

- Eisch, A. A. Adeosun, J. N. Gitua // Eur. J. Org. Chem. – 2003. – № 24. – P. 4721–4727.
5. *Chaplinski, V.* Titan-vermittelte Cyclopropanierung der Carbonilgruppe in Carbonsäurederivaten / vorgelegt von V. Chaplinski. – Göttingen: Cuvillier, 1996. – 188 S.
6. *Kulinkovich, O. G.* / Advanced procedure for the preparation of *cis*-1,2-dialkylcyclopropanols – modified ate complex mechanism for titanium-mediated cyclopropanation of carboxylic esters with Grignard reagents / O. G. Kulinkovich, D. G. Kananovich // Eur. J. Org. Chem. – 2007. – № 13. – P. 2121–2132.

РАЗРАБОТКА ЦИКЛОПРОПАНОЛЬНОГО ПОДХОДА К СИНТЕЗУ C22 - C27 ФРАГМЕНТА МОЛЕКУЛЫ ЛАУЛИМАЛИДА

И. В. Минеева

Лаулималид представляет собой макролидный противоопухолевый препарат с биологическим действием сходным таксолу [1] (схема 1). Цель работы состояла в том, чтобы используя циклопропановые интермедиаты разработать подход к синтезу одного из основных строительных блоков данной молекулы.

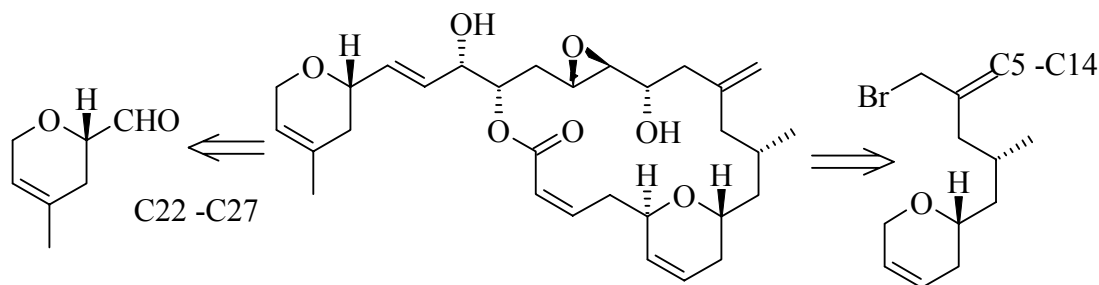


Схема 1

Ретросинтетическая схема синтеза C22-C27 фрагмента включает промежуточное получение α,β - непредельного лактона *1* из соответствующих альдегида *2* и метил-3-бромметил-3-бутеноата (*3*) – аллилбромида, содержащего сложноэфирную группу и аллилбромидный фрагмент, активный в реакциях сочетания и замещения (схема 2).

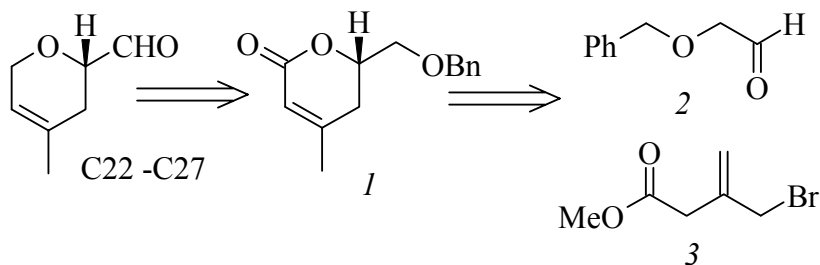


Схема 2

Для получения аллилбромида **3** мы исходили из этил-3,3-диэтоксипропионата (**4**), который при взаимодействии с тремя эквивалентами этилмагнийбромида в присутствии 20 мольных % тетраизопроксид титана (IV) в тетрагидрофуране был превращен в соответствующий циклопропанол **5** с выходом 90%. Последний под действием 1.2 эквивалентов мезилхлорида в присутствии 2 эквивалентов триэтиламина в диэтиловом эфире давал мезилат **6** с выходом 95%, окисление диэтилацетальной группы в сложноэфирную в котором осуществлялось смесью концентрированной соляной кислоты и гидропероксида водорода в метаноле при нагревании до 50°C [2]. Мезилат **7** в реакции с 3 эквивалентами бромида магния, полученного из магния и дибромэтана в диэтиловом эфире [3], давал целевой аллилбромид **3** с суммарным выходом 42% по четырем стадиям (схема 3).

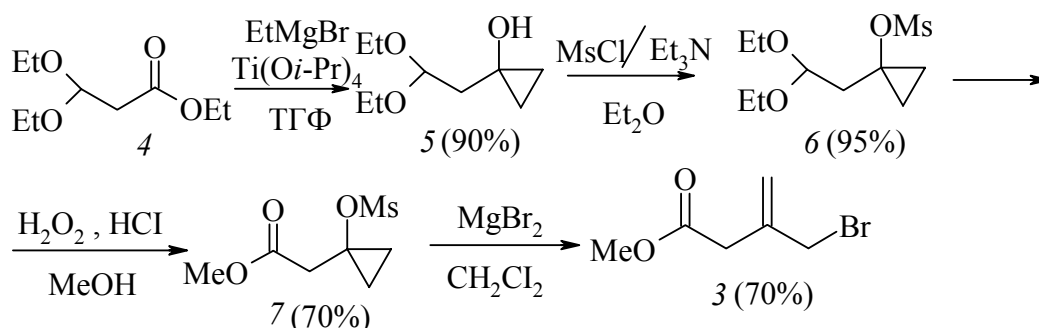


Схема 3

Целевой бензилоксиацетальдегид (**2**) может быть получен по двум схемам (схема 4). Первая включает в себя раскрытие защищенного бензальдегида **8** под действием гидроксида бора, сгенерированного из боргидрида натрия и эфира трифтористого бора в тетрагидрофуране, в соответствующий спирт **9** и окисление последнего по Сверну.

Вторая схема состоит в получении бензилаллилового эфира (**10**) из бензилового спирта (**11**), подвергаемого затем озонолузу с последующей обработкой цинком в уксусной кислоте.

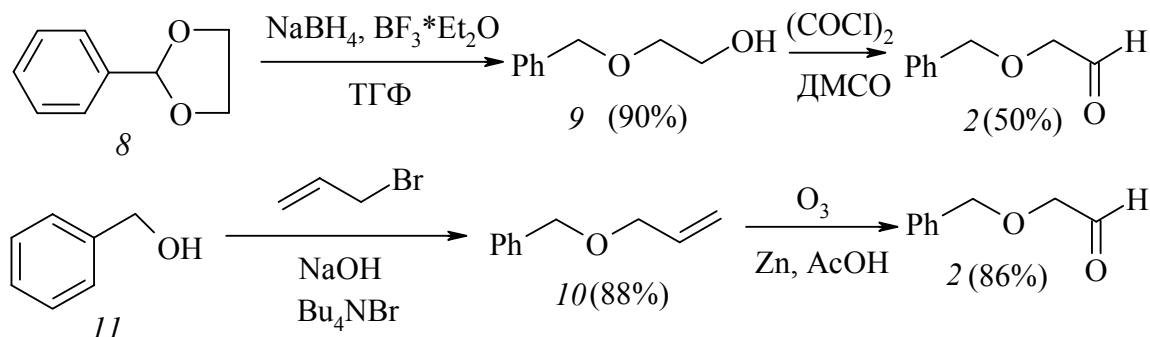


Схема 4

Для получения C22-C27 блока была проведена конденсация ключевого алилбромида **3** с бензилоксиацетальдегидом (**2**) в условиях реакции Барбье [4], в отсутствие насыщенного раствора хлорида аммония кипячение смеси реагентов с цинком в тетрагидрофуране приводило к смеси неидентифицированного состава. Полученный гомоаллиловый спирт **12** превращался в лактон **13** под действием трифторуксусной кислоты в дихлорметане [5], а сдвиг двойной связи при кипячении в тетрагидрофуране с триэтиламин. Было найдено, что после восстановления лактона **14** алюмогидридом лития, диол **15** подвергается замыканию в пирановое производное **16** безводным хлоридом цинка при кипячении в дихлорэтане с выходом 76% [6]. Синтетическая проблема снятия бензильной защиты состояла в том, что стандартная методика, использующая гидрирование на Pd/C [7], приводила к гидрогенолизу по двойной связи, но было найдено, что оптимальным является действие натрия в жидком аммиаке. Далее спирт **17** был окислен в ключевой альдегид **18** по Сверну с выходом 85%. Выход C22-C27 блока по 7 стадиям составил 20%, что сравнимо с литературными данными (схема 5) [1,8,9,10].

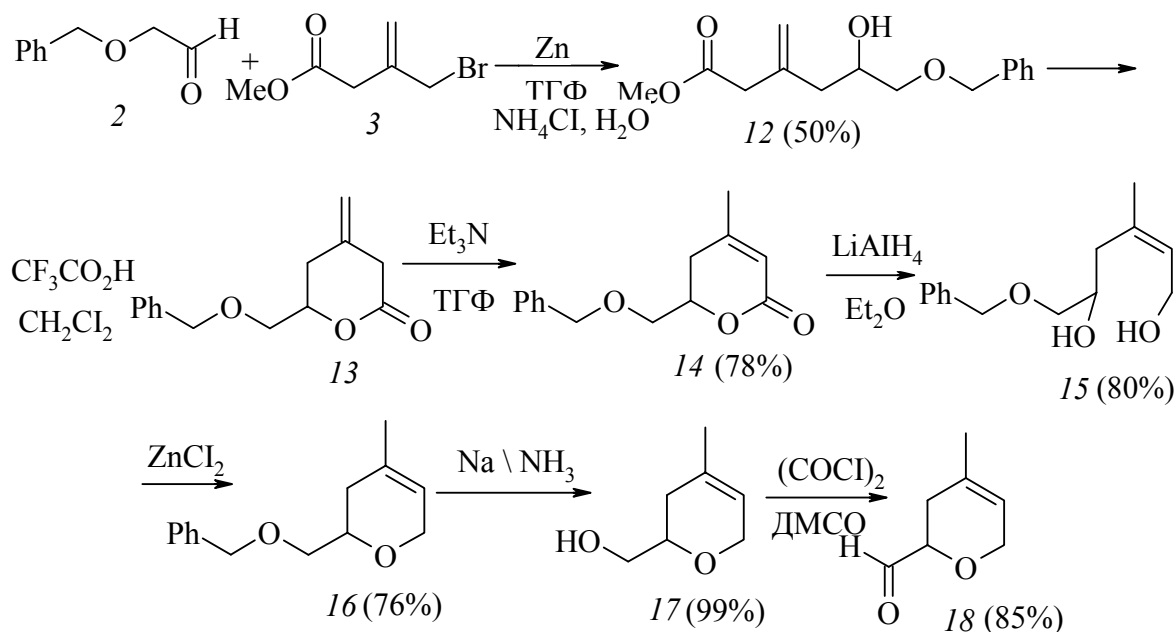


Схема 5

Работа над синтезом фрагментов лаулималида продолжается. Структуры всех полученных соединений были подтверждены методом ^1H , ^{13}C ЯМР и ИК спектроскопии.

Литература

1. *Mulzer J., Oler E.* Microtubule-stabilizing marine metabolite laulimalide and its derivatives: synthetic approaches and antitumor activity // *Chem. Rev.* 2003. V. 103. P. 3753–3778.
2. *Takeda T., Watanabe H., Kitahara T.* Direct oxidation of acetals & aldehydes to esters // *Synlett.* 1997. P. 1149–1151.
3. *Kozyrkov Yu. Yu., Kulinkovich O. G.* A simple and efficient conversion of tertiary cyclopropanols to 2-substituted allyl halides // *Synlett.* 2002. P. 443–446.
4. *Li C.J.* Aqueous Barbier-Grignard type reaction: scope, mechanism & synthetic application // *Tetrahedron.* 1996. V. 52. P. 5643.
5. *Hori K., Hikage N., Inagaki A., Mori S., Namura K., Yoshii E.* Total synthesis of tetronomycin // *J. Org. Chem.* 1992. V. 57. P. 2888–2902.
6. *Kim S., Chung K.N., Yang S.* Direct synthesis of ethers via zinc chloride mediated etherification of alcohols in dichloroethane // *J. Org. Chem.* 1987. V. 52. P. 3917–3919.
7. *Horta K., Yoshioka T., Tanaka T., Oikana Y., Yonemitsu O.* On the selectivity of deprotection of benzyl, MPP & DMPM protecting groups for hydroxyl functions // *Tetrahedron.* 1986. V. 42. P. 3021–3028.
8. *Messenger T., Davidson B.S.* Synthetic studies toward the microtubule-stabilizing agent laulimalide: synthesis of the C15–C28 fragment. // *Tetr. Lett.* 2001. V. 42. P. 801–803.
9. *Ghosh A.K., Wang V., Kim J.T.* Total synthesis of microtubule-stabilizing agent (–) laulimalide. // *J. Org. Chem.* 2001. V. 66. P. 8973–8087.
10. *Paterson J., Savi C.D., Tudge M.* Total synthesis of the microtubule-stabilizing agent (–) –Laulimalide. // *Org. Lett.* 2001. V. 3. P. 3149–3152.

ЦИКЛОПРОПАНОЛЬНЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ 5-ГИДРОКСИКИСЛОТНОГО ФРАГМЕНТА А МОЛЕКУЛ КРИПТОФИЦИНОВ

Д. Г. Шклярук

Криптофицины – это основные представители класса макроциклических депсипептидов. Структурные формулы двух из них представлены на *рис. 1*. Первый представитель класса – криптофицин-1 (*1*), был найден в 1990 г. Шварцем с сотр. и выделен из сине-зеленых водорослей (цианобактерий) рода *Nostoc* (GSV 224). Он оказывал фунгицидное воздействие на грибы и дрожжи семейства *Cryptococcus*, которое и дало название новому классу веществ [1].

Позже обнаружили [2], что большинство криптофицинов проявляют противоопухолевую активность по отношению к раковым клеткам мышей. Недавно доказано аналогичное действие и на опухолевые клетки человека ($IC_{50} = 0.01-0.1$ нМ), причем **1** использовался при скрининге в качестве модельной структуры. Это наиболее мощный подавитель динамики микротрубочек в процессе митоза раковых клеток, известный в настоящее время [3]. Криптофицин-52 (**2**) является синтетическим аналогом **1**. Его фармакологическое действие на клетки опухоли в два раза