УДК 547-326+547-312+547.363
DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2019.3.4

ЦИКЛИЗАЦИЯ (2Z,5S)-2-МЕТИЛ-5-[(E)-1-МЕТИЛ-2-(2-МЕТИЛ-1,3-ТИАЗОЛ-4-ИЛ)ВИНИЛ]ГЕКС-2-ЕН-1,6-ДИОЛА ПОД ДЕЙСТВИЕМ ТРИФЛАТА МЕДИ (II)

© В. В. Лоза*, Р. Ф. Валеев

Уфимский институт химии УФИЦ РАН
Россия, Республика Башкортостан, 450054 г. Уфа, пр. Октября, 71.

Тел.: +7 (347) 235 60 66.

*Email: Synthloza@anrb.ru

При реализации макроциклизации (2Z,5S)-2-метил-5-[(E)-1-метил-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)винил]гекс-2-ен-1,6-диол в (6S)-3-метил-6-[(E)-1-метил-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)винил]-1,8-диоксациклоэйкоза-3,12,16-триен-9,20-дион под действием трифлата меди (II) обнаружена внутримолекулярная циклизация (2Z,5S)-2-метил-5-[(E)-1-метил-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)винил]гекс-2-ен-1,6-диола в 4-[(1E)-2-[(3S)-5-изопропенилтетра-гидрофуран-3-ил]проп-1-ен-1-ил]-2-метил-1,3-тиазол.

Ключевые слова: карвон, тиазол, циклизация, макроцикл, кислота Льюиса.

В настоящее время новые производные тиазола приобретают все большее значение в медицине [1–5]. На их основе получают различные противомикробные [6–8] и противотуберкулезные препараты [9–11].

Не менее бурно развивается химия соединений с 1Z,5Z-диеновой системой, многие из которых являются селективными ингибиторами топоизомеразы [12–13]. Уже синтезированы природные соединения, содержащие 1Z,5Z-диеновую систему в линейном фрагменте: мурикадиенин [14] и лембехин В [15]. Также на основе природных стероидов получены гибридные молекулы, содержащие линейные 1Z,5Z-диеновые системы [16–17].

В подходе к новым тиазолсодержащим макроциклическим 1Z,5Z-диеновым системам, аналогичным по действию антимикробному агенту эушерилу [18–19], нами апробирован вариант сочетания диола **2** с (4Z,8Z)-додека-4,8-диендиовой кислотой **3** в условиях описанных ранее [20–22]. Однако вместо ожидаемого макроцикла **4** был выделен продукт внутримолекулярной циклизации **5**. При полной конверсии исходного спирта выход фурана **5** составил 32%, наряду с продуктами осмоления. Так как соединение **5** представляет интерес в плане ис-

следования его биоактивности, мы решили оптимизировать условия его получения [23], для чего был проведен ряд экспериментов с применением различных катализаторов кислотной природы (табл. 1). Ход реакции контролировали методом ТСХ. В серии мягких условий (условия №2–4) реакция не протекала и значительное расходование исходного диола **2** мы наблюдали лишь при катализе серной кислотой (условия №5), которое приводило к осмолению реакционной массы. Использование более сильной кислоты Льюиса – эфирата трехфтористого бора [24], также не дало желаемого результата. В итоге было решено несколько «смягчить» условия при катализе трифлатом меди (II), снизив температуру и увеличив время выдержки реакции (условия №7, табл. 1). Несмотря на то, что за 24 ч конверсия исходного соединения **2** неполная, степень осмоления реакционной массы оказалась заметно ниже, что положительно отразилось на выходе продукта **5**. Таким образом, нам удалось подобрать наиболее оптимальные условия получения тиазолсодержащего производного тетрагидрофурана **5** для дальнейших исследований его биологической активности.

Реагенты и условия: i. DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78°C; ii. Cu(OTf)₂, HO₂C(CH₂)₂CH=CH(CH₂)₂CH=CH(CH₂)₂CO₂H (**3**), толуол, Δ⁰, 16 h.

Таблица

Исследование различных условий циклизации диола **2** в производное **5**
(реакции проводились в толуоле, содержание катализатора не более 5 мол.%).

№ опыта	Катализатор	<i>t</i> , °C	Время реакции, ч	Конверсия 2 , %	Выход 5 , %
1	Cu(OTf) ₂	110	16	100	32
2	-	110	16	0	0
3	SiO ₂	110	16	0	0
4	<i>p</i> -TSA	110	16	0	0
5	H ₂ SO ₄ (конц.)	60	8	100	0
6	BF ₃ ·Et ₂ O	80	8	0	0
7	Cu(OTf) ₂	80	24	80	55

Экспериментальная часть

В работе использовалось оборудование ЦКП «Химия» УФИХ РАН. ИК спектры записывали на спектрофотометре UR-20 в тонком слое или вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре Bruker AM-300 [300 МГц (¹H)] и AM-500 [125 МГц (¹³C)] для растворов веществ в CDCl₃, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры сняты в этаноле на спектрометре Shimadzu LCMS-2010 EV. Для ТСХ анализа применяли хроматографические пластины Sorbfil (Россия). Для колоночной хроматографии применяли силикагель марки «Lancaster» (Великобритания). Оптическое вращение измерено на поляриметре «Perkin-Elmer 241 MC».

(2Z,5S)-2-Метил-5-[(E)-1-метил-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)винил]гекс-2-ен-1,6-диол (2). К перемешиваемому раствору спирта **1** [25] (0.2 г, 0.68 ммоль) в 20 мл CH₂Cl₂ добавили по каплям раствор DIBAL-H 0.25 мл (1.0 ммоль) в 1 мл CH₂Cl₂ при –78 °C. Полученный раствор перемешивали 1 ч при –78 °C, добавляли 5 мл водного MeOH, температуру поднимали до комнатной, затем добавляли 20 мл H₂O и фильтровали. Водный слой экстрагировали CH₂Cl₂, объединенные органические экстракты сушили MgSO₄, после чего отфильтровали и упарили. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (элюент EtOAc/петр. эфир, 1:1). Выход 0.16 г (91%). Светло-желтая жидкость, *R*_f 0.15 (EtOAc), [*α*]_D²⁰ –1.5, (*c* 0.56, CH₂Cl₂). ИК спектр, *ν*, см^{–1}: 3394, 2970, 2931, 2875, 1452, 1375, 1261, 1092, 802. Спектр ЯМР¹H, *δ*, м.д.: 1.80 с (3H, CH₃), 2.0 с (3H, CH₃), 2.34–2.42 м (3H, CH₂, CH), 2.69 с (3H, CH₃^{тиазол}), 3.63–3.72 м (2H, CH₂OH), 4.06–4.14 м (2H, CH₂OH), 5.25–5.27 м (1H, =CH), 6.35 с (1H, =CH), 6.89 с (1H, =CH^{тиазол}). Спектр ЯМР¹³C, *δ*, м.д.: 15.5, 18.7, 20.2, 29.7, 53.5, 66.1, 66.4, 114.5, 120.6, 126.8, 131.3, 141.1, 151.7, 164.2. Масс-спектр, *m/z*: 268 [M]⁺.

4-[(1E)-2-[(3S)-5-Изопропенилтетрагидрофуран-3-ил]проп-1-ен-1-ил]-2-метил-1,3-тиазол (5). К раствору диола **2** 0.14 г (0.52 ммоль) в 5 мл толуола добавили Cu(OTf)₂ (5 мол%). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 24 ч, концентрировали на вакууме, остаток очищали на SiO₂ методом колоночной хроматографии (элюент 20%

EtOAc/петролейный эфир). Выход 72 мг (55%), светло-желтая жидкость, *dr* 2:1. ИК спектр, *ν*, см^{–1}: 2971, 2861, 1653, 1506, 1445, 1089, 1060, 899, 729. Масс-спектр, *m/z*: 250 [M]⁺.

Преобладающий изомер. Спектр ЯМР¹H, *δ*, м.д.: 1.75 с (3H, CH₃), 2.02 с (3H, CH₃), 2.70 с (3H, CH₃^{тиазол}), 3.10–3.16 м (1H, CH), 3.78 т (1H, OCH, *J* 8.5 Гц), 4.04 т (1H, OCH, *J* 8.5 Гц), 4.37 дд (1H, OCH, OCH, *J* 10.1, 5.8 Гц), 4.82 с (1H, =CH), 5.02 с (1H, =CH), 6.39 с (1H, =CH), 6.88 с (1H, =CH^{тиазол}). Спектр ЯМР¹³C, *δ*, м.д.: 16.3, 18.0, 19.1, 36.6, 49.5, 71.7, 83.0, 110.3, 114.9, 119.2, 139.6, 145.2, 152.9, 164.6.

Минорный изомер. Спектр ЯМР¹H, *δ*, м.д.: 1.72 с (3H, CH₃), 2.05 с (3H, CH₃), 2.70 с (3H, CH₃^{тиазол}), 3.0–3.07 м (1H, CH), 3.73 т (1H, OCH, *J* 8.5 Гц), 4.12 т (1H, OCH, *J* 8.5 Гц), 4.45 дд (1H, OCH, OCH, *J* 10.1, 5.8 Гц), 4.82 с (1H, =CH), 4.99 с (1H, =CH), 6.39 с (1H, =CH), 6.88 с (1H, =CH^{тиазол}). Спектр ЯМР¹³C, *δ*, м.д.: 16.9, 18.1, 19.1, 35.4, 48.1, 71.9, 82.1, 110.1, 114.9, 118.9, 139.6, 145.7, 152.9, 164.6.

Спектры ЯМР записаны на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН. Работа выполнена по теме госзадания №АААА-А17-117011910032-4.

ЛИТЕРАТУРА

- Chhabria M. T., Patel S., Modi P., Brahmshatriya P. S. Thiazole: A Review on Chemistry, Synthesis and Therapeutic Importance of its Derivatives // Curr. Top. Med. Chem. 2016. Vol. 16. P. 2841–2862.
- Ayati A., Emami S., Asadipour A., Shafiee A., Foroumadi A. Recent applications of 1,3-thiazole core structure in the identification of new lead compounds and drug discovery // Eur. J. Med. Chem. 2015. Vol. 97. P. 699–718.
- Hynes Jr. J., Nair S. K. Advances in the Discovery of Small-Molecule IRAK4 Inhibitors // Annu. Rep. Med. Chem. 2014. Vol. 49. P. 117–133.
- Gupta V., Kant V. A Review on Biological Activity of Imidazole and Thiazole Moieties and their Derivatives // Science International 1. 2013. P. 253–260.
- Atamanuk D., Zimenkovsky B., Atamanuk V., Nektegayev I., Lesyk R. Synthesis and Biological Activity of New Thiopyran[2,3-d]thiazoles Containing a Naphthoquinone Moiety // Sci Pharm. 2013. Vol. 81. P. 423–436.
- Sadek B., Al-Tabakha M. M., Fahelbom K. M. S. Antimicrobial Prospect of Newly Synthesized 1,3-Thiazole Derivatives // Molecules. 2011. Vol. 16. P. 9386–9396.
- Jain A. Kr., Singla R. K., Shrivastava B. Thiazole: A Remarkable Antimicrobial And Antioxidant Agents // Pharmacologyonline 2. 2011. P. 1072–1084.

8. Yurttas L., Özkay Y., Karaca Gençer H., Acar U. Synthesis of Some New Thiazole Derivatives and Their Biological Activity Evaluation // *Hindawi Publishing Corporation Journal of Chemistry*. 2015. Article ID 464379. P. 1–7.
9. Ulusoy N., Gursay E. Synthesis and evaluation of new imidazo[2,1-b]thiazoles as antituberculosis agents // *Marmara Pharmaceutical Journal*. 2017. Vol. 21, P. 102–109.
10. Dos Santos-Fernandes G. F., Chin C. M., Dos Santos J. L. Advances in Drug Discovery of New Antitubercular Multidrug-Resistant Compounds // *Pharmaceuticals*. 2017. Vol. 10. P. 51–67.
11. Miller M. J., Moraski G., Seeger N., Miller P., Oliver A. G., Boshoff H. I., Cho S., Mulugeta S., Anderson J. R., Franzblau S. G. Arrival of Imidazo[2,1-b]thiazole-3-carboxamides: Potent Antituberculosis Agents that Target QcrB // *ACS Infectious Diseases*. 2016. Vol. 2. P. 393–398.
12. D'yakonov V. A., Makarov A. A., Dzhemileva L. U., Makarova E. Kh., Khusnutdinova E. K., Dzhemilev U. M. The facile synthesis of the 5Z,9Z-dienoic acids and their topoisomerase I inhibitory activity // *Chem. Commun.* 2013. Vol. 49. P. 8401–8403.
13. D'yakonov V. A., Dzhemileva L. U., Makarov A. A., Mulyukova A. R., Baev D. S., Khusnutdinova E. K., Tolstikova T. G., Dzhemilev U. M. nZ,(n+4)Z-Dienoic Fatty Acids: A New Method for the Synthesis and Inhibitory Action on Topoisomerase I and Iia // *Med. Chem. Res.* 2016. Vol. 25. P. 30–39.
14. Dzhemilev U. M., D'yakonov V. A., Tuktarova R. A., Dzhemileva L. U., Ishmukhametova S. R., Yunusbaeva M. M., de Meijere A. Short Route to the Total Synthesis of Natural Muricadinenin and Investigation of Its Cytotoxic Properties // *J. Nat. Prod.* 2016. Vol. 79. P. 2039–2044.
15. Dzhemileva L. U., D'yakonov V. A., Makarov A. A., Andreev E. N., Yunusbaeva M. M., Dzhemilev U. M. The first total synthesis of the marine acetylenic alcohol, lembeyne B – a selective inducer of early apoptosis in leukemia cancer cells // *Org. and Biomol. Chem.* 2017. Vol. 15. P. 470–476.
16. D'yakonov V. A., Tuktarova R. A., Dzhemileva L. U., Ishmukhametova S. R., Yunusbaeva M. M., Dzhemilev U. M. Catalytic cyclometallation in steroid chemistry V: Synthesis of hybrid molecules based on steroid oximes and (5Z,9Z)-tetradeca-5,9-dienedioic acid as potential anticancer agents // *Steroids*. 2016. Vol. 108. P. 77–84.
17. D'yakonov V. A., Tuktarova R. A., Dzhemileva L. U., Ishmukhametova S. R., Yunusbaeva M. M., Dzhemilev U. M. Catalytic cyclometallation in steroid chemistry VI: Targeted synthesis of hybrid molecules based on steroids and tetradeca-5Z,9Z-diene-1,14-dicarboxylic acid and study of their antitumor activity // *Steroids*. 2018. Vol. 138. P. 6–13.
18. Hosoe T., Fukushima K., Takizawa K., Itabashi T., Kawahara N., Vidotto V., Kawai K. A New Antifungal Macrolide, Eushearilide, Isolated from *Eupenicillium shearii* // *J. Antibiot.* 2006. Vol. 59. P. 597–600.
19. Tonoi T., Kawahara R., Yoshinaga Y., Inohana T., Fujimori K., Shiina I. Total synthesis of (3R,16E,20E,23R)-(-)-eushearilide and structural determination of naturally occurring eushearilide // *Tetrahedron Lett.* 2015. Vol. 56. P. 1356–1359.
20. de Leseleuc M., Collins S. K. Direct synthesis of macrodiolides via hafnium (IV) catalysis. *Chem. Commun.* 2015. Vol. 51. P. 10471–10474.
21. 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. Vol. 74. P. 4606–4612.
22. D'yakonov V. A., Islamov I. I., Khusainova E. M., Dzhemilev U. M. Original catalytic synthesis of macrodiolides containing a 1Z,5Z-diene moiety // *Mendeleev Commun.* 2018. Vol. 28. P. 503–504.
23. Wolfe J. P., Hay M. B. Recent Advances in the Stereoselective Synthesis of Tetrahydrofurans // *Tetrahedron*. 2007. Vol. 63. P. 261–290.
24. Banerjee A. K., Maldonado A., Arrieché D. A., Bedoya L., Vera W. J., Cabrera E. V., Poon P. S. Boron trifluoride etherate in organic synthesis // *MOJ Biorg Org Chem.* 2019. Vol. 3. P. 1–9.
25. Valeev R. F., Bikzhanov R. F., Miftakhov M. S. Alternative Synthesis of Thiazole-Substituted Fragment C¹⁰–C²¹ of Epothilone D Analog // *Russ. JOC*. 2015. Vol. 51. P. 660–663.

Поступила в редакцию 12.07.2019 г.

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2019.3.4

CYCLIZATION OF (2Z,5S)-2-METHYL-5-[(E)-1-METHYL-2-(2-METHYL-1,3-THIAZOL-4-YL)VINYL]HEX-2-ENE-1,6-DIOL BY COPPER (II) TRIFLATE

© V. V. Loza*, R. F. Valeev

*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of RAS
71 Oktyabrya Avenue, 450054 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.*

*Phone: +7 (347) 235 58 47.***Email: synthloza@anrb.ru*

Currently, new thiazole derivatives are becoming increasingly important in medicine. On their basis, various antimicrobial and anti-tuberculosis drugs are produced. Studying new thiazole-containing macrocyclic 1,5-diene systems, the authors obtained a combination of (2Z,5S)-2-methyl-5-[(E)-1-methyl-2-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)viny]hex-2-ene-1,6-diol with (4Z,8Z)-dodec-4,8-diendiic acid under the earlier described conditions. In the implementation of macrocyclization of (2Z,5S)-2-methyl-5-[(E)-1-methyl-2-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)viny]hex-2-ene-1,6-diol in (6S)-3-methyl-6-[(E)-1-methyl-2-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)viny]-1,8-dioxacycloalkanes-3,12,16-trien-9,20-dion under the action of copper (II) triflate, the authors discovered intramolecular cyclization of (2Z,5S)-2-methyl-5-[(E)-1-methyl-2-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)viny]hex-2-ene-1,6-diol 4-[(1E)-2-[(3S)-5-isopropanolate hydrofuran-3-yl]prop-1-en-1-yl]-2-methyl-1,3-thiazole.

Keywords: carvon, thiazole, cyclization, esterification, chiral block, Lewis acid.

Published in Russian. Do not hesitate to contact us at bulletin_bsu@mail.ru if you need translation of the article.

REFERENCES

1. Chhabria M. T., Patel S., Modi P. *Curr. Top. Med. Chem.* 2016. Vol. 16. Pp. 2841–2862.
2. Ayati A., Emami S., Asadipour A., Shafiee A., Foroumadi A. *Eur. J. Med. Chem.* 2015. Vol. 97. Pp. 699–718.
3. Hynes Jr. J., Nair S. K. *Annu. Rep. Med. Chem.* 2014. Vol. 49. Pp. 117–133.
4. Gupta V., Kant V. *Science International* 1. 2013. Pp. 253–260.
5. Atamanuk D., Zimenkovsky B., Atamanuk V., Nektgayev I., Lesyk R. *Sci Pharm.* 2013. Vol. 81. Pp. 423–436.
6. Sadek B., Al-Tabakha M. M., Faelelbom K. M. *S. Molecules.* 2011. Vol. 16. Pp. 9386–9396.
7. Jain A. Kr., Singla R. K., Shrivastava B. *Pharmacologyonline* 2. 2011. Pp. 1072–1084.
8. Yurtas L., Özkay Y., Karaca Gençer H., Acar U. *Hindawi Publishing Corporation Journal of Chemistry.* 2015. Article ID 464379. Pp. 1–7.
9. Ulusoy N., Gursay E. *Marmara Pharmaceutical Journal.* 2017. Vol. 21, Pp. 102–109.
10. Dos Santos-Fernandes G. F., Chin C. M., Dos Santos J. L. *Pharmaceuticals.* 2017. Vol. 10. Pp. 51–67.
11. Miller M. J., Moraski G., Seeger N., Miller P., Oliver A. G., Boshoff H. I., Cho S., Mulugeta S., Anderson J. R., Franzblau S. G. *ACS Infectious Diseases.* 2016. Vol. 2. Pp. 393–398.
12. D'yakonov V. A., Makarov A. A., Dzhemileva L. U., Makarova E. Kh., Khusnutdinova E. K., Dzhemilev U. M. *Chem. Commun.* 2013. Vol. 49. Pp. 8401–8403.
13. D'yakonov V. A., Dzhemileva L. U., Makarov A. A., Mulyukova A. R., Baev D. S., Khusnutdinova E. K., Tolstikova T. G., Dzhemilev U. M. *Med. Chem. Res.* 2016. Vol. 25. Pp. 30–39.
14. Dzhemilev U. M., D'yakonov V. A., Tuktarova R. A., Dzhemileva L. U. *J. Nat. Prod.* 2016. Vol. 79. Pp. 2039–2044.
15. Dzhemileva L. U., D'yakonov V. A., Makarov A. A., Andreev E. N., Yunusbaeva M. M., Dzhemilev U. M. *Org. and Biomol. Chem.* 2017. Vol. 15. Pp. 470–476.
16. D'yakonov V. A., Tuktarova R. A., Dzhemileva L. U. *Steroids.* 2016. Vol. 108. Pp. 77–84.
17. D'yakonov V. A., Tuktarova R. A., Dzhemileva L. U. *Steroids.* 2018. Vol. 138. Pp. 6–13.
18. Hosoe T., Fukushima K., Takizawa K., Itabashi T., Kawahara N., Vidotto V., Kawai K. J. *Antibiot.* 2006. Vol. 59. Pp. 597–600.
19. Tono T., Kawahara R., Yoshinaga Y., Inohara T., Fujimori K., Shiina I. *Tetrahedron Lett.* 2015. Vol. 56. Pp. 1356–1359.
20. de Leseleuc M., Collins S. K. *Chem. Commun.* 2015. Vol. 51. Pp. 10471–10474.
21. D'yakonov V. A., Islamov I. I., Dzhemileva L. U., Khusainova E. M., Yunusbaeva M. M., Dzhemilev U. M. *Tetrahedron.* 2018. Vol. 74. Pp. 4606–4612.
22. D'yakonov V. A., Islamov I. I., Khusainova E. M., Dzhemilev U. M. *Mendeleev Commun.* 2018. Vol. 28. Pp. 503–504.
23. Wolfe J. P., Hay M. B. *Tetrahedron.* 2007. Vol. 63. Pp. 261–290.
24. Banerjee A. K., Maldonado A., Arrieche D. A., Bedoya L., Vera W. J., Cabrera E. V., Poon P. S. *MOJ Biorg Org Chem.* 2019. Vol. 3. Pp. 1–9.
25. Valeev R. F., Bikzhanov R. F., Miftakhov M. S. *Russ. JOC.* 2015. Vol. 51. Pp. 660–663.

Received 12.07.2019.