

УДК 547.327 + 547.596.7

НОВЫЙ КЛЮЧЕВОЙ БЛОК ДЛЯ ИКСАБЕПИЛОНА ИЗ R-(–)-КАРВОНА

© 2019 г. Р. Ф. Валеев*, Г. Р. Сунагатуллина, М. С. Мифтахов

ФГБУН «Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября 71
*e-mail: rusl0@yandex.ru

Поступила в редакцию 25 марта 2019.
После доработки 22 мая 2019 г.
Принята к публикации 30 мая 2019 г.

Реализован синтетический переход от R-(–)-карвона к (2Z,5S,6E)-метил-5-[(*трет*-бутоксикарбонил)-амино]-2,6-диметил-7-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)гепта-2,6-диеноату – ключевому блоку для конвергентного синтеза иксабепилона – известного противоопухолевого макролактама. Синтетическая последовательность включает 10 стадий. В качестве ключевой реакции использована перегруппировка Курциуса. Для осуществления перегруппировки экспериментальным путем подобраны оптимальные условия проведения реакции.

Ключевые слова: карвон, иксабепилон, эпотилоны, хиральный блок, перегруппировка Курциуса.

DOI: 10.1134/S0514749219090167

В ряду природных соединений макролидного типа эпотилоны (Еро) являются весьма перспективными структурами в синтезе новых противораковых соединений. Исследования направлены на получение и изучение метаболически более устойчивых и менее токсичных аналогов по сравнению с природными Еро [1–3]. Среди большого количества исследуемых в настоящее время модификатов Еро В полусинтетический аналог иксабепилон **4** (действующее вещество препарата ИхемпраTM) успешно применяется в медицине для лечения рака молочной железы (схема 1) [4]. Субстанцию иксабепилона получают из природного Еро В палладий-катализируемой реакцией циклораскрытия с образованием азида с последующим восстановлением до аминокислоты и циклизацией [5].

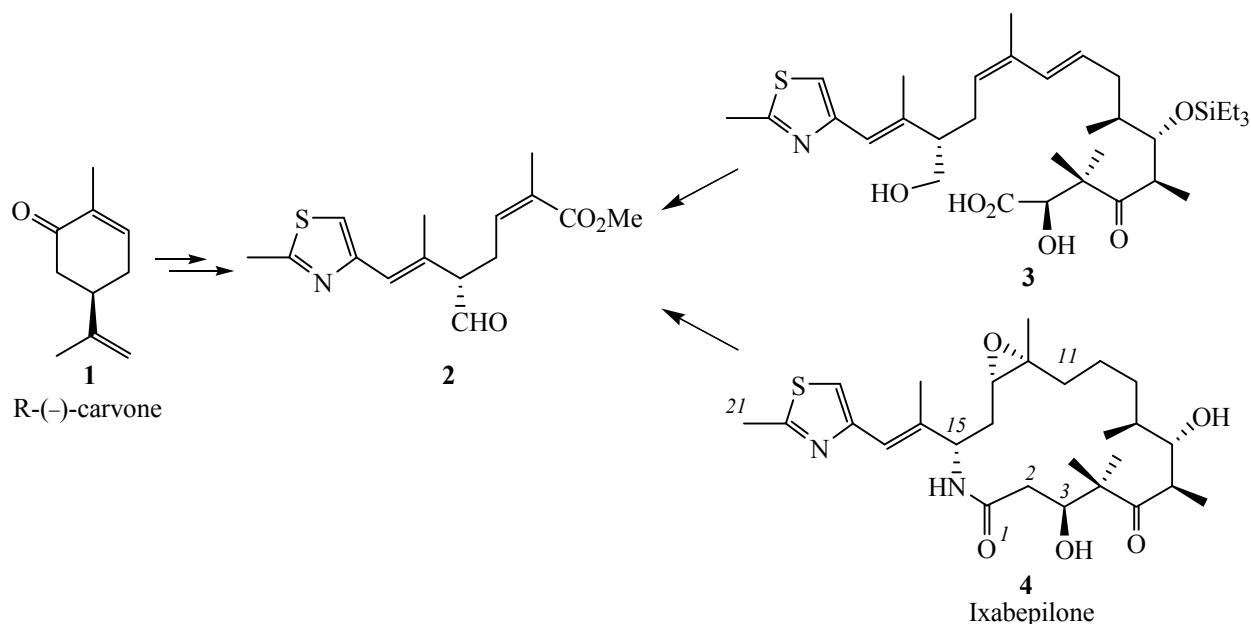
Ранее, исходя из альдегида **2**, мы синтезировали ациклический предшественник Еро – α,ω -гидроксикислоту **3** [6]. Однако, несмотря на апробацию ряда методов макролактонизации, нам не удалось осуществить внутримолекулярную циклизацию соединения **3**. В плане разработки альтернативных вариантов использования соединения **2** в синтезе Еро целью данной работы было получение хирального блока для иксабепилона **4**.

На пути к аминсодержащему фрагменту **7** мы исследовали возможность замены карбонильной группы на амин в альдегиде **2**, используя перегруппировку Курциуса (схема 2) [7].

Для получения необходимого ацилазида **6** альдегид **2** выдерживали в системе Десс-Мартин периодинан + NaN₃ [8]. Однако реакция протекала неселективно с образованием смеси трудно идентифицируемых соединений, поэтому синтез соединения **6** был осуществлен в 2 стадии. Сначала альдегид **2** ввели в реакцию окисления по Пиннику [9] с получением кислоты **5**, которую затем обработали дифенилфосфорилазидом (DPPA) в присутствии Et₃N в хлористом метиле [7]. В результате нам удалось получить ацилазид **6** с выходом 76%.

Далее полученное соединение испытали в условиях перегруппировки Курциуса. Реакцию проводили по методике, предполагающей получение Вос-блокированного амина (толуол, *трет*-бутанол, кипячение) [7]. Однако в данных условиях реакция не протекала даже при длительном времени выдерживания в течение 16 ч. Превращение все же удалось осуществить, несколько изменив условия проведения эксперимента. Концентрированный ацилазид **6** сначала нагревали

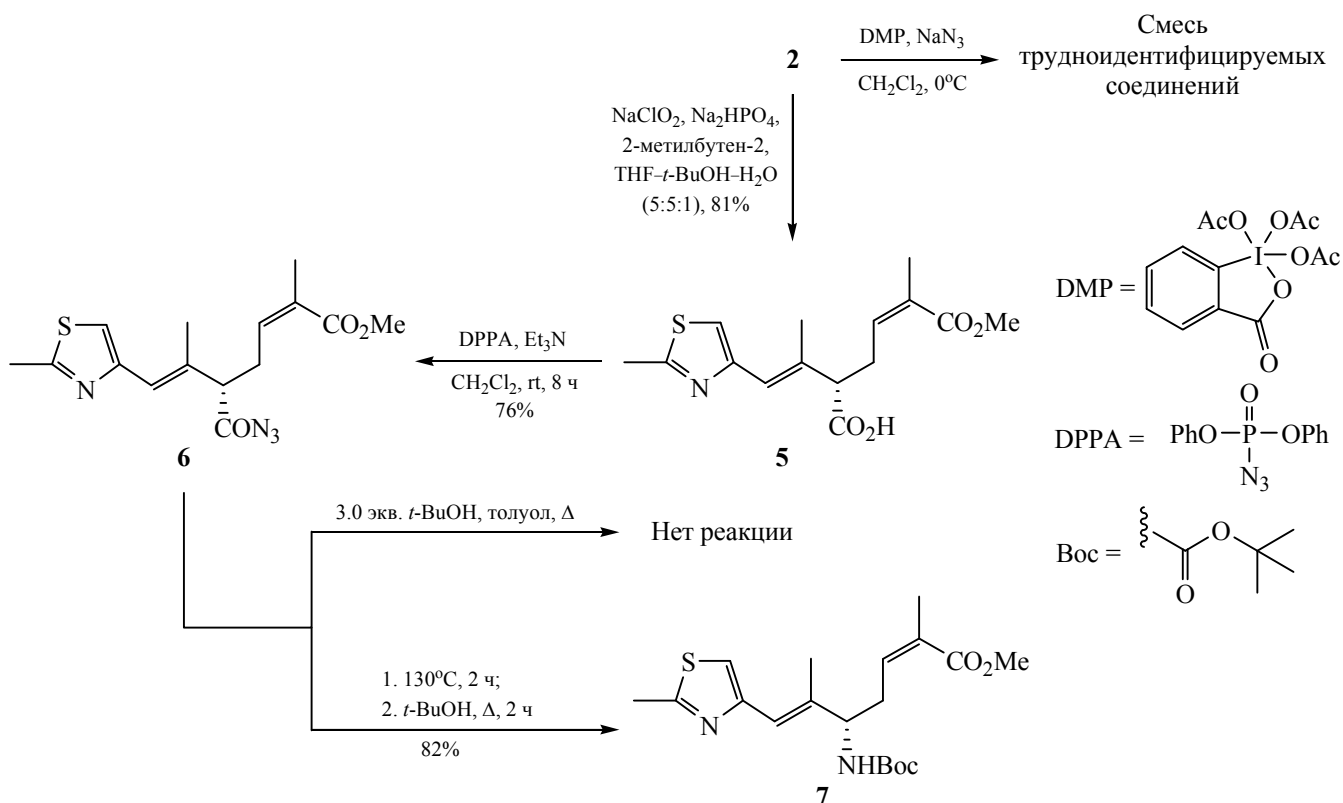
Схема 1.



на силиконовой бане до 130°C течение 2 ч, после чего, охладив реактор до 80°C, добавляли *t*-BuOH, полученную смесь выдерживали при кипячении в течение 2 ч. После удаления *трет*-бутанола и очистки остатка на SiO₂ получили целевое соединение 7

с выходом 82%. Вероятно, нагревание вещества без растворителя до 130°C позволило достичь энергии активации лимитирующей стадии – перегруппировки ацилазида 6 в промежуточный изоцианат с выделением молекулы азота. Далее взаимодейст-

Схема 2.



вие образовавшегося интермедиата с *t*-BuOH привело к образованию продукта **7**. Соединение **7** представляет собой Вос-блокированный C¹¹-C²¹ фрагмент иксабепилона.

Таким образом, показана возможность синтеза на основе R(-)-карвона (2*Z*,5*S*,6*E*)-метил-5-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-2,6-диметил-7-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)гепта-2,6-диеноата – ключевого синтетического блока для конвергентного синтеза иксабепилона, полусинтетического аналога Еро В.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Растворители были очищены и высушены стандартными процедурами перед использованием. Реагенты производства «Alfa-Aesar» (США), «Sigma-Aldrich» (США), «Lancaster» (Великобритания) были высшего качества и использовались без дальнейшей очистки, если не указано иное. В работе использовали оборудование ЦКП «Химия» УФИХ РАН. ИК спектры записывали на спектрофотометре UR-20 (Германия) в тонком слое или вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре Bruker AM-300 [300 МГц (¹H)] и AM-500 [125 МГц (¹³C)] (Германия) для растворов веществ в CDCl₃, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры сняты в этаноле на спектрометре Shimadzu LCMS-2010 EV (Япония). Для ТСХ анализа применяли хроматографические пластины «Sorbfil» (Россия). Для колоночной хроматографии применяли силикагель производства «Lancaster» (Великобритания). Оптическое вращение измерено на поляриметре «Perkin-Elmer 241 MC» (США).

(2*S*,4*Z*)-6-Метокси-5-метил-2-[(*E*)-1-метил-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)винил]-6-оксогекс-4-еновая кислота (5). К перемешиваемому раствору альдегида **2** (0.2 г, 0.68 ммоль) в 20 мл смеси растворителей *t*-BuOH – ТГФ – Н₂O (5:5:1) добавляли 6.0 мл 2-метилбут-2-ена, 0.27 г (1.71 ммоль) Na₂HPO₄ и 0.32 г (3.55 ммоль) NaClO₂. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, отфильтровывали, осадок промывали EtOAc. Фильтрат сушили MgSO₄, фильтровали, упаривали, остаток очищали методом колоночной хроматографии (элюент EtOAc). Выход 0.17 г (81%). Светло-желтая жидкость, *R*_f 0.15 (EtOAc), [α]_D²⁰ +16.8 (*c* 1.05, CH₂Cl₂). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3351, 2971, 2927, 2875, 1714, 1582, 1437, 1374, 1246, 1222, 1120, 1130, 1090. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.88 с (3H, CH₃), 2.05 с (3H, CH₃), 2.72 с (3H,

CH₃тиазол), 2.93–2.95 м (2H, CH₂), 3.73 с (3H, CO₂CH₃), 3.93–4.01 м (1H, CH), 5.94 т (1H, =CH, *J* 7.0 Гц), 6.51 с (1H, =CH), 6.93 с (1H, =CH_{тиазол}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 16.5, 19.0, 20.6, 30.9, 51.2, 57.5, 114.9, 120.8, 126.2, 137.6, 142.1, 152.8, 166.1, 168.5, 189.5. Масс-спектр, *m/z*: 310 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 58.06; Н 5.97; N 4.34; S 10.48. С₁₅H₁₉NO₄S. Вычислено, %: С 58.23; Н 6.19; N 4.53; S 10.36. *M* 309.38.

(2*Z*,5*S*,6*E*)-Метил-2,6-диметил-7-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-5-(триаз-1-ен-2-ин-1-илкарбонил)-гепта-2,6-диеноат (6). К раствору 0.12 г (0.39 ммоль) кислоты **5** в 5 мл CH₂Cl₂ добавляли при перемешивании 0.21 мл (1.55 ммоль) Et₃N и 0.11 г (0.39 ммоль) DPPA. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч, концентрировали в вакууме, остаток очищали на SiO₂ методом колоночной хроматографии (элюент – 10%-ный EtOAc–петролейный эфир). Выход 0.098 г (76%). Ярко-желтая жидкость, *R*_f 0.55 (50%-ный EtOAc–петролейный эфир), [α]_D²⁰ +2.0 (*c* 0.3, CH₂Cl₂). ИК спектр, ν, см⁻¹: 2952, 2926, 2261, 1715, 1506, 1490, 1456, 1436, 1211, 1186, 1133, 1026, 963. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.94 с (3H, CH₃), 2.10 с (3H, CH₃), 2.72 с (3H, CH₃тиазол), 2.89–2.94 м (2H, CH₂), 3.75 с (3H, CO₂CH₃), 4.21 т (1H, CH, *J* 6.6 Гц), 5.96 т (1H, =CH, *J* 7.2 Гц), 6.54 с (1H, =CH), 6.98 с (1H, =CH_{тиазол}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 14.6, 19.2, 20.7, 35.5, 51.4, 62.6, 116.5, 129.8, 130.3, 137.1, 137.5, 152.1, 165.1, 168.3, 178.8. Масс-спектр, *m/z*: 335 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 53.64; Н 5.27; N 16.55; S 9.50. С₁₅H₁₈N₄O₃S. Вычислено, %: С 53.88; Н 5.43; N 16.75; S 9.59. *M* 334.39.

(2*Z*,5*S*,6*E*)-Метил-5-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-2,6-диметил-7-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-гепта-2,6-диеноат (7). В реактор помещали 0.08 г (0.24 ммоль) соединения **6** и с помощью силиконовой бани обеспечивали нагрев до 130°C. Через 2 ч реактор охлаждали до 80°C, прикапывали 10 мл *трет*-бутанола, полученную смесь выдерживали при кипячении еще 2 ч. Затем реакционную массу концентрировали на вакууме, остаток очищали на SiO₂ методом колоночной хроматографии (элюент – 10%-ный EtOAc–петролейный эфир). Выход 0.075 г (82%). Светло-желтая жидкость, *R*_f 0.85 (50%-ный EtOAc–петролейный эфир), [α]_D²⁰ +3.1 (*c* 0.26, CH₂Cl₂). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3355, 2925, 2853, 1714, 1706, 1506, 1490, 1456, 1436, 1367, 1246, 1185, 1165, 964. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.42 с [9H, C(CH₃)₃], 1.92 с (3H, CH₃), 2.06 с (3H, CH₃), 2.71 с (3H, CH₃тиазол), 2.80–2.91 м (2H, CH₂), 3.75 с

(3H, CO₂CH₃), 4.18–4.26 м (1H, CH), 5.11–5.12 м (1H, NH), 5.96 т (1H, =CH, *J* 7.2 Гц), 6.49 с (1H, =CH), 6.92 с (1H, =CH_{тиазол}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 15.8, 19.1, 20.6, 28.4, 29.7, 51.5, 57.6, 79.7, 115.5, 118.7, 130.2, 138.5, 139.2, 152.8, 155.4, 164.5, 168.5. Масс-спектр, *m/z*: 382 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 59.79; Н 7.53; N 7.43; S 8.31. C₁₉H₂₈N₂O₄S. Вычислено, %: С 59.97; Н 7.42; N 7.36; S 8.43. *M* 380.50.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектральная часть исследования и теоретические вычисления проведены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по государственному заданию № АААА-А17-117011910032-4.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Altmann K.-H., Pfeiffer B., Arsenjiyadis S., Pratt B.A., Nicolaou K.C. *Chem. Med. Chem.* **2007**, *2*, 396. doi 10.1002/cmdc.200600206
2. Cao Y.-N., Zheng L.-Li., Wang D., Liang X.-X., Gao F., Zhou X.-L. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 806. doi 10.1016/j.ejmech.2017.11.062
3. Watkins E.B., Chittiboyina A.G., Avery M.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4071. doi 10.1002/ejoc.200600149
4. Conlin A., Fornier M., Hudis C., Kar S., Kirkpatrick P. *Nat. Rev. Drug Disc.* **2007**, *12*, 953. doi 10.1038/nrd2469
5. Alihodzic S., Bukvic M., Elenkov I.J., Hutinec A., Kostrun S., Pesic D., Saxty G., Tomaskovich L., Zihner D. *Progress Med. Chem.* **2018**, *57*, 113. doi 10.1016/bs.pmch.2018.01.002
6. Валеев Р.Ф., Сунагатуллина Г.Р., Лоза В.В., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 1535. [Valeev R.F., Sunagatullina G.R., Loza V.V., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1548.] doi 10.1134/S1070428018100172
7. Erb W., Levanen G., Roisnel T., Dorcet V. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 3808. doi 10.1039/C7NJ05020H
8. Bose D.S., Reddy A.V.N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3543. doi 10.1016/S0040-4039(03)00623-3
9. Bal B.S., Childers W.E., Pinnick H.W. *Tetrahedron.* **1981**, *37*, 2091. doi 10.1016/S0040-4020(01)97963-3

A New Key Block for Ixabepilone from *R*-(-)-Carvone

R. F. Valeev*, G. R. Sunagatullina, and M. S. Miftakhov

Ufa Institute of Chemistry, Ufa FRC, RAS, 450054, Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa, pr. Oktyabrya 71
*e-mail: rusl0@yandex.ru

Received March 25, 2019; revised May 22, 2019; accepted May 30, 2019

A new synthetic route to the key chiral block for ixabepilone synthesis was established. The synthesis starts from *R*-(-)-carvone and leads to an acyclic acylazide compound. Then the Curcius rearrangement was realized and the target Boc-protected amine was obtained.

Keywords: carvone, epothilones, chiral block, Curcius rearrangement