

УДК 547.917+547.721/.729

DOI: 10.31040/2222-8349-2019-0-4-50-53

## ЛЕВОГЛЮКОЗЕНОН В СИНТЕЗЕ ЦИКЛА С ЭЛЕУТЕЗИДОВ

© А.Н. Давыдова, Б.Т. Шарипов, Ф.А. Валеев

Одним из последних достижений в терапии злокачественных опухолей является внедрение препаратов на основе таксола (паклитаксел) – первого тубулинстабилизирующего агента. Саркодиктиины А, В и элеутеробин структурно родственны и образуют класс «морских» дитерпеновых метаболитов элеутезидов, обладающих одним и тем же механизмом цитотоксического действия, как таксол и эпотилоны. Полные синтезы элеутезидов позволили получить важную информацию относительно зависимости структура–активность для саркодиктиинов. Показано, что непременным условием строения элеутезидов – носителей цитотоксических свойств – является наличие N-метилурокановой боковой цепи. Проблема доступности этих практически важных соединений может быть решена путем получения более доступных и близких по строению производных при сохранении профиля эффективности биологического действия у полученных аналогов.

Показан синтез элеутезидного блока C<sup>3</sup>–C<sup>8</sup>, содержащего 2,5-дигидрофурановое кольцо с аналогичными стереохимическими центрами и N-метилурокановую кислоту при C<sup>8</sup>. Разработанная методология синтеза цикла С элеутезидов основана на исключении из синтетической цепочки 2,5-дигидрофурановых производных, которые способны претерпевать ароматизацию, приводящую к полной потере хиральности.

Для решения этих целей наиболее удобными оптически активными соединениями для получения хиральных синтетических блоков широкого назначения традиционно являются углеводы. Для получения соответствующего хирального блока в качестве исходного соединения использован левоглюкозенон. Это обусловлено тем, что метилирование левоглюкозенона протекает стереоспецифично с образованием аллилового спирта, где новый ассиметрический центр C<sup>4</sup> идентичен по конфигурации с C<sup>7</sup> элеутезидного ядра и соседствует с *цис*-двойной связью. На основе полученного C<sup>4</sup>-метилпроизводного левоглюкозенона осуществлен 7-стадийный синтез цикла С элеутезидов. Первый этап синтеза заключался в получении ациклического углеводного тетраол-производного, содержащего одну блокированную первичную гидроксильную группу. Наиболее подходящей защитной группой оказалась трифенилметильная группа, которая не претерпевала миграции при восстановлении ацетального центра, в отличие от третбутилдиметилсильной группы. Заключительный этап синтеза состоял в получении эфира N-метилурокановой кислоты и формировании 2,5-дигидрофуранового кольца.

Ключевые слова: элеутезиды, левоглюкозенон, 2,5-дигидрофураны, раскрытие 1,6-ангидромостика, эфиры N-метилурокановой кислоты.

**Введение.** Богатым источником терпеноидов, обладающих широким и специфическим биологическим действием, а также уникальным строением, являются морские организмы. Среди выделенных из мягких кораллов *Eleutherobia SP.* метаболитов эуницелланового типа обнаружен дитерпеноид элеутеробин **1** [1], который вместе с саркодиктиинами А (**2**) и Б (**3**) [2] лег в основу нового класса элеутезидов (рис. 1).

Биотестирование *in vitro* элеутеробина показало сходную по механизму действия с таксомом

цитотоксическую активность по отношению к опухолевым тканям груди, почек, яичников и легких [3]. В исследованиях элеутеробин проявил себя как мощный ингибитор раковых клеток с IC<sub>50</sub> 10–15 нМ. Более того, у элеутеробина была обнаружена конкурирующая с таксомом способность стабилизировать полимеризацию микротубулы. Селективность действия элеутеробина на раковые опухоли выявлена на 60 типах раковых клеток при стократном превышении токсических свойств над средней цитотоксичностью [3] (рис. 1).

ДАВЫДОВА Анна Николаевна, Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,

e-mail: sharipovbt@anrb.ru

ШАРИПОВ Булат Тагирович, Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,

e-mail: sharipovbt@anrb.ru

ВАЛЕЕВ Фарид Абдуллович, Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,

e-mail: sinvmet@anrb.ru

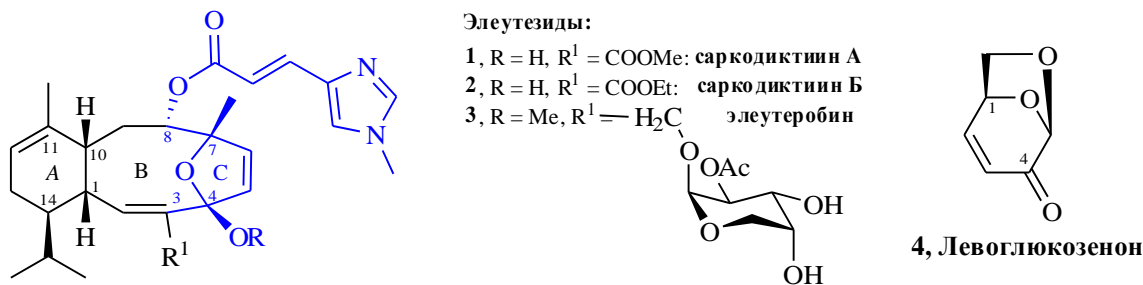


Рис. 1. Элеутезиды и левоглюкозенон как исходное соединение

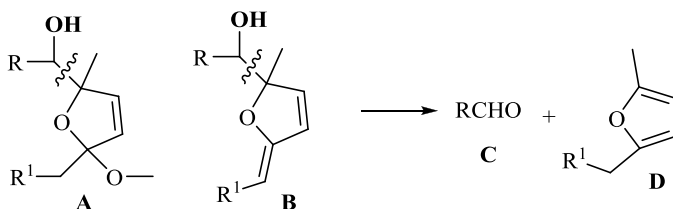


Рис. 2. Ароматизация 2,2,5-тризамещенных 2,5-дигидрофуранов

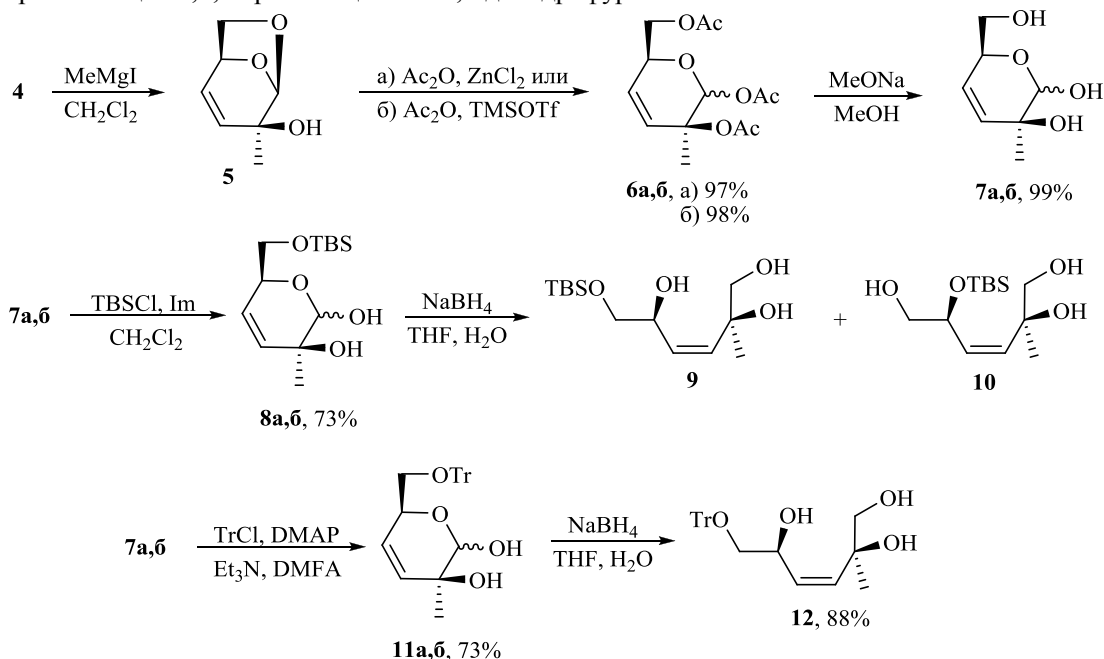


Рис. 3. Синтез ациклического тетраолпроизводного из левоглюкозенона

В данной работе изучена возможность синтеза элеутезидного блока C<sup>3</sup>-C<sup>8</sup>, содержащего 4,7-кислородный мостик и аналогичные стереохимические центры, с исключением осложнений, возникающих при формировании 2,5-дигидрофуранового кольца.

**Результаты и их обсуждение.** В более ранних работах по синтезу цикла С элеутезидов обнаружено, что 2,2,5-тризамещенные 2,5-дигидрофураны типа А и В, содержащие свободную гидроксиметильную группу при кольце, способны претерпевать ароматизацию с разрывом С-С связи [4] (рис. 2). Поэтому мы изучили

подход к циклу С элеутезидов, основанный на исключении из синтетической цепочки фурановых производных типа А и В, для избежания проблем с ароматизацией.

Для получения соответствующего хирального блока в качестве исходного соединения использован левоглюкозенон 6. Это обусловлено тем, что метилирование левоглюкозенона 6 протекает стереоспецифично с образованием аллилового спирта 5, где новый асимметрический центр С<sup>4</sup> идентичен по конфигурации с С<sup>7</sup> элеутезидного ядра и соседствует с *цис*-двойной связью [5, 6] (рис. 3).

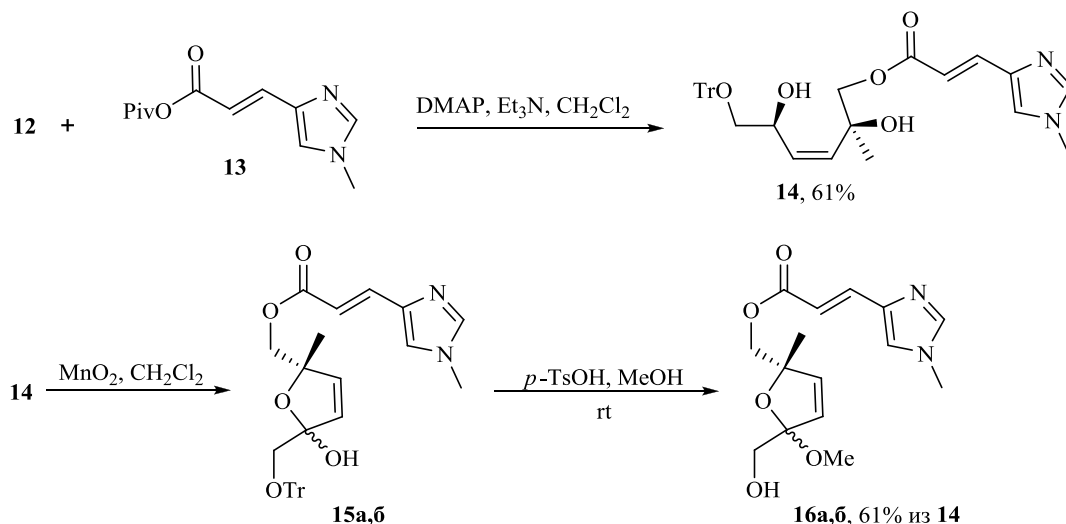


Рис. 4. Заключительно формирование C<sup>3</sup>-C<sup>8</sup> элеутезидного блока

Следуя в этом направлении, мы изучили раскрытие 1,6-ангидромостика в спирте **5**. Использование ZnCl<sub>2</sub> или TMSOTf в качестве катализаторов [6] позволило количественно раскрыть 1,6-ангидромостик с получением триацетатов **6a, б**. Полный гидролиз ацетатных групп реализовали действием MeONa в MeOH с получением триолов **7a, б**. Вследствие того, что при восстановлении ацетального центра происходит генерирование еще одной первичной гидроксильной группы, для последующего их дифференцирования в триолах **7a, б** необходимо провести защиту первичной гидроксигруппы (рис. 3).

Первоначально гидроксильную первичную группу в триолах **7a, б** защитили в виде трет-бутилдиметилсилильного эфира, однако при восстановлении эфиров **8a, б** действием NaBH<sub>4</sub> произошло образование смеси триолов **9** и **10** вследствие миграции TBS-группы. Поэтому защитную группу заменили на тритильную. Так, блокирование триолов **7a, б** осуществили с помощью TrtCl в присутствии DMAP в среде диметилформамида, а восстановление ацетального центра в полученных эфирах **11a, б** привело к образованию единственного триола **12** (рис. 3).

Следующий этап работы состоял в формировании цикла С элеутезидов. Для этого первичную группу в триоле **12** селективно этерифицировали смешанным ангидридом – пивалоил-N-метилуроканатом **13** [7, 8] до эфира **14** с выходом 61%. Необходимое создание 2,5-дигидрофуранового кольца в эфире **14** осуществили окислением вторичной аллильной гидроксильной группы с помощью MnO<sub>2</sub>, которое завершилось спонтанной оксациклизацией в

полукетали **15a, б**. Заключительное снятие тритильной защитной группы в полукеталах **15a, б** осуществили действием *p*-TsOH в MeOH при 40°C с образованием кеталей **16a,б** в соотношении 1:1, тем самым завершив синтез цикла С элеутезидов. Следует отметить, что соединения **16a, б** являются водорастворимыми (рис. 4).

**Заключение.** Таким образом, на основе левоглюкозенона реализован синтез цикла С элеутезидов с идентичными хиральными центрами, содержащий в α-положении остаток N-метилурокановой кислоты.

*Работа выполнена по теме госзадания № АААА-А17-117011910022-5 и при финансовой поддержке Российского Фонда фундаментальных исследований, грант «17-43-020166 p\_a».*

#### Литература

1. Lindel T., Jensen P.R., Fenical W., Long B.H., Casazza A.M., Carboni J., Fairchild C. R. Eleutherobin, a new cytotoxin that mimics paclitaxel (taxol) by stabilizing microtubules // J. Am. Chem. Soc. 1997. V. 119. P. 8744–8745.
2. D'Ambrosio M., Guerriero A., Pietra F. Sarcodictyin A and Sarcodictyin B, novel diterpenoidic alcohols esterified by (*E*)-*N*-(1)-metylurocanic acid. Isolation from the Mediterranean stolonifer *Sarcodictyon roseum* // Helv. Chim. Acta. 1987. V. 70. P. 2019–2027.
3. Long B.H., Carboni J.M., Wasserman A.J., Cornell L.A., Casazza A.M., Jensen P.R., Lindel T., Fenical W., Fairchild C. R. Eleutherobin, a novel cytotoxic agent that induces tubulin polymerization, is similar to paclitaxel (taxol) // Cancer Res. 1998. V. 58. P. 1111–1115.

4. Sharipov B.T., Davydova A.N., Valeev F.A. Aromatization of 2,2,5-trialkyl-substituted 2,5-dihydrofurans and factors affecting their stabilization // Chem. Heterocycl. Compd. 2018. V. 54. P. 403–410.

5. Tsyppysheva I.P., Valeev F.A., Vasilyeva E.V., Spirikhin L.V., Tolstikov G.A. Stereochemical differentiation in the reactions of organometallic reagents with levoglucosenone and some of its dihydro derivatives // Russ. Chem. Bull. 2000. V. 49. P. 1237–1240.

6. Davydova A.N., Sharipov B.T., Valeev F.A. Eleuthesides and their analogs: IX. Synthesis of C<sup>3</sup>–C<sup>8</sup>eleutheside block from levoglucosenone // Russ. J. Org. Chem. 2015. V. 51. P. 1408–1417.

7. Nicolaou K.C., Xu J.Y., Kim S., Pfefferkorn J., Ohshima T., Vourloumis D., Hosokawa S. Total synthesis of sarcodictyins A and B // J. Am. Chem. Soc. 1998. V. 120. P. 8661–8673.

8. Sharipov B.T., Pershin A.A., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. Eleuthesides and their analogs: XI. Final stage of the synthesis of sarcodictyin A analog with 14-methylcyclohex-12-ene ring A // Russ. J. Org. Chem. 2016. V. 52. P. 721–726.

#### References

1. Lindel T., Jensen P.R., Fenical W., Long B.H., Casazza A.M., Carboni J., Fairchild C. R. Eleutherobin, a new cytotoxin that mimics paclitaxel (taxol) by stabilizing microtubules. J. Am. Chem. Soc., 1997, vol. 119, pp. 8744–8745.

2. D'Ambrosio M., Guerriero A., Pietra F. Sarcodictyin A and Sarcodictyin B, novel diterpenoidic

alcohols esterified by (*E*)-*N*-(1)-methylurocanic acid. Isolation from the Mediterranean stolonifer *Sarcodictyon roseum*. Helv. Chim. Acta. 1987, vol. 70, pp 2019–2027.

3. Long B.H., Carboni J.M., Wasserman A.J., Cornell L.A., Casazza A.M., Jensen P.R., Lindel T., Fenical W., Fairchild C.R. Eleutherobin, a novel cytotoxic agent that induces tubulin polymerization, is similar to paclitaxel (taxol). Cancer Res., 1998, vol. 58, pp. 1111–1115.

4. Sharipov B.T., Davydova A.N., Valeev F.A. Aromatization of 2,2,5-trialkyl-substituted 2,5-dihydrofurans and factors affecting their stabilization. Chem. Heterocycl. Compd., 2018, vol. 54, pp. 403–410.

5. Tsyppysheva I.P., Valeev F.A., Vasilyeva E.V., Spirikhin L.V., Tolstikov G.A. Stereochemical differentiation in the reactions of organometallic reagents with levoglucosenone and some of its dihydro derivatives. Russ. Chem. Bull., 2000, vol. 49, pp. 1237–1240.

6. Davydova A.N., Sharipov B.T., Valeev F.A. Eleuthesides and their analogs: 9. Synthesis of C<sup>3</sup>–C<sup>8</sup>eleutheside block from levoglucosenone. Russ. J. Org. Chem. 2015, vol. 51, pp. 1408–1417.,

7. Nicolaou K.C., Xu J.Y., Kim S., Pfefferkorn J., Ohshima T., Vourloumis D., Hosokawa S. Total synthesis of sarcodictyins A and B. J. Am. Chem. Soc., 1998, vol. 120, pp. 8661–8673.

8. Sharipov B.T., Pershin A.A., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. Eleuthesides and their analogs: 11. Final stage of the synthesis of sarcodictyin A analog with 14-methylcyclohex-12-ene ring A. Russ. J. Org. Chem., 2016, vol. 52, pp. 721–726.

## LEVOGLUCOSENONE IN THE SYNTHESIS OF THE ELEUTHESIDE CYCLE C

© A.N. Davydova, B.T. Sharipov, F.A. Valeev

Ufa Institute of Chemistry – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre  
of the Russian Academy of Sciences,  
69, prospect Oktyabrya, 450054, Ufa, Russian Federation

One of the latest advances in the treatment of malignant tumors is the introduction of drugs based on taxol (paclitaxel) – the first tubulin stabilizing agent. Sarcodictyins A, B and eleutherobin are structurally related and form a class of “marine” diterpenic metabolites of eleuthesides, they have the same mechanism of cytotoxic action as taxol and epothilones. Total syntheses eleuthesides give important information about the structure-activity relationships for the sarcodictyins. It has been shown that the presence of *N*-methylurocanic acid esters in the side chain is necessary to preserve the cytotoxic properties. The problem of the availability of these compounds can be solved by obtaining more accessible and structurally similar derivatives when the profile of the biological effect of the resulting analogs is maintained.

This paper shows the synthesis of the C<sup>3</sup> – C<sup>8</sup> eleutheside block containing a 2,5-dihydrofuran ring with similar stereochemical centers and *N*-methylurocanic acid at C<sup>8</sup>. The developed methodology for the synthesis of the C cycle of eleuthesides is based on the exclusion from the synthetic chain of 2,5-digirofuran derivatives, which are capable of undergoing aromatization, leading to a complete loss of chirality.

Levoglucosenone was used as the starting compound to obtain the corresponding chiral block. Because methylation of levoglucosenone is stereospecific and allyl alcohol is formed, where the new asymmetric center C<sup>4</sup> is identical to configuration of C<sup>7</sup> in the eleutheside core and it is adjacent to the *cis*-double bond. On the basis of the obtained C<sup>4</sup>-methyl derivative of levoglucosenone, a 7-step synthesis of the C of the eleuthesides was carried out. The first stage of the synthesis was to obtain an acyclic carbohydrate tetraol derivative containing one blocked primary hydroxyl group. The final stage of the synthesis was to obtain the ester of *N*-methylurocanic acid and the formation of a 2,5-dihydrofuran ring.

Key words: eleuthesides, levoglucosenone, 2,5-dihydrofurans, cleavage of 1,6-anhydrobridge, *N*-methylurocanic acid esters.