



УДК 547.512+547.451.5

Д. А. АСТАШКО, Е. С. БЛИЗНЮК, Ю. Ю. КОЗЫРЬКОВ

НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ C1-C6 СТРОИТЕЛЬНОГО БЛОКА ЭПОТИЛОНОВ

Разработан новый короткий подход к получению C1-C6 фрагмента эпотилонов, природных макролидов, обладающих цитотоксическими свойствами. Предложенная схема синтеза базируется на использовании реакции циклопропанирования этил-2,2-диметил-3-оксопентаноата с защищенной кетогруппой этилмагнийбромидом в присутствии изопророксида титана (IV) (реакция Кулинковича) и последующем окислительном раскрытии циклопропанольного кольца под действием молекулярного кислорода. Восстановление образующегося пероксида трифенилфосфином дает β -гидроксикетон, восстановление которого в соответствующий 1,3-диол и манипуляции с защитными группами приводят к целевому соединению. Для демонстрации применимости этого подхода к синтезу C1-C6 строительного блока эпотилона в качестве восстановителя применялся борогидрид натрия, и строительный блок был получен в виде рацемата. С использованием методов асимметрического восстановления карбонильной группы данный фрагмент может быть получен в энантиомерно чистой форме. По суммарному выходу целевого продукта разработанный подход сопоставим с опубликованными ранее синтезами этого соединения, однако по числу стадий является одним из самых коротких. Кроме того, данный подход может позволить получать C1-C6 строительные блоки, содержащие различные заместители при C6-атоме для использования в синтезе аналогов эпотилонов.

Ключевые слова: эпотилон; циклопропанолы; реакция Кулинковича; окисление; β -гидроксикетоны; 1,3-диоли.

Epothilones is a perspective class of organic compounds shown anticancer activity at the expense of cell's microtubules stabilization. A new short approach to the synthesis of the C1-C6 fragment of natural epothilones was developed. The proposed scheme is based on the use of Kulinkovich cyclopropanation of ethyl-2,2-dimethyl-3-oxopentanoate with protected keto group with ethyl magnesium bromide in presence of titanium isopropoxide (IV) followed by oxidative cleavage of the cyclopropanol ring by molecular oxygen in presence of catalytic amounts of Mn(II) abietate. Reduction of the resulting peroxide with triphenylphosphine gave β -hydroxyketone. Further reduction of latter to the corresponding 1,3-diol followed by one-pot protective groups manipulations led to the target compound. Sodium borohydride was used as a reducing agent in order to demonstrate the applicability of this approach to the synthesis of C1-C6 building block of epothilone and racemic product was obtained. However, it is possible to obtain this fragment in enantiomerically pure state using the asymmetric reduction of carbonyl group. On the overall yield of the desired product our approach is comparable to previously published synthesis of this compound, but on the number of stages it is one of the shortest synthetic scheme. Moreover, this approach may allow to obtain C1-C6 building blocks with different substituents at C6 atom for use in the synthesis of epothilone analogs.

Key words: epothilone; cyclopropanols; Kulinkovich reaction; oxidation; β -hydroxy ketones; 1,3-diols.

Онкологические заболевания остаются одной из самых острых проблем человечества, унося более 8 млн жизней ежегодно. В Беларуси каждый год более 42 000 жителей заболевают каким-либо злокачественным новообразованием, при этом уровень заболеваемости неуклонно растет [1]. В связи с этим крайне актуальной задачей является разработка эффективных схем синтеза природных соединений, проявляющих противоопухолевую активность, с целью создания отечественных лекарственных препаратов на их основе, а также структурная модификация этих веществ, позволяющая улучшить их фармакологические свойства.

Один из наиболее перспективных классов подобных соединений – эпотилоны – 16-членные макролиды, проявляющие цитотоксическую активность за счет стабилизации клеточных микротрубочек [2] подобно известному химиотерапевтическому препарату таксолу, однако вызывающие менее тяжелые побочные эффекты. Показана высокая эффективность эпотилонов по отношению к ряду лекарственно-

устойчивых раковых клеток, а также возможность их применения в лечении болезни Альцгеймера и родственных заболеваний.

С момента обнаружения в 1995 г. таксолоподобного механизма цитотоксичности природных эпотилонов было предложено более 30 полных синтезов этих соединений и получено свыше 1000 синтетических аналогов, протестированных на биоактивность (рис. 1). Поиски в этом направлении продолжаются.

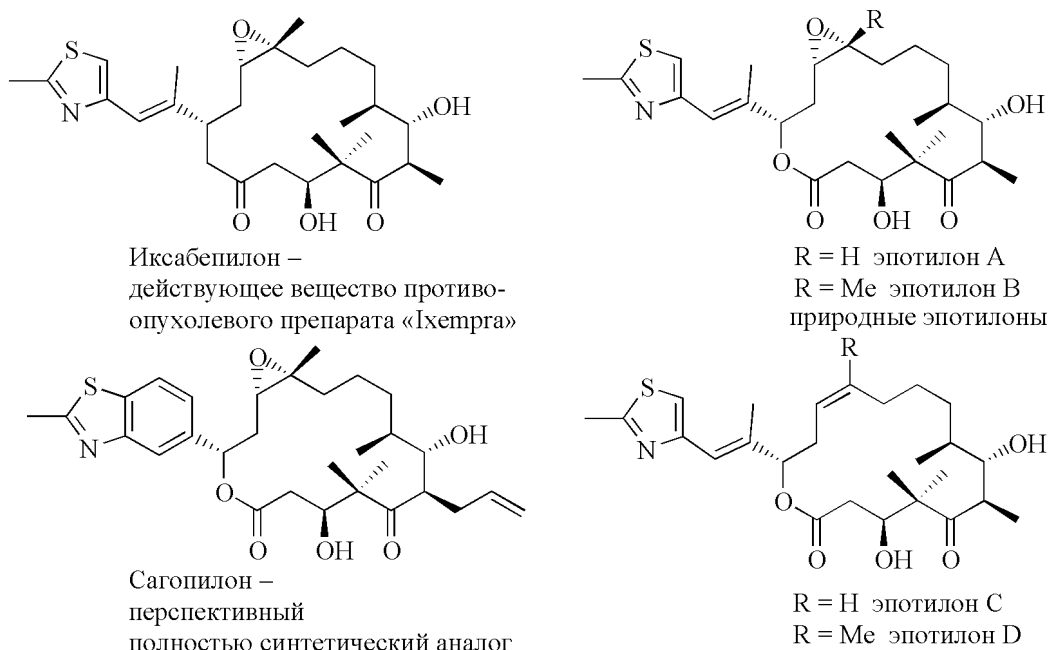


Рис. 1. Некоторые природные эпотилоны и их синтетические аналоги

Синтез природных эпотилонов и их аналогов наиболее часто осуществляется с помощью макролактонизационной стратегии, подразумевающей сборку молекулы из трех строительных блоков.

Нами разработана эффективная схема синтеза С1-С6 фрагмента эпотилонов из доступных реагентов. Для построения функционализованного углеродного скелета использовалось найденное ранее [3] превращение замещенных циклопропанолов в β -гидроксикетоны на основе реакции окислительного раскрытия трехуглеродного цикла.

Синтез осуществляли исходя из кетоэфира **2**, который получали ацилированием легкодоступного силилацетата кетена **1** по известной общей методике [4]. Эфир **3** с защищенной кетогруппой циклопропанировали этилмагнийбромидом в присутствии каталитических количеств изопророксида титана (IV) (реакция Кулинковича) [5]. Полученный циклопропанол **4** окисляли кислородом, используя в качестве катализатора абиетат Mn(II). Последующая обработка реакционной смеси PPh_3 (без выделения и дополнительной очистки образующегося пероксисоединения **5**) приводила к кетолу **6**, который затем восстанавливали в соответствующий диол **7** борогидридом натрия. При взаимодействии **7** с ацетоном в кислой среде одновременно с постановкой ацетонидной защиты на диольный фрагмент происходило снятие диоксолановой защиты с кетогруппы, что с высоким выходом приводило к рацемическому целевому соединению **8** [6] (рис. 2).

Борогидрид натрия был использован в качестве восстановителя для демонстрации применимости нашего подхода к синтезу С1-С6 строительного блока эпотилона. Однако с помощью методов асимметрического восстановления карбонильной группы [7] можно получить данный фрагмент в энантиомерно чистой форме. Стоит также отметить, что предложенная схема является одной из самых коротких для синтеза данного соединения [8].

Таким образом, нами предложен простой, гибкий и эффективный подход к синтезу С1-С6 фрагмента природных эпотилонов, который может позволить получать строительные блоки, содержащие различные заместители при С6-атоме для использования в синтезе их аналогов.

Работа выполнена в рамках задания 2.33 ГПНИ «Фундаментальная и прикладная медицина и фармация».

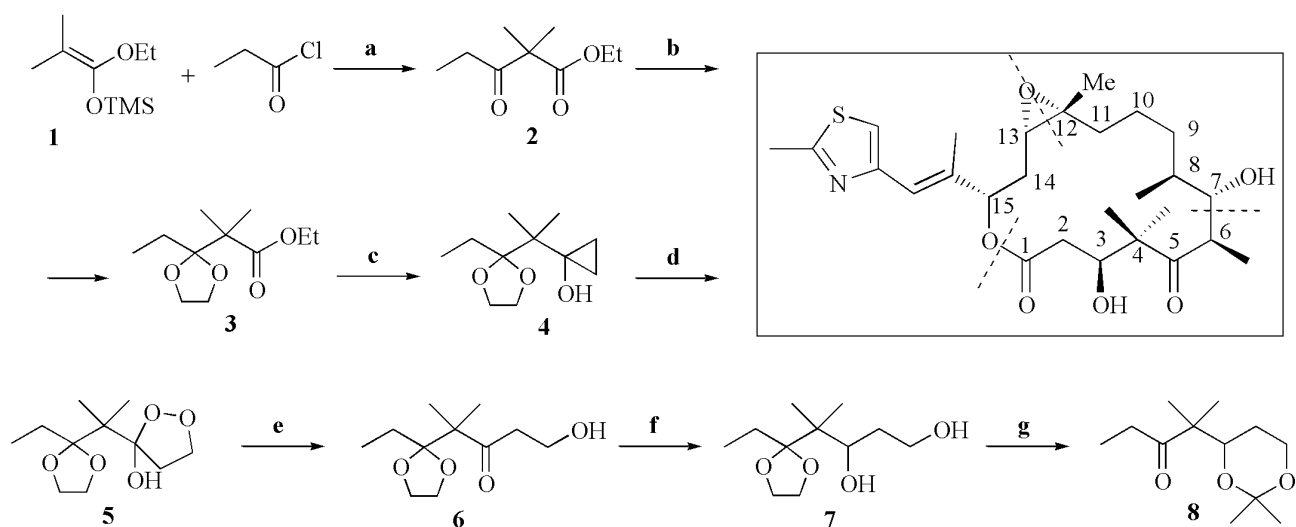


Рис. 2. Схема синтеза, условия и реагенты:

- a)** 1.5 экв. TiCl_4 , 1.5 часа, комн. т., CH_2Cl_2 , 95 %; **b)** 3.3 экв. $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{HC}(\text{OEt})_3$, кат. H_2SO_4 , 18 часов, 70°C , 88 %; **c)** 4.0 экв. EtMgBr , 0.2 экв. $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, 5 часов, комн. т., $\text{THF-Et}_2\text{O}$ (1.5:1), 70 %; **d)** O_2 , 1.5 мол. % абиетата марганца (II), 2.5 часа, комн. т.; **e)** 1.0 экв. PPh_3 , 4 часа, комн. т., Et_2O , 51 % на 2-й стадии; **f)** 1.5 экв. NaBH_4 , 1 час, комн. т., EtOH , 90 %; **g)** ацетон, 2.3 экв. CuSO_4 , кат. H_2SO_4 , 70 часов, комн. т., 94 %

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Сукоцко О. Г. Состояние и перспективы развития онкологии в Республике Беларусь // Онкологический журнал. 2011. Т. 5. № 4 (20). С. 5–18.
2. Ferrandina G., Mariani M., Andreoli M., Shahabi S., Scambia G., Ferlini C. Novel drugs targeting microtubules: the role of epothilones // Current Pharmaceutical Design. 2012. Vol. 18. № 19. P. 2793–2803.
3. Асташко Д. А., Кулинкович О. Г., Тыворский В. И. Синтез изомерных 1,3-диметил-2,9-диосабицикло[3.3.1]нонанов и 1'-гидроксибревикомина из этилацетата этил-5-оксогоксаноата через стадии циклопропирования сложнотерминальной группы и последующего окислительного раскрытия трехуглеродного цикла // Журн. орг. химии. 2006. Т. 42. № 5. С. 736–740.
4. Iida A., Nakazawa S., Okabayashi T., Horii A., Misaki T., Tanabe Y. Powerful Ti-crossed Claisen condensation between ketene silyl acetals or thioacetals and acid chlorides or acids // Org. Lett. 2006. Vol. 8. № 23. P. 5215–5218.
5. Raiman M. V., Il'ina N. A., Kulinkovich O. G. A convenient method for the preparation of N-substituted 1-acetylaminocyclopropanes from acetoacetic ester ethylene acetal // Synlett. 1999. № 7. P. 1053–1054.
6. Спектральные характеристики полученного соединения соответствуют описанным в литературе (Klar U., Röhr B., Kuczynski F., Schwede W., Berger M., Skuballa W., Buchmann B. Efficient chiral pool synthesis of the C1-C6 fragment of epothilones // Synthesis. 2005. № 2. P. 301–305.) ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м. д.: 4.04 (д. д., $J_1 = 11.8$ Гц, $J_2 = 2.5$ Гц, 1H), 3.95 (т. д., $J_1 = 11.8$ Гц, $J_2 = 2.8$ Гц, 1H), 3.85 (д. д. д., $J_1 = 11.8$ Гц, $J_2 = 5.4$ Гц, $J_3 = 1.7$ Гц, 1H), 2.51 (кв., $J = 7.2$ Гц, 2H), 1.62 (д. кв., $J_1 = 11.8$ Гц, $J_2 = 5.4$ Гц, 1H), 1.41 (с, 3H), 1.32 (с, 3H), 1.31 (м, 1H), 1.13 (с, 3H), 1.06 (с, 3H), 1.00 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H).
7. Dhar R. K. Diisopinocampheylchloroborane (DIP-Chloride), an Excellent Chiral Reducing Reagent for the Synthesis of Secondary Alcohols of High Enantiomeric Purity // Aldrichimica Acta. 1994. Vol. 27. № 2. P. 43–51.
8. Altmann K.-H., Höfle G., Müller R., Mulzer J., Prantz K. The epothilones: an outstanding family of anti-tumor agents. Wien, 2009.

Поступила в редакцию 13.06.13.

Дмитрий Александрович Асташко – кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии.

Елена Сергеевна Близнюк – студентка 5-го курса химического факультета.

Юрий Юрьевич Козырьков – кандидат химических наук, доцент, заведующий кафедрой органической химии.