

УДК 547.326 + 547.312 + 547.363

## ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ ЭТЕРИФИКАЦИИ ПО ЯМАГУЧИ В ПОДХОДАХ К ПРЕДШЕСТВЕННИКАМ АНАЛОГОВ ЭПОТИЛОНА D

© 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 18 марта 2019 г.

После доработки 28 мая 2019 г.

Принята к публикации 30 мая 2019 г.

Синтез и изучение свойств новых аналогов эпотилонов является одной из перспективных задач в поиске эффективных противораковых соединений. В продолжение наших работ по синтезу изостерных эпотилону D аналогов исследована реакция сочетания по Ямагучи синтезированных нами ранее хиральных блок-синтонов. Выявлены некоторые особенности протекания данной реакции, связанные с реакционной способностью и молекулярным строением вводимых в реакцию кислоты и спирта.

**Ключевые слова:** этерификация по Ямагучи, аналоги эпотилона D, смешанный ангидрид, побочный эфир.

**DOI:** 10.1134/S0514749219090179

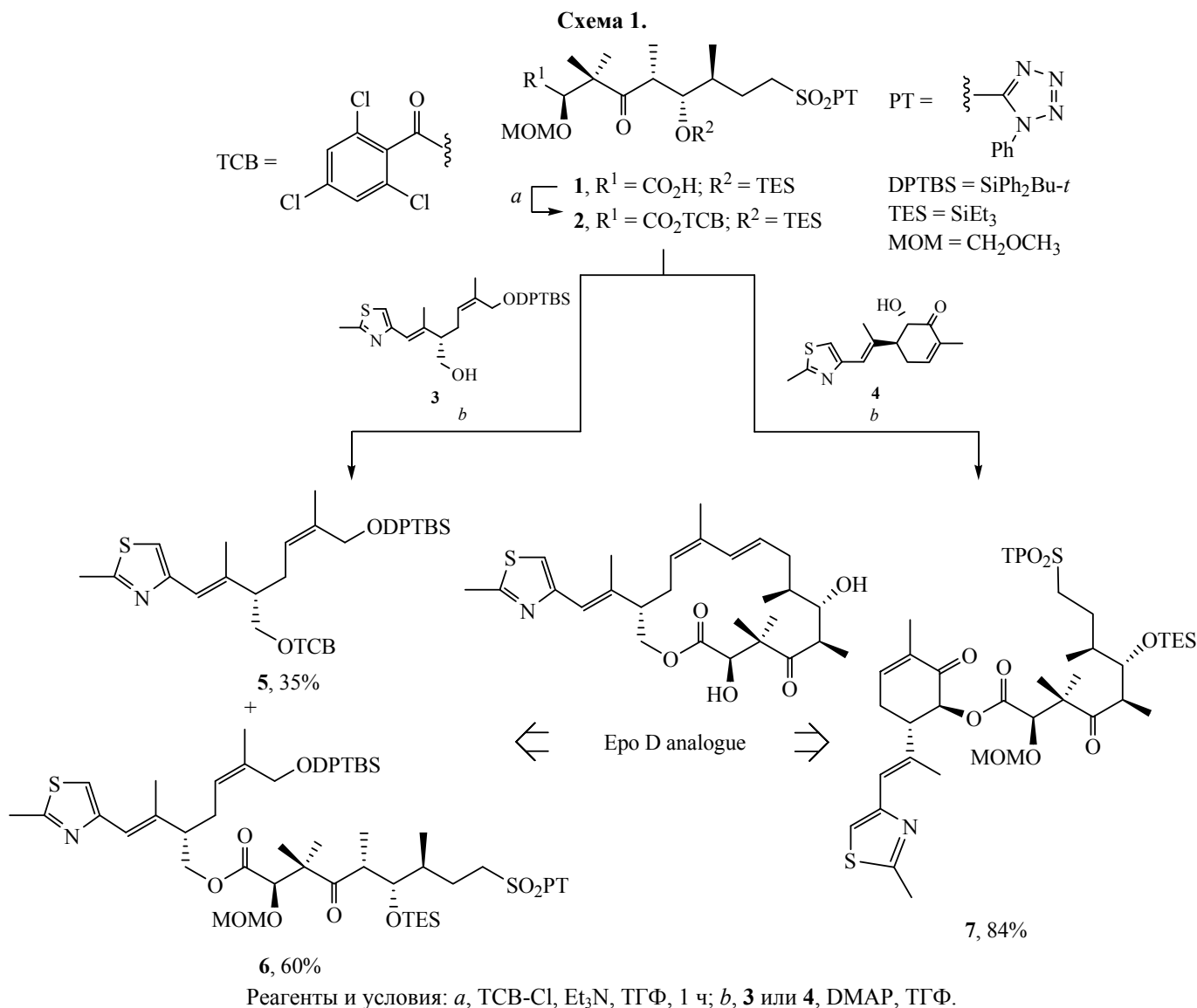
В подходах к синтезу новых аналогов эпотилона D (Еро D) [1] была исследована реакция межмолекулярной этерификации по Ямагучи кислоты **1** [2] со спиртосодержащими компонентами, представленными в ациклической **3** и циклической **4** формах [3]. Сочетание проводилось поэтапно по стандартной методике [4, 5]. Сначала кислоту **1** активировали реагентом Ямагучи в ТГФ в присутствии Et<sub>3</sub>N, затем в реакционную массу добавляли спирт и каталитическое количество 4-диметиламинопиридина. Ход реакции контролировали методом ТСХ.

При введении в реакцию первичного спирта **3** наблюдалось образование 2 продуктов (ТСХ). После стандартной обработки реакционной смеси через 3 ч с последующей очисткой на SiO<sub>2</sub> выделили целевое соединение **6** и побочный эфир **5** (схема 1). Что касается возможной причины образования продукта **5**, можно отметить следующее. По-видимому, взаимодействие промежуточного смешанного ангидрида **2** со спиртом **3** в данном случае протекает по 2 конкурентным путям с участием каждого из карбониллов смешанного

ангидрида, что, вероятно, связано с реакционной способностью и стерической доступностью карбониллов ангидрида **2** и гидроксильной группы спирта **3**. В результате наблюдается неконтролируемое образование побочного соединения **5**, при этом выход эфира **6** снижается. Этот факт следует учитывать при планировании работы с реагентом Ямагучи. Тем не менее выход целевого продукта **6** составил 60%, что весьма приемлемо с учетом особенностей данной реакции.

В случае вторичного спирта **4** реакция этерификации по Ямагучи протекала более селективно. В аналогичных условиях образование побочного эфира в ходе реакции не наблюдалось. Выход продукта сочетания **7** достиг 84% после очистки на SiO<sub>2</sub>.

Таким образом, в нашем примере вторичный спирт **4** оказался более предпочтительным для сочетания с кислотой **1** по Ямагучи. Реакция протекала без побочных процессов, приводя к ожидаемому сложному эфиру **7**. Первичный же спирт **3** оказался реакционноспособным и ко второй



компоненте промежуточного смешанного ангидрида **2** – трихлорбензоильному остатку, что вызвало конкурирующий процесс образования побочного эфира **5**. Согласно литературным данным, в промотируемые реагентом Ямагучи реакции этерификации кислот вовлечены исключительно вторичные спирты. Вероятно, возможности образования подобных соединению **5** побочных эфиров являются ограничивающим фактором использования в данной реакции первичных спиртов. Полученные блоки **6** и **7** будут в дальнейшем исследованы в подходах к целевым молекулам новых аналогов Epo D.

**Общая методика этерификации по Ямагучи.** К раствору 0.31 г (0.49 ммоль) кислоты **1** в 25 мл

ТГФ добавляли 0.14 мл (0.99 ммоль) Et<sub>3</sub>N и 0.08 мл (0.49 ммоль) 2,4,6-трихлорбензоилхлорида. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего последовательно добавляли раствор (0.49 ммоль) спирта **3** или **4** в 5 мл ТГФ и каталитическое количество DMAP. Через 3 ч реакционную массу декантировали, концентрировали на вакууме, очищали на SiO<sub>2</sub> методом колоночной хроматографии (элюент – 15%-ный EtOAc–петролейный эфир).

**(2*S*,4*Z*)-6-{{трет-Бутил(дифенил)силил}-окси}-5-метил-2-[(*E*)-1-метил-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)винил]гекс-4-ен-1-ил 2,4,6-трихлорбензоат (**5**).** Выход 0.12 г (35%). Светло-желтая жидкость, *R*<sub>f</sub> 0.74 (15%-ный EtOAc–петролейный

эфир),  $[\alpha]_D^{20}$   $-4.4$ , ( $c$  0.9,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2930, 2958, 2857, 1741, 1581, 1428, 1372, 1273, 1115, 822, 703, 504. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.04 с (9H), 1.81 с (3H), 1.93 с (3H), 1.99–2.12 м (2H), 2.53–2.57 м (1H), 2.70 с (3H), 4.17 д (2H,  $J$  2.0 Гц), 4.27–4.38 м (2H), 5.16–5.20 м (1H), 6.31 с (1H), 6.82 с (1H), 7.27 с (2H), 7.37–7.44 м (6H), 7.66–7.68 м (4H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 15.5, 19.1, 19.2, 21.3, 26.8, 27.8, 48.5, 62.5, 67.6, 115.1, 122.9, 127.6, 127.7, 129.6, 132.1, 132.5, 133.7, 135.6, 136.0, 136.5, 141.4, 152.1, 164.0, 164.4. Масс-спектр,  $m/z$ : 714  $[M + \text{H}]^+$ . Найдено, %: С 62.37; Н 5.53; Cl 14.83; N 1.89; S 4.37; Si 3.99.  $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{Cl}_3\text{NO}_3\text{SSi}$ . Вычислено, %: С 62.31; Н 5.65; Cl 14.91; N 1.96; S 4.50; Si 3.94.  $M$  713.23.

**(2S,4Z)-6-{{трет-Бутил(дифенил)силил}-окси}-5-метил-2-[(E)-1-метил-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)винил]гекс-4-ен-1-ил (2R,5R,6S,7S)-2-(метоксиметилокси)-3,3,5,5-тетраметил-4-оксо-9-[(1-фенил-1H-тетразол-5-ил)сульфонил]-6-[[триэтилсилил]окси]нонаноат (6).** Выход 0.33 г (60%). Светло-желтая жидкость,  $R_f$  0.28 (15%-ный EtOAc–петролейный эфир),  $[\alpha]_D^{20}$   $-2.3$ , ( $c$  1.13,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2958, 2934, 2878, 1744, 1696, 1499, 1464, 1341, 1153, 1112, 1045, 997, 741, 703, 504. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.59–0.67 м (6H), 0.95 т (9H,  $J$  8.0 Гц), 1.0 д (3H,  $J$  6.9 Гц), 1.04 с (9H), 1.07 с (3H), 1.08 д (3H,  $J$  7.0 Гц), 1.24 с (3H), 1.54–1.58 м (1H), 1.80 с (3H), 1.87 с (3H), 1.94–1.99 м (4H), 2.43–2.47 м (1H), 2.69 с (3H), 3.09–3.14 м (1H), 3.26 с (3H), 3.56–3.65 м (1H), 3.83–3.87 м (2H), 4.04–4.15 м (4H), 4.33 с (1H), 4.50 с (2H), 5.12–5.17 м (1H), 6.26 с (1H), 6.81 с (1H), 7.38–7.40 м (5H), 7.59–7.71 м (10H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 5.4, 7.1, 15.24, 16.4, 17.9, 19.2, 19.8, 21.2, 22.8, 23.0, 26.8, 27.8, 36.0, 45.1, 48.7, 51.0, 54.6, 56.5, 62.5, 66.2, 78.3, 80.4, 96.9, 115.1, 123.0, 125.0, 127.6, 129.6, 129.7, 131.4, 133.0, 133.7, 135.6, 136.4, 139.9, 152.8, 153.4, 164.3, 170.8, 216.6. Масс-спектр,  $m/z$ : 1116  $[M + \text{H}]^+$ . Найдено, %: С 62.55; Н 7.61; N 6.22; S 5.63; Si 5.10.  $\text{C}_{58}\text{H}_{83}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}_2\text{Si}_2$ . Вычислено, %: С 62.50; Н 7.51; N 6.28; S 5.75; Si 5.04.  $M$  1114.61.

**(1S,6S)-3-Метил-6-[(E)-1-метил-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)винил]-2-оксоциклогекс-3-ен-1-ил (2R,5R,6S,7S)-2-(метоксиметилокси)-3,3,5,7-тетраметил-4-оксо-9-[(1-фенил-1H-тетразол-5-ил)сульфонил]-6-[[триэтилсилил]окси]нонаноат (7).** Выход 0.36 г (84%). Светло-желтая жидкость,  $R_f$  0.80 (2.5%-ный MeOH– $\text{CHCl}_3$ ),  $[\alpha]_D^{20}$   $+8.4$ , ( $c$  0.46,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2957, 2935, 2878, 1749, 1696, 1497, 1462, 1341, 1153, 1045, 994, 738. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.59–0.66 м (6H), 0.95 т (9H,  $J$

8.0 Гц), 1.03 д (3H,  $J$  6.9 Гц), 1.19 с (3H), 1.24 д (3H,  $J$  7.0 Гц), 1.36 с (3H), 1.57–1.60 м (1H), 1.83 с (3H), 1.96–2.04 с (5H), 2.31–2.36 м (2H), 2.69 с (3H), 3.13–3.22 м (2H), 3.29 с (3H), 3.56–3.65 м (1H), 3.84–3.89 м (2H), 4.09–4.14 м (1H), 4.52 д (1H,  $J$  6.3 Гц), 4.66–4.77 м (2H), 6.41 с (1H), 6.74 с (1H), 6.91 с (1H), 7.60–7.72 м (5H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 5.4, 7.1, 14.6, 15.1, 15.7, 16.5, 18.0, 18.1, 19.2, 19.6, 22.8, 23.3, 30.6, 35.9, 45.3, 50.5, 50.9, 54.6, 56.7, 76.1, 78.5, 79.8, 96.2, 116.1, 122.5, 125.2, 129.7, 131.4, 133.1, 134.6, 143.9, 153.4, 170.1, 174.8, 182.3, 193.1, 218.1. Масс-спектр,  $m/z$ : 873  $[M + \text{H}]^+$ . Найдено, %: С 57.66; Н 7.17; N 7.89; S 7.47; Si 3.30.  $\text{C}_{42}\text{H}_{61}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}_2\text{Si}$ . Вычислено, %: С 57.84; Н 7.05; N 8.03; S 7.35; Si 3.22.  $M$  872.18.

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  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на спектрометре Bruker AM-300 [300 МГц ( $^1\text{H}$ )] и AM-500 [125 МГц ( $^{13}\text{C}$ )] (Германия) для растворов веществ в  $\text{CDCl}_3$ , 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).

#### 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. Valeev R.F., Bikzhanov R.F., Yagafarov N.Z., Miftakhov M.S. *Tetrahedron*. **2012**, *68*, 6868. doi 10.1016/j.tet.2012.06.020
2. 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
3. Валеев Р.Ф., Бикжанов Р.Ф., Мифтахов М.С. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 679. [Valeev R.F., Bikzhanov R.F., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 660.] doi 10.1134/S1070428015050139
4. Inanaga J., Kirata K., Saeki H., Katsuki T., Yamaguchi M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989. doi 10.1246/bcsj.52.1989
5. Cachoux F., Isarno T., Wartmann M., Altmann K. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7469. doi 10.1002/anie.200501760

## The Features of Coupling Step by Yamaguchi in the Synthetic Approaches to the Precursors of Epo D Analogues

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

*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences,  
450054, Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa, pr. Oktyabrya 71  
\*e-mail: rusl0@yandex.ru*

Received March 18, 2019; revised May 28, 2019; accepted May 30, 2019

The synthesis and investigation of new epothilone (Epo) analogues is one of the promising tasks in the search for effective anti-cancer compounds. In our approaches to the synthesis of Epo analogues, the intermolecular Yamaguchi reaction of early synthesized chiral acid with the alcohol containing component, presented in the acyclic and cyclic forms, was investigated. Some features of the course of this reaction associated with the reactivity and molecular structure of the acid and alcohol introduced into the reaction are revealed.

**Keywords:** Yamaguchi etherification, epothilone D analogues, mixed anhydride, side ether