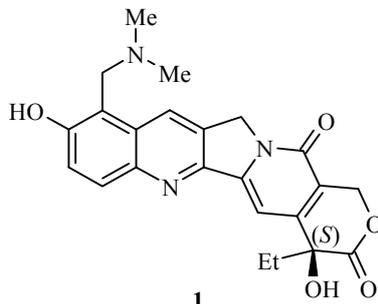


## **ВОССТАНОВЛЕНИЕ КАМПТОТЕЦИНА 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОМ**

**Ключевые слова:** 1,4-дигидропиридин, камптотецин, топотекан, восстановление.

Топотекан (**1**) – противоопухолевый препарат, цитотоксичное действие которого основано на ингибировании ДНК-топоизомеразы I. Ключевой стадией синтеза топотекана (**1**) является восстановление камптотецина (**2**) до 1,2,6,7-тетрагидропроизводного **3** [1]. Опубликованные примеры такого

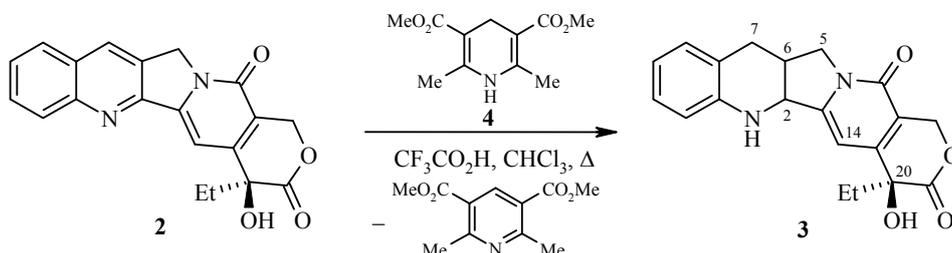
восстановления предполагают гидрирование соединения **2** на катализаторах платиновой группы (Pt, Pd) при атмосферном или повышенном давлении [2].



Известно, что 1,4-дигидропиридины могут восстанавливать ароматические азотсодержащие гетероциклы в присутствии стехиометрических количеств кислот Брэнстеда [3, 4].

Целью настоящего исследования была разработка нового метода восстановления соединения **2** с использованием 1,4-дигидропиридинов, типичным представителем которых является наиболее доступный и дешёвый диметилловый эфир 2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты (**4**).

Исходный камптотecin (**2**) и 1,4-дигидропиридин **4** суспендировали в хлороформе в присутствии 10 моль. % трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили в атмосфере азота до окончания восстановления по результатам ВЭЖХ. Типичное время реакции 18–20 ч. Тетрагидрокамптотecin **3** был выделен в форме гидрохлорида с выходом 88% в пересчёте на соединение **2**.



Изучение процесса показало, что для того, чтобы степень конверсии соединения **2** была максимальной, нужно около 3.4 экв. 1,4-дигидропиридина, причём 10% от этого количества необходимо добавить после 16 ч кипячения. Из реакционной смеси выделен один диастереомер, конфигурация которого изучается.

Таким образом, нами разработан новый метод получения 1,2,6,7-тетрагидрокамптотецина без применения дорогостоящих катализаторов и повышенного давления.

ИК спектр зарегистрирован на фурье-спектрометре Nicolet 6700 в таблетке с KBr (5/300 мг KBr). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на приборе Bruker AM-360 (360 и 90 МГц соответственно) в ДМСО- $d_6$ . В качестве внутреннего стандарта использованы сигналы остаточных протонов растворителя ( $\delta$  2.50 и  $\delta$  39.5 м. д. соответственно). Масс-спектр записан на приборе Agilent LC/MS 1200 в режиме регистрации положительных ионов, ионизация электрораспылением. Угол удельного

вращения измерен на автоматическом поляриметре OTAGO AP-300. Температура плавления определена на приборе марки BUCHI Melting Point M-565. Аналитическая ВЭЖХ проведена на хроматографе фирмы Shimadzu; колонка Grom-Sil 12J ODS-4HE, 5 $\mu$ m, 250  $\times$  4.6 mm; элюент фосфатный буфер – ацетонитрил (20–70%); скорость элюирования 1 мл/мин; температура 45 °С. Камптотецин производства фирмы Shanghai FWD Chemicals Product (98%) использовался без дополнительной очистки. Диметилвый эфир 2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты (**4**) получен известным методом [5].

**Гидрохлорид 1,2,6,7-тетрагидро-(20S)-камптотецина (3).** В колбу ёмкостью 300 мл, снабжённую обратным холодильником и мешалкой, помещают 3.5 г (0.010 моль) камптотецина (**2**), 7.0 г (0.031 моль) диметилового эфира 2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты (**4**), 150 мл хлороформа и 0.1 мл трифторуксусной кислоты. Продувают азотом и доводят до кипения при перемешивании. Первоначальная суспензия гомогенизируется примерно через 20 мин. Реакционную смесь оставляют при перемешивании и кипении на 16 ч, затем добавляют 0.7 г (0.003 моль) эфира **4** в виде суспензии в 10 мл хлороформа и продолжают кипятить в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают до 0–5 °С и при этой температуре постепенно приливают 50 мл 12% раствора хлористого водорода в диоксане. Оставляют на 1 ч при 3 °С до полного осаждения гидрохлорида соединения **3**. Выпавший осадок отделяют фильтрованием, промывают ацетоном (2  $\times$  50 мл). Полученный гидрохлорид соединения **3** (3.4 г, 88%) обрабатывают раствором бикарбоната натрия с последующей экстракцией хлористым метиленом. Сушат сульфатом натрия, упаривают под пониженным давлением. Выход 3.2 г (82%). При перекристаллизации из этилацетата получают белые игольчатые кристаллы. Т. пл. 234.6–235.1 °С (AcOEt) (т. пл. 240 °С (AcOEt) [2]),  $[\alpha]_D^{26} +225.5^\circ$  (2 г в 100 мл CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3336, 3302, 1741, 1652. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.77 (3H, т, *J* = 7.6, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 1.73 (2H, к, *J* = 7.6, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2.13–2.20 (1H, м, 6-CH), 2.65–2.80 (2H, м, 5-CH<sub>2</sub>), 3.90–4.14 (2H, м, 7-CH<sub>2</sub>); 4.90 (1H, т, *J* = 6.0, 2-CH); 5.16–5.29 (2H, м, CH<sub>2</sub>O); 6.18 (1H, с, 14-CH); 6.48–6.98 (6H, м, H Ar, NH, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 7.7; 28.3; 30.4; 31.7; 51.9; 56.7; 65.1; 72.3; 97.6; 113.3; 116.2; 116.3; 119.6; 126.9; 128.3; 143.5; 150.0; 153.3; 157.3; 172.5. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 353 [M+H]<sup>+</sup> (100), 705 [2M+H]<sup>+</sup> (30).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. W. D. Kingsbury, J. C. Boehm, D. R. Jakas, K. G. Holden, S. M. Hecht, G. Gallagher, M. J. Caranfa, F. L. McCabe, L. F. Faucette, R. K. Johnson, R. P. Hertzberg, *J. Med. Chem.*, **34**, 98 (1991).
2. S. Sawada, S. Matsuoka, K. Nokata, H. Nagata, T. Furuta, T. Yokokura, T. Miyasaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 3183 (1991).
3. M. Rueping, C. Azap, E. Sugiono, T. Theissmann, *Synlett*, 2367 (2005).
4. M. Rueping, T. Theissmann, A. P. Antonchick, *Synlett*, 1071 (2006).
5. G.-W. Wang, J.-J. Xia, C.-B. Miao, X.-L. Wu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **79**, 454 (2006).

А. Н. Ивченко<sup>1\*</sup>, А. Н. Балаев<sup>1</sup>, Е. А. Ручко<sup>1</sup>, В. Е. Федоров<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ЗАО "Фарм-Синтез",  
2-й Роцинский пр., 8, Москва 115419, Россия  
e-mail: aivchenko@pharm-sintez.ru

Поступило 27.12.2013