

## СИНТЕЗ C1-C6 СТРОИТЕЛЬНЫХ БЛОКОВ ЭПОТИЛОНА И САГОПИЛОНА

Е. С. Близнюк, Д. А. Асташко

Эпотилоны – природные макролиды, проявляющие противоопухолевую активность за счет стабилизации клеточных микротрубочек [1]. Показана высокая эффективность эпотилонов по отношению к ряду лекарственно-устойчивых раковых клеток, а также возможность их применения в лечении болезни Альцгеймера и родственных заболеваний. К настоящему времени синтезировано свыше 1000 аналогов этих соединений, протестированных на биоактивность. Поиски в этом направлении продолжаются.

Целью данной работы явилась разработка подхода к получению C1-C6 строительных блоков природных эпотилонов и сагопилонна **1**, перспективного аналога модифицированного в этом фрагменте [2]. Разработанный подход должен также открывать доступ к синтезу и других измененных C1-C6 фрагментов, наибольший интерес из которых представляют модифицированные при C6- и C4-атомах углеродного скелета.

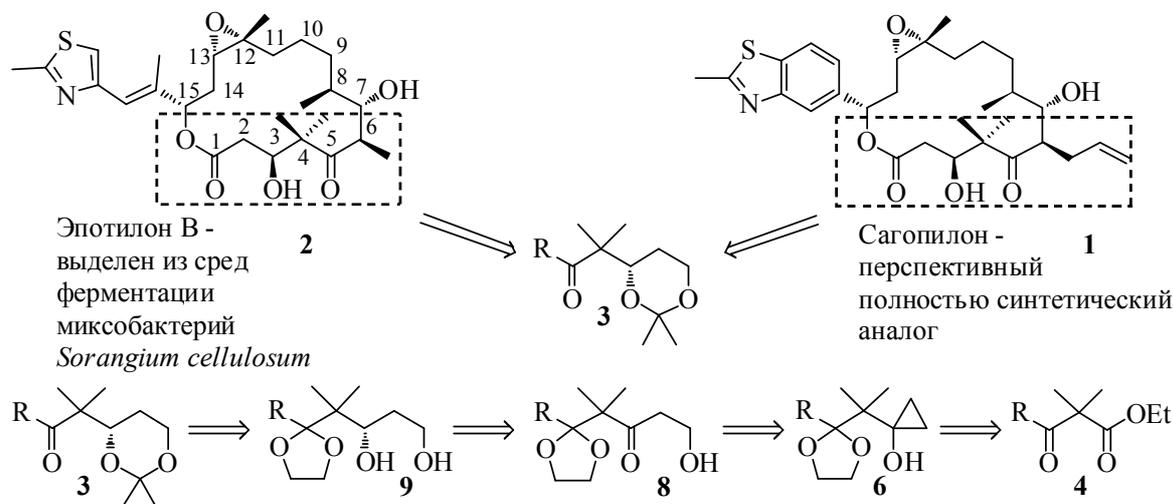


Схема 1

Для решения поставленной задачи нами была предложена общая схема синтеза данных строительных блоков (схема 1), основанная на применении открытых на кафедре органической химии БГУ реакций циклопропанирования сложных эфиров EtMgBr в присутствии Ti(Oi-Pr)<sub>4</sub> (реакция Кулинковича) [3] и окисления полученных циклопропанолов молекулярным кислородом в присутствии абиетата Mn (II) [4]. Образующиеся при окислении пероксисоединения могут быть легко восстанов-

лены в соответствующие  $\beta$ -гидроксикетоны и далее энантиоселективно в 1,3-диоли, что и легло в основу данного подхода.

Методики проведения предложенных превращений были отработаны на фрагменте природных эптоилонов (схема 2). Синтез осуществляли исходя из кетоэфира **4a**, который был получен как непосредственным ацилированием этилизобутирата **10**, так и двухстайным синтезом через соответствующий силилацеталь кетена **12** [5]. Эфир **5a** с защищенной кетогруппой циклопропанировали этилмагнийбромидом в присутствии каталитических количеств изопропоксида титана (IV). Полученный циклопропанол **6a** окисляли кислородом, используя в качестве катализатора абиетат Mn (II). Последующая обработка реакционной смеси  $PPh_3$  (без выделения и дополнительной очистки образующегося пероксисоединения **7a**) приводила к кетолу **8a**, который затем восстанавливали в соответствующий диол **9a** борогидридом натрия. При взаимодействии **9a** 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 **3a**.

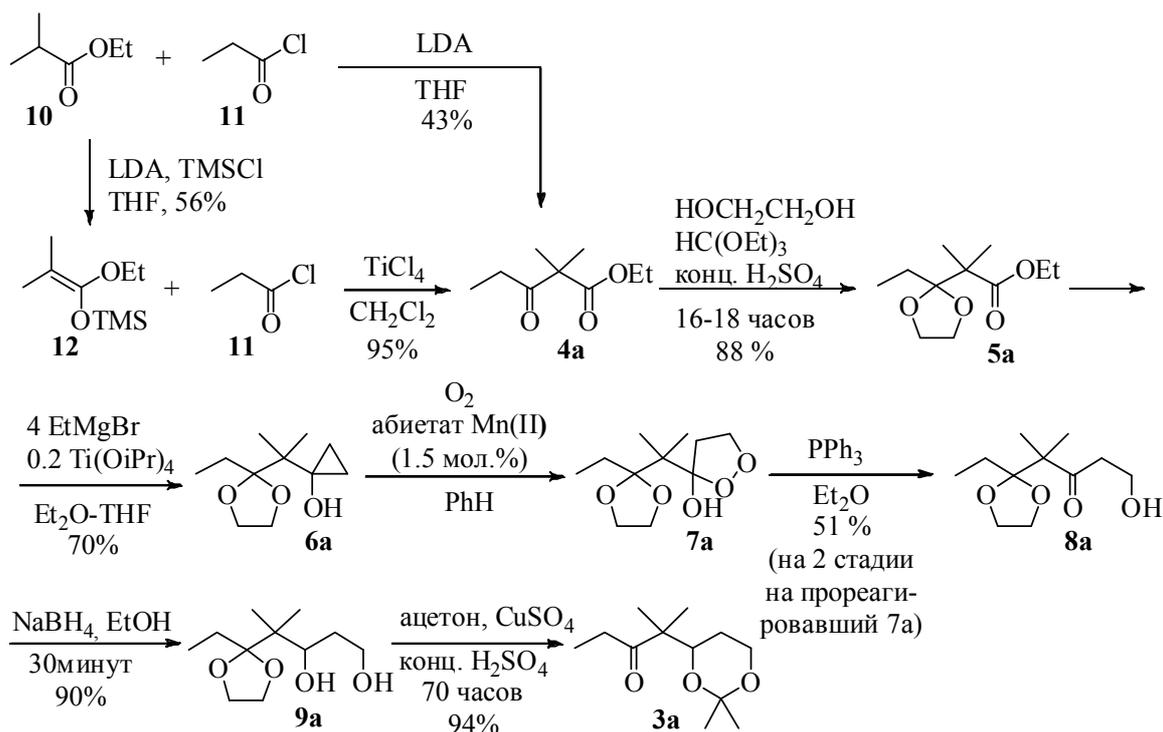


Схема 2

Борогидрид натрия был использован в качестве восстановителя для демонстрации применимости нашего подхода к синтезу C1-C6 строительного блока эптоилона. Однако, используя методы асимметрического

восстановления карбонильной группы [6], можно получить данный фрагмент в энантиомерно чистой форме.

Стоит отметить, что предложенная схема является одной из самых коротких для синтеза данного соединения [7].

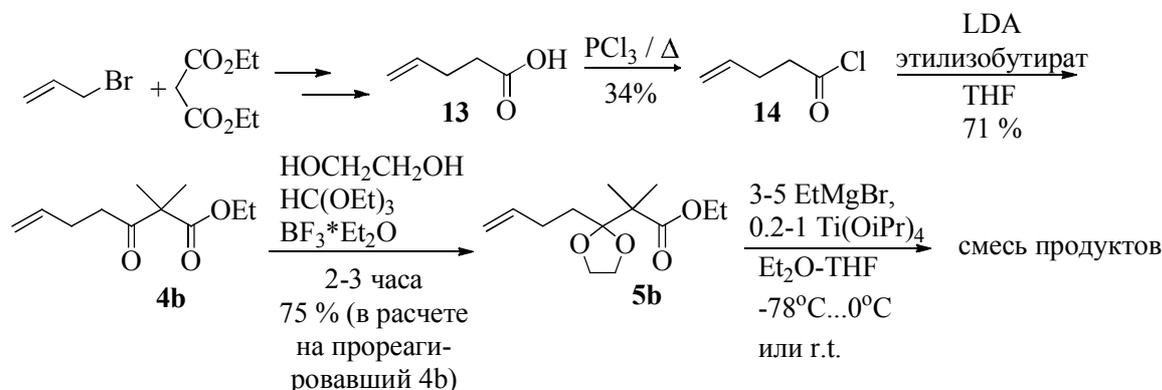


Схема 3

C1-C6 строительный блок сагопилона планировалось получить, применив аналогичную последовательность стадий (схема 3), однако циклопропанирование сложного эфира **5b** в широком диапазоне условий приводило к смеси продуктов, преобладающим среди которых был продукт восстановления двойной связи в исходном сложном эфире, и от предложенной схемы синтеза рассматриваемого фрагмента сагопилона пришлось отказаться.

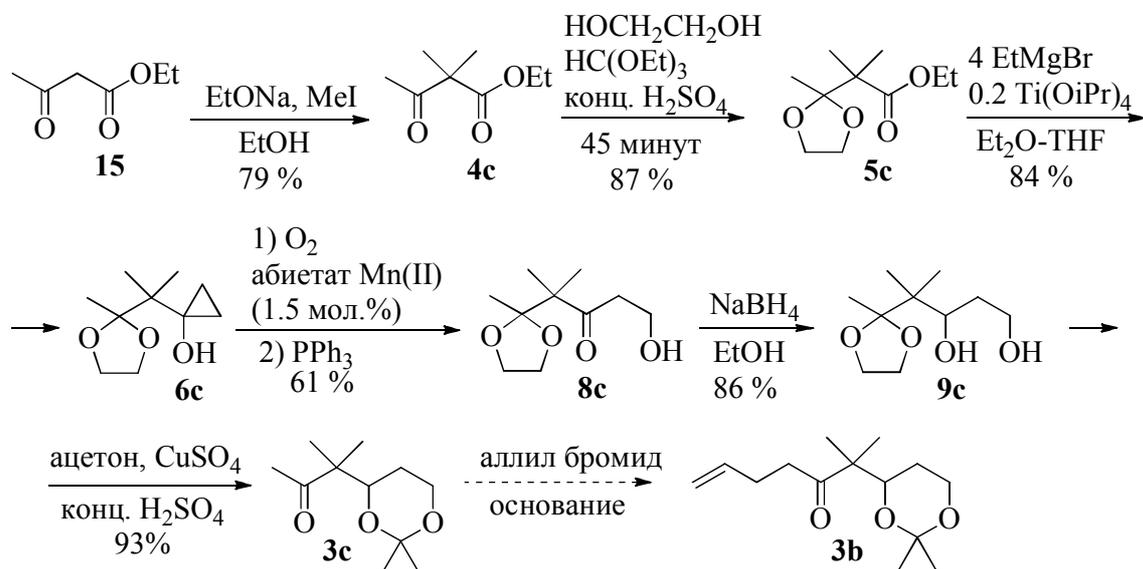


Схема 4

Нами был разработан новый, более универсальный и удобный в использовании подход, согласно которому синтез ведут исходя из легкодоступного диметилацетоуксусного эфира **4c**, который вводят в уже рассмотренную последовательность стадий (схема 4). Примечательно, что

для этого субстрата циклопропанирование и получение  $\beta$ -гидроксикетона протекает с более высоким выходом, чем в случае его гомолога **4a** (схема 2), также весьма существенно ускоряется реакция постановки диоксолановой защиты. По данной схеме нами получен кетон **3c**, который для превращения в требуемый C1-C6 строительный блок сагопиллона остается подвергнуть алилированию по метильной группе. Стоит отметить, что применение подобной стадии в синтезе C1-C6 фрагмента природных эпотилонов описано в литературе [8].

Таким образом, нами предложен простой, гибкий и эффективный подход к синтезу C1-C6 строительных блоков природных эпотилонов и их аналогов, который может позволить получать данные фрагменты с различными заместителями при C6- и C4-атомах.

Структуры всех полученных соединений были подтверждены методом  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР и ИК спектроскопии.

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

#### Литература

1. 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.
2. Klar U., Buchmann B., Schwede W., Skuballa W., Hoffmann J., Lichtner R. B. Total synthesis and antitumor activity of ZK-EPO: the first fully synthetic epothilone in clinical development // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006. Vol. 45. № 44. P. 7942–7948.
3. 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.
4. Astashko D. A., Kulinkovich O. G., Tyvorskii V. I. Synthesis of isomeric 1,3-dimethyl-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonanes and 1'-hydroxybrevicomine from ethyl 5-oxohexanoate ethyleneacetal through cyclopropanation of an ester group followed by oxidative opening of the three-membered ring // *Russ. J. Org. Chem.* 2006. Vol.42. № 5. P. 719–723.
5. 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.
6. 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.
7. Altmann K.-H., Höfle G., Müller R., Mulzer J., Prantz K. The epothilones: an outstanding family of anti-tumor agents / Wien. 2009.
8. Mulzer J., Mantoulidis A., öhler E. Total syntheses of epothilones B and D // *J. Org. Chem.* 2000. Vol. 65. № 22. P. 7456–7467.