

4. Выявлена высокая антифунгальная активность комплексов Mn(II) и Fe(II) в отношении *Mucor spp.*, *Fusarium spp.* и *Botrytis cinerea* (а для комплекса Mn(L^I)₂ еще и *Aspergillus niger*, *Penicillium lividum*).

Литература

1. *Loginova N. V., Koval'chuk T. V., Zheldakova R. A. et al.* Copper (II) complexes of sterically hindered diphenol derivatives: synthesis, characterization and microbiological studies // *Centr. Eur. J. Chem.* 2006. Vol. 4. P. 440–457.
2. *Бородин В. А., Козловский Е. В., Васильев В. П. и др.* Обработка результатов потенциометрического исследования комплексообразования в растворах на ЭЦВМ // *Журн. коорд. химии.* 1986. Т. 31. №. 1. С. 10–16.
3. *Гурский Д., Турбина Е.* MathCAD для студентов и школьников. СПб. 2005.
4. *Масловская Л. А. и др.* Синтез и антиокислительные свойства производных алкилированного пирокатехина // *Журн. общ. химии.* 1996. Т. 66. № 11. С. 1893–1898.
5. *Шадыро О. И., Сорокин В. Л., Ксендзова Г. А. и др.* Синтез и противовирусная активность N-ацильных производных 4,6-ди-(*трет*-бутил)-2-аминофенола // *Хим.-фарм. журнал.* 2002. Т. 36. №8. С. 14–16.
6. *Першин Г. Н.* Методы экспериментальной химиотерапии М. 1971.
7. *Белами Л.* Инфракрасные спектры сложных молекул. М. 1963.
8. *Керрингтон А.* Магнитный резонанс и его применение в химии М. 1970.

СИНТЕЗ (15R)-C13-C21 ФРАГМЕНТА МОЛЕКУЛ ЭПОТИЛОНОВ ИЗ D-МАННИТА

В. Н. Коваленко

Первые представители соединений ряда эпотилонов были выделены из экстрактов миксобактерии *Sorangium cellulosum* [1] и привлекли значительное внимание исследователей как перспективные кандидаты для разработки противоопухолевых агентов. Многочисленные научные работы последних лет посвящены синтезу и исследованию биологических свойств эпотилона В (1) (рис. 1) и его синтетических аналогов. В настоящее время некоторые из этих соединений проходят клинические испытания, а 15-аза-эпотилон В (2) стал действующим веществом противоопухолевого препарата под торговым названием Ixempra [2, 3]. В ходе разработок циклопропанольных методологий синтеза природных соединений был найден эффективный путь синтеза тиазолсодержащего С13–С21 эпотилонового фрагмента (S)-3 из L-яблочной кислоты [4]. В настоящей работе сообщается о превращении доступного D-маннита в С13–С21 эпотилоновый фрагмент (R)-3, перспективный интермедиат в синтезе эпотилонов и их аза-аналогов через стадию замещения гидроксильной группы с обращением стереохимической конфигурации атома углерода С15 [5].

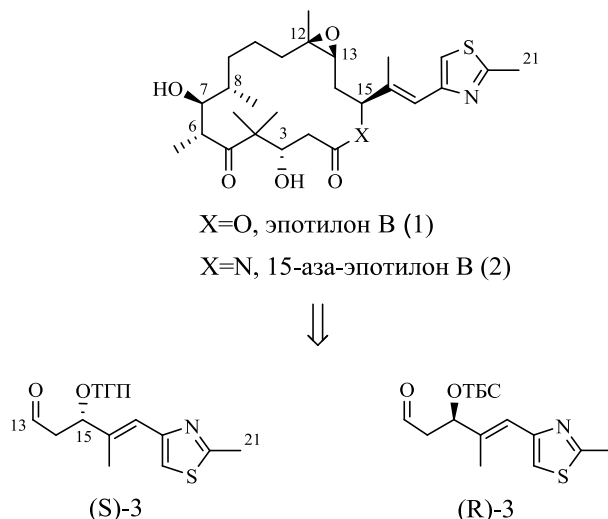


Рис. 1

D-Маннит (4) был превращен в бис-циклогексидиленовое производное 5, деструктивное окисление вицинального диольного фрагмента в котором по методике, предложенной для соответствующего изопропилиденового аналога [6], привело к известному метил-2,3-О-циклогексидилен-D-глицерату (6) (рис. 2) [7]. Взаимодействие сложного эфира 6 с этилмагнийбромидом в присутствии эквимольного количества изопропоксида титана(IV) с хорошим выходом дало циклопропанол 7, тогда как выход продукта циклопропанирования изопропилиденового производного метил-D-глицерата в аналогичных условиях не превышал 60% [8]. Попытки циклопропанирования соединения 6 в присутствии каталитических количеств изопропоксида титана(IV) приводили к существенно более низким выходам соединения 7.

По аналогии с описанной ранее схемой синтеза C13–C21 фрагмента эпотилоновых молекул (S)-3, замещенный циклопропанол 7 переводили в соответствующий метансульфонат, который превращали в 2-замещенный аллилбромид 8 через индуцируемую бромидом магния катионную циклопропил-аллильную перегруппировку. Медь-катализируемое сочетание аллилбромида 8 с приготовленным из 4-бром-2-метилтиазола (9) 2-метилтиазолил-4-магнийбромидом (10) протекало гладко, приводя к метиленовому производному 11. При этом описанная в литературе методика получения соединения 9 путём метилирования диметилсульфатом 4-бромтиазолил-2-лития, приготовленного из легкодоступного 2,4-дибромтиазола реакцией галоген-литиевого обмена [9], была существенно улучшена за счёт обработки реакционной массы водным раствором аммиака и очистки продукта монометилирования 9 перегонкой в вакууме.

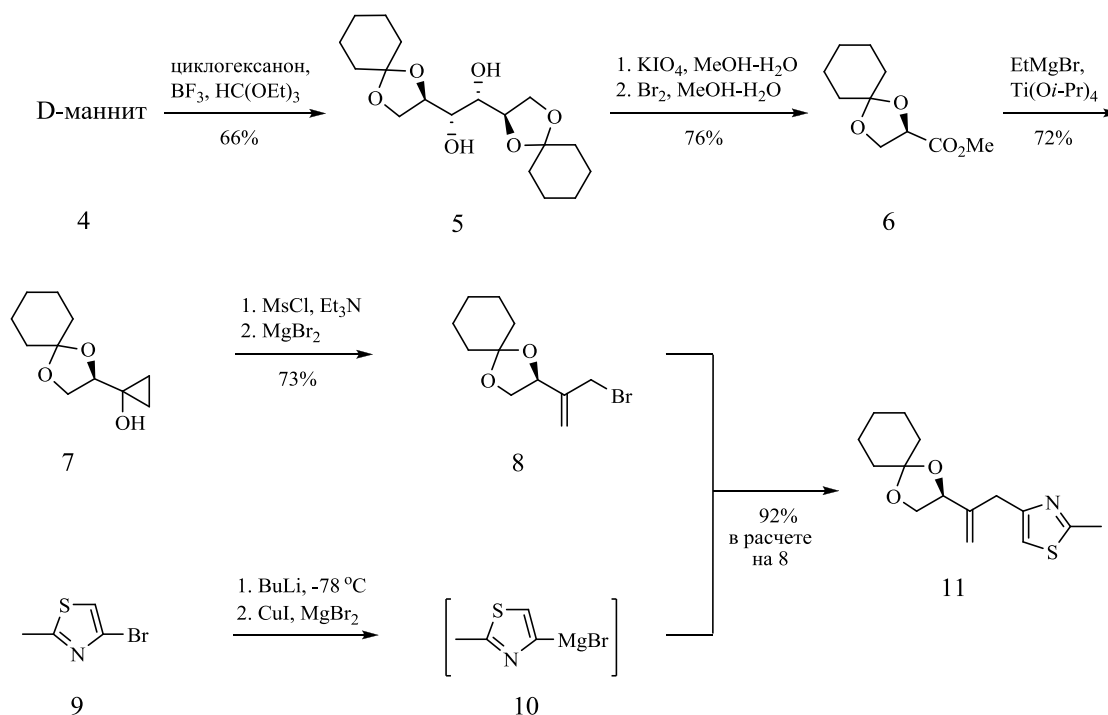


Рис. 2

Использование предложенной в оригинальной методике водной обработки реакционной массы не позволяло полностью избавиться от избытка метилирующего агента, а очистка 4-бром-2-метилтиазола (9) колоночной хроматографией на силикагеле от побочно образующегося 2,5-диметилтиазола затруднялась близкой хроматографической подвижностью этих веществ.

Кипячение раствора дизамещённого олефина 11 в *трет*-бутиловом спирте в присутствии *трет*-бутилата калия привело к перемещению дизамещённой двойной связи в сопряженное положение с тиазольным циклом и образованию с высокой стереоселективностью тризамещенного (E)-олефина 12 [4] (рис. 3). Кислотный гидролиз в последней ацетальной группировки и последующее избирательное тозилрование первичного гидроксила в образовавшемся 1,2-диоле дало моносulfонат 13, который действием цианида натрия в диметисульфоксиде переводился в β -гидроксинитрил 14. Следует отметить, что в ходе последнего превращения в реакционной массе помимо субстрата 13 и продукта 14 фиксировалось также образование оксиранового производного 15, возможно являющегося непосредственным предшественником нитрила 14.

Оптическая чистота вторичного спирта 14, составившая не менее 99%, была установлена на основании спектра ПМР эфира Мошера 16. Силирование соединения 14 и последующее восстановление нитрильной

группы диизобутилалюминийгидридом привели к целевому альдегиду (R)-3 с выходом 15% в расчете на D-маннит 4 или 30% в расчете на сложный эфир 6.

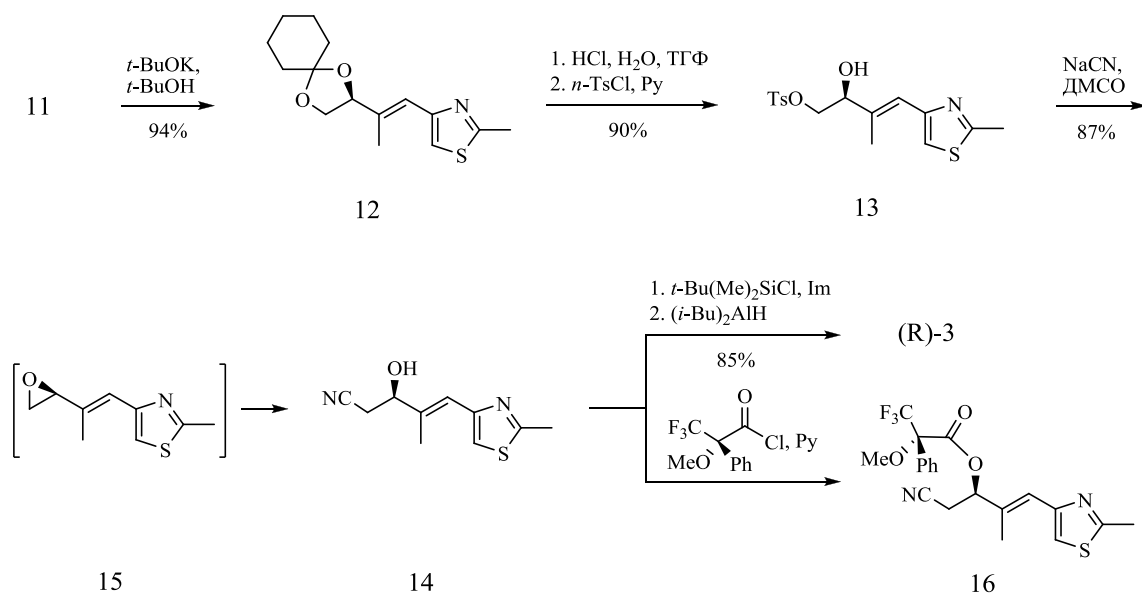


Рис. 3

В заключение следует отметить, что описанная в настоящей работе схема синтеза C13–C21 фрагмента (R)-3 молекул эпотилонов отличается меньшим числом стадий и большим суммарным выходом целевого продукта в сравнении с разработанной ранее схемой получения C13–C21 фрагмента молекул эпотилонов (S)-3 из L-яблочной кислоты.

Литература

1. Gerth K., Bedorf N., Höfle G., Irschik H., Reichenbach H. Epothilons A and B: antifungal and cytotoxic compounds from *Sorangium cellulosum* (myxobacteria). Production, physico-chemical and biological properties // *J. Antibiot.* 1996. Vol. 49. № 6. P. 560–563.
2. Feyen F., Cachoux F., Gertsch J., Wartmann M., Altmann K. H. Epothilones as lead structures for the synthesis-based discovery of new chemotypes for microtubule stabilization // *Acc. Chem. Res.* 2008. Vol. 41. № 1. P. 21–31.
3. Conlin A., Fornier M., Hudis C., Kar S., Kirkpatrick P. Ixabepilone // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2007. Vol. 6. № 12. P. 953–954.
4. Bekish A. V., Isakov V. E., Kulinkovich O. G. A cyclopropanol approach to the synthesis of the C13–C21 fragment of epothilones from diethyl (S)-malate // *Tetrahedron Lett.* 2005. Vol. 46. № 41. P. 6979–6981.
5. Stachel S. J., Lee C. B.; Spassova M., Chappell M. D., Bornmann W. G., Danishefsky S. J., Chou T. C., Guan Y. On the interactivity of complex synthesis and tumor pharmacology in the drug discovery process: total synthesis and comparative in vivo evaluations of the 15-aza epothilones // *J. Org. Chem.* 2001. Vol. 66. № 12. P. 4369–4378.
6. Lichtenthaler F. W., Jarglis P., Lorenz K. Convenient one-pot conversion of alcohols into esters via hemiacetal intermediates // *Synthesis.* 1988. № 10. P. 790–792.

7. Schrötter E., Luong T. T., Schick H. 3-Alkylated (R)-2,3-dihydroxyalkyl p-toluenesulfonates – homochiral building blocks for modified steroid side chains // J. pr. Chem. 1990. Vol. 332. № 2. P. 191–197.
8. Hurski A. L., Sokolov N. A., Kulinkovich O. G. A cyclopropanol approach to the synthesis of both enantiomers of the C13–C21 fragment of epothilones // Tetrahedron. 2009. Vol. 65. № 17. P. 3518–3524.
9. Karama U., Höfle G. Synthesis of epothilone 16,17-alkyne analogs by replacement of the C13–C15(O)-ring segment of natural epothilone C // Eur. J. Org. Chem. 2003. № 6. P. 1042–1049.

ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНОЕ ЦИКЛОПРОПАНИРОВАНИЕ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ ДИАЛКОКСИТИТАНОЦИКЛОПРОПАНОВЫМИ РЕАГЕНТАМИ

Ю.А. Коник, Д. Г. Кананович

Взаимодействие сложных эфиров с титанацклопропановыми реагентами приводит к 1,2-дизамещенным циклопропанолам – ценным синтетическим интермедиатам [1]. Разработка энантиоселективной версии этой реакции открывает путь к хиральным циклопропанолам, которые могут использоваться в стереоселективном синтезе природных соединений [2].

Ранее нами было показано, что при циклопропанировании изопропилового эфира 4-хлормасляной кислоты **1** в присутствии 10 % мольн. катализатора на основе алкоксидов титана(IV), модифицированных (4R,5R)-2,2-диметил- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -тетрафенил-1,3-диоксалан-4,5-диметанолом [3] **2A** [Ti(Oi-Pr)₂(TADDOL)] в диэтиловом эфире образуется преимущественно циклопропанол *цис*-**3** с выходом 41 % и энантиомерным избытком 42 % (рис. 1). С целью улучшения выхода и стереохимической чистоты целевого циклопропанола *цис*-**3** нами была продолжена работа по оптимизации условий проведения реакции.

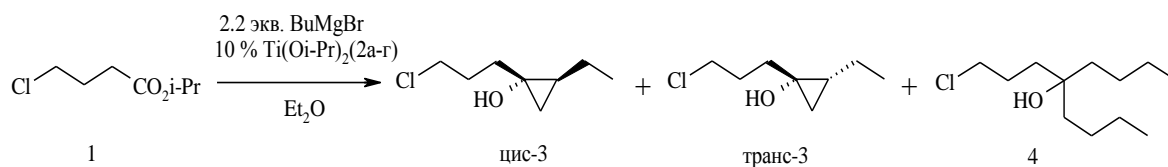


Рис. 1.

Изучение влияния структуры хиральных лигандов семейства TADDOLов (рис. 2) на свойства образующегося титанового катализатора показало, что как уменьшение (лиганд **2Б**), так и увеличение (лиганды **2В** и **2Г**) пространственной загруженности карбинольного фрагмента лигандов **2** не приводит к улучшению энантиомерной чистоты и выхода продукта реакции *цис*-**3** (табл. 1). Наилучшие результаты были получены при использовании лиганда **2А**, содержащем фенильные заместители.