

Литература

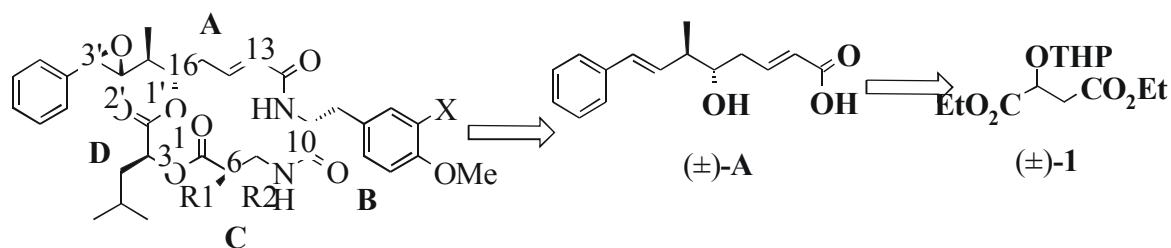
1. *Mulzer J., Oler E.* Microtubule-stabilizing marine metabolite laulimalide and its derivatives: synthetic approaches and antitumor activity // *Chem. Rev.* 2003. V. 103. P. 3753–3778.
2. *Takeda T., Watanabe H., Kitahara T.* Direct oxidation of acetals & aldehydes to esters // *Synlett.* 1997. P. 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



Криптофицины		R1	R2	X
Криптофицин-1	1	Me	H	Cl
Криптофицин-52	2	Me	Me	Cl

(LY 355703)

Рис. 1. Ретросинтетическая схема

превосходит действие криптофицина-1 в аналогичных условиях. В настоящий момент криптофицин-52 находится на клинических испытаниях (препарат LY 355703) [4].

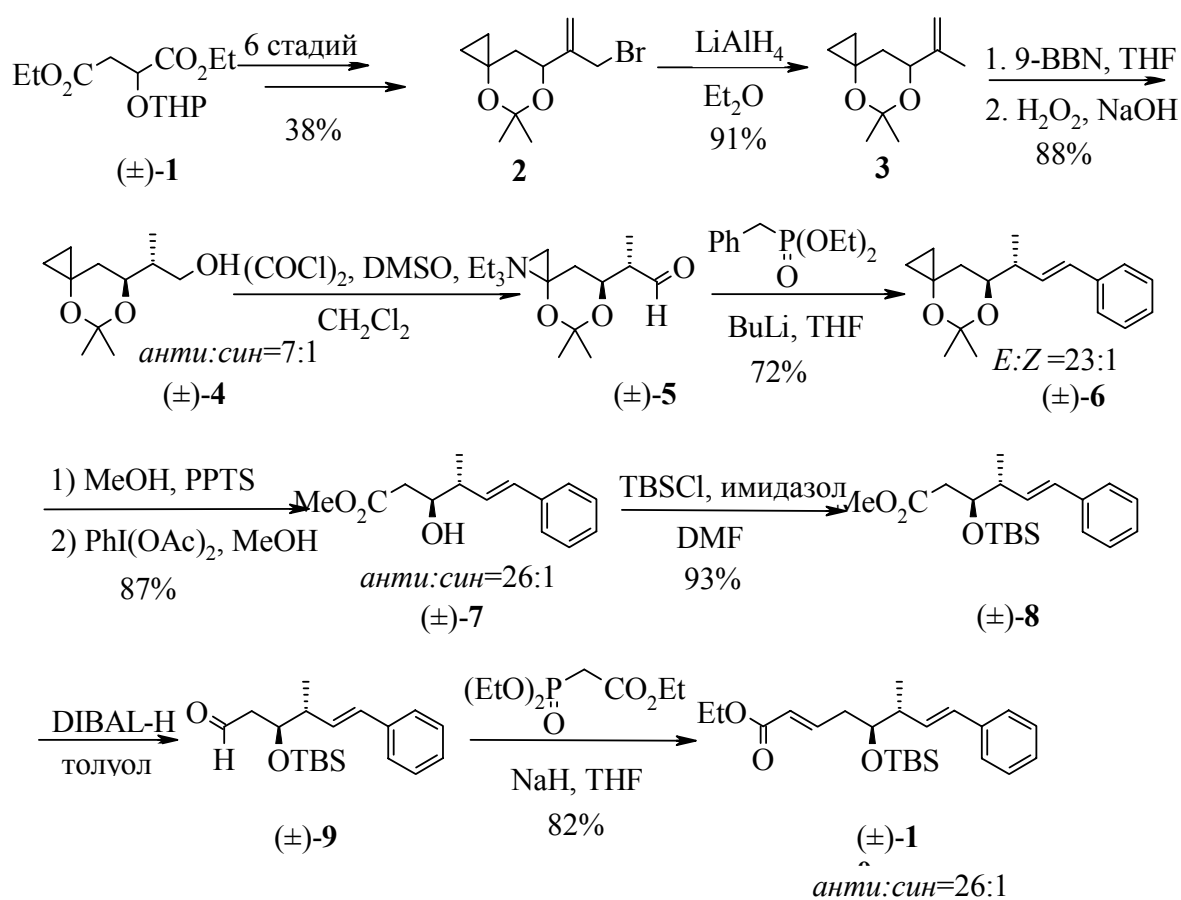
Криптофицин-52 (**2**) построен из остатков (2*E*,5*S*,6*S*,7*R*,8*R*)-5-гидрокси-6-метил-8-фенил-7,8-эпокси-2-октеновой кислоты (фрагмент **A**), производного D-тирозина (фрагмент **B**), β-аминокислоты (фрагмент **C**) и (2*S*)-2-гидрокси-4-метилпентановой кислоты (фрагмент **D**) (Рис.1). В то время как фрагменты B-D являются легко доступными производными аминокислот, синтез 5-гидроксикислотного фрагмента **A** представляет наибольший интерес.

Мы предлагаем новый удобный подход к синтезу (±)-**A** фрагмента молекул криптофицинов исходя из коммерчески доступной и дешевой рацемической яблочной кислоты.

По разработанной в нашей исследовательской группе схеме осуществлено превращение ТНР-защищенного диэтилмалата (±)-**1** в ключевой аллилбромид **2** [5] с выходом 38% на 6 стадий (Схема 1). Аллилбромид **2** подвергали гидрогенолизу под действием LiAlH₄. При этом был получен алкен **3** с выходом 91%. Для дальнейшей реакции гидро-борирования-окисления алкена **3** было исследовано несколько гидро-борирующих реагентов. Лучший стереохимический результат нами получен при использовании раствора 9-BBN в тетрагидрофуране при 0°C [6]. При этом был выделен с выходом 88% карбинол (±)-**4** в виде смеси диастереомеров *син:анти*=7:1 (как видно из спектра ¹H ЯМР). Оба диа-стереомера спирта (±)-**4** имеют одинаковую хроматографическую подвижность, поэтому на данной стадии невозможно выделить мажорный диастереомер. Карбинол (±)-**4** гладко вовлекали в реакцию окисления первичной спиртовой группы по Сверну и образовавшийся альдегид (±)-**5** без дополнительной очистки вводили в следующую синтетическую стадию.

Для создания (*E*)-дизамещенной двойной связи в веществе (±)-**6** была использована реакция олефинирования альдегида (±)-**5** по Хорнеру-Виттигу бензилдиэтилфосфонатом в присутствии BuLi в качестве основания [7]. Данная реакция протекала с отличной диастереоселективностью (*E*:*Z*=23:1 и умеренным выходом (73% на 2 стадии). Геометрические изомеры удалось полностью разделить при помощи хроматографии (±)-**6** на силикагеле. Введение соединения (±)-**6** в реакцию кислотного метанолиза и окислительное расщепление образовавшегося циклопропанольного фрагмента как по связи C₁-C₂, так и по связи C₁-C₃ фенилиодозодиацетатом привело с высоким выходом к метилкарбоксилату (±)-**7**.

Заметим, что при хроматографическом выделении мы практически полностью избавились от *син*-диастереомера (соотношение *анти*:*син* = 26:1).



Общий выход из (±)-**1** составляет 15%

Схема 1

Силиловый эфир (±)-**8** получали стандартным методом, используя в качестве силилирующего агента TBSCl, а в качестве основания имидазол.

Превращение метилового эфира (±)-**8** в 5-гидроксикислотный фрагмент **A** молекулы криптофицина (±)-**10** было осуществлено через час-

тичное восстановление сложноэфирной группы до альдегидной DI-BAL-H и последующую диастереоселективную (образовался только *E*-изомер) реакцию Хорнера-Виттига с триэтилфосфоацетатом и гидридом натрия в THF. Целевой α,β -ненасыщенный сложный эфир ($\pm$)-**10** выделен методом колоночной хроматографии с отличным выходом (82% на 2 стадии). Его спектральные характеристики полностью совпали с описанными в литературе [8].

Суммарный выход ($\pm$)-**10** из ТНР-защищенного диэтилмалата ($\pm$)-**1** составляет 15% и попадает в середину интервала выходов данного соединения в синтезах, опубликованных различными группами. Но по сравнению с ними в нашей схеме не используются дорогостоящие исходные вещества, катализаторы (в том числе хиральные) и лиганды сложного строения, что делает её приемлемой для получения 5-гидроксикислотного фрагмента ($\pm$)-**A** в мультиграммовых количествах.

Кроме этого, предложенная нами схема позволит получать фрагмент **A** молекулы криптофицина в энантиомерно-чистом виде из природной (*S*)-(-)-яблочной кислоты.

Структуры всех полученных соединений, а также относительная конфигурация асимметрических атомов и соотношение стереоизомеров были подтверждены методом ^1H , ^{13}C ЯМР и ИК-спектроскопии.

Литература

1. *Shwartz R. E., Hirsh C. F., Sesin D. F.* Pharmaceuticals from cultured algae // *J. Ind. Microbiol.* 1990. V. 5. №. 2-3. P. 113–124.
2. *Golakoti T., Ogino J., Heltcel C. E.* Structure Determination, Conformational Analysis, Chemical Stability Studies, and Antitumor Evaluation of the Cryptophycins. Isolation of 18 New Analogs from *Nostoc* sp. Strain GSV 224 // *J. Am. Chem. Soc.* 1996. V. 118. №. 13. P. 3323.
3. *Smith C. D., Chang X.* Mechanism of Action of Cryptophycin // *J. Biol. Chem.* 1996. V. 271. №. 11. P. 6192–6198.
4. *Stevenson J. P., Sun W., Gallagher M.* Phase I Trial of the Cryptophycin Analogue LY355703 Administered as an Intravenous Infusion on a Day 1 and 8 Schedule Every 21 Days // *Clin. Cancer Res.* 2002. V. 8. №. 1. P. 2524–2529.
5. *Bekish A. V., Kulinkovich O. G.* Differentiation between the ethoxycarbonyl groups in diethyl malate via their titanium-catalyzed reductive cyclopropanation with ethylmagnesium bromide and subsequent site-selective three-carbon ring cleavage // *Tetrahedron Lett.* 2005. V. 46. №. 41. P. 6975–6978.
6. *Wolinsky, J., Eustace E. J.* Syntheses of the dihydronepetalactones // *J. Org. Chem.* 1972. V. 37. №. 21. P. 3376–3378.
7. *White, J. D., Hong J., Robarge L. A.* A concise synthesis of the cytotoxic depsipeptide arenastatin A // *Tetrahedron Lett.* 1998. V. 39. №. 48. P. 8779–8782.
8. *Phukan, P., Sasmal S.* Flexible Routes to the 5-Hydroxy Acid Fragment of the Cryptophycins // *Eur. J. Org. Chem.* 2003. №. 9. P. 1733–1740.