

СИНТЕЗ С¹-С⁸ СТРОИТЕЛЬНОГО БЛОКА АМФИДИНОЛИДОВ С И F

Варанчук В.В.

Белорусский государственный университет, Минск.

varanchukv@gmail.com.

науч. рук. – И. В. Минеева., канд. хим. наук, доц.

Минеева И.В.

Белорусский государственный университет, Минск.

i.mineyeva@yandex.ru.

науч. консульт. – В. М. Шкуматов, д-р. биол. наук, чл.-кор. НАН РБ

Поиск и развитие новых методов синтеза сложных молекул природного происхождения является важной задачей органической химии. Реакции асимметрического аллилирования карбонильных соединений зарекомендовали себя как надежный инструмент в решении данной задачи. Высокая степень энантио- и диастереоселективности, разнообразие реагентов, способность получения разнообразных стереодиад и триад, функционализированные продукты реакции делают этот метод весьма распространенным и востребованным в органическом синтезе. Цель нашей работы заключается в том, чтобы показать возможность использования метил 3-бромметил-3-бутеноата как исходного реагента при получении соответствующего аллилметаллического производного с его последующим вовлечением в реакции асимметрического аллилирования для синтеза ключевого строительного блока амфидинолида С и F.

Ключевые слова: диастереоселективное аллилирование; амфидинолид, динофлагеллят, 2-замещенный аллилбромид, внутримолекулярная циклизация оксо-Михаэля.

В 1988 году группа ученых под руководством Кобаяши в ходе исследований биологически активных веществ, источниками которых являлись морские организмы, успешно культивировала динофлагеллят *Amphidinium* sp., симбиотически связанный и выделенный из клеток Окинавского плоского червя *Amphiscolops* sp. [1]. Исследование экстракта культивированного динофлагеллята привело к выделению амфидинолида С (**1**) в виде бесцветного аморфного вещества с крайне малым выходом (0,0015 % вещества во влажном состоянии линии Y-5), а содержание амфидинолида F (**2**) еще ниже (0,0006% линии Y-56) (рисунок 1) [1]. Эти молекулы показали высокую цитотоксичность против солидных опухолей. В частности, амфидинолид С является одним из самых мощных цитотоксических агентов этого семейства (IC₅₀ = 5,8 и 4,6 нг/мл против мышинной лимфомы и клеток плоскоклеточного рака человека, соответственно). Амфидинолид F (**2**), который различается только по длине и функционализации боковой цепей от общего 25-членного кольца макролактона, оказывается примерно в 1000 раз менее активным. Та-

кие нечетные циклы являются редкими и их биосинтетических происхождение является неочевидным, что в совокупности с высокими токсическими свойствами привлекли внимание научного сообщества по синтезу амфидинолидов С, F и их аналогов [2].

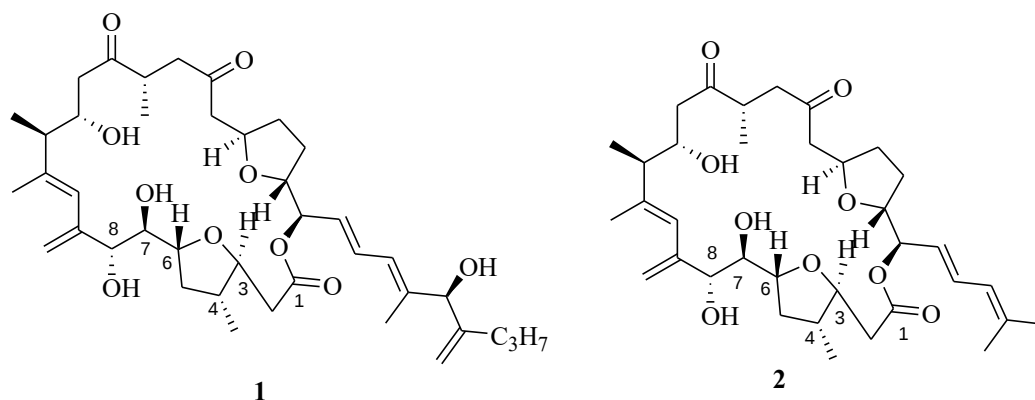


Рис. 1.

Ранее в нашей исследовательской группе (*R*)-2,3-О-циклогексиденглицеральдегид (**3**) был впервые вовлечен в реакцию аллилирования по Барбье метил 3-(бромметил)бут-3-еноатом (**4**), 2-замещенным функционализированным аллилбромидом, полученным через ключевые циклопропанольные интермедиаты из этилового эфира 3,3-диэтоксипропионовой кислоты, при действии различных аллилирующих агентов [3]. Была продемонстрирована возможность применения полученного таким образом гомоаллильного спирта **5** в синтезе строительных блоков макроциклических противоопухолевых препаратов лаулималидов и их с синтетических аналогов (схема 1) [4].

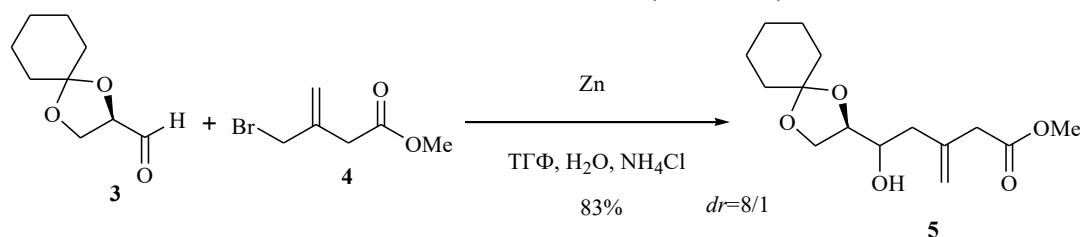


Схема 1.

В данной работе мы решили применить соединение **5** (в виде смеси диастереомеров) в синтезе C¹-C⁸ ключевого строительного блока амфидинолидов С и F.

После лактонизации гидроксиэфира **5** при действии карбоната натрия в метаноле была получена смесь диастереомерных лактонов **6** и **7** в соотношении 1/8, которые без труда были разделены хроматографически. Структура полученных соединений была подтверждена спектроскопией ЯМР и экспериментом NOESY.

В *син*-лактоне **7** было проведено высоко диастереоселективное восстановление кратной связи и получен насыщенный лактон **8**, который был раскрыт в гидроксифир при действии триэтиламина в метаноле с последующей постановкой защитной силильной группы. После этого в эфире **9** восстановили сложноэфирную группу в спиртовую. Выбор такого сочетания реагентов обусловлен присутствием в структуре *трет*-бутилдиметилсилильной защитной группы, которая удаляется, если реакцию проводить стандартным методом с использованием алюмогидрида лития, так как ему сопутствуют следовые количества хлорид ионов (схема 2).

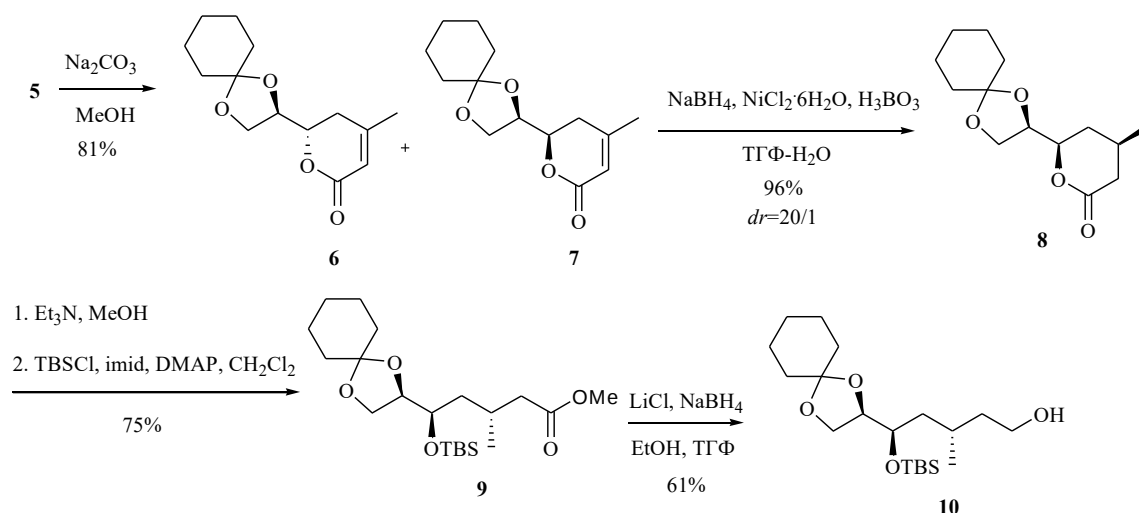


Схема 2.

Основным недостатком данной схемы являлся относительно небольшой выход первичного спирта **10**. В связи с этим, для увеличения выхода была опробована альтернативная методика, в которой восстановление лактона **8** осуществлялось при действии алюмогидрида лития. В полученном диоле **11** обе спиртовые группы были защищены *трет*-бутилдиметилсилильной защитой. Селективное удаление защитной группы в эфире **12** позволило получить первичный спирт **10** (схема 3). В соответствии со схемой 3 выход спирта **10** значительно выше (46 % по схеме 2 и 70 % по схеме 3).

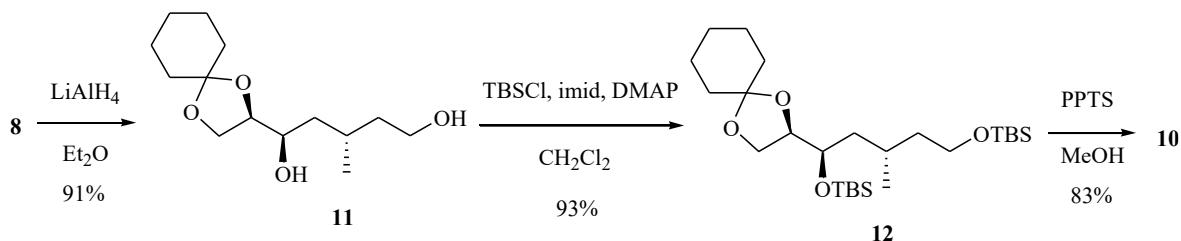


Схема 3.

Спирт **10** после мезилирования и нуклеофильного замещения на иод был превращен в лабильный иодид **13**, который в реакции элиминирования *трет*-булатом калия дал алкен **14**. Образовавшийся алкен **14** был подвергнут озонолиту с восстановлением реакционной смеси. Промежуточный альдегид без выделения ввели в реакцию олефинирования илидом фосфора, в результате которой был получен α,β -ненасыщенный сложный эфир **15**. При действии десилилирующего агента создавался активный центр, индуцировавший реакцию внутримолекулярной циклизации по механизму *оксо*-Михаэля, в результате чего было сформировано производное тетрагидрофуранового ряда **16**, которое и является синтезируемым C¹-C⁸ строительным блоком амфидинолидов С и F (схема 4).

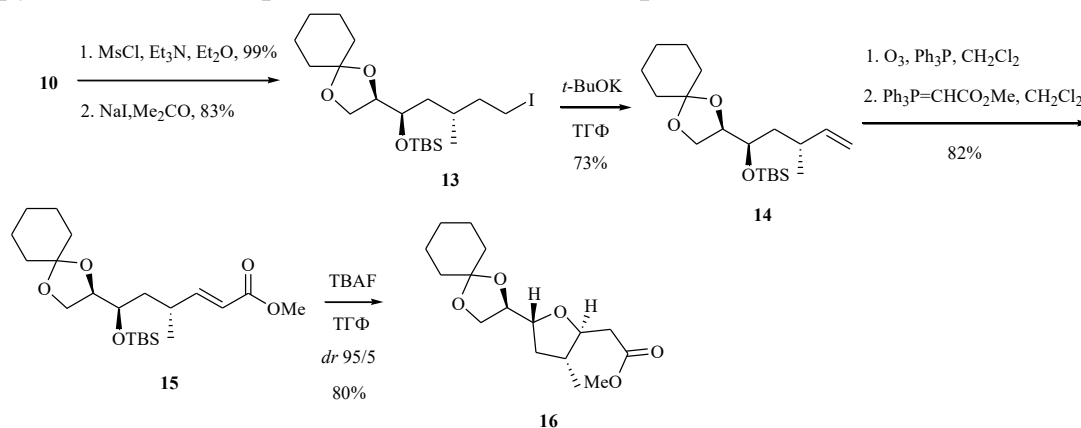


Схема 4.

Таким образом, на основе природного соединения *D*-маннита и коммерчески доступного этилового эфира 3,3-диэтоксипропионовой кислоты были разработаны две схемы синтеза C¹-C⁸ строительного блока амфидинолидов С и F **16** в 14 и 15 линейных стадий с общим выходом 12 % и 18 %, соответственно.

Библиографические ссылки

1. Kobayashi, J., Tsuda, M. Amphidinolides, bioactive macrolides from symbiotic marine dinoflagellates // Nat. Prod. Rep. 2004. Vol. 21, № 1. P. 77-93.
2. Concise total syntheses of amphidinolides C and F / G. Valot [et al.] // Chem. Eur. J. 2015. Vol. 21, № 6. P. 2398-2408.
3. Минеева И. В., Кулинкович О. Г. Получение метил 3-бромметил-3-бутеноата и его реакции с альдегидами и трибутилхлорстаннаном в присутствии цинка // Журнал органической химии. 2008. Т. 44, №. 9. С. 1277-1282.
4. Минеева И. В. (R)-2,3-О-циклогексиденглицеральдегид в реакциях аллилирования метил 3-(бромметил)бут-3-еноатом. Метил 3-{(2S)-2-[(2R)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-2-ил]-2-гидроксиэтил}бут-3-еноат как удобный универсальный строительный блок для получения ключевых фрагментов биоактивных соединений // Журнал органической химии. 2019. Т. 55, №. 8. С. 1203–1214.