

Посвящается 70-летию академика Б. А. Трофимова

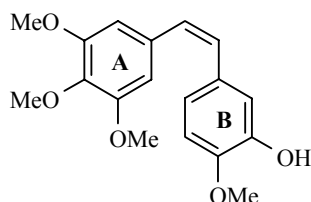
С. Ф. Василевский, М. П. Давыдова, Г. А. Толстикова^а

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ КОМБРЕТАСТАТИНА А-4

Предложен новый подход к синтезу гетероциклических аналогов природного комбретастина А-4, основанный на взаимодействии α -ацетиленовых кетонов с полифункциональными нуклеофилами (гидроксиламином, гидразином, гуанидином). Получены не известные ранее аналоги комбретастина А-4 с азольными и азиновыми мостиками.

Ключевые слова: ацетилены, комбретастин А-4, гетероциклизация, гомогенный катализ, кросс-сочетание.

Комбретастины – митотические агенты, выделяемые из коры южноафриканского дерева *Combretum Caffrum*. Наиболее эффективным из них является комбретастин А-4, который обнаружил высокую цитотоксическую активность против широкого набора опухолей человека, включающих множество лекарственно-устойчивых клеточных линий [1].



Комбретастин А-4

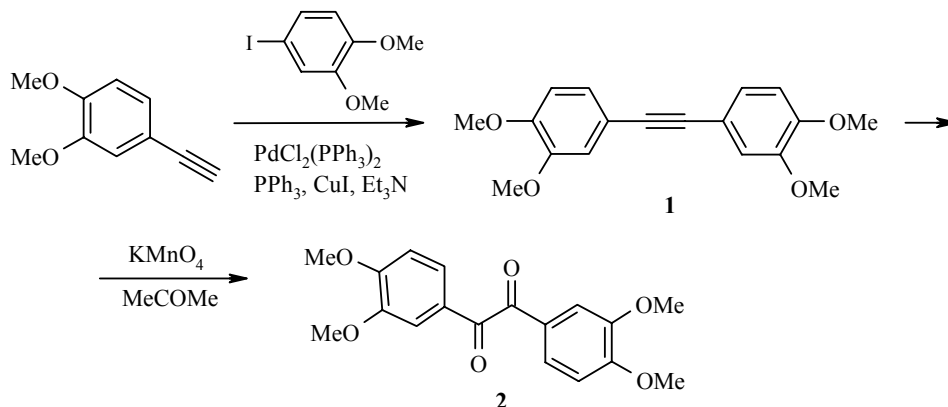
В последние годы ведущей тенденцией при поиске биологически активных соединений в ряду комбретастина А-4 становится модификация его молекулы путем замены *cis*-олефинового мостика на гетероциклические остатки. Так, осуществлен направленный синтез аналогов комбретастина А-4, включающих 5-членные азотистые гетероциклы (пиразол, имидазол, оксазол), которые проявили высокую противоопухолевую активность [1]. Высокое антиревматическое действие обнаружило пиримидиновое производное TAS-202, полагают, что оно может быть рекомендовано к терапии [2].

Однако получение указанных аналогов требует либо многостадийных синтезов (производные оксазола, пиразола), либо металлорганического синтеза и абсолютных растворителей (производные имидазола) [1]. Синтез пиримидинового аналога TAS-202 также включает 4 стадии и использование бутиллития в абсолютном ТГФ [2].

В настоящей работе нами изучены возможности другого подхода к формированию гетероциклических фрагментов аналогов комбретастина А-4 на основе собственно ацетиленовых соединений или продуктов их модификации.

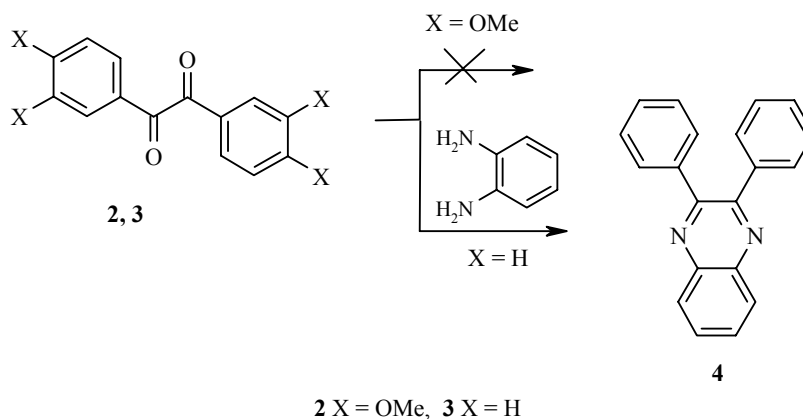
Ключевое соединение – 1,2-диарилацетилен **1** – получено по методу, предложенному А. П. Руденко с соавторами [3] (схема 1).

Схема 1



Один из намеченных путей синтеза гетероциклических аналогов комбретастина А-4 предусматривал реакцию дикетона **2** с *o*-фенилендиамином. Ранее дикарбонильное соединение **2** получали реакцией метилванилина с цианидом калия [4]. Нами предложен препаративно более удобный и экологически приемлемый метод – окисление диарилацетилена **1** перманганатом калия в ацетоне, выход дикетона **2** составил 74% (схема 1). Однако попытка синтезировать 1,4-диазиновое производное реакцией соединения **2** с *o*-фенилендиамином не удалась, что, вероятно, связано с дезактивацией карбонильных групп донорными заместителями OMe в арильных фрагментах. Действительно, из бензила **3** с *o*-фенилендиамином был с выходом 60% получен 2,3-дифенилхиноксалин (**4**) (схема 2).

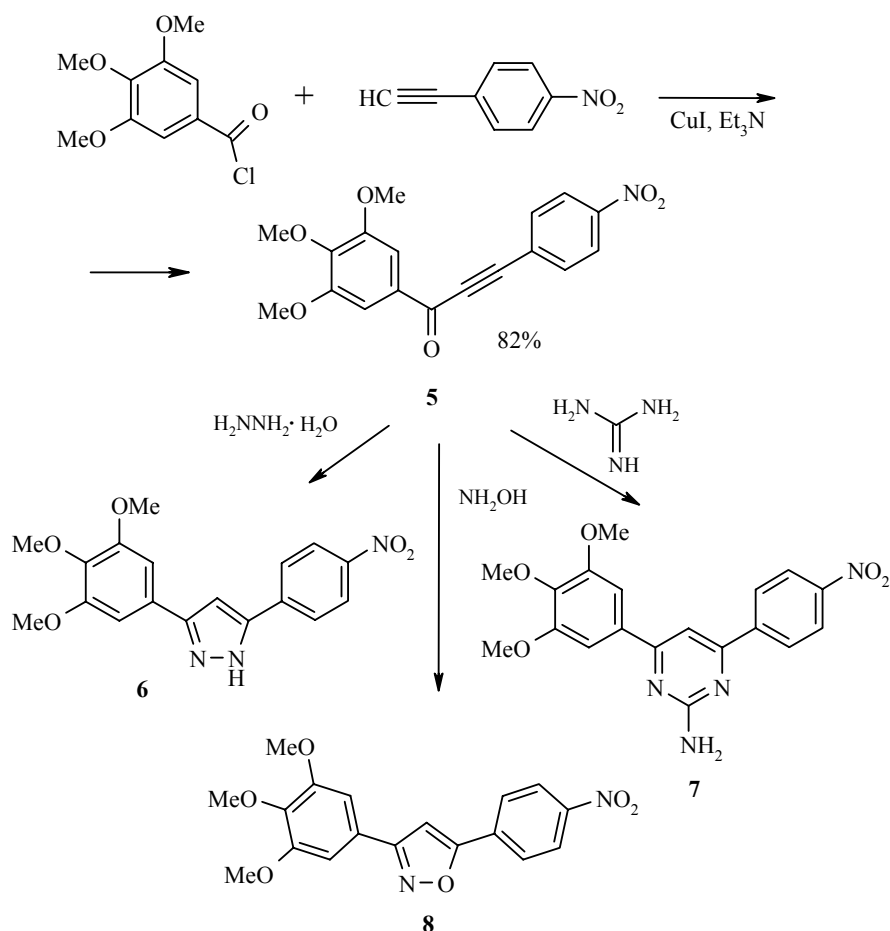
Схема 2



Другой вариант синтеза аналогов комбретастина предусматривал использование арил(арилэтинил)кетонов с активированной тройной связью. Целевое соединение **5** было синтезировано с выходом 82%

конденсацией хлорангирида 3,4,5-триметоксибензойной кислоты с *p*-нитрофенилацетиленом в присутствии CuI. Сопряженная активированная система дала возможность осуществить нуклеофильное присоединение полифункциональных нуклеофилов – гидразингидрата, гидросиламина и гуанидина – путем нагревания соответствующих оснований с кето-ацетиленом с образованием пиразольного **6** (56%), пириимидинового **7** (52%) и изоксазольного **8** (48%) производных (схема 3).

Схема 3



Таким образом, арил(арилэтинил)кетоны представляют собой перспективные синтоны, которые позволяют реакцией присоединения азотсодержащих нуклеофилов к активированной тройной связи синтезировать новые аналоги комбретастина А-4 с азольными и азиновыми мостиками.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на спектрометре Vector 22 в таблетках KBr. Масс-спектры высокого разрешения получали на приборе Finnigan MAT, модель 8200 (ЭУ, 70 эВ). Спектры ЯМР ¹H регистрировали на приборе Bruker AV-300 (300 МГц). Химические сдвиги измеряли относительно остаточных сигналов нейтрерированного растворителя: 7.24 (CHCl₃) или 2.50 м. д. (DMSO).

Элементный анализ выполняли на СНН-анализаторе (модель 1106, Carlo Erba, Италия). Температуры плавления определяли на столике Кофлера.

Использовали коммерчески доступные $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 2-метил-3-бутин-2-ол, дифенилацетилен, бензил фирмы Aldrich.

1,2-Бис(3,4-диметоксифенил)этин (1) получают по методу [3], выход 80%, т. пл. 156–157 °С (т. пл. 155–157 °С [3]).

1,2-Бис(3,4-диметоксифенил)этан-1,2-дион (2). К раствору 1.3 г (4.4 ммоль) соединения **1** в смеси 35 мл ацетона, 5 мл H_2O и 2 мл 80% уксусной кислоты прибавляют 2.75 г (17.0 ммоль) KMnO_4 . Полученную массу кипятят 8 ч (ТСХ-контроль), затем охлаждают и фильтруют. Осадок MnO_2 промывают на фильтре хлористым метиленом, объединенный фильтрат промывают водой, сушат Na_2SO_4 . Растворитель удаляют в вакууме. Получают 1.08 г (74%) продукта **2**, т. пл. 227–228 °С (из диоксана) (т. пл. 219–220 °С [4]).

2,3-Дифенилхиноксалин (4). Смесь 0.138 г (0.7 ммоль) бензила (**3**), 0.076 г (0.7 ммоль) *o*-фенилендиамина и 50 мг CuI кипятят в 10 мл пиридина 5.5 ч. По окончании реакции (ТСХ-контроль) реакционную массу охлаждают, выливают в 50 мл бензола, добавляют 100 мл воды и экстрагируют бензолом (5 × 20 мл), объединенный органический экстракт промывают водным раствором аммиака, сушат Na_2SO_4 , фильтруют через слой Al_2O_3 (1 × 2.5 см), растворитель удаляют в вакууме. Получают 0.12 г (60%) продукта **4**, т. пл. 121–122 °С (из этилового спирта) (т. пл. 124 °С [5]).

3-(4-Нитрофенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-он (5). Смесь 2.3 г (10 ммоль) хлорангидрида 3,4,5-триметоксибензойной кислоты, 1.47 г (10 ммоль) 4-нитро-1-этинилбензола, 98 мг (1 ммоль) CuCl в 3 мл Et_3N и 20 мл толуола перемешивают в токе аргона при 80 °С в течение 8 ч (ТСХ-контроль). Реакционную массу охлаждают, фильтруют, промывают водным раствором аммиака до получения бесцветной водной фракции. Органический слой сушат Na_2SO_4 , фильтруют через слой Al_2O_3 (1 × 2.5 см), растворитель удаляют в вакууме. Получают 2.8 г (82%) продукта **5**, т. пл. 206–207 °С (из этилацетата). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1132, 1162 и 1235 ($\text{O}-\text{CH}_3$); 1510 и 1590 (NO_2); 1646 ($\text{C}=\text{O}$); 2214 ($\text{C}\equiv\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 8.25 (2H, д, $J = 8.7$, H-2,6); 7.8 (2H, д, $J = 8.7$, H-3,5); 7.4 (2H, с, H-2',6'); 3.93 (3H, с, OCH_3); 3.92 (6H, с, 2OCH_3). Найдено, %: С 63.34; Н 4.43; N 4.10. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 63.36; Н 4.51; N 4.22.

5-(4-Нитрофенил)-3-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-пиразол (6). Смесь 0.17 г (0.5 ммоль) кетона **5**, 0.025 г (0.5 ммоль) гидразингидрата кипятят в 12 мл бутилового спирта 8 ч (ТСХ-контроль). Реакционную массу охлаждают, продукт отфильтровывают, перекристаллизовывают из этанола. Получают 0.1 г (56%) соединения **6**, т. пл. 227–228 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1104, 1237 и 1338 ($\text{O}-\text{CH}_3$); 1601 (NO_2); 3429 (NH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 8.25 (2H, д, $J = 8.8$, H-2,6); 7.9 (2H, д, $J = 8.8$, H-3,5); 6.86 (1H, с, H-пиразола); 6.82 (2H, с, H-2',6'); 3.89 (6H, с, 2OCH_3); 3.87 (3H, с, OCH_3). Найдено: m/z 355.1165 [M]. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено: М 355.1163. Найдено, %: С 61.09; Н 4.82; N 11.96. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 60.84; Н 4.82; N 11.83.

2-Амино-4-(4-нитрофенил)-6-(3,4,5-триметоксифенил)пиримидин (7). Смесь 0.17 г (0.5 ммоль) кетона **5**, 0.029 г (0.5 ммоль) 1 М раствора гуанидина, приготовленного из 9.55 г (100 ммоль) гидрохлорида гуанидина и 2.3 г (100 ммоль) натрия в 100 мл изопропилового спирта, кипятят в 12 мл *n*-бутилового спирта 6 ч (ТСХ-контроль). Далее охлажденную реакционную массу упаривают в вакууме, остаток растворяют в этилацетате, раствор фильтруют через слой Al_2O_3 (1 × 1.5 см), фильтрат упаривают в вакууме. Получают 0.1 г (52%) соединения **7**, т. пл. 229–231 °С (из диоксана). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1126, 1224 и 1347 ($\text{O}-\text{CH}_3$); 1615 (NO_2); 3372 и 3519 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$),

δ , м. д. (J , Гц): 8.5 (2H, д, $J = 8.9$, H-2,6); 8.4 (2H, д, $J = 8.88$, H-3,5); 7.84 (1H, с, H пиримидина); 7.54 (2H, с, H-2',6'); 6.9 (2H, с, NH₂); 3.87 (6H, с, 2OCH₃); 3.75 (3H, с, OCH₃). Найдено: m/z 382.1272 [M]. C₁₉H₁₈N₄O₅. Вычислено: M 382.1271.

5-(4-Нитрофенил)-3-(3,4,5-триметоксифенил)изоксазол (8). Смесь 0.17 г (0.5 ммоль) кетона **5**, 4 мл (1 ммоль) раствора гидроксиламина, приготовленного из 0.2 г (3 ммоль) гидрохлорида гидроксиламина и 0.25 г (4.5 ммоль) гидроксида калия в 4 мл MeOH, кипятят в 10 мл бутилового спирта 6 ч (ТСХ-контроль). Охлажденную реакционную массу упаривают в вакууме, остаток растворяют в этилацетате, раствор фильтруют через слой Al₂O₃. После упаривания фильтрата в вакууме получают 0.085 г (48%) соединения **8**, т. пл. 205–207 °С (из диоксана). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1125, 1237 и 1340 (O–CH₃); 1576 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ , м. д. (J , Гц): 8.4 (2H, д, $J = 8.7$, H-2,6); 8.2 (2H, д, $J = 8.7$, H-3,5); 7.9 (1H, с, H изоксазола); 7.2 (2H, с, H-2',6'); 3.9 (6H, с, 2OCH₃); 3.7 (3H, с, OCH₃). Найдено: m/z 356.1003 [M]. C₁₈H₁₆N₂O₆. Вычислено: M 356.1001.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов RUX0-008-NO-06/BP2M08, РФФИ № 07-03-00048а, Интеграционного гранта СО РАН № 54 и Химического сервисного центра СО РАН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Le Wang, K. W. Woods, Qun Li, K. J. Barr, R. W. McCroskey, S. M. Hannick, L. Gherke, R. B. Credo, Yu-Hua Hui, K. Marsh, R. Warner, J. Y. Lee, N. Zielinski-Mozng, D. Frost, S. H. Rosenberg, H. L. Sham, *J. Med. Chem.*, **45**, 1698 (2002).
2. K. Tanaka, Y. Konno, Y. Kuraishi, I. Kimura, T. Suzuki, M. Kiniwa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 624 (2002).
3. А. П. Руденко, А. В. Васильев, *ЖОрХ*, **31**, 1512 (1995).
4. L. C. Raiford, W. F. Talbot, *J. Am. Chem. Soc.*, **54**, 1092 (1932).
5. G. Russel, E. Janzen, T. Strom, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 1814 (1964).

Институт химической кинетики и горения
СО РАН, Новосибирск 630090
e-mail: vasilev@kinetics.nsc.ru

Поступило 28.05.2008

^аНовосибирский институт органической химии
им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск 630090
e-mail: gtolstik@nioch.ru