCF	SH-SY5Y
2	247.36	+	100	100	100	19.80 ± 3.28
3	263.36	+	100	100	100	19.05 ± 3.30
4	265.37	+	100	100	100	100

В результате экспериментов цитотоксическая активность была выявлена в отношении клеточной линии нейробластомы человека *SH-SY5Y*. Как и ожидалось, удаление еноновой системы из молекулы фатально сказывается на цитотоксичности – диол **4** оказался не активен.

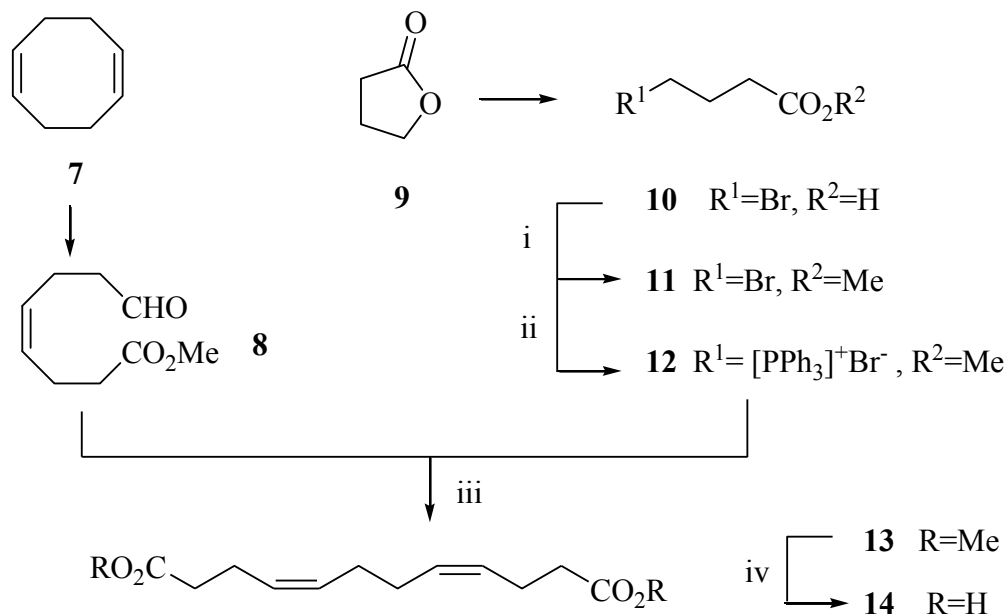
В продолжение исследований мы решили изучить влияние функционализации структуры **3** посредством этерификации гидроксильной группы. Ориентируясь на синтетическую доступность кислот, потенциально обладающих противоопухолевой активностью, наш интерес привлекли 1*Z*,5*Z*-диеновые системы. Известно, что ненасыщенные жирные кислоты с различным удалением карбоксильной группы от 1*Z*,5*Z*-диеновых систем обладают огромным потенциалом в разработке новых противоопухолевых агентов. Для синтеза наиболее простого примера подобной диеновой системы мы использовали циклооктадиен **7** и бутиролактон **9** (рис. 2).

Сначала озонлизом циклооктадиена по известному пути [10] был получен альдегидоэфир **8**. Нарращивание цепи с формированием 1*Z*,5*Z*-диеновой системы осуществили по реакции Виттига. Необходимую для этого фосфониевую соль **12** получили из бутиролактона через промежуточную бромбутановую кислоту **10** [11] в 3 стадии. После блокирования карбоксильной группы бромэфир **11** выдержали с трифенилфосфином в толуоле при кипячении в течение 16 ч. Полученную соль **12** ввели в сочетание по Виттигу в присутствии HMDSLi . Выход диэфира **13** составил 86%. Далее действием LiOH в водном тетрагидрофуране провели деблокирование карбоксильных групп с получением целевой дикислоты **14**. Ввиду склонности тиазолсодержащего спирта **3** к эпимеризации хирального центра при гидроксильной группе для проведения этерификации были выбраны мягкие условия реакции *Yamaguchi*. В результате с высоким выходом был получен желаемый эфир **15** (рис. 3). В качестве до-

полнительного опытного образца мы решили использовать продукт этерификации 1*Z*,5*Z*-диеновой кислоты с ациклическим спиртом **5**. В данном случае сочетание по *Yamaguchi* осуществить очень сложно ввиду образования побочных продуктов, поэтому этерификацию проводили через промежуточный хлорангидрид. После процедуры обработки и очистки на SiO₂ выход продукта **16** составил 63%.

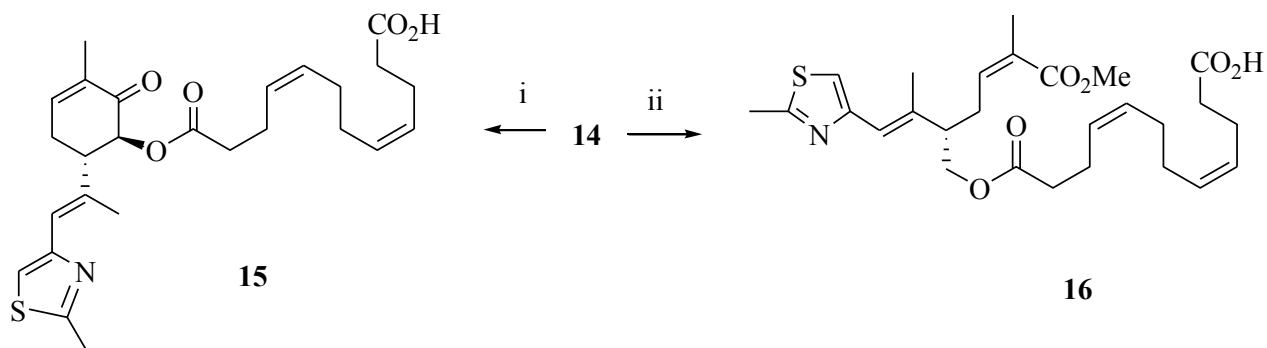
Результаты исследований цитотоксической активности соединений **15** и **16** позволят оценить перспективы данного направления и определить пути дальнейшего синтеза новых эффективных противоопухолевых агентов.

Работа выполнена по государственному заданию № АААА-А17-117011910032-4.



Реагенты и условия: i. MeOH, *p*-TSA, кипячение, 98%; ii. PPh₃, толуол, кипячение, 94%, iii. HMDSLi, THF, 0–5°C, 86%; iv. LiOH, THF-H₂O (4:1), 96%.

Рис. 2. Синтез эфиров целевой дикислоты **14**



Реагенты и условия: i. TCBCl, Et₃N, THF, затем **3**, DMAP, rt, 4 h, 81%; ii. SOCl₂, (COCl)₂, CH₂Cl₂, затем **5**, Et₃N, CH₂Cl₂, rt, 63%.

Рис. 3. Синтез эфиров ненасыщенных жирных кислот **15** и **16**

Литература

1. Watkins E.B., Chittiboyina A.G., Avery M.A. Recent Developments in the Syntheses of the Epothilones and Related Analogues // *Eur. J. Org. Chem.* 2006. P. 4071–4084.
2. Davyt D., Serra G. Thiazole and Oxazole Alkaloids: Isolation and Synthesis // *Marine Drugs*. 2010. V. 8. P. 2755–2780.
3. Abu-Melha S., Edrees M.M., Salem H.H., Kheder N.A., Gomha S.M. and Abdelaziz M.R. Synthesis and Biological Evaluation of Some Novel Thiazole-Based Heterocycles as Potential Anticancer and Antimicrobial Agents // *Molecules*. 2019. V. 24. P. 1–15.
4. Conlin A., Fornier M., Hudis C., Kar S., Kirkpatrick P. Ixabepilone // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2007. V. 6. P. 953–954.
5. Esfandyari-Manesh M., Ghaedi Z., Asemi M., Khanavi M., Manayi A., Jamalifar H., Atyabi F., Dinarvand R. Study of antimicrobial activity of anethole and carvone loaded PLGA nanoparticles // *J. Pharm. Res.* 2013. V. 4. P. 290–295.
6. Morcia C., Malnati M., Terzi V. In vitro antifungal activity of terpinen-4-ol, eugenol, carvone, 1,8-cineole (eucalyptol) and thymol against mycotoxigenic plant pathogens // *Food Addit. Contam.* 2012. V. 29. P. 415–422.
7. D'yakonov V.A., Islamov I.I., Dzhemileva L.U., Khusainova E.M., Yunusbaeva M.M., Dzhemilev U.M. Targeted synthesis of macrodiolides containing bis-methyleneseparated Z-double bonds and their antitumor activity in vitro // *Tetrahedron*. 2018. V. 74. P. 4606–4612.
8. Valeev R.F., Bikzhanov R.F., Miftakhov M.S. Alternative Synthesis of Thiazole-Substituted Fragment C¹⁰–C²¹ of Epothilone D Analog // *Russ. J. Organ. Chem.* 2015. V. 51. P. 660–663.
9. Gemal A.L., Luche J.L. Lanthanoids in Organic Synthesis. 6. The Reduction of α -Enones by Sodium Borohydride in the Presence of Lanthanoid Chlorides: Synthetic and Mechanistic // *J. Am. Chem. Soc.* 1981. V. 103. P. 5454–5459.
10. Толстиков Г.А., Одинокоев В.Н., Мифтахов М.С., Галеева Р.И., Валеев Ф.А., Сидоров Н.Н., Мухаметзянова Р.С., Ишмуратов Г.Ю. Использование продуктов озонлиза циклических олефинов и диенов в синтезе синтонов для простагландинов // *ЖОрХ*. 1982. Т. 18. С. 721–727.
11. Valeev R.F., Bikzhanov R.F., Miftakhov M.S. Building Blocks for (C¹⁵–C³)-Modified Epothilone D Analogs // *Russ. J. Organ. Chem.* 2014. V. 50. P. 1511–1519.

References

1. Watkins E.B., Chittiboyina A.G., Avery M.A. Recent developments in the syntheses of the epothilones and related analogues. *Eur. J. Org. Chem.*, 2006, pp. 407–4084.
2. Davyt D., Serra G. Thiazole and oxazole alkaloids: Isolation and synthesis. *Marine Drugs*, 2010, vol. 8, pp. 2755–2780.
3. Abu-Melha S., Edrees M.M., Salem H.H., Kheder N.A., Gomha S.M., Abdelaziz M.R. Synthesis and biological evaluation of some novel thiazole-based heterocycles as potential anticancer and antimicrobial agents. *Molecules*, 2019, vol. 24, pp. 1–15.
4. Conlin A., Fornier M., Hudis C., Kar S., Kirkpatrick P. Ixabepilone. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2007, vol. 6, pp. 953–954.
5. Esfandyari-Manesh M., Ghaedi Z., Asemi M., Khanavi M., Manayi A., Jamalifar H., Atyabi F., Dinarvand R. Study of antimicrobial activity of anethole and carvone loaded PLGA nanoparticles. *J. Pharm. Res.*, 2013, vol. 4, pp. 290–295.
6. Morcia C., Malnati M., Terzi V. In vitro antifungal activity of terpinen-4-ol, eugenol, carvone, 1,8-cineole (eucalyptol) and thymol against mycotoxigenic plant pathogens. *Food Addit. Contam.*, 2012, vol. 29, pp. 415–422.
7. Dyakonov V.A., Islamov I.I., Dzhemileva L.U., Khusainova E.M., Yunusbaeva M.M., Dzhemilev U.M. Targeted synthesis of macrodiolides containing bis-methyleneseparated Z-double bonds and their antitumor activity in vitro. *Tetrahedron*, 2018, vol. 74, pp. 4606–4612.
8. Valeev R.F., Bikzhanov R.F., Miftakhov M.S. Alternative Synthesis of thiazole-substituted fragment C¹⁰–C²¹ of epothilone D analog // *Russ. J. Organ. Chem.* 2015. V. 51. P. 660–663.
9. Gemal A.L., Luche J.L. Lanthanoids in organic synthesis. 6. The reduction of α -enones by sodium borohydride in the presence of lanthanoid chlorides: Synthetic and mechanistic. *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, vol. 103, pp. 5454–5459.
10. Tolstikov G.A., Odinokov V.N., Miftakhov M.S., Galeeva R.I., Valeev F.A., Sidorov N.N., Mukhametzyanova R.S., Ishmuratov G.Yu. Use of products of the ozonolysis of cyclic olefins and dienes in the synthesis of synthons for prostaglandins. *Zhurnal organicheskoy khimii*, 1982, vol. 18, pp. 721–727.
11. Valeev R.F., Bikzhanov R.F., Miftakhov M.S. Building blocks for (C¹⁵–C³)-modified epothilone D analogs. *Russ. J. Organ. Chem.*, 2014, vol. 50, pp. 1511–1519.



**THE SYNTHESIS AND CYTOTOXICITY RESEARCH OF A NEW
THIAZOLE CONTAINING DERIVATIVES OF R-(–)-CARVONE**

© R.F. Valeev¹, V.V. Loza¹, G.R. Sunagatullina¹, Z.R. Zileeva²

¹Ufa Institute of Chemistry – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre
of the Russian Academy of Sciences,
69, prospect Oktyabrya, 450054, Ufa, Russian Federation

²Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre
of the Russian Academy of Sciences,
71, prospect Oktyabrya, 450054, Ufa, Russian Federation

Currently, thiazole derivatives are becoming increasingly important in pharmaceutical manufacturing. On their basis, various sulfamide and anti-tuberculosis drugs are obtained, in addition, the thiazole fragment is a structural component of thiamine, penicillin and various modified semi-synthetic penicillins. A series of thiazole-containing compounds with high cytotoxic activity is being studied for use in medicine. These include compounds of the epothilone family, and a number of biologically active natural and synthetic compounds. Especially promising way is the synthesis and study of various modifiers containing key pharmacophoric groups in the molecule. Achieving their symbiosis in a single structure *in vitro/in vivo* is a difficult task, however, there are examples when such combinations gave rise to new types of highly active antitumor agents. In approaches to the synthesis of epothilone structures, we have developed effective synthetic schemes for the preparation of thiazole-containing chiral blocks from the available natural terpenoid R-(–)-carvone. It is known that carvone has pronounced antimicrobial and antifungal activities and any modifications of it significantly affect the pharmacological profile of the molecule. Therefore, the study of the biological activity of new thiazole-containing carvone derivatives is also of interest, and first of all, their cytotoxic activity. This paper describes the synthesis and results of studies of the cytotoxic activity of new structures containing the enone system of carvone and the conjugated thiazole fragment. The influence of the presence of the enone system on the studied activity was established. In order to increase the biological activity of the most promising compounds, methods of introducing 1Z,5Z-diene systems into molecules have been developed. It is known that unsaturated fatty acids with different removal of the carboxyl group from 1Z,5Z-diene systems have great potential in the development of new antitumor agents. Focusing on the synthetic availability of such acids, we developed the synthesis of (4Z,8Z)-dodeca-4,8-dieneic acid from cyclooctadiene and butyrolactone, and then studied the esterification step with thiazole-containing alcohols in cyclic and acyclic forms. To assess the prospects of these modifications, the products obtained will also be examined for cytotoxic activity.

Key words: carvone, thiazole, epothilone, 1Z,5Z-diene system, cyclooctadiene, butyrolactone, esterification, cytotoxic activity.