УДК 547-326+547-312+547.363

СИНТЕЗ И ИЗОМЕРИЗАЦИЯ ВО ФРАГМЕНТЕ 2-МЕТИЛ-ЕНАЛЯ АЦИКЛИЧЕСКИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ В ПОДХОДАХ К 9,11-ДИЕНОВЫМ АНАЛОГАМ ЭПОТИЛОНОВ

© 2020 г. Р. Ф. Валеев*, Г. Р. Сунагатуллина, М. С. Мифтахов

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

Поступила в редакцию 20 февраля 2020 г.
После доработки 26 марта 2020 г.
Принята к публикации 30 марта 2020 г.

Этерификацией по Ямагучи (2*Z*,5*S*,6*E*)-5-(гидроксиметил)-2,6-диметил-7-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)гепта-2,6-диеналя с (2*R*,5*R*,6*S*,7*S*)-2-(метоксиметокси)-3,3,5,7-тетраметил-4-оксо-9-[(1-фенил-1*H*-тетразол-5-ил)сульфонил-6-[(триэтилсилил)окси]нонановой кислотой синтезирован ожидаемый ациклический сложный эфир. Обнаружена промотируемая кислотами и основаниями *Z*,*E*-изомеризация в фрагменте 2-метил-еналя предциклизационных предшественников.

Ключевые слова: этерификация по Ямагучи, реакция Джулиа-Кочински, 2-метил-еналь, изомеризация, аналоги эпотилона D.

DOI: 10.31857/S0514749220070034

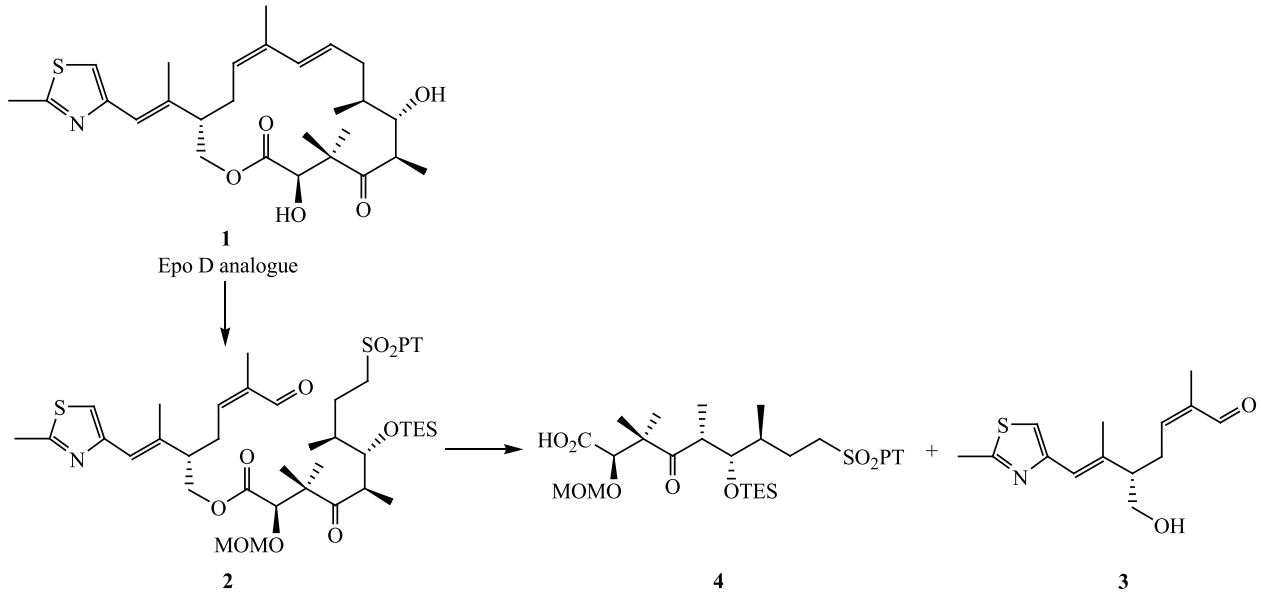
Синтез и изучение свойств модифицированных эпотилонов (Epo) является одним из перспективных направлений в поиске эффективных противораковых средств [1]. В продолжение работ по синтезу нового диенового типа аналога эпотилона D **1** [2] в данной статье мы приводим результаты предпринятых усилий в направлении к соединению **1** через ациклический блок **2** с его последующей внутримолекулярной реакцией по Джулиа–Кочински (J–K) [3] (схема 1). В свою очередь синтез соединения **2** запланировали осуществить этерификацией по Ямагучи [4] альдегидоспирта **3** с содержащим фенилтетразолсульфонильную группу кислотой **4** [5]. В подходах к альдегидной составляющей **3** полученный ранее TBS-блокированный спирт **5** [6] ввели в реакцию окисления системой $PhI(OAc)_2$–TEMPO и получили ожидаемый еналь **6** (схема 2).

Однако, последующая стадия деблокирования гидроксильной группы еналя **6** в MeOH–CH_2Cl_2 при катализе *p*-TSA протекала с изомеризацией C^2,C^3-*цис*-двойной связи. После колоночной хроматографии на SiO_2 были выделены *транс*-еналь **7** и промежуточный енол предположительной структуры **8**. Видимо, в этом случае возможна некоторая стабилизация структуры енола с образованием водородной связи. При этом соединение **8** полностью превращались в *транс*-еналь **7** при выдерживании в хлороформе в течение 48 ч. Очевидно, эта реакция катализируется содержащимся в $CHCl_3$ следовым количеством HCl.

Деблокирование спирта **6** действием тетрабутиламмонийфторида привело к аналогичному результату, а в случае использования ионообменных смол Amberlyst® в MeOH наряду с *транс*-еналем **7** было выделено устойчивое производное кетена диметилацеталя **9**.

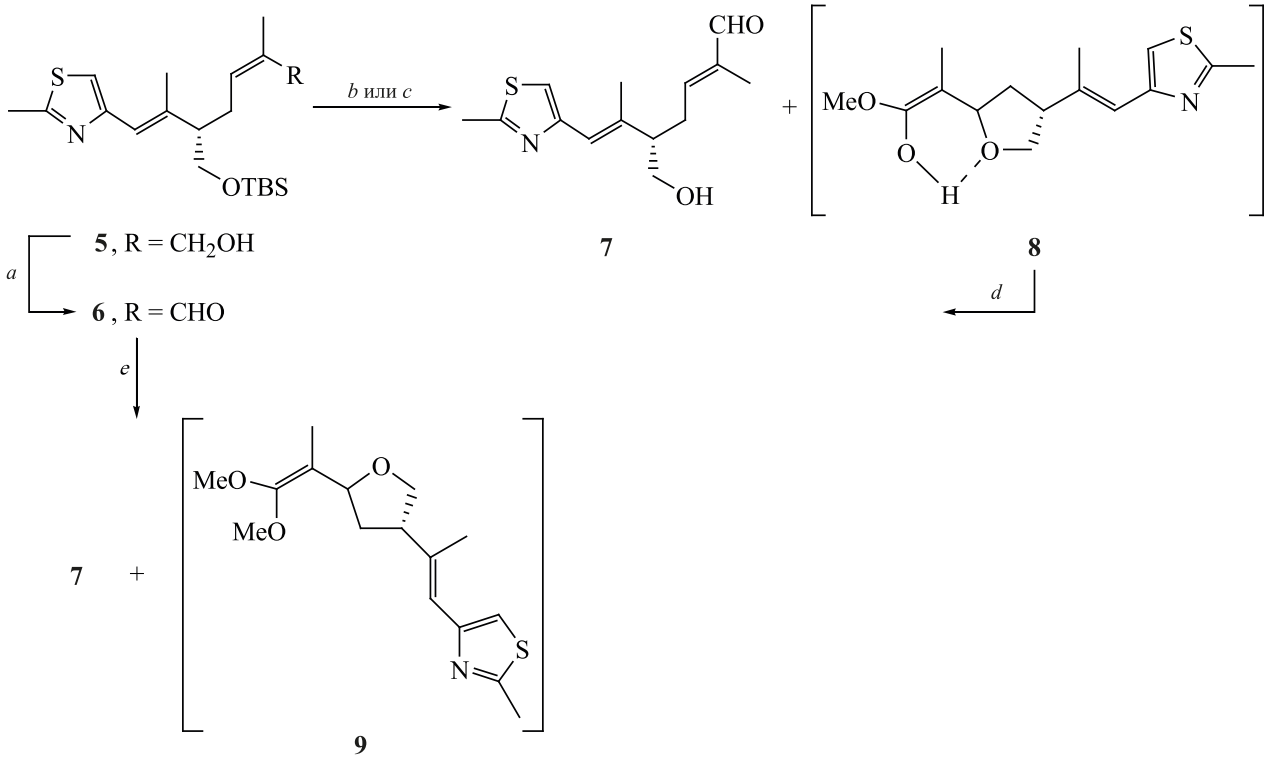
Далее мы изменили последовательность проведения реакций, проведя первоначально дебло-

Схема 1.



кирование гидроксильной группы в соединении **5**, а затем региоселективное окисление диола **10** (схема 3). В данном варианте процесс изомеризации протекал на стадии окисления с образованием неразделимой на SiO_2 смеси изомеров **7** и **11** в соотношении 1:1 (ЯМР ^{1}H) и промежуточного продукта предположительной структуры **12**, который также превращался в *транс*-изомер **7** в сре-

Схема 2.



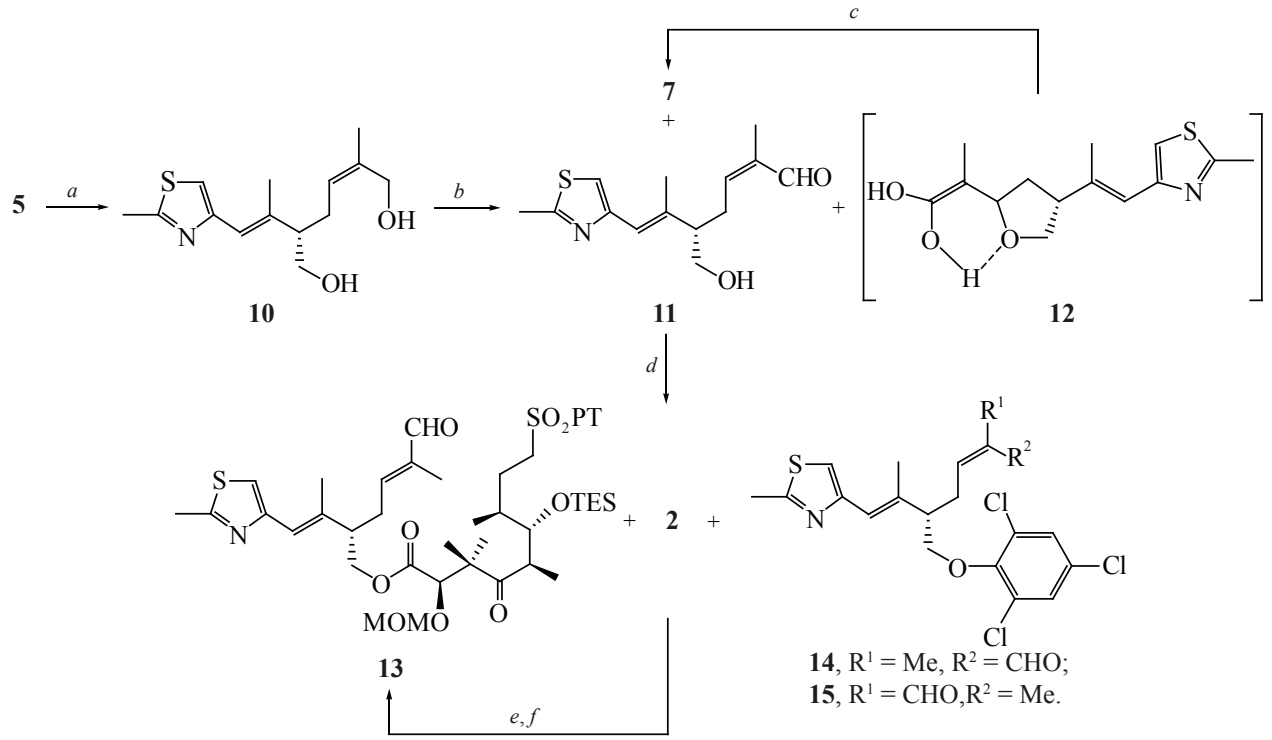
Реагенты и условия: *a*, TEMPO, $PhI(OAc)_2$, CH_2Cl_2, 92%; *b*, *p*-TSA, MeOH–CH_2Cl_2 (1:1); *c*, TBAF, THF; *d*, $CHCl_3$, 48 h; *e*, Amberlyst®, MeOH.

де хлороформа. Отнесения еналей **11** и **7** с *цис*- и *транс*-конфигурацией C^2–C^3 двойной связи сделано на основании данных спектров ЯМР ^{1}H по характерным различающимся сигналам альдегидных протонов. Так, сигнал альдегидного протона в случае цис- еналя **11** наблюдался при 10.1 м.д., в то время как у *транс*-изомера **7** – в более сильном поле при 9.4 м.д., что находится в соответствии с известными данными для сходных еналей [7].

На заключительном этапе выделенную после колоночной хроматографии смесь изомеров **7** и **11** сразу же ввели в реакцию сочетания по Ямагучи с кислотой **4**. В результате были получены соответствующие изомерные эфиры **2**, **13** и побочные продукты **14**, **15**, возможные в реакции Ямагучи при использовании первичных спиртов (схема 3). Все продукты оказались легко разделимы на SiO_2, и необходимый для целевого синтеза *цис*-изомер **2** был исследован во внутримолекулярной реакции по J–K. Испытав ряд условий [8], нам не удалось получить макроцикл. Металлорганические основания (LDA, Na-, K-HMDS) так же как и катализ диазабициклоундеценом (DBU) приводили лишь к изомеризации альдегидной части молекулы с образованием транс- изомера. По всей видимости протекающая в условиях J–K *Z*-*E*-изомеризация в енальной части **2** с образованием неблагоприятного для макроциклизации *E*-изомера и есть одна из причин, препятствующих процессу циклизации. Возможности альтернативных вариантов выхода к соединению **1** исследуется в настоящее время в нашей лаборатории.

Полученные результаты дают основание сделать вывод, что подход к макроциклизации по J–K имеет ряд ограничений, в особенности, если функциональная альдегидная группа находится в сопряжении с двойной связью. Данное обстоятельство в нашем случае способствует образованию интермедиатов, препятствующих процессу циклизации, а также изомеризации субстрата в стерически менее выгодный для циклизации побочный продукт.

Схема 3.



Реагенты и условия: *a*, *p*-TSA, MeOH–CH_2Cl_2 (1:1), 90%; *b*, TEMPO, $PhI(OAc)_2$, CH_2Cl_2; *c*, $CHCl_3$, 12 h; *d*, TCB-Cl, Et_3N, **4**, THF, 1 h; затем, **7** + **11**, DMAP, THF; *e*, KHMDS, THF, –78–20°C, 18%; *f*, DBU, CH2Cl2, 16 h, 64%.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовалось оборудование ЦКП «Химия» УфИХ РАН. ИК спектры записывали на спектрофотометре UR-20 в тонком слое или вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker AM-300 [300 МГц (^{1}H)] и AM-500 [125 МГц (^{13}C)] для растворов веществ в $CDCl_3$, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры сняты в этаноле на спектрометре Shimadzu LCMS-2010 EV. Для ТСХ анализа применяли хроматографические пластины Sorbfil (Россия). Для колоночной хроматографии применяли силикагель марки «Lancaster» (England). Оптическое вращение измерено на поляриметре «Perkin-Elmer 241 MC».

(2*Z*,5*S*,6*E*)-5-({[*трет*-Бутил(диметил)силил]-окси}метил)-2,6-диметил-7-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)гепта-2,6-диеналь (6). К перемешиваемому раствору спирта **5** (0.18 г, 0.47 ммоль) в 20 мл CH_2Cl_2 в атмосфере аргона добавляли $PhI(OAc)_2$ (0.21 г, 0.71 ммоль) и каталитическое количество TEMPO при 0°C. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем концентрировали на вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент 10%-ный EtOAc–петролейный эфир). Выход 0.16 г (92%). Светло-желтая жидкость, R_f 0.52 (25%-ный EtOAc–петролейный эфир), $[\alpha]_D^{20}$ +9.2 (*c* 2.02, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2954, 2928, 2857, 1678, 1472, 1253, 1109, 837, 776. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.04 с (6H), 0.88 с (9H), 1.75 с (3H), 2.01 с (3H), 2.41-2.50 м (1H), 2.70 с (3H), 2.71–2.76 м (1H), 2.89–3.04 м (1H), 3.60–3.66 м (1H), 3.72–3.77 м (1H), 6.36 с (1H), 6.53 т (1H, *J* 8.0 Гц), 6.88 с (1H), 10.16 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: –5.5, 16.5, 16.9, 18.2, 19.1, 25.8, 26.8, 52.1, 65.3, 115.1, 121.0, 136.6, 139.5, 147.7, 152.7, 164.5, 191.2. Масс-спектр, *m/z*: 381 [*M* + H]$^+$. Найдено, %: C 63.42; H 8.84; N 3.47; S 8.34; Si 7.52. $C_{20}H_{33}NO_2SSi$. Вычислено, %: C 63.28; H 8.76; N 3.69; S 8.45; Si 7.40. *M* 379.63.

Методики деблокирования гидроксильной группы еналя 6. *а*. К раствору альдегида **5** (0.11 г, 0.33 ммоль) в 20 мл смеси растворителей CH_2Cl_2–MeOH (1:1) добавляли *p*-TSA·H_2O (31.0 мг, 0.16 ммоль) при 0°C. Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем нейтрализовали добавлением $NaHCO_3$, фильтровали, концентрировали на вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент 50%-ный EtOAc–петролейный эфир). Выход **7** 43.2 мг (50%), выход **8** 19.2 мг (21%).

б. К раствору альдегида **5** (0.11 г, 0.33 ммоль) в тетрагидрофуране в атмосфере аргона добавляли эквимолярное количество тетрабутиламмоний фторида (TBAF) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавили водный раствор NaCl, экстрагировали EtOAc, экстракт сушили $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали на вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент 50%-ный EtOAc–петролейный эфир). Выход **7** 46.6 мг (54%), выход **8** 17.3 мг (18%).

в. К раствору альдегида **5** (0.11 г, 0.33 ммоль) в 20 мл MeOH добавляли 50 масс % Amberlyst®. Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем фильтровали, концентрировали на вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент 50%-ный EtOAc–петролейный эфир). Выход **7** 28.5 мг (33%), выход **9** 45.4 мг (45%).

(2*E*,5*S*,6*E*)-5-(Гидроксиметил)-2,6-диметил-7-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)гепта-2,6-диеналь (7). Светло-желтая жидкость, R_f 0.43 (EtOAc), $[\alpha]_D^{20}$ +1.5 (*c* 1.16, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3347, 2924, 1684, 1436, 1378, 1183, 1054. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.76 с (3H), 2.03 с (3H), 2.55–2.58 м (2H), 2.71 с (3H), 2.72–2.78 м (1H), 3.70–3.73 м (2H), 6.42 с (1H), 6.48 т (1H, *J* 8.0 Гц), 6.93 с (1H), 9.37 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 9.4, 16.0, 18.9, 29.2, 51.3, 64.0, 115.1, 115.7, 139.6, 140.3, 151.8, 159.7, 164.9, 195.1. Масс-спектр, *m/z*: 266 [*M* + H]$^+$. Найдено, %: C 63.18; H 7.11; N 5.14; S 12.14. $C_{14}H_{19}NO_2S$. Вычислено, %: C 63.36; H 7.22; N 5.28; S 12.08. *M* 265.37.

(1*E*)-1-Метокси-2-{(4*S*)-4-[(*E*)-1-метил-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)винил]тетрагидрофуран-2-ил}проп-1-ен-1-ол (8). Светло-желтая жидкость, R_f 0.53 (EtOAc). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.62 с (3H), 2.01 с (3H), 2.08–2.12 м (2H), 2.71 с (3H), 3.03–3.16 м (1H), 3.48 с (3H), 3.70–4.09 м (2H), 4.13–4.39 м (1H), 6.39 с (1H), 6.89 с (1H).

4-{(1*E*)-2-[(3*S*)-5-(2,2-Диметокси-1-метилвинил)тетрагидрофуран-3-ил]проп-1-ен-1-ил}-

2-метил-1,3-тиазол (9). Светло-желтая жидкость, R_f 0.6 (EtOAc), $[\alpha]_D^{20}$ +2.1, (*c* 1.04, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2921, 1440, 1375, 1180, 1012. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.89–1.02 м (3H), 1.60–1.96 м (2H), 2.04 с (3H), 2.71 с (3H), 2.92–3.11 м (1H), 3.36–3.45 м (6H), 3.60–3.73 м (1H), 3.94–4.04 м (1H), 4.24–4.37 м (1H), 6.39 с (1H), 6.88 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.:11.4, 18.5, 19.1, 41.1, 43.2, 56.5, 66.6, 67.3, 76.5, 114.9, 121.4, 139.1, 152.1, 152.8, 164.5. Масс-спектр, *m/z*: 310 $[M + H]^+$. Найдено, %: C 61.92; H 7.55; N 4.39; S 10.25. $C_{16}H_{23}NO_3S$. Вычислено, %: C 62.11; H 7.49; N 4.53; S 10.36. *M* 309.42.

(2*Z*,5*S*)-2-Метил-5-[(*E*)-1-метил-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)винил]гекс-2-ен-1,6-диол (10). К перемешиваемому раствору спирта **5** (0.2 г, 0.52 ммоль) в 20 мл смеси растворителей CH_2Cl_2–MeOH (1:1) добавляли *p*-TSA·H_2O (49.2 мг, 0.26 ммоль) при 0°C. Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем нейтрализовали добавлением $NaHCO_3$, фильтровали, концентрировали на вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент 50%-ный EtOAc–петролейный эфир). Выход **10** 0.13 г (90%). Светло-желтая жидкость, R_f 0.15 (EtOAc), $[\alpha]_D^{20}$ –1.5 (*c* 0.56, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3394, 2970, 2931, 2875, 1452, 1375, 1261, 1092, 802. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.80 с (3H, CH_3), 2.0 с (3H, CH_3), 2.34–2.42 м (3H, CH_2, CH), 2.69 с (3H, $CH_{3тиазол}$), 3.63–3.72 м (2H, CH_2OH), 4.06–4.14 м (2H, CH_2OH), 5.25–5.27 м (1H, =CH), 6.35 с (1H, =CH), 6.89 с (1H, $=CH_{тиазол}$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 15.5, 18.7, 20.2, 29.7, 53.5, 66.1, 66.4, 114.5, 120.6, 126.8, 131.3, 141.1, 151.7, 164.2. Масс-спектр, *m/z*: 268 $[M + H]^+$.

Методика окисления диола 10. К перемешиваемому раствору спирта **10** (0.12 г, 0.45 ммоль) в 20 мл CH_2Cl_2 в атмосфере аргона добавляли $PhI(OAc)_2$ (0.14 г, 0.45 ммоль) и каталитическое количество TEMPO при 0°C. Полученный раствор перемешивали при этой температуре в течение 4 ч, затем концентрировали на вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент 10%-ный EtOAc–петролейный эфир). Выход смеси соединений **7** и **11** 66.7 мг (56%), выход **12** 13.9 мг (11%).

(2*Z*,5*S*,6*E*)-5-(Гидроксиметил)-2,6-диметил-7-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)гепта-2,6-диналь (11). Светло-желтая жидкость, R_f 0.43 (EtOAc). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3347, 2924, 1684, 1436, 1378, 1183, 1054. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.75 с (3H), 2.03 с (3H), 2.51–2.58 м (2H), 2.70 с (3H), 2.74–2.83 м (1H), 3.66–3.73 м (2H), 6.41 с (1H), 6.48 т (1H, *J* 8.0 Гц), 6.92 с (1H), 10.13 с (1H).

2-{(4*R*)-4-[(*E*)-1-Метил-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)винил]тетрагидрофуран-2-ил}проп-1-ен-1,1-диол (12). Светло-желтая жидкость, R_f 0.50 (EtOAc). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.78 с (3H), 2.14 с (3H), 2.48–2.54 м (2H), 2.72 с (3H), 2.76–2.91 м (1H), 3.67–4.01 м (2H), 4.05–4.30 м (1H), 6.39 с (1H), 6.89 с (1H).

Общая методика этерификации по Ямагучи. К раствору 0.12 г (0.19 ммоль) кислоты **4** в 20 мл ТГФ добавили 0.05 мл (0.38 ммоль) Et_3N и 0.05 мл (0.19 ммоль) 2,4,6-трихлорбензоилхлорида. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего последовательно добавляли раствор 0.05 г (0.19 ммоль) смеси спиртов **7** и **11** в 5 мл THF и каталитическое количество DMAP. Через 3 ч реакционную массу декантировали, концентрировали на вакууме, очищали на SiO_2 методом колоночной хроматографии (элюент 15%-ный EtOAc–петролейный эфир).

(2*S*,4*Z*)-5-Метил-2-[(*E*)-1-метил-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)винил]-6-оксогекс-4-ен-1-ил (2*R*,5*R*,6*S*,7*S*)-2-(метоксиметокси)-3,3,5,7-тетраметил-4-окса-9-[(1-фенил-1*H*-тетразол-5-ил)сульфонил]-6-[(триэтилсилил)окси]наноат (2). Выход 46.8 мг (28%). Светло-желтая жидкость, R_f 0.32 (30%-ный EtOAc–петролейный эфир), $[\alpha]_D^{20}$ +3.8 (*c* 0.34, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2957, 2937, 2918, 1744, 1689, 1499, 1465, 1341, 1153, 1045, 922, 739. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.59–0.67 м (6H), 0.95 т (9H, *J* 7.7 Гц), 1.01 д (3H, *J* 6.8 Гц), 1.10 д (3H, *J* 6.8 Гц), 1.17 д (3H, *J* 5.3 Гц), 1.31 с (3H, *J* 7.8 Гц), 1.55–1.60 м (2H), 1.76 с (3H), 1.82–1.85 м (1H), 2.03 с (3H), 2.55–2.63 м (2H), 2.73–2.79 м (4H), 3.13–3.16 м (1H), 3.30 с (3H), 3.60–3.66 м (1H), 3.85–3.87 м (2H), 4.11–4.14 м (1H), 4.21–4.24 м (1H), 4.35–4.36 м (1H), 4.56 д (2H, *J* 3.0 Гц), 6.41–6.49 м (2H), 6.93 с (1H), 7.62–7.71 м (5H), 10.12 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 5.4, 7.1, 9.3, 15.7, 16.4, 17.9, 18.9, 20.1, 20.4, 22.6, 23.3, 29.6, 29.5, 36.3, 45.5, 47.8, 51.3, 54.9, 56.2, 66.4, 78.2, 80.6, 97.1, 116.1, 125.0, 129.6, 131.4,

133.1, 139.5, 149.3, 153.5, 165.6, 170.9, 194.6, 216.6. Масс-спектр, *m/z*: 875 $[M + H]^+$.

(2*S*,4*E*)-5-Метил-2-[(*E*)-1-метил-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)винил]-6-оксогекс-4-ен-1-ил (2*R*,5*R*,6*S*,7*S*)-2-(метоксиметокси)-3,3,5,7-тетраметил-4-окса-9-[(1-фенил-1*H*-тетразол-5-ил)сульфонил]-6-[(триэтилсилил)окси]нонаноат (13). Выход 61.9 мг (37%). Светло-желтая жидкость, R_f 0.22 (30%-ный EtOAc–петролейный эфир), $[\alpha]_D^{20}$ +1.6 (*c* 0.59, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2957, 2937, 2918, 1744, 1689, 1499, 1465, 1341, 1153, 1045, 922, 739. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.59–0.67 м (6H), 0.95 т (9H, *J* 7.7 Гц), 1.01 д (3H, *J* 6.8 Гц), 1.11 д (3H, *J* 6.8 Гц), 1.18 д (3H, *J* 5.3 Гц), 1.31 с (3H, *J* 7.8 Гц), 1.55–1.62 м (2H), 1.75 с (3H), 1.82–1.85 м (1H), 2.04 с (3H), 2.55–2.63 м (2H), 2.75–2.79 м (4H), 3.12–3.17 м (1H), 3.31 с (3H), 3.57–3.66 м (1H), 3.86–3.88 м (2H), 4.09–4.17 м (1H), 4.22–4.25 м (1H), 4.37–4.38 м (1H), 4.57 д (2H, *J* 3.0 Гц), 6.44–6.49 м (2H), 6.94 с (1H), 7.60–7.71 м (5H), 9.39 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 5.5, 7.1, 9.5, 15.9, 16.4, 17.9, 18.8, 20.3, 20.4, 22.8, 23.0, 29.4, 29.7, 36.2, 45.3, 47.8, 51.3, 54.7, 56.6, 66.1, 78.3, 80.6, 97.2, 115.9, 125.1, 129.8, 131.5, 133.1, 140.6, 150.6, 153.5, 165.6, 170.9, 195.0, 216.6. Масс-спектр, *m/z*: 875 $[M + H]^+$.

(2*S*,4*Z*)-5-Метил-2-[(*E*)-1-метил-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)винил]-6-оксагекс-4-ен-1-ил 2,4,6-трихлорбензоат (14). Выход 7.2 мг (8%). Светло-желтая жидкость, R_f 0.84 (30%-ный EtOAc–петролейный эфир), $[\alpha]_D^{20}$ –0.6 (*c* 0.32, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν, см$^{-1}$:2955, 2925, 1741, 1686, 1580, 1548, 1272, 1121. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.76 с (3H), 2.08 с (3H), 2.71 с (3H), 2.80–2.83 м (1H), 2.93–2.95 м (2H), 4.42–4.46 м (1H), 4.51–4.56 м (1H), 6.43–6.47 м (2H), 6.91 с (1H), 7.34 с (2H), 10.13 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 9.5, 16.0, 29.3, 29.7, 47.7, 67.5, 114.7, 115.8, 126.6, 128.1, 129.2, 132.6, 140.7, 150.3, 152.3, 156.7, 158.8, 164.0, 195.0. Масс-спектр, *m/z*: 474 $[M + H]^+$.

(2*S*,4*E*)-5-Метил-2-[(*E*)-1-метил-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)винил]-6-оксагекс-4-ен-1-ил 2,4,6-трихлорбензоат (15). Выход 10.8 мг (12%). Светло-желтая жидкость, R_f 0.73 (30%-ный EtOAc–петролейный эфир), $[\alpha]_D^{20}$ –2.4 (*c* 0.34, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2955, 2925, 1742, 1688, 1580, 1548, 1273, 1121. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.76 с (3H), 2.07 с (3H), 2.62–2.72 м (2H), 2.80 с (3H), 2.90–2.92 м (1H), 4.42–4.45 м (1H), 4.53–4.56 м (1H), 6.49–6.53 м (2H), 6.98 с (1H), 7.34 с (2H), 9.40 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 9.5, 16.0, 29.3, 29.7, 47.7, 67.5, 114.2, 115.8, 126.6, 128.1, 129.2, 132.6, 140.7, 150.3, 152.6, 156.7, 159.8, 164.0, 194.9. Масс-спектр, *m/z*: 474 $[M + H]^+$.

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 и № АААА-А20-120012090021-4.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cao Y.-N., Zheng L-Li, Wang D., Liang X.-X., Gao F., Zhou X.-L. *Eur. J. Med. Chem*. **2018**, *143*, 806–828. doi 10.1016/j.ejmech.2017.11.062
2. Valeev R.F., Sunagatullina G.R., Biglova R.Z. *Mendeleev Commun*. **2018**, *28*, 587–588. doi 10.1016/jmencom.2018.11.007
3. Jakubec P., Cockfield D.M., Dixon D.J. *J. Am. Chem. Soc*. **2009**, *46*, 16632–16633. doi 10.1021/ja908399s
4. Inanaga J., Kirata K., Saeki H., Katsuki T., Yamaguchi M. *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **1979**, *52*, 1989–1993. doi 10.1246/bcsj.52.1989
5. Валеев Р.Ф., Сунагатуллина Г.Р., Мифтахов М.С. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 1465–1468. [Valeev R.F., Sunagatullina G.R., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem*. **2019**, *55*, 1439–1441.] doi 10.1134/S1070428019090264
6. Valeev R.F., Bikzhanov R.F., Yagafarov N.Z., Miftakhov M.S. *Tetrahedron*. **2012**, *68*, 6868–6872. doi 10.1016/j.tet.2012.06.020
7. Dash U., Sengupta S., Sim T. *Eur. J. Org. Chem*. **2015**, 3963–3970. doi 10.1002/ejoc.201500380
8. Blakemore P.R., Ho D.K.H., Nap W.M. *Org. Biomol. Chem*. **2005**, *3*, 1365–1368. doi 10.1039/B500713E

Synthesis and Isomerization in a Fragment of Terminal 2-Methyl-Enal Acyclic Precursors of Epothilone 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 February 20, 2020; revised March 26, 2020; accepted March 30, 2020

Yamaguchi esterification of (2*Z*,5*S*,6*E*)-5-(hydroxymethyl)-2,6-dimethyl-7-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)hepta-2,6-dienal with (2*R*,5*R*,6*S*,7*S*)-2-(methoxymethoxy)-3,3,5,7-tetramethyl-4-oxo-9-[(1-phenyl-1*H*-tetrazol-5-yl)-sulfonyl-6-[(triethylsilyl)hydroxy]nonanoic acid, the expected acyclic ester is synthesized. The *Z*,*E*-isomerization promoted by acids and bases was detected in the 2-methyl-enal fragment of precyclization precursors.

Keywords: Yamaguchi etherification, Julia–Kochiensky reaction, 2-methyl-enal, isomerization, epothilone D analogues